



Obat-Obat Penting

KHASIAT, PENGGUNAAN, DAN
EFEK-EFEK SAMPINGNYA

**EDISI KE 7 CETAKAN PERTAMA
LENGKAP DENGAN OBAT-OBAT TERBARU**



Drs. Tan Hoan Tjay & Drs. Kirana Rahardja

OBAT-OBAT PENTING

Edisi 7

Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya

Edisi Ketujuh Cetakan Pertama
Lengkap dengan obat-obat terbaru

Sanksi Pelanggaran Pasal 72
Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002
tentang HAK CIPTA

1. Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 Ayat (1) atau Pasal 49 Ayat (1) dan Ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada Ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

OBAT-OBAT PENTING

Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya

DRS. TAN HOAN TJAY &
DRS. KIRANA RAHARDJA

EDISI KETUJUH
Cetakan Pertama

PENERBIT PT ELEX MEDIA KOMPUTINDO



OBAT-OBAT PENTING

Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya

DRS. TAN HOAN TJAY & DRS. KIRANA RAHARDJA

© 2015 DRS. TAN HOAN TJAY & DRS. KIRANA RAHARDJA

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Diterbitkan pertama kali oleh Penerbit PT Elex Media Komputindo

Kelompok Gramedia – Jakarta

Anggota IKAPI, Jakarta

ID : 170150945

ISBN : 978-602-02-6480-6

Edisi ke-I Cetakan pertama Jan. 1964
 Cetakan kedua Des. 1964

Edisi ke-II Cetakan pertama Des. 1968
 Cetakan kedua Feb. 1972
 Cetakan ketiga Okt. 1975

Edisi ke-III Cetakan pertama Okt. 1979

Edisi ke-IV Cetakan pertama Jan. 1986
 Cetakan kedua Jan. 1991

Edisi ke-V Cetakan pertama Maret 2002
 Cetakan kedua Desember 2002

Edisi ke-VI Cetakan pertama Agustus 2007
 Cetakan kedua Juni 2008
 Cetakan ketiga April 2013

Edisi ke-VII Cetakan pertama Juni 2015

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

Dicetak oleh Percetakan PT Gramedia, Jakarta
Isi diluar tanggung jawab Percetakan

*Untuk Keluarga-keluarga kami
dan
sebagai Kenangan pada orang tua kami.*

DAFTAR ISI

Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek sampingnya Edisi ketujuh

| | |
|--|------------|
| Kata Pendahuluan pada Edisi Ketujuh | viii |
| Singkatan-Singkatan | x |
| Seksi I: Farmakologi Umum | 1 |
| Bab 1. Dasar-Dasar Umum | 3 |
| Bab 2. Aspek-Aspek Biofarmasi | 7 |
| Bab 3. Prinsip-Prinsip Farmakokinetika | 17 |
| Bab 4. Prinsip-Prinsip Farmakodinamika | 32 |
| Seksi II: Kemoterapeutika | 61 |
| Bab 5. Antibiotika | 71 |
| Bab 6. Antimikotika | 98 |
| Bab 7. Virustatika | 112 |
| Bab 8. Sulfonamida dan Kuinolon-Kuinolon | 137 |
| Bab 9. Tuberkulostatika | 154 |
| Bab 10. Leprostatika | 165 |
| Bab 11. Obat-Obat Malaria | 171 |
| Bab 12. Obat-Obat Amebiasis dan Penyakit Menular Seksual | 189 |
| Bab 13. Antelmintika | 200 |
| Bab 14. Sitostatika | 211 |
| Bab 15. Antiseptika dan Desinfektansia | 250 |
| Seksi III: Obat Gangguan Saluran Cerna | 265 |
| Bab 16. Obat-Obat Lambung | 271 |
| Bab 17. Antiemetika | 287 |
| Bab 18. Obat-Obat Diare | 294 |
| Bab 19. Laksansia | 305 |
| Seksi IV: Obat Susunan Saraf Pusat | 315 |
| Bab 20. Analgetika perifer | 317 |
| Bab 21. Analgetika Antiradang dan Obat-Obat Rema | 327 |
| Bab 22. Analgetika Narkotik | 354 |
| Bab 23. Drugs | 362 |
| Bab 24. Sedativa dan Hipnotika | 386 |
| Bab 25. Anestetika Umum | 404 |
| Bab 26. Anestetika Lokal | 410 |
| Bab 27. Antiepileptika | 418 |
| Bab 28. Obat-Obat Parkinson dan Demensia | 432 |
| Bab 29. Antipsikotika | 451 |
| Bab 30. Antidepresiva | 464 |

| | |
|--|------------|
| Seksi V: Obat Sistem Saraf Otonom | 483 |
| Bab 31. Adrenergika, dan Adrenolitik, Anoreksansia | 488 |
| Bab 32. Kolinergika dan Antikolinergika | 508 |
| Seksi VI: Jantung, Pembuluh dan Darah | 519 |
| Bab 33. Diuretika | 522 |
| Bab 34. Vasodilator | 532 |
| Bab 35. Antihipertensiva | 541 |
| Bab 36. Antilipemika | 571 |
| Bab 37. Obat-Obat Jantung | 587 |
| 1. Kardiotonika | 600 |
| 2. Obat-Obat Angina Pectoris | 604 |
| 3. Antiaritmika | 608 |
| Bab 38. Antitrombotika | 612 |
| Bab 39. Hemopoetika | 628 |
| Seksi VII: Saluran Pernapasan | 641 |
| Bab 40. Obat Asma dan COPD | 643 |
| Bab 41. Obat-Obat Batuk | 665 |
| Seksi VIII: Hormon-Hormon | 673 |
| Bab 42. Hormon-Hormon Hipofisis | 675 |
| Bab 43. Hormon-Hormon Pria | 688 |
| Bab 44. Hormon-Hormon Wanita | 699 |
| Bab 45. Antikonseptiva | 718 |
| Bab 46. ACTH dan Kortikosteroida | 730 |
| Bab 47. Insulin dan Antidiabetika Oral | 744 |
| Bab 48. Tiroksin dan Tiroistatika | 769 |
| Seksi IX: Lain-Lain | 779 |
| Bab 49. Dasar-Dasar Immunologi | 780 |
| Bab 50. Vaksin dan Immunoglobulin | 802 |
| Bab 51. Antihistaminika | 820 |
| Bab 52. Obat-Obat Migrain | 835 |
| Bab 53. Vitamin dan Mineral | 844 |
| Bab 54. Dasar-Dasar Diet Sehat | 880 |
| Seksi X: Lampiran | 903 |
| A. Obat-Obat Selama Kehamilan dan Laktasi | 904 |
| B. Daftar Dosis Lazim (per Oral) | 910 |
| Seksi XI: Struktur Kimia | 920 |
| Indeks | 987 |

KATA PENDAHULUAN PADA EDISI KETUJUH

Lebih dari 6 tahun telah lewat sejak diterbitkannya Edisi ke-6 buku ini. Telah banyak perkembangan baru khususnya di bidang farmakoterapi seperti di bidang farmakogenetika (variasi profil genetik DNA), tumorgenetika, molecularly targeted therapy dan sel batang (sel punca, stemcell) untuk terapi regeneratif. Di samping topik-topik tersebut yang akan dibahas dalam edisi ke-7 ini, juga akan diuraikan perkembangan obat-obat sintetik mutakhir yang dibuat dengan meniru zat-zat tubuh (alamiah, immunoglobulin) melalui cara-cara bioteknik rekombinan. Senyawa-senyawa yang disebut Biologicals (gen terapi) ini, termasuk sitokin-sitokin, zat-zat pemblokir Tumor Necrosis Factor (TNF), interferon, penghambat interleukin dan perintang tirosinkinase serta monoklonal antibodies (MOABs) yang memiliki kekhususan (specificity) tinggi. Pada dekade terakhir ini, Biological Response Modifier (BRM) atau imunomodulator semakin banyak disintesa (Humira, Remicade). Unsur-unsur tersebut memegang peranan penting dalam penanganan penyakit akibat reaksi kekebalan (auto-imun), dimana limfo-T dan NK-cells menyerang jaringan dan organ tubuh sendiri, seperti penyakit rema, diabetes tipe-I, MS (multiple sclerosis), jenis-jenis neoplasma (kanker) dan SLE (Systemic Lupus Erythematodes).

Pada delapan tahun terakhir, telah dikembangkan obat-obat kanker baru seperti temsirolimus dan sunitinib untuk pengobatan kanker ginjal terminal dan lapatinib untuk pengobatan kanker payudara lanjut. Sitostatika baru dengan mekanisme kerja yang berlainan adalah tirosin kinase inhibitor, topoisomerase inhibitor (irinotecan, etoposida) dan zat-zat antimetabolit (gemsitabin).

Akan disinggung pula masalah tumor markers (penanda tumor), terapi ortomolekular, termasuk peranan free radicals dan anti-oksidansia, serta peranan senyawa prostaglandin dan leukotrien pada gejala peradangan dan nyeri. Dalam topik geriatri akan diuraikan bahaya efek samping obat-obat tertentu bagi para lansia sehubungan dengan perubahan metabolisme, homeostasis, degenerasi organ-organ dan komorbiditas dengan konsekuensi polifarmasi.

Edisi ke-7 ini adalah pembaharuan dari Edisi ke-6, khususnya di dalam bidang farmakoterapi dan farmakodinami berdasarkan perkembangan baru di bidang-bidang tersebut sampai dengan tahun 2013-2014. Edisi ke-7 ini dilengkapi dengan obat-obat baru khususnya obat-obat kanker. Obat-obat lama yang saat ini masih digunakan, tetap dipertahankan demi kelengkapan buku ini.

Dalam edisi baru ini ada beberapa perubahan dalam susunan buku. Untuk kepustakaan yang tercantum di akhir tiap bab, hanya referensi dari tahun 2000 ke atas yang dicantumkan. Referensi baru disisipkan di dalam teks.

Untuk memperjelas uraian, di beberapa bab telah ditambahkan diagram-diagram dan skema-skema tertentu. Semua rumus-rumus bangun telah digabungkan di dalam Seksi XI buku ini.

Seperti edisi-edisi sebelumnya, buku ini ditulis oleh Drs. H.T. Tan dan Drs. Kirana Rahardja. Hanya sangat menyesal bahwa sebelum edisi ini selesai, Drs. Tan tutup usia dalam tahun 2013.

Sebagai penutup, kami mengucapkan terima kasih kepada Dr. Togas Tulandi M.D. Professor of Obstetric & Gynecology dari

McGill University, Montreal, Canada, yang telah meneliti beberapa bagian yang berhubungan dengan bidangnya. Terima kasih juga kami sampaikan kepada Sdri Cindy Parwono BA yang seperti edisi-edisi terdahulu, telah membuat design untuk cover buku ini. Selanjutnya penghargaan kami sampaikan kepada Krisnawan K. Rahardja MSc., yang telah sangat banyak membantu

dalam penyusunan buku dan ilustrasi melalui computer.

Akhirnya kami juga mengucapkan terima kasih kepada para editor dan staf produksi P.T. Gramedia Elex Media untuk dukungan profesionalnya.

Penulis-penulis,
Jakarta-Rhoon/Holland
Akhir 2014

A. SINGKATAN ISTILAH LATIN DAN PENJELASANNYA

| Singkatan | | Penjelasan |
|-----------------|------------------------|---------------------------------|
| A. | | |
| a, aa | ana | masing-masing |
| a.c. | ante coenam | sebelum makan |
| a.d. | auri dextrae | telinga kanan |
| a.h. | alternis horis | tiap selang 1 jam |
| a.l. | auri laevae | telinga kiri |
| a.m. | anti meridiem | pagi hari |
| a.p. | ante prandium | sebelum makan |
| aa p. aeq. | ana partes aequales | dari masing2 jumlah/bagian sama |
| abs. febr. | absente febre | bila tidak demam |
| accur. | accurate | cermat |
| ad | ad | sampai |
| ad 2 vic. | ad duas vices | dalam/untuk dua kali |
| ad aur. | ad aurem | pada telinga |
| ad chart. perg. | ad chartam pergameneam | dalam kertas perkamen |
| ad hum. | ad humectandum | untuk membasahkan |
| ad infl. | ad inflandum | untuk disemprotkan |
| ad libit. | ad libitum | sesukanya |
| ad scatul. | ad scatulam | dalam dus |
| ad us. ext. | ad usum externum | obat luar/utk pemakaian luar |
| ad us. int. | ad usum internum | obat dalam/utk pemakaian dalam |
| ad us. prop. | ad usum proprium | untuk pemakaian sendiri |
| ad vitr. fusc. | ad vitrum fuscum | dalam botol coklat |
| add. | adde | tambahkan |
| adh. | adhibere | gunakan |
| ads. febr. | adsante febre | di waktu demam |
| aeq. | aequalis | sama |
| aequab. | aequabilis | rata |
| aff. | affunde | dituangkan/ditambahkan |
| aggred. febr. | aggrediente febre | di waktu demam |
| agit. | agitatio | kocok |
| alt. h. | alternis horis | tiap selang 1 jam |
| alt. hor. | alternis horis | tiap selang 1 jam |
| altern. d. | alternis die | tiap selang 1 hari |
| amb. | ambo | ke-dua2nya |
| ante | ante | sebelum |
| applic. | applicatur | digunakan |
| apt. | aptus | cocok |
| aq. coct. | aqua cocta | air matang |
| aq. cois. | aqua communis | air biasa |
| aq. comm. | aqua communis | air biasa |
| aq. dest. | aqua distillata | air suling |
| aur. | auris | telinga |
| aurist. | auristillae | obat tetes telinga |

B.

| | | |
|----------|------------|-----------------|
| b. | bis | dua kali |
| b. in d. | bis in die | dua kali sehari |
| b.d.d. | bis de die | dua kali sehari |
| bid. | biduum | waktu dua hari |

C.

| | | |
|------------------------|--------------------|---------------------|
| c | cum | dengan |
| c., cochl. | cochlear | sendok makan |
| c.m. | cras mane | besok pagi |
| c.n. | cras nocte | besok malam |
| c.th | cochlear thea | sendok teh |
| c.v. | cras vespere | besok sore |
| cal. | calore | oleh panas |
| calef. | calefac | panaskan |
| calid. | calidus | panas |
| caut. | caute | hati-hati |
| cav. | cave | perhatian! |
| charta | charta | kertas |
| chart. par. | charta paraffinata | kertas parafin |
| citiss. | citissime | sangat segera |
| cito | cito | segera |
| claud. | claudere | tutup |
| clysm. | clysmata | klisma (obat pompa) |
| co., comp., cps., cpt. | compositus | majemuk |
| cochl. | cochlear | sendok makan |
| cochleat. | cochleatim | sendok demi sendok |
| cois., comm. | communis | biasa |
| collut. | collutio | obat cuci mulut |
| collyr. | collyrium | obat cuci mata |
| conc. | concentratus | pekat |
| concus. | concussus | kocok |
| consp. | consperge | taburkan |
| cont. | continuo | terus-menerus |
| coq. | coque | masak |
| cor. | cordis | jantung |
| crast. | crastinus | hari esok |

D.

| | | |
|------------|----------------|----------------------------|
| d. | da | berikan |
| d. in 2plo | da in duplo | berikan dua kali jumlahnya |
| d. in dim. | da in dimidio | berikan setengahnya |
| d. secund. | diebus secundi | hari kedua |
| d. seq. | die sequente | hari berikutnya |
| d.c. | durante coenam | pada waktu makan |
| d.c. form. | da cum formula | berikan dengan resepnya |
| d.d. | de die | tiap hari |
| d.s. | da signa | berikan dan tulis |

| | | |
|------------------|---------------------------|------------------------------|
| d.t.d. | da tales doses | berikan dalam dosis demikian |
| dep. | depuratus | murni |
| des. | desodoratus | tidak berbau |
| desinf. | desinfectans | desinfeksi |
| det. | detur | diberikan |
| dext. | dexter | kanan |
| dieb. alt. | diebus alternis | tiap 1 hari berikutnya |
| dil. | dilutus, dilutio | diencerkan, pengenceran |
| dim. | dimidius | setengah |
| disp. | dispensa | berikan |
| div. in p. aeq. | divide in partes aequalis | bagi dalam bagian2 yg sama |
| dup.; dupl.; dx. | duplex | dua kali |
| E. | | |
| e.c. | enteric coated | bersalut enterik |
| emet. | emeticum | obat muntah |
| empl. | emplastrum | plester |
| emuls. | emulsum | emuls |
| enem. | enema | lavemen, klisma, obat pompa |
| epith. | epithema | obat kompres |
| exhib. | exhibe | berikan |
| ext. ut. | externe utendum | pemakaian sbg obat luar |
| extemp. | extempore | pada saat itu juga |
| F. | | |
| f. | fac, fiat, fiant | buat, dibuat |
| f. l. a. | fac lege artis | buatlah sesuai aturan |
| febr. dur. | febre durante | di waktu demam |
| filtr. | filtra, filtretur | saring |
| form. | formula | susunan |
| frig. | frigidus | dingin |
| G. | | |
| garg. | gargarisma | obat kumur |
| gtt. | gutta | tetes |
| gutt. ad aur. | guttae ad aures | tetes telinga |
| H. | | |
| h. | hora | jam |
| h. u. spat. | horae unius spatio | setelah satu jam |
| h. X mat. | hora decima matutina | jam 10 pagi |
| h.m. | hora matutina | pagi hari |
| h.s. | hora somni | waktu tidur |
| h.v. | hora vespertina | malam hari |
| haust. | haustus | diminum sekaligus |
| her. praescr. | heri praescriptus | resep kemaren |
| hor. interm. | horis intermediis | di antara 2 jam |
| hui. form. | huius formulae | dari resep ini |

| | | |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| I. | | |
| i.c. | inter cibos | di antara waktu makan |
| i.m. | intramuskular | di dalam otot |
| i.m.m. | in mane medici | berikan pada dokter/dl tangan dokter |
| i.o.d. | in oculo dextro | pada mata kanan |
| i.o.s. | in oculo sinistro | pada mata kiri |
| in 2 vic. | in duabus vicibus | dalam dua kali |
| inj. | injectio | suntikan |
| instill. | instilla | teteskan |
| inter.; int. | inter | antara |
| interd. | interdum | sewaktu-waktu |
| intr. d. sum. | intra diem sumendum | digunakan dalam satu hari |
| iter. | iteretur | untuk diulang |
| iter. | iteratio | ulangan |
| i.v. | intravena | |
| J. | | |
| jej. | jejune | puasa |
| L. | | |
| l.a. | lege artis | menurut aturan |
| lag. gutt. | lagna guttatoria | botol tetes |
| lav. ophth. | lavementum ophthalmicum | larutan pencuci mata |
| lin. | linimentum | obat gosok |
| liq. | liquor | cairan |
| liq. | liquidus | larutan |
| loc. | locus | tempat |
| loc. aeg. | locus aeger | tempat yang sakit |
| loc. dol. | locus dolens | tempat yang nyeri |
| lot. | lotio | pembasuh/obat cuci |
| M. | | |
| m. | misce | campurkan |
| m. et v. | mane et vespere | pagi dan malam |
| m.d.s. | misce da signa | campurkan, berikan, tandai |
| m.f. | misce fac | campur dan buat |
| m.f.pulv. | misce, fac pulveres | campurkan, buat puder |
| m.i. | mihi ipsi | untuk saya sendiri |
| m.p. | mane primo | pagi-pagi sekali |
| m.p. | modo prescripto | seperti yang tertulis |
| man. | mane | pagi hari |
| mixt. | mixtura | campuran |
| mod. praescr. | modo praescripto | sesuai aturan |
| N. | | |
| n. | nocte | malam hari |
| n. dt.; ndt; ne det. | ne detur | tidak diberikan |
| N.I. | ne iteretur | tidak boleh diulang |

| | | |
|----------------|---------------------------|---------------------------|
| narist. | naristillae | obat tetes hidung |
| ne iter | ne iteretur | jangan diulang |
| neb.; nebul. | nebula | obat semprot |
| noct. | nocte | malam hari |
| non rep. | non repetatur | jangan diulang |
| O. | | |
| o. 1/4 h. | omni quarta hora | tiap seperempat jam |
| o. alt. hor. | omni alternis horis | tiap selang 1 jam |
| o.b.h. | omni bihorio | tiap 2 jam |
| o.b.h.c. | omni bihorio cochlear | tiap 2 jam 1 sendok makan |
| o.d. | oculus dexter | mata kanan |
| o.d.s. | oculus dexter et sinister | mata kanan dan kiri |
| o.h. | omni hora | tiap jam |
| o.m. | omni mane | tiap pagi |
| o.n. | omni nocte | tiap malam |
| o.s. | oculus sinister | mata kiri |
| o.u. | oculus uterque | kedua mata |
| oc. | oculus | mata |
| oculent. | oculentum | salep mata |
| omn. bid. | omni biduum | tiap 2 hari |
| os; oris | oris | mulut |
| P. | | |
| p. aeq. | partes aequales | bagian sama |
| p. d. sing. | pro dosi singulari | untuk satu dosis |
| P. l. M. | periculum in mora | bahaya bila ditunda |
| p. r. n. | pro re nata | bila diperlukan |
| p.c. | post coenam | setelah makan |
| p.m. | post meridiem | sore |
| part. dol. | parte dolente | pada bagian yang sakit |
| past. dentifr. | pasta dentifricia | pasta gigi |
| per bid. | per biduum | dalam 2 hari |
| per trid. | per triduum | dalam 3 hari |
| per vic. | per vices | sebagian-sebagian |
| per. in mor. | periculum in mora | bahaya bila tertunda |
| p.i. | pro injectio | untuk suntikan |
| pon. aur. | pone aurum | di belakang telinga |
| pond. | pondus | timbangan/berat |
| pot. | potio | minuman |
| pp., praec. | praecipitatus | endapan |
| prand. | prandium | sarapan pagi |
| pulv. | pulvis | serbuk |
| pulv. adsp. | pulvis adspersorius | serbuk tabur |
| pulv. subt. | pulvis subtilis | serbuk halus |
| purg. | purgativus | obat kuras |
| pyx. | pyxis | dus |

Q.

| | | |
|--------|------------------------|---------------------|
| q. | quantitas | jumlah |
| q. dx. | quantitas duplex | 2 kali banyaknya |
| q. h. | quaque hora | tiap jam |
| q.d.d. | quater de die | 4 kali sehari |
| q.l. | quantum libet | banyaknya sesukanya |
| q.pl. | quantum placet | jumlah sesukanya |
| q.s. | quantum satis/sufficit | secukupnya |
| q.v. | quantum vis | banyaknya sesukanya |

R.

| | | |
|---------------|------------------|---------------------------|
| R. Rp., Rcp. | Recipe | ambil |
| rec. | recens | segar |
| rec. par. | recenter paratus | dibuat pada saat itu juga |
| reiter. | reiteretur | diulang kembali |
| rem. | remanentia | sisa |
| renov. semel. | renovetur semel | diulang 1 kali |
| rep. | repetatur | untuk diulang |

S.

| | | |
|----------------|------------------------|----------------------|
| s. | signa | tandai/tulis |
| s.d.d. | semel de die | sekali sehari |
| s.n.s. | si necesse sit | bila diperlukan |
| s.o.s. | si opus sit | bila diperlukan |
| s.q. | sufficiente quantitate | dengan secukupnya |
| scat. | scatula | dus |
| se necess. sit | si necesse sit | bila perlu |
| sec. | secundo | kedua |
| semel. | semel. | satu kali |
| semih. | semihora | 1/2 jam |
| septim. | septimana | 1 minggu |
| sesqui | sesqui | satu setengah |
| si op. sit | si opus sit | bila perlu |
| sig. | signa | tulis |
| sin. | sine | tanpa |
| sine confect. | sine confectione | tanpa etiket aslinya |
| sing. | singulorum | dari tiap |
| sing. auror. | singulis auroris | tiap pagi |
| s.k. | subkutan | di bawah kulit |
| sol., solut. | solutio | larutan |
| solv. | solve | larutkan |
| stat. | statim | segera |
| steril. | sterilisatus | steril |
| subt. | subtilis | halus, tipis |
| sum. | sume, sumatur | ambillah |
| supr. | supra | di atas |

T.

| | | |
|-----------|------------------|-----------------------|
| t.d.d. | ter de die | tiga kali sehari |
| t.d.s. | ter die sumendus | dipakai 3 kali sehari |
| ter d. d. | ter de die | tiga kali sehari |
| ter in d. | ter in die | tiga kali sehari |
| troch. | trochiscus | tablet hisap |
| tuss. | tussis | batuk |

U.

| | | |
|--------------|--------------------|---------------------------------|
| u.a. | usus ante | seperti terdahulu |
| u.c. | usus cognitus | cara pakai diketahui |
| u.e. | usus externus | (penggunaan sebagai) obat luar |
| u.i. | usus internus | (penggunaan sebagai) obat dalam |
| u.n. | usus notus | cara pakai diketahui |
| u.p. | usus propius | untuk dipakai sendiri |
| ult. prescr. | ultimo prescriptus | resep terakhir |
| ung. | unguentum | salep |

V.

| | | |
|--------|---------|-------|
| vesp. | vespere | sore |
| virid. | viridus | hijau |

B. SINGKATAN ISTILAH LATIN DAN PENJELASANNYA

| Singkatan | | Penjelasan |
|------------------|---|-------------------|
| A. | | |
| 5-ASA | 5-aminosalisilat | 5-ASA |
| 5-FU | 5-fluorouracil | 5-FU |
| 5-HIAA | hydroxyindole acetic acid | 5-HIAA |
| 5-HT | 5-hidroksitriptamin (=serotonin) | 5-HT |
| A.R. | arthritis rheumatica | A.R. |
| A.U.C. | Area Under the Curve | A.U.C. |
| a.u.e. | ad usum externum | a.u.e. |
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme | ACE |
| ACh | asetilkolin | ACh |
| ACTH | Adreno Corticotropic Hormone | ACTH |
| ADH | Anti Diuretic Hormone | ADH |
| ADHD | Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (dahulu MBD) | ADHD |
| AKDR | Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (lih. IUD) | AKDR |
| ALA | alfa-linolenic acid (linolenat) | ALA |
| ALS | Amyotrophic Lateral Sclerosis | ALS |
| AO | antioksidansia | AO |
| APC | Antigen Presenting Cells | APC |
| AT I | Angiotensin I | AT I |
| ATP | adenosine triphosphate | ATP |
| AV | atrioventrikuler | AV |
| AZT | azidothymidine, zidovudin | AZT |
| B. | | |
| BA | bioavailability (kesetaraan biologis) | BA |
| BCG | Bacillus Calmette-Guérin | BCG |
| BM | berat molekul | BM |
| BMI | Body Mass Index (lih. QI) | BMI |
| BPD | Borderline Personality Disorder | BPD |
| BPH | Benign Prostatic Hyperplasia | BPH |
| BRM | Biological Response Modifier | BRM |
| BSE | Bovine Spongiform Encephalopathy (penyakit sapi gila) | BSE |
| C. | | |
| CA | cancer, kanker | CA |
| cAMP | cyclic-Adenosine Mono Phosphate | cAMP |
| CARA | Chronic Aspecific Respiratory Affections (lih. COPD) | CARA |
| CCS | Cairan Cerebro Spinalis | CCS |
| CD4+ | limfo-T helpercells | CD4+ |
| CD8+ | limfo-T suppressorcells | CD8+ |
| CEA | carcino-embryonic antigen | CEA |
| cGMP | cyclic-Guanyl-MonoPhosphate | cGMP |
| CJD | Creutzfeld-Jacob Disease | CJD |
| CMV | cytomegalovirus | CMV |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| COMT | catechol-O-methyltransferase | COMT |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (lih. CARA) | COPD |
| CT-scan | CAT, Computerized Tomographic scan | CT-scan |
| CTZ | Chemoreceptor Trigger Zone | CTZ |
| CVA | Cerebro Vascular Accident | CVA |
| D. | | D. |
| D | Dalton | D |
| DA | dopamin | DA |
| DBD | Demam Berdarah Dengue | DBD |
| DDI | dideoksiinosin | DDI |
| DES | dietilstilbestrol | JAN |
| DHA | docosahexaenic acid | DHA |
| DHEA | dehidro-epi-androsteron | DHEA |
| DHT | dihidrotestosteron | DHT |
| DMARD | Disease Modifying Antirheumatic Drug | DMARD |
| DTP | daya tahan perifer | DTP |
| DVT | deep venous thrombosis | DVT |
| E. | | E. |
| EA | asam amino esensial | EA |
| ECG | electrocardiogram | ECG |
| ECT | Electroconvulsive Therapy | ECT |
| EEG | electro-encephalogram | EEG |
| EPA | eicosapentaenic acid | EPA |
| EPO | eritropoietin | EPO |
| F. | | F. |
| F.I. | Farmakope Indonesia | F.I. |
| FPE | First Pass Effect | FPE |
| FR | free radicals (radikal bebas) | FR |
| FSH | Follicle Stimulating Hormone | FSH |
| G. | | G. |
| GABA | gamma-aminobutyric acid | GABA |
| GAG | glucosaminoglycan (sin. mukopolisakarida) | GAG |
| GALT | Gut Associated Lymphoid Tissue (lih. MIS) | GALT |
| G-CST | granulocyte colony-stimulating factor | G-CST |
| GH | Growth Hormone | GH |
| GHB | gamma-hydroxybutyric acid | GHB |
| GHRH | Growth Hormone RH | GHRH |
| GLA | gamma linolenic acid (linolenat) | GLA |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone | GnRH |
| GPx | glutathionperoxydase | GPx |
| GRAS list | Generally Recognized As Safe list | GRAS list |
| GTF | Glucose Tolerance Factor | GTF |
| Gy | satuan radiasi Gray | Gy |
| H. | | H. |
| HAART | Highly Active Antiretroviral Therapy | HAART |
| HAV | Hepatitis-A Virus | HAV |

| | | |
|--------------------|---------------------------------|-------|
| HBsAg | Hepatitis-B surface Antigen | HBsAg |
| HBV | Hepatitis-B Virus | HBV |
| HCA | hydroxy-citric acid | HCA |
| HCG | Human Chorionic Gonadotrophin | HCG |
| HCV | Hepatitis-C Virus | HCV |
| HDL | High Density Lipoprotein | HDL |
| HEV | Hepatitis-E Virus | HEV |
| H-H, Sistem Sistem | Sistem Hipotalamus-Hipofyse | H-H, |
| HLA | Human Leucocyte Antigen | HLA |
| HMG | Human Menopausal Gonadotropin | HMG |
| HPV | Human Papilloma Virus | HPV |
| HRT | Hormone Replacement Therapy | HRT |
| HSV | Herpes Simplex Virus | HSV |
| 5HT | 5-hydroxytryptamine = serotonin | 5HT |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| I. | | I. |
| I.U. | International Unit | I.U. |
| IBS | Irritable Bowel Syndrome | IBS |
| ICSH | Interstitial Cell Stimulating Hormone | ICSH |
| IDDM | Insulin Dependent Diabetes Mellitus | IDDM |
| IFN | Interferon | IFN |
| Ig | imunoglobulin, antibody | Ig |
| IL | interleukin | IL |
| ISA | Intrinsic Sympathomimetic Activity | ISA |
| ISK | Infeksi Saluran Kemih | ISK |
| IUD | Intra-uterine contraceptive device (lih. AKDR) | IUD |
| IVF | in vitro fertilization | IVF |

| | | |
|-----------|-------------------|-----------|
| K. | | K. |
| Ka | konstan disosiasi | Ka |
| komb. | sediaan kombinasi | komb. |

| | | |
|------------|--|------------|
| L. | | L. |
| LAK | Lymphokine-activated Killer cells | LAK |
| LCAT | Lecithine Cholesterol Acyl-Transferase | LCAT |
| LD | lethal dosis (dosis letal) | LD |
| LDL | Low Density Lipoprotein | LDL |
| LE | Lupus Erythematosus (lih. SLE) | LE |
| LH | Luteinic Hormone | LH |
| LHRH | Luteinizing Hormone Releasing Hormone | LHRH |
| limfosit-T | Thymus-dependent lymphocyt | limfosit-T |
| LL | Lepra Lepromateus | LL |
| LMWH | Low Molecular Weight Heparines | LMWH |
| LT | leukotriën (dahulu SRSA) | LT |
| LTH | Luteotropic Hormone | LTH |

| | | |
|-----------|------------------------------------|-----------|
| M. | | M. |
| MAC | Mycobacterium Avium Complex | MAC |
| MAI | Mycobacterium Avium Intracellulare | MAI |

| | | |
|-----------|--|-------|
| MAO | monoamine-oxidase | MAO |
| MAP | Morning-After Pill | MAP |
| MBD | Minimal Brain Damage (kini disebut ADHD) | MBD |
| MDT | Multi Drug Therapy | MDT |
| MEC | Minimum Effective Concentration | MEC |
| MG | myasthenia gravis | MG |
| MHC | Major Histocompatibility Complex | MHC |
| MIC | Minimum Inhibitory Concentration | MIC |
| MIS | Mucosa Immune System (juga disebut GALT) | MIS |
| MPA | medroksiprogesteron asetat | MPA |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging | MRI |
| MRSA | Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus | MRSA |
| MRSE | Methicillin Resistant Staphylococcus Epidermis | MRSE |
| MS | Multiple Sclerosis | MS |
| MTX | metotreksat | MTX |
| N. | | |
| NA | noradrenalin | NA |
| NASA | Noradrenalin and Serotonin Antidepressant | NASA |
| NIDDM | Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus | NIDDM |
| NKc | Natural Killer cells | NKc |
| NNRTI | Non Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor | NNRTI |
| NSAID | Non Steroidal Anti Inflammatory Drug | NSAID |
| O. | | |
| OCD | Obsessive Compulsive Disorder | OCD |
| OPC | Oligomeric Pro-anthoCyanidins | OPC |
| OROS | Oral Regulation Osmotic System | OROS |
| ORS | Oral Rehydration Solution | ORS |
| P. | | |
| P-5-P | pyridoxal-5-phosphate | P-5-P |
| P.P. | persentase pengikatan (pada protein) | P.P. |
| PABA | para-aminobenzoic acid | PABA |
| PAF | platelet activating factor | PAF |
| PDE-3 | phosphodiesterase type-3 | PDE-4 |
| PEF | Peak Expiratory Flow | PEF |
| PET | Positron Emission Tomography | PET |
| PgE2 | prostaglandin-E tipe 2 | PgE3 |
| PgI2 | prostasiklin tipe 2 | PgI3 |
| PI | Protease Inhibitor | PI |
| PI | Pearl Index | PI |
| PIF | Prolactine Inhibiting Factor (= dopamin) | PIF |
| PJP | penyakit jantung dan pembuluh | PJP |
| PMS | pemenstrual syndrome | PMS |
| PRH | Prolactine Releasing Hormone | PRH |
| PSA | Prostate Specific Antigene | PSA |
| PTH | parathormon | PTH |
| PUFA | poly-unsaturated fatty acids | PUFA |
| pulv. | pulvis (serbuk, puder) | pulv. |

| | | |
|------------|--|-----------|
| Q. | | Q. |
| QI | Quételet Index (lih BMI) | QI |
| R. | | R. |
| RAS | Sistem Renin-Angiotensin | RAS |
| RB | radikal bebas (lihat FR) | RB |
| RDA | Recommended Daily Allowance | RDA |
| REM | Rapid Eye Movement | REM |
| RES | Reticulo Endothelial System | RES |
| rF | recombinant factor | rF |
| RT-blocker | penghambat Reverse Transcriptase | RT- |
| blocker | | |
| RTI | Reverse Transcriptase Inhibitor | RTI |
| S. | | S. |
| SAD | Seasonal Affective Disorder | SAD |
| SHBG | Sex Hormone Binding Globulin | SHBG |
| SLE | Systemic Lupus Erythematosus (lih. LE) | SLE |
| SMON | Subacute Myelooptic Neuropathy | SMON |
| SOD | superoxide dismutase | SOD |
| SP | Susunan Parasimpatis | SP |
| SRSA | Slow Reacting Substances of Anaphylaxis (kini disebut Leukotriën) | SRSA |
| SS | Susunan Simpatikus | SS |
| SSO | Susunan Saraf Otonom | SSO |
| SSP | Susunan Saraf Pusat | SSP |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor | SSRI |
| T. | | T. |
| t1/2 | plasma half-life (masa paruh) | t1/3 |
| TD | Toxic Dose | TD |
| TD | tekanan darah | TD |
| TFT | trifluorthymidine | TFT |
| THC | tetrahydrocannabinol | THC |
| THFA | tetrahydrofolic acid | THFA |
| TIA | Transient Ischaemic Attack | TIA |
| TMG | Toxic Multinodular Goitre | TMG |
| TNF | Tumor Necrosis Factor | TNF |
| TNM | Tumor Nodule Metastasis | TNM |
| tPA | tissue Plasminogen Activator | tPA |
| TRH | Thyrotropin Releasing Hormone | TRH |
| TSH | Thyreoid Stimulating Hormone | TSH |
| TTS | Transdermal Therapeutic System | TTS |
| TURP | Transurethral Resection of Prostate | TURP |
| TxA2 | tromboksan A2 | TxA3 |
| U. | | U. |
| UFH | Un-Fractionated Heparin | UFH |

| | | | |
|-----------|-------------------------------|--|-----------|
| V. | | | V. |
| V.I.P. | Vasoactive Intestinal Peptide | | V.I.P. |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein | | VLDL |
| X. | | | X. |
| XTC | ecstasy | | XTC |
| Z. | | | Z. |
| ZOC | Zero Order Control | | ZOC |

SEKSI I

FARMAKOLOGI UMUM

DASAR-DASAR UMUM

1. PERKEMBANGAN SEJARAH OBAT

2000 BC : “Here, eat this root”.

1000 BC : “That root is heathen, here, say this prayer.”

AD 1850 : “That prayer is superstition, here, drink this potion.”

AD 1970 : “That potion is snake oil, here, take this antibiotic.”

AD 2000 : “That antibiotic is artificial, here, eat this root.”

(Pepatah Afrika Selatan mengenai pandangan yang berubah-ubah terhadap obat)

Obat merupakan semua zat baik kimiawi, hewani, maupun nabati yang dalam dosis layak dapat menyembuhkan, meringankan atau mencegah penyakit berikut gejalanya.

Obat nabati

Kebanyakan obat yang digunakan di masa lalu adalah obat yang berasal dari tanaman. Dengan cara coba-mencoba, secara *empiris*, orang purba mendapatkan pengalaman dengan berbagai macam daun atau akar tumbuhan untuk mengobati penyakit. Pengetahuan ini secara turun-menurun disimpan dan dikembangkan, sehingga muncul ilmu pengobatan rakyat, seperti pengobatan tradisional jamu di Indonesia.

Namun, tidak semua obat memulai riwayatnya sebagai obat *anti* penyakit, ada pula yang pada awalnya digunakan sebagai *alat ilmu sihir*, kosmetika atau racun untuk membunuh musuh. Misalnya, *strychnin* dan *kurare* pada awalnya digunakan sebagai racun panah penduduk pribumi Afrika dan Amerika Selatan. Contoh yang lebih baru

adalah obat kanker *nitrogen-mustard* yang semula digunakan sebagai gas racun (*mustard gas*) pada perang dunia pertama.

Obat nabati digunakan sebagai rebusan atau ekstrak dengan aktivitas dan efek yang seringkali berbeda-beda tergantung dari, a.l., asal *tanaman* dan cara pembuatan ramuannya. Hal ini dianggap kurang memuaskan, sehingga lambat laun para ahli kimia mulai mencoba mengisolasi zat-zat aktif yang terkandung di dalamnya. Hasil percobaan mereka adalah serangkaian zat kimia: yang terkenal di antaranya adalah *efedrin* dari tanaman *Ma Huang* (*Ephedra vulgaris*), *kinin* dari kulit pohon kina, *atropin* dari *Atropa belladonna*, *morfin* dari candu (*Papaver somniferum*) dan obat jantung *digoksin* dari *Digitalis lanata* (*foxglove*). Dari hasil penelitian setelah tahun 1950 dapat disebutkan *reserpin* dan *resinamin* dari *pule pandak* (*Rauwolfia serpentina*), sedangkan obat kanker antileukemia *vinblastin* dan *vinkristin* berasal dari *Vinca rosea* (*periwinkle*, *Madagascar*), sejenis kembang serdadu. Penemuan tahun 1980 adalah obat malaria *artemisinin* yang berasal dari tanaman Cina, *qinghaosu* (*Artemisia annua*). Penemuan lebih baru adalah *onkolitika paclitaxel* (*taxol*) terhadap kanker buah dada dari jarum-jarum sejenis cemara (konifer) *Taxus brevifolia/baccata* (*Yew tree kuno*, *Japan*) (1993) dan *genistein* dari kacang kedede.

Munculnya obat kimiawi sintetik

Pada permulaan abad ke-20, obat-obat kimia sintetik mulai tampak kemajuannya, dengan ditemukannya obat-obat terkenal, yaitu *Salvarsan* dan *Aspirin* sebagai pelopor, yang kemudian disusul oleh sejumlah obat lain. Perubahan besar baru tercapai dengan penemuan dan penggunaan kemoterapeutika *sulfanilamid* (1935) dan *penisilin* (1940).

Sebetulnya, sudah lebih dari dua ribu tahun diketahui bahwa borok bernanah dapat disembuhkan dengan menutupi luka dengan kapang-kapang tertentu, tetapi baru pada tahun 1928 khasiat ini diselidiki secara ilmiah oleh penemu penisilin Dr. Alexander Fleming.

Sejak tahun 1945 ilmu kimia, fisika dan kedokteran berkembang pesat (mis. sintesis kimia, fermentasi, teknologi rekombinan DNA) dan hal ini menguntungkan sekali bagi penelitian sistematik obat-obat baru. Beribu-ribu zat sintetik telah ditemukan, rata-rata 500 zat setahunnya, yang mengakibatkan perkembangan revolusioner di bidang farmakoterapi. Kebanyakan obat kuno ditinggalkan dan diganti dengan obat-obat mutakhir. Akan tetapi, begitu banyak di antaranya tidak lama 'masa hidupnya', karena segera terdesak oleh obat yang lebih baru dan lebih baik khasiatnya. Namun menurut perkiraan lebih kurang 80% dari semua obat yang kini digunakan secara klinis merupakan penemuan dari tiga dasawarsa terakhir.

Berdasarkan golongan terapeutik 10 jenis obat yang di tahun 2011 paling banyak digunakan di Amerika Serikat adalah: obat Antidepresi, obat penurun kadar Kolesterol (lipid regulator), Analgetika narkotik, obat Antidiabetes, obat penurun tekanan darah tinggi ACE inhibitors dan Beta-blocker, obat Gangguan pernapasan, obat Tukak lambung, Diuretika dan Antiepileptika.

2. DEFINISI

Farmakologi atau ilmu khasiat obat adalah ilmu yang mempelajari pengetahuan obat dengan seluruh aspeknya, baik sifat kimiawi maupun fisiknya, kegiatan fisiologi, resorpsi dan nasibnya dalam organisme hidup. Untuk menyelidiki semua interaksi antara obat dan khususnya tubuh manusia, serta penggunaan pada pengobatan penyakit, disebut **farmakologi klinis**. Ilmu khasiat obat ini mencakup beberapa bagian, yaitu *farmakognosi*, *biofarmasi*, *farmakokinetika* dan *farmakodinamika*, *toksikologi* dan *farmakoterapi*. **Farmakognosi** mempelajari pengetahuan

dan pengenalan obat yang berasal dari tanaman dan zat-zat aktifnya, begitu pula yang berasal dari dunia mineral dan hewan. Pada masa obat sintetik seperti sekarang ini, peranan ilmu farmakognosi sudah sangat berkurang. Namun, pada beberapa dasawarsa terakhir peranannya sebagai sumber untuk obat-obat baru berdasarkan penggunaannya secara empiris telah menjadi semakin penting. Banyak **fyto-terapeutika** baru telah mulai digunakan lagi (Yun *phyto*: tanaman), misalnya Tingtura Echinaceae (penguat daya tahan), Ekstrak Ginkgo biloba (penguat memori), bawang putih (anti kolesterol), Tingtur hyperici (anti depresi) dan Ekstrak Feverfew (*Chrysanthemum parthenium*) sebagai obat pencegah migrain.

Biofarmasi meneliti pengaruh formulasi obat terhadap efek terapeutiknya. Dengan kata lain, dalam bentuk sediaan mana, obat harus dibuat agar menghasilkan efek yang optimal. Ketersediaan hayati obat dalam tubuh untuk diresorpsi dan untuk melakukan efeknya juga dipelajari (*farmaceutical* dan *biological availability*). Begitu pula kesetaraan terapeutik dari sediaan yang mengandung zat aktif sama (*therapeutic equivalence*). Ilmu bagian ini mulai berkembang pada akhir tahun 1950-an dan erat hubungannya dengan farmakokinetika.

Farmakokinetika meneliti perjalanan obat, mulai dari saat pemberiannya, bagaimana absorpsi dari usus, transpor dalam darah dan distribusinya ke tempat kerjanya dan jaringan lain. Begitu pula bagaimana perombakannya (*biotransformasi*) dan akhirnya ekskresinya oleh antara lain ginjal. Singkatnya farmakokinetika mempelajari segala sesuatu tindakan yang dilakukan tubuh terhadap obat.

Farmakodinamika mempelajari kegiatan obat terhadap organisme hidup, terutama cara dan mekanisme kerjanya, reaksi fisiologi, serta efek terapeutik yang ditimbulkannya. Singkatnya farmakodinamika mencakup semua efek yang dilakukan oleh obat terhadap tubuh.

Toksikologi adalah pengetahuan tentang efek racun dari obat terhadap tubuh dan sebetulnya termasuk pula dalam kelompok farmakodinamika, karena efek terapeutik obat berhubungan erat dengan efek toksiknya. Pada hakikatnya setiap obat dalam dosis yang cukup tinggi dapat bekerja sebagai racun dan merusak organisme.

Paracelsus (1493-1541) adalah seorang dokter Renaissance Jerman-Swiss yang mencetuskan kata-kata dalam ilmu toksikologi "the dose makes the poison" (*Sola dosis facit venenum*) yang merupakan salah satu konsep inti toksikologi, oleh karena itu dia dijuluki sebagai "bapak toksikologi".

Farmakoterapi mempelajari penggunaan obat untuk mengobati penyakit atau gejalanya. Penggunaan ini berdasarkan atas pengetahuan tentang hubungan antara khasiat obat dan sifat fisiologi atau mikrobiologinya di satu pihak dan penyakit di lain pihak. Adakalanya berdasarkan pula atas pengalaman yang lama (*dasar empiris*).

Fytoterapi menggunakan zat-zat dari tanaman untuk mengobati penyakit.

Perhatian utama buku ini kami tekankan hanya pada garis-garis besar dari farmakokinetika, farmakodinamika dan farmakoterapi. Agar pembahasan obat-obat selanjutnya dapat dimengerti dengan baik, kami anggap berguna sekali bila terlebih dahulu dipahami pengetahuan pokok mengenai proses fisiologi dan ilmu kimia.

Obat-obat yang digunakan pada terapi dapat dibagi dalam empat golongan besar sebagai berikut:

- a. **Obat farmakodinamik**, yang bekerja terhadap tuan rumah dengan mempercepat atau memperlambat proses fisiologi atau fungsi biokimia dalam tubuh, misalnya hormon, diuretika, hipnotika dan obat otonom.
- b. **Obat kemoterapeutik** dapat membunuh parasit dan kuman di dalam tubuh tuan rumah. Hendaknya obat ini memiliki kegiatan farmakodinamika yang sekecil-

kecilnya terhadap organisme tuan rumah dan berkhasiat membunuh sebesar-besarnya terhadap sebanyak mungkin parasit (cacing, protozoa) dan mikroorganisme (bakteri dan virus). Obat-obat *neoplasma* (onkolitika, sitostatika, obat-obat kanker) juga dianggap termasuk golongan ini.

- c. **Obat tradisional** adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tsb yang secara turun menurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman.
- d. **Obat diagnostik** merupakan obat pembantu untuk melakukan *diagnosis* (pengenalan penyakit), misalnya dari saluran lambung-usus (*bariumsulfat*) dan saluran empedu (*natriumiopanoat* dan *asam iod organik* lainnya).

3. FARMAKOPE DAN NAMA OBAT

Farmakope adalah buku resmi yang ditetapkan hukum dan memuat standarisasi obat-obat penting serta persyaratannya akan identitas, kadar kemurnian dan sebagainya, begitu pula metoda analisa dan resep sediaan farmasi. Kebanyakan negara memiliki farmakope nasionalnya dan obat-obat resmi yang dimuatnya merupakan obat dengan nilai terapi yang telah dibuktikan oleh pengalaman lama atau riset baru. Buku ini diharuskan tersedia di setiap apotik.

Untuk data lain mengenai topic ini, khususnya Farmakope Indonesia, Ekstra Farmakope Indonesia, Formularium Nasional dan Farmakope Eropa lihat Lihat Obat-obat Penting Edisi VI

Obatpaten (artinya "open") atau *spesialité* adalah obat milik suatu orang/perusahaan dengan nama khas yang dilindungi hukum, yaitu merek terdaftar atau *proprietary name* (*Lat. proprius* atau "one's own"). Obat paten pertama di Inggris adalah untuk obat laksana

Garam Epsom yang mengandung magnesium sulfat (1698).

Banyaknya obat paten dengan beranekaragam nama yang setiap tahun dikeluarkan oleh industri farmasi dan kekacauan yang diakibatkannya telah mendorong WHO untuk menyusun Daftar Obat dengan *nama-nama resmi*. **Official** atau **generic name** (*nama generik*) ini dapat digunakan di semua negara tanpa melanggar hak paten obat bersangkutan. Hampir semua farmakope sudah menyesuaikan nama obatnya dengan nama generik ini, karena nama kimia yang semula digunakan seringkali terlalu panjang dan tidak praktis. Dalam buku ini digunakan pula nama generik; untuk jelasnya di bawah ini diberikan beberapa contoh.

| Nama Kimia | Nama Generik | Nama Paten |
|-----------------------|--------------|---|
| asam asetilsalisilat | Asetosal | Aspirin (Bayer) Naspro (Nicholas) |
| aminobenzil penisilin | ampisilin | Penbritin (Beecham) Amfipen(Organon) |

Di Indonesia, obat yang telah terdaftar di Kantor Milik Perindustrian di Jakarta mendapatkan perlindungan hukum terhadap pemalsuan atau peniruan nama obat tersebut dalam waktu 10 tahun lamanya, atau hingga 3 tahun setelah saat dipakainya yang terakhir (UU Merk 1961, No. 21). Jangka waktu ini dapat diperpanjang lagi dengan 10 tahun.

Departemen Kesehatan R.I. telah menganjurkan penggunaan obat-obat generik yang harganya terpaut jauh lebih murah daripada obat-obat paten.

Dengan meningkatnya jumlah lansia di Eropa dan demikian juga penyakit-penyakit degeneratif yang seiring dengan meningkatnya biaya pengobatan, maka pihak asuransi kesehatan di negara tersebut dewasa ini hanya bersedia mengganti harga obat generik saja. Mereka yang menginginkan obat paten, maka selisihnya harus dibayar sendiri.

Di Amerika obat-obat generik dewasa ini meliputi $\pm 80\%$ dari semua obat atas resep. Perusahaan Israel Teva merupakan produsen obat-obat generik terbesar di dunia.

Beberapa obat "tua" sekarang ini sudah "off patent" yang berarti dapat diproduksi dan dijual sebagai obat generik murah. Salah satunya yang terkenal adalah obat penurunan kadar kolesterol Lipitor dari Pfizer (hak paten habis di tahun 2012) yang di tahun 2010 merupakan "top blockbuster drug" (blockbuster drug berarti mencapai status yang sangat tinggi di pasaran dunia).

Yang juga telah lewat hak patennya di tahun 2012 adalah obat asma montelukast (Singulair), obat hipertensi irbesartan (Aprovel) dan quetiapine (Seroquel).

Obat generik adalah terapeutik ekuivalen dengan produk patennya (*brand drug product*) dan mengandung zat aktif dalam kadar dan dalam sediaan yang sama (mis. tablet, sirop, injeksi). Tetapi yang mutlak adalah *bioekivalensinya* pun harus identik, yaitu memiliki kecepatan dan kadar absorpsi yang sama oleh tubuh dengan tujuan memberikan respons klinis yang sama dengan obat patennya. Kualitas dari obat generik inilah yang perlu dipertahankan dengan ketat, di samping harganya yang jauh lebih murah.

ASPEK-ASPEK BIOFARMASI

Sebelum obat yang diberikan pada pasien tiba pada tujuannya dalam tubuh, yaitu tempat bekerjanya obat atau *targetsites*, obat harus mengalami banyak proses. Dalam garis besarnya, proses-proses ini dapat dibagi dalam tiga tingkat, yaitu *fase biofarmasi*, *fase farmakokinetik* dan *fase farmakodinamik*.

Untuk obat dalam bentuk tablet, secara skematis proses ini adalah sebagai berikut: (lihat Gambar 2 – 1)

Biofarmasi adalah cabang ilmu yang bertujuan menyelidiki pengaruh *pembuatan sediaan obat* atas kegiatan terapeutiknya. Efek obat tidak hanya tergantung dari faktor farmakologi saja, tetapi juga dari *bentuk pemberian* dan terutama dari *formulasinya*.

Faktor formulasi yang dapat mengubah efek obat dalam tubuh adalah:

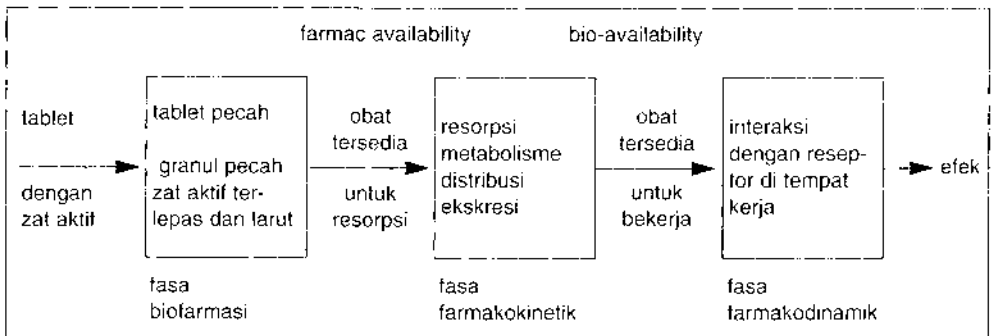
- **bentuk fisik** zat aktif (amorf atau kristal, kehalusannya);
- **keadaan kimiawi** (ester, garam, kompleks, dsb.);
- **zat pembantu** (zat pengisi, zat pelekat, zat pelicin, zat pelindung dsb.);

- **proses teknik** yang digunakan untuk membuat sediaan (tekanan mesin tablet, alat emulgator, dsb.).

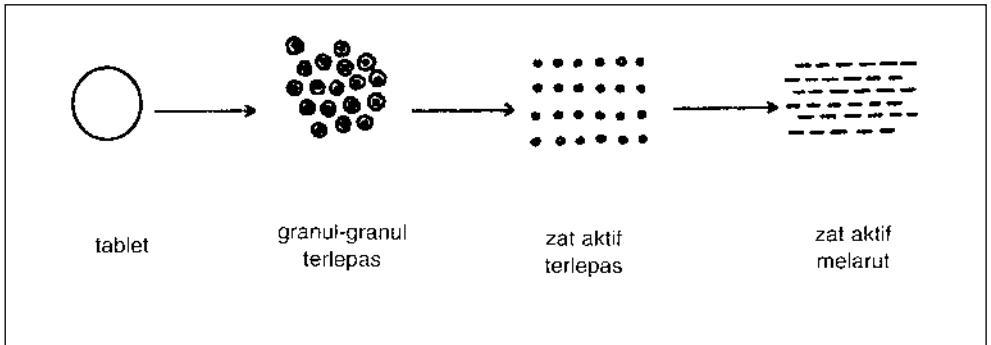
1. FORMULASI OBAT DAN PHARMACEUTICAL AVAILABILITY

Pharmaceutical availability (FA) merupakan ukuran untuk bagian obat yang *in vitro* dibebaskan dari bentuk pemberiannya dan tersedia untuk proses resorpsi, misalnya dari tablet, kapsul, serbuk, suspensi, suppositoria dan sebagainya. Dengan kata lain, FA menyatakan *kecepatan larut (dan jumlah)* dari obat yang tersedia *in vitro* dari bentuk farmaseutiknya.

Bentuk tablet. Banyak penelitian mengenai FA telah dilakukan dengan tablet sebagai bentuk sediaan yang paling umum. Setelah ditelan, tablet akan pecah (*desintegrasi*) di lambung menjadi banyak **granul** kecil, yang terdiri dari zat aktif tercampur dengan zat-



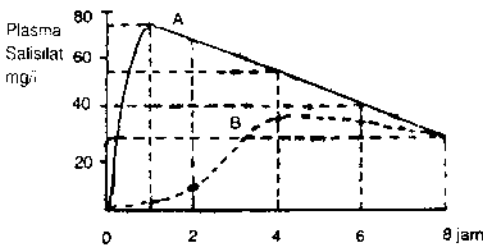
Gambar 2-1: Skema obat dalam bentuk tablet.



Gambar 2-2: Fase-fase melarut dari tablet

zat pembantu (gom, gelatin, tajin). Baru setelah granul-granul ini pecah, zat aktif dibebaskan. Bila daya larutnya cukup besar, zat aktif tersebut akan melarut dalam cairan lambung/usus, tergantung di mana obat pada saat itu berada. Hal ini ditentukan oleh **waktu pengosongan lambung** (*gastric emptying time*), yang pada umumnya berkisar antara 2 dan 3 jam setelah makan. Setelah melarut, obat tersedia dan proses resorpsi oleh usus dapat dimulai; peristiwa inilah yang disebut *farmaceutical availability*. Secara skematis, mekanismenya adalah sebagai berikut, lihat Gambar 2-2.

Dari uraian di atas jelaslah bahwa obat yang diberikan sebagai larutan (cairan, sirup) akan mencapai keadaan FA dalam waktu yang jauh lebih singkat, karena tidak perlu mengalami fase desintegrasi. Suatu contoh nyata adalah **asetosal**: bila diberikan **sebagai larutan**, puncak plasmanya (A) dicapai



Gambar 2-3: Grafik kadar-waktu dari asetosal sebagai larutan (A) dan sebagai tablet e.c. (B), diukur sebagai metabolitnya asam salisilat.

setelah kurang lebih 1 jam, sedangkan **tablet enteric coated** (e.c.) —yaitu dengan lapisan tahan asam yang baru pecah dalam usus— menghasilkan kadar maksimalnya (B) setelah 4 jam (B hanya berjumlah $\pm 50\%$ dari A). Untuk jelasnya, lihat grafik Gambar 2 - 3.

Urutan melarut. Untuk obat yang tahan getah lambung, *kecepatan melarut* dari berbagai bentuk sediaan menurun dengan urutan sebagai berikut:

larutan - suspensi - serbuk - kapsul - tablet - tablet filmcoated - dragee (tablet salut gula) - tablet e.c. - tablet kerja panjang (*retard, sustained release, ZOC*).

Ini berarti bahwa sebetulnya tablet, walaupun murah dan praktis, agak lebih rendah efektivitasnya sebagai bentuk sediaan dibandingkan dengan larutan, serbuk atau kapsul. Inilah sebabnya pula, mengapa tablet dengan beberapa pengecualian sebaiknya dan bila mungkin dikunyah sampai halus sebelum ditelan.

Kehalusan serbuk. Obat yang berbentuk kristal harus digiling sehalus mungkin agar mempercepat melarutnya dalam getah usus, sehingga dapat diserap dengan cepat. Telah dibuktikan bahwa obat yang sangat halus dengan ukuran partikel 1-5 mikron (*microfine*) menghasilkan kadar darah sampai 2-3 kali lebih tinggi. Dengan demikian, dosisnya dapat diturunkan 2-3 kali, misalnya *griseofulvin*, *spironolaktan* dan *digoksin*. Resorpsi zat amorf

jauh lebih baik daripada kristal, sehingga pada pembuatan suspensi harus dipilih metode khusus agar obat tetap berbentuk amorf, misalnya suspensi sulfa atau kloramfenikol. Sebaliknya ternyata bahwa pada pemberian *rektal (suppositoria)*, obat yang dihaluskan sering kali mengakibatkan pelambatan dari ketersediaan biologisnya (BA, *bioavailabilitasnya*); **hal ganjil ini** belum dapat dijelaskan. Syarat kehalusan dengan sendirinya tidak berlaku bagi obat yang dimaksudkan bekerja lokal dalam usus dan justru tidak boleh diserap, misalnya obat cacing (*piperazin*) atau kemoterapeutika untuk melawan infeksi usus (*kanamisin, neomisin*).

Zat-zat pembantu

Pada tahun 1971, di Australia terjadi *peristiwa difantoin* (= *fenitoin*), yaitu ketika banyak pasien yang menelan tablet anti-epilepsi ini memperlihatkan gejala keracunan. Ternyata bahwa kadar fenitoin dari tablet tersebut sangat tepat, tetapi zat pengisi kalsiumsulfat telah diganti dengan laktosa pada proses pembuatannya. Akibat perubahan ini, BA fenitoin ditingkatkan, yang mengakibatkan kenaikan resorpsinya dengan efek toksik. Adanya zat-zat dengan kegiatan permukaan (Tween, Span) atau zat hidrofil yang mudah larut dalam air (polivinilpirolidon, carbowax) dapat mempercepat melarutnya zat aktif dari tablet.

Efek kebalikannya terjadi bila *zat-zat hidrofob* (= tidak suka air) digunakan pada produksi tablet sebagai zat pelicin untuk mempermudah "mengalirnya" campuran serbuk tablet ke tempat cetakan mesin dan mencegah melekatnya pada cetakan. Zat-zat ini (*asam/magnesiumstearat*, dsb.) dapat menghambat melarutnya zat aktif, oleh karena itu sebaiknya digunakan sesedikit mungkin pada pembuatan tablet, serbuk atau kapsul. Kini, sering digunakan *Aerosil* (asam silikat koloidal) sebagai zat pelicin dan antilekat, karena tidak menghambat melarutnya zat aktif.

Zat pengikat (pada tablet) dan **zat pengental** (suspensi) seperti gom, gelatin dan tajiin, umumnya juga memperlambat larutnya

obat, sedangkan **zat desintegrasi** (berbagai jenis tepung, amilum) justru mempercepat. Akhirnya, semakin keras pencetakan tablet, artinya dengan tekanan mesin yang tinggi, semakin sukar melarutnya zat aktif. Begitu pula tablet yang disimpan dalam waktu lama sering kali mengeras dan lebih sukar melarut.

Pengaruh zat pembantu penting dalam pembuatan *suppositoria*. Dahulu, sediaan ini dibuat dengan *oleum cacao* sebagai dasar. Namun, lemak ini bila dicairkan pada suhu yang sedikit tinggi, sukar sekali membebeku kembali. Oleh karena itu lebih disukai basis sintetik, misalnya *estarin*, suatu ester dari *propilenglikol* dengan asam lemak, yang cocok sekali penggunaannya untuk daerah tropik. Tetapi, ada beberapa obat yang sukar pembebasannya dari basis ini, misalnya obat rematik *indometasin* dan obat tidur *kloralhidrat*, yang FA-nya lebih baik bila digunakan dalam basis hidrofil (*carbowax*). Sebaliknya, *suppositoria aminofilin* sebaiknya dibuat dengan *oleum cacao*.

Keadaan fisiko-kimiawi. Terbukti bahwa *zat hidrat* yang mengandung air kristal dalam molekulnya lebih lambat resorpsinya daripada zat tanpa air kristal, misalnya **ampisilintrihidrat** (*Penbritin*) dibandingkan **ampisilin.0aq** (*Amfipen*). **Natriumedetat (EDTA)** dapat membentuk kompleks dengan banyak zat dan dengan demikian mempercepat resorpsinya dari usus, misalnya **manitol** dan **heparin**. **Hormon kelamin** yang diuraikan getah lambung dapat diberikan per oral sebagai esternya yang stabil, misalnya **etinilestradiol** dan **testosterondekanoat**, begitupula **eritromisin** yang diberikan sebagai esternya (*stearat, estolat*).

2. BIOLOGICAL AVAILABILITY

Bioavailability (BA) adalah persentase obat yang diresorpsi tubuh dari suatu dosis yang diberikan dan tersedia, untuk melakukan efek terapeutiknya. Di beberapa negara

(AS, Jerman), BA mencakup pula kecepatan munculnya obat di sirkulasi darah. Biasanya, efek obat baru mulai tampak sesudah obat melalui *sistem pembuluh porta* serta *hati* dan kemudian tiba di peredaran darah besar yang mendistribusikannya ke seluruh jaringan.

BA dapat diukur *in vivo* (pada pasien) dengan menentukan kadar obat dalam plasma darah sesudah tercapai keadaan keseimbangan. Pada keadaan ini terjadi keseimbangan antara kadar obat di semua jaringan tubuh dan kadar darah yang praktis konstan, karena jumlah zat yang diserap dan yang dieliminasi adalah sama. Pada umumnya antara kadar obat dalam plasma dan efek terapeutik terdapat suatu korelasi yang baik. Pengecualian adalah pada misalnya **obat hipertensi** yang masih berefek walaupun kadarnya dalam plasma sudah tidak dapat diukur lagi.

Kadar dalam liur. Percobaan telah dilakukan untuk menentukan kadar obat dalam air liur secara lebih mudah dan sederhana daripada penentuannya dalam plasma. Ternyata bahwa pada sejumlah obat terdapat korelasi baik antara **kadar dalam air liur** dan **kadar dalam plasma**. Misalnya, perbandingan untuk *fenitoin* adalah lebih kurang 1:10 bila contoh air liur diambil pagi hari sebelum minum obat. Perbandingan ini hampir sama dengan persentase obat bebas di dalam plasma pada **antipirin**, **digoksin**, **barbital** dan **protein**, yaitu 10% (lihat Bab 3, sub 4). Hal ini berlaku pula bagi hormon kelamin **estron** dan (**dihidro**)-**testosteron**.

Sebaliknya, FA hanya dapat ditentukan *in vitro* dalam laboratorium dengan mengukur kecepatan melarutnya zat aktif dalam waktu tertentu (*dissolution rate*). Pengukuran ini dilakukan dengan metode dan alat khusus menurut USP XVIII untuk meniru sejauh mungkin keadaan alami dalam saluran lambung-usus. Sayang sekali, cara penentuan yang mudah dan praktis ini hasilnya jarang menunjukkan korelasi dengan kadar obat dalam plasma *in vivo*, yang lebih sukar pelaksanaannya. Oleh karena itu, pengertian bioavailabilitas (**BA**) lebih umum digunakan.

3. KESETARAAN TERAPEUTIK

Dari uraian tersebut di atas dapat ditarik kesimpulan bahwa dua tablet dengan zat aktif dan dosis yang sama tetapi dari pabrik berlainan tidak selalu menghasilkan kadar darah dan efek yang sama pula. Sebagai akibat dari salah satu faktor tersebut, maka BA masing-masing tablet dapat berbeda. Bahkan, adakalanya tablet dari satu pabrik tetapi dari *batch* berlainan dapat pula berbeda BA-nya.

Kesetaraan terapeutik (*therapeutical equivalence*) dapat didefinisikan sebagai kesetaraan pola kerja (kadar dan kecepatan resorpsi) dari dua obat yang mengandung zat aktif dengan dosis yang sama. Hal ini sangat penting bagi sediaan obat yang *luas terapinya sempit* (lihat Bab 4, Indeks terapi), dan aktivitasnya tergantung dari kadar plasma yang tetap. Contohnya adalah **digoksin**, **antikoagulansia** dan **deksametason**. Yang terkenal adalah kesulitan klinik mengenai digoksin pada tahun 1972 ketika bentuk kristal diganti dengan bentuk amorf. Kehebohan timbul lagi sekitar *digoksin* (1972) ketika ternyata ada perbedaan kadar plasma antara tablet dari berbagai pabrik. Perbedaan ini meningkat sampai dua kali lipat, walaupun semua tablet mengandung kadar zat aktif yang sama, yaitu 0,25 mg. Tablet *Lanoxin* dari pabrik B.W. yang setelah proses pembuatannya diubah menunjukkan kelainan BA yang substansial.

Berdasarkan beberapa kejadian ini persyaratan untuk tablet hasil industri di banyak negara sangat dipertajam. Lagi pula banyak farmakope mulai mencantumkan persyaratan standar cara pemeriksaan tablet, tidak hanya mengenai kadar zat aktif dan kesamaan kadarnya (*content uniformity*), melainkan juga mengenai kecepatan pecah (dalam larutan getah lambung buatan) dan kecepatan melarutnya dalam getah usus buatan (*dissolution rate*).

Seperti telah dikemukakan di atas, masalahnya adalah jarang sekali terdapat hubungan langsung antara *dissolution rate in vitro* dengan bioavailability *in vivo*. Hanya

pada beberapa obat saja telah ditemukan korelasi ini, antara lain digoksin, asetosal, griseofulvin dan riboflavin. Cara satu-satunya untuk menjamin efek terapeutik yang sama adalah melakukan uji klinik pada semua sediaan industri dengan menentukan kadar obat dalam darah pada orang-orang yang akan diuji.

Oleh karena itu di banyak negara Barat, misalnya di AS dan Belanda, *obat generik* diharuskan memenuhi persyaratan ketat mengenai antara lain identitas, kemurnian dan potensinya. Obat generik harus memperlihatkan efek klinik dan profil efek samping yang setara dengan obat patennya, sehingga dapat menggantikannya pada semua indikasi yang teregistrasi.

Pada tahun 1980 *Food & Drug Administration A.S. (FDA)* telah menerbitkan *The Orange Book* yang mencantumkan obat-obat resmi dengan penilaian Kesetaraan Terapeutik, yaitu obat-obat paten dengan obat-obat generiknya yang secara terapeutik adalah ekuivalen.

Nilai "A" diberikan pada obat generik bila kesamaan zat aktif dan dosisnya telah terbukti cocok, sehingga tepat dan identik dengan obat paten bersangkutan dan juga memenuhi standar FDA yang sama mengenai bentuk sediaan (*dosage form*).

* *Kode AB* diberikan pada obat yang memiliki *kesetaraan farmaceutik* dan *bio-ekivalensi* dengan obat patennya. Dengan *bio-ekivalensi* dimaksudkan *kesetaraan farmaceutik* ditambah dengan *bioavailabilitas*.

Seperti telah dibicarakan, BA menentukan kecepatan dan derajat absorpsi obat pada pemberian dalam dosis yang sama dan keadaan eksperimental yang sama pula.

Nilai "B" diberikan pada sediaan obat yang tidak atau belum dibuktikan tuntas mengenai kesetaraan terapeutiknya; obat-obat ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut sebelum dapat ditingkatkan nilainya.

Pada tahun 1982 FDA menerbitkan Daftar obat-obat yang terbukti telah mengakibatkan masalah mengenai bio-ekivalensi dan/atau

BA-nya berikut penyebabnya. Penyebab tersering ternyata adalah **kecepatan disolusi yang terlalu lambat** dari sediaan obat (tablet, kapsul), berarti kelarutannya dalam cairan percobaan tidak memenuhi persyaratan. Masalah ini dapat timbul oleh berbagai sebab, antara lain derajat kehalusan obat aktif, kurangnya zat desintegrasi atau tekanan mesin cetak yang terlampaui tinggi.

Pada umumnya bagi kebanyakan **obat bebas** yang sering kali digunakan, sebetulnya hal ini tidak terlalu menjadi masalah karena *luas terapinya* cukup besar, artinya jarak antara dosis terapi dan dosis toksik besar (lihat Bab 4). Kesimpulannya bila obat bebas demikian tidak dikategorikan A atau B oleh FDA, hal ini tidak merupakan risiko kesehatan. Sebaliknya **obat preskripsi** dengan luas terapi sempit, mungkin dapat menimbulkan efek samping serius.

Obat loko (generik) yang tidak manjur. Berkaitan dengan ini sekarang dapat dijelaskan keluhan sementara pasien bahwa obat-obat loko (Lat. *loco*: setempat) kurang ampuh dibandingkan obat paten. Keluhan ini sering terdengar, tetapi biasanya dianggap sebagai mengada-ada saja. Misalnya, keluhan bahwa tablet loko **asetosal** kurang manjur dibandingkan Aspirin. Setelah memahami masalah kesetaraan terapeutik dan bio-ekivalensi dapatlah dimengerti bahwa keluhan ini cukup wajar. Dalam contoh asetosal, tidak ampuhnya obat tidak membawa dampak serius. Sebaliknya, bila misalnya obat jantung **digoksin** yang generiknya kurang efektif, hal ini dapat merugikan penderita. Oleh karena itu dianjurkan agar selama terapi berjalan, janganlah mengganti merek obat yang sedang digunakan. Saran ini terutama berlaku bagi obat-obat keras dengan luas terapi sempit, seperti **antibiotika, anti-diabetika, anti-epileptika, digoksin, anti-koagulasi** dan **kortikosteroida**. Obat-obat ini pada umumnya digunakan dalam keadaan gawat, di mana *kelebihan* atau *kekurangan dosis* dapat membahayakan pasien.

Khususnya di negara-negara berkembang di mana pengawasan obat jauh kurang ketat dibandingkan di AS, masalah ini perlu sekali diwaspadai.

Sebagai contoh adalah telah ditariknya dari peredaran beberapa jenis obat generik (obat antihipertensi metoprolol dan antibiotik klaritromisin) oleh FDA (US Food and Drug Administration) yang dibuat oleh perusahaan India yang terkenal sebagai farmasi dari negara-negara berkembang. Alasan penarikannya adalah karena masalah kelarutan obat maupun akibat pengotoran. Walaupun keamanan dan kualitas dari obat generik dapat menjadi kendala, tidak dapat dipungkiri bahwa harga murah dari obat generik, seperti obat generik antiretroviral telah menyelamatkan jutaan jiwa di negara-negara berkembang.

Ref. *Lancet*, Volume 383, Issue 9936, page 2186, 28 June 2014

4. BIO-ASSAY DAN STANDARDISASI

Kebanyakan obat dapat diukur aktivitasnya secara cepat dan teliti dengan metode kimiawi atau fisika, dengan menggunakan alat-alat canggih.

Obat yang struktur kimianya belum diketahui dan sediaan tidak murni atau campuran dari beberapa zat aktif, diperiksa dengan metode biologis (**bio-assay**) di mana aktivitas ditentukan dengan menggunakan organisme hidup (hewan, kuman) dan membandingkan efeknya dengan suatu standar internasional.

Kesatuan Internasional atau **I.U.** (*International Unit*) digunakan untuk menyatakan kekuatan obat dan telah dipublikasikan oleh WHO bersama dengan Standar Internasional Biologis. Standar ini disimpan di London dan Copenhagen.

Penentuan biologis dilakukan pada hewan, misalnya *insulin* pada kelinci (pengukuran daya menurunkan kadar glukosa darah), *ACTH* pada tikus dan *digitalis* terhadap jantung katak. Untuk **antibiotika** digunakan kuman dengan menentukan penghambatan pertumbuhannya.

Pada umumnya *Bio-assay* dan penggunaan satuan biologis segera ditinggalkan setelah

terdapat suatu metode fisiko-kimiawi; selanjutnya kadar dinyatakan dalam gram atau mg. Cara inilah yang dilakukan pada **tubokurarin** (1955), **kloramfenikol** (1956) dan **penisilin** (1960). Obat-obat yang masih distandardisasi secara biologis adalah *ACTH*, antibiotika polimiksin dan basitrasin, vitamin A, faktor pembeku darah, sediaan antigen dan antibody, digitalis, pirogen dan insulin (meskipun struktur kimia dan pemurniannya sudah diketahui).

5. CARA PEMBERIAN

Di samping faktor formulasi, cara pemberian obat turut menentukan kecepatan dan kelengkapan resorpsinya. Pemilihan cara pemberian obat pada pasien tergantung dari keadaan pasien, sifat-sifat fisiko-kimiawi obat, dan efek yang diinginkan, yaitu *efek sistemik* (di seluruh tubuh) atau *efek lokal* (setempat).

5A. Efek sistemik

A1. Oral

Pemberian obat melalui mulut (*per oral*) adalah cara yang paling lazim, karena sangat praktis, mudah dan aman. Namun tidak semua obat dapat diberikan peroral, misalnya obat yang bersifat merangsang (**emetin**, **aminofilin**) atau yang diuraikan oleh getah lambung, seperti **benzilpenisilin**, **insulin**, **oksisitosin** dan **hormon steroida**.

Sering kali, resorpsi obat setelah pemberian oral tidak teratur dan tidak lengkap, walaupun formulasinya optimal, misalnya senyawa *amonium kwaterner* (*thiazinamium*), *tetrasiklin*, *kloksasilin* dan *digoksin* (maksimal 80%). Keberatan lain adalah obat setelah diresorpsi harus melalui hati, di mana dapat terjadi inaktivasi, sebelum disalurkan ke tujuannya (target) (lihat Bab 3, Biotransformasi, *First pass effect*).

Untuk mencapai efek lokal di usus dilakukan pemberian oral, misalnya **obat cacing** atau **antibiotika** untuk mensterilkan lambung-usus pada infeksi atau sebelum pembedahan (streptomisin, kanamisin, neomisin, beberapa sulfonamida). Obat-obat ini

justru tidak boleh diserap, begitu pula **zat kontras Röntgen** untuk pembuatan foto lambung-usus.

A2. Sublingual

Setelah obat dikunyah halus (bila perlu) lalu diletakkan di bawah lidah (*sublingual*), yaitu tempat berlangsungnya resorpsi oleh selaput lendir setempat ke dalam vena lidah yang sangat banyak terdapat di lokasi ini. Keuntungan cara ini ialah obat langsung masuk ke peredaran darah besar tanpa melalui hati. Oleh karena itu cara ini digunakan bila diinginkan efek yang pesat dan lengkap, misalnya pada serangan angina (suatu penyakit jantung), asma atau migrain (nitrogliserin, isoprenalin, ergotamin, metil-testosteron). Keberatannya adalah kurang praktis untuk digunakan terus-menerus dan dapat merangsang mukosa mulut. Hanya obat yang bersifat *lipofil* saja yang dapat diberikan dengan cara ini.

A3. Injeksi

Pemberian obat secara **parenteral** (berarti "di luar usus") lazimnya dipilih bila diinginkan efek yang cepat, kuat dan lengkap atau untuk obat yang merangsang atau dirusak oleh getah lambung (**hormon**), atau tidak diresorpsi usus (**streptomisin**). Begitu pula pada pasien yang tidak sadar atau tidak mau bekerja sama. Keberatannya adalah cara ini relatif lebih mahal dan nyeri serta pada umumnya sukar dilakukan oleh pasien sendiri. Selain itu, ada pula bahaya infeksi kuman (bila tidak steril) dan bahaya merusak pembuluh atau saraf bila tempat suntikan tidak dipilih dengan tepat.

3a. **Subkutan (hipodermal)**. Injeksi di bawah kulit dapat dilakukan hanya dengan obat yang tidak merangsang dan melarut baik dalam air atau minyak. Efeknya tidak secepat injeksi intramuskuler atau intravena. Mudah dilakukan sendiri, misalnya insulin pada pasien penyakit gula.

3b. **Intrakutan** (= di dalam kulit): absorpsinya sangat lambat, misalnya injeksi *tuberkulin* dari *Mantoux* (lihat Bab 8).

3c. **Intramuskuler (i.m.)** Melalui injeksi di dalam otot, obat yang terlarut bekerja dalam waktu 10-30 menit. Untuk memperlambat resorpsi dengan maksud memperpanjang kerja obat, sering kali digunakan larutan atau suspensi dalam minyak, misalnya suspensi penisilin dan hormon kelamin. Pada umumnya tempat injeksi dipilih pada otot bokong yang tidak memiliki banyak pembuluh dan saraf.

3d. **Intravena (i.v.)** Injeksi ke dalam pembuluh darah menghasilkan efek tercepat: dalam waktu 18 detik, yaitu waktu satu peredaran darah, obat sudah tersebar ke seluruh jaringan. Tetapi lama kerja obat biasanya hanya singkat. Cara ini digunakan untuk mencapai pentakaran yang tepat, atau untuk efek yang sangat cepat dan kuat. Tidak berlaku untuk obat yang tidak larut dalam air atau menimbulkan endapan dengan protein atau butiran darah.

Bahaya injeksi i.v. adalah dapat mengakibatkan terganggunya zat-zat koloida darah dengan reaksi hebat, karena dengan cara ini 'benda asing' langsung dimasukkan ke dalam sirkulasi, misalnya tekanan darah mendadak turun dan timbulnya *shock*. Bahaya ini lebih besar bila injeksi dilakukan terlalu cepat, sehingga kadar obat setempat dalam darah meningkat terlalu cepat. Oleh karena itu, setiap injeksi i.v. sebaiknya dilakukan dengan sangat perlahan, antara 50 dan 70 detik.

Infus tetes intravena sering kali dilakukan di rumah sakit pada keadaan darurat atau dengan obat yang cepat metabolisme dan ekskresinya untuk mencapai kadar plasma yang tetap tinggi. Bahaya *trombosis* timbul bila infus dilakukan terlampau sering pada satu tempat tertentu.

3e. **Intra-arteri**. Injeksi ke pembuluh nadi adakalanya dilakukan untuk "membanjiri" suatu organ, misalnya hati, dengan obat yang sangat cepat diinaktifkan atau

terikat pada jaringan, misalnya obat kanker *nitrogenmustard*.

- 3f. **Intralumbar** (antara ruas tulang belakang), **intraperitoneal** (ke dalam ruang selaput perut), **intrapleural** (ke dalam selaput paru-paru), **intrakardial** (jantung) dan **intra-artikuler** (ke celah-celah sendi) adalah beberapa cara injeksi lainnya untuk memasukkan obat langsung ke tempat yang diinginkan.

A4. Implantasi subkutan

Caranya adalah memasukkan obat yang berbentuk **pellet steril** (tablet silindris kecil) ke bawah kulit dengan menggunakan suatu alat khusus (*trocar*). Terutama digunakan untuk obat dengan efek sistemik lama, misalnya hormon kelamin (estradiol dan testosteron). Karena resorpsinya yang lambat, satu pellet dapat melepaskan zat aktifnya secara teratur selama 3-5 bulan. Bahkan tersedia implantasi obat antihamil dengan lama kerja 3 tahun (*Implanon, Norplant*).

A5. Rektal

Rektal adalah cara pemberian obat melalui *rektum* (dubur) yang cocok untuk obat yang merangsang atau yang diuraikan oleh asam lambung, lazimnya dalam bentuk **suppositoria**, kadang-kadang juga sebagai cairan (**klisma**: 2-10 ml, **lavemen**: 10-500 ml). Obat ini terutama bagi pasien yang mual atau muntah-muntah (mabuk jalan, migrain) atau yang terlampau sakit untuk menelan tablet. Adakalanya juga untuk efek lokal yang cepat, misalnya obat pencahar (suppositoria bisakodil/gliserin) dan klisma (**prednison** atau **neomisin**).

Sebagai bahan dasar suppositoria digunakan lemak yang meleleh pada suhu tubuh ($\pm 36,8^{\circ}\text{C}$), yaitu **oleum cacao** dan **gliserida sintetik** (*Estarin, Wittepsol*). Demikian pula zat-zat hidrofil yang melarut dalam getah rektum, misalnya campuran *carb Wax* dan *gelatin + gliserin*.

Banyak obat tidak diresorpsi secara teratur dan lengkap dari rektum, misalnya tetrasiklin, kloramfenikol dan sulfonamida (hanya 20%). Karena itu sebaiknya diberikan dosis yang

melebihi dosis oral dan diberikan pada rektum kosong (tanpa tinja). Setelah obat diresorpsi efek sistemiknya lebih cepat dan lebih kuat dibandingkan dengan pemberian per oral. Hal ini dikarenakan vena-vena bawah dan tengah dari rektum tidak tersambung pada *sistem porta* dan obat tidak melalui hati pada peredaran darah pertama, sehingga tidak mengalami perombakan FPE (*First pass effect*). Pengecualian adalah bila obat diserap di bagian atas dari rektum dan oleh *vena rectalis superior* disalurkan ke *vena portae* dan lalu ke hati, misalnya *thiazinamium*.

Dengan demikian, penyebaran obat dari rektum (tergantungan dari basis suppositoria yang digunakan), dapat menentukan rutenya ke sirkulasi darah besar. Suppositoria dan salep juga sering kali digunakan untuk **efek lokal** pada gangguan poros usus, misalnya wasir. Tetapi bila digunakan terus-menerus dapat menimbulkan peradangan.

5B. Efek lokal

B1. Intranasal

Mukosa lambung-usus dan rektum, juga selaput lendir lainnya dari tubuh, dapat menyerap obat dengan baik dan menghasilkan terutama efek setempat. Intranasal (melalui hidung) digunakan tetes hidung pada selesma untuk menciutkan mukosa yang bengkak (efedrin, ksilometazolin). Kadang-kadang obat juga diberikan intranasal dengan tujuan efek sistemik, misalnya vasopresin dan kortikosteroida (beklometason, flunisolida).

B2. Intra-okuler dan intra-aurikuler (dalam mata dan telinga)

Berbentuk tetes atau salep yang digunakan untuk penyakit mata atau telinga. Pada penggunaannya harus diwaspadai, bahwa obat dapat diresorpsi ke darah dan menimbulkan efek toksik, misalnya atropin.

B3. Inhalasi (intrapulmonal)

Gas, zat yang mudah menguap, atau larutan sering kali diberikan sebagai **inhalasi** (*aerosol*), yaitu obat yang disemprotkan ke dalam mulut melalui suatu alat khusus. Semprotan obat dihirup dan resorpsi berlangsung melalui mukosa mulut, tenggorok dan saluran

napas. Karena tidak melalui hati obat dengan cepat memasuki peredaran darah dan memberikan efeknya. Yang digunakan sebagai inhalasi adalah **anestetika umum** (eter, halotan) dan **obat-obat asma** (adrenalin, isoprenalin, budesonida dan beklometason) dengan tujuan mencapai kadar setempat (*bronchia*) yang tinggi. Untuk maksud ini selain **larutan obat**, juga dapat digunakan **serbuk padat** (*turbuhaler*) dalam keadaan sangat halus (*microfine*: 1-5 mikron), misalnya **natrium-kromoglikat**, **beklometason** dan **budesonida**.

B4. Intravaginal

Terhadap gangguan vaginal tersedia lokal salep, tablet, atau sejenis suppositoria vaginal (*ovula*) yang dimasukkan ke dalam vagina dan melarut di tempat ini. Misalnya *metronidazol* pada *vaginitis* (radang vagina) akibat parasit *trichomonas* dan *candida*. Obat juga dapat digunakan dalam bentuk cairan bilasan. Penggunaan lain adalah dalam rangka pencegahan kehamilan padamana **zat spermicid** dimasukkan dalam bentuk tablet busa, krem, atau busa.

B5. Kulit (topikal)

Pada penyakit kulit, obat yang digunakan berupa salep, krem, atau losion. Kulit yang sehat dan utuh sukar sekali ditembus obat, tetapi resorpsi berlangsung lebih mudah bila ada kerusakan. Juga dapat timbul efek sistemik yang kadang-kadang berbahaya, seperti pada *kortikosteroida* (kortison, beta-metason, dll), terutama bila digunakan dengan cara *occlusi*, artinya ditutup dengan lembaran plastik. Resorpsi dapat diperbaiki dengan penambahan *zat-zat keratolitik* yang dapat melarutkan lapisan tanduk dari kulit, misalnya asam salisilat, urea dan resorsin (3%).

Salep dan linimen (obat gosok) juga banyak digunakan untuk meringankan rasa nyeri atau kaku otot akibat rematik atau cedera. Obat demikian biasanya mengandung analgetika (metilsalisilat, diklofenak, benzydamin, fenilbutazon) dan zat terbang (mentol, kamfer, minyak permen, minyak kayuputih). Cara lain adalah plester *trans-*

dermal yang dilekatkan pada kulit, misalnya pada bagian dalam pergelangan tangan, di belakang telinga, atau di bagian kulit (tipis) di mana terdapat banyak pembuluh. Yang sering kali digunakan adalah **TTS** (*Transdermal Therapeutic System*), yaitu plester yang secara berangsur dan teratur melepaskan obat selama beberapa waktu dan langsung memasuki peredaran darah. Contoh terkenal adalah plester **nikotin**, obat mabuk jalan **skopolamin** (*Scopoderm*), obat angina **nitroglicerlin** (*Nitroderm TTS*) dan **estradiol** (*Estraderm TTS*).

6. PROSES PENEMUAN OBAT BARU, PERKEMBANGAN, TRIAL KLINIK DAN PERSETUJUAN PENGGUNAAN

Penelitian klinik obat terdiri dari 4 fase, sebagai berikut.

Fase I: verifikasi keamanan, toleransi dan efek-efek dasar dari obat yang diselidiki dalam tubuh sejumlah terbatas sukarelawan (*pilot study*).

Fase II: menentukan khasiat dan keamanan pengobatan dan juga mempelajari dosis dan formulasi yang cocok. Merekrut beberapa ratus sukarelawan yang menderita gangguan yang menjadi tujuan pengobatan tersebut. Kebanyakan clinical trial dari Fase II adalah secara acak dan "*double-blinded*", termasuk "*controls*" yang diberikan plasebo atau pengobatan standar terbaik yang tersedia.

Dengan *double blind clinical trial* dimaksudkan bahwa pasien maupun peneliti tidak mengetahui siapa yang diberikan plasebo.

Fase III: perluasan dan penelitian dengan jangka waktu lebih lama dari Fase II terhadap keamanan dan khasiat bagi kelompok pasien yang lebih besar. Kebanyakan merupakan mega-trial yang menyangkut jutaan dolar.

Pada akhir Fase III kepada otoritas yang berwenang diajukan permohonan *Final approval* untuk pemasaran.

Fase IV atau fase “post approval”: memonitor dalam jangka waktu singkat maupun panjang terhadap masalah-masalah yang tidak terduga, efek samping atau reaksi obat yang tidak diinginkan (*pharmacovigilance*) dan juga menelitinya bagi usia dan kelompok berbeda.

Seluruh proses dari penemuan obat baru, perkembangan dan clinical trial sampai persetujuan penggunaan secara umum memakan waktu sekitar 10-15 tahun dengan biaya rata-rata Euro 1-2 juta.

Pengecualian: *fast tracked system* (sistem yang dipercepat) diberlakukan bagi obat-obat yang sangat efektif untuk keadaan-keadaan yang mengancam jiwa (*lifethreatening*), misalnya obat AZT (*azidothymidine*) terhadap HIV (Maret 1987) yang memerlukan waktu 25 bulan dan merupakan perkembangan obat tersingkat dalam sejarah akhir-akhir ini.

Dalam keadaan yang sangat darurat, misalnya dalam epidemi Ebola di Afrika Barat pada pertengahan tahun 2014, suatu obat (*ZMapp*) yang masih dalam penelitian (*investigational drug*) dapat digunakan berdasarkan “compassionate regulation” dari FDA.

Perkembangan dari banyak obat baru yang potensial, sering kali harus dihentikan karena ternyata tidak efektif atau efek sampingnya yang serius. Oleh karena ini penting sekali untuk pada waktu dini sudah dapat diramalkan bahwa suatu obat akan berhasil menjalani seluruh fase tersebut di atas. Berdasarkan hal ini sekarang telah di-introduksi fase-0 melalui penelitian dengan *positron-emisi tomografi* (PET) terhadap obat yang diberi label radio-aktif.

Melalui fase-0 dimungkinkan untuk:

1. penelitian mekanisme farmakologi suatu obat;
2. menyeleksi pasien yang cocok melalui *biomarker* di tubuhnya; Lihat Bab 14, Sitostatika, biomarker.
3. penentuan dosis terapi;
4. distribusi obat dalam jaringan dan organ.

PET merupakan suatu “*imaging tool*” yang paling efektif untuk melakukan penelitian **fase-0**, yang akan mengurangi biaya dan waktu penelitian obat baru dengan sangat drastis.

Ref. Hendrikse, N.H. De beeldspraak van het geneesmiddel. Pharm Weekbl 2014;149-19.

Dalam bab-bab berikut akan dibahas mengenai farmakodinamika (*what the drug does to the body*) dan farmakokinetika (*what the body does to the drugs*).

DAFTAR PUSTAKA

Mary Dobson: **The story of Medicine**. From Bloodletting to Biotechnology. Quercus Science March, 2013.

BAB 3

PRINSIP-PRINSIP FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika dapat didefinisikan sebagai setiap proses yang dilakukan tubuh terhadap obat, yaitu *absorpsi*, *distribusi*, *metabolisme* dan *ekskresi/eliminasi*. Kadar obat dalam plasma ditentukan oleh 4 proses ini. Metabolisme dibagi pula dalam biotransformasi (fase I) dan konyugasi (fase II). Dalam arti sempit farmakokinetika khususnya mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi obat dan metabolitnya di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi dari waktu.

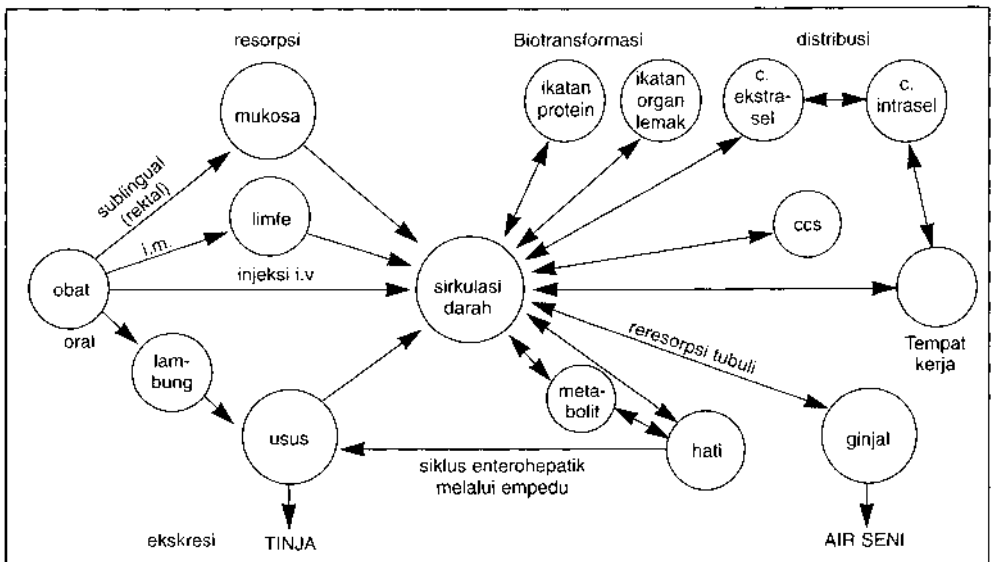
Farmakogenetika¹

Salah satu disiplin dari farmakokinetika adalah yang disebut farmakogenetika berdasarkan variasi pada profil genetik (DNA) berbagai manusia. Oleh karena ini reaksi ter-

hadap obat pun dapat sangat berbeda pada berbagai pasien, antara lain mengenai efektivitas dan efek-efek sampingnya. Penelitian dari farmakogenetika bertujuan untuk menghasilkan suatu terapi yang optimal bagi pasien secara individual ("tailor made"), khusus mengenai dosis, interaksi dan penentuan efek sampingnya.

DNA adalah suatu rangkaian nukleotida dan perubahan-perubahan dalam susunannya merupakan *variasi genetik*. Singkatnya DNA adalah pembawa utama informasi genetik, pada mana juga berperan enzim-enzim replikasi DNA polimerase, primase dan helikase.

Kompartimen. Tubuh kita dapat dianggap sebagai suatu ruang besar yang terdiri dari



Gambar 3-1: Perjalanan obat di dalam tubuh dengan proses-proses farmakokinetika yang dialaminya.

beberapa *kompartmenten* (bagian) berisi cairan dan antar-kompartmenten dipisahkan oleh membran sel. Kompartimen yang terpenting antara lain *saluran lambung-usus, sistem peredaran darah, ruang ekstrasel* (di luar sel, antarjaringan), *ruang intrasel* (di dalam sel) dan *ruang cerebrospinal* (sekitar otak dan sumsum tulang belakang). *Resorpsi, distribusi dan ekskresi obat* di dalam tubuh pada hakikatnya berlangsung dengan mekanisme yang sama, karena semua proses tergantung dari lintasan obat melalui serangkaian membran sel tersebut.

Membran sel terdiri dari lapisan *lipoprotein* (lemak dan protein) yang mengandung banyak pori-pori kecil yang berisi air. Lubang-lubang ini sedemikian kecilnya sehingga tidak dapat dilihat, walaupun dengan mikroskop elektron dengan perbesaran 50.000 kali. Membran dapat dilintasi dengan mudah oleh zat-zat tertentu tetapi sukar dilalui zat-zat lainnya, sehingga disebut **semipermeabel** (*semi* = setengah, *permeabel* = dapat ditembus). **Zat-zat lipofil** (= suka lemak) yang mudah larut dalam lemak dan tidak bermuatan listrik umumnya lebih mudah melintasi dibandingkan dengan **zat-zat hidrofил** yang bermuatan listrik (**ion**). **Tujuan biotransformasi obat** adalah untuk mengubah sedemikian rupa sehingga mudah diekskresi ginjal, dengan lain kata **dibuat lebih hidrofил**.

Pada skema berikut ini digambarkan proses-proses farmakokinetik yang dapat dialami obat selama perjalanannya di dalam tubuh, lihat Gambar 3-1.

Penggunaan obat secara lokal maupun sistemik

Bentuk sediaan suatu obat merupakan alat untuk menempatkan obat pada lokasi tepat di tubuh. Bila lokasi tersebut relatif mudah dicapai dari luar tubuh, maka diusahakan untuk menempatkan obat secara lokal dan sedekat mungkin pada tempat (*reseptor*) di mana efek obat diinginkan. Contohnya adalah obat-obat luar seperti salep, krem, obat tetes mata, telinga dan hidung, obat inhalasi/aerosol dan sediaan-sediaan untuk

efek lokal di usus (klisma, supositoria) dan injeksi untuk penghilang rasa setempat.

Bila usaha tersebut tidak mungkin, maka akan dimanfaatkan proses *sirkulasi* sebagai alat transpor yang dinamakan pemberian *sistemik*. Contohnya adalah obat-obat oral seperti tablet, kapsul, obat minum, obat parenteral (i.v., i.m., s.k.) dan obat sublingual (di bawah lidah).

Reseptor adalah protein yang dapat mengikat molekul obat yang kemudian dapat memicu suatu reaksi (*aktivasi reseptor*) atau memblokir suatu reaksi (*blokade reseptor*).

1. Sistem transpor

Untuk mentranspor obat ke tempat yang tepat di dalam tubuh, zat aktif diolah menjadi suatu bentuk khusus. Seperti yang telah dibicarakan pada Bab 2, ada dua bentuk transpor utama, yakni **cara lokal** dan **cara sistemik**.

Transpor obat. Molekul zat kimia dapat melintasi membran semipermeabel berdasarkan adanya **perbedaan konsentrasi**, antara lain melintasi dinding pembuluh ke ruang antarjaringan (*interstitium*). Pada proses ini beberapa mekanisme transpor yang memegang peranan, yaitu cara pasif atau cara aktif.

a. Transpor pasif: tidak menggunakan energi. Misalnya perjalanan molekul-molekul suatu obat melintasi dinding pembuluh ke ruang-ruang antarjaringan (*interstitial*), berlangsung dengan dua cara, yakni:

- * *filtrasi* melalui pori-pori kecil dari membran, misalnya dinding kapiler. Yang difiltrasi adalah air dan zat-zat hidrofил yang molekulnya lebih kecil dibandingkan dengan pori, seperti *alkohol* dan *urea* (BM < 200);
- * *difusi*, zat melarut dalam lapisan lemak dari membran sel. Dengan sendirinya zat lipofil lebih lancar penerusannya daripada zat hidrofил yang tidak dapat larut dalam lemak, seperti ion anorganik. Kecuali **ion natrium** dan **ion klorida**, yang sangat mudah melintasi membran. Difusi merupakan

cara transpor pasif yang paling lazim berdasarkan perbedaan kadar (konsentrasi) tanpa membutuhkan energi.

b. Transpor aktif: memerlukan energi. Pengangkutan dilakukan dengan mengikat *zat hidrofил* (makromolekul atau ion) pada suatu *protein pengangkut spesifik* yang umumnya berada di membran sel (*carrier*). Setelah melintasi membran, dari ekstraselular ke intraselular, obat dibebaskan kembali. Kebanyakan zat alamiah diresorpsi dengan proses aktif ini, misalnya *glukosa, asam amino, asam lemak* dan *zat gizi lainnya*. Begitu pula obat-obat seperti *garam besi* dan *empedu, metildopa, vitamin B₁, B₂ dan B₁₂*, mungkin juga basa kuat seperti *basa amonium kватerner*. Berbeda dengan difusi, kecepatan penerusan pada transpor aktif tidak tergantung dari konsentrasi obat.

2. Resorpsi

Umumnya penyerapan obat dari usus ke dalam sirkulasi (resorpsi) berlangsung melalui filtrasi, difusi atau transpor aktif, seperti telah diuraikan di atas. Molekul besar, terutama zat lemak, diangkut dengan *sistem limfe* ke darah. Zat hidrofил yang melarut dalam cairan ekstra-sel diserap dengan mudah, sedangkan zat-zat yang sukar melarut lebih lambat diresorpsi, misalnya kompleks *prokain-penisilin* dan *protamin-zinc-insulin*.

Kecepatan resorpsi terutama tergantung dari bentuk sediaan, cara pemberian dan sifat fisiko-kimiawi dari zat aktifnya. Resorpsi dari usus ke dalam sirkulasi berlangsung cepat

bila obat diberikan dalam bentuk terlarut (obat cairan, sirop atau obat tetes). **Obat padat** (tablet, kapsul atau serbuk) lebih lambat, karena harus dipecah dahulu dan zat aktifnya perlu dilarutkan dalam cairan lambung-usus. Di sini kecepatan larut partikel obat (*dissolution rate*) *berperan penting*; semakin halus semakin cepat larut dan penyerapan obat. Hal ini antara lain sangat penting bagi *asetosal, sulfonamida, griseofulvin, kloramfenikol* dan *teofilin*.

Pemberian melalui **injeksi intravena (i.v.)** menghasilkan efek sistemik tercepat, karena obat langsung masuk ke dalam sirkulasi. Cara ini hanya dilakukan bila diinginkan efek cepat dan tidak tersedia jalan lain. Efek lebih lambat diperoleh dengan injeksi **intramuskuler (i.m.)** dan efek lebih lambat lagi via **injeksi subkutan (s.c.)**, karena obat harus melintasi banyak membran sel sebelum tiba di peredaran darah besar.

Lambung-usus. Obat yang diberikan per oral akan diserap dalam saluran **lambung-usus**. Obat harus melintasi membran sel dari mukosa dinding organ-organ ini. Kebanyakan obat bersifat asam atau basa organik lemah yang dalam larutan mengalami disosiasi menjadi ion. Besarnya ionisasi untuk setiap zat berlainan dan tergantung dari **Konstan disosiasinya (Ka)*** dan **Derajat asam (pH)**** lingkungan sekitarnya. Molekul yang tak terionisasi serta utuh bersifat lipofil dan lebih mudah diresorpsi daripada ion-ion hidrofил. Lebih sedikit obat terdisosiasi, semakin lancar pula penyerapannya.

Konstan disosiasi (Ka)* biasanya dinyatakan sebagai logaritma negatifnya pKa. Untuk asam semakin kecil pKa, semakin kuat sifat asamnya; untuk basa semakin besar pKa, semakin kuat sifat basanya. Beberapa obat dengan pKa kuat adalah:

| | |
|--------------------|--------------|
| Asam salisilat 3,0 | Reserpin 6,6 |
| Asetosal 3,5 | Kodein 7,9 |
| Sulfadiazin 6,5 | Prokain 8,8 |
| Fenobarbital 7,2 | Efedrin 9,4 |
| Barbital 7,9 | Atropin 9,7 |

| | |
|--|----------------|
| pH** dari beberapa cairan tubuh | Air seni 6,5 |
| Getah lambung pH ±2 | Air mata 7,3 |
| Usus halus (bagian atas) 6,6 | Darah 7,3 |
| Usus halus (bagian bawah) 7,6 | Keringat 4-4,5 |
| Liur 6,0 | |

Oleh karena itu untuk resorpsi cepat dan optimal dari saluran gastro-intestinal dibutuhkan suatu sifat *lipofilitas* (larut dalam lemak).

Lambung. Obat seperti *asetosal* dan *barbital*, yang bersifat asam lemah, hanya sedikit sekali terurai menjadi ion dalam lingkungan asam kuat di dalam lambung, sehingga resorpsinya baik sekali di dalam organ ini. Sebaliknya, basa lemah terionisasi baik pada pH lambung dan hanya sedikit diresorpsi, misalnya *amfetamin* dan *alkaloida*.

Usus halus. Dalam usus halus berlaku sebaliknya, yakni basa lemah yang diserap paling mudah, misalnya *alkaloida*. Beberapa obat yang bersifat asam atau basa kuat dengan derajat ionisasi tinggi dengan sendirinya diresorpsi sangat lambat. Zat lipofil yang mudah larut dalam cairan usus lebih cepat diresorpsi daripada zat yang sukar larut. Terutama bila penguraiannya cepat, hingga perbedaan konsentrasi di kedua belah sisi membran tetap tinggi, misalnya *asetosal* ($t_{1/2} = 20$ menit; lihat pada *Konsentrasi Plasma*).

Usus besar mengandung terlalu sedikit air untuk melarutkan obat yang belum terlarut di dalam usus halus. Selain itu organ ini juga tidak memiliki jonjot mukosa (*villi*) yang dapat memperbesar permukaan resorpsi dan juga tidak memiliki mekanisme transpor aktif. Villi pada usus halus memperbesar permukaan resorpsi menjadi 10-15 kali lebih luas. Difusi obat dari isi usus besar yang telah mengental juga sangat dipersulit. Inilah sebabnya mengapa obat yang aktif diserap tidak cocok diberikan secara rektal dan mengapa suppositoria sebaiknya digunakan pada saat rektum kosong.

3. Biotransformasi

Dewasa ini manusia mengonsumsi lebih banyak zat asing dibandingkan dengan seabad yang lalu, misalnya penggunaan zat-zat kimia dalam makanan, seperti pengawet dan berbagai zat warna, di samping banyak ragamnya obat-obat sintetik mengakibatkan meningkatnya risiko baru terhadap kesehatan.

Oleh karena itu penting sekali penelitian mengenai cara-cara zat asing diuraikan di dalam tubuh (*biotransformasi*), terutama pemahaman mengenai daya kerja sistem-sistem enzim yang memegang peranan sangat besar dalam metabolisme makanan, zat pengawet dan obat-obat.

Pada dasarnya setiap obat merupakan zat asing yang tidak diinginkan bagi tubuh, karena obat dapat merusak sel dan mengganggu fungsinya. Oleh karena itu, tubuh akan berupaya merombak zat asing ini menjadi metabolit yang tidak aktif lagi dan sekaligus bersifat lebih hidrofil agar memudahkan proses ekskresinya oleh ginjal.

Obat yang telah diserap usus akan dibawa ke hati melalui vena porta yang merupakan penyuplai aliran darah dari daerah lambung-usus ke hati. Dengan pemberian *sublingual*, *intrapulmonal*, *transkutan*, *parenteral* atau *rektal* (sebagian) sistem porta dan hati dapat dihindari. Dalam hati —dan sebelumnya juga di saluran lambung-usus— seluruh atau sebagian obat mengalami perubahan kimiawi secara enzimatik dan pada umumnya hasil perubahannya (**metabolit**) menjadi tidak atau kurang aktif. Oleh karena itu proses ini juga disebut *proses detoksifikasi* atau *bio-inaktivasi* (pada obat disebut *first pass effect*, lihat Gambar 3 - 2). Ada pula obat yang khasiat farmakologinya justru diperkuat (**bio-aktivasi**), oleh karena itu reaksi-reaksi metabolisme dalam hati dan beberapa organ lain lebih tepat disebut **biotransformasi**.

Contoh-contoh dari **obat yang menjadi lebih aktif** karena proses biotransformasi adalah *kortison* dan *prednison* (menjadi *kortisol* dan *prednisolon*), *fenasetin* dan *kloralhidrat* (menjadi *parasetamol* dan *trikloretanol*), *primidon* dan *levodopa* (menjadi *fenobarbital* dan *dopamin*), *imipramin* menjadi *desipramin*. Ada pula obat yang menghasilkan **metabolit dengan aktivitas sama**, misalnya *klorpromazin*, *efedrin* dan banyak *senyawa benzodiazepin*.

Proses biotransformasi tergantung dari banyak faktor

Berbagai jenis zat di resorpsi dalam saluran gastro-intestinal yang masing-masing mengalami “nasib” berlainan, ada yang diekskresi

dalam bentuk asal (kebanyakan kation dan anion anorganik), di samping juga banyak zat-zat organik mengalami perubahan kimiawi dalam tubuh.

Proses biotransformasi tergantung dari susunan kimia, juga dari struktur ruangnya, misalnya biotransformasi *senyawa rasemis* dapat berlainan untuk masing-masing bentuk levo- dan dekstronya.

Kecepatan biotransformasi dalam plasma darah sangat beragam dan dinyatakan dalam persentase zat yang diuraikan dalam satuan waktu. Inilah yang disebut *biological halftime* ($t_{1/2}$), yaitu waktu yang dibutuhkan sampai kadar senyawa tertentu menurun sampai setengahnya. Perubahan-perubahan kimiawi in vitro sering kali berlangsung dengan kecepatan sangat berbeda dengan yang berlangsung secara enzimatik in vivo. Sangat menarik bahwa banyak perubahan in vivo (enzimatik) demikian tidak dapat di"tiru" in vitro.

Sering kali hasil dari biotransformasi hanya dapat dikenali secara kualitatif, tetapi tidak/sukar sekali secara kuantitatif karena kadar hasil biotransformasi demikian sangat kecil, misalnya berbagai hasil biotransformasi yang diekskresi ke dalam urin sehingga tidak semua hasil penguraian dapat dideteksi secara kuantitatif.

Kecepatan biotransformasi tergantung juga dari misalnya jenis kelamin, usia, diet, kesehatan dan aktivitas enzim-enzim hati.

Di samping hati sebagai organ biotransformasi utama, obat dapat ditransformasi pula di beberapa organ lain, seperti di paru-paru, ginjal, dinding usus (*asetosal, salisilamid, lidokain*) dan juga di dalam darah (*succinylcholine*) serta di dalam jaringan (*catecholamin*), karena enzim untuk proses ini juga terdapat di dinding usus, kulit, ginjal dan paru.

Perlu diperhatikan bahwa beberapa enzim pada neonati tidak dapat dideteksi atau berfungsi lemah dan baru setelah ± 8 minggu bekerja penuh. Inilah salah satu sebab mengapa banyak jenis obat bekerja lebih kuat pada anak-anak yang sangat muda dibanding dengan orang dewasa.

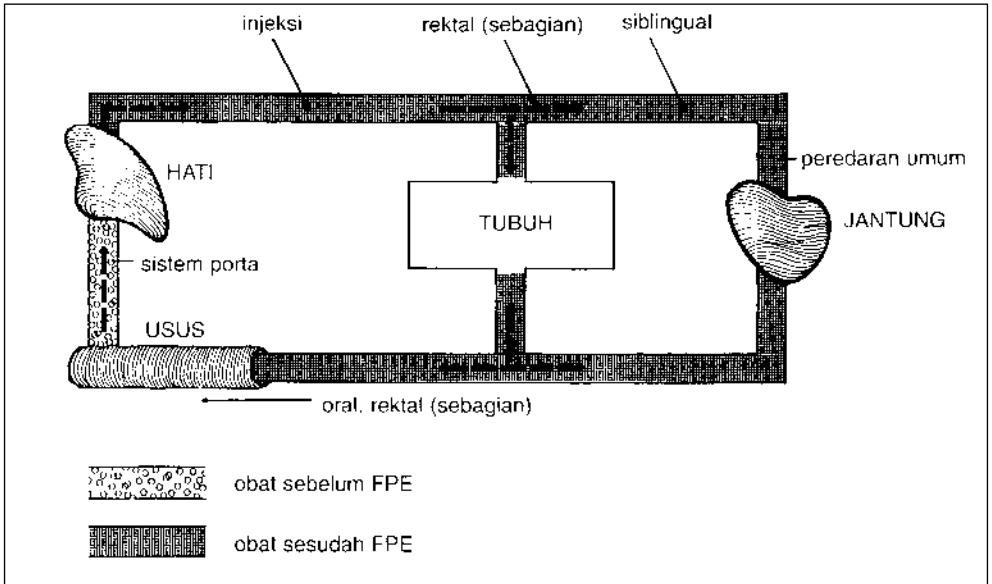
Bioformasi terpenting yang dikatalisasi oleh enzim-enzim hati terdiri dari proses oksidasi (misalnya senyawa alkohol), reduksi (mis. senyawa nitro atau azo) dan hidrolisa yang kemudian diekskresi melalui urin atau empedu, atau dibiotransformasi lagi, atau dikonyugasi (terutama hasil reduksi atau oksidasi). *Konyugasi* adalah "memasukkan" gugusan organik fungsional (asam glukuron menjadi glukuronida; asam amino glutamin) pada molekul dari senyawa bersangkutan. Dalam konyugasi termasuk antara lain proses metilasi (amina, senyawa dengan gugusan fenol) dan asetilasi.

Bio-availability (BA, *kesetaraan biologis*) suatu sediaan obat adalah persentase obat utuh yang mencapai sirkulasi sistemik. Persentase obat yang diberikan dengan cara disuntikkan melalui vena adalah 100%. Selama proses resorpsi dapat terjadi kehilangan zat aktif akibat misalnya tidak dibebaskan dari sediaannya. Atau setelah pemberian per oral sebagian dari obat yang diresorpsi di metabolisasi oleh enzim-enzim, di sel-sel dinding usus, oleh kuman-kuman usus atau dalam hati selama peredaran pertama di **sistem porta**, sebelum tiba di peredaran umum. Karena **first-pass-effect** (FPE) ini, maka bio-availability obat menjadi lebih rendah daripada persentase yang sebenarnya diserap. FPE juga sering menyebabkan perbedaan BA individual yang besar, sehingga bisa berbeda sampai empat kali.

Obat-obat yang memperlihatkan **FPE besar** adalah antara lain *efedrin, isoprenalin, thiazinamium, lidokain, nortriptilin* dan *klorpromazin, beta-blockers (propranolol, alprenolol, oksprenolol, metoprolol) reserpin* dan *guanetidin, morfin, pentazosin* dan *d-propoksifen, asetosal, parasetamol* dan *fenilbutazon*.

Skematis efek FPE atas BA obat dan peredaran umum dapat digambarkan sebagai berikut: lihat Gambar 3-2.

Reaksi transformasi. Perombakan-perombakan kimiawi pada molekul-molekul suatu senyawa di dalam hati atau di saluran pencernaan oleh enzim-enzim mikrosomal^[1] dan meliputi sejumlah reaksi biokimiawi.



Gambar 3-2: Pengaruh FPE terhadap bio-availability obat.

a. reaksi perombakan, yaitu:

- *oksidasi*: alkohol, aldehida, asam dan zat hidratang dioksidasi menjadi CO_2 dan air. Sistem enzim oksidatif terpenting di saluran lambung-usus dan dalam hati adalah **cytochrom P450 (CYP450)**, yang bertanggung-jawab atas banyak reaksi perombakan oksidatif. Sistem ini terbagi dalam beberapa bagian dengan **kode CYP** yang terdiri dari beberapa subfamili (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) dan enzim-enzim individual, antara lain yang terpenting adalah CYP3A4.
- *reduksi*: misalnya kloralhidrat direduksi menjadi trikloretanol, vitamin C menjadi dehidroaskorbat.
- *hidrolisa*: molekul obat mengikat 1 molekul air dan pecah menjadi dua bagian, misalnya penyabunan ester oleh esterase, gula oleh karbohidrase (maltase dan lain-lain) dan asam karbonamida oleh amidase.

Reaksi perombakan tersebut juga disebut **reaksi tipe-1** dan menghasilkan produk-produk (*metabolit*) yang klinis tidak aktif

atau memiliki efek/efek samping yang menyimpang dari zat aslinya.

b. reaksi penggabungan (konyugasi). Di sini molekul obat bergabung dengan suatu molekul yang terdapat di dalam tubuh sambil mengeluarkan air, misalnya dengan zat-zat alamiah berikut:

- *asetilasi*; *asam cuka* mengikat gugus-amino yang tak dapat dioksidasi, misalnya asetilasi dari sulfonamida dan piramidon
- *sulfatasi*; *asam sulfat* mengikat gugus-OH fenolis menjadi ester, misalnya estron (sulfat)
- *glukuronidasi*; *asam glukuronat* membentuk glukuronida dengan mengikat gugus-OH (fenolis) (morfin, kamfer dan sebagainya) dan trikloretanol
- *metilasi*; molekul obat bergabung dengan gugus- CH_3 , misalnya nikotinamid dan adrenalin menjadi derivat metilnya.

Reaksi konyugasi tersebut juga disebut **reaksi tipe-2** dan menghasilkan produk-produk yang pada umumnya farmakologis tidak aktif.

¹¹Enzim **mikrosomal** ini terdapat di dalam *mikrosom* sel-sel hati, yaitu salah satu elemen dari protoplasma sel dengan bentuk granul halus.

Kecepatan biotransformasi umumnya bertambah bila konsentrasi obat meningkat. Hal ini berlaku sampai titik di mana konsentrasi obat menjadi demikian tinggi hingga seluruh molekul enzim yang melakukan perubahan ditempati terus-menerus oleh molekul obat dan tercapainya kecepatan biotransformasi yang konstan. Sebagai contoh dapat disebut *natriumsalisilat* dan *etanol* bila diberikan dengan dosis yang melebihi 500 mg dan 20 g. Pada grafik konsentrasi-waktu dari etanol (lihat Gambar 3-2) kecepatan biotransformasi konstan ini terlihat dari turunnya secara konstan konsentrasinya dalam darah.

Faktor-faktor lain. Di samping konsentrasi terdapat pula beberapa faktor lain yang dapat memengaruhi kecepatan biotransformasi, antara lain:

- a. **fungsi hati.** Pada gangguan fungsi hati, metabolisme dapat berlangsung lebih cepat atau lebih lambat, sehingga efek obat menjadi lebih lemah atau lebih kuat dari yang diharapkan.
- b. **usia.** Pada **bayi** yang baru dilahirkan (*neonati*) semua enzim hati belum terbentuk lengkap, sehingga reaksi-reaksi metabolismenya lebih lambat (terutama pembentukan glukuronid), antara lain pada kloramfenikol, sulfonamida, diazepam, barbital, asetosal dan petidin. Untuk menghindari overdosis dan keracunan, obat-obat ini perlu diturunkan dosisnya. Sebaliknya dikenal obat-obat yang metabolismenya pada anak-anak berlangsung lebih cepat dibandingkan pada orang dewasa, misalnya *anti-epileptika* fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproat dan etosuksimida. Dosis obat ini harus dinaikkan seperlunya berdasarkan hasil monitoring kadar plasma.

***Manula** mengalami kemunduran pada banyak proses fisiologinya, antara lain fungsi ginjal dan filtrasi glomeruli, sedangkan jumlah total air-tubuh dan albumin-serum berkurang, begitu pula enzim-enzim hatinya. Semua ini pada umumnya menyebabkan terhambatnya biotransformasi, yang sering kali berefek

kumulasi dan keracunan. Yang terkenal dalam hal ini adalah obat jantung *digoksin*, *propranolol* dan *fenilbutazon*. Pengecualian adalah *fenitoin* yang justru dirombak lebih cepat dengan efek yang lebih singkat, lih. juga *Bab 4, sub 8b*.

- c. **faktor genetik.** Ada orang yang tidak memiliki faktor genetik tertentu, misalnya enzim untuk asetilasi sulfadiazin atau INH. Akibatnya perombakan obat-obat ini lambat sekali.
- d. **penggunaan obat lain.** Banyak obat, terutama yang bersifat lipofil dapat menstimulasi pembentukan dan aktivitas enzim-enzim hati. Hal ini disebut *induksi enzim*. Sebaliknya dikenal pula banyak obat yang menghambat atau menginaktifkan enzim tersebut (*inhibisi enzim*), misalnya antikoagulansia, antiadiabetika oral, sulfonamida, antidepresiva trisiklis, metronidazol, alopurinol dan disulfiram.

Induksi enzim. Bila obat yang dapat menstimulasi aktivitas enzim hati sering kali digunakan, maka biotransformasinya dipercepat dan juga ekskresinya, sehingga jangka waktu kerjanya diperpendek. Dengan demikian pada analgetika dan barbiturat tertentu terjadi toleransi (lihat *Bab 4, sub 6*). Karena enzim-enzim ini kerjanya tidak selektif, artinya tidak bekerja terhadap hanya satu obat, maka metabolisme obat-obat lain yang digunakan bersamaan juga dapat dipercepat sehingga aktivitas dan lama kerjanya berkurang. Hal ini menjelaskan beberapa interaksi obat, antara lain obat *TBC rifampisin* yang mengurangi efek **pil antihamil**, sedangkan *fenobarbital* menurunkan efek **antikoagulansia**, lihat juga *Bab 4, Sub 12*.

Obat yang terkenal mengakibatkan induksi enzim adalah barbiturat, anti-epileptika (fenitoin, primidon, karbamazepin), klofibrat, alkohol (pada penggunaan kronis), fenilbutazon, griseofulvin dan spironolakton. Bahan penyegar dan makanan juga dapat mengandung induktor enzim, misalnya minum kopi (kofein), merokok atau makan sate yang dibakar di atas arang. **Asap rokok dan arang** sudah diketahui mengandung

antara lain **benzopiren**, yaitu suatu zat *kar-sinogen* bersifat induksi enzim. Oleh karena itu pada perokok berat khasiat sejumlah obat dapat sangat berkurang, misalnya **analgetika** (fenasetin, pentazosin dan d-propoksifen) dan **benzodiazepin** (diazepam, nitrazepam, dan lain-lain). Induksi enzim pada kuman ditimbulkan oleh penisilin, yang menstimulasi terbentuknya *penisilinase* pada stafilokoki.

Variasi individual. Selain faktor-faktor luar tersebut, aktivitas enzim hati tergantung pula pada **faktor keturunan** (*genetika*). Aktivitas ini dapat berbeda secara individual, misalnya enzim *asetilase* lazimnya lebih aktif pada orang kulit hitam dan Asia daripada pada orang kulit putih. Kadang-kadang *asetilasi cepat* juga dapat mengakibatkan peningkatan dengan cepat metabolit toksik, sehingga terjadi efek samping buruk. Umpamanya obat TBC **INH**, yang dapat menimbulkan hepatitis pada penderita tbc, membutuhkan dosis yang 50% lebih tinggi (lihat Bab 9, Tuberkulostatika). Pada **fenitoin** dan **antidepresiva trisiklis**, variasi individual dapat sangat besar dan tidak jarang menyebabkan efek terapi yang tidak menentu sampai gagalnya pengobatan.

4. Distribusi

Obat yang telah melalui hati bersamaan dengan metabolitnya disebarkan secara merata ke seluruh jaringan tubuh, khususnya melalui peredaran darah. Lewat kapiler dan *cairan ekstra-sel* (yang mengelilingi jaringan) obat diangkut ke tempat kerjanya di dalam sel (*cairan intra-sel*) organ atau otot yang sakit. Tempat kerja ini hendaknya memiliki penyaluran darah yang baik, karena obat hanya dapat melakukan aktivitasnya bila konsentrasi setempatnya cukup tinggi selama waktu yang cukup lama.

Sering kali distribusi obat tidak merata akibat beberapa gangguan, yaitu adanya rintangan, misalnya sawar darah-otak (*cerebro-spinal barrier*) dan terikatnya obat pada protein darah atau jaringan dan lemak.

Cairan cerebro-spinalis (CCS, cairan otak) mengelilingi otak dan sumsum belakang,

dan terpisah dari darah oleh suatu *membran semipermeabel*, yaitu dinding kapiler otak. Obat yang terutama memberikan efeknya di sistem saraf pusat perlu ditranspor ke tempat ini (*biofase*), misalnya untuk beberapa penyakit seperti tbc, Parkinson, demensia dan meningitis (radang otak). Ternyata bahwa **rintangan darah-otak** ini (membran) tidak dapat ditembus oleh banyak zat hidrofil (misalnya streptomisin), tetapi mudah sekali dilalui oleh zat-zat lipofil seperti sulfonamid, minosiklin dan levodopa. Antibiotika lain seperti **penisilin**, **kloramfenikol** dan **tetra-siklin**, dapat melintasi membran rintangan ini hanya pada dosis besar, bahkan bila perlu harus diberikan melalui injeksi intravena.

Sawar darah otak (blood-brain barrier) juga berperan pada timbulnya kerja samping sentral dari berbagai obat lipofil.

Pengikatan protein-darah. Sebagian obat di dalam darah diikat secara *reversibel* (= dapat dibalik) pada protein plasma. Zat yang bersifat asam terikat terutama pada **albumin** yang jumlahnya jauh lebih besar daripada protein lainnya. Zat basa mengikat diri pada glikoprotein asam, seperti **globulin**, misalnya doksisisiklin dan hormon-hormon kortisol dan tiroksin, atau juga pada **sel darah merah**, misalnya klorpromazin. Bagian obat yang terikat akan hilang aktivitas farmakologinya dan menjadi inaktif, tetapi tidak mengalami biotransformasi dan ekskresi.

Albumin memiliki afinitas terkuat bagi obat-obat anionik (asam-asam lemah) dan obat hidrofob. Kebanyakan obat hidrofil dan obat netral tidak diikat oleh albumin.

Persentase pengikatan (PP) tergantung pada konsentrasi obat di dalam darah dan dapat diukur *in vitro*. Antara jumlah molekul yang terikat dan yang bebas terdapat perbandingan tetap: *konstan asosiasi* ini adalah spesifik bagi tiap obat. Sebagai ilustrasi, berikut ini diberikan *PP* rata-rata dari beberapa obat pada dosis lazimnya: lihat Tabel 3-1.

Zat lipofil pada umumnya lebih banyak terikat pada albumin daripada zat hidrofil, misalnya salisilat (asetosal) lebih banyak

daripada antipirin yang mudah larut dalam air. Zat lain yang memiliki daya larut baik dalam air praktis tidak terikat, misalnya **etanol**, **urea** dan **kofein**. Begitu pula zat-zat asam lebih banyak terikat pada protein dibandingkan dengan zat yang bersifat basa.

Kompetisi pengikatan untuk tempat pengikatan pada molekul protein adakalanya terjadi, karena kapasitas pengikatan ada batasnya. Hal ini terutama penting sekali pada obat dengan pentakaran tinggi (500 mg atau lebih) dan PP besar. Misalnya **asetosal** bila diberikan bersamaan dengan **fenprokumon** (*Marcoumar*) akan mendesak antikoagulan ini dari ikatan proteinnya, hingga PP-nya menurun. Penurunan dari 99% ke 98% sudah berarti kadar obat bebas (yang aktif) meningkat 2 kali lipat (dari 1% menjadi 2%) dan dapat mengakibatkan perdarahan yang tak diinginkan. Lihat selanjutnya *Bab 4, Interaksi obat*.

* **Efek depot.** Pengikatan protein dapat dianggap sebagai suatu cara untuk menyimpan obat, karena bagian yang terikat tidak dirombak atau diekskresi. Pada umumnya, ikatan protein bersifat agak lemah (kecuali pada kliokinol dan obat diagnostik iod), segera bila kadar obat bebas menurun, kompleks obat-protein terurai dan obat terlepas kembali, hingga kadar obat bebas hampir tidak berubah.

* **Distribusi** obat ke berbagai kompartimen cairan dan jaringan terhambat oleh pengikatan

protein, karena molekul besar seperti kompleks protein sukar sekali melintasi membran sel. Sebaliknya obat bebas dan aktif mudah melintasi membran, misalnya antipirin dengan PP hanya 10%. Semakin **besar PP**, semakin **rendah kadar obat bebas**. Namun, jika PP melebihi 80% pengurangan distribusi menjadi sangat nyata. Bila kadar obat bebas dalam semua kompartimen cairan sudah sama rata, distribusi obat terikat juga mencapai posisi keseimbangan. CCS hanya mengandung sedikit protein. Oleh karena itu, obat dengan PP tinggi walaupun kadar totalnya di dalam darah besar, kadarnya dalam CCS jauh lebih rendah dan hampir sama dengan kadar obat bebas dalam plasma, misalnya sulfadimetoksin.

* **Ekskresi** dari obat yang dikeluarkan dengan jalan filtrasi glomeruli sangat diperlambat, karena hanya obat bebas mengalami filtrasi. Obat yang diekskresi secara aktif tidak terpengaruh oleh pengikatan, misalnya benzilpenisilin (PP ±50%) hampir diekskresi seluruhnya dengan cepat.

* **Kumulasi** adalah penumpukan suatu zat/obat dalam tubuh karena per satuan waktu suplainya lebih besar daripada eliminasinya. Beberapa obat memperlihatkan *afinitas* (gaya tarik) terhadap jaringan-jaringan tertentu dan ditimbun di jaringan tersebut. Karena konsentrasi obat di jaringan atau organ tersebut menjadi sangat tinggi, sifat kumulasi menjadi bermanfaat sekali untuk mengobati penyakit organ bersangkutan. Yang terkenal

| | | | | | |
|---------------|-----|----------------|-----|--------------|-----|
| Penisilin G/V | 60% | Oxytetrasiklin | 35% | Salisilat | 50% |
| Fenitilsilin | 80% | Tetrasiklin | 65% | Indometasin | 90% |
| Kloksasilin | 95% | Minoksiklin | 75% | Fenilbutazon | 98% |
| Ampisilin | 25% | Doksisisiklin | 90% | Ibuprofen | 99% |
| Amoksisilin | 17% | Kloramfenikol | 65% | Naproxsen | 99% |
| Sulfametazin | 30% | Metoprolol | 12% | Morfin | 35% |
| S. Diazin | 50% | Asebutolol | 25% | Petidin | 64% |
| S. Metoksazol | 60% | Pindolol | 60% | Metadon | 85% |
| S. Metizol | 90% | Alprenolol | 85% | Fenprokumon | 99% |
| S. Dimetoksin | 95% | Propranolol | 90% | | |

Tabel 3-1: Persentase pengikatan pada protein darah dari sejumlah obat

adalah *glikosid digitalis* yang dikumulasi secara selektif dalam otot jantung (sebagian kecil juga dalam hati dan ginjal). Begitu pula *vitamin B₁₂*, *obat-obat malaria* dan *obat-obat disentri amuba* (*mepakrin* dan *klorokuin*) ditimbun dalam hati. Contoh lain adalah fungistatik *griseofulvin* yang dikumulasi dalam kuku dan rambut serta *klorpromazin* dengan afinitas kuat terhadap otak. *Iod radio-aktif* digunakan untuk mengobati hiperfungsi kelenjar tiroid, karena secara selektif dikumulasi di organ itu.

Diketahuinya lokasi kumulasi berbagai obat bermanfaat pula untuk menilai efek samping dan efek toksiknya. Misalnya *logam* dan *tetrasiklin* dikumulasi pada tulang dan gigi (menjadi kuning). Oleh sebab itu, antibiotika ini jangan diberikan pada anak-anak kecil yang giginya masih dibentuk. Begitu pula *kalسيوم* ditimbun dalam *kolagen* (sejenis jaringan pengikat) dan *arsen* dikumulasi dalam keratin (rambut, kuku).

* **Kumulasi dalam lemak** terjadi dengan beberapa obat lipofil, misalnya **DDT**, **barbital kerja singkat** (thiopental), **anestetika halogen** (kloroform, halothan) dan **zat-zat estrogen** tertentu. Sebagaimana PP (pengikatan protein plasma), terjadinya kumulasi obat di organ atau jaringan tertentu merupakan suatu cara penimbunan, dari mana obat berangsur-angsur dilepaskan kembali ke dalam peredaran bila konsentrasinya di lokasi tersebut menurun. Dengan demikian daya kerja obat diperpanjang pula. Pada penilaian aktivitas obat-obat yang bersifat kumulasi perlu diperhatikan bahwa **antara konsentrasi plasma dan efek terapeutiknya tidak terdapat hubungan langsung**.

5. Ekskresi

Pengeluaran obat atau metabolitnya dari tubuh terutama dilakukan oleh ginjal melalui urin dan disebut **ekskresi**. Selain itu ada pula beberapa cara lain, yaitu melalui:

- **kulit**, bersama keringat, misalnya paraldehida dan bromida (sebagian);
- **paru-paru**, melalui pernapasan, biasanya hanya zat-zat terbang, seperti alkohol, paraldehida dan anestetika (kloroform, halotan, siklopropan);

- **empedu**. Ada obat yang dikeluarkan dengan empedu secara aktif oleh hati, misalnya *fenolftalein* (pencahar). Setelah tiba kembali dalam usus obat diresorpsi lagi. Peristiwa inilah yang dinamakan **siklus enterohepatik** yang memperpanjang eksistensi obat dalam tubuh dan pada umumnya juga memperpanjang efeknya, tetapi akhirnya dengan induksi enzim diubah menjadi metabolit yang mudah diekskresi ginjal. Adakalanya obat di dalam usus diionisasi hingga tidak diresorpsi kembali dan dikeluarkan dengan tinja. Contoh lain adalah **zat-zat asam** (asam empedu, asam organik iod, yang digunakan sebagai obat diagnostik saluran empedu) dan antibiotika penisilin, eritromisin serta rifampisin, yang melarut baik di dalam empedu dan digunakan pada penyakit infeksi saluran empedu. Pada umumnya obat dengan berat molekul di atas 600 Dalton cenderung dikeluarkan oleh tubuh melalui empedu.

* **Air susu ibu**. Cara ekskresi ini hanya penting diperhatikan untuk bayi, karena dapat menimbulkan keracunan. Misalnya alkohol, obat-obat tidur, nikotin (rokok!) dan alkaloida (karena pH air susu $\pm 6,7$ dan lebih rendah dari pH darah). Yang sangat berbahaya adalah obat yang diekskresi dalam jumlah agak besar melalui air susu, seperti penisilin (sensitasi!), kloramfenikol, INH, ergotamin, antikoagulan dan antitiroida, karena sistem enzim hati pada neonati belum berkembang dengan sempurna.

* **Usus**. Zat-zat yang tidak atau tidak lengkap diresorpsi usus dikeluarkan dengan tinja, misalnya sulfasuksidin, neomisin dan sediaan-sediaan besi.

Ginjal. Kebanyakan obat dikeluarkan melalui air seni dan lazimnya setiap obat yang diekskresi sebagai metabolitnya dan hanya sebagian kecil dalam keadaan asli/ utuh misalnya **penisilin**, **tetrasiklin**, **digoksin** dan **salisilat**. Zat-zat dalam bentuk ion yang mudah larut di air seni diekskresi dengan mudah. *Zat-zat lipofil* dan *zat-zat tak terionisasi* lebih lambat ekskresinya; untuk meningkatkan

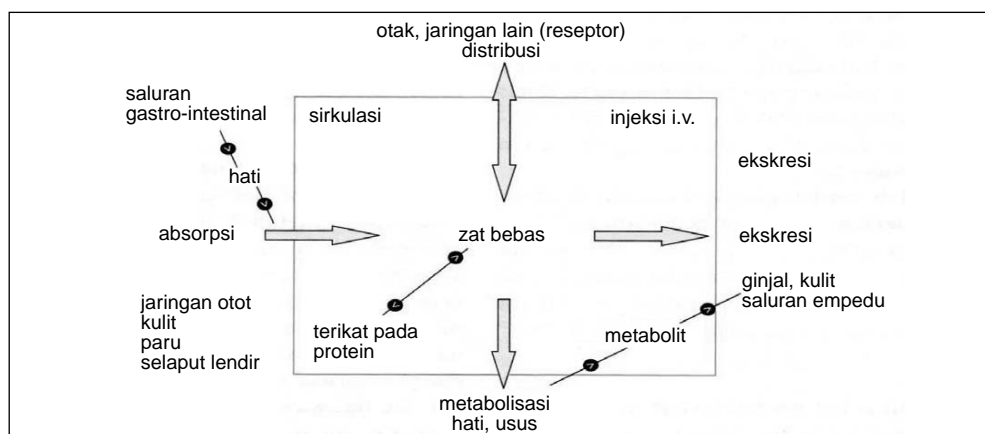
sifat hidrofilnya, pada biotransformasi dimasukkan gugus -OH dan atau -COOH ke dalam molekulnya. Dengan jalan **oksidasi** rantai samping dan **konyugasi**, keasaman asam-asam lemak dinaikkan agar disosiasi dan demikian pula ekskresinya diperkuat. Ginjal memiliki beberapa mekanisme ekskresi obat, yang pada hakikatnya tidak berbeda dengan mekanisme transpor umum yang berlaku bagi membran-membran lain, yakni transpor secara pasif atau aktif.

a. Filtrasi glomeruli (pasif). Obat dan metabolitnya yang terlarut dalam plasma melintasi dinding glomeruli dengan ultrafiltrat secara pasif (lihat Bab 33, *Diuretika, fisiologi ginjal*). Selama filtrat ini dipisahkan dalam tubuli, **zat-zat lipofil** berdifusi kembali secara pasif melalui membran selnya ke dalam darah dan dengan demikian menghindari ekskresi. **Zat-zat hidrofil** hampir tidak didifusi kembali dan langsung dikeluarkan lewat urin. Ekskresi dapat diperlancar dengan memperkuat disosiasi obat yang kebanyakan bersifat asam atau basa lemah dengan derajat ionisasi agak ringan. Misalnya untuk asam seperti **barbital** dapat diberikan *natriumbikarbonat* hingga air seni bereaksi basa. Untuk **alkaloida** pemberian *amoniumklorida* akan meningkatkan keasaman air seni, sehingga obat tersebut lebih banyak terionisasi.

b. Transpor aktif. Tubuli dapat mensekresi secara aktif zat-zat tertentu, misalnya ion asam organik seperti *penisilin*, *vitamin C*, *asam salisilat*, juga *probenesid*. Sekresi berlangsung dengan bantuan enzim pengangkut dan kadang-kadang terjadi persaingan antara beberapa ion untuk enzim ini. Misalnya *probenesid* menyaingi *penisilin* untuk enzim pengangkutnya, sehingga ekskresi antibiotikum ini diperlambat dan efek kerjanya lebih panjang.

6. Konsentrasi plasma

Untuk dapat menilai suatu obat (baru) secara klinis, menetapkan dosis dan skema pentakarannya yang tepat, perlu adanya sejumlah data farmakokinetika. Khususnya mengenai kadar obat di tempat tujuan (*target site*) dan dalam darah, serta perubahan kadar ini dalam waktu tertentu. Pada umumnya **pengaruh efek obat tergantung pada konsentrasinya di organ target** dan berhubungan erat pula dengan konsentrasi plasma. Pada obat yang resorpsinya baik, kadar plasma meningkat bila dosisnya diperbesar. Kadar obat dalam plasma, yang nilainya kurang lebih sama dengan konsentrasinya dalam darah, dapat diukur melalui alat-alat khusus dengan keseksamaan dari satu per seribu mg (0,001 mg). Untuk obat-obat yang diberikan terus-menerus sebaiknya digunakan yang absorpsi/resorpsinya



Gambar 3-2a: Proses farmakokinetik (skematik)

Ref.: Ned Tijdschr Geneeskd 2009 Jan;153(4)

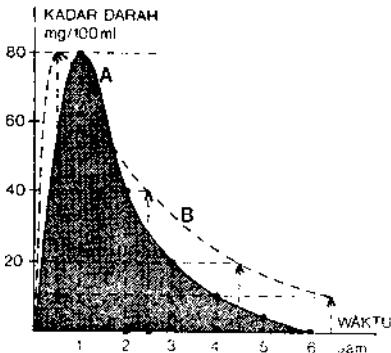
lambat, sehingga fluktuasi dari konsentrasi plasmanya kecil.

Dengan mengambil contoh darah seorang pasien yang telah diberikan suatu dosis obat tertentu pada beberapa titik waktu dan mengukur kadarnya dalam sampel darah tersebut, dapat digambarkan nilai kadarnya sebagai fungsi dari waktu (**grafik konsentrasi-waktu**).

Gambar 3-3 memperlihatkan **grafik lengkung** yang lazim pada kebanyakan obat. Di sini dapat dilihat bahwa obat A mencapai konsentrasi puncak dalam waktu 1 jam, lalu menurun. Penurunan ini pada awalnya agak cepat dan kemudian dengan berkurangnya konsentrasi akan berlangsung secara berangsur-angsur, yaitu secara *eksponensiil*. Hal ini disebabkan eliminasi obat setiap menit menjadi semakin kecil. Obat B menunjukkan penurunan kadar plasma yang lebih berangsur-angsur.

Ada pula obat yang pada dosis besar menghasilkan **grafik lurus** yang menurun secara linier, misalnya **natriumsalisilat** lebih dari 500 mg dan **alkohol** lebih dari 20 g. Lihat Gambar 3-4. Pada grafik ini turunnya kadar plasma etanol setelah diberikan per oral sebanyak 25 ml, berbanding langsung dengan waktu, artinya jumlah etanol yang mengalami biotransformasi dan ekskresinya setiap menit adalah sama.

Kurve konsentrasi-waktu terutama berguna pada pemberian obat yang dosis terapinya dekat sekali dengan dosis toksiknya, seperti



Gambar 3-3: Grafik eksponensiil

pada *digoksin* dan obat depresi *litiumkarbonat*. Begitu pula bila fungsi ginjal atau hati terganggu hingga eliminasi obat diperlambat, atau pada peristiwa keracunan, misalnya *barbital* atau *salisilat*.

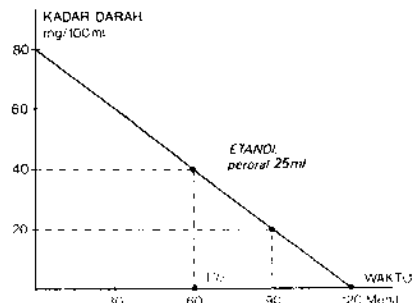
Dengan *luas terapi* dimaksudkan selisih antara jumlah obat yang diperlukan untuk efek terapi dan dosis toksiknya. Efek toksik akan cepat timbul pada overdosis kecil atau kumulasi dari obat yang memiliki luas terapi sempit.

7. Plasma half-life (eliminasi)

Telah kita lihat, bahwa turunnya kadar plasma obat dan lama efeknya tergantung pada kecepatan metabolisme dan ekskresi. Kedua faktor ini menentukan *kecepatan eliminasi* obat, yang dinyatakan dengan pengertian **masa paruh (plasma- $t_{1/2}$, plasma half-life eliminasi)**, yaitu rentang waktu di mana kadar obat dalam plasma pada fase eliminasi menurun sampai separuhnya.

Pada Gambar 3-3, masa paruh obat adalah 1 jam, kadar menurun dari 80 (pada titik waktu 1) sampai 40 mg% (titik waktu 2) dalam waktu 1 jam, begitu pula dari 40 sampai 20 mg% (titik waktu 2 ke 3) dan seterusnya. Plasma- $t_{1/2}$ obat B adalah 2 jam: kadarnya menurun dari 80 sampai 40 mg% dari titik waktu 0.5 sampai 2.5. Plasma- $t_{1/2}$ **etanol** pada Gambar 3-4 adalah 1 jam: kadarnya menurun dari 80 sampai 40 mg% dalam waktu 60 menit.

Setiap obat memiliki masa paruh berlainan dan bervariasi dari 23 detik (adrenalin) hingga 2 tahun lebih (obat kontras-iod orga-



Gambar 3-4: Grafik linier

nik), sebagaimana dapat dilihat dalam tabel berikut ini.

Half-life obat berlainan pula bagi binatang percobaan, bahkan secara perorangan pun dapat berbeda berdasarkan **variasi individual**, oleh karena itu yang tercantum di atas merupakan nilai rata-rata.

Kecepatan eliminasi obat dan dengan demikian juga **plasma $t_{1/2}$ -nya** tergantung dari kecepatan biotransformasi dan ekskresi. Obat dengan metabolisme cepat *half-life*-nya juga singkat, misalnya **insulin** setelah injeksi s.k. diuraikan dengan cepat, $t_{1/2}$ -nya hanya 40 menit. Sebaliknya obat yang tidak mengalami biotransformasi, atau obat dengan siklus enterohepatik atau juga yang diresorpsi kembali oleh tubuli ginjal, dengan sendirinya $t_{1/2}$ -nya panjang. Begitu pula obat dengan persentase ***pengikatan pada protein*** (PP) tinggi, misalnya *sulfametoksipiridazin* PP 85% dengan $t_{1/2}$ 34 jam, dibandingkan dengan *sulfamezatin* PP 30% dengan $t_{1/2}$ 7 jam. Digoksin yang dikumulasi pada otot jantung juga mempunyai $t_{1/2}$ panjang, lebih kurang 2 hari.

Fungsi organ-organ eliminasi penting sekali, karena pada kerusakan hati atau ginjal *half-*

life dapat meningkat sampai 20 kali atau lebih. Misalnya pada penyakit ginjal tertentu $t_{1/2}$ penisilin bisa naik dari 0,5 jam sampai lebih kurang 10 jam dan $t_{1/2}$ streptomisin dari 2,5 jam menjadi 60 jam lebih.

Akhirnya **cara pemberian obat** turut menentukan nilai *half-lifeny*. Misalnya $t_{1/2}$ penisilin setelah injeksi i.v. adalah 2-3 menit, sedangkan pada pemberian oral nilainya 1-2 jam.

Area Under the Curve (A.U.C.) adalah luas permukaan di bawah kurve (grafik) yang menggambarkan naik-turunnya kadar plasma sebagai fungsi dari waktu. AUC dapat dihitung secara matematik dan **merupakan ukuran untuk bio-availability (BA)** suatu obat. AUC dapat digunakan untuk membandingkan kadar masing-masing plasma obat bila penentuan kecepatan eliminasinya tidak mengalami perubahan.

Pada Gambar 3-3(A), AUC diberi warna gelap. Selain itu antara kadar plasma puncak dan bio-availability terdapat hubungan langsung.

8. Dosis dan skema pentakaran

Plasma *half-life* merupakan ukuran jangka waktu efek obat, maka $t_{1/2}$ bersama grafik kadar-waktu penting sekali sebagai dasar

| | | | |
|---------------|---------|--------------|----------|
| Penisilin-G | 0,5 jam | Asetosal | 4 |
| Ampisilin | 1 | Parasetamol | 4 |
| Streptomisin | 2,5 | Kofein | 4 |
| Tetrasiklin | 9 | Fenilbutazon | 60 |
| Doksisiklin | 22 | Adrenalin | 23 detik |
| Minosiklin | 14 | Insulin | 40 menit |
| Sulfametazin | 7 | Tolbutamid | 5 |
| S. Diazin | 17 | Glibenclamid | 6 |
| S. Merazin | 24 | Klorpropamid | 6 |
| S. Metoksazol | 10 | Trimetropim | 10 |
| Digoksin | 48 | Flurazepam** | 50 |
| Digitoksin | 144 | Nitrazepam | 20 |

Tabel 3-2: Masa paruh dari sejumlah obat (dalam jam, terkecuali adrenalin dan insulin)

untuk menentukan dosis dan frekuensi pemberian obat yang rasional, dengan kata lain berapa kali sehari sekian mg. Dosis yang terlalu tinggi atau terlalu sering dapat menimbulkan efek toksik, sedangkan dosis yang terlampaui rendah atau terlalu jarang tidak menghasilkan efek yang diharapkan, bahkan pada kemoterapeutika dapat menimbulkan resistensi kuman (lihat *Bab 4, Resistensi*).

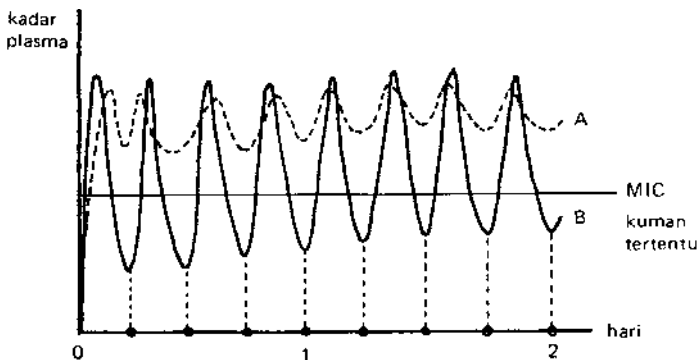
Obat dengan *half-life* panjang, lebih dari 24 jam, pada umumnya cukup diberikan dosis (pemeliharaan) **satu kali sehari** dan tidak perlu sampai 2 atau 3 kali, misalnya **digoksin**. Terkecuali bila obat terikat kuat pada protein dan diperlukan kadar plasma tinggi untuk efek terapeutiknya, sebagaimana halnya dengan fenilbutazon ($t_{1/2}$ lebih kurang 60 jam, PP = 98%).

Sebaliknya, obat yang dimetabolisasi cepat dan $t_{1/2}$ -nya pendek, perlu diberikan sampai 3-6 kali sehari agar kadar plasmanya tetap tinggi. Misalnya **oksitosin** dan **noradrenalin** yang eliminasinya demikian cepat, sehingga perlu diberikan melalui infus kontinu. Pengecualian adalah obat hipertensi **reserpin** dengan $t_{1/2} \pm 15$ menit, namun kegiatannya bertahan lebih dari 36 jam, lihat *Bab 35, Antihipertensiva*. Begitu pula efek obat-obat hipertensi lainnya, antara lain **beta-blockers** dan **metildopa** tidak berkorelasi dengan plasma- $t_{1/2}$ -nya. Hal ini mungkin disebabkan didudukinya reseptor secara irreversibel oleh obat tersebut. Lihat Gambar 3 - 5.

MIC dan **MEC**. Pada umumnya pentakaran ditujukan pada efek terapeutik yang cepat. Untuk mencapainya sering kali dimulai dengan **dosis tinggi** (*loading-dose, stootdosis*) agar kadar plasma meningkat ke konsentrasi aktif dengan pesat. Misalnya terapi dengan **sulfonamida** diawali dengan *loading dose*, disusul dengan dosis separuhnya setiap 6 jam, atau setiap 24 jam pada sulfa **long-acting**. Dengan demikian akan terpelihara kadar darah yang untuk beberapa waktu terletak di atas **kadar penghambatan minimum** untuk kuman tertentu (MIC = *Minimum Inhibitory Concentration*). **MIC** merupakan kadar obat, di mana kuman tidak tumbuh atau tidak berkembang-biak lagi. Bagi obat lain (bukan kemoterapeutika) digunakan **MEC** (*Minimum Effective Concentration*), yakni kadar plasma, di mana obat baru memberikan efek terapeutik yang diinginkan.

Untuk **penisilin** yang **berkhasiat bakterisid** terhadap kuman yang sedang tumbuh, diperlukan kadar tinggi sekali yang tidak perlu kontinu, sehingga dapat diselingi dengan kadar yang lebih rendah. Sebaliknya, pada obat-obat yang **berkhasiat bakteriostatik**, seperti **sulfonamida** dan **tetrasiklin**, perlu dipelihara kadar plasma yang berada tetap di atas MIC agar kuman tidak diberi kesempatan berkembang lagi. Gambar 3-5 mengilustrasikan hal-hal ini.

Obat tidur yang hanya digunakan sesekali sebaiknya memiliki *half-life* agak pendek



Gambar 3-5: Grafik kadar-waktu sulfadiazin (A) dan ampisilin (B); kedua-duanya dengan dosis 4 dd 500 mg.

($t_{1/2}$ 6-8 jam) agar tidak mengakibatkan perasaan pusing dan tak nyaman (*hang-over*) setelah bangun tidur seperti pada *fenobarbital*. Sebaliknya, obat tidur yang sering kali digunakan (secara teratur) lebih baik bermasa paruh panjang, karena risiko ketagihan lebih ringan.

Begitu pula obat yang perlu digunakan terus-menerus pada penyakit kronis, hendaknya $t_{1/2}$ -nya panjang agar pentakaran tidak perlu terlalu sering, misalnya *antiepileptika*, *antihipertensiva* dan *antidiabetika oral*.

Obat yang mengalami *first pass effect* (FPE) besar, dosis oralnya harus tinggi sekali dibandingkan dengan dosis parenteral. Misalnya **thiazinamium** (*Multergan*), yang resorpsinya dari usus sedikit sekali (hanya $\pm 20\%$ dengan BA 10% dan FPE 50%) diberikan dalam dosis oral 300 mg untuk memperoleh BA (kadar plasma) yang sama dengan dosis 25 mg i.m. atau 6,5 mg i.v.

DAFTAR PUSTAKA

1. Swen JJ, Nijenhuis M, de BA, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011, 89: 662-673.

PRINSIP-PRINSIP FARMAKODINAMIKA

Farmakodinamika berkaitan dengan efek-efek farmakologi dari suatu obat dalam tubuh melalui ikatan/pengaruhnya terhadap misalnya suatu reseptor, enzim atau saluran ion (ion channel).

1. MEKANISME KERJA OBAT

Walaupun sudah banyak diketahui mengenai efek obat dalam tubuh manusia, tetapi mengenai mekanisme kerjanya banyak yang belum dipahami dengan baik.

Mekanisme kerja obat yang kini telah diketahui dapat digolongkan sebagai berikut:

a. **secara fisik**, misalnya *anestetika inhalasi*, *laksansia* dan *diuretika osmotik*.

Aktivitas *anestetika inhalasi* terkait langsung dengan sifat lipofilnya. Obat ini diperkirakan melarut dalam lapisan lemak dari membran sel, yang oleh karena itu berubah demikian rupa sehingga transpor normal dari oksigen dan zat-zat gizi terganggu dan aktivitas sel terhambat. Akibatnya adalah timbulnya mati rasa.

Pencahar osmotik (magnesium dan natriumsulfat) lambat sekali resorpsinya oleh usus, lalu melalui proses *osmotik* menarik air dari sekitarnya. Volume usus bertambah besar dan dengan demikian merupakan rangsangan mekanis atas dindingnya untuk memicu peristaltik dan mengeluarkan isinya. Untuk diuretika osmotik, lihat Bab 33.

b. **secara kimiawi**, misalnya *antasida* lambung dan *zat-zat chelasi* (*chelator*).

Antasida, seperti natrium bikarbonat, aluminium dan magnesiumhidroksida dapat

mengikat kelebihan asam lambung melalui reaksi netralisasi kimiawi.

Zat-zat chelasi mengikat ion-ion logam berat pada molekulnya dengan suatu ikatan kimiawi khusus. Kompleks yang terbentuk tidak toksik lagi dan mudah diekskresi oleh ginjal. Contohnya adalah *dimerkaprol* (BAL), *natriumedetat* (EDTA) dan *penisilinat* (=dimetilsistein), yang digunakan sebagai obat rematik.

c. **melalui proses metabolisme** berbagai cara, misalnya *antibiotika* yang mengganggu pembentukan dinding sel kuman, sintesis protein atau metabolisme *asam nukleinat*. Begitu pula *antimitotika* mencegah pembelahan inti sel dan *diuretika* yang menghambat atau menstimulasi proses filtrasi. Contoh lain adalah *probenesid*, suatu obat encok yang dapat menyaingi penisilin dan derivatnya (antara lain amoksisilin) pada proses sekresi tubuler, sehingga ekskresinya diperlambat dan efeknya diperpanjang.

d. **melalui kompetisi (saingan)**, padamana dapat dibedakan dua kemungkinan, yaitu kompetisi untuk reseptor spesifik atau untuk enzim.

Reseptor-reseptor

Pada tahun 1970-an telah dilakukan banyak penyelidikan pada tingkat molekuler untuk memperoleh pengertian yang lebih mendalam mengenai interaksi biokimiawi antara zat-zat endogen dan sel-sel tubuh. Ternyata bahwa reaksi demikian hampir selalu berlangsung di suatu tempat reaksi spesifik, yaitu di **reseptor** (sel penerima) atau di **enzim**. Pengetahuan ini menghasilkan antara lain betabloker pertama, yaitu propranolol.

Sejak lama diketahui bahwa semua proses fisiologi dalam tubuh diregulasi oleh zat-zat pengatur kimiawi (*regulator endogen*), yang masing-masing memiliki titik kerja khas di satu atau berbagai organ. Meskipun terdapat ratusan regulator, terutama hormon dan neurotransmitter (noradrenalin, serotonin, dopamin, dan lain-lain) namun setiap zat mengetahui dengan tepat di mana letaknya sel dan organ tujuannya. Hal ajaib ini dapat dijelaskan dengan adanya sejenis informasi biologi di setiap zat dalam bentuk konfigurasi khusus, struktur ruang dan sifat-sifat kimianya yang dengan eksak mencocoki sel-sel reseptor di organ-tujuan. Sistem ini dapat disamakan dengan **prinsip kunci anak kunci**. Selain (neuro)hormon tersebut, ada juga reseptor untuk zat-zat lain, misalnya untuk **zat-zat endorfin** (*morfin endogen*) dan **benzodiazepin**.

Letak reseptor ini khusus di membran sel dan terdiri dari suatu protein yang merupakan komplemen (**kunci**) tepat dari struktur ruang dan muatan hormon bersangkutan (**anak-kunci**). Setelah hormon “ditangkap” dan diikat oleh reseptor, terjadilah interaksi yang mengubah rumus dan pembagian muatannya. Akibatnya adalah suatu **reaksi** dengan perubahan aktivitas sel yang sudah ditentukan (*prefixed*) dan suatu **efek fisiologi**.

Receptor-blockers. Obat yang struktur kimianya mirip dengan suatu hormon, juga mampu menduduki reseptor bersangkutan dan dengan demikian memblokir aktivitas hormon tersebut. Obat demikian dinamakan **perintang reseptor** (*receptor blocker*) dan sebagai contoh dapat disebutkan **adreno-receptor blockers** (*beta-blockers*) yang menyaingi noradrenalin pada dua jenis reseptor (131 dan 82), antara lain **propranolol** dan **metoprolol**. Derivatnya yaitu **labetalol**, memblokir baik reseptor- α maupun reseptor- β dari susunan saraf adrenergik. Begitupun **histamin**—suatu neurohormon jaringan—aktif terhadap dua reseptor berlainan, yakni jenis H_1 dan H_2 . **Antihistaminika** memblokir reseptor H_1 , sedangkan **penghambat asam** (anti tukak usus) *simetidin* dan *ranitidin* memblokir reseptor H_2 .

Enzim-enzim

Enzim terdiri dari protein dan bekerja sebagai *katalisator* antara dua zat kimia, yakni mempermudah atau mendorong suatu reaksi *tanpa sendirinya turut ambil bagian*. Pada permukaan enzim terdapat suatu ‘titik aktif’, biasanya suatu celah sempit, di mana dua zat kimia yang berada di sirkulasi darah dapat “diperangkap”, sehingga interaksi bisa berlangsung. Tanpa enzim, kedua zat tidak akan “bersentuhan” dan bergerak terus dalam plasma. Enzim tidak hanya menggabungkan, melainkan dapat juga merombak molekul dari zat, yang dinamakan *substrat*.

Proses enzimatik di dalam tubuh yang terkenal adalah proses *pencernaan* asupan makanan: protein, karbohidrat, lemak, koles-terol dan sebagainya. Contoh lain adalah *pembentukan dan perubahan hormon maupun vitamin*, begitu pula perombakan dari banyak zat/obat endogen maupun eksogen di dalam hati, lihat juga Bab 3, sub 3, Biotransformasi.

Enzyme-blockers. Obat-obat tertentu yang memiliki kesamaan struktur kimiawi dengan suatu substrat mampu menduduki ‘titik aktif’ dari enzim bersangkutan, hingga reaksi normal tidak terjadi dan produk akhir tidak dibentuk. **Perintang-enzim** demikian digunakan dalam terapi untuk berbagai tujuan, yaitu:

a. mencegah pembentukan produk akhir

- *alopurinol*, yang menduduki tempat *ksantin* di enzim *ksantinoksidase*, hingga sintesis asam urat sangat dihambat (pada encok).
- *metildopa*. Obat hipertensi ini menyaingi *dopa*, hingga *dekarboksilase* tidak mengkatalisasi pembentukan noradrenalin (meningkatkan tekanan darah), sehingga terbentuk *metil-NA* yang inaktif
- *asetazolamida* memblokir *karbonanhidrase*, sehingga pembentukan *asam karbonat* terhenti dengan efek peningkatan diuresis
- *antagonis folat*: sulfonamida, trimetoprim dan *MTX* menyaingi *PABA* pada enzim *folatreduktase*, sehingga sintesis asam folat yang diperlukan bakteri dan sel-sel tumor terhenti. *Dapsone* serta obat malaria

proguanil dan *pirimetamin* juga bekerja menurut prinsip ini.

- *antagonis-purin*: merkaptopurin dan azatioprin.
- *antagonis-pirimidin*: 5-fluorourasil, sitarabin. Keempat onkolitikita (= sitostatika) ini menduduki tempat purin dan pirimidin pada asam nukleinat, hingga sintesis protein sel-sel tumor menjadi kacau.

b. melindungi substrat:

- *disulfiram* merintangi aldehydoksidas, sehingga oksidasi *asetaldehida* (menjadi asam asetat) tidak dilanjutkan dan kadar plasmanya naik. Obat ini digunakan pada pengobatan adiksi alkohol.
- *fisostigmin* dan *neostigmin* adalah *perintang kolinesterase sementara*, hingga asetilkolin terhambat penguraianya dan kadarnya naik. *Insektisida organofosfat* (parathion dan malathion) memblokir enzim tersebut secara irreversibel, maka sangat toksik!
- *perintang MAO* memblokir *monoaminoksidase* sehingga zat-zat *monoamin* (noradrenalin, serotonin, dopamin, dan lain-lain) tidak diuraikan lagi dan kadar plasmanya meningkat. Dahulu obat ini sering digunakan sebagai **obat depresi**, tetapi ditinggalkan karena mengakibatkan tekanan darah sangat meningkat. Sekarang tersedia obat-obat yang berdaya selektif terhadap MAO-A tanpa efek samping buruk tersebut (moklobemida dan ekstrak *Hyperici*).
- *asam klavulanat* khusus digunakan untuk memblokir enzim *beta-laktamase*, sehingga tidak dapat menginaktivkan lagi penisilin.

2. EFEK TERAPEUTIK

Tidak semua obat mampu menyembuhkan penyakit secara tuntas; banyak di antaranya hanya meniadakan atau meringankan gejalanya. Oleh karena itu, dapat dibedakan tiga jenis pengobatan, yaitu:

- **terapi kausal**, pada mana penyebab penyakit dihalau, khususnya pemusnahan kuman, virus atau parasit. Contohnya kemoterapeutika (sulfonamida dan antibiotika, antimikotika, fungisida, obat-obat malaria);

- **terapi simtomatik**: hanya gejala penyakit yang diobati dan diringankan, tetapi sebabnya tidak dipengaruhi, misalnya kerusakan pada suatu organ atau saraf. Contohnya analgetika pada rematik atau sakit kepala, obat hipertensi dan obat jantung;
- **terapi substitusi**: obat menggantikan zat yang lazimnya dibuat oleh organ yang sakit. Misalnya *insulin* pada diabetes, karena produksinya oleh pankreas kurang atau terhenti, *tiroksin* pada fungsi tiroid berkurang (*hipotirosis*) dan *estrogen* pada hipofungsi ovarium pada masa klimakterium wanita.

Efek terapeutik obat tergantung dari banyak sekali faktor, antara lain cara dan bentuk pemberian, sifat fisikokimiawinya yang menentukan resorpsi, biotransformasi dan ekskresinya dalam tubuh. Begitu pula dari kondisi fisiologi penderita (fungsi hati, ginjal, usus dan peredaran darah). Faktor-faktor individual lainnya misalnya etnis, kelamin, luas permukaan badan dan kebiasaan makan juga dapat memegang peranan penting.

Variasi biologi. Akibat faktor individual, efek obat dapat sangat berbeda. Setiap orang dapat memberikan respons yang berlainan terhadap suatu obat sesuai kepekaannya masing-masing. Perbedaan respons ini bisa besar sekali, karena untuk setiap obat selalu ada orang yang sangat rentan dan dengan dosis rendah sekali sudah dapat memberikan efek terapeutik. Sebaliknya, ada pula orang yang hanya memberikan respons pada dosis yang sangat tinggi. Inilah sebabnya mengapa dosis obat yang diberikan pada suatu pasien dengan hasil baik, adakalanya tidak ampuh untuk pasien lain, pada siapa mungkin dosisnya harus dinaikkan untuk memberikan efek yang sama. Dalam keadaan penting hendaknya kadar obat pasien ditentukan dalam darahnya untuk mendapatkan kepastian mengenai takaran yang optimal. Lihat juga Bab 3, sub 3: Variasi individual.

Kesetiaan terapi (*patient compliance*).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa sejumlah besar pasien tidak minum obatnya dengan taat dan teratur, atau tidak meng-

habiskan kur yang diberikan padanya sesuai resep dokter. Jelaslah bahwa dengan demikian obat tidak memberikan efek optimal yang diinginkan, bahkan **dapat menimbulkan resistensi**, khususnya pada antibiotika. **Kesetiaan dan kerelaan pasien untuk minum obat** dipengaruhi oleh sejumlah faktor dan yang utama adalah:

- a. **sifat individual:** misalnya watak, tingkat pendidikan dan kepekaan untuk rasa nyeri, pengobatan dianggap tidak perlu, kekhawatiran mengenai efek samping dan ketergantungan, kurang percaya terhadap terapi.
- b. **relasi dokter-pasien:** bila pasien tidak senang dengan perlakuan dokter atau tidak menerima perhatian dan informasi secukupnya mengenai penyakitnya, *compliance* akan menurun. Begitu pula bila dokter tidak memberikan instruksi yang lengkap atau cukup jelas mengenai penggunaan obat. Misalnya **antibiotika** harus diselesaikan kurnya, walaupun gejala penyakit infeksi sudah lenyap.
- c. **jenis penyakit:** semakin berat penyakit, semakin baik *compliance*-nya, juga bila pasien merasa nyeri. Sebaliknya *compliance* berkurang bila obat harus diminum untuk waktu yang lama atau menahun, sedangkan penyakit tidak memperlihatkan gejala tidak nyaman (radang, nyeri), seperti diabetes dan hipertensi.
- d. **jumlah obat dan frekuensi takarannya.** Semakin sering kali pemberian obat, semakin turun *compliance*. Bila obat harus digunakan lebih dari dua kali sehari, *compliance* menurun dengan nyata, begitupun bila obat tidak diberikan sebagai tablet atau kapsul, tetapi dalam bentuk cairan (larutan, suspensi) atau supositoria.
- e. **faktor-faktor individual** seperti pelupa (dosis yang rumit, polifarmasi), kemampuan terbatas untuk mengerti tujuan pengobatan, gangguan mata (tidak bisa membaca dengan jelas).

Industri farmasi juga telah memahami pentingnya masalah ini, oleh karena itu telah dikembangkan tablet/kapsul dengan efek panjang, *delayed action* atau *slow/sustained*

release, yang cukup diminum satu atau maksimal dua kali sehari. Sekarang tersedia banyak **obat single-dose** dari bermacam-macam jenis, misalnya tablet atau kapsul dengan analgetika (*Voltaren retard*), hipertensi (*Selozok*) dan obat jantung (*Isoptin SR*), lihat di bawah ini.

Keuntungan tambahan dari tablet kerja panjang adalah resorpsi obat bisa berlangsung lebih teratur selama waktu yang lebih panjang dan kadar darah yang kurang berfluktuasi. Dengan demikian efek klinis obat bisa lebih stabil dengan efek samping yang berkurang.

Cara memperpanjang efek obat. Daya kerja obat dapat diperpanjang dengan beberapa cara, antara lain memperlambat resorpsinya ke dalam sirkulasi darah atau menghambat ekskresinya oleh ginjal. Misalnya berdasarkan kompetisi enzim, efek **amoksisilin** (per oral) dapat diperpanjang melalui kombinasi dengan obat encok **probenesid**.

Sediaan long-acting. Tablet dan kapsul kini sudah banyak diproduksi dalam bentuk kerja panjang, Yang terkenal adalah sediaan *timespan* atau *retard* (*Ronicol*), *durule* atau *durette* (*kinidine*), *repetab* (*Polaramine*) dan *spansule* (kapsul *Stelazine*). Bentuk lain adalah sediaan **ZOC** (*Zero Order Control*, *Selozok*) dan (*Oral Regulation Osmotic system*, *Adalat Oros*).

Cara mutakhir yang semakin banyak diterapkan, adalah “**mempegilir**” obat, yaitu menggabungkan *polietilenglikol* (PEG) dengan obat (*konyugasi*). Polimer etilenglikol tersebut cenderung menghimpun molekul air di sekitarnya yang membentuk sejenis barrier, sehingga molekul lain yang dapat menguraikannya (misalnya protease) sukar mencapainya. Penerapannya terutama pada obat yang berdasarkan protein, seperti *peg-interferon-alfa* dan *pegfilgastrim*, yang digunakan pada terapi hepatitis C dan prevensi *neutropenia*. (*Geneesk Bull* 2005; 39: 37-41).

Ada berbagai cara pembuatan sediaan oral *long-acting*. Ada obat yang diserap pada suatu *matriks* plastik (semacam *spons*) dengan lubang-lubang kecil, yang dalam usus

melepaskan obat secara berangsur (*durules*). Ada pula obat yang butir-butirnya diselubungi *coating* yang lambat larut dalam air, misalnya **etilselulose** (*spansule*), atau *coating lilin* (carnaubawax, stearylalcohol). **Tablet mantel** mengandung inti dengan *enteric coating* sehingga pecah dalam dua tingkat. Pada sistem **ZOC=Zero Order Control** (1990) tersebut di atas, obat dibebaskan di usus dengan *kecepatan konstan*. Obat terkandung dalam butir-butir kecil yang masing-masing diselubungi membran semipermeabel. Setiap tablet mengandung 1.500-2.000 butir zat aktif dan zat pengisi netral (laktosa, tepung dan sebagainya). Di saluran cerna, zat pengisi melarut dan butir-butir obat dibebaskan dari tablet. Cairan usus melintasi membran butir dan obat secara *berangsur* didesak keluar. Kecepatan pelepasan obat konstan sampai ± 20 jam setelah tablet diminum. Contoh sistem ini adalah *Seloken ZOC* atau *Selozok* tersebut di atas.

Keberatannya. Salah satu keberatan dari tablet kerja-panjang adalah kadang-kadang resorpsinya di usus berlangsung kurang eksak. Selain itu kemungkinan besar peristaltik usus yang agak kuat menyebabkan obat dikeluarkan dari tubuh sebelum resorpsinya lengkap. Agar matriks atau *coating* khusus jangan sampai dirusak dan pembebasan obat dipercepat, maka **tablet harus ditelan utuh**, artinya tidak dipecah, dikunyah atau dilarutkan dalam air.

Injeksi kerja-panjang. Untuk sediaan parenteral, perlambatan resorpsi dan perpanjangan daya kerjanya dapat dicapai dengan cara berikut:

- menggunakan minyak sebagai zat pelarut untuk zat lipofil, misalnya hormon kelenjar dan penisilin;
- memperkecil daya larut obat melalui penggabungan dengan suatu zat (*lipofil*), misalnya estrogen-enantat, flufenazin-dekanoat dan protamin-seng-insulin;
- menggunakan kristal lebih kasar, untuk menekan daya larutnya, misalnya insulin;
- penambahan *vasokonstriktor* (zat penciut pembuluh), agar penyebaran obat diperlambat, misalnya adrenalin pada prokain.

3. PLASEBO

The state of the body is linked to the state of the mind (Razi, d.c. 925)

Suatu faktor penting yang turut menentukan efek terapeutik obat adalah kepercayaan atas dokter dan obat yang diberikannya. Berdasarkan kepercayaan ini pada situasi tertentu adakalanya diberikan suatu *obat plasebo* (Lat. = saya ingin menyenangkan). Plasebo adalah sediaan obat tanpa kegiatan farmakologi (tablet, kapsul, cairan) dan khusus diberikan untuk **menyenangkan** dan **menenangkan** pasien yang menurut diagnosis dokter sebetulnya tidak menderita gangguan organik. Atau untuk **meningkatkan semangat hidup**, misalnya pada penyakit yang tidak dapat disembuhkan lagi. Pada azasnya plasebo merupakan cara *pengobatan melalui sugesti*, yang sering kali menghasilkan efek tidak terduga walaupun *bertahan hanya sebentar*.

Efek plasebo yang paling nyata adalah pada **obat tidur**, juga hasil baik telah dicapai dengan **analgetika**, **obat asma** atau obat **penguat (tonikum)**. Suatu studi menyatakan bahwa lebih dari 30% pasien dengan suatu penyakit organik dan lebih dari 40% pasien dengan gangguan jiwa memberikan reaksi baik terhadap pengobatan dengan plasebo. Jelaslah bahwa tidak semua penyakit dapat ditangani dengan plasebo, misalnya penyakit *insufisiensi organ*, seperti diabetes.

Zat inaktif dalam plasebo umumnya terdiri dari **laktosa** dengan dibubuhi sedikit **kinin** untuk rasa pahit dan sering kali zat warna. Bentuk tablet sebaiknya kecil sekali atau sangat besar dengan warna mencolok (kuning atau cokelat) guna menambah efek psikologisnya.

4. EFEK OBAT YANG TAK DIINGINKAN

a. Efek samping

Menurut definisi WHO (1970) *efek samping* suatu obat adalah segala sesuatu efek yang

tidak diinginkan untuk tujuan terapi yang dimaksudkan pada dosis yang dianjurkan. Atau dapat juga didefinisikan: efek samping adalah efek yang tidak diinginkan atau tidak ditujukan dari suatu obat yang timbul pada dosis yang lazim digunakan untuk profilaksis, diagnosis atau terapi suatu penyakit.

Dapat dibedakan dua jenis efek samping obat, yaitu tipe I (juga disebut tipe A) dan tipe II (juga disebut tipe B). Efek samping Tipe I adalah reaksi-reaksi yang berdasarkan sifat-sifat farmakologi obat tersebut dapat diperkirakan dan biasanya tergantung dari dosis.

Efek samping Tipe II adalah reaksi-reaksi tidak lumrah dan berdasarkan sifat-sifat farmakologi obat tersebut tidak dapat diperkirakan.

Dengan terjadinya **drama talidomid**^{*} pada tahun enam puluhan, masalah efek samping obat (baru) mulai diteliti dengan saksama. Di banyak negara didirikan pusat-pusat khusus untuk memonitor efek samping obat agar dengan cepat dapat diperoleh informasi bila suatu obat (baru) ternyata menimbulkan efek samping berbahaya.

Obat yang ideal hendaknya bekerja cepat untuk waktu tertentu saja dan secara selektif, artinya hanya berkhasiat terhadap keluhan atau gangguan tertentu tanpa aktivitas lain. Semakin selektif kerja obat, semakin kurang efek sampingnya, yaitu semua aktivitas yang tidak menjurus ke penyembuhan penyakit. Sebagai contoh obat dengan kerja tidak selektif dapat disebut *klorpromazin*, yang dapat mengganggu banyak proses fisiologi lain. Obat yang sangat selektif adalah *perintang enzim*, seperti *fisostigmin* dan *alopurinol*.

Kerja utama dan efek samping obat adalah pengertian yang sebetulnya tidak mutlak. Kebanyakan obat memiliki lebih dari satu khasiat farmakologik; tergantung dari tujuan penggunaannya. Efek samping pada suatu saat mungkin menjadi kerja utama yang diinginkan. Contoh terkenal adalah *asetosal*, yang efek sampingnya yaitu mengencerkan darah dimanfaatkan sebagai khasiat utama untuk prevensi infark kedua. Juga *anti-*

histaminika (prometazin, dan sebagainya.) yang efek sedatifnya semula dianggap sebagai efek samping yang tidak diinginkan. Sifat ini kemudian justru dijadikan titik-tolak untuk mengembangkan psikofarmaka dari golongan klorpromazin. Contoh lain adalah *minoksidil* dan *finasteride* yang telah dipasarkan sebagai masing-masing obat hipertensi (*Lonnoten*) dan obat hipertrofi prostat (*Proscar*). Kedua obat dapat memicu pertumbuhan rambut sebagai efek sampingnya, oleh karena itu kemudian diluncurkan sebagai obat penumbuh rambut (*Regaine* dan *Propecia*).

Efek samping adakalanya tidak dapat dihindari, misalnya rasa mual pada penggunaan digoksin, ergotamin atau estrogen dengan dosis yang melebihi dosis normal. Kadang-kadang efek samping merupakan kelanjutan efek utama sampai tingkat yang tidak diinginkan, misalnya rasa kantuk pada *fenobarbital* bila digunakan sebagai obat epilepsi. Bila efek samping (misalnya mual) terlalu hebat, dapat diatasi dengan obat lain, misalnya obat antimual (meklizin, proklorperazin) atau obat anti-mengantuk (kofein, amfetamin).

Kerja tambahan atau **kerja sekunder** adalah efek tidak langsung akibat kerja utama obat. Misalnya, **antibiotika spektrum-luas** dapat mengganggu keseimbangan bakteri/flora usus dan menimbulkan *defisiensi* vitamin atau supra-infeksi dengan jamur. Untuk menghindari kerja tambahan tersebut biasanya dalam hal ini terapi dilengkapi dengan **vitamin B kompleks** atau **obat fungistatik**.

b. Idiosinkrasi

Idiosinkrasi adalah reaksi abnormal terhadap obat, pada mana suatu obat memberikan efek yang secara kualitatif total berlainan dari efek normalnya. Umumnya hal ini disebabkan oleh *kelainan genetik* pada pasien bersangkutan (misalnya defisiensi G6PD). Sebagai contoh dapat disebutkan *anemia hemolitik* (kekurangan darah akibat terurainya eritrosit) setelah pengobatan malaria dengan *primakuin* atau derivatnya. Contoh lain adalah pasien yang pada peng-

obatan dengan *neuroleptika* untuk menanganikannya, justru memperlihatkan reaksi bertentangan dan menjadi gelisah dan cemas. Begitu pula pada *morfin* dan analgetika lain, adakalanya terjadi suatu *reaksi idiosinkrasi*. Anemia aplastik pada penggunaan *kloramfenikol*, mungkin juga merupakan suatu fenomena idiosinkrasi walaupun jarang terjadi.

c. Alergi

Bilamana seseorang diberikan **penisilin** secara topikal, sebagian kecil akan diresorpsi oleh kulit dan di dalam darah bergabung dengan salah satu protein. Penisilin disebut **hapten** dan kompleks penisilin-protein disebut **antigen** yang mendorong tubuh untuk membentuk zat-zat penangkis tertentu, yaitu **antibodies**. Pasien tersebut telah *disensitasi* dan menjadi *rentan berlebihan* terhadap penisilin (*hipersensitif*). Bila pada kesempatan lain ia diberi penisilin lagi, kemungkinan besar akan terjadi reaksi khusus antara antigen dan antibodies tersebut, yang dinamakan **reaksi alergi**. Lihat juga Bab 51, Antihistaminika, alergi.

Zat dengan molekul besar (*makromolekul*), seperti protein (asing) dan polisakarida juga dapat berfungsi sebagai *antigen* dengan menimbulkan reaksi alergi. Selain penisilin banyak obat bermolekul kecil (Berat Molekul < 1000), dapat pula berperan sebagai **hapten**, yaitu antigen tak lengkap. Obat yang sering menimbulkan reaksi alergi adalah antihistaminika, sulfonamida, prokain, obat-obat tbc, fenilbutazon dan DDT, oleh karena itu sebaiknya jangan digunakan secara topikal.

Sensitasi oleh obat. Banyak orang tanpa diketahui memiliki **antibodies terhadap penisilin** di tubuhnya, karena obat ini banyak digunakan pada penyakit hewan (sapi, babi) atau sebagai stimulan pertumbuhan hewan. Akibatnya terdapat sebagai residu dalam daging atau susu dalam jumlah yang kecil tetapi cukup untuk menimbulkan sensitasi (lihat juga di bawah *Resistensi dan Makanan*). Tetapi hanya sedikit sekali terjadi reaksi alergi pada orang yang diberi penisilin untuk mengobati suatu penyakit. Penyebabnya

belum jelas, begitu pula mengapa suatu zat lebih bersifat antigen daripada zat lain. Kenyataannya adalah, bahwa pasien yang sudah menderita penyakit alergi, misalnya eksem atau asma, lebih cenderung disensitasi oleh obat.

Gejala alergi terpenting dan sering tampak pada kulit adalah **urtikaria** (gatal dan bentol-bentol) serta **rash** (kemerah-merahan). Adakalanya berlangsung lebih hebat dan berupa demam, serangan asma, *anaphylactic shock*. Berlainan dengan efek toksik obat, gejala alergi pada umumnya sudah timbul oleh dosis yang sangat kecil dan tidak dapat dikurangi dengan menurunkan dosisnya. Pada kebanyakan kasus, reaksi alergi dapat cepat diatasi dengan *injeksi adrenalin*, *anti-histamin* atau *kortikosteroid*.

Alergi silang dapat terjadi antara zat dengan struktur kimiawi yang lebih kurang sama, misalnya *sulfonamida* dengan turunannya yang digunakan sebagai *diuretika* (*klortiazida*) atau antidiabetika oral (*tolbutamid*), begitu pula antara semua derivat **penisilin** dengan derivat **sefalosporin**.

d. Fotosensitasi

Fotosensitasi adalah **kepekaan berlebihan** untuk cahaya akibat penggunaan obat, terutama penggunaan topikal. Yang terkenal adalah antiseptikum **bithionol** (dalam sabun *Bris*), yang karena efek ini sejak tahun 1973 dilarang penggunaannya dalam sediaan topikal, antara lain di AS dan Kanada. Begitu pula **minosiklin** dan turunannya kadangkala menyebabkan fotosensitasi pada pemakaian oral.

Untuk sebanyak mungkin menghindari timbulnya **alergi kontak**, dianjurkan agar bila mungkin tidak **menggunakan secara lokal** alergen-alergen kontak terkenal, yaitu 'lima A': Antibiotika, Antiseptika, Anestetika lokal, Antimikotika dan Antihistaminika.

5. EFEK TOKSIK

"Sola dosis facit venenum" The dose makes the poison: dosis menentukan beracunnya suatu zat. **Paracelsus** (1493-1541, "father" of toxicology)

Setiap obat dalam dosis yang cukup tinggi dapat mengakibatkan efek toksik. Pada umumnya, hebatnya reaksi toksik berhubungan langsung dengan besarnya dosis: bila dosis diturunkan, efek toksik juga dapat dikurangi.

Efek teratogen

Dari peredaran darah ibu semua zat gizi dan zat pertumbuhan masuk ke dalam sirkulasi janin dengan melintasi plasenta (uri). Plasenta dapat disamakan dengan **sawar darah-otak** (lihat Bab 3, Distribusi) dengan membran semipermeabel pula, oleh karena itu zat-zat lipofil dapat melaluinya dengan lancar. Zat-zat hidrofil, bila kadar plasmanya tinggi, akhirnya akan melintasi plasenta juga. Dalam peredaran janin obat akan bertahan lebih lama, karena sistem eliminasinya belum berkembang dengan optimal.

Obat teratogen adalah obat yang pada dosis terapeutik bagi sang ibu dapat mengakibatkan cacat pada janin, berupa **focomelia** (kaki tangan seperti singa laut atau adakalanya tidak terbentuk sama sekali), kerusakan pada mata, telinga dan jantung, juga saluran pencernaan dan saluran kemih. Perhatian dunia yang tersentak terhadap peningkatan secara "epidemik" dari kelainan yang sangat serius dan langka ini, pertama kali adalah berkat penelitian luar biasa dari 2 ahli kedokteran di Jerman (Lenz) dan Australia (McBride) pada akhir 1960. Tetapi baru pada akhir 1961, ialah 3 tahun setelah dipasarkan, akibat desakan kuat internasional obat penyebab kelainan tersebut (*Softenon*, Grünenthal), ditarik dari peredaran.

- **Kehamilan muda.** Kerusakan yang hebat terjadi pada masa kehamilan muda, yaitu selama 12 minggu pertama kehamilan, mungkin antara minggu ke-3 sampai ke-8 terhitung dari hari pertama haid terakhir. Selama masa inilah terbentuk kaki, tangan dan semua organ penting bayi. Oleh karena itu untuk mengatasi keluhan-keluhan yang tidak begitu serius pada triwulan pertama kehamilan, dianjurkan penggunaan obat seminimal mungkin. Misalnya, untuk **rasa mual** di pagi hari (*morning sickness*) yang sering kali terjadi, sebaiknya jangan diberi obat antimual, melainkan **jahe** (dalam bentuk manisan) yang "aman", lihat Bab 17, Antiemetika.

Penyakit virus tertentu, khususnya **campak Jerman** (*rubella*, *German measles*), sudah lama diketahui dapat mengakibatkan cacat pada janin, terutama gangguan penglihatan dan pendengaran. Oleh karena itu, di banyak negara Eropa, semua gadis dari usia 10–12 tahun, yang belum pernah menderita rubella, diberi vaksinasi terhadap penyakit ini. Kemungkinan terjadinya cacat janin akibat obat yang diminum oleh sang ayah pada saat pembuahan juga diteliti pada hewan percobaan.

- **Kehamilan tua.** Obat yang diberikan pada masa akhir kehamilan dapat pula menimbulkan efek yang tidak diinginkan, misalnya **hormon androgen** dan **progesteron**, yang menimbulkan ciri-ciri jantan pada bayi wanita (*virilisasi*). Juga **tetrasiklin** dan **turunannya** dapat mengganggu pertumbuhan tulang dan gigi. **Klorokuin** dan **klorpromazin** dikumulasi pada mata janin dan dapat me-

Pistiwa talidomida. Pada tahun 1960-61 di Eropa, terutama di Jerman Barat dan Inggris, dilahirkan ± 350 bayi dengan cacat hebat, yaitu para bayi yang ibunya pada permulaan kehamilan menggunakan obat tidur **talidomida**. Baru setelah bencana ini terjadi, para sarjana farmakologi mulai menelaah secara sistematis semua obat terhadap efek teratogennya pada hewan percobaan. Obat yang dicurigai adalah antara lain **barbital**, **sulfonamida**, **obat-obat epilepsi karbamazepin**, **fenitoin** dan **valproat**, serta turunan vitamin A, **etretinat** dan **asitretin**.

Penggunaan obat-obat baru dengan pengalaman kurang dari 10 tahun harus dilakukan dengan sangat hati-hati oleh para wanita, walaupun tidak sedang hamil.

¹ Kelinci memiliki suatu enzim *esterase* untuk menguraikan atropin dengan cepat. Hal ini mungkin disebabkan binatang ini sudah beribu-ribu tahun memakan daun tumbuhan *Atropa belladonna* yang banyak terdapat di alam dan mengandung atropin.

Teratologi

Cacat lahir dapat diakibatkan oleh antara lain, faktor-faktor etiologi berikut:

- faktor eksternal: obat-obat, sinar ionisasi, infeksi (toksoplasmosis, rubella);
- faktor genetik: dominan atau resesif
- faktor kromosom: mongolisme (Down's syndrome)

Sekitar 60% dari cacat lahir etiologinya tidak jelas.

Yang akan diuraikan di bawah ini adalah cacat lahir yang diakibatkan oleh obat (teratogenitas).

Faktor-faktor terpenting yang menentukan timbulnya efek samping teratogenetik obat-obat adalah antara lain:

- waktu kehamilan;
- jenis dan dosis obat;
- kepekaan janin terhadap obat tertentu;
- passage plasenta.

1. Taraf perkembangan janin sewaktu bekerjanya obat adalah sangat penting. Selama fase embrional (trimester pertama kehamilan) janin sangat peka terhadap daya kerja teratogen obat. Kepekaan tiap organ dari janin terhadap obat teratogen sangat ditentukan oleh faktor waktu.

Periode paling kritis bagi jantung adalah hari ke-20 dan ke-40 setelah konsepsi; untuk sistem saraf antara hari ke-15 dan ke-25, lalu untuk alat gerak antara hari ke-24 dan ke-36.

Di samping ini terdapat pula obat-obat tertentu (misalnya talidomid) yang memiliki kecenderungan luar biasa untuk bermanifestasi pada perkembangan organ atau sistem organ tertentu.

2. Dosis dari obat teratogen bukannya merupakan faktor yang menentukan, tetapi yang lebih penting adalah jenis dan sifat obat tersebut, permeabilitas dari plasenta, dan cara metabolismenya oleh janin. Bahkan pernah dipertanyakan (Wilson) apakah tiap zat dapat bekerja teratogen, bila saja diberikan dalam dosis yang tepat, pada saat yang kritis dan kepada species yang tepat.

3. Predisposisi genetik juga menentukan kecenderungan terhadap cacat bawaan tertentu yang dapat diakibatkan oleh zat teratogen. Menurut statistik adalah tidak betul pengertian one drug = one malformation. Obat-obat tertentu hanya bersifat teratogen terhadap orang yang memiliki kecenderungan genetik dan sangat peka terhadapnya.

4. Plasenta-barrier bukan merupakan suatu membran semi-permeabel pasif, tetapi dapat disamakan dengan sawar darah-otak. Transpor melalui plasenta bisa secara difusi pasif atau transpor aktif. Tiap zat yang terdapat dalam darah maternal, dapat mencapai sistem janin. Bukan menjadi pertanyaan apakah obat melewati plasenta tetapi yang lebih penting adalah kuantumnya.

rusak retina. Juga *antidiabetika oral* dan *sulfonamida* diduga dapat mengakibatkan efek yang tidak diinginkan. Lihat juga Lampiran A. Daftar obat selama Kehamilan dan Laktasi.

6. TOLERANSI, HABITUASI, DAN ADIKSI

Toleransi adalah peristiwa pada mana dosis obat perlu ditingkatkan terus-menerus untuk mencapai efek terapeutik yang sama. Tidak begitu banyak obat dapat menimbulkan toleransi yang berarti, sedangkan di lain pihak banyak sekali obat dapat digunakan

bertahun-tahun tanpa menimbulkan toleransi, antara lain **glikosida digitalis**.

Toleransi primer (bawaan) terdapat pada sebagian orang dan hewan tertentu, misalnya kelinci¹ sangat tahan terhadap atropin, yaitu zat yang sangat toksik untuk manusia dan binatang menyusui.

Toleransi sekunder (yang diperoleh) bisa timbul setelah suatu obat digunakan untuk beberapa waktu dan organisme menjadi kurang rentan terhadap obat tersebut. Peristiwa ini juga disebut *kebiasaan* atau *habituasi*.

Toleransi silang dapat terjadi antara zat-zat dengan struktur kimiawi serupa (diazepam dan oksazepam) atau antara beberapa zat

berlainan, misalnya alkohol dan barbital (walaupun jarang sekali).

Takifilaksis adalah toleransi obat yang timbul dengan pesat sekali (dalam waktu beberapa jam), bila pemberian obat diulang dalam jangka waktu singkat, misalnya **efedrin** dan **propranolol** dalam tetes mata terhadap glaukoma.

Habituaasi atau **kebiasaan** dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu:

- **induksi enzim**, misalnya barbital dan fenilbutazon, menstimulasi terbentuknya enzim yang menguraikan obat-obat tersebut;
- **reseptor sekunder**, yang dibentuk ekstra oleh obat-obat tertentu, misalnya morfin. Dengan demikian jumlah molekul obat yang menduduki reseptor (di mana efek obat terjadi) akan menurun;
- **penghambatan resorpsi** setelah pemberian oral, misalnya habituasi bagi sediaan arsen.

Dengan meningkatkan dosis obat terus menerus, pasien bisa menderita keracunan, karena efek sampingnya juga menjadi lebih kuat. Habituaasi dapat diatasi dengan menghentikan pemberian obat dan pada umumnya tidak menimbulkan *gejala penghentian (abstinensi)* seperti pada **adiksi**.

Adiksi atau **ketagihan** berbeda dengan habituasi dalam dua hal, yaitu:

- a. adiksi bercirikan adanya ketergantungan jasmaniah dan rohaniah; dan
- b. penghentian penggunaan obat adiktif menimbulkan efek fisik dan mental hebat, yang dinamakan **gejala abstinensi**.

Adiksi merupakan bentuk penyalahgunaan obat yang sangat serius dan terjadi dengan antara lain obat-obat **narkotika**, **kokain** dan **hashiz**, lihat pula Bab 23, Drugs. Obat-obat ini menimbulkan **efek euforia** kuat, yaitu perasaan nyaman dan kemampuan besar akan prestasi mental dan artistik, di samping segala kecemasan hilang. Dengan setiap pemberian kebutuhan akan suasana euforia meningkat dan pasien akan semakin sering menggunakan obat bersangkutan.

Terapi. Adiksi drugs dapat disembuhkan, misalnya dengan cara menggantikan **morfin**, **heroin**, **kokain** dan sebagainya dengan **metadon** dalam dosis yang setara. Kemudian secara berangsur-angsur dosis diturunkan sampai akhirnya pasien bebas obat sama sekali. Dasar terapi ini adalah bahwa metadon, amfetamin dan obat stimulansia lain pada umumnya juga bisa menimbulkan toleransi dan adiksi. Tetapi, bila pemberian dihentikan, gejala abstinensi fisiknya tidak sekuat narkotika.

7. RESISTENSI BAKTERI

Kemoterapeutika yang digunakan pada penyakit infeksi adakalanya tidak bekerja (lagi) terhadap kuman-kuman tertentu yang ternyata memiliki daya tahan kuat dan resisten terhadap obat tersebut. Bahaya resistensi ini jelas yaitu mengakibatkan pengobatan penyakit menjadi sangat sulit dan progresnya menjadi lama, di samping risiko timbulnya komplikasi atau kematian akan meningkat. Resistensi merupakan masalah global yang sangat serius. Penggunaan berlebihan (*overuse*) atau penyalahgunaan (*misuse*) obat-obat penting seperti antibiotik dan obat antimalaria dan tidak tersedianya obat-obat perkembangan baru, mengakibatkan beberapa jenis infeksi tidak dapat disembuhkan.

Dikenal tiga jenis resistensi bakteri, yaitu resistensi primer, sekunder dan episomal.

- a. **Resistensi bawaan (primer)**, yang secara alamiah sudah terdapat pada kuman. Misalnya, terdapatnya enzim penisilinaze pada stafilokoki yang merombak penisilin dan sefaloridin. Ada pula bakteri yang dinding selnya tidak dapat ditembusi obat, misalnya basil tuberkulosa dan lepra.
- b. **Resistensi yang diperoleh (sekunder)** adalah akibat kontak dari kuman dengan kemoterapeutika dan biasanya disebabkan oleh pembentukan spontan jenis baru dengan ciri yang berlainan. **Mutan** ini segera memperbanyak diri dan menjadi suku baru yang resisten. Terbentuknya mutan adakalanya cepat, seperti

pada streptomisin, INH dan rifampisin (*resistensi setingkat*). Sebaliknya, pembentukannya dapat pula berlangsung lebih lambat, misalnya pada penisilin, eritromisin dan tetrasiklin (*resistensi banyak tingkat*).

* **Adaptasi** merupakan cara lain untuk menjadi resisten, yaitu bakteri menyesuaikan metabolismenya untuk melawan efek obat. Misalnya, bakteri mengubah pola enzimnya dan membentuk enzim khusus untuk menguraikan obat, umpamanya penisilinase, asetilase (terhadap kloramfenikol), adenilase/fosforilase terhadap streptomisin, kanamisin dan neomisin. Dikenal pula kuman yang memperkuat dinding selnya, sehingga tidak dapat ditembus lagi oleh antibiotika; atau ada pula yang melepaskan dinding selnya, sehingga tidak peka lagi untuk penisilin (*kuman bentuk-L*).

- c. **Resistensi episomal.** Berlainan dengan kedua jenis tersebut di atas, pada tipe resistensi ini pembawa faktor genetik berada di luar *kromosom* (= rangkaian pendukung sifat genetik). **Faktor R** (= resistensi) ini disebut **episom** atau **plasmid**, terdiri dari **DNA** (*desoxy nucleic acid*) dan dapat "ditulari" pada kuman lain dengan penggabungan atau kontak sel-dengan-sel. Penularan ini terutama terjadi di dalam usus melalui **pengoperan gen**. Transmisi tidak terbatas pada satu jenis kuman saja tetapi juga dapat terjadi antara berbagai jenis, misalnya dari *E. Coli* dan *Enterococci* dengan kuman patogen *Salmonella*, *Klebsiella*, atau *Vibrio* dan kebalikannya.

Telah diketahui bahwa dengan masuknya faktor-R, daya memperbanyak diri bakteri sangat meningkat. Hal ini jelas meresahkan karena dengan demikian resistensi dapat menjalar dengan pesat. Kini faktor-R dari banyak kuman di rumah sakit sudah diisolir yang berasal dari tinja dan urin. Kuman-kuman ini resisten terhadap banyak kemo-terapeutika, termasuk ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikosida, sulfonamida, trimetoprim dan golongan (fluor) kuinolon.

Ketergantungan (*dependence*) adalah peristiwa di mana pertumbuhan bakteri tergantung dari keberadaan antibiotika tertentu. Misalnya, **penisilin**, **streptomisin**, **INH** dan **kloramfenikol** dapat digunakan oleh kuman sebagai bahan pertumbuhan. Sifat ganjil ini bisa terjadi pada mutasi berikutnya dari suatu mutan yang telah menjadi resisten.

Resistensi-silang (*cross-resistance*) adalah kejadian padamana kuman yang resisten terhadap suatu antibiotikum juga resisten terhadap semua derivatnya, misalnya penisilin dengan ampisilin dan amoksisilin. Begitu juga terdapat resistensi silang antara, misalnya turunan tetrasiklin, berbagai jenis sulfonamida, antara linkosin dan klindamisin, juga antara rifampisin dan rifampisin.

Prevensi. Resistensi dapat dihindarkan dengan menggunakan dosis *obat* yang relatif tinggi (dibandingkan dosis efektif minimalnya) selama *waktu yang agak singkat*, sebagai ganti dari kur jangka lama tanpa istirahat. Atau penggunaan *kombinasi dari dua atau lebih obat*, terutama pada tuberkulosis, lepra dan kanker. Akhirnya membatasi penggunaan antibiotika dengan aktivitas terhadap kuman-kuman berbahaya *hanya untuk penyakit parah dan tidak untuk membasmi kuman "biasa"*, seperti misalnya pada sakit tenggorok atau radang telinga.

Antibiotika dalam makanan hewan sering kali digunakan untuk menstimulasi pertumbuhannya dan sudah menjadi lazim di kebanyakan negara Barat. Praktik ini sudah lama dilarang karena kekhawatiran berkembangnya kuman-kuman yang resisten pada hewan. Selain itu residu antibiotika dapat tertinggal di dagingnya yang kemudian dikonsumsi manusia. Sebagai contoh adalah **vancomisin**, yaitu suatu antibiotikum yang sejak lama dianggap sebagai obat **penolong terakhir** (*last resort drug*), yang masih ampuh bila antibiotika lain tidak berefek lagi akibat resistensi. Di AS vancomisin, di samping **hormon**, banyak digunakan dalam makanan hewan dan kini sudah banyak dilaporkan resistensi pada manusia terhadap antibiotikum ini. Sebaliknya untuk me-

ngurangi risiko penularan resistensi kepada manusia, sebagai gantinya di Eropa banyak digunakan 'derivat hewan', yaitu **avoparacine** dalam jumlah besar dan resistensi terhadap vancomisin praktis tidak disinyalir. Tetapi sejak 1997 avoparacine juga dilarang di Eropa.

Namun para pembela penggunaan antibiotika dalam *animal food* berpendapat bahwa belum terdapat cukup bukti ilmiah mengenai kemungkinan **transmisi resistensi** terhadap antibiotika **dari hewan ke manusia**. Malah dikemukakan adanya indikasi kuat bahwa penggunaannya telah mengurangi penyebaran kuman patogen *Salmonella*. Kuman ini setiap tahun mengakibatkan banyak kematian di seluruh dunia pada lansia dan orang dengan daya tahan lemah. Lihat selanjutnya Bab 5, Kemoterapeutika, Penggunaan lainnya.

8. DOSIS

Dosis obat yang diberikan pada pasien untuk menghasilkan efek yang diharapkan tergantung dari banyak faktor, antara lain usia, bobot badan, kelamin, luasnya permukaan badan, beratnya penyakit dan daya tahan penderita.

Takaran/dosis yang dimuat dalam **Farmakope Indonesia** dan farmakope negara-negara lain hanya dimaksudkan sebagai pedoman saja. Begitu pula **dosis maksimal** (MD), yang bila dilampaui dapat mengakibatkan efek toksik, bukan merupakan batas yang mutlak harus ditaati. Dosis maksimal dari banyak obat dimuat di berbagai farmakope, tetapi kebiasaan ini sudah ditinggalkan oleh Farmakope Eropa dan negara-negara Barat, karena kurang adanya kepastian mengenai ketepatannya, antara lain berhubungan dengan variasi biologi dan faktor-faktor tersebut di atas. Sebagai gantinya, kini digunakan **dosis lazim**, yaitu dosis rata-rata yang pada umumnya memberikan efek yang diinginkan.

Dosis yang tercantum di farmakope luar negeri sebetulnya berlaku untuk orang Barat

dewasa berdasarkan bobot badan rata-rata 150 pound (= 68 kg). Tubuh orang Indonesia pada umumnya lebih kecil dengan rata-rata beratnya 56 kg, sehingga seharusnya mendapatkan takaran yang lebih rendah pula. Dalam praktik, hal ini tidak atau kurang diperhatikan, tidak pula soal variasi mengenai besar-kecilnya pasien, karena perbedaan dosis antara kedua bobot badan hanya $\pm 16\%$, lihat tabel pentakaran di bawah ini. Selisih ini dapat diabaikan mengingat variasi individual mengenai daya resorpsi obat di dalam tubuh jauh lebih besar, kadang-kadang sampai lebih dari 50%.

Usia

A. Manula, yaitu orang yang berusia di atas 65 tahun pada umumnya lebih peka terhadap obat, karena sirkulasi darahnya sudah berkurang. Fungsi hati dan ginjalnya pun sudah menurun, hingga eliminasi obat berlangsung lebih lambat. Lagi pula jumlah **albumin** darahnya lebih sedikit, oleh karena itu pengikatan obat pun berkurang, terutama obat-obat dengan PP besar, seperti **anti-koagulansia** dan **fenilbutazon**. Hal ini berarti bahwa bentuk bebas dan aktif dari obat-obat ini menjadi lebih besar dan bahaya keracunan semakin meningkat. Akhirnya pada manula tidak jarang adanya **kerusakan difus pada sel-sel otak**, yang mengakibatkan peningkatan kepekaan terhadap obat dengan efek sentral, misalnya **obat tidur** (barbiturat, nitrazepam), **opioida** dan **psikofarmaka**. Obat ini pada dosis biasa dapat menyebabkan reaksi keracunan yang hebat pada manula, juga obat jantung **digoksin**, hormon **insulin** dan **adrenalin**.

* **Dosis lansia**. Oleh karena faktor-faktor tersebut di atas, bagi lansia dianjurkan dosis yang lebih rendah, yaitu:

| |
|--|
| 65- 74 tahun : dosis biasa - 10% |
| 75 - 84 tahun : dosis biasa - 20% |
| 85 tahun dan lebih : dosis biasa - 30% |

B. Anak

Berdasarkan pengembangan biologiknya anak-anak dibagi dalam kelompok:

- Neonat: 0-28 hari
- Bayi: di bawah usia 1 tahun
- Balita: 2 sampai dengan 5 tahun
- Adolescent 12-18 tahun

Antara anak-anak dan orang dewasa, maupun antara neonat dan balita terdapat perbedaan besar berdasarkan farmakokinetik dan farmakodinamik yang senantiasa berubah sesuai dengan pertumbuhan dan pengembangan anak.

Kekurangan data klinik mengenai penelitian obat untuk anak-anak mengakibatkan tidak tersedianya informasi esensial mengenai penggunaan obat yang rasional, terutama dosis dan frekuensinya bagi kelompok tersebut di atas yang peka terhadap masalah ini.

Tidak dibenarkan untuk sekadar mengekstrapolasi data dari orang dewasa ke kelompok bayi/anak, misalnya untuk menentukan dosis obat yang dahulu sering kali dihitung sebagai fraksi dari dosis orang dewasa dan menyebabkan underdosis bagi anak-anak yang sedang berkembang (terkecuali neonat), karena metabolisme dari banyak obat lebih kuat pada anak daripada dewasa.

Hal ini bukan saja berlaku bagi dosis/efek obat, tetapi juga berkaitan dengan efek samping yang sering kali pada anak-anak berakibat sangat serius, misalnya penggunaan obat antiepileptika asam valproat-Depakine (gangguan hati) dan lamotrigin-Lamictal (*Stevens-Johnson sindrom*).

Pertumbuhan dan pengembangan anak terutama pada fasa neonatal mempunyai dampak besar terhadap farmakokinetik obat-obat yang diminum (per oral), antara lain disebabkan oleh faktor-faktor:

- belum berkembangnya dengan sempurna organ-organ eliminasi seperti hati dan ginjal;
- transpor obat dalam tubuh;
- perubahan-perubahan besar dalam proses resorpsi di saluran cerna yang berkaitan dengan terutama keasaman lambung dan kecepatan pengosongan lambung (motilitas usus), flora usus, susunan empedu;

- perubahan-perubahan dan perkembangan organ-organ tubuh;
- variasi genetik

Absorpsi obat melalui dubur (rektal) dapat meningkat pada neonat dikarenakan sistem first-pass-effectnya belum berkembang dengan sempurna. Sedangkan absorpsi obat kulit pada anak-anak dapat meningkat kadarnya karena luas permukaan kulitnya relatif besar terhadap berat badannya.

Faktor-faktor lain yang perlu mendapatkan perhatian pada neonat adalah:

- Pembagian (distribusi) obat yang berkaitan dengan perubahan susunan lemak dan air dalam tubuh;
- Sawar darah/otak yang untuk beberapa obat lebih mudah passagenya dan dapat menimbulkan reaksi-reaksi yang tidak diinginkan;
- Mekanisme eliminasi (biotransformasi) oleh hati dan ginjal yang belum optimal sehingga masa paruh obat dapat meningkat;
- Belum optimalnya aktivitas enzim-enzim hati yang berperan pada biotransformasi obat yang dapat menimbulkan toksisitas (kloramfenikol dan "gray-baby syndrome").

Ref.:

1. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of development physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1077-97.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology - Drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-67.
3. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
4. Rademaker CMA. Elf vragen over doseringen en toedieningsvormen voor kinderen. *Pharm Weekbl* 2006; 140: 316-7.
5. Rademaker CMA, Hanff LM, Wildt SN de, et al. Verschillen met volwassenen en bronnen voor informatie: Correct doseren van geneesmiddelen bij kinderen. *Pharm Weekbl* 2002; 136: 945-9.

Anak kecil, terutama **bayi** yang baru lahir (*neonati*), memiliki kerentanan yang lebih besar terhadap obat, karena seperti diuraikan di atas fungsi hati dan ginjal serta sistem enzimnya belum berkembang secara lengkap. *Kloramfenikol*, yang sekitar tahun 1960 diberikan di Inggris pada neonati secara rutin untuk mencegah infeksi, telah menyebabkan banyak keracunan fatal akibat belum aktifnya enzim-enzim hati. Eliminasi *sulfonamida* berlangsung sangat lambat dan terutama peka terhadap obat-obat sentral yang menstimulasi susunan saraf pusat (SSP), misalnya *amfetamin*, *morfin*, *aminofilin*, *atropin* dan *antihistaminika* (generasi pertama). Dikenal pula sejumlah obat yang —sering kali pada dosis terlalu tinggi— dapat memperlihatkan **reaksi paradoksal**, seperti perilaku agresif dan hiperaktif, misalnya *benzodiazepin*, *ketotifen* dan *deftropin*. Sebaliknya ada pula beberapa obat yang dapat diberikan pada anak dengan dosis agak tinggi tanpa reaksi buruk, antara lain *fenobarbital* dan *digoksin*.

C. Dosis untuk anak-anak.¹⁰ Ada beberapa rumus untuk menghitung dosis anak-anak berdasarkan usia, bobot badan atau luas permukaan badan. Ada pula rumus yang hanya berlaku untuk kelompok usia tertentu, seperti rumus atas dasar usia.

1. Atas dasar usia: *rumus Young* dan *rumus Augsberger*

a. *Rumus Young* semula banyak digunakan untuk menghitung dosis **anak** dengan usia **antara 1-12 tahun**. Tetapi kini rumus ini jarang digunakan lagi, karena memberikan dosis terlampaui rendah bagi bayi.

$$\frac{n}{n+12} D$$

n : usia (tahun); D : dosis dewasa.

b. *Rumus Augsberger* lebih tepat, tetapi lebih rumit mempraktikkannya:

| |
|--|
| Untuk 2-12 bulan : (m + 13)% dari D Untuk 1-11 tahun : (4n + 20)% dari D Untuk 12-16 tahun : (5n + 10)% dari D |
|--|

m = usia (bulan); n: usia (tahun)

2. Atas dasar bobot badan: *rumus Clark*, menghasilkan dosis yang lebih saksama. dan banyak digunakan dalam praktik sehari-hari.

$$\frac{W}{68} D$$

w = bobot dalam kg

Di samping itu, ada pula daftar obat dengan **dosis sekian mg setiap kg** bobot badan (mg/kg b.b).

3. Atas dasar luas permukaan badan (PB): *formula Haycock*, sebetulnya paling tepat mengingat adanya hubungan langsung antara *permukaan badan* dengan *kecepatan metabolisme obat*. Misalnya, parameter eliminasi, seperti filtrasi glomeruler, volume darah dan arusnya di ginjal. Lagipula pada anak-anak, permukaan badannya relatif lebih besar daripada bobotnya. Semakin bertambah usia, maka perbandingan antara permukaan badan dan bobot akan menjadi lebih kecil. Obat dengan luas terapi sempit, seperti **onkolitika**, dosisnya selalu ditentukan berdasarkan PB, karena lebih eksak.

Formula Haycock/Mosteller digunakan untuk menghitung luasnya permukaan badan (PB) pada anak-anak, termasuk neonati dan bayi prematur.

$$PB = \frac{0,5738 \times w \ l}{0,3964 \times 0,024265} \text{ m}^2$$

w = bobot (kg) ; l = panjang (cm)

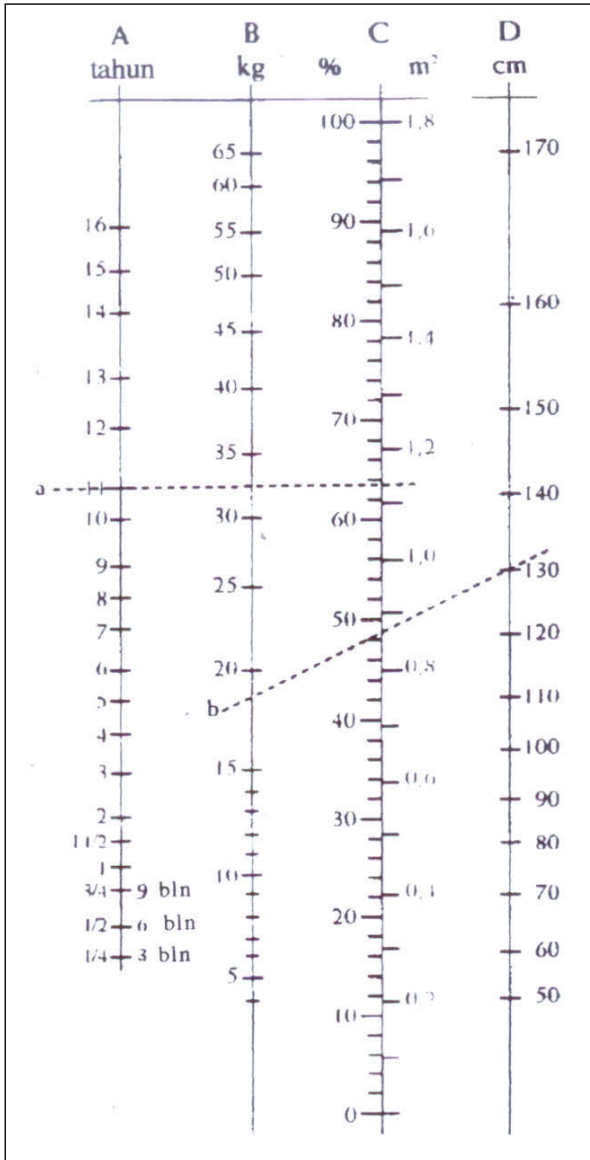
Penerapannya dalam praktik kurang lancar karena agak rumit. Oleh karena itu telah dibuat suatu tabel (**Denekamp**) berdasarkan permukaan badan yang dihubungkan dengan usia atau bobot badan, sehingga dapat langsung dibaca persentase dosis dewasa yang berlaku untuk usia anak tertentu.

* *Tabel prosentuil dari Denekamp* yang tertera di bawah ini dan telah disesuaikan dengan keadaan anak Indonesia sangat memuaskan penggunaannya dalam praktik.

Untuk negeri Belanda, tabel Denekamp telah “diperhalus” dengan tabel khusus untuk masing-masing anak lelaki dan anak perempuan. Berat tubuh anak-anak tersebut rata-rata juga lebih besar daripada anak Indonesia, lagipula dalam dasawarsa terakhir telah meningkat.^{10,11}

Cara menggunakan. Pada anak-anak dengan bentuk badan normal harus dibaca dari kiri ke kanan (B → C), yaitu dari bobot anak ke dosis dewasa dalam %. Pada bentuk tubuh yang tidak normal perlu dibaca pula dari panjang (D) ke dosis dewasa (C). Lalu dari kedua hasil diambil nilai rata-ratanya.

Tabel 4-1: Modifikasi Skala Denekamp



**Skema dosis bagi anak-anak.
(versi modifikasi Skala Denekamp)**

- A = usia dalam tahun/bulan
- B = berat badan dalam kg
- C = luas permukaan badan dan persentase dosis orang dewasa
- D = tinggi badan dalam cm

a. pada proporsi tubuh normal
Hubungkan horizontal usia (A) atau — lebih tepat— berat badan (B) dengan C untuk mendapatkan persentase dosis dewasa (contoh garis a)

b. pada proporsi tubuh menyimpang
Hubungkan berat badan (B) dengan tinggi badan (D), titik potong dengan C adalah persentase dari dosis dewasa (contoh garis b).

Modifikasi Skala Denekamp, yang mempermudah penggunaannya, kini banyak digunakan karena dosis (% dewasa) dapat langsung dibaca.

9. WAKTU MINUM OBAT

Bagi kebanyakan obat waktu minum obat tidak begitu penting, yaitu sebelum atau sesudah makan. Tetapi ada beberapa obat dengan sifat atau tujuan pengobatan khusus, yang hendaknya diminum pada waktu tertentu untuk mencapai efek optimal atau menghindari efek samping tertentu.

Obat diminum sebelum makan (*a.c.* = *ante coenam*). Telah dikemukakan di atas bahwa resorpsi obat dari lambung kosong berlangsung paling cepat, karena tidak dihalangi oleh isinya. Oleh karena itu obat yang bertujuan memberikan efek cepat, sebaiknya diminum sebelum makan, yaitu saat lambung kosong, misalnya *analgetika* (kecuali asetosal dan NSAIDs). Atau untuk memperoleh kadar plasma yang lebih tinggi, 1 jam sebelum (*a.c.*) atau 2 jam sesudah makan (*p.c.*), misalnya:

- *antibiotika* dari kelompok penisilin dan sefalosporin, eritromisin dan spiramisin (Rovamycin), linkomisin dan klindamisin, rifamisin dan rifampisin.
- *lainnya*: tonika, penisilamin, asetosal-Ca (*Ascal*) dan domperidon.

Obat diminum sesudah makan (*p.c.*: *post coenam*). Makanan dapat menghambat FPE (perombakan) obat, sehingga BA-nya meningkat. Begitu pula akibat makanan FPE dalam hati bisa menurun (propranolol, metoprolol, hidralazin).

Banyak obat bersifat *merangsang mukosa lambung* dan untuk mengurangnya harus digunakan pada waktu (*d.c.*) atau setelah makan (*p.c.*), antara lain:

- *antidiabetika oral* dan *antiepileptika*
- *garam-ferro, kalium dan litium*
- *antelmintika dan antasida* ($\frac{1}{2}$ jam *p.c.*)
- *vasodilator* (teofilin, nikotinat, isoksuprin, hidralazin)

- *kemoterapeutika*: kotrimoksazol, sulfasalazin, metronidazol dan derivatnya.
- *griseofulvin, nitrofurantoin, danazol, halofantrin* dan *retinoat* dapat diserap 2-4 kali lebih banyak bila diminum dengan makanan (*yang kaya akan lemak*) atau susu
- *bisfosfonat* (etidronat, alendronat dan lain-lain) diikat oleh Ca dalam makanan (susu, keju, hazelnut), begitu pula oleh mineral Fe, Mg dan Al (dalam antasida dan laksansia)
- *mineralokortikoida dan estrogen* menimbulkan *retensi Na*. Hal ini dapat diatasi dengan makanan yang miskin Na, tetapi pembatasan Na dapat menurunkan ekskresi Ca sehingga terjadi risiko terbentuknya batu ginjal. Resorpsi kembali litium (proksimal) dapat menimbulkan intoksikasi.
- *glukokortikoida dan NSAIDs* (anti-reumatik/encok) termasuk asetosal
- *diuretika* (*leangkungan, thiazida*) mendepleksi mineral K, Na, Ca, Mg dan Zn. Hal ini dapat diatasi dengan makanan yang kaya unsur kalium, seperti pisang, abrikos, peach, kacang-kacangan (*beans, polong*), juga minum teh.
- *lainnya*: bromokriptin, INH, pankreatin, reserpin, spironolakton dan triamteren.

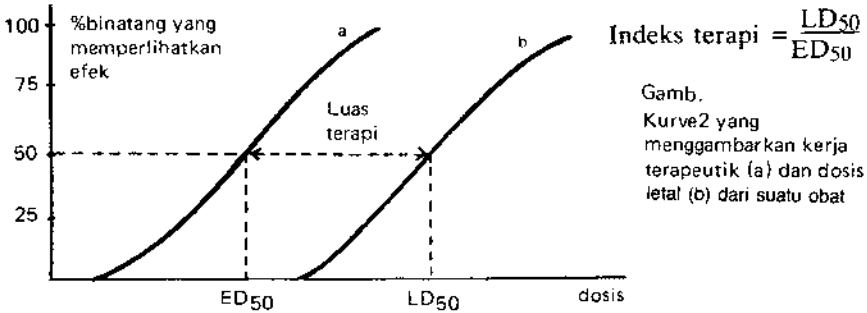
10. INDEKS TERAPI

Hampir semua obat pada dosis yang cukup besar dapat menimbulkan efek toksik (= *dosis toksik*, TD) dan pada akhirnya dapat mengakibatkan kematian (= *dosis letal*, LD).

Dosis terapeutik adalah takaran padamana obat menghasilkan efek yang diinginkan.

Untuk menilai keamanan dan efek suatu obat, di laboratorium farmakologi dilakukan penelitian dengan binatang percobaan. Yang ditentukan adalah khusus ED_{50} dan LD_{50} , yaitu dosis yang masing-masing memberikan efek atau dosis yang mematikan pada 50% dari jumlah binatang.

Indeks terapi ($LD_{50}:ED_{50}$) merupakan perbandingan antara kedua dosis itu, yang merupakan suatu ukuran keamanan obat. *Semakin besar indeks terapi, semakin aman*



Gambar 4-1: Kurva yang menggambarkan kerja terapeutik (a) dan dosis letal (b) dari suatu obat.

penggunaan obat tersebut. Tetapi hendaknya diperhatikan bahwa indeks terapi tidak dengan begitu saja dapat dikorelasikan terhadap manusia, seperti juga semua hasil percobaan dengan binatang, karena adanya perbedaan metabolisme.

Luas terapi ($ED_{50} - LD_{50}$) adalah jarak antara ED_{50} dan LD_{50} , juga dinamakan **jarak keamanan** (*safety margin*). Seperti indeks terapi, luas terapi juga penting sebagai indikasi keamanan obat, terutama untuk obat yang digunakan dalam jangka waktu panjang. Obat dengan luas terapi kecil, yaitu dengan **selisih kecil antara dosis terapi dan dosis toksiknya**, mudah sekali menimbulkan keracunan bila dosis normalnya dilampaui, misalnya antikoagulan kumarin, teofilin, litiumkarbonat dan tolbutamida.

11. KOMBINASI OBAT

Dua obat yang digunakan pada saat bersamaan dapat saling memengaruhi khasiatnya, yaitu dapat memperlihatkan kerja berlawanan (*antagonisme*) atau kerja sama (*synergisme*).

a. **Antagonisme** terjadi jika kegiatan obat pertama dikurangi atau ditiadakan sama sekali oleh obat kedua yang memiliki efek farmakologi berlawanan, misalnya barbital dan strychnin, adrenalin dan histamin. Pada *antagonisme kompetitif*, dua obat bersaing *secara reversibel* untuk

reseptor yang sama, misalnya nalorfin dan morfin, kurare dan asetilkolin, anti-histamin dan histamin. Ada pula obat-obat yang bersaing *secara tak-reversibel* untuk molekul yang sama, misalnya **zat-zat chelasi** pada keracunan logam.

b. **Sinergisme** adalah kerja sama antara dua obat dan dikenal dua jenis:

- *adisi* (=penambahan). Efek kombinasi adalah sama dengan jumlah kegiatan dari masing-masing obat, misalnya kombinasi asetosal dan parasetamol, juga trisulfa
- *potensiasi* (=peningkatan potensi). Kedua obat saling memperkuat khasiatnya, sehingga terjadi efek yang melebihi jumlah matematis dari $a + b$. Kedua obat kombinasi dapat memiliki kegiatan yang sama, seperti estrogen dan progesteron, sulfametoksazol dan trimetoprim, asetosal dan kodein. Atau, satu obat dari kombinasi memiliki efek berlainan, misalnya analgetika dan klorpromazin, benzodiazepin dan meprobamat/alkohol, perintang-MAO dan amfetamin, juga tiamin/piridoksin dan diklofenac (NSAIDs).

Sering kali kombinasi obat diberikan dalam perbandingan tetap dengan maksud mengadisi efek terapeutiknya tanpa mengadisi efek buruknya, seperti pada **trisulfa**. Atau untuk mencegah timbulnya resistensi

kuman, misalnya kombinasi INH dengan PAS. Kadang-kadang ditambahkan obat pembantu untuk meniadakan efek samping obat pertama, seperti kalium pada diuretika thiazida, vitamin B-kompleks pada antibiotika spektrum luas dan penghambat asam (ranitidin) pada penggunaan prednison atau NSAID.

Sediaan kombinasi tetap dari dua obat adalah praktis, karena pasien harus minum hanya satu tablet atau kapsul. Keberatannya adalah dosis obat tidak dapat diubah tanpa mengubah pula dosis obat kedua, sedangkan skema pentakaran untuk kedua obat tidak selalu sama berhubung dengan masa paruhnya yang berlainan.

Masah paruh (*plasma-t_{1/2}*, *half-life*) terutama penting pada kombinasi dua obat dari satu kelompok farmakologi. Ditinjau dari sudut farmakokinetika kombinasi *trisulfa* yang terdiri dari bagian sama (*ana*, *aaa*) *sulfamezatin*, *sulfadiazin* dan *sulfamerazin* sebetulnya tidak tepat. Sebabnya ialah masa paruh komponennya terlalu berbeda, yaitu masing-masing 7, 17 dan 24 jam, sehingga setelah beberapa hari akan terjadi akumulasi *sulfamerazin*, sedangkan obat inilah yang sebetulnya menentukan efek kemoterapeutik dari kombinasi tersebut.

Kombinasi yang tepat sekali adalah **kotrimoksazol**, yaitu *sulfametoksazol* dan *trimetoprim* yang masing-masing memiliki *half-life* lebih kurang 10 jam.

12. INTERAKSI OBAT

Dengan ini dimaksudkan efek antara obat-obat yang dapat mengakibatkan efektivitas yang berlainan atau (bertambahnya) efek samping. Berdasarkan mekanismenya interaksi dapat dibagi dalam interaksi farmakodinami dan farmakokinetik. Yang pertama adalah bila dua zat bekerja terhadap reseptor atau enzim atau saluran ion (*ionchannel*) yang sama, dan menyebabkan efektivitas masing-masing diperkuat atau berlawanan (misalnya

Ginkgo biloba dan antitrombotika). Interaksi farmakokinetik berkaitan dengan proses-proses dari obat dalam tubuh, yaitu absorpsi, distribusi (pembagian), metabolisme dan ekskresi. Enzim CYP dan *p-glikoprotein* (P-gp) berkaitan dengan metabolisme obat-obat « umum » maupun obat-obat tumbuhan (fitoterapeutika). Artinya fitoterapeutika (jamu) juga dapat berinteraksi dengan obat-obat lain dan dapat mengakibatkan efek-efek samping.

Catatan: Protein transpor memegang peranan pada absorpsi, distribusi dan ekskresi dari suatu obat. Misalnya *p-glikoprotein* adalah protein transpor yang menyalurkan a.l. obat-obat dari sel ke misalnya urin atau empedu.

Bila seorang pasien diberikan dua atau lebih obat, kemungkinannya besar akan terjadi interaksi antara obat-obat tersebut di dalam tubuhnya. Efek masing-masing obat dapat saling mengganggu dan/atau efek samping yang tidak diinginkan mungkin akan timbul. Yang paling terkenal adalah interaksi **pil antihamil** dengan suatu **zat induktor enzim** (*fenobarbital*, *fenitoin*, *primidon*, *karbamazepin*, *rifampisin*) yang dapat menurunkan kadar plasma estrogen, sehingga efektivitas pil tidak dapat dipercaya lagi. Begitu juga **asetosal (salisilat)** dengan **dikumarol** yang efeknya diperkuat sehingga sering kali terjadi perdarahan berbahaya. Begitu pula interaksi **barbital** dengan **anti-koagulasi**, yang justru menurunkan khasiatnya.

Sebagaimana telah diuraikan di atas, ada beberapa cara berlangsungnya interaksi obat. Yang terpenting di antaranya adalah:

- a. **Interaksi kimiawi.** Obat bereaksi dengan obat lain secara kimiawi, misalnya pengikatan *fenitoin* oleh *kalsium*, *tetrasiklin* oleh logam bervalensi dua, *dimerkaprol* (BAL) oleh arsen/air raksa dan *penisilamin* oleh *Cu*, *Pb* atau *Au*.
- b. **Kompetisi untuk protein plasma:** analgetika (salisilat, fenilbutazon, indometasin), klofibrat dan kinidin mendesak obat lain dari ikatannya pada protein dan dengan demikian memperkuat khasiatnya, misalnya sulfonamid dan kumarin

memperkuat daya kerja tolbutamid dan metotreksat.

- c. Induksi enzim.** Obat yang menstimulasi pembentukan enzim hati, tidak hanya mempercepat eliminasinya, tetapi juga mempercepat perombakan obat lain. Contohnya adalah **hipnotika** (barbital) dan **antiepileptika** (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, felbamat) memperlancar biotransformasi antikoagulasi dan anti-depresiva trisiklis (imipramin, amitriptilin) dan menurunkan khasiatnya. Contoh lain adalah hipnotika dan obat-obat rematik yang mengurangi kegiatan fenitoin.
- d. Inhibisi enzim.** Obat yang mengganggu fungsi hati dan enzimnya, seperti *alkohol*, dapat memperkuat daya kerja obat lain yang efek dan lama kerjanya tergantung pada enzim tersebut. *Alopurinol*, yang memblokir *ksantin-oksidadase* pada sintesis asam urat, memperkuat khasiat obat-obat turunan purin (a.l. obat kanker *merkaptopurin*) yang justru dapat diuraikan oleh enzim tersebut. Metabolisme **alkohol** diblokir oleh **disulfiram**, *sulfonilurea* (tolbutamida, dan lain-lain) dan *metronidazol*, sehingga oksidasi oleh dehidrogenase dihentikan pada tingkat asetaldehid, yang kadarnya lalu meningkat dan mengakibatkan efek toksik.

Interaksi obat dengan makanan

Adakalanya terjadi interaksi dari obat dengan bahan makanan yang dapat memengaruhi farmakokinetika obat.

- Absorpsi.** Obat dapat diikat oleh makanan, sehingga **absorpsinya** di usus dapat diperlambat atau dikurangi dan efeknya akan menurun. Misalnya mengonsumsi makanan yang banyak serat dapat mengabsorpsi obat, seperti perintang kolesterol sintesis *lovastatin*, sehingga BAnya menurun, sedangkan serat sendiri juga memiliki efek menurunkan kolesterol. Efek sama terjadi pada *digoksin*, *garam litium* dan *antidepresiva trisiklis*.

Contoh lain adalah interaksi dari **anti-koagulasi** dengan **sayuran** yang mengandung **vitamin K**, seperti bayem, brokoli dan kol kecil (*spruitjes*). Bila dimakan terlampau banyak (jumlah maksimal dianjurkan ± 100 g sehari), vitamin K dapat mengurangi efek antikoagulasi.

- Perombakan obat** dapat dihalangi, sehingga kadarnya meningkat dan timbul efek toksik. Contoh yang terkenal adalah interaksi **MAO-blockers** dengan **keju** dan **cokelat**. Enzim MAO bertanggung jawab atas penguraian semua *katecholamin* didalam tubuh, misalnya adrenalin, serotonin dan dopamin. Bila pasien diberi perintang-MAO sebagai antidepresivum dan makan sesuatu yang mengandung **tiramin** atau *amin* lain, maka zat ini tidak akan diuraikan lagi karena enzim MAO sudah diblokir. Akibatnya dapat terjadi hipertensi hebat dengan efek buruk. Makanan yang mengandung amin adalah antara lain keju, avokad, anggur (Chianti, dan lain-lain), bir, produk-produk ragi dan hati ayam. Cokelat mengandung *feniletilamin*.

Grapefruit juice memberikan interaksi yang serupa. Kandungan flavonoida *narin-genin* yang terkandung dalam jus ini berefek memblokir sistem enzim *cytochrom-P450* pada dinding usus. Oleh karena itu, obat yang perombakannya melalui sistem oksidatif akan meningkatkan **bio-availability** dan kadar darahnya. Obat yang diperkuat daya kerjanya adalah antara lain **antagonis Ca** (amlodipin, nifedipin) dan obat AIDS **sakinavir**. Oleh karena interaksi ini obat-obat tersebut tidak boleh diminum bersamaan dengan jus grapefruit atau boleh setelah selang waktu minimal 2 jam.

- Ekskresi.** Suatu diet *vegetaris ketat* meningkatkan pH urin (menjadi alkalis) dan memperlancar **ekskresi** obat yang bersifat asam lemah, seperti vitamin C dan NSAIDs, juga buah-buahan (kecuali *prune* kering), semua sayuran (kecuali jagung dan "*lentils*"), kentang dan susu. **Diet**

| A | B | Alkohol | Antasida | Antikoagulan | Antidepresiva | Antidiabetika | Antihipertensiva | Barbita-barbital | β-blockers | kloramfenikol | hormon-hormon pria & anabolika | rifampisin | salisilat |
|-------------------------------|-----|---------|----------|--------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------|--------------------------|--------------------------------|------------|-----------|
| antikoagulan | | 3 ④ | | | ③ | ① ③ | | ④ | | ③ | 3 | ④ | ③ |
| antidepresiva | | 1,3 | | ① | | 1 | 2 | 1 ④ | | | | | |
| antidiabetika | | 3 ④ | | ① ③ | | | | | 3 | ③ | 3 | ④ | ③ |
| antihistaminika | | 1,3 | | | 1,3 | | | 1,3 | | | | | |
| antihipertensiva | | | | | ④ | | | | 1,3 | | | | |
| barbita-barbital | | 1,3 | | ② | ② ③ | | | | | | | | |
| alopurinol | | | | 1 | | | | | | | | | |
| benzodiazepin ² | | 1,3 | | | 1,3 | | | 1,3 | | | | | |
| kloralhidrat | | 1,3 | | ① | | | | | | | | | |
| clofibrat | | | | ① | | | | | | | | | |
| corticosteroida | | | | 2 | | ② | | ④ | | | | ④ | x |
| contraceptiva | | | | ② | | ② | | ④ | | | | ④ | |
| digoksin | | | 4 | | | ② | 1,3 | ④ | | toks. > oleh diuretika! | | | |
| diuretika | | | | 2 | | ② | 1,3 | | 1,3 | | | | |
| fenfluramin | | | | | | 1 | 1 | | | | | | |
| fenotiazin-fenotiazin | | 1,3 | | | 1,3 | 2 | 2 1 | 1 ④ | | memperlemah efek l-dopa | | | |
| fenilbutazon | | | | ① | | ① | | | | | | | |
| fenitoin | ④ | | | ① ③ | ① 4 | 2 | | 1 ④ | | ③ | | | ③ |
| glafenin | | | | 1 | | | | ④ | | | | | |
| griseofulvin | | | | ② | | | | | | | | | |
| indometasin | | | | 1 | | | | | | | | | x |
| I.N.H | ④ | | 4 (Al) | | | | | | | | | | |
| insulin | ③ | | | | | 1,3 | | | | | | ③ | |
| meprobamat | 1,3 | | | | ③ | | | | 3 | | | | |
| merkaptopurin, MTX | | | | | | | | | | | | | x |
| metronidazol | ① | | | ① | | | | | | | | | |
| morfin(opioida) | 1,3 | | | | 1,3 | | | 1,3 | 1,3 | | | | |
| nalidiksinat | | | | ① | | | | | | | | | |
| reserpin | 1,3 | | | | ④ | | | | 1,3 | | | | |
| sulfinpirazon | | | | ① | | | | | | | | | |
| sulfonamida | | | | ① | 1 | 1 | | | | | | | |
| simpatomimetika | | | | x | x | 2 | 2,4 | | ④ | | | | 1,4 |
| tetrasklin-tetrasiklin | | | 4 | | | | | ④ | | diperlemah oleh Tegretol | | | |
| tiroid (hormon ²) | | | | 1 | 1,3 | ② | | | | | | | |
| vitamin E | | | | 1 | | | | | | | | | |

Tabel 4-2 : Interaksi beberapa obat penting

Penjelasan:

1. A dapat memperkuat B
2. A dapat memperlemah B
3. B dapat memperkuat A
4. B dapat memperlemah A

m enzim-induksi atau -inhibisi

o adisi, potensiasi atau antagonisme

G penggeseran dari protein-plasma tanpa tanda: mekanisme lain/tidak diketahui

yang kaya akan protein (daging, ikan, kerang, keju, telur), mentega kacang, roti dan *cake* menurunkan pH urin. Urin asam ini mengurangi reabsorpsi tubuler dari obat yang bersifat basa lemah dan dengan demikian meningkatkan ekskresinya, misalnya alkaloida (kinin, morfin).

Obat-obat yang memiliki risiko interaksi penting adalah *bisfosfonat, digoksin, levodopa, nitrendipin, penisilamin* dan *warfarin*. Levodopa dan metildopa membentuk kompleks dengan Fe dan bila diminum bersamaan dengan senyawa besi, resorpsinya bisa menurun dengan 60%. Obat lain dengan risiko interaksi adalah *atenolol, kaptopril, metildopa, karbidopa, fenitoin, klorokin* dan *flekainide*.

Obat-obat yang meningkatkan kebutuhan akan vitamin tertentu adalah:

- pil antihamil, INH, penisilamin dan hidralazin (**Ser-Ap-Es*) meningkatkan kebutuhan *piridoksin*;
- salisilat dan tetrasiklin meningkatkan kebutuhan akan vitamin C;
- parafin (*Laxadine*) dapat **menurunkan resorpsi** vitamin A, D, E, dan K, yang larut dalam lemak.

Interaksi obat terutama harus diperhatikan bila obat diberikan bersamaan dengan obat yang indeks terapinya kecil, sehingga peningkatan sedikit kadar plasmanya sudah dapat menimbulkan gejala toksik hebat. Obat-obat demikian terdiri dari antikoagulansia kumarin, teofilin, fenitoin, digoksin dan anti-diabetika oral.

Pada Tabel 4-2 dapat dilihat jenis-jenis interaksi yang dapat timbul pada kombinasi dari sejumlah obat yang banyak digunakan.

Obat-obat yang termasuk kelompok Tabel 4-2:

Antasida: oksida, hidroksida, karbonat dan trisilikat dari kalsium, magneslum, bismut atau aluminium

Antikoagulansia: asenokumarol, fenprokumon dan warfarin

Antidepresiva: imipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin dan doksepin

Antidiabetika oral: tolbutamida, klorpropamida, glibenklamida, gliklazida dan metformin

Antihipertensiva: guanetidin, hidralazin, metildopa dan klonidin

Beta-blockers: propranolol, oksprenolol, alprenolol, pindolol, metoprolol dan timolol

Androgen/anabolika: mesterolone, fluoksimesteron, nandrolon, etilestrenol, metandienon dan metenolon

Salisilat: asetosal, benorilat, diflunisal dan natriumsalisilat

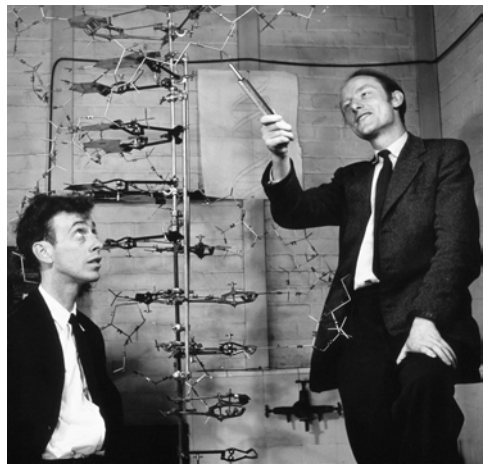
Fenotiazin: klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, tioridazin, perfenazin dan flufenazin

13. FARMAKOGENETIKA

James D. Watson: (1928-)

F.H. Compton Crick (1916-2004)

"We have discovered the secret of life!"



Watson and Crick (Nobel price 1962 untuk penemuan DNA molekul dalam bentuk *double helix 3-dimensional*). *Nature* (1953)

Genetika adalah cabang biologi yang mempelajari transmisi dari sifat-sifat fisik dan biokimia organisme dari satu generasi ke generasi selanjutnya.

Farmakogenetika (FG) mempelajari hubungan antara konstitusi *genetik* (variasi gen-gen) dari seorang pasien dengan responsnya terhadap suatu obat, misalnya keturunan orang Kaukasia, Afrika atau Asia. FG berusaha meramalkan reaksi pasien terhadap suatu obat berdasarkan sifat-sifat genetiknya. Efek obat berdasarkan perbedaan etnik dapat merupakan akibat dari variasi enzim yang memetabolisasi obat, misalnya sitokrom P450 (CYP) atau akibat variasi genetik pada reseptor yang mengikat obat. Perbedaan ini mempunyai konsekuensi terhadap dosis obat. Di samping perbedaan pada farmakokinetik dan farmakodinamik, terdapat juga perbedaan etnik pada efek samping, misalnya pada reaksi-reaksi hipersensitivitas. Yang juga penting adalah masalah **defek enzim** misalnya timbulnya anemi hemolitik akibat kotrimoksazol, nitrofurantoin dan obat-obat malaria akibat defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

Ref.: Sontoredjo T.A.A. et al; *Etnische farmakogenetika*; Ned Tijdschr Geneesk. 2013; 157:A6118

Dengan demikian atas dasar profil genetiknya dapat dipilih obat yang optimal bagi pasien individual sehingga terapi menjadi lebih efektif dan aman. Istilah untuk prosedur ini disebut "personalized medicine" dan "targeted therapy", berdasarkan teori bahwa hasil obat paling efektif bila diberikan pada pasien maupun sasaran yang tepat.

Lagipula FG akan memudahkan dan mempercepat penemuan obat-obat baru.

Istilah FG sudah dilansir pada tahun 1957, tetapi risetnya bagaimana gen-gen dapat memengaruhi khasiat dan efek samping obat ketika itu belum membuahkan solusi, yaitu usaha menghubungkan data dari variasi genetik dengan variasi individual terhadap reaksi suatu obat. Baru setelah di tahun 2002 para ilmuwan berhasil menguraikan misteri *genom manusia*, yaitu keseluruhan gen yang terdapat dalam DNA inti-sel, riset FG mulai berkembang pesat. Genom manusia ternyata terdiri dari ±25.000 gen dan setiap individu memiliki 25.000 gen yang sama, tetapi masing-masing memiliki kelainan kecil yang spesifik (*genetic fingerprint*).

Dengan menerapkan teknologi mutakhir untuk identifikasi gen-gen dan enzim-enzim yang terlibat pada reaksi-reaksi terhadap obat, diperoleh banyak data yang kini dapat diterjemahkan ke praktik klinis. Misalnya meramalkan bagaimana reaksi pasien terhadap obat atas dasar *genomnya*. Sebagai contoh dapat disebut penentuan genotipe (*genotyping*, penentuan jenis metabolizer) yang memungkinkan identifikasi penderita yang merombak obat dengan pesat atau lambat. Genotyping merupakan suatu cara untuk menerangkan reaksi/kerja samping yang tidak jelas dari obat yang digunakan.

Contoh-contoh. Enzim hati oksidatif *cytochrom P 450 tipe 2D6* (CYP2D6) terlibat pada banyak perombakan obat, antara lain dari beta-blocker dan psikofarmaka **tioridazin** (*Melleril*), **risperidon** (*Risperdal*) dan **venlafaxin** (*Efexor*). Bangsa kulit putih (*Caucasian*) 5-10% tidak memiliki enzim ini, oleh karena itu mereka kurang mampu menguraikan banyak obat, antara lain obat-obat kejiwaan tersebut. Dosis obat bagi mereka perlu diturunkan agar tidak terjadi efek toksik. Begitu pula obat malaria **primaquin** dirombak dalam hati oleh suatu enzim tertentu (GPH); pada orang yang tidak memiliki enzim ini dapat timbul anemia akut. Oleh karena itu pada orang demikian tidak boleh diberikan obat ini. **Isoniazida** (INH) memberikan lebih banyak efek samping pada orang yang lambat merombaknya (*slow metabolizers*). Baru-baru ini telah ditemukan gen-gen yang bertanggung jawab untuk kelainan-kelainan tersebut dan bagaimana sekuensi-DNA dari gen-gen ini. Dengan demikian berdasarkan profil genetik pribadi penderita, FG memungkinkan menerapkan farmakoterapi individual (*custom made*) yang lebih efektif.

Di A.S. pada lembaran informasi obat (brosur) dicantumkan catatan pengaruh obat terhadap konstitusi genetik tertentu. Misalnya, pada **tioridazin** dicantumkan kontraindikasi bagi orang yang memiliki aktivitas enzim CYP2D6 rendah. Juga pada obat-obat mahal dan pada penyakit parah seperti kanker, di brosur terdapat anjuran untuk melakukan tes-tes genetik yang dapat me-

POLIMORFISME GENETIK

Enzim-enzim yang berperan pada metabolisme obat adalah terutama: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 dan CYP3A4.

Sekitar 20% dari semua obat dimetabolisasi oleh enzim CYP2D9, misalnya antipsikotika (litium) dan antidepresiva (imipramin, haloperidol, risperidon, mirtazapin, citalopram).

Berdasarkan polimorfisme genetik dan fenotipe-fenotipe yang diturunkan dari DNA terdapat 3 kelompok "metabolizer":

- PM atau poor metabolizer
- IM atau intermediate metabolizer
- UM atau ultrarapid metabolizer

Untuk tepatnya dosis obat harus disesuaikan dalam kelompok mana pasien termasuk. Penyesuaian dosis misalnya bagi imipramin untuk fenotipe CYP2D6:

PM: 30% dari dosis standar;

IM: 70% dari dosis standar;

UM: dosis dinaikkan sampai 170%.

Penggunaan dosis normal/standar dalam contoh tersebut bagi pasien PM dapat meningkatkan risiko efek samping karena aktivitas enzimnya rendah sehingga obat lambat di uraikan. Untuk menghindari efek samping, pasien condong lebih sering mengganti jenis obat yang berakibat dapat menurunkan kesetiaan terapinya.

Penentuan profil genetik yang berkaitan dengan aktivitas enzimnya penting sekali untuk terutama penentuan dosis yang tepat bagi obat psikofarmaka .

Ref.: De Leeuw M. : Juiste dosis psychofarmon dankzij genetisch profieltest. Pharm Weekbl 2014, 149-17.

ramalkan respons obat atau efek sampingnya, misalnya **trastuzumab** (*Herceptin*) pada kanker payudara tersebar dan **tretinoin** pada leukemia.

Beberapa teknologi lain yang berkaitan dengan genom manusia adalah *genomics* dan *proteomics*, yang diintrodusir dan dikembangkan sejak 4-5 tahun lalu. Untuk penelitian dimanfaatkan sejumlah cara bioteknologi baru seperti *microarray*, *NMR* dan *X-ray mikrokristalografi*. Untuk analisis data yang berlimpah-limpah digunakan metode *bio-informatika*.

Genomics mempelajari hubungan antara pola penyakit dan semua mutasi dari gen-gen yang tampak pada genom, dengan tujuan menemukan dan mengembangkan terapi baru termasuk prevensinya untuk penyakit tertentu. Kemudian diusahakan menghalau gen-gen cacat (termutasi) dan menggantikannya dengan gen sehat.

Pharmacogenomics

Penerapan pengetahuan DNA dalam bidang medis memberikan harapan bahwa "perso-

nalized medicine" berdasarkan perkembangan baru yang disebut *Pharmacogenomics*, dapat mendesain dan memproduksi "custom" drugs (*tailor-made*) yang disesuaikan dengan profil genetik pasien dan diarahkan terhadap titik-titik spesifik dalam tubuhnya.

Pharmacogenomics berkembang cepat menyusul launching dari Human Genome Project dalam tahun 1990-an. Tujuannya adalah meningkatkan efek terapeutik semaksimalnya, menghindari reaksi obat yang tidak diinginkan dan juga untuk sejauh mungkin memperkecil risiko kerusakan pada sel-sel sehat. Inilah yang menjadi impian dari Paul Ehrlich dengan kemoterapi.

Proteomics mempelajari sifat-sifat protein dalam sel, jenis, jumlah, struktur, cara berfungsi dan interaksinya satu dengan yang lain. *Proteom* adalah nama gabungan dari semua protein dalam suatu organisme yang dibentuk atas dasar genomnya. Dewasa ini para ilmuwan berusaha menentukan hubungan antara protein dalam darah atau urin dengan gangguan tertentu, dengan maksud

mendeteksi dan mendiagnosis gangguan tersebut.

GERIATRI (Yun. *geras* = usia tua)

Dengan istilah ini (*geriatric medicine*) dimaksudkan cabang ilmu kedokteran yang berhubungan dengan perawatan kesehatan orang tua (lansia) dengan tujuan menghindari dan menangani penyakit dan masalah invaliditas.

Para lansia merupakan kelompok orang yang peka terhadap efek samping obat yang dipengaruhi oleh banyak faktor terutama oleh perubahan-perubahan fisiologis seperti menurunnya fungsi ginjal dan menurunnya fungsi metabolisme dari hati serta peningkatan rasio lemak terhadap air tubuh. Di samping ini komorbiditas yang meluas pada lansia dengan konsekuensi polyfarmasi, meningkatkan interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik. Misalnya obat antikolinergik atau obat pereda condong mengakibatkan masalah, seperti terjatuh dengan fraktur.

Dibandingkan dengan orang muda farmakoterapi pada lansia perlu lebih disesuaikan dengan keadaan individu. Penyebab terpenting adalah karena proses penuaan pada masing-masing individu tidak sinkron dan juga karena proses penuaan dari berbagai jaringan dan organ per orang juga bisa berbeda.

Lagipula komorbiditas menyebabkan pasien menggunakan berbagai obat bersamaan (*polifarmasi*) dengan risiko interaksi dan efek samping yang meningkat.

Perlu juga diperhatikan bahwa gangguan pada orang tua sering kali bersifat kronis, sehingga penggunaan obat-obat juga untuk waktu panjang.

Pada orang tua sukar dibedakan kelainan-kelainan yang disebabkan oleh perubahan fisiologi karena usia atau akibat penyakit (patologis). Banyak gangguan kesehatan timbul dengan keluhan atau gejala yang aspesifik. Juga reaksi terhadap penyakit kadangkala berbeda atau dengan lebih banyak gejala aspesifik pada lansia dibandingkan dengan orang muda.

Berikut ini diuraikan beberapa kriteria yang memengaruhi pengobatan para lansia (> 65 tahun).

Perubahan-perubahan yang timbul pada penuaan seperti *homeostasis*, jaringan dan organ memengaruhi **farmakokinetik** (penurunan proses absorpsi, distribusi dan eliminasi) dan **farmakodinami** (kepekaan terhadap obat dan jarak waktu interaksi obat dan reseptor).

Dengan homeostasis dimaksudkan kemampuan tubuh untuk pada timbulnya gangguan dapat kembali ke keadaan normal, proses ini pada lansia berlangsung lebih lambat.

Cairan tubuh

Pada usia lanjut jumlah cairan tubuh berkurang sedangkan jumlah lemak relatif meningkat. Ini berarti bahwa distribusi obat-obat yang melarut dalam air atau dalam lemak berubah, yang memengaruhi kadarnya dalam berbagai jaringan dan waktu eliminasinya serta berkaitan dengan efek samping.

Hati

Volume hati mengecil sehingga kapasitasnya untuk menguraikan senyawa/obat melalui enzim-enzim CYP menurun.

Kerangka

Kepadatan tulang berkurang sehingga terutama pada wanita tinggi badan menurun karena kompresi dan fraktur dari badan ruas tulang belakang. Juga sering kali timbul masalah mobilitas, karena beberapa sebab antara lain, berkurangnya aktivitas sehari-hari dan menurunnya keseimbangan, akibat organ keseimbangan dan otot yang massa dan kekuatannya pada lansia menurun.

Jantung. Fungsi jantung menurun karena kehilangan sel-sel otot jantung, berkurangnya penggunaan oksigen secara efisien dan menurunnya frekuensi jantung.

Peningkatan berat badan yang cepat sering kali disebabkan oleh retensi air akibat *decompensatio cordis*; sedangkan menurunnya berat badan yang cepat akibat penyakit serius atau dehidrasi.

Tekanan darah. Karena hilangnya kelenturan, tekanan diastolik menurun sedangkan tekan-

an sistolik meningkat. Hipotensi ortostatik akibat penggunaan obat antihipertensi atau obat terhadap SSP, sering kali timbul lebih cepat pada lansia dengan risiko terjatuh.

Fungsi serebral. Dengan berlanjutnya usia timbul atrofi dari jaringan otak dengan kehilangan neuron dan reseptor pada transmisi kolinerg. Juga pengaliran darah di otak berkurang yang menyebabkan menurunnya daya ingat dan orientasi. Gangguan dari fungsi kognitif sering kali akibat demensi. Pada sebagian besar lansia timbul penyimpangan neurologi ringan, mungkin karena penyakit neurodegeneratif, misalnya Parkinsonisme ringan atau penyakit Parkinson. Lihat Bab 28, Obat-obat Parkinson dan Demensia.

Kesetiaan terapi (patient compliance). Ketidakesetiaan minum obat para lansia sering kali menjadi penyebab penting dari gagalnya terapi, karena menurunnya daya kognitif (terlupa), penggunaan obat yang rumit (handicap pada menggunakan), *polifarmasi* atau frekuensi dosis (beberapa kali sehari). Hal ini sering kali terjadi pada medikasi kronis, seperti penggunaan antihipertensiva dan obat penurun kadar kolesterol. Akibatnya adalah penyakit berkelanjutan, gagalnya terapi dan biaya tambahan untuk pemeriksaan yang tidak perlu.

Kulit menjadi lebih tipis dan berkurang kelenturannya, serta kapasitas mengikat cairan menurun.

Akibat atrofi dapat timbul perdarahan di bawah kulit tanpa penyebab klinis.

Suhu. Pada sekitar 10% dari lansia timbul hipotermi dan bukannya demam pada infeksi.

Pancaindra. Disebabkan perubahan-perubahan degeneratif, pendengaran berkurang terutama bagi suara-suara tinggi (*presbycusis*). Katarak dapat timbul karena pengumpulan protein di lensa mata.

Saluran pencernaan

Produksi air liur sering kali berkurang pada lansia, begitu juga gerakan saluran gastrointestinal menurun.

Alat gerak dan mobilitas

Penuaan dari jaringan dan organ berakibat meningkatnya kepekaan tubuh bagi gangguan/cedera.

Ref.: Hegge H.M. et al.; De oude patient. Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A2662

Efek samping. Pada lansia timbul efek samping lebih banyak akibat polifarmasi (interaksi) dan kepekaan yang meningkat terhadap efek samping obat.

Obat-obat yang pada lansia menimbulkan lebih banyak efek samping, sebaiknya dihindari karena memengaruhi buruk kualitas hidupnya. Untuk tujuan ini di Amerika telah disusun "daftar hitam" yang mencantumkan sekitar 50 jenis obat yang selalu harus dihindari oleh lansia, terlepas dari indikasi, komorbiditas, dosis dan komedikasi.

Beberapa contoh adalah klorpropamida, diazepam, indometasin, amiodaron, disopiramida, pentoksifilin, pentazosin, doksazosin dan metildopa.

Ref.: Fick DM, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-2724.

Perlu pula diwaspadai **dosis** obat yang tersedia di "pasaran" yang kadangkala bagi lansia terlampaui tinggi, sehingga mengakibatkan overdosis.

Faktor lain yang juga perlu diperhatikan adalah **jangka waktu manifestasi** dari efek samping yang pada lansia timbulnya bisa terlambat setelah obat digunakan beberapa waktu.

Dengan **polyfarmasi** dimaksudkan penggunaan 5 atau lebih jenis obat pada bersamaan waktu, yang adakalanya bertentangan atau menyebabkan efek samping serius.

Akibat dari penuaan banyak obat yang dapat diberikan dengan aman dan efektif pada pasien muda, mungkin tidak cocok bagi lansia disebabkan meningkatnya komorbiditas, polyfarmasi dan perubahan-perubahan fisiologis yang diuraikan di atas,

termasuk misalnya menurunnya fungsi ginjal. Beberapa contoh adalah a.l. meningkatnya risiko terjatuh pada penggunaan senyawa benzodiazepin dan perdarahan lambung serta meningkatnya gangguan jantung pada penggunaan obat-obat NSAID's.

Untuk menghindari timbulnya efek samping serius pada lansia telah disusun suatu daftar yang dinamakan *Beers list* sebagai alat bantu untuk memonitor masalah ini.

Ref.: Vingerhoets RW et al. De Beerslijst als hulpmiddel om ernstige geneesmiddelenwerkingen bij ouderen te voorkomen.; Ned Tijdschr Geneesk 2005; 149: 2099-103).

Di samping ini telah dikembangkan pula (Irland) suatu metoda screening yang dinamakan STOPP- dan START untuk menganalisis kemungkinan pengobatan berlebihan atau justru kurang bagi lansia. Terdiri dari 2 daftar "Screening tool of older person's prescriptions" (STOPP)-criteria dan "Screening tool to alert doctors to right treatment"(START)-criteria. Daftar pertama terdiri dari obat-obat yang potensial tidak cocok bagi lansia dan daftar kedua diarahkan pada cara penanganan yang seharusnya. Menurut para ahli metoda STOPP- dan START memberikan lebih banyak keuntungan dibandingkan dengan daftar Beers.

Beers-list (1991)

Terdiri dari 2 tabel, yang pertama mencakup obat-obat yang selalu harus dihindari oleh lansia atau yang dosis tertentu tidak boleh dilampaui dan yang kedua daftar obat-obat yang harus dihindari berkenaan dengan komorbiditas tertentu.

Versi terbaru dari daftar ini terbit dalam tahun 2012 yang disertai suatu daftar ketiga yang mencakup obat-obat yang perlu digunakan dengan hati-hati oleh para lansia, misalnya antipsikotika.

Catatan:

1. Penggunaan daftar ini dengan konsekuensi memiliki risiko *undertreatment* yang pada lansia merupakan masalah penting;
2. Kadangkala obat tertentu yang tercantum dalam daftar mutlak harus digunakan walaupun terdapat kontraindikasi relatif;

3. Obat yang tidak tercantum dalam daftar tidak berarti bahwa obat tersebut aman bagi lansia, dengan mengingat kemungkinan perubahan-perubahan parameter farmakokinetik dan farmakodinamik pada lansia dan akibatnya terhadap risiko efek samping. Misalnya antipsikotika tertentu tidak tercantum dalam daftar tetapi justru berisiko besar bagi lansia.

Karena faktor-faktor individual ini daftar Beers harus digunakan dengan pertimbangan yang rasional. Manfaatnya adalah sebagai alat bantu untuk secara kritis menilai medikasi para lansia dan menghindari efek samping dan interaksi. Misalnya menghindari obat atau dosis yang tidak dianjurkan dan menggantinya dengan yang lebih aman.

1. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the Elderly. A systematic review. *Drugs Aging*. 2009;26:1013-28
2. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-24
3. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616-31

Daftar Beers (dipersingkat)

Tabel 1. Obat-obat dan dosis yang harus dihindari oleh lansia, terlepas dari gangguan atau keadaan

| Jenis obat | Alasan |
|---|---|
| psikofarmaka | |
| benzodiazepin kerja singkat lorazepam (3 mg), alprazolam (2 mg) temazepam (15 mg) | jangan melampaui dosis harian, bagi lansia dosis lebih rendah pada umumnya sudah efektif dan juga lebih aman |
| benzodiazepin kerja panjang (diazepam) | t $\frac{1}{2}$ panjang pada lansia dg risiko terjatuh/fraktur; sebaiknya gunakan benzodiazepin dengan daya kerja lebih singkat |
| amitriptilin | tidak dianjurkan karena sifat antikolinergik dan sedatif kuat |
| fluoksetin, penggunaan setiap hari | t $\frac{1}{2}$ panjang dg risiko stimulasi kuat SSP, gangguan tidur dan agitasi |
| tioridazin amfetamin dan psikostimulansia lain | banyak risiko efek samping SSP dan keluhan ekstrapiramidal, risiko ketergantungan, hipertensi, angina dan infark jantung |
| semua senyawa barbital, terkecuali fenobarbital dan utk serangan epilepsi | ketergantungan serius |
| analgetika dan antirematika | |
| penggunaan lama dari NSAID's non-COX-selektif dg t $\frac{1}{2}$ panjang (naproksen dan piroksikam) | Risiko perdarahan gastro-intestinal, gagal ginjal, hipertensi dan gagal jantung bila digunakan untuk waktu lama dengan dosis maksimal |
| antikolinergika | |
| oksibutin | sedasi, efek samping antikolinergik, lemah otot |
| obat jantung | |
| disopiramide | risiko gagal jantung dan bersifat antikolinergik kuat |
| amiodaron | masalah QT-interval, kurang efektif bagi lansia |
| digoksin | dosis harian maksimal 0,125 mg karena risiko intoksikasi pada bersihan ginjal (<i>renal clearance</i>) yang kurang |
| dipiridamol | hipotensi ortostatik |
| metildopa | bradikardi, dapat memperkuat depresi pada lansia |
| nifedipin | bahaya hipotensi dan obstipasi |
| klonidin | hipotensi ortostatik dan efek samping SSP |
| doksazosin | bahaya hipotensi, mulut kering dan gangguan kencing |
| Antihistaminika | |
| hidroksizin, siproheptadin, prometazin, deksklorfeniramin | praktis semua antihis. memiliki sifat antikolinergik kuat; lansia sebaiknya gunakan antihis. non-antikolinergik |
| Obat parkinson | |
| orfenadrin | efek samping sedasi dan antikolinergik |
| Obat antibakteri | |
| nitrofurantoin | bahaya gangguan ginjal, tersedia alternatif yang lebih aman |
| Hormon kelamin | |
| Testosteron | risiko prostat hipertrofi dan gangguan jantung |
| Oestrogen | efek karsinogen payudara dan endometrium; kurang efek kardioprotektif pada wanita post-menopause |
| Obat gastro-intestinal | |
| simetidin kontak laksansia (bisakodil) | efek samping SSP dan perasaan kacau, gangguan fungsi intestinal |
| emulsi parafin | risiko aspirasi dan efek samping |
| Mineral | |
| fero sulfat >325 mg/hari | obstipasi |

Tabel 2. Obat-obat dan dosis yang harus dihindari bagi lansia, tergantung dari gangguan atau keadaan

| Gangguan | obat yg hrs dihindari | alasan |
|--------------------------------|--|---|
| gagal jantung | disopiramida dan medikasi dg kadar Na tinggi (bisfosfonat, Na sitrat) | efek inotrop neg. retensi air dan memperparah gagal jantung |
| hipertensi | tablet diet, amfetamin | risiko hipertensi karena aktivitas simpatikomimetik |
| borok lambung atau duodenum | NSAID's, aspirin>325 mg/hari | pembentukan atau memperparah ulcera |
| epilepsi | klozapin, klorpromazin, thionidazin, bupropion | risiko penurunan ambang serangan epilepsi |
| penggunaan antikoagulasi oral | aspirin, NSAID's, dipiridamol, klopidogrel | perdarahan |
| obstruksi kandung kemih | antikolinergika, antihis, antispasm, oksibutinin, flavoksat, tolterodin, antidepresiva, dekongestiva | risiko retensi urin |
| stress inkontinensi | alfa-blocker, antikolinergika, antidepresiva trisiklik (imipramin, doksepin, amitriptilin), benzodiazepin longacting | Risiko poliuri dan memperparah inkont. urin |
| aritmia | antidepresiva trisiklik (imipramin, doksepin, amitriptilin) | risiko gangguan ritme lebih parah dan perpanjangan QT-interval |
| sukar tidur | dekongestiva, teofilin, metilfenidat, penghambat MAO | risiko akibat rangsangan SSP |
| Parkinson | metoklopramid, antipsikotika klasik | risiko akibat efek anti-dopaminerg dan kolinerg |
| penurunan fungsi kognitif | barbiturat, antikolinergika, spasmodika, relaksansia otot, metilfenidat | risiko akibat efek samping SSP |
| depresi | penggunaan lama benzodiazepin, simpatikolitik (metildopa) | timbul depresi atau lebih parah |
| anoreksi, sinkop atau terjatuh | amfetamin (metilfenidat), fluoksetin, benzodiazepin, antidepresiva trisiklik (imipramin, doksepin, amitriptilin) | risiko akibat penekanan nafsu makan, risiko ataksi, berkurangnya fungsi psikomotorik, sinkop dan terjatuh |
| COPD | benzodiazepin long-acting (diazepam), beta-blocker (propranolol) | reaksi negatif terhadap SSP dan depresi pernapasan |
| obesitas | olanzapin | risiko peningkatan nafsu makan dan berat badan |
| sembelit kronik | kalsium-blocker, antikolinergika, antidepresiva trisiklik (imipramin, doksepin, amitriptilin) | risiko obstipasi lebih parah |

DAFTAR PUSTAKA

- Tobi H et al. De actualiteit van de Denekampschaal. Pharm Wkbl 2002; 137: 952/5
- Croonen H. Hoe & Wat Farmacogenetica. Ph Wkbl 2006; 141 (42): 1220-23
- Mulder H. Farmakogenetica in de praktijk. Ph Wkbl 2006; 141 (42); 1225-7
- Graaf L de et al. Farmacogenetica: van congres naar praktijk. Ph.Wkbl 2006; 141(42): 1316-20.
- Brice P et al. Uses for genetics in pharmacy. Pharm J 2006;277(7408):109-12

SEKSI II

KEMOTERAPEUTIKA

Kemoterapeutika didefinisikan sebagai obat-obat kimiawi yang digunakan untuk memberantas penyakit infeksi akibat mikro-organisme *bakteri, jamur, virus* dan *protozoa (plasmodium, amuba, trichomonas, dan lain-lain)*, juga terhadap infeksi oleh *cacing*. Obat-obat tersebut berkhasiat memusnahkan parasit tanpa merusak jaringan tuan rumah (toksisitas selektif). **Sitostatika** (obat-obat kanker) juga termasuk dalam golongan ini karena sel-sel kanker adakalanya dapat dikembangkan dan ditularkan pada organisme lain, seperti halnya kuman. Tetapi karena sel-sel kanker sangat mirip sel-sel normal dan kebanyakan sitostatika tidak bekerja selektif, obat-obat ini dapat menimbulkan efek samping serius.

1. PENYAKIT INFEKSI

WHO telah memperoleh banyak sukses dengan kampanye mundialnya untuk memberantas berbagai penyakit infeksi penting. Hasil baik tersebut terutama dicapai berkat penemuan banyak antibiotika baru dengan khasiat antimikroba kuat. *Cacar* telah dibasmi seluruhnya, *polio* juga praktis dieliminasi, sedangkan *sampar (pest), difteri, penyakit kuning* dan *kolera* sangat dibatasi penjangkitannya. Begitu pula *malaria* dan *tuberkulosa* telah didesak penyebarannya.

Tetapi sejak dasawarsa terakhir, penyakit-penyakit tersebut —kecuali cacar dan polio— sudah mulai muncul kembali di banyak bagian dunia. *Tuberkulosa* semakin merajalela karena sulit diberantas akibat masalah resistensi, terlebih-lebih pula dewasa ini juga berjangkit penyakit *AIDS*. Di dunia ketiga *malaria* kini merupakan penyebab kematian utama, terutama anak-anak begitu juga *kolera* semakin banyak menelan korban. Bahkan dalam periode tersebut telah diidentifikasi lebih dari **30 penyakit infeksi baru**, termasuk *AIDS, Ebola, penyakit Veteran* dan *penyakit Lyme*.

Penyebab perkembangan buruk ini terletak antara lain pada kuman dan virus yang telah menjadi lebih agresif (*virulen*). Virus

mengubah struktur permukaannya lebih cepat dan dengan demikian dapat engakkan khasiat vaksinasi. Virus-virus baru berasal dari hewan dengan jalan mutasi spontan telah muncul, yang kemudian disebarluaskan dengan cepat dari benua ke benua berkat perjalanan dan turisme sedunia yang telah berkembang secara eksplosif. Penyebab lainnya adalah eksplorasi manusia ke daerah-daerah yang sebelumnya tidak dihuni orang serta berkembangnya kota-kota mega dengan berjuta-juta penduduknya. Di pihak lain banyak antibiotika ternyata menjadi resisten terhadap infeksi umum, seperti *radang paru-paru (pneumonia), tbc* dan *gonore*.

Keracunan darah (bacteremia, sepsis) adalah keadaan di mana kuman, setelah infeksi segera memperbanyak diri dengan pesat. **Toksin** yang dibentuknya mengacaukan banyak fungsi tubuh, antara lain sistem pembekuan darah diaktifkan sehingga terjadi bekuan darah (*trombi*) di seluruh tubuh. Dengan demikian banyak faktor pembekuan habis dipergunakan, sehingga menimbulkan kecenderungan perdarahan kecil pada kulit. *Gejala lainnya* adalah perasaan nyeri, demam tinggi, termangu-mangu dan kadang-kadang muntah. Bila tidak diobati selayaknya, sepsis pada umumnya berakibat fatal. Yang terkenal adalah sepsis yang menyertai infeksi oleh **stafilokok** atau **meningokok** (*Neisseria meningitides*) yang terutama menyerang anak-anak dan remaja, yang tanpa pertanda dapat berlangsung fatal dalam beberapa jam. Lihat juga Bab 50 Sera dan vaksin, Vaksin meningokok.

2. SEJARAH KEMOTERAPI

Sejak zaman purbakala, orang kuno telah mempraktikkan **fitoterapi** (*Y. phytos* = tanaman) dengan coba-mencoba (*empiris, trial and error*). Orang Yunani dan Aztec (di Meksiko) menggunakan masing-masing **pakis pria** (*Filix mas*) dan **minyak chenopodi** untuk membasmi cacing dalam usus. Orang Hindu sudah beribu-ribu tahun lalu mengobati lepra dengan **minyak chaulmogra** dan di Cina serta

di pulau Mentawai (Sumatera Barat) sejak dahulu kala borok diobati dengan **jamur-jamur** tertentu sebagai pelopor *antibiotika*. Orang dari negara Cina dan Vietnam sejak dua ribu tahun lalu menggunakan tanaman **qinghaosu** (mengandung *artemisinin*) untuk mengobati malaria, sedangkan suku-suku Indian di Amerika Selatan memanfaatkan **kulit pohon kina**. Pada abad ke-16 **air raksa** (*merkuri*) mulai digunakan sebagai **kemoterapeutikum** pertama terhadap sifilis.

Kemoterapi modern mulai berkembang pada akhir abad ke-19. Saat itu peneliti **Dr Robert Koch** dan **Dr Louis Pasteur** membuktikan bahwa banyak penyakit diakibatkan oleh bakteri dan protozoa. **Dr Paul Ehrlich** adalah sarjana pertama yang melontarkan konsepsi dan istilah *kemoterapi* dan *indeks terapi*. Pada penelitiannya dengan jaringan dan bakteri yang diwarnai dengan anilin dan metilenbiru, ia menemukan khasiat bakterisid dari zat-zat warna tersebut. Pada tahun 1891 ia berhasil menyembuhkan hewan yang terinfeksi parasit malaria dengan metilenbiru. Kemudian pada tahun 1907 ditemukan obat anti-spirokheta **arsfenamin** (*Salvarsan*) yang merupakan obat standar sifilis pada saat itu sampai kemudian terdesak setelah ditemukannya **penisilin**. Kemoterapeutika penting yang disintesis atas dasar zat-zat warna adalah obat malaria **pamaquin** dan **mepakrin** (1930).

Dengan penemuan **sulfonamida** (1935) kemungkinan terapi —yang hingga saat itu hanya terbatas pada infeksi *protozoa* dan *spirokheta*— sangat diperluas dengan banyak bakteri lain. Antara lain banyak penyebab penyakit fatal seperti radang selaput otak (*meningitis*) dan radang paru-paru (*pneumonia*) mulai dapat ditanggulangi dan disembuhkan dengan **terapi sistemik**, yaitu melalui peredaran darah.

Titik-titik puncak dalam perkembangan selanjutnya yang membuka babak baru dalam pengobatan sistemik penyakit infeksi adalah diperkenalkannya **penisilin** (1941) dengan khasiat dan toksisitas yang sangat selektif.

Antibiotikum pertama ini disusul oleh banyak **antibiotika** lain, seperti kloramfenikol dan kelompok sefalosporin, tetrasiklin, aminoglikosida, makrolida, polipeptida, linkomisin dan rifamisin. Selain sulfonamida dikembangkan juga **kemoterapeutika sintetik**, seperti **senyawa nitrofur** (1944), **asam nalidiks** (1962) serta turunannya (**fluorkinolon**, 1985), obat-obat TBC (**PAS, INH**) dan obat-obat protozoa (**kloroquin, proguanil, metronidazol, dan lain-lain**). Banyak zat antimikroba baru telah dikembangkan yang mampu menyembuhkan hampir semua infeksi mikroba, kecuali infeksi dengan kebanyakan virus.

3. PENGGOLONGAN ZAT-ZAT ANTIBAKTERI

Kemoterapeutika antimikroba dapat digolongkan atas dasar mekanisme kerjanya dalam *zat-zat bakterisid* dan *bakteriostatik* sebagai berikut.

- A. **zat-zat bakterisid** (L. *caedere* = memataikan), yang pada dosis biasa berkhasiat mematikan kuman. Obat-obat ini dapat dibagi pula dalam dua kelompok yang bekerja:
 - **terhadap fase pertumbuhan**, misalnya penisilin dan sefalosporin, polipeptida (polimiksin, basitrasin), rifampisin, asam nalidiks dan kuinolon-kuinolon. Zat-zat ini kurang efektif terhadap kuman dalam *fase istirahat*.
 - **terhadap fase istirahat** misalnya aminoglikosida, nitrofurantoin, INH, kotrimoksazol dan juga polipeptida tersebut di atas.
- B. **zat-zat bakteriostatik** (L. *stasis* = menghentikan), yang pada dosis biasa terutama berkhasiat menghentikan pertumbuhan dan perbanyakan kuman. Pemusnahannya harus dilakukan oleh sistem tangkis tubuh sendiri dengan jalan *fagositosis* ('dimakan' oleh limfosit), lihat Bab 49, Dasar-dasar imunologi. Contohnya adalah sulfonamida, kloramfenikol,

tetrasiklin, makrolida dan linkomisin, PAS serta asam fusidat.

Penggolongan ini tidak mutlak, karena faktor *konsentrasi (dosis)* dan *waktu* turut menentukan efek obat. Kebanyakan bakteristatika menjadi bakterisid pada dosis sangat tinggi, yang biasanya terlalu toksik untuk diberikan pada manusia. Lagipula *kepekaan kuman* bagi obat memegang peranan; pada dosis tertentu obat dapat berefek bakterisid untuk suatu kuman dan hanya bakteristatik bagi kuman lain. Secara klinis perbedaan ini biasanya tidaklah penting, karena pada akhirnya daya tahan tubuh juga memegang peranan bagi pemusnahan kuman-kuman patogen. Pengecualian adalah pengobatan infeksi dari penderita yang memiliki daya tahan tubuh terganggu, mis. penderita AIDS, pengguna kortikosteroida, sitostatika dan obat-obat yang menekan *imunitas*. Pada kasus demikian obat-obat bakterisid yang harus digunakan.

Penggolongan lain yang juga sering digunakan adalah berdasarkan luas aktivitasnya, artinya aktif terhadap banyak atau sedikit jenis kuman. Dapat dibedakan antibiotika dengan aktivitas sempit dan luas.

- a. **Antibiotika narrow-spectrum** (*aktivitas sempit*). Obat-obat ini terutama aktif terhadap beberapa jenis kuman saja, misalnya *penisilin-G* dan *penisilin-V*, *eritromisin*, *klindamisin*, *kanamisin* dan *asam fusidat* hanya bekerja terhadap kuman Gram-positif (lihat di bawah). Sedangkan *streptomisin*, *gentamisin*, *polimiksin-B* dan *asam nalidiksate* khusus aktif terhadap kuman Gram-negatif.
- b. **Antibiotika broad-spectrum** (*aktivitas luas*) bekerja terhadap lebih banyak baik jenis kuman Gram-positif maupun Gram-negatif. Antara lain *sulfonamida*, *ampisilin*, *sefalosporin*, *kloramfenikol*, *tetrasiklin* dan *rifampisin*.

Istilah antibiotika sering kali digunakan dalam arti luas dan dengan demikian tidak terbatas pada hanya obat-obat antibakteri yang dihasilkan fungi dan kuman (definisi

dari Waksman untuk antibiotika), melainkan juga untuk obat-obat sintetik seperti **sulfonamida**, **INH**, **PAS**, **nalidiksate** dan **fluorokuinolon**. Istilah dengan arti luas tersebut yang selanjutnya akan digunakan dalam buku ini. **Zat-zat sintetik** lainnya dengan kerja antibakteri adalah **obat-obat tbc**, **lepra** dan **metronidazol**. Antibiotika dengan **kerja fungistatik** dibahas dalam Bab 6. Antimikotika.

4. PARASIT-PARASIT PATOGEN

Secara global bakteri dapat dibagi dalam dua kelompok besar setelah diwarnai menurut metode sarjana Denmark **dr Gram**, yakni **kuman Gram-positif** dan **kuman Gram-negatif**. Menurut bentuknya dapat pula dibedakan beberapa jenis kuman, yaitu **cocci** (tunggal: *coccus* = biji bundar), **bacilli** (tunggal: *bacillus* = batang silindris) serta **spirokheta** dan **vibrio** yang kedua-duanya berbentuk spiral.

Kuman Gram-negatif memiliki membran luar yang untuk sebagian besar terdiri dari suatu kompleks *lipopolisakarida-endotoksin*, yang menyebabkan toksisitasnya. Kebanyakan kuman ini seperti Meningococci dan Chlamydiae, bersifat **sangat virulen** akibat endotoksin tersebut dan terdapatnya salu polisarida yang kebal terhadap fagositosis oleh sel-sel sistem imun. Kuman-kuman ini sering kali mengakibatkan *bakteremia* dan *sepsis* yang sangat membahayakan jiwa.

Di antara **virus** yang jauh lebih kecil daripada bakteri dan fungi (jamur) terdapat banyak pembangkit penyakit. Begitu pula di antara **protozoa** yang merupakan **jasad-jasad renik satu-sel** terendah.

Untuk mempermudah pengertian dari pembahasan selanjutnya, pada halaman berikut diberikan sebuah tabel ikhtisar yang mencantumkan parasit terpenting, yang dapat menimbulkan penyakit infeksi pada manusia serta kemoterapeutika yang pada umumnya digunakan untuk pengobatannya.

| | Parasit | Penyakit | Obat pilihan utama | Obat pilihan kedua |
|---|---------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | Kuman ² Gram positif | | | |
| | a c o c c i | | | |
| | Staphyloc. Aureus | a p e m | AK, Ps | St, Sf, Vm |
| | Streptoc. Pyogenes | f o p s | Pv, Pg | Ss, Vm |
| | Enterococcus | u e | As | Sf, Nf |
| | | | | |
| | b b a c i l i | | | |
| | Bacillus anthracis | p | Pg | Em, Ts |
| | Clostridium tetani | T | serum+vaks., pg | Ts, Em |
| | Corynebact. Diphther. | difteri | antitoksin, Em | Pg + Rf |
| | Listeria monocytogenes | b m | As, Pg (+Ag) | Kt, Ka, Ts |
| | | | | |
| 2 | Kuman ² Gram negatif | | | |
| | a c o c c i | | | |
| | Branhamella catarrh. | o t p | AK, Kt | Em, Sf |
| | Meningococci | m | Pg | St, Ka |
| | Neisseria gonorrh. | gonore | As/Pg + Pb | Sp, St |
| | | | | |
| | b b a c i l i | | | |
| | Bacteroides fragilis | a e b | Mn, Km | Mn, Ss |
| | Campylobact. Jejuni | j e g | Sf, Em | Ts, Km |
| | Enterobact. spec. | u umum | Sp, Ag | Ts, Kt |
| | Escherichia coli | u umum | Kt, Sf | AK, Sf |
| | Haemophil. influ. | B o s p m | Sp, St | AK, As |
| | Klebsiella pneumon. | u p | Sp, St | At, Kt |
| | Legionella pneumoph. | pk veteran | Em (+Rf) | Sf, Kt |
| | Proteus mirabilis | u | As | Ss, Ag |
| | Pseudomon. aerugin. | u p b | Ps + Ag | St + Ag |
| | Salmonella typhi | t b | Kt, Ka | Sp, St |
| | Shigella spec. | g | Kt | Sp |
| | Vibrio cholerae | kolera | Ts | Kt, Ka, Sf |
| | Yersinia pestis | pes (plague) | Sf, Ag, Ka | Ts, Ka |
| | | | | |
| 3 | Kuman ² tahan-asam | | | |
| | Mycobact. tubercul. | tbc | I + Rf + Pa | I+Rf+etambutol |
| | Mycobact. Leprae | kusta | Rf + dapson | klofazimin |
| | | | | |
| 4 | Spirochaeta dan lain-lain | | | |
| | Borrelia burdorferi | pk Lyme | Pg | St, Ts |
| | Leptospira | pk Weil | Pg | Ts |
| | Treponema pallidum | sifilis | Pg | St, Ts |

| | Parasit | Penyakit | Obat pilihan utama | Obat pilihan kedua |
|---|--------------------------|------------|--------------------|--------------------|
| 5 | Virus - virus | | | |
| | Hepatitis-B virus | hepatitis | — | — |
| | Herpes simplex | pk kelamin | asiklovir | Vidarabin |
| | Herpes zoster | sinaga | asiklovir | Vidarabin |
| | HIV | AIDS | AZT+3TC+indinavir | |
| | Influenza-A2 | influenza | amantadin, Relenza | |
| | | | | |
| 6 | Fungi – ragi | | | |
| | dermatofit | dermatitis | Kk | |
| | Candida albicans | vaginitis | nistatin, Kk | |
| | Pitosporum ovale | ketombe | Kk | |
| | | | | |
| 7 | Protozoa | | | |
| | Entamoeba histolyt. | amubiasis | Mn, diloksanida | |
| | Plasmodium vivax/falcip. | malaria | kinin, klorokuin | |
| | Trichomonas vaginalis | vaginitis | Mn, Kk | |
| | | | | |
| 8 | Lainnya | | | |
| | Chlamydia trachom. | trachom | Ts, Kt | |
| | Mycoplasma pneumon. | p atipis | Em, Ts | |
| | Rickettsia | T, Q-fever | Ts, Ka | |

a : abses

b : bacteremia

B : bronchitis

e : endocarditis

f : faringitis

g : gastro-enteritis

m : meningitis

o : otitis media

p : pneumonia

pk : penyakit

s : sinusitis

t : tifus

T : tetanus

u : inf. sal. urin

Ag : aminoglikosida

As : amoksisilin

AK : amoks.+klavulanat

At : aztreonam

Em : eritromisin

I : INH

Fk : fluorkuinolon

Ka : kloramfenikol

Kk : ketokonazol

Km : klindamisin

Kt : kotrimoksazol

Mn : metronidazol

Nf : nitrofurantoin

Pv : penisilin-V

Pa : pirazinamida

Pb : probenesid

Pg : penisilin-G

Ps : piperasilin

Rf : rifampisin

Sf : siprofloksacin

Sp : sefperazon

Ss : sefalosporin

St : seftriakson

Tk : tikarsilin

Ts : tetrasiklin

Vm : vankomisin

Tabel II-1: Mikroorganisme patogen dengan penyakit yang dapat ditimbulkan serta pengobatannya

5. MEKANISME KERJA

Kemoterapeutika dapat melakukan aktivitasnya lewat beberapa mekanisme, terutama melalui **penghambatan sintesis** materi penting bakteri misalnya:

- a. **dinding sel:** sintesisnya terganggu sehingga dinding menjadi kurang sempurna dan tidak tahan terhadap tekanan osmotik dari plasma dengan akibat pecah. Contohnya: kelompok penisilin, sefalosporin, dan vankomisin.
- b. **membran sel:** molekul lipoprotein dari membran plasma (di dalam dinding sel) dikacaukan sintesisnya, sehingga menjadi lebih permeabel dan zat-zat penting dari isi sel dapat merembes keluar. Contohnya: antibiotika polyen (nistatin, amfoterisin) dan imidazol (mikonazol, ketokonazol).
- c. **protein sel:** sintesisnya terganggu, misalnya oleh kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikosida dan makrolida.
- d. **asam-asam inti (DNA, RNA):** rifampisin (RNA), asam nalidiksat dan kuinolon, IDU dan asiklovir (DNA). Juga termasuk di sini senyawa-senyawa imidazol.
- e. **Antagonisme saingan.** Obat menyaingi zat-zat yang penting untuk metabolisme kuman sehingga pertukaran zatnya terhenti, antara lain sulfonamida, trimetoprim, PAS dan INH.

6. PILIHAN OBAT

Pada infeksi berat selalu dilakukan pembiakan dari cairan tubuh (darah, urin, dahak) untuk mendeteksi kuman pembangkit infeksi dan menentukan obat yang paling aktif terhadapnya. Tetapi dalam praktik sehari-hari, karena pertimbangan praktis, dokter memilih obat atas dasar jenis dan beratnya infeksi serta pengalamannya.

Bila harus dipilih antara beberapa obat dengan aktivitas dan sifat farmakokinetik yang lebih kurang sama, hendaknya diperhatikan beberapa faktor sebagai berikut.

- a. **Zat bakterisid** lebih diutamakan daripada zat bakteriostatik, terutama bila daya

tangkis pasien sudah berkurang, seperti pada penderita penyakit darah (*agranulosis*), *endocarditis*, pada *pembawa bakteri (carriers)* dan setelah pembedahan berat. Pada pasien-pasien ini sel-sel tangkis (*limfosit*) kurang aktif lagi untuk memusnahkan kuman yang telah dihambat pertumbuhannya oleh bakteriostatika. Begitu pula pasien lanjut usia sering kali sistem imunnya tidak optimal lagi, oleh karena itu lebih baik mereka diberi misalnya ampicilin daripada doksisisiklin.

- b. **Zat dengan daya-penetrasi baik** ke dalam organ atau CCS lebih diutamakan karena lebih mudah meresap ke lokasi infeksi. Hal ini sangat penting bila sumber infeksi terletak pada jaringan dengan sirkulasi darah buruk. Misalnya rongga dahi dan prostat sukar dicapai oleh kebanyakan antibiotika.

Obat dengan penetrasi baik ke dalam jaringan adalah amoksisilin, linkosin dan rifampisin. Begitu pula spiramisin khusus ke dalam jaringan mulut dan tenggorok, serta fluorkuinolon ke antara lain prostat. Sulfonamida, kloramfenikol dan tetrasiklin agak baik difusinya, sedangkan antibiotika lainnya kurang baik.

Obat dengan penetrasi baik ke dalam CCS adalah sulfonamida, kloramfenikol, rifampisin dan minosiklin. Berdasarkan itu obat-obat tersebut merupakan obat utama pada *meningitis*. Penyerapannya ke CCS tergantung dari lipofilitas obat, semakin lipofil semakin baik penetrasinya.

- c. **Zat dengan pentakaran 1-2 x sehari** lebih disukai daripada obat yang harus ditakarkan 3-4 kali. Telah dibuktikan bahwa *kesetiaan minum obat (drug compliance)* dalam hal pertama adalah lebih baik. Dengan demikian obat akan diminum secara teratur dan berhasilnya kur lebih terjamin.
- d. **Zat dengan pengikatan protein (PP) rendah** diutamakan, karena hanya obat bebas dapat mendifusi ke tempat infeksi.

7. PENGGUNAAN

Dosis selalu dipilih sedemikian tinggi agar kadar obat di tempat infeksi melampaui **MIC**-nya untuk kuman (*Minimum Inhibitory Concentration*, lihat Bab 3, sub 2). Guna mencapai kadar puncak dalam darah dan jaringan sering kali perlu diawali dengan **dosis ganda** (*loading dose*), misalnya pada **sulfonamida**, **doksisisiklin** dan **klorokuin**. Atau juga dimulai dengan pemberian parenteral pada infeksi parah dan selanjutnya diteruskan secara oral, misalnya **penisilin-G**, **tetrasiklin** atau **kinin**.

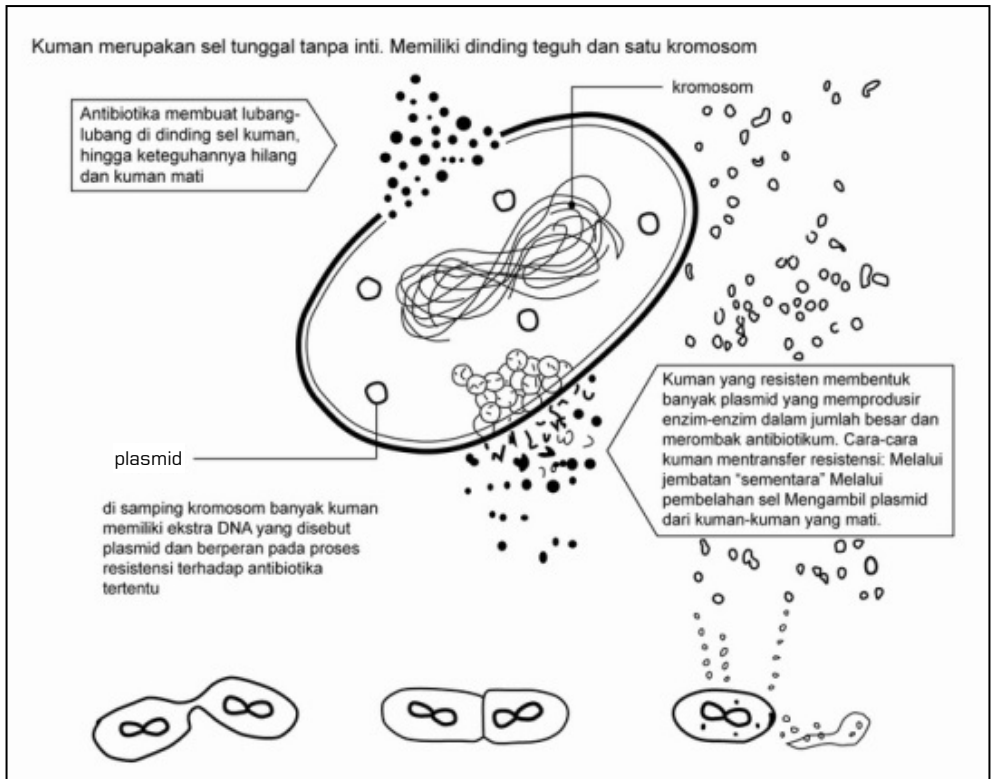
Frekuensi pentakaran tergantung dari plasma *half-life* obat ($t_{1/2}$) yang seperti telah diuraikan merupakan ukuran untuk kecepatan eliminasinya. Obat dengan *masa paruh pendek* perlu diberikan sering kali, sampai 5x sehari, sedangkan obat dengan *masa paruh panjang*

cukup diberikan 1x sehari, bahkan 1x seminggu.

Lamanya terapi dengan kemoterapeutika harus cukup panjang agar menjamin semua mikroorganisme telah mati dan meninggalkan kambuhnya penyakit. Lazimnya terapi diteruskan sampai 2-3 hari setelah gejala hilang. Pengobatan beberapa penyakit tertentu perlu dilanjutkan lebih lama, misalnya pada *tifus*, *malaria*, *TBC* dan *endocarditis*, bahkan pada *lepra* kerap kali seumur hidup.

8. EFEK SAMPING

Penggunaan kemoterapeutika yang sembarangan atau tidak tepat dosisnya dapat menggagalkan terapi. Di samping itu juga dapat menimbulkan risiko *sensitasi*, *resistensi* dan *suprainfeksi*, lihat pula Bab 4, sub 7.



Gambar Seksi II-1: Bagaimana kuman menjadi resisten

Setelah digunakan **secara topikal** banyak obat dapat menimbulkan kepekaan berlebihan atau **sensitasi** dan pasien menjadi **hipersensitif**. Bila kemudian obat yang sama digunakan secara sistemik (oral atau parenteral), ada kemungkinan terjadinya suatu **reaksi alergi**. Gejalanya berupa gatal-gatal, kemerah-merahan dan bentol-bentol, tetapi kadang-kadang juga lebih hebat seperti demam, kelainan darah, bahkan *shock anafilaktis* fatal! Oleh karena itu untuk menghindari sensitasi, sebaiknya jangan menggunakan obat-obat demikian dalam sediaan topikal (salep, krem, lotion, dan sebagainya). Antibiotika yang terkenal dapat menimbulkan sensitasi adalah antara lain *penisilin*, *kloramfenikol* dan *sulfonamida*. Sebaliknya *framisetin*, *fusidat* dan juga *tetrasiklin* yang jarang sekali menimbulkan sensitasi banyak digunakan topikal. *Neomisin* dan *basitrasin* semakin banyak dilaporkan sebagai penyebab alergi kontak.

Bila antibiotika digunakan dengan dosis terlampaui rendah atau masa terapi kurang lama, cara ini dapat mempercepat terbentuknya suku-suku resisten. Oleh karena itu perlu selalu digunakan dosis cukup tinggi untuk waktu yang cukup lama. Cara lain untuk mencegah resistensi adalah menggunakan *kombinasi dari dua atau tiga obat*, khususnya pada tbc, lepra, AIDS dan sebagainya. Lihat Gambar II-1 dan juga Bab 4, sub 7, Resistensi bakteri.

Supra infeksi merupakan infeksi sekunder dengan parasit berlainan yang timbul setelah infeksi primer (*L. supra* = atas). Infeksi ini terutama terjadi pada penggunaan *antibiotika broad-spectrum* yang sering kali mengganggu keseimbangan antar-bakteri di dalam usus, saluran napas dan saluran urogenital. Suku mikroorganisme yang lebih kuat dan resisten hilang saingannya, menjadi dominan dan menimbulkan infeksi baru. Yang sangat dikhawatirkan adalah supra-infeksi dengan suku *Stafilokok resisten*, *Proteus* dan *Pseudomonas*, begitu pula dengan *Candida* dan fungi lain. Obat-obat yang dapat menimbulkan supra-infeksi adalah *ampisilin*, *kloramfenikol* dan *tetrasiklin*. Begitu

juga obat-obat yang menekan sistem tangkis tubuh (*kortikosteroida* dan *sitostatika*).

9. PENGGUNAAN KOMBINASI

Pada umumnya penggunaan kombinasi dari dua atau lebih antibiotika (*multiple drug therapy, MDT*) tidak dianjurkan, terlebih pula kombinasi dengan dosis tetap (*fixed dose*). Terapi terarah mungkin lebih rasional (misalnya satu jenis bakterisid untuk gangguan tertentu), tetapi beberapa kombinasi dapat bermanfaat, sebagai berikut:

- *pada infeksi campuran*, misalnya kombinasi obat-obat antikuman dan antifungi. Atau dua antibiotika dengan spektrum sempit (Gram-positif + Gram-negatif) *untuk memperluas aktivitas terapi*, misalnya basitrasin + polimiksin dalam sediaan topikal.
- *untuk potensiasi*, misalnya sulfametoksazol dengan trimetoprim (= kotrimoksazol) dan sefsulodin dengan gentamisin pada infeksi dengan *Pseudomonas*.
- Multi drug therapy (AZT + 3TC + ritonavir) terhadap *AIDS* juga memberikan efek sangat baik.
- *untuk mengatasi resistensi*, misalnya amoksisilin + asam klavulanat yang menginaktivasi enzim penisilinase.
- *untuk menghambat resistensi*, khususnya pada infeksi menahun seperti pada *tuberkulosa* (rifampisin + INH + pirazinamida) dan *kusta* (dapson + klofazimin dan/atau rifampisin). Berperan pula pada MDT terhadap *AIDS*.
- *untuk mengurangi toksisitas*, misalnya trisulfa dan sitostatika, karena dosis masing-masing komponen dapat dikurangi.

10. ANTAGONISME-SINERGISME DARI KOMBINASI

Pada umumnya kombinasi antibiotika dari berbagai kelompok menghasilkan **adisi** atau **potensiasi** dari khasiatnya masing-masing. Hanya kombinasi tertentu dapat menimbulkan **antagonisme** dengan penurunan atau

peniadaan efek terapi. Contoh yang terkenal dari antagonisme adalah kombinasi penisilin/sefalosporin dengan tetrasiklin/kloramfenikol. Oleh karena itu hingga kini tidak dianjurkan kombinasi zat-zat bakterisid yang bekerja terhadap fase tumbuh dengan zat-zat bakteriostatik, misalnya ampisilin + kloramfenikol pada meningitis bakterial dan aminoglikosida dengan linkosin/klindamisin pada infeksi usus.

Tetapi dalam praktik ternyata bahwa interaksi demikian **dalam kebanyakan hal tidak berlaku secara klinis**. Penyebabnya mungkin karena *efek bakteriostatik*—bila sistem imun utuh—sudah mencukupi untuk menanggulangi infeksi. Hanya pada pasien dengan *neutropenia*, *meningitis* dan *endocarditis* sebaiknya jangan digunakan kombinasi, tetapi monoterapi dengan *zat bakterisid*.

Kombinasi **penisilin** dan **sulfa** yang dahulu banyak digunakan tidak menghasilkan antagonisme, tetapi adisi.

11. PEMBAHASAN

Dalam bab-bab berikut akan dibahas berturut-turut golongan besar kemoterapeutika, yaitu Antibiotika (arti sempit), Antimikotika, Virustatika, Kuinolon dan Antiseptika saluran kemih, Tuberkulostatika, Leprostatika, Obat-obat malaria, Obat-obat Amubiasis dan Trichomonas, Anthelmintika, Sitostatika dan Antiseptika lokal.

ANTIBIOTIKA

Antibiotika (L. *anti* = lawan, *bios* = hidup) adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh *fungi* dan *bakteri*, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Turunan zat-zat ini yang dibuat secara semi-sintetik, juga termasuk kelompok ini, begitu pula semua *senyawa sintetik dengan khasiat antibakteri*.

Kegiatan antibiotik untuk pertama kalinya ditemukan secara kebetulan oleh dr. *Alexander Fleming* (Inggris, 1928, **penisilin**). Tetapi penemuan ini baru dikembangkan dan digunakan di tahun 1941 pada permulaan Perang Dunia II, ketika obat-obat antibakteri sangat diperlukan untuk menangani infeksi dari luka-luka akibat pertempuran.



Alexander Fleming (1881-1955)

Kemudian, para peneliti di seluruh dunia menghasilkan banyak zat lain dengan khasiat antibiotik. Tetapi berhubung dengan sifat toksiknya bagi manusia, hanya sebagian kecil saja yang dapat digunakan sebagai

obat. Yang terpenting di antaranya adalah *streptomisin* (1944), *kloramfenikol* (1947), *tetrasiklin* (1948), *neomisin* 1949, *eritromisin* (1952), *vankomisin* (1955), *rifampisin* (1960), *gentamisin* 1963, *bleomisin* (1965), *doksorubisin* (1969), *minosiklin* (1972) dan *tobramisin* (1974).

Pembuatannya

Pada umumnya antibiotika dibuat secara mikrobiologi, yaitu *fungi* dibiakkan dalam tangki-tangki besar bersamaan dengan zat-zat gizi khusus. Oksigen atau udara steril disalurkan ke dalam cairan pembiakan untuk mempercepat pertumbuhan *fungi* dan meningkatkan produksi antibiotikanya. Setelah diisolasi dari cairan kultur, antibiotika ini dimurnikan dan aktivitasnya ditentukan.

- * **Antibiotika semisintetik.** Apabila pada persemaian (*culture substrate*) dibubuhi zat-zat pelopor tertentu, maka zat-zat ini diinkorporasi ke dalam antibiotika dasarnya. Hasilnya disebut *senyawa semi-sintetik*, misalnya *penisilin-V*.
- * **Antibiotika sintetik** kini tidak lagi dibuat secara biosintetik, melainkan seluruhnya melalui *sintesis kimiawi*, misalnya kloramfenikol.

Mekanisme kerja

Cara kerjanya yang terpenting adalah **perintang sintesis protein**, sehingga kuman musnah atau tidak berkembang lagi, misalnya kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikosida, makrolida dan linkomisin. Selain itu beberapa antibiotika bekerja **terhadap dinding sel** (penisilin dan sefalosporin) atau **membran sel** (polimiksin, zat-zat polyen dan imidazol), lihat pendahuluan Seksi II.

Antibiotika tidak aktif terhadap kebanyakan virus kecil, mungkin karena virus tidak memiliki proses metabolisme sesungguhnya, melainkan tergantung seluruhnya dari metabolisme tuan-rumah.

Aktivitasnya

Pada umumnya aktivitasnya dinyatakan dengan satuan berat (mg), kecuali zat-zat yang belum dapat diperoleh murni 100% dan terdiri dari campuran beberapa zat. Misalnya, **polimiksin B**, **basitrasin** dan **nistatin**, yang aktivitasnya selalu dinyatakan dalam **Satuan Internasional (I.U. atau International Unit)**. Begitu pula senyawa kompleks dari penisilin, yaitu **prokain-** dan **benzatin-penisilin**. Lihat juga Bab 2, Bioassay dan standardisasi.

Penggunaan

Antibiotika digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi akibat kuman atau juga untuk prevensi infeksi, misalnya pada pembedahan besar. Secara profilaktik juga diberikan pada pasien dengan sendi dan klep jantung buatan, juga sebelum cabut gigi.

Penggunaan penting non-terapeutik adalah sebagai **perangsang pertumbuhan** dalam ternakan sapi, babi dan ayam. Efek ini secara kebetulan diketemukan sekitar tahun 1940, tetapi mekanisme kerjanya belum diketahui dengan jelas. Diperkirakan bahwa antibiotika bekerja setempat di dalam usus dengan menstabilisasi flora usus hewan tersebut. Kuman-kuman "buruk" yang merugikan dikurangi jumlah dan aktivitasnya, sehingga zat-zat gizi dapat dimanfaatkan lebih baik. Pertumbuhan dapat distimulasi dengan rata-rata 10%. Meskipun di kebanyakan negara Barat cara penyalahgunaan ini dilarang keras, namun masih tetap banyak digunakan dalam makanan ternak, terutama *makrolida* dan *glikopeptida*. Jumlahnya kini sudah meningkat sampai lebih dari 3 kali penggunaannya sebagai obat manusia.

Di bawah ini dibahas berturut-turut enam kelompok antibiotika, yaitu **penisilin** dan **sefalosporin**, **kelompok tetrasiklin**, **aminoglikosida**, **makrolida** dan **linkosin**,

polipeptida serta **kelompok sisa (polyen, rifamisin, dan lain-lain)**.

A. PENISILIN

Antibiotika ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok **penisilin** dan **sefalosporin**.

* *Penisilin* diperoleh dari jamur *Penicillium chrysogenum*; dari berbagai jenis yang dihasilkan, perbedaannya hanya terletak pada gugusan-samping-R saja, lihat Rumus bangun. *Benzilpenisilin (pen-G)* ternyata yang paling aktif.

Perubahan-perubahan pada gugusan-samping-R menghasilkan derivat-derivat dengan sifat berlainan. Misalnya terbentuknya derivat yang tahan asam dan dapat digunakan per oral (*fenoksimetilpenisilin* atau *penisilin-V*). Bila pada radikal fenil dari benzilpenisilin dimasukkan gugusan amino, kemampuan dan juga luas spektrum antimikrobanya akan meningkat dengan mencakup banyak organisme Gram-positif dan Gram-negatif. Modifikasi dari gugusan-R juga dapat membuatnya resisten terhadap penisilinase kuman (mis. flu-kloksasilin).

* *Sefalosporin* diperoleh dari jamur *Cephalorium acremonium* yang berasal dari Sicilia (1943).

Kedua kelompok antibiotika tersebut memiliki rumus bangun serupa, keduanya memiliki **cincin beta-laktam** dengan rumus dasar yang tertera di halaman berikut. Cincin ini merupakan syarat mutlak untuk khasiatnya. Jika cincin ini dibuka misalnya oleh **enzim beta-laktamase (penisilinase atau sefalosporinase)**, maka zat menjadi inaktif! Pada umumnya penisilinase hanya dapat menginaktifkan penisilin dan tidak sefalosporin, kebalikannya berlaku untuk sefalosporinase.

Aktivitas

Penisilin-G dan turunannya bersifat bakterisid terhadap terutama kuman Gram-positif (khususnya *cocci*) dan hanya beberapa kuman Gram-negatif. Penisilin termasuk

antibiotika dengan **spektrum sempit**, begitu pula penisilin-V dan analognya. **Ampisilin** dan turunannya, serta **sefalosporin** memiliki spektrum kerja lebih luas yang meliputi banyak kuman Gram-negatif, a.l. *H. influenzae*, *E. coli* dan *P. mirabilis*. Beberapa sefalosporin bahkan aktif terhadap kuman „sulit“ *Pseudomonas*. Sebagaimana telah diutarakan, *antibiotika bakterisid* ini tidak dapat dikombinasikan dengan *bakteriostatika* seperti tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin dan asam fusidat. Hal ini disebabkan zat-zat yang disebut terakhir menghambat pertumbuhan sel dan dindingnya. Kombinasi dengan sulfonamida adalah pengecualian.

Mekanisme kerja

Dinding sel kuman terdiri dari suatu jaringan *peptidoglikan*, yaitu *polimer* dari senyawa amino dan gula yang saling terikat satu dengan yang lain (*crosslinked*) dan dengan demikian memberikan kekuatan mekanis pada dinding. **Penisilin** dan **sefalosporin** menghalangi sintesis lengkap dari polimer ini yang spesifik bagi kuman dan disebut **murein**. Bila sel tumbuh dan plasmanya bertambah atau menyerap air melalui osmosis, maka dinding sel yang tak sempurna itu akan pecah dan bakteri musnah. Dinding sel manusia dan hewan tidak terdiri dari murein, maka antibiotika ini tidak toksik untuk manusia.

Resistensi

Masalah resistensi antibiotik yang terus-menerus meningkat merupakan sesuatu yang sangat gawat dewasa ini. Menurut WHO tiap tahun di Uni Eropa saja 25.000 orang meninggal akibat masalah ini. Oleh karena itu dalam tahun 2014 WHO telah memutuskan suatu Global Action Plan untuk menanggulangi resistensi antibiotika.

Cara terpenting dari kuman untuk melindungi diri terhadap efek mematikan dari antibiotika beta-laktam adalah pembentukan enzim **beta-laktamase**. Semula hanya *Stafilococci* dan *E. coli* mampu membentuk **penisilinase** dalam *plasmid*, yang mengandung *gen-gen* (faktor keturunan) untuk sifat ini. Tetapi *gen-gen* tersebut telah ditularkan

ke kuman lain dengan jalan penggabungan (*konyugasi*). Maka kini kebanyakan kuman memiliki kemampuan ini dan **resistensi** telah disebarluaskan dengan pesat.

Untuk mengatasi masalah resistensi kuman terhadap khusus antibiotik penisilin yang sangat serius ini, para peneliti telah mensintesis dua jenis senyawa penisilin, yaitu derivat yang tahan laktamase dan yang memblokir laktamase.

a. Zat-zat tahan laktamase, antara lain **metisilin** dan turunannya (*kloksasilin*, *flukloksasilin*) serta sefalosporin tertentu yang terdiri dari *sefotaksim*, *seftizoksim* dan *seftriakson*. Molekul dari zat-zat ini mengandung gugusan yang 'mengelilingi dan melindungi' cincin beta-laktam. Karena perintangannya ruang ini (*steric hindrance*), maka enzim tidak dapat mendekati molekul untuk menguraikannya. *Kloksasilin* dan turunannya hanya tahan terhadap penisilinase yang berasal dari *Stafilococci*, tetapi masih peka terhadap laktamase dari kuman lain. Turunan sefalosporin tersebut di atas tahan terhadap bermacam-macam laktamase yang dibentuk oleh berbagai kuman.

Sejak akhir tahun 1980-an telah muncul kuman *Stafilokok* yang ternyata sangat resisten terhadap penisilin dan sangat meresahkan rumah sakit. Kuman itu dinamakan **MRSA** (*Methicillin Resistent Staphylococcus Aureus*). Dalam rentang waktu agak singkat, kuman ini telah menjadi resisten terhadap hampir semua antibiotika. Pengecualian adalah antibiotika dari kelompok glikopeptida: *vankomisin* dan *teikoplanin* (*Targocid*). Tetapi pada akhir tahun 1998 telah diketemukan beberapa suku yang resisten terhadap *vankomisin*.

Teikoplanin disebut "antibiotik cadangan", yaitu penggunaannya khusus dicadangkan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *stafilokok* yang resisten terhadap metisilin (MRSaKo).

b. Laktamase blockers, antara lain *asam klavulanat* dan *sulbaktam* (*Unasyn*). Senyawa ini merintang efek laktamase dengan jalan

mengikatnya sebagai kompleks. Namun zat ini tidak berdaya terhadap banyak *sefalosporinase* jenis tertentu. Kombinasinya dengan amoksisilin atau ampisilin sangat penting dalam usaha melawan kuman yang resisten.

Efek samping

Yang terpenting adalah *reaksi alergi* akibat **hipersensitasi**, yang (jarang sekali) dapat menimbulkan *shock anafilaktik* (dan kematian). Pada *prokain-benzilpenisilin* diduga prokain yang memegang peranan pada hipersensitasi tersebut.

Pada penisilin *broad-spectrum* agak sering terjadi gangguan-gangguan lambung-usus (diare, mual, muntah). Diare dapat dicegah dengan pemberian **probiotika** (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) selama masa terapi.^{11,12} Pada dosis (sangat) tinggi dapat terjadi reaksi nefrotoksik dan neurotoksik, seperti pada aminoglikosida tertentu.

Wanita hamil dan laktasi

Semua penisilin dianggap aman bagi wanita hamil dan yang menyusui, walaupun dalam jumlah kecil terdapat dalam darah janin dan air susu ibu.

Interaksi

Lama kerjanya diperpanjang oleh obat-obat encok *probenesid* dan *sulfinpirazon*, juga oleh *asetosal* dan *indometasin*. Kombinasi dengan *probenesid* sering digunakan untuk maksud tersebut. Efek penisilin dikurangi oleh antibiotika bakteriostatik (tetrasin, kloramfenikol dan makrolida).

Penggolongan

Penisilin dapat dibagi dalam beberapa jenis menurut aktivitas dan resistensinya terhadap laktamase sebagai berikut:

- a. **zat-zat dengan spektrum sempit:** benzilpenisilin, penisilin-V dan fenetisilin. Zat-zat ini terutama aktif terhadap kuman Gram-positif dan diuraikan oleh penisilinase;
- b. **zat-zat tahan laktamase:** metisilin, kloksasilin dan flukloksasilin. Zat ini hanya aktif terhadap Stafilokok dan Streptokok.

Asam klavulanat, *sulbaktam* dan *tazobaktam* **memblokir laktamase** dan dengan demikian mempertahankan aktivitas penisilin yang diberikan bersamaan;

- c. **zat-zat dengan spektrum luas:** ampisilin dan amoksisilin, aktif terhadap kuman-kuman Gram-positif dan sejumlah kuman Gram-negatif, kecuali antara lain *Pseudomonas*, *Klebsiella* dan *B. fragilis*. Tidak tahan-laktamase, maka sering digunakan terkombinasi dengan suatu laktamase-blocker, umumnya klavulanat;
- d. **zat-zat anti-Pseudomonas:** tikarsilin dan piperasilin. Antibiotika berspektrum luas ini meliputi lebih banyak kuman Gram-negatif, termasuk *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* dan *Bacteroides fragilis*. Tidak tahan laktamase, oleh karena itu digunakan bersamaan dengan laktamase-blocker.

MONOGRAFI

1. Benzilpenisilin: penisilin-G adalah salah satu antibiotikum berspektrum sempit yang dihasilkan oleh *Penicillium chrysogenum*. Semula berkhasiat kuat terhadap terutama cocci (stafilokok, meningokok, streptokok, pneumokok), tetapi kini lebih dari 80% kedua kuman pertama sudah menjadi resisten. Resistensi ini disebabkan kuman-kuman ini memproduksi enzim (beta-laktamase, penisilinase) yang dapat "membuka" cincin beta-laktam, gugusan yang integritasnya esensial bagi kegiatan antibakterial dari kelompok antibiotika ini.

Meskipun sudah terdapat banyak derivatnya dan antibiotika lain, tetapi penisilin-induk ini masih banyak sekali digunakan berkat **khasiat bakterisidnya** yang sangat kuat dan toksisitasnya yang relatif rendah.

Pen-G antara lain masih merupakan pilihan pertama pada infeksi dengan kuman-kuman Gram-positif mis. pneumokok: radang paru-paru (*pneumonia*) dan radang otak (*meningitis*). Begitu pula sebagai obat profilaksis terhadap penyakit tertentu (*a.l. sifilis, gonore, endocarditis, polyarthritus reumatica*).

Resorpsi. Penisilin-G tidak tahan asam, maka hanya digunakan sebagai injeksi i.m. atau

infus intravena. PP-nya lebih kurang 60%; plasma- $t_{1/2}$ -nya sangat singkat, hanya 30 menit dan kadar darahnya cepat menurun. Maka obat ini khusus diberikan secara parenteral sebagai **senyawa-prokain dan -benzathinnya** dengan kerja panjang dan dalam dosis sangat tinggi. Ekskresinya berlangsung sebagian besar melalui transpor aktif tubuler dari ginjal dan dalam keadaan utuh.

Distribusinya ke jaringan dan cairan intra-seluler baik (sendi, pleura, *pericard*, empedu), juga kadarnya di hati, ginjal, usus dan limfa baik. Penetrasinya ke jaringan otak dan cairan intra-okuler buruk, tetapi menjadi lebih baik bila terdapat radang selaput otak (*meningitis*).

Efek samping. Senyawa-senyawa penisilin memiliki toksisitas yang rendah, tetapi kadar tinggi dapat mengakibatkan *encephalopathy* fatal, terutama pada pasien gagal ginjal. Efek samping utama adalah hipersensitivitas yang dapat mengakibatkan radang kulit, urticaria dan jarang-jarang shock anafilaktik yang 10% berakibat fatal.

Dosis: pada infeksi umum i.m./i.v. 4-6 dd 1-4 MU dari garam-garam *long-acting*-nya.

* *Sediaan long-acting* terdiri dari garam pen-G dengan basa organik yang disuspensikan dalam air atau minyak. Dalam plasma garam-garam tersebut lambat laun terurai dan membebaskan kembali penisilin aktif. Yang banyak digunakan adalah:

- *prokain-penisilin-G (F.I.): Bicilline* yang dikombinasi dengan garam-Na-nya agar segera mulai kerjanya;
- *benzathin-penisilin-G (Penidural, Retarpen)* kerjanya lebih panjang dari prok-pen-G dan adakalanya dikombinasi dengan *Bicilline*.

Aktivitas penG masih dinyatakan dalam Unit Internasional (UI). Atas dasar aktivitas *penisilin-G natrium* murni, telah dikalkulasikan satuan garam-garamnya lewat Berat Molekulnya sebagai berikut.

1 mg pen-G Na = 1667 UI; 1 mg prok-pen-G = 1595 UI

1 mg pen-G K = 1595 UI; 1 mg benzathin-pen-G = 1211 UI

2. Fenoksimetilpenisilin: *penisilin-V, Fenocin, Acipen-V, Ospen.*

Derivat semisintetik ini (1956) tahan asam dan memiliki spektrum kerja yang dapat disamakan dengan pen-G, tetapi terhadap kuman Gram-negatif (a.l. suku *Neisseria* dan bacilli *H. influenzae*) 5-10 kali lebih lemah. Obat ini terutama digunakan pada infeksi Streptokok ringan sampai yang agak parah, a.l. radang hulu kerongkongan (*pharyngitis*).

Resorpsi. Pen-V tidak diuraikan oleh asam lambung, berlainan dengan penisilin-G.

PP-nya lebih kurang 80%, plasma- $t_{1/2}$ nya 30-60 menit. Sebagian besar zat dirombak di dalam hati dan rata-rata 30% diekskresikan lewat kemih dalam keadaan utuh.

Dosis: oral 3-4 dd 250-500 mg 1 jam sebelum atau 2 jam sesudah makan, karena penyerapan diperlambat oleh makanan.

* **Fenetisilin**(*Broxil*) merupakan derivat fenoksietil (1960) dengan sifat lebih kurang sama, resorpsinya dari usus sedikit lebih kuat ($\pm 70\%$). Berdasarkan satuannya dalam mg, aktivitasnya lebih ringan daripada pen-V, tetapi efek klinisnya tidak berbeda.

Dosis: oral 3-6 dd 250-500 mg 1 jam a.c. atau 2 jam p.c.

3. Kloksasilin: *Meixam, Orbenin.*

Derivat pertama yang tahan laktamase adalah **metisilin**(1960) yang karena diuraikan oleh asam lambung hanya diberikan sebagai injeksi. Kuman stafilokok resisten yang ditakuti adalah **MRSA**(*Methicilin Resistant Staphylococcus Aureus*). Kloksasilin selain tahan laktamase juga tahan asam (1962) dan segera mendesak metisilin. Khusus digunakan pada infeksi dengan kuman yang memproduksi laktamase.

Resorpsinya $\pm 50\%$, PP-nya lebih dari 90% dan plasma- $t_{1/2}$ -nya 30-60 menit. Ekskresinya berlangsung terutama lewat kemih, untuk $\pm 40\%$ dalam keadaan utuh.

Dosis: oral 4-6 dd 500 mg a.c.; i.m./i.v. 4-6 dd 250-1.000 mg (garam-Na).

* **Flukloksasilin** (*Floxapen*) adalah derivat fluor semi-sintetik dari kloksasilin dengan sifat lebih kurang sama, tetapi resorpsi dan

plasma- $t_{1/2}$ -nya agak lebih tinggi. Efektif terhadap stafilocoki yang memproduksi beta-laktamase, karena terdapatnya gugusan isoksazolil pada R₁ yang merupakan halangan ruang (*steric hindrance*) bagi enzim terhadap cincin beta-laktam.

Dosis: oral 3-4 dd 500-1000 mg a.c.

4. Asam klavulanat: *Augmentin, *Timentin.

Senyawa beta-laktam ini diperoleh dari *Streptomyces clavuligerus* (Inggeris 1976) dengan kerja antimikroba ringan. Tetapi **berkhasiat memblokir dan menginaktivkan** kebanyakan **laktamase** yang berasal dari stafilocok dan kuman Gram-negatif (antara lain *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* dan *H. influenzae*). Terhadap sefalosporinase dan laktamase dari *Pseudomonas* dan *Enterobacter* tidak berdaya, kecuali yang berasal dari *B. fragilis*. Digunakan pada infeksi (a.l. saluran kemih) yang penyebabnya diperkirakan adalah kuman yang resisten berkat laktamase.

Resorpsinya dari usus $\pm 70\%$, PP-nya 20% dan plasma- $t_{1/2}$ -nya ± 65 menit. Ekskresinya terutama berlangsung lewat kemih sebagai metabolit inaktif 40% dan dalam keadaan utuh 50%.

Efek sampingnya berupa mual dan muntah, terutama pada dosis di atas 600 mg sehari yang dapat diatasi bila tablet ditelan bersama makanan.

Sediaan kombinasi:

* *Augmentin*: tablet amoksisilin 250/500 + klavulanat 125/125 mg

* *Timentin* : vial (i.v) tikarsilin 750/3000 + klavulanat 50/200 mg

Kombinasi tersebut bekerja sinergistik; khasiat amoksisilin menjadi sekitar 50 kali lebih kuat terhadap *E. coli*, *H. influenzae* dan *S. aureus*.

* **Sulbaktam** (**Unasyn IM*) adalah senyawa baktam (1987) dengan khasiat memblokir laktamase, seperti asam klavulanat. Digunakan sebagai injeksi i.m./i.v. 250/500 mg + **ampisilin** 500/1.000 mg.

* **Sultamisolil**(**Unasyn oral*) adalah senyawa equimolekuler dari ampisilin + sulbaktam, yang dalam tubuh dihidrolisis

menjadi komponennya.

Dosis: oral 2 dd 375-750 mg.

- * **Tazobaktam** (**Tazocin*) adalah derivat (1993) yang hanya digunakan intravena. *Tazocin* = tazobaktam 250/500 mg + **piperasilin** 2/4 g, khusus bermanfaat pada infeksi dengan *Pseudomonas*.
- * **Sulperazon**: sulbaktam 500 mg + sefopeazon 500 mg

5. Ampisilin: *Penbritin, Ultrapen, Binotal, Viccillin*

Penisilin *broad-spectrum* ini (1961) tahan asam dan lebih luas spektrum kerjanya, yang meliputi banyak kuman Gram-negatif yang hanya peka bagi pen-G dalam dosis i.v. tinggi sekali. Sebetulnya kuman Gram-negatif (kuman Gram-positif tidak) memiliki membran *fosfolipid* di bagian luar yang dapat menghindari akses dari obat ke dinding sel. Tetapi ampisilin dan juga amoksisilin dapat menembus membran fosfolipid ini melalui pori-porinya. Kuman-kuman yang memproduksi penisilinase tetap resisten terhadap ampisilin (dan amoksisilin). Ampisilin efektif terhadap *E.coli*, *H. influenzae*, *Salmonella* dan beberapa suku *Proteus*. Tidak aktif terhadap *Pseudomonas*, *Klebsiella* dan *Enterococci*, sama halnya dengan pen-G. Khasiatnya terhadap kuman Gram-positif lebih rendah daripada pen-G.

Obat ini banyak digunakan untuk mengatasi infeksi, antara lain dari saluran napas (bronchitis kronis), saluran cerna dan saluran kemih, telinga (*otitis media*), *gonore*, infeksi kulit dan jaringan bagian lunak (otot dan sebagainya).

Resorpsinya dari usus 30-40 % (dihambat oleh makanan); plasma- $t_{1/2}$ -nya 1-2 jam. PP-nya jauh lebih ringan daripada pen-G dan pen-V: difusinya ke jaringan juga lebih baik. Penetrasinya ke CCS ringan, tetapi dalam dosis tinggi ternyata efektif pada *meningitis*. Ekskresinya sebagian besar berlangsung lewat ginjal, yaitu 30-45% dalam keadaan utuh aktif dan sisanya sebagai metabolit. Sebagian kecil ekskresi melalui empedu (*siklus enterohepatik*) seperti pen-G.

Efek samping. Dibandingkan dengan derivat penisilin lain, ampisilin lebih sering

menimbulkan gangguan lambung-usus yang mungkin disebabkan oleh penyerapannya yang kurang baik. Begitu pula reaksi alergi kulit (rash, ruam) dapat terjadi.

Dosis: oral 4 dd sehari 0,5-1 g (garam-K atau trihidrat) a.c; infeksi saluran kemih 3-4 dd 0,5 g, gonore 1 dd 3,5 g + probenesid 1 g, tifus/paratifus 4 dd 1-2 g selama 2 minggu. Juga rektal maupun secara i.m. dan i.v.

- **Amoksisilin** (*Amoxillin, Flemoxin, Hiconcil, Widecillin, *Augmentin*) adalah derivat hidroksi (1972) dengan aktivitas sama seperti ampisilin. Tetapi resorpsinya lebih lengkap ($\pm 80\%$) dan pesat dengan kadar darah dua kali lipat. PP dan plasma- $\frac{1}{2}$ -nya lebih kurang sama, tetapi difusinya ke jaringan dan cairan tubuh lebih baik, a.l. ke dalam air liur penderita bronchitis kronis. Begitu pula kadar bentuk aktifnya dalam kemih jauh lebih tinggi daripada ampisilin ($\pm 70\%$) maka lebih tepat digunakan pada infeksi saluran kemih.

Kombinasi dengan asam klavulanat (inhibitor kuat beta-laktamase bakterial) membuat antibiotik ini (ko-amoksisilav, Augmentin) efektif terhadap kuman yang memproduksi penisilinase. Terutama digunakan terhadap infeksi saluran-kemih dan pernapasan yang resisten terhadap amoksisilin.

Efek samping: gangguan lambung usus dan radang kulit lebih jarang terjadi.

Dosis: oral 3 dd 375-1.000 mg, anak-anak < 10 tahun 3 dd 10 mg/kg, 3-10 tahun 3 dd 250 mg, 1-3 tahun 3 dd 125 mg. Juga diberikan secara i.m./i/v.

- **Piperasilin** (*Ledercil, *Tazocin*) adalah turunan (1980) yang bekerja lebih kuat terhadap *Pseudomonas* (dan *Klebsiella*). Aktivasinya terhadap Streptokok dan Enterokok baik, tetapi tidak aktif terhadap MRSA. Terhadap kuman yang membentuk penisilinase, zat ini perlu dikombinasi dengan suatu *laktamase-blocker* untuk melindunginya terhadap inaktivasi oleh enzim tersebut [**ta-zobaktam** (**Tazocin*)]. Digunakan bersama dengan *gentamisin* pada infeksi *Pseudomonas* yang resisten terhadap banyak antibiotika dan dapat mengakibatkan infeksi-infeksi oportunistik, termasuk pneumonia dan septicaemia.

Dosis: i.m./i.v. 2-4 dd 1-2 g (garam-Na), pada gonore 1 dd 2 g + probenesid 1g.

B. SEFALOSPORIN

Sefalosporin termasuk antibiotika beta-laktam yang aktivitasnya telah diperbaiki dengan perubahan-perubahan kimiawi. Struktur, khasiat dan sifatnya banyak mirip penisilin, tetapi dengan keuntungan-keuntungan sebagai berikut:

- **spektrum antibakterinya** lebih luas tetapi tidak mencakup enterokoki dan kuman-kuman anaerob;
- **resisten** terhadap penisilinase asal stafilokoki, tetapi tetap tidak efektif terhadap stafilokoki yang resisten terhadap metisilin (*MRSA*)

Diperoleh secara semisintetik dari **sefalosporin-C** yang dihasilkan jamur *Cephalosporium acremonium*. Inti senyawa ini adalah **7-ACA** (*7-amino-cephalosporanic acid*) yang sangat mirip inti-penisilin **6-APA** (*6-aminopenicillanic acid*). Pada dasawarsa terakhir, puluhan turunan sefalosporin baru telah dipasarkan yang strukturnya secara kimiawi dirubah dengan maksud memperbaiki aktivitasnya. Pembahasan golongan besar ini akan dibatasi sampai senyawa-senyawa yang terpenting saja.

Spektrum-kerjanya luas dan meliputi banyak kuman Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk *E. coli*, *Klebsiella* dan *Proteus*. Berkhasiat *bakterisid* dalam fase pertumbuhan kuman, berdasarkan *penghambatan sintesis peptidoglikan* yang diperlukan oleh kuman untuk ketangguhan dindingnya. Kepekaannya terhadap beta-laktamase lebih rendah daripada penisilin.

Penggolongan. Berdasarkan khasiat antimikroba dan resistensinya terhadap beta-laktamase, sefalosporin digolongkan dalam kelompok-kelompok yang disebut **generasi**. Perbedaan utama adalah pembagian antara sefalosporin yang peka dan yang tidak peka terhadap beta-laktamase.

Peka terhadap beta-laktamase adalah generasi ke-1 sefaleksin dan sefradin yang hanya digunakan per oral, dan sefalotin dan sefazolin yang hanya digunakan parenteral. Generasi pertama ini peka terhadap beta-laktamase dari kuman Gram-negatif tetapi tidak terhadap laktamase dari stafilokok.

Tidak peka terhadap beta-laktamase adalah yang dari generasi kedua seperti sefaklor dan sefuroksimasetil yang penggunaannya per oral; lalu sefamandol dan sefurokisim yang hanya digunakan parenteral. Di sini juga termasuk sefalosporin dari generasi ketiga seperti seftibuten (hanya per oral) dan sefotaksim, seftazidim dan seftriakson (hanya penggunaan parenteral).

Penggolongan lengkapnya dalam generasi adalah sebagai berikut:

- a. **generasi ke-1:** *sefalotin* dan *sefazolin*, *sefradin*, *sefaleksin* dan *sefa-droksil*. Zat-zat ini terutama aktif terhadap cocci Gram-positif, tidak berdaya terhadap gonococci, *H. influenzae*, *Bacteroides* dan *Pseudomonas*. Pada umumnya tidak tahan terhadap laktamase.
- b. **generasi ke-2:** *sefaklor*, *sefamandol*, *sefmetazol* dan *sefuroksim* lebih aktif terhadap kuman Gram-negatif, termasuk *H. influenzae*, *Proteus*, *Klebsiella*, gonococci dan kuman-kuman yang resisten terhadap amoksisilin. Obat-obat ini tahan terhadap laktamase. Khasiatnya terhadap kuman Gram-positif (*Staph.* dan *Strep.*) lebih kurang sama.
- c. **generasi ke-3:** *sefoperazon*, *sefotaksim* (*Claforan*), *seftizoksim* (*Cefzox*), *seftriakson* (*Rocephin*), *sefotiam* (*Cefradol*), *sefiksiksim* (*Sofix*), *sefpodoksim* (*Banan*) dan *sefprozil* (*Cefzil*). Aktivitasnya terhadap kuman Gram-negatif lebih kuat dan lebih luas lagi serta meliputi *Pseudomonas* dan *Bacteroides*, khususnya *seftazidim*. Resistensinya terhadap laktamase juga lebih kuat, tetapi khasiatnya terhadap stafilokok jauh lebih rendah. Tidak aktif terhadap MRSA dan MRSE.
- d. **generasi ke-4:** *sefepim* dan *sefpirom*. Obat-obat ini (1993) sangat resisten terhadap

laktamase; *sefepim* juga sangat aktif terhadap *Pseudomonas*.

Penggunaannya. Sebagian besar dari sefalosporin perlu diberikan parenteral sedangkan sefalosporin oral tidak cocok untuk digunakan terhadap infeksi parah.

Zat-zat gen-1 sering digunakan per oral pada infeksi ringan saluran kemih dan sebagai obat pilihan kedua pada infeksi saluran napas dan kulit yang tidak begitu parah dan bila terdapat alergi untuk penisilin.

Zat-zat gen-2/3 digunakan parenteral pada infeksi serius yang resisten terhadap amoksisilin dan sefalosporin gen-1, juga terkombinasi dengan aminoglikosida (*gentamisin*, *tobramisin*) untuk memperluas dan memperkuat aktivitasnya. Begitu pula profilaktik pada a.l. bedah jantung, usus dan di bidang ginekologi. *Sefoksitin* dan *sefuroksim* (gen-2) digunakan pada gonore (kencing nanah) akibat gonokok yang membentuk laktamase.

Zat-zat gen-3, *seftriakson* dan *sefotaksim* kini sering dianggap sebagai obat pilihan pertama untuk gonore, terutama bila telah timbul resistensi terhadap senyawa fluorkuinolon (*siprofloksasin*).¹³ *Sefoksitin* digunakan pada infeksi *Bacteroides fragilis*.

Zat-zat gen-4 dapat digunakan bila dibutuhkan efektivitas lebih besar pada infeksi dengan kuman Gram-positif.

Kinetik. Resorpsi obat oral dari usus berlangsung praktis lengkap dan cepat, bentuk ester dari *sefuroksim* (*-axetil*) lebih aktif. PP-nya bervariasi antara 14-90%; plasma- $t_{1/2}$ -nya terletak antara 30 -150 menit. Distribusinya ke jaringan dan cairan tubuh baik, tetapi penetrasi ke otak, mata dan CCS buruk, kecuali *sefotaksim*. Ekskresi dari kebanyakan sefalosporin berlangsung melalui kemih praktis lengkap dan untuk lebih dari 80% dalam keadaan utuh, mekanismenya adalah filtrasi glomeruler dan sekresi tubuler. Seperti penisilin, proses terakhir dapat dihambat oleh *probenesid* untuk memperpanjang daya kerjanya.

Tabel 5-1: Sefalosporin dan aktivitasnya

| | | Laktamase | Gr.pos. | Gr.neg | Gonoc H.Influ | Pseudo monas |
|-------------------|------------------------|---------------------|---------|--------|---------------|--------------|
| generasi-1 | spektrum sempit | tidak tahan | | | | |
| sefadroksil | <i>Duricef</i> | o | ++ | | - | - |
| sefaleksin | <i>Ospexin</i> | o | ++ | | - | - |
| sefalotin | Cephation | p | ++ | | | |
| sefradin | <i>Velosef</i> | op | ++ | ++ | + | - |
| sefazolin | <i>Biozolin</i> | p | ++ | | | |
| | | | | | | |
| generasi-2 | aktif Gr.- | agak tahan | | | | |
| sefaklor | <i>Ceclor</i> | o | + | + | | |
| sefamandol | <i>Dardokef</i> | p | + | + | | |
| sefmetazol | <i>Cefmetazon</i> | p | + | + | + | - |
| sefprozil | <i>Cefzil</i> | o | + | + | | |
| sefuroksim | <i>Zinacef</i> | p | + | + | + | |
| sefur.axetil | <i>Zinnat</i> | o | + | + | + | |
| | | | | | | |
| generasi-3 | spektr.luas | sangat tahan | | | | |
| sefoperazon | <i>Cefobid</i> | p | + | + | + | + |
| sefotaksim | <i>Claforan</i> | p | ++ | + | ++ | + |
| sefotiam | <i>Cefradol</i> | p | | + | ++ | |
| sefsulodin | <i>Ulfaret</i> | p | + | - | + | ++ |
| seftazidim | <i>Fortum</i> | p | + | + | + | ++ |
| seftizoksim | <i>Cefizox</i> | p | ++ | + | ++ | + |
| seftriakson | <i>Rocephin</i> | p | ++ | ++ | ++ | - |
| | | | | | | |
| | spektr.sedang | | | | | |
| sefiksim | <i>Sofix</i> | o | | - | ++ | - |
| sefpodoksim | <i>Banan</i> | o | | | | - |
| | | | | | | |
| generasi-4 | spektr.luas | sangat tahan | | | | |
| sefepim | Maxipime | p | +++ | ++ | + | ++ |
| sefpirom | Cefrom | p | +++ | + | + | + |
| | | | | | | |
| o = oral | - : tidak aktif | | | | | |
| p = parenter. | +: aktif | ++: sangat aktif | | | | |

Efek samping. Pada umumnya, sama dengan kelompok penisilin, tetapi lebih jarang dan lebih ringan. Obat oral dapat menimbulkan terutama gangguan lambung-usus (diare, nausea dan sebagainya), jarang sekali juga reaksi alergi (rash, urticaria). Alergi silang dengan derivat penisilin dapat terjadi. **Nefrotoksisitas** terutama terdapat pada beberapa senyawa generasi-1, khususnya se-

faloridin dan *sefalotin* (dosis tinggi). Senyawa dari generasi berikutnya jauh kurang toksik bagi ginjal daripada, misalnya, aminoglikosida dan polimiksin. Beberapa obat memperlihatkan **reaksi-disulfiram** bila digunakan bersamaan dengan alkohol, yakni *sefamandol* dan *sefoperazon*.

- * **Resistensi** dapat timbul dengan cepat, maka antibiotika ini sebaiknya jangan digunakan sembarangan dan dicadangkan untuk infeksi berat. Resistensi-silang dengan penisilin pun dapat terjadi.

Kehamilan dan laktasi. Sefalosporin dapat dengan mudah melintasi plasenta, tetapi kadarnya dalam darah janin lebih rendah daripada dalam darah ibunya. *Sefalotin* dan *sefaleksin* telah digunakan selama kehamilan tanpa adanya laporan efek buruk bagi bayi. Dari obat lainnya belum tersedia cukup data sedangkan percobaan binatang tidak memberikan indikasi negatif. Kebanyakan sefalosporin dapat mencapai air susu ibu. Dari *sefaklor*, *sefotaksim*, *seftriakson* dan *seftazidim* hanya dalam jumlah kecil, yang dianggap aman bagi bayi. Dari obat lainnya belum terdapat kepastian mengenai keamananya.

MONOGRAFI

1. Sefaleksin: *Keforal*, *Ospexin*, *Tepaxin*, *Madlexin*

Derivat tahan-asam pertama ini (1970) juga tidak begitu peka terhadap penisilinase, maka aktivitasnya meliputi suku stafilokok yang resisten terhadap penisilin. Tidak aktif terhadap kuman yang membentuk sefalosporinase, misalnya gonococci, *H. influenzae* dan *Pseudomonas*. Sefaleksin terutama digunakan pada infeksi saluran kemih dan saluran napas dengan dosis oral 4 dd 250-500 mg a.c.

- * **Sefadroksil** (*Duricef*) adalah derivat p-hidroksi (1977) dengan sifat dan penggunaan sama dengan sefaleksin. Dianjurkan pula untuk pengobatan radang hulu kerongkongan (sakit tenggorok, *pharyngitis*) dan infeksi saluran kemih. *Dosis*: oral 2 dd 0,5-1 g a.c.
- * **Sefaklor** (*Ceclor*) adalah derivat klor (1979) dari sefaleksin yang aktif terhadap *H. influenzae* (tetapi tidak sekuat amoksisilin). Oleh karenanya zat ini termasuk dalam generasi-2 dan terutama dianjurkan pada infeksi saluran napas dan pada radang

rongga gendang (*otitis media*), yang sering kali disebabkan oleh kuman tersebut. *Dosis*: oral 3 dd 250-500 mg a.c.

- * **Sefradin** (*Velosef*, *Maxisporin*) bukan derivat, tetapi struktur, khasiat dan penggunaannya sangat mirip sefaleksin (1972). Lebih tahan terhadap laktamase dan dapat digunakan sebagai injeksi. *Dosis*: oral 2 dd 500 mg a.c., i.m./i.v. 4 dd 0,5-1 g.

2. Sefamandol: *Dardocef*, *Mandol*.

Senyawa mandelat gen-2 (1977) dengan gugusan *tetrazolyl-S* (cincin-5 dengan 4 atom-N). Zat ini baru menjadi aktif setelah dalam tubuh dihidrolisis menjadi sefamandol bebas. Digunakan i.m. dan i.v. pada berbagai infeksi.

- * **Sefaperazon** (*Cefobid*) adalah juga senyawa *tetrazolyl-S* yang termasuk gen-3, karena aktivitasnya lebih luas terhadap kuman Gram-negatif, mis. *Pseudomonas*. Digunakan a.l. pada gonore sebagai injeksi i.m. *single dose* 1g.

3. Sefuroksim: *Zinacef*.

Sefalosporin generasi-2 ini (1977) berkhasiat terhadap kuman Gram-positif dan sejumlah kuman Gram-negatif (*H. influenzae*, *Proteus sp.* dan *Klebsiella*). Sefuroksim terutama digunakan pada infeksi sedang sampai agak berat dari saluran napas bagian atas dan gonore dengan kuman yang memproduksi laktamase. Pada pembedahan digunakan parenteral bersama metronidazol sebagai profilaktikum terhadap infeksi oleh kuman anaerob.

Dosis: i.m./i.v. 3 dd 0,75 -1,5 g; gonore oral *single dose* 1000 mg.

- * **Sefuroksim-axetil** (*Zinnat*) adalah bentuk ester inaktif, yang setelah resorpsi segera dihidrolisis oleh mukosa usus dan darah menjadi sefuroksim aktif. Resorpsi berlangsung optimal ($\pm 55\%$) bila diminum sesudah makan. Plasma- $\frac{1}{2}$ -nya 1-1,5 jam; ekskresinya untuk 95% melalui kemih secara utuh.

Dosis: infeksi saluran napas (bronchitis), saluran kemih dan penyakit kulit: oral 2 dd 250-500 mg p.c. *Gonore:* single dose 1 g (bersama probenesid 1 g), *otitis media* pada anak-anak 2 dd 125 -250 mg p.c.

4. Sefotaksim: *Claforan*.

Derivat thiazolyl (cincin-5 dengan atom N dan S) ini dari gen-3 (1980) memiliki sifat anti-laktamase kuat dan khasiat anti-*Pseudomonas* sedang. Sefotaksim terutama digunakan pada infeksi dengan kuman Gram-negatif, a.l. pada gonore i.m. *single dose* 1g.

* **Seftriakson** (*Rocephin*) adalah juga *derivat-thiazolyl* (1983) dari gen-3 dengan sifat anti-laktamase dan anti-kuman Gram-negatif kuat, kecuali *Pseudomonas*. Memiliki t $\frac{1}{2}$ lebih panjang daripada sefalosporin lain, sehingga dapat diberikan satu kali sehari.

Obat ini juga digunakan pada gonore i.m. *single dose* 250 mg.

* **Seftazidim** (*Fortum*) adalah generasi ketiga antibiotik sefalosporin dan juga merupakan *derivat-thiazolyl* (1983) yang berkhasiat kuat terhadap *Pseudomonas*. Digunakan pada infeksi berat dengan kuman tersebut, a.l. dari saluran kemih, sering pula dikombinasi dengan aminoglikosida. Seftazidim juga digunakan profilaktik pada bedah prostat. Dapat mencapai SSP sehingga juga digunakan pada meningitis akibat infeksi dengan kuman Gram-negatif. Pada dekade yll timbul masalah resistensi serius terhadap antibiotik ini akibat bakteri yang memproduksi "*extended-spectrum beta-lactamase*" dan mampu menguraikannya. Untuk menghindari hal ini telah dikembangkan senyawa **avibactam** yang dapat memblokir betalaktamase tersebut. *Dosis* seftazidim: i.m./i.v. 2 dd 0,5-1 g.

* **Sefepim** (*Maxipime*) adalah *derivat-thiazolyl* (1993) yang juga *sangat aktif terhadap Pseudomonas*. Lagi pula lebih tahan laktamase daripada seftazidim dan sefsulodin, maka sering dinamakan generasi-ke 4 (seperti juga **sefpirom**). Obat

ini terutama digunakan pada infeksi berat dengan kuman Gram-negatif. *Dosis:* i.m./i.v. 2 dd 1 g.

ANTIBIOTIKA LAKTAM LAINNYA

5. Aztreonam: *Azactam*.

Monobaktam ini terdiri hanya atas satu cincin-laktam (*monosiklis*) tanpa gugusan cincin lainnya, berlainan dengan zat-zat penisilin/sefalosporin, oleh karena itu dinamakan monobaktam. Aztreonam dihasilkan oleh antara lain *Chromobacterium violaceum*, tetapi sebagai obat dibuat secara sintetis (1986). Khusus bekerja terhadap **kuman Gram-negatif aerob**, termasuk *Pseudomonas*, *H. influenzae* dan *gonococci* yang resisten terhadap penisilinase. Tidak aktif terhadap kuman Gram-positif dan anaerob. Berkhasiat **bakterisid** berdasarkan mekanisme yang sama dengan penisilin dan sefalosporin, yakni penghambatan sintesis dinding sel kuman.

Bersifat sangat **resisten** terhadap inaktivasi oleh enzim beta-laktamase. Khusus digunakan pada infeksi saluran kemih.

Resorpsinya dari usus buruk sekali, maka tidak digunakan per oral. Setelah injeksi i.m./i.v. PP-nya rata-rata 50%, plasma-t $\frac{1}{2}$ -nya 1,5-2 jam, difusinya ke CCS baik, terutama pada meningitis. Ekskresinya 60-70% secara utuh lewat kemih dan $\pm 12\%$ lewat tinja.

Efek sampingnya berupa gangguan lambung-usus, reaksi kulit, pusing, nyeri kepala dan otot, demam, juga hepatitis dan kelainan hematologi. Untuk penggunaannya *selama kehamilan* belum terdapat cukup data; obat ini melintasi plasenta.

Dosis: infeksi saluran kemih 2-3 dd 0,5-1 g i.m./i.v. Infeksi sistemik lain (a.l. *Pseudomonas*) 2-4 dd 1-2 g, bersama antibiotika lain. *Gonore* i.m. single-dose 1 g.

6. Imipenem: **Tienam*

Zat ini adalah antibiotikum beta-laktam sintetis (1985) dari **kelompok karbapenem**, juga disebut **zat-zat thienamisin**. Khasiat

bakterisidnya berdasarkan perintangan sintesis dinding sel kuman, seperti juga penisilin dan sefalosporin. Spektrum kerjanya luas, meliputi banyak kuman Gram-positif dan Gram-negatif termasuk *Pseudomonas*, *Enterococcus* dan *Bacteroides*, juga kuman patogen anaerob. Tidak aktif terhadap MRSA, *Clostridium difficile* dan *Chlamydia trachomatis*. Tahan terhadap kebanyakan beta-laktamase kuman, tetapi bisa menginduksi produksi enzim ini. Oleh enzim ginjal *dehidropeptidase-1* dirombak menjadi metabolit nefrotoksik, maka hanya digunakan terkombinasi dengan suatu penghambat enzim, yaitu **cilastatin** (+imipenem = *Tienam).

Penggunaan. Antibiotika ini digunakan terhadap banyak jenis infeksi (saluran napas dan saluran kemih, tulang, sendi, kulit dan jaringan bagian lunak), terutama bila diperkirakan adanya bakteri Gram-negatif multi-resisten dan infeksi campuran oleh kuman aerob maupun anaerob.

Efek sampingnya sama dengan antibiotika beta-laktam lainnya, yakni mual, muntah dan diare. Berhubung imipenem dapat mengakibatkan kejang-kejang, maka tidak dapat digunakan untuk pengobatan *meningitis*. Sebagai penggantinya yang aman adalah **meropenem**.

Dosis: terkombinasi dengan cilastatin i.v sebagai infus 250 -1000 mg setiap 5 jam.

- * **Meropenem** (*Meronem*) adalah derivat (1994) dengan khasiat dan penggunaan yang sama. Karena tahan terhadap enzim ginjal, maka dapat digunakan sebagai obat tunggal, tanpa tambahan cilastatin. Penetrasinya ke dalam semua jaringan baik, juga kedalam CCS, maka juga efektif pada *meningitis bakterial*. *Dosis:* intravena atau infus 10-120 mg/kg dalam 3-4 dosis atau setiap 8-12 jam.
- * **Ertapenem** (*Invanz*): bakteri Grampositif, Gramnegatif dan anaerob peka terhadap zat ini. Resisten adalah stafilokok-metisilinresisten, enterokok, penyebab infeksi intra-abdominal, infeksi ginekologi akut, infeksi kulit dan jaringan lunak kaki („kaki diabetik“). *Efek samping* sering kali

diare, mual, muntah, sakit kepala dan gangguan kulit. *Dosis:* i.v. 1 dd 1000 mg, sering kali selama 3-14 hari.

- * **Doripenem** (*Doribax*) Antibiotikum beta-laktam yang bersifat bakterisid ini juga termasuk dalam kelompok karbapenem. Tidak peka terhadap kebanyakan beta-laktamase dan memiliki daya kerja broadspectrum yang meliputi bakteri Grampositif, Gramnegatif, bakteri aerob maupun anaerob. Sama seperti ertapenem resisten terhadap stafilokok-metisilinresisten, enterokok dan *Legionella*.

Dapat menembus berbagai cairan tubuh dan jaringan seperti jaringan uterus dan prostat serta jaringan kantong empedu.

Digunakan pada infeksi pneumoni nosomial, infeksi intra-abdominal dan infeksi saluran urin yang berkomplikasi. *Efek samping* tersering adalah sakit kepala, flebitis, kandidiasis oral dan infeksi jamur alat kelamin wanita, mual, diare dan gangguan kulit. *Dosis:* tiap 8 jam 500-1000 mg selama 5-14 hari tergantung dari parahnya infeksi.

C. AMINOGLIKOSIDA

Aminoglikosida dihasilkan oleh jenis-jenis fungi *Streptomyces* dan *Micromonospora*. Semua senyawa dan turunan semi-sintetiknya mengandung dua atau tiga gula-amino di dalam molekulnya yang saling terikat secara glukosidis. Dengan adanya gugusan amino, zat-zat ini bersifat basa lemah dan garam sulfatnya yang digunakan dalam terapi mudah larut dalam air.

Penggolongan. Aminoglikosida dapat dibagi atas dasar rumus kimianya, sebagai berikut.

- *streptomisin* yang mengandung satu molekul gula-amino dalam molekulnya;
- *kanamisin* dengan turunannya *amikasin*, *dibekasin*, *gentamisin* dan turunannya *netilmisin* dan *tobramisin*, yang semuanya memiliki dua molekul gula yang dihubungkan oleh sikloheksan;
- *neomisin*, *framisetin* dan *paromomisin* dengan tiga gula-amino.

Spektrum-kerjanya luas dan meliputi terutama banyak *bacilli Gram-negatif*, a.l. *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Salmonella* dan *Shigella*. Obat ini juga aktif terhadap gonococci dan sejumlah kuman Gram-positif (antara lain *Staph.aureus/epidermis*). Streptomisin, kanamisin dan amikasin aktif terhadap kuman tahan-asam *Mycobacterium* (tbc dan lepra). Amikasin dan tobramisin berkhasiat kuat terhadap *Pseudomonas*, sedangkan gentamisin lebih lemah. Tidak aktif terhadap kuman anaerob. Amikasin memiliki spektrum kerja yang paling luas, sedangkan aktivitas kerja gentamisin dan tobramisin sangat mirip.

Aktivitas bakterisidnya berdasarkan khasiatnya untuk menembus dinding bakteri dan mengikat diri pada ribosom di dalam sel. Proses translasi (RNA dan DNA) diganggu sehingga biosintesis proteinnya dikacaukan. (Ribosom adalah partikel-partikel kecil dalam protoplasma sel yang kaya akan RNA, tempat terjadinya sintesis protein). Efek ini tidak saja terjadi pada fase pertumbuhan, tetapi juga bila kuman tidak membelah diri.

Efek pasca-antibiotik. Aminoglikosida – berlainan dengan antibiotika lain seperti antibiotika betalaktam– setelah dihentikan penggunaannya dan kadar darahnya menurun sampai di bawah MIC-nya, masih mempertahankan efek antibiotiknya. Semakin besar dosis yang digunakan, semakin besar pula “efek sisa” ini.

Penggunaan. Streptomisin (dan kanamisin) hanya digunakan parenteral pada tuberkulosa, dikombinasi dengan rifampisin, INH dan pirazinamida. Juga bersamaan dengan benzilpenisilin berkat efek potensiasi pada infeksi Streptokok atau Enterokok (*endocarditis*).

Gentamisin dan tobramisin sering digunakan bersamaan suatu penisilin atau sefalosporin pada infeksi dengan *Pseudomonas*. Amikasin terutama dicadangkan untuk kasus bilamana terdapat resistensi bagi aminoglikosida lainnya.

Topikal. Gentamisin, tobramisin dan neomisin selain secara sistemik juga sering digunakan topikal sebagai salep atau tetes mata/telinga, sering kali dikombinasi dengan

suatu polipeptida (polimiksin, basitrasin). Framisetin khusus digunakan secara topikal. Jarang terdapat laporan mengenai reaksi hipersensitasi maupun hipersensitasi silang pada cara penggunaan ini.

Efek samping. Semua aminoglikosida terutama pada penggunaan parenteral dapat mengakibatkan kerusakan pada organ pendengaran dan keseimbangan (*ototoksik*) terutama pada lansia, akibat kerusakan pada saraf otak kedelapan. Gejalanya berupa vertigo, telinga berde-ngung (*tinnitus*), bahkan ketulian yang tidak reversibel. Netilmisin kurang ototoksik dibandingkan dengan obat-obat lainnya. Selain itu juga dapat merusak ginjal (*nefrotoksis*) secara reversibel karena ditimbun dalam sel-sel tubuler ginjal. Jarang terjadi blokade neuromuskuler dengan kelemahan otot dan depresi pernapasan. Toksisitas untuk telinga dan ginjal tidak tergantung dari tingginya kadar dalam darah, tetapi dari lamanya penggunaan serta jenis aminoglikosida. Maka sebaiknya ditakarkan maksimal 1-2 x sehari!

Pada penggunaan oral dapat terjadi muntah, muntah dan diare, khususnya pada dosis tinggi.

Resistensi dapat terjadi agak cepat akibat terbentuknya enzim yang merombak struktur antibiotikum. Informasi genetik bagi enzim-enzim itu dapat “dituliri” melalui plasmid, sehingga resistensi dapat “menjalar” ke kuman lain. Streptomisin dan kanamisin paling sering menimbulkan resistensi, amikasin paling jarang. Kombinasi dengan antibiotika beta-laktam menghambat terjadinya resistensi. Di samping itu, kombinasi demikian juga saling memperkuat daya kerjanya (*potensiasi*). *Resistensi silang sering terjadi, kecuali dengan amikasin dan netilmisin.

Kehamilan dan laktasi. Aminoglikosida dapat melintasi plasenta dan merusak ginjal serta menimbulkan ketulian pada bayi. Maka tidak dianjurkan selama kehamilan. Obat-obat ini mencapai air susu ibu dalam jumlah kecil dan aman diberikan selama laktasi.

MONOGRAFI

1. Streptomisin (F.I.).

Streptomisin diperoleh dari *Streptomyces griseus* oleh Waksman (1943) dan segera digunakan sebagai obat tuberkulosis. Penggunaannya pada terapi TBC sebagai obat pilihan utama sudah lama terdesak oleh obat-obat primer lainnya berhubung toksisitasnya, lihat Bab 9, Obat tuberkulosa. Hanya bila terdapat resistensi atau intoleransi bagi obat-obat tersebut, streptomisin masih digunakan.

Resorpsinya dari usus praktis nihil, distribusinya ke jaringan dan CCS buruk, tetapi dapat melintasi plasenta. PP-nya $\pm 35\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya 2-3 jam, ekskresinya lewat ginjal rata-rata 60% dalam bentuk utuh.

Efek sampingnya terhadap ginjal dan organ pendengaran merupakan hambatan serius. Ketulian sering kali tidak reversibel pada anak-anak kecil dan orang di atas usia 40 tahun.

Dosis: TBC tergantung dari usia i.m. 1 dd 0,5-1 g selama maksimal 2 bulan, selalu dikombinasi dengan obat-obat lain. Pada sampar (*pest/plague*, disebabkan oleh *Yersinia pestis*): i.m. 1dd 1-2 g.

2. Gentamisin: *Garamycin, Gentamerck.*

Diperoleh dari *Micromonospora purpurea* dan *M. echinospora* (1963). Berkhasiat terhadap *Pseudomonas*, *Proteus* dan *Stafilokok* yang resisten terhadap penisilin dan metisilin (MRSA). Maka obat ini sering digunakan pada infeksi dengan kuman-kuman tersebut, juga sering kali dikombinasi dengan suatu sefalosporin gen-3. Tidak aktif terhadap *Mycobacterium*, streptokok dan kuman anaerob. PP-nya di atas 25%, plasma- $t_{1/2}$ -nya 2-3 jam, ekskresinya rata-rata 70% melalui kemih dalam keadaan utuh. *Efek sampingnya* lebih ringan daripada streptomisin dan kanamisin, agak jarang mengganggu pendengaran tetapi adakalanya menimbulkan gangguan alat keseimbangan.

Dosis: i.m./i.v. 3-5 mg/kg/hari dalam 2-3 dosis (garam sulfat). Krem 0,1%, salep mata dan tetes mata 0,3%: 4-6 dd 1-2 tetes (*Garamycin*).

* **Tobramisin** (*Optosin, Obracin*) adalah derivat yang dihasilkan oleh *Streptomyces tenebrarius* (1974). Spektrum antimikrobanya mirip gentamisin, tetapi khasiat **anti-Pseudomonasnya** in vitro lebih kuat. Digunakan pada infeksi *Pseudomonas* yang resisten untuk gentamisin. Kadarnya dalam kemih sangat tinggi karena diekskresi untuk $\pm 90\%$ secara utuh. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 2-3 jam. *Efek sampingnya* pada umumnya lebih ringan. *Dosis:* i.m./i.v. 3-5 mg/kg/hari dalam 2-3 dosis. Salep dan tetes mata 0,3%.

* **Netilmisin** (*Netromycin*) adalah senyawa semi-sintetik (1981) dengan struktur dan spektrum kerja kurang lebih sama dengan gentamisin. Aktivitasnya in vitro terhadap *Pseudomonas* 2-3 kali lebih lemah daripada tobramisin. Terdapat indikasi bahwa obat ini lebih ringan ototoksitasnya daripada aminoglikosida lain.

Dosis: i.m./i.v. 2-3 dd 1,5-2 mg/kg (garam sulfat).

3. Amikasin: *Amikin, Amukin.*

Derivat kanamisin semi-sintetik ini (1976) memiliki spektrum kerja terluas dari semua aminoglikosida, termasuk terhadap *Mycobacteria*. Aktivitasnya bagi *Pseudomonas* paling kuat, tetapi terhadap basil Gram-negatif lainnya 2-3 kali lebih lemah (kecuali *Mycobacterium*). Amikasin juga aktif terhadap suku-suku yang resisten untuk gentamisin dan tobramisin. Zat ini terutama digunakan untuk terapi singkat pada infeksi yang resisten terhadap aminoglikosida lain. Untuk menghindari resistensi, jangan digunakan lebih lama dari 10 hari.

Distribusinya ke organ dan cairan tubuh baik, kecuali ke CCS. Tetapi bila selaput otak meradang (*meningitis*), kadarnya dalam CCS dapat mencapai 50% dari kadar darah. Ekskresinya lewat kemih untuk lebih dari 94% dalam keadaan utuh.

Efek sampingnya lebih ringan daripada obat-obat lainnya

Dosis: i.m./i.v. 15 mg/kg/hari

* **Kanamisin** (*Kanoxin*) adalah senyawa induk amikasin yang dihasilkan oleh *Streptomyces kanamyceticus* (Umezawa, 1958). Sifatnya mirip streptomisin, spektrum kerjanya lebih luas, termasuk *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten untuk streptomisin. Antibiotik ini juga dapat menimbulkan resistensi dengan cepat. Penggunaannya terhadap TBC sudah praktis ditinggalkan dengan adanya obat TBC yang lebih kuat dan kurang toksik.

Dosis: infeksi usus/disentri basiler oral 50-100 mg/kg/hari dalam 3-4 dosis, i.m./i.v. 15 mg/kg/hari dalam 2-4 dosis, maksimal 1 g sehari (garam sulfat).

4. Neomisin: *Neobiotic*, **Otosporin*, **Nebacetin*.

Campuran dari neomisin A, B dan C ini diperoleh dari *Streptomyces fradiae* (1949) dalam perbandingan lebih kurang 2 : 85 : 13. Neomisin A adalah inaktif. Zat ini berkhasiat lebih kuat daripada semua aminoglikosida terhadap kuman usus, sedangkan resorpsinya hanya 3%.

Penggunaan. Tidak digunakan secara parenteral karena toksisitasnya yang terkuat dari semua aminoglikosida, khususnya ketulian irreversibel. Hanya digunakan per oral untuk **sterilisasi usus** pra-bedah. Bila digunakan untuk waktu lama, neomisin dapat mengakibatkan perubahan mukosa usus dengan terganggunya penyerapan gizi (*sindroma malabsorpsi*). Walaupun sukar diabsorpsi, penggunaan oral terus-menerus dapat mengakibatkan ototoksitas. Penggunaan lain adalah pada **hiperlipidemia** untuk menurunkan kolesterol-LDL. Efek ini berdasarkan pengikatan asam kolat di usus halus, yang menyebabkan berkurangnya absorpsi kolesterol. Selain itu, zat ini banyak digunakan **secara topikal** pada *conjunctivitis* dan *otitis media* dikombinasi dengan antibiotika lain untuk memperlambat timbulnya resistensi dan memperluas daya kerjanya. Misalnya, dikombinasi dengan **basitrasin** (salep mata *Nebacetin*) dan **polimiksin B** (tetes kuping *Otosporin*).

Dosis: pada hiperkolesterolemia primer oral 0,5-2 g sehari dalam 2-3 dosis.

* **Framisetin** (**Sofradex*, **Topifram*) diperoleh dari *Strept. decaris* dan praktis identik dengan **neomisin B**. Obat ini tidak digunakan sistemik, karena sangat ototoksik (ketulian irreversibel). Framisetin hanya digunakan dalam salep, tetes mata/telinga atau sebagai kasa yang diimpregnasi (*Sofratulle*). Dalam tetes mata, zat ini diperkirakan kurang toksik bagi sel dan lebih jarang menimbulkan radang daripada neomisin, terutama pada penggunaan lama.

5. Paromomisin: *Gabbroral*, *Humatin*.

Dihasilkan oleh *Streptomyces rimosus* (1960) dan praktis tidak diabsorpsi oleh usus, maka hanya digunakan secara oral pada infeksi usus (antara lain *disentri ameba*), juga untuk mensterilkan usus sebelum pembedahan. Paromomisin terlampaui ototoksik untuk digunakan parenteral. Pada penggunaan lama dapat terjadi gangguan absorpsi gizi.

Dosis: *disentri ameba* oral 35 mg/kg/hari dalam 3 dosis selama 5-10 hari (garam sulfat), *cryptosporidiosis* oral 4 dd 500-750 mg.

D. TETRASIKLIN

Senyawa tetrasiklin semula (1948) diperoleh dari *Streptomyces aureofaciens* (**klortetrasiklin**) dan *Streptomyces rimosus* (**oksitetrasiklin**). Setelah tahun 1960 zat induk **tetrasiklin** mulai dibuat seluruhnya secara sintetik, yang kemudian disusul oleh **derivat -oksi** dan **-klor** serta senyawa *long-acting* **doksisisiklin** dan **minosiklin**. Khasiatnya **bakteriostatik**, hanya melalui injeksi intravena dapat dicapai kadar plasma yang **bakterisid lemah**. Mekanisme kerjanya berdasarkan diganggunya sintesis protein kuman. *Spektrum antibakterinya* luas dan meliputi banyak cocci Gram-positif dan Gram-negatif serta kebanyakan bacilli. Tidak efektif terhadap *Pseudomonas* dan *Proteus*, tetapi aktif terhadap mikroba khusus seperti *Chlamydia trachomatis* (penyebab penyakit mata trachoma dan penyakit kela-

min), Rickettsiae (*scrubtyphus*), spirokheta (*sifilis, framboesia*), leptospirae (*penyakit Weil*), Actinomyces dan beberapa protozoa (amuba).

Kimia. Semua tetrasiklin berwarna kuning dan bersifat amfoter, garamnya dengan klorida/fosfat paling banyak digunakan. Larutan garam tersebut hanya stabil pada pH < 2 dan terurai pesat pada pH lebih tinggi. Begitu pula kapsul yang disimpan di tempat panas dan lembap mudah terurai, terutama di bawah pengaruh cahaya. Produk penguraiannya *epi-* dan *anhidrotetrasiklin* bersifat sangat toksik bagi ginjal. Oleh karena itu, suspensi atau kapsul *tetrasiklin yang sudah tersimpan lama atau sudah berwarna kuning tua sampai cokelat tidak boleh diminum lagi!*

Penggunaan. Berhubung kegiatan antibakterinya yang luas, tetrasiklin sejak lama sekali merupakan obat terpilih untuk banyak infeksi akibat bermacam-macam kuman, terutama infeksi campuran. Akan tetapi, karena *perkembangan resistensi* dan *efek sampingnya* pada penggunaan selama kehamilan dan pada anak kecil, maka sekarang ini hanya dicadangkan untuk infeksi tertentu dan bila terdapat intoleransi bagi antibiotika pilihan pertama. Antara lain digunakan pada infeksi saluran napas dan paru-paru, saluran kemih, kulit dan mata. Penggunaannya pada *acne* hebat berkat khasiat menghambatnya aktivitas enzim *lipase* dari kuman yang memegang peranan penting pada *acne (Propionibacter acnes)*. Pada bronchitis kronis adakalanya tetrasiklin digunakan sebagai profilaksis serangan akut.

Kinetik. *Resorpsi* tetrasiklin dari usus pada perut kosong adalah $\pm 75\%$ dan agak lambat. Baru setelah 3-4 jam tercapai kadar puncak dalam darah. Pengecualian adalah *doksisiklin* dan *minosiklin* yang diserap baik sekali (90-100%), juga bila diminum bersamaan dengan makanan. PP paling tinggi adalah pada doksisiklin ($\pm 90\%$), lalu minosiklin (75%), disusul oleh oksitetrasiklin (35%). *Plasma-t $\frac{1}{2}$* TC dan OTC berkisar antara 9 jam, rata-rata 18 jam untuk minosiklin dan 23 jam untuk doksisiklin. *Daya penetra-*

si ke dalam jaringan agak baik berkat sifat lipofilnya dengan afinitas khusus untuk tulang, gigi, kuku, kulit meradang, mata dan prostat. Difusinya ke dalam CCS buruk, kecuali mungkin minosiklin. Ekskresi **tetrasiklin** terutama secara utuh melalui ginjal, maka kadarnya dalam kemih tinggi. **Doksisiklin** dan **minosiklin** terutama diekskresi melalui empedu dan tinja. Berkat *siklus enterohepatik* ini, kadarnya dalam empedu tinggi sekali.

Efek samping. Pada umumnya antibiotika golongan tetrasiklin merupakan obat yang aman, walaupun dapat memperburuk kondisi gagal ginjal yang sudah ada. Dalam hal ini doksisiklin lebih aman daripada senyawa-senyawa lain dalam kelompoknya.

Pada penggunaan oral sering kali terjadi gangguan lambung-usus (mual, muntah, diare). Penyebabnya adalah rangsangan kimiawi terhadap mukosa lambung dan/atau perubahan flora usus oleh bagian obat yang tak diserap, terutama pada tetrasiklin. Hal terakhir juga dapat menimbulkan *supra-infeksi* oleh antara lain jamur *Candida albicans* (dengan gejala mulut dan tenggorok nyeri, gatal sekitar anus dan diare).

Efek samping yang lebih serius adalah sifat *penyerapannya pada jaringan tulang dan gigi* yang sedang tumbuh pada janin dan anak-anak. Pembentukan *kompleks tetrasiklin-kalsiumfosfat* dapat menimbulkan gangguan pada struktur kristal dari gigi serta pewarnaan dengan titik-titik kuning-cokelat yang lebih mudah berlubang (*caries*). Efek samping lain adalah *fotosensitasi*, yaitu kulit menjadi peka terhadap cahaya, menjadi kemerah-merahan dan gatal-gatal. Oleh karena itu selama terapi dengan tetrasiklin, hendaknya jangan terkena sinar matahari yang kuat.

Kehamilan Karena penghambatan pembentukan tulang yang mengakibatkan tulang menjadi lebih rapuh dan kalsifikasi gigi terpengaruh secara buruk, semua tetrasiklin tidak boleh diberikan *setelah bulan keempat* dari kehamilan. Begitu pula tidak bagi wanita yang menyusui dan *pada anak-anak sampai usia 8 tahun*.

Interaksi. Tetrasiklin membentuk kompleks tak-larut dengan *sediaan besi, aluminium, magnesium dan kalsium*, sehingga resorpsinya dari usus gagal. Oleh karena itu tetrasiklin, terkecuali doksisisiklin dan minosiklin, tidak boleh diminum bersamaan dengan makanan (khususnya susu) atau antasida. TC, OTC dan minosiklin dapat menghambat hidrolisa dari 'conjugated estrogen' dalam usus. Turunnya kadar estrogen dalam darah dapat menimbulkan "spotting" setelah penggunaan **antikonseptiva** yang mengandung etinilestradiol atau mestranol.

Resistensi semakin sering terjadi melalui R-plasmid (*ekstrakromosomal*). Banyak stafilokok dan streptokok sudah menjadi resisten, begitu pula kebanyakan kuman Gram-negatif (*Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia*). Antara masing-masing derivat tetrasiklin terdapat **resistensi-silang**, kecuali minosiklin terhadap *Staphylococcus aureus*.

MONOGRAFI

1. Tetrasiklin: TC, *Achromycin, Hostacycline, Steclin*.

Digunakan per oral dan juga parenteral. Absorpsinya dari saluran cerna dihambat oleh a.l. ion-ion kalsium (susu), magnesium (antasida), makanan dan sediaan yang mengandung besi. Merupakan obat pilihan terhadap infeksi-infeksi yang diakibatkan oleh organisme intraseluler, karena dapat menembus makrofag dengan baik, mis. infeksi dengan *chlamydia* (trachoma, urethritis), *rickettsia* (demam Q) dan terhadap *Lyme disease*. Penggunaan yang meluas akhir-akhir ini menyebabkan timbulnya banyak kuman resisten seperti stafilokoki, streptokoki, pneumokoki dan kuman coliform.

Selain pada infeksi saluran napas dan acne, tetrasiklin juga digunakan pada infeksi saluran kemih berhubung kadarnya yang tinggi dalam kemih (sampai 60%). Pada eradikasi *Helicobacter pylori* (penyebab tukak usus/lambung), tetrasiklin merupakan salah satu obatnya bersama obat-obat lain

seperti bismutsitrat, metronidazol dan omeprazol (lihat Bab 16, Obat-obat Lambung). Adakalanya tetrasiklin digunakan pada **malaria**, bersama kinin. Juga digunakan pada **disenteri** basiler, tetapi untuk disenteri ameba bukan merupakan pilihan pertama.

Pada infeksi berat dapat diberikan secara i.v. atau i.m. Secara topikal digunakan sebagai salep kulit 3%, salep mata 1% dan tetes mata 0,5%.

Dosis: infeksi umum 4 dd 250-500 mg (garam HCl/fosfat) 1 jam a.c. atau 2 jam p.c.. Infeksi *Chlamydia*: 4 dd 500 mg selama 7 hari, *acne* 3-4 dd 250 mg selama 1 bulan, setiap minggu dikurangi dengan 250 mg sampai tercapai stabilisasi (selama 3-6 bulan). **Malaria:** 4 dd 250-500 mg selama 7-10 hari dikombinasi dengan kinin. Infeksi *H. pylori*: 4 dd 500 mg selama 1-2 minggu.

* **Oksitetrasiklin** (*OTC, Terramycin*) adalah derivat-oksi (1950) dengan sifat dan penggunaan yang sama.

Dosis: 4 dd 250-500 mg (garam HCl) 1 jam a.c. atau 2 jam p.c.

* **Tigesiklin** (*Tygacil*) antibiotika glisilsiklin ini secara struktural mirip dengan kelompok tetrasiklin dan bersifat bakteriostatik. Bakteri yang peka terhadap antibiotikum ini adalah Stafilokokus aureus, Streptokoki, Escherichia coli dan Klebsiela, tetapi *Ps. aeruginosa* tidak peka.

Efek samping sama seperti tetrasiklin, antara lain pewarnaan permanen pada gigi dan gangguan perkembangan tulang janin selama pertengahan terakhir dari kehamilan. *Dosis:* sebagai larutan infus permulaan 100 mg disusul dengan 50 mg tiap 12 jam selama 5-14 hari.

2. Doksisisiklin: *Vibramycin, Dumoxin, Doxin, Siclidon*.

Derivat *long-acting* ini (1966) berkhasiat **bakteriostatik** terhadap banyak kuman yang resisten untuk TC atau penisilin. *Resorpsinya* dari usus hampir lengkap, maka tidak membahayakan terganggunya flora usus. BA-nya tidak dipengaruhi oleh makanan atau susu seperti TC dan OTC, tetapi tetap tidak boleh

dikombinasi dengan logam berat (besi, bismut dan aluminium).

Masa paruhnya panjang (14-17 jam), maka cukup ditakarkan 1 x sehari 100 mg setelah diawali dengan 'loading-dose' dari 200 mg. Karena pentakaran yang sederhana ini doksisisiklin sering kali digunakan pada banyak infeksi, termasuk **penyakit kelamin** (*gonore*, *sifilis* dan *chlamydia*). Adakalanya zat ini juga digunakan pada **malaria** dan profilaksisnya.

Dosis: infeksi umum/malaria (bersama kinin): dimulai dengan 200 mg, kemudian 1 dd 100 mg (garam hyclate/HCl) selama 7-10 hari. Anak-anak semula 4 mg/kg, lalu 2 mg/kg/hari. *Gonore*, *chlamydia*: 2 dd 100 mg selama 7 hari, *sifilis*: 1 dd 200 mg selama 15-30 hari atau 300 mg/hari selama 10 hari. *Malaria profilaksis*: di atas 12 tahun 1 dd 100 mg. Pada infeksi berat, doksisisiklin diberikan secara i.v./infus.

Perhatian! Doksisisiklin (dan derivat-derivatnya) dapat menimbulkan borok kerongkongan bila ditelan pada keadaan berbaring atau dengan terlampau sedikit air!

* **Minosiklin** (*Minocin*) juga merupakan derivat *long-acting* (1972) yang diresorpsi hampir lengkap dari usus. Sifatnya mirip doksisisiklin. Bersifat lipofil, maka penetrasinya ke dalam CCS baik, juga ke dalam liur dan kulit, maka dianjurkan pada **meningitis**, **bronchitis kronis** dan **acne**. Lebih sering menimbulkan efek samping seperti mual dan muntah, juga *gangguan vestibuler* (organ keseimbangan) dengan gejala pusing tujuh keliling.

Dosis: infeksi umum semula 200 mg, kemudian 1 dd 100 mg selama 5-10 hari, *gonore* semula 200 mg, lalu 2 dd 100 mg selama 4-6 hari. *Acne*: 1 dd 100 mg.

E. MAKROLIDA DAN LINKOMISIN

Kelompok antibiotika ini terdiri dari **eritromisin** (EM) dengan derivatnya **klaritromisin** (KM), **roksitromisin** (RM), **azitromisin** (AM),

dan **diritromisin** (DM).

Spiramisin dianggap termasuk kelompok ini karena rumus bangunnya yang serupa, yaitu cincin laktone besar (makro) padamana terikat turunan gula. **Linkomisin** dan **klindamisin** secara kimiawi berbeda dengan eritromisin, tetapi mirip sekali mengenai aktivitas, mekanisme kerja dan pola resistensinya, bahkan terdapat resistensi silang dan antagonisme dengannya.

Aktivitas. Eritromisin bekerja **bakteriostatik** terhadap terutama bakteri **Gram-positif** dan spektrum kerjanya mirip penisilin-G, oleh karena itu dapat digunakan oleh penderita yang alergis terhadap penisilin. Mekanisme kerjanya sama seperti tetrasiklin, yaitu melalui pengikatan reversibel pada ribosom kuman, sehingga sintesis proteinnya dirintangi. Bila digunakan terlalu lama atau sering dapat terjadi resistensi. Absorpsinya tidak teratur, agak sering menimbulkan efek samping saluran cerna, sedangkan masa paruhnya singkat, maka perlu ditakarkan sampai 4x sehari.

Penggunaan. Eritromisin merupakan **pilihan pertama** pada khususnya infeksi paru-paru dengan *Legionella pneumophila* (*penyakit veteran*) dan *Mycoplasma pneumoniae* (radang paru 'atipis'- tidak khas), juga pada infeksi usus dengan *Campylobacter jejuni* (lihat Bab 18, Obat-obat Diare). Pada infeksi lain (saluran napas, kulit) khusus digunakan **sebagai pilihan kedua** bilamana terdapat resistensi atau hipersensitivitas untuk penisilin. Pada indikasi tertentu, seperti *bacteremia* (*sepsis*) serta *endocarditis* dan pada pasien dengan *granulocytopenia* (daya tangkis berkurang) atau usia lanjut sebaiknya digunakan antibiotika bakterisid, misalnya **penisilin** atau **sefalosporin**.

Kinetik. Derivat eritromisin memiliki sifat farmakokinetik yang jauh lebih baik dibandingkan eritromisin. Antara lain resorpsinya dari usus lebih tinggi karena lebih tahan asam dan begitu pula daya tembusnya ke jaringan dan intra-seluler. Di samping itu juga t_{1/2}-nya lebih panjang yang mengun-

kinkan pemberian dosis hanya 1 atau 2 kali sehari dengan kesetiaan terapi meningkat. *Roksitromisin* ($t_{1/2} = 11$ j) dan *klaritromisin* ($t_{1/2} = 4$ j) dosisnya 2x sehari, sedangkan *azitromisin* ($t_{1/2} = 13$ j) dan *diritromisin* ($t_{1/2} = 44$ j) hanya satu kali sehari. Pada umumnya derivat EM mengakibatkan keluhan lambung-usus lebih ringan.

Azitromisin juga aktif terhadap beberapa kuman Gram-negatif, a.l. *H. influenzae*, pengakibat infeksi saluran napas. AM dan KM efektif pula terhadap beberapa kuman yang sering kali menghinggapi pasien AIDS, yakni *Toxoplasma gondii* (*toxoplasmosis*) dan *Mycobacterium avium intracellulare* (penyebab semacam radang paru-paru).

BA-nya tergantung dari formulasi (cara pembuatan), bentuk garam atau ester. Makanan memperburuk resorpsinya, maka sebaiknya diminum pada saat perut kosong, seperti juga dengan **roksitromisin** dan **azitromisin** (37%); BA **klaritromisin** (55%) dan **diritromisin** tidak dipengaruhi oleh makanan.

Pengikatan pada protein (PP). Roksitromisin memiliki BA yang tertinggi, rata-rata 80%, tetapi keuntungan ini ditiadakan oleh PP yang tinggi pula, $\pm 85\%$. PP dari EM, KM, AM dan DM adalah masing-masing ± 30 , 55, 7-50% (tergantung dari kadar serumnya) dan 22%.

Kadar jaringan. Pada umumnya penetrasi ke dalam jaringan dan organ baik, maka terutama kadar intraseluler tinggi. Hal ini mungkin menjelaskan efektivitasnya terhadap infeksi dengan kuman intrasel, seperti *Legionella*, *Mycoplasma* dan *Chlamydia*. Infeksi dengan kebanyakan kuman lainnya berlangsung **di luar sel**.

Metabolisme. Semua makrolida diuraikan dalam hati, sebagian oleh *sistem enzim oksidatif cytochrom-P450*, menjadi metabolit inaktif. Pengecualian adalah metabolit-OH dari KM dengan aktivitas cukup baik. *Ekskresinya* berlangsung melalui empedu, tinja serta kemih, terutama dalam bentuk inaktif.

Efek samping Yang terpenting terhadap lambung-usus berupa diare, nyeri perut, mausea dan kadang-kadang muntah, yang terutama nampak pada EM akibat pengun-

raianya oleh asam lambung. Lebih jarang nyeri kepala dan reaksi kulit. EM pada dosis tinggi dapat menimbulkan ketulian reversibel, mungkin akibat pengaruhnya terhadap SSS.

Semua makrolida dapat **mengganggu fungsi hati**, yang tampak sebagai peningkatan nilai-nilai enzim tertentu dalam serum. Juga nyeri kepala dan pusing dapat terjadi. EM dan RM dapat mengakibatkan reaksi alergi.

Interaksi dengan obat-obat lain dapat terjadi. Atas dasar pengikatan pada **cytochrom P450**, eritromisin memperlihatkan penghambatan enzimatis dari metabolisme *teofilin*, *karbamazepin*, *kumarin*, *rifampisin*, *astemizol*, *terfenadin* dan *siklosporin*, sehingga mengakibatkan akumulasi (**warfarin!**). Interaksi ini baru menjadi nyata pada dosis tinggi dan penggunaan lama. Pembentukan kompleks dengan enzim tersebut tidak terjadi pada derivatnya. Hanya KM berinteraksi secara signifikan dengan *karbamazepin*. EM dan KM dapat meningkatkan kadar plasma dari *digoksin* melalui perintangan sejenis kuman tertentu yang menginaktivasi digoksin dalam usus. KM dan RM tidak dapat dikombinasi dengan *ergotamin*, karena menimbulkan kejang arteri dan reaksi *ischemia*.

Kehamilan dan laktasi. Eritromisin dapat diberikan dengan aman, sedangkan bagi derivatnya belum ada kepastian. Ada kemungkinan RM dapat diminum selama menyusui. KM ternyata mengganggu perkembangan janin hewan percobaan, maka sebaiknya jangan digunakan pada trimester pertama kehamilan.

MONOGRAFI

1. Eritromisin: *Erythrocin*, *Eryc*.

Dihasilkan oleh *Streptomyces erythreus* (Filipina, 1952). Eritromisin diuraikan oleh asam lambung, maka harus diberikan dalam sediaan *enteric coated* (dengan selaput tahan asam) atau sebagai garam atau esternya (**stearat dan etilsuksinat**).

Dosis: oral 2-4 dd 250-500 mg pada saat

perut kosong, untuk anak-anak 20-40mg/kg b.b./hari selama maksimal 7 hari. Untuk acne: lotion 2% + propilenglikol dalam alkohol dilutur (*Eryderm, Abbott*).

* **Roksitromisin**(*Rulid*) adalah derivat semi sintetik (1989) yang tahan asam, maka resorpsinya juga lebih baik. Kadarnya dalam darah dan jaringan (a.l. di tonsil, paru-paru dan prostat) lebih kurang 4x lebih tinggi daripada EM, begitu pula kadar intraselnya. Aktivitasnya *in vitro* terhadap *Legionella* lebih kuat daripada EM.

Efek sampingnya di lambung-usus jauh lebih ringan, tetapi reaksi alergi sering kali dilaporkan.

Dosis: Berhubung masa paruhnya panjang, lebih kurang 11 jam (anak-anak 20 jam), maka dosisnya dapat dibatasi pada 2 dd 150 mg a.c. Anak-anak di atas 6 th: 5 mg/kg/hari dalam 2 dosis setiap 12 jam, selama 7-10 hari.

* **Klaritromisin**(*Abbotic*) adalah derivat 6-O-metil (1990) yang sama efektivitasnya dengan EM (dan amoksisilin) pada infeksi saluran napas bawah akibat *Legionella*. Dari 3 metabolitnya hanya turunan 14-OH-nya aktif secara biologis.

Sering digunakan sebagai unsur ketiga dalam *triple terapi* untuk memberantas *Helicobacter pylori*, bersama suatu protonpump inhibitor dan metronidazol, Lihat Bab 16, Obat-obat Lambung.

Merupakan penghambat kuat dari enzim CYP3A4 dalam hati sehingga meningkatkan kadar dari obat-obat hipertensi yang banyak digunakan seperti amlodipin dan nifedipin (Koopmans, R. *Clarithromycine met calcium-antagonisten leidt tot ernstige problemen* NTvG 2014;158)

Dosis: 2 dd 250-500 mg selama 6-14 hari, anak-anak 7,5 mg/kg 2 dd selama 5-10 hari. Diminum sebelum makan.

2. Azitromisin: *Zithromax, Binozyt*

Zat ini termasuk **kelompok azalida**, yakni makrolida dengan atom-N di cincin laktonnya (1991). Azitromisin terikat sangat baik pada jaringan, dengan kadar sampai 50 kali lebih besar daripada dalam plasma. Begitu

pula kadarnya dalam leukosit, makrofag dan fibroblas lebih tinggi daripada eritromisin. Masa paruhnya sangat panjang (40-60 jam). Dianjurkan pada infeksi saluran napas, kulit dan otot, infeksi saluran kemih dan juga pada infeksi dengan *Mycobacterium avium* pada pasien HIV. Dewasa ini digunakan untuk pengobatan **trachoma**, suatu penyakit mata (terutama pada anak-anak) akibat infeksi oleh *Chlamydia trachomatis*, yang merupakan sebab utama kebutaan di seluruh dunia. Trachoma merupakan suatu penyakit akibat kemiskinan yang terutama terdapat di daerah tropik dan *Timur Tengah*. Selain itu Chlamydia juga sering kali timbul bersamaan dengan penyakit kelamin lain yaitu gonore.

Dosis: 1 dd 500 mg 1 jam a.c atau 2 jam p.c. selama 3 hari. Pada infeksi penyakit kelamin dengan *Chlamydia* ternyata 1 dd 1000 mg sangat efektif. *M. avium intercellulare:* 1 x seminggu 1200 mg.

3. Spiramisin (*Rovamycin, Spiradan*)

Terdiri dari campuran 3 zat spiramisin I, II dan III, yang dibentuk oleh *Streptomyces ambofaciens* (1955). Spektrum kerjanya mirip eritromisin hanya lebih lemah. Penetrasi dan konsentrasinya dalam jaringan mulut, tenggorok dan saluran napas baik. Maka khusus dianjurkan untuk pengobatan infeksi di tempat-tempat tersebut yang sering kali sukar dicapai oleh antibiotika lain. Begitu pula terhadap *toksoplasmosis* pada wanita hamil dan bayi sebagai alternatif bagi sulfadiazin dan pirimetamin. *Resorpsinya* tidak konstan, PP-nya 30% dan masa paruhnya 4-8 jam tergantung dari dosis.

Efek sampingnya ringan. Rasanya sangat pahit. Wanita hamil dapat minum obat ini, tetapi tidak dianjurkan selama masa laktasi karena kadarnya dalam ASI sangat tinggi.

Dosis: oral 4 dd 0,5-1 g, anak-anak 50-100 mg/kg/hari selama 5 hari, untuk toksoplasmosis selama 3-4 minggu.

4. Linkomisin : *Lincoicin*.

Dihasilkan oleh *Streptomyces lincolnensis* (AS 1960). Khasiatnya bakteriostatik dengan spektrum kerja lebih sempit daripada

makrolida, terutama terhadap kuman Gram-positif dan anaerob.

Berhubung efek sampingnya yang hebat (*colitis*), di banyak negara kini hanya digunakan bila terdapat resistensi terhadap antibiotika lain. Misalnya, pada infeksi dengan kuman anaerob, seperti *Bacteroides* yang sangat peka baginya. Berkat efek baiknya terhadap *Propionibacter acnes*, zat ini digunakan secara topikal pada **acne**.

Resorpsinya dari usus agak buruk, $\pm 40\%$, PP-nya $\pm 45\%$, masa paruhnya ± 5 jam dan distribusinya ke seluruh jaringan sama baiknya dengan kloramfenikol. Ekskresinya sebagai metabolit inaktif terutama melalui empedu dan tinja, hanya sebagian kecil melalui kemih.

Efek sampingnya yang sering kali terjadi adalah gangguan lambung-usus, diare, mual dan muntah, jarang reaksi alergi kulit. Lebih berat tetapi jarang adalah *colitis pseudomembraneus*, semacam radang usus besar yang diakibatkan oleh toksin dari kuman *Clostridium difficile*. Kuman ini dapat berkembang cepat, karena kuman anaerob (yang bersaing) telah dimusnahkan oleh linkomisin. Colitis ini dapat diatasi dengan *vankomisin* atau *metronidazol*.

Dosis: oral 3-4 dd 500 mg a.c., injeksi i.m. 1-2 dd 600 mg.

* **Klindamisin** (*klorlinkosin*, *Dalacin-C*) pada garis besarnya memiliki sifat dan penggunaan yang sama dengan linkomisin, hanya khasiatnya $\pm 4 \times$ lebih kuat. Resorpsinya juga jauh lebih baik, sampai 90%, juga pada lambung terisi. Masa paruhnya ± 3 jam. Klindamisin sudah banyak menggantikan senyawa induknya. Banyak digunakan topikal pada *acne* berkat efek menghambatnya terhadap *Propionibacterium acnes*. Resistensi belum dilaporkan.

Efek sampingnya sama dengan linkomisin, pada penggunaan topikal dapat menyebabkan kulit kering atau berlemak, iritasi, eritem dan rasa terbakar pada mata. *Dosis*: oral 4 dd 150-450 mg, anak-anak 8-20 mg/kg/hari, minimal 3 dd 37,5 mg. Pada *acne*: lotion 1% (*Dalacin-T*), yakni larutan dalam alkohol dilut. + 10% propilenglikol.

F. POLIPEPTIDA

Kelompok ini terdiri dari **polimiksin B**, **polimiksin E (= kolistin)**, **basitrasin** dan **gramisidin**, yang bercirikan struktur *polipeptida siklis* dengan gugusan amino bebas. Berlainan dengan antibiotika lainnya yang diperoleh dari jamur, obat-obat ini dihasilkan oleh sejenis **bakteri**. *Polimiksin* hanya aktif terhadap kuman Gram-negatif termasuk *Pseudomonas*, sedangkan basitrasin dan gramisidin terutama aktif terhadap kuman Gram-positif.

Khasiat bakterisidnya berdasarkan aktivitas permukaan dan kemampuannya untuk melekatkan diri pada membran sel bakteri, sehingga permeabilitas sel meningkat dan akhirnya sel meletus. Kerjanya tidak tergantung dari keadaan membelah tidaknya kuman, maka dapat dikombinasi dengan antibiotika bakteristatik, seperti kloramfenikol dan tetrasiklin.

Penggunaan. Antibiotika ini sangat toksik bagi ginjal, polimiksin juga bagi organ pendengaran. Oleh karena itu penggunaan parenteralnya pada infeksi *Pseudomonas* kini sudah ditinggalkan dengan tersedianya antibiotika lain yang lebih aman, seperti *gentamisin* dan *sefalosporin*.

Resorpsinya dari usus praktis nihil, maka kini terutama digunakan secara topikal pada infeksi kulit, mata dan telinga, sering kali bersama antibiotika lain atau zat kortikoid.

MONOGRAFI

1. Polimiksin B: **Otosporin*, **Maxitrol*.

Diperoleh dari *Bacillus polymyxa* dan sering kali dikombinasi dengan **tetrasiklin**, **neomisin** dan **basitrasin** dalam salep (0,2%), tetes telinga atau mata. Aktivitasnya masih dinyatakan dalam kesatuan, karena belum dapat diisolasi secara murni: 1 mg polimiksin B = 10.000 U.I.

* *Otosporin* adalah tetes kuping yang mengandung polimiksin sulfat 10.000 U, neomisin sulfat 3.400 U dan hidrokortison 10 mg per ml.

* **Kolistin** (*polimiksin E*, *Colistine*) berasal dari bakteri *Aerobacillus colistinus*

(Jepang, 1957). Digunakan sebagai co-listinemetahat terhadap infeksi oleh kuman Gram-negatif yang multiresisten.

Nefrotoksitas dan ototoksitasnya lebih ringan daripada polimiksin. *Dosis*: oral 3-4 dd 1-2 tb dari 1,5 MU (juta U.I.)

2. Basitrasin: *Nebacetin.

Dihasilkan oleh *Bacillus subtilis* (Inggeris, 1945). Nefrotoksik pada penggunaan parenteral, maka khusus digunakan sebagai salep atau tetes mata, biasanya bersamaan dengan **neomisin** dan/atau **polimiksin** untuk memperluas spektrum kerjanya, juga bersama **hidrokortison**. Aktivitasnya juga dinyatakan dalam satuan unit: 1 mg basitrasin = ± 40 U.I.

* *Nebacetin* adalah salep mata dengan basitrasin 250 U + neomisin sulfat 5 mg per g.

3. Gramisidin: *Sofradex, *Topifram.

Dihasilkan oleh *Bacillus brevis* dan hanya digunakan secara topikal (salep, tablet isap), karena terlalu toksik untuk penggunaan sistemik.

* *Sofradex* adalah tetes mata dengan gramisidin 0,05 mg + framisetin sulfat 5 mg per ml.

* *Topifram* merupakan krem dengan gramisidin 2,5 mg + framisetin sulfat 75 mg + desoksimeseton 25 mg + fenilmerkuri-trat 2 mg per g.

G. ANTIBIOTIKA LAINNYA

1. Kloramfenikol: *Kemicetine*

Semula diperoleh dari sejenis *Streptomyces* (1947), tetapi kemudian dibuat secara sintetik. Antibiotikum *broad spectrum* ini **berkhasiat bakteriosatik** terhadap hampir semua kuman Gram-positif dan sejumlah kuman Gram-negatif, juga terhadap *spirochaeta*, *Chlamydia trachomatis* dan *Mycoplasma*. Bersifat **bakterisid** terhadap *Str. pneumoniae*, *Neiss. meningitides* dan *H. influenzae*. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan sintesis polipeptida kuman. Terhadap kebanyakan suku *Pseudomonas*, *Proteus* dan *Enterobacter*, kloramfenikol tidak aktif.

Penggunaannya. Berhubung risiko *anemia*

aplastik fatal, kloramfenikol di negara Barat sejak tahun 1970-an jarang digunakan lagi per oral untuk terapi manusia. Dewasa ini hanya dianjurkan pada beberapa jenis infeksi bila tidak ada kemungkinan lain, yaitu pada **infeksi tifus** (*Salmonella typhi*) dan **meningitis** (khusus akibat *H. influenzae*), juga pada **infeksi anerob** yang sukar dicapai obat, khususnya **abses otak** oleh *B. fragilis*. Untuk infeksi tersebut sebetulnya juga tersedia antibiotika lain yang lebih aman dengan efektivitas sama.

Penggunaan topikal. Kloramfenikol digunakan sebagai salep 3% dan tetes/salep mata 0,25-1% sebagai pilihan kedua, jika *fusidat* dan *tetrasklin* tidak efektif. Berhubung perkiraan adanya kaitan antara terjadinya fotodegradasi (lihat di bawah) dari zat ini dan *myelodepresi* pada pasien yang peka, maka hendaknya hanya digunakan pada *conjunctivitis bakterial* selama maksimal 2 minggu. Lebih baik menggunakan salep mata 1 dd malam hari daripada tetes mata beberapa kali sehari. *Tetes telinga* (10%) tidak boleh digunakan lagi, karena propilenglikol sebagai pelarut ternyata ototoksik.

Resorpsinya dari usus cepat dan agak lengkap, dengan BA 75-90%. Difusi ke dalam jaringan, rongga dan cairan tubuh baik sekali, kecuali ke dalam empedu. Kadarnya dalam CCS tinggi sekali dibandingkan dengan antibiotika lain, juga bila tidak terdapat meningitis. PP-nya $\pm 50\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya rata-rata 3 jam. Dalam hati 90% dari zat ini dirombak menjadi glukuronida inaktif. Bayi yang baru lahir belum memiliki sistem enzim detoksifikasi secukupnya, maka mudah mengalami keracunan dengan akibat fatal ("*grey baby*" sindrom). *Ekskresinya* melalui ginjal, terutama sebagai metabolit inaktif dan $\pm 10\%$ secara utuh.

Esternya (palmitat dan stearat) tidak pahit berlainan dengan kloramfenikol sebagai basa, maka sering digunakan untuk sediaan berupa suspensi. Ester inaktif ini dalam usus dihidrolisis oleh enzim lipase dan menghasilkan basa aktif kembali. Syarat penting untuk hidrolisa lengkap adalah *particle size* serbuk yang digunakan untuk membuat suspensi, yaitu harus *microfine* (= 1-5 mikron). Untuk injeksi diguna-

kan garam-Na dari ester suksinat yang mudah larut dan dalam jaringan dirombak menjadi kloramfenikol aktif.

Efek samping umum berupa a.l. gangguan lambung-usus, neuropati optik dan perifer, radang lidah dan mukosa mulut. Tetapi yang sangat berbahaya adalah **depresi sumsum tulang** (*myelodepresi*) yang dapat berwujud dalam dua bentuk **anemia**, yakni sebagai:

- a. *penghambatan pembentukan sel-sel darah* (eritrosit, trombosit dan granulosit) yang timbul dalam waktu 5 hari sesudah dimulainya terapi. Gangguan ini tergantung dari dosis serta lamanya terapi dan bersifat reversibel.
- b. *anemia aplastik*, yang dapat timbul sesudah beberapa minggu sampai beberapa bulan pada penggunaan oral, parenteral dan okuler, maka tetes mata tidak boleh digunakan lebih lama dari 10 hari! *Myelodepresi* bersifat tidak reversibel dan terjadi agak jarang (1 : 4.000--50.000), tetapi sering kali berakibat fatal.

Menurut perkiraan kerusakan sumsum tulang ini disebabkan oleh metabolit kloramfenikol toksik yang dibentuk oleh kuman usus. Telah dipastikan bahwa obat diuraikan oleh sinar-UV-A menjadi *senyawa nitro(so)* yang toksik bagi sel-sel sumsum tulang. Foto degradasi ini berlangsung baik dalam wadah gelap (misalnya, botol berwarna cokelat), maupun setelah penggunaan di kulit dan mata. **Perhatian!** Pada pengobatan lama dengan dosis tinggi misalnya pada terapi tifus, gambaran darah tepi perlu dimonitor.

Resistensi dapat timbul dengan agak lambat (tipe banyak tingkat), tetapi resistensi ekstra-kromosomal melalui plasmid juga terjadi, antara lain terhadap basil tifus perut.

Interaksi. Kloramfenikol meningkatkan daya kerja dari antikoagulan, fenitoin dan antidiabetika oral. Lagi pula menghambat metabolisme dari obat-obat lain, sehingga dapat meningkatkan daya kerja dari mis. *difenilhidantoin, sulfonilurea* dan *warfarin*.

Kehamilan dan laktasi. Penggunaannya tidak dianjurkan, khususnya selama minggu-minggu terakhir dari kehamilan, karena

dapat menimbulkan *cyanosis* dan *hypothermia* pada neonati ("*grey baby syndrome*"), akibat ketidakmampuannya untuk menkonjugasi dan mengekskresi obat ini, sehingga sangat meningkatkan kadarnya dalam darah.

Berhubung kemampuannya melintasi plasenta dan mencapai air susu ibu, maka tidak boleh diberikan selama laktasi. Larangan tersebut juga berlaku bagi **tiamfenikol**.

Dosis: pada tifus permulaan 1-2 g (palmitat), lalu 4 dd 500-750 mg p.c. Neonati maksimal 25 mg/kg/hari dalam 4 dosis, anak-anak di atas 2 minggu 25-50 mg/kg/hari dalam 2-3 dosis. Pada infeksi parah (meningitis, abses otak) i.v. 4 dd 500-1500 mg (Na-suksinat).

* **Tiamfenikol** (*Urfamycin*) adalah derivat p-metilsulfonil (-SO₂CH₃) dengan spektrum kerja dan sifat mirip kloramfenikol, tetapi aktivitasnya agak lebih ringan.

Resorpsinya juga baik sekali, PP-nya lebih ringan ($\pm 10\%$), plasma- $t_{1/2}$ -nya 2 jam, pengikatan pada glukuronat dalam hati hanya 5-10%, sedangkan ekskresinya lewat kemih dalam kadar tinggi sebagai zat utuh aktif ($\pm 65\%$). Kadar tiamfenikol di dalam empedu lebih tinggi daripada kloramfenikol. Maka, selain pada infeksi **tifus** dan **Salmonella**, juga digunakan pada infeksi **saluran kemih** dan **saluran empedu** oleh kuman yang resisten terhadap antibiotika lain. Toksisitasnya bagi sumsum tulang dan darah sama dengan kloramfenikol!

Dosis: *tifus perut* 4 dd 250-500 mg selama maksimal 8 hari, di atas 60 tahun 2 dd 500 mg, anak-anak 20-30 mg/kg/hari. *Gonore:* 1 x 2,5 g.

2. Vankomisin: *Ledervan, Vancocin*.

Antibiotikum **glikopeptida** ini dihasilkan oleh *Streptomyces orientalis* (1955). Berkhasiat **bakterisid** terhadap kuman Gram-positif aerob dan anaerob, termasuk *Stafilokok* yang resisten terhadap metisilin (*MRSA*). Daya kerjanya berdasarkan penghindaran pembentukan peptidoglikan. Penting sekali sebagai antibiotik yang digunakan terakhir pada infeksi parah jika obat lain tidak sensitif (lagi)! Obat ini juga digunakan bila terdapat alergi terhadap penisilin/sefalosporin. Penggunaan

lainnya adalah pada *colitis* tertentu akibat terapi dengan antibiotika (antara lain linkomisin dan klindamisin) dan pada radang mukosa usus (*enteritis*) akibat stafilokok. Di AS sering kali ditambahkan pada makanan ternak guna menstimulasi pertumbuhannya dengan akibat timbulnya banyak kasus resistensi pada manusia (N Engl J Med 1999;340: 556-7).

Resorpsinya dari usus sehat sangat buruk, pada enteritis lebih baik. Kadar terapeutik dicapai dalam cairan *pleura* (selaput dada), cairan sendi (*synovia*) dan kemih. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 5-11 jam. Ekskresinya berlangsung 80% melalui kemih.

Efek sampingnya berupa gangguan fungsi ginjal, terutama pada penggunaan lama dengan dosis tinggi, juga neuropati perifer, reaksi alergi kulit, mual dan demam. Kombinasinya dengan aminoglikosida meningkatkan risiko nefro- dan ototoksisitas.

Kehamilan dan laktasi. Tidak terdapat cukup data untuk penggunaan selama kehamilan. Vankomisin mencapai air susu ibu.

Dosis: infeksi parah i.v. (infus) 1 g dalam 200 ml larutan NaCl 0,9% (atau glukosa 5%) setiap 12 jam dengan jangka waktu minimal 2 jam. Oral pada *colitis pseudomembr.* 4 dd 125-500 mg selama 7-10 hari, pada *enteritis* 4 dd 500 mg selama 3-5 hari.

3. Spektinomisin: *Trobricin*.

Dihasilkan oleh *Streptomycin spectabilis* (1961). Antibiotikum *broad-spectrum* ini berkhasiat bakterisid terhadap sejumlah kuman Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk Gonococci, *Pseudomonas*, *Proteus*, dan *Klebsiella*. Khusus digunakan sebagai obat pilihan ketiga pada gonore akut (*urethritis*, *proctitis*, *cervicitis*) yang diakibatkan oleh suku *N. gonorrhoe* yang membentuk penisilinase. Setelah injeksi i.m., zat ini dengan cepat diserap, tidak diikat pada protein darah dan diekskresikan secara utuh terutama dengan kemih. Plasma- $t_{1/2}$ -nya ± 2 jam.

Efek sampingnya berupa antara lain nyeri di tempat injeksi, mual, pusing, urticaria dan sukar tidur. Tidak ada data mengenai penggunaannya selama kehamilan.

Dosis: i.m. pria *single dose* 3,2 g sebagai 2 injeksi di kedua bokong (garam sulfat/diHCl).

4. Linezolid¹⁴: *Zyvox*

Senyawa antimikrobal ini (2000) merupakan yang pertama dari *kelompok antibiotik terbaru oxazolidinon*, yang telah ditemukan pada tahun 1980 dan baru digunakan secara klinis dua dasawarsa kemudian. Khasiatnya **bakteriostatik** berdasarkan titik kerjanya yang unik, yaitu penghambatan sintesis protein kuman pada taraf dini sekali. Oleh karenanya tidak memperlihatkan resistensi silang (cross-resistance) dengan antibiotika lain, seperti makrolida, linkosamida, tetrasiklin dan kloramfenikol. Linezolid juga aktif terhadap stafilokok dan pneumokok yang resisten terhadap metisilin, begitu pula terhadap enterokok yang resisten untuk vankomisin. Per oral memiliki kesetaraan biologik yang sangat tinggi (hampir 100%), tetapi toksisitas dan cepatnya timbul resistensi merupakan hambatan. Lagi pula bersifat **menghambat MAO** secara tak-selektif reversibel, tetapi dalam doses yang digunakan, tidak bekerja antidepresif.

Penggunaannya terhadap pneumonia dan infeksi rumit dari kulit serta jaringan lembut akibat kuman Grampositif, yang selayaknya juga dapat ditangani dengan antibiotika seperti flukloksasilin, amoksilin-klavulanat dan makrolida. Juga digunakan pada tuberkulosa yang multiresisten dalam kombinasi dengan tuberkulostatika lain.

Efek samping utamanya adalah nyeri kepala, mual, muntah, diare dan rasa logam di mulut. Juga harus waspada terhadap penekanan sumsum tulang, sifatnya sebagai penghambat MAO terutama pada dosis tinggi dan timbulnya resistensi yang pesat. Dianjurkan untuk memonitor hematologi setiap minggu, terutama bila digunakan lebih lama dari 14 hari

Dosis: 2 dd 600 mg selama 10-14 hari, maks 28 hari.

5. Asam fusidat: **Fucidin*.

Antibiotikum dengan **rumus steroida** yang mirip dengan struktur asam empedu ini dihasilkan oleh jamur *Fusidium coccineum* (Denmark, 1961). Spektrum kerjanya sempit dan terbatas pada kuman Gram-positif, **terutama stafilokok**, juga yang membentuk

penisilinase. Kuman Gram-negatif bersifat resisten terkecuali *Neisseria*. Khasiatnya bersifat **bakteriostatik** berdasarkan penghambatan sintesis protein kuman.

Penggunaan. Antibiotikum pilihan kedua ini digunakan oral atau intravena pada **infeksi stafilokok**, khususnya bila terdapat resistensi atau hipersensitivitas terhadap penisilin dan/atau obat lain. Secara topikal pada infeksi stafilokok kulit (krem, salep 2%) dan mata (gel 1%) (*Fucithalmic*).

Daya penetrasinya ke dalam berbagai jaringan baik, antara lain jaringan lunak, tulang (*osteomyelitis*), sendi, otot jantung (*endocarditis*), mata, nanah dan sputum, sedangkan ke dalam CCS buruk. PP-nya $\pm 95\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya 10-12 jam. Ekskresinya terutama berlangsung melalui empedu dan tinja sebagai metabolit inaktif.

Efek sampingnya ringan dan berupa gangguan lambung-usus (mual, muntah, nyeri perut), kadang-kadang reaksi kulit (erytoma, iritasi). Resistensi dapat timbul dengan cepat, maka biasanya dikombinasi dengan penisilin atau eritromisin.

Kehamilan dan laktasi. Penggunaan pada akhir kehamilan dapat mengakibatkan an-

tara lain penyakit kuning (*icterus*) pada bayi. Zat ini melintasi plasenta dan timbul dalam air susu ibu.

Dosis: oral 3 dd 500 mg p.c., anak-anak di bawah 12 tahun 25-50 mg/kg/hari, i.v. (infus) 3 dd 500 mg selama 2-4 jam dalam larutan garam/glukosa.

6. Mupirosin: *Bactroban*.

Dihasilkan oleh kuman *Pseudomonas fluorescens* (1985), maka semula dinamakan **pseudomonic acid**. Berkhasiat khusus terhadap **kuman Gram-positif**, a.l. *St. aureus*, *Str. pyogenes* dan *Str. pneumoniae*. Tidak aktif terhadap kuman Gram-negatif, terkecuali *H. influenzae* dan *Neisseria gonorrhoea*. Bersifat **bakterisid** (salep 2%) berdasarkan penghambatan RNA-sintetase yang berakibat penghentian sintesis protein kuman. Khusus digunakan topikal sebagai salep kulit pada infeksi kuman Gram-positif, juga dalam salep hidung pada **pembawa-MRSA** untuk eliminasi kuman resisten ini. Tidak digunakan sistemik, karena resorpsi oralnya buruk dengan perombakan pesat. Kasus resistensi mulai semakin banyak dilaporkan.

Tabel 5-2: Ikhtisar Antibiotika

| A. Penisilin | nama paten | spektrum | mekanisme | kinetik |
|--|---------------|------------------------|--|------------|
| peka penisilinase | | | | |
| a. spektrum sempit | | | | |
| benzilpenisilin, | Penicilline-G | Gr.+, <i>Neisseria</i> | Menghambat sintesis dinding sel kuman. | parenteral |
| fenetisilin | Broxil | | | |
| fenoksimetilpenisilin | Pen-V, Ospen | | | oral |
| tahan laktamase | | | | |
| metisilin | | | | |
| kloksasilin | Orbenin | | | |
| flukloksasilin | Floxapen | | | |
| b. spektrum luas | | | | |
| <i>Aminopenisilin:</i> | | | | |
| ampisilin | Penbritin | Gr.+ dan Gr.- | | oral |
| amoksisilin | Ospamox | Gr.+ dan Gr.- | | oral |
| c. Anti-pseudomonas | | | | |
| tikarsilin | | Gr.- | | |
| piperasilin | Tazocin | | | |
| <i>Penisil.+β-laktamase inhibitor</i> | | Gr.+ dan Gr.- | | |
| amoksisilin+klavulanat | Augmentin | | | oral |
| tikarsilin+klavulanat | Timentin | | | i.v. |

| | | | | |
|------------------------------------|--------------|--------------------|--|-------------|
| ampisilin+sulbaktam | Unasyn | | | oral/parent |
| piperasilin+tazobaktam | Tazocin | | | i.v. |
| Antibiotika laktam lainnya | | | | |
| aztreonam | Azactam | | | |
| | | | | |
| B. SEFALOSPORIN (lih.Tab.) | | | Menghambat sintesis dinding sel | |
| | | | | |
| C. AMINOGLIKOSIDA | | bakterisid | Menghambat biosintesis protein kuman. | parenteral |
| streptomisin | | | | |
| kanamisin | Kanoxin | | | |
| amikasin | Amukin | | | |
| gentamisin | Garamycin | | | |
| netilmisin | Netromisin | | | |
| tobramisin | Optosin | | | |
| neomisin | Neobiotic | | | |
| framisetin | *Sofradex | | | |
| paromomisin | Gabbroral | | | |
| | | | | |
| D. TETRASIKLIN | | bakteriostatik | Menghambat sintesis protein kuman. | |
| tetrasiklin | Achromycin | | | |
| oksitetrasiklin | Terramycin | | | |
| doksisiklin | Vibramycin | | | |
| minosiklin | Minocin | | | |
| | | | | |
| E. MAKROLIDA | | bakteriostatik | Merintangi sintesis protein kuman. | |
| eritromisin | Erithrocin | | | i.v./oral |
| roksitromisin | Rulid | | | |
| azitromisin` | Zithromax | | | i.v./oral |
| spiramisin | Rovamycine | | | |
| linkomisin | Lincocin | | | |
| klindamisin | Dalacin C | | | i.v./oral |
| klaritromisin | Abbotic | | | oral |
| | | | | |
| F. POLIPEPTIDA | | bakterisid | Permeabilitas membran sel diperbesar.. | |
| polimiksin B | *Otosporin | | | |
| basitrasin | *Nebacetin | | | |
| | | | | |
| G. ANTIBIOTIKA LAINNYA | | | | |
| kloramfenikol | Kemicetine | bakteriostatik/sid | Merintangi sintesis polipeptida kuman. | i.v./oral |
| tiamfenikol | Urfamycin | | | |
| vankomisin | Vancocin | bakterisid | Menghindari biosintesis peptidoglikan. | oral/i.v. |
| asam fusidat | Fucidin | bakteriostatik | Menghambat sintesis protein kuman. | |
| mepirosin | Bactroban | bakterisid | Menghambat sintesis protein kuman. | |
| spektinomisin | Trobicin | bakterisid | | parenteral |
| | | | | |
| H. SULFONAMIDA | | bakteriostatik | Menghambat sintesis asam folat. | oral |
| sulfametoksazol | * Bactrim | | | |
| sulfadoksin | *Fansidar | | | |
| salazosulfapiridin (sulfasalazin) | Salazopyrine | | | |

| | | | |
|------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------|
| sulfasetamida | Albucid | | |
| silverdiazin | Flammazin | | |
| I. SENYAWA KUINOLON | bakterisid | Menghambat sintesis DNA. | oral/i.v. |
| a. Gen-pertama | | | |
| asamnalidiksate | Negram | | |
| asam pipemidinat | Pipram,Urixin | | |
| b. Gen-kedua :fluorkuinolon | | | |
| norfloksasin | Noroxin | | |
| pefloksasin | Peflacin | | |
| siprofloksasin | Ciproxin | | |
| ofloksasin | Tarivid | | |
| lomefloksasin | Omniquin | | |
| levofloksasin | Tavanic Levoxal | | |
| c. Gen-ketiga | | | |
| sparfloksasin | Zagam | | |
| trovafloksasin | Trovan | | |
| | | | |
| J. ANTIMIKOBAKTERI | | | |
| Tuberkulostatika | | Merintang sintesis dinding sel kuman. | |
| isoniazid | INH | | |
| rifampisin | Rimactane | | |
| pirazinamida | Pezeta | | |
| etambutol | ETH Ciba | | |
| streptomisin | | Menghindari sintesis protein | |
| asam para-aminosalisilat | PAS | | |
| | | | |
| SULFON | | . Menghindari sintesis DNA kuman | |
| dapsone | DDS | | |
| klofazimin | Lamprene | Mengikat pada DNA | |

Efek sampingnya berupa gatal-gatal, nyeri, rasa terbakar, kulit kering dan kemerah-merahan. Di hidung: bersin, iritasi dan gatal-gatal.

Dosis: salep 2% 2-3 dd dioleskan pada kulit selama 6-14 hari, bila perlu ditutup dengan kasa; 2-3 dd di dalam kedua lubang hidung selama 5-7 hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Gnm Bull 2002 ; 36 : 118
- D'Souza AL et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta analysis. BMJ 2002 ; 324 : 1361-4, 1345-6.
- Kolader M. et al. Toename van fluorchinolonresistentie bij Neisseria gonorrhoeae; cefotaxim nu als eerste keus aanbevolen voor ongecompliceerde gonorrhoe. NTvT 2004; 148: 2129-32.
- Kuijper EJ et al. Linezolid, een middel uit een nieuwe klasse van antibiotica. NTvG 2004; 148:1577-81.

ANTIMIKOTIKA

Dari sekitar 200.000 species jamur yang dikenal terdapat ±400 yang mengakibatkan penyakit pada hewan dan di antaranya terdapat jenis-jenis yang dapat menyebabkan penyakit serius pada manusia.

Pada dasawarsa terakhir, di seluruh dunia disinyalir adanya peningkatan luar biasa kasus infeksi oleh jamur. Yang utama adalah **mycosis** kulit (Yun. *mykes* = jamur; *mycosis* = penyakit jamur) yang disebabkan oleh **dermatofit** dan infeksi mukosa mulut, bronchia, usus, vagina dan lain-lain oleh sejenis ragi *Candida albicans*. Penyebaran luas infeksi karena jamur (Lat. *fungi*) mungkin disebabkan oleh sangat meningkatnya penggunaan antibiotika berspektrum luas dan hormon kelamin (pil antihamil) yang merusak keseimbangan normal dari biologi flora kuman. Faktor risiko lain untuk timbulnya mycosis adalah daya tahan tubuh yang menurun akibat a.l. infeksi HIV (AIDS), kanker dan leukemia, radioterapi dan kemoterapi (sitostatika). Begitu pula kerusakan pada kulit (luka bakar) dan mukosa serta penggunaan untuk waktu lama senyawa kortikosteroida, imunosupresiva dan hormon kelamin (pil antihamil), yang menstimulir infeksi dengan *Candida (candidiasis)*. Akhirnya, faktor-faktor hygiene — kolam renang, sauna dan sebagainya — serta bertambahnya kontak internasional di bidang kepariwisataan dan perdagangan juga memegang peranan dalam penyebaran infeksi tersebut.

BENTUK JAMUR

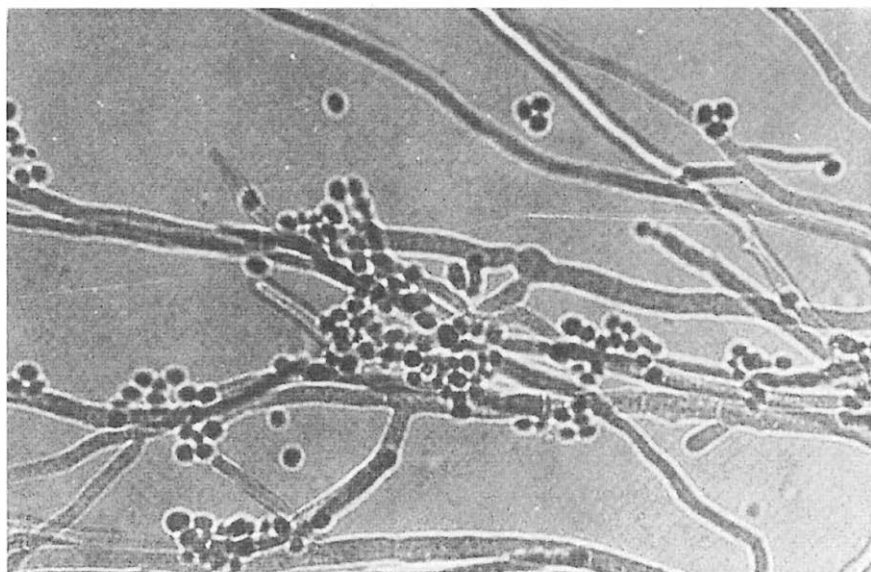
Jamur atau *fungi* merupakan tumbuhan yang tidak memiliki **klorofil** sehingga tidak

mampu melakukan *fotosintesis* untuk memelihara sendiri kehidupannya. Oleh karena itu jamur hanya bisa hidup sebagai **parasit** pada organisme hidup lain atau sebagai **saprofit** pada benda organik mati. Berlainan dengan bentuk jamur yang lazim kita kenal, yakni yang menyerupai payung, sebagian besar jamur hanya terdiri dari benang-benang halus sekali (*hyphen*) yang terdiri dari rangkaian sel-sel. Sekelompok hyphen kemudian membentuk suatu jaringan yang disebut *mycelium*. Fungsi alami dari jamur adalah sebagai pembersih alam, yaitu untuk melenyapkan benda-benda mati seperti pohon mati, daun, sampah, dan sebagainya.

Untuk proses perbanyakannya, jamur membentuk sel-sel yang disebut *spora* (Yun. = benih), yang resisten terhadap lingkungan yang kurang menguntungkan bagi kehidupannya. Bila keadaan membaik, terutama suhu dan kelembapan, spora dapat tumbuh lagi dan membentuk mycelium. Lihat gambar jamur *Penicillium*.

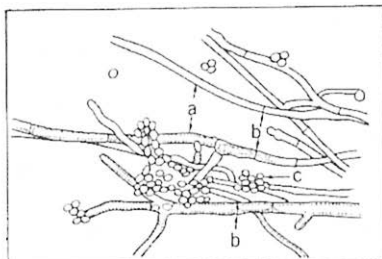
Ragi (*yeast*) adalah bentuk jamur yang berlainan dengan fungi lainnya dan terdiri dari hanya satu sel dan memperbanyak diri melalui pertunasan. Ragi yang dapat menimbulkan dermatomikosis adalah jenis-jenis *Candida* dan *Pytirosporum*.

Dikenal lebih dari 100.000 jenis jamur yang untuk sebagian besar tidak merugikan manusia, bahkan dapat dimakan, misalnya sampinyon dan jamur-jamur yang tumbuh di atas makanan, seperti *Rhizopus oryzae* (tempe), *Monilia sitophilae* (oncom) dan *Penicillium camemberti* (keju Prancis). Semua jamur ini tidak beracun dan dapat dimakan, tetapi terdapat pula fungi yang bersifat racun dan bisa mematikan bila dimakan, seperti sampinyon merah *Amanita muscaria* dan



a: hyphae (benang-benang dengan banyak cabang), kelompok hyphae disebut mycelium.

b: septa yang membentuk segmen-segmen



Kosakai N., *Illustrasi Laboratory Techniques*, Igaku Shoin Ltd. p.211

Gambar 6-1: Jamur Penisilium

Aspergillus flavus dengan toksinnya masing-masing muskarin dan aflatoksin.

Flora organisme normal dari kulit. Kulit dan selaput lendir selalu dihuni oleh sejumlah organisme yang dapat dibagi dalam 2 kelompok.

1. **Flora tetap (resident flora)** yang terdiri dari mikroorganisme tetap (kuman, jamur dan ragi) pada umumnya terdapat pada lokasi tertentu dan pada usia tertentu pula. Bila susunan flora ini terganggu, maka keseimbangan segera akan pulih dengan sendirinya. Flora penting untuk mempertahankan kesehatan dan fungsi normal tubuh. Misalnya flora tetap di usus mensintesis vitamin K, mengkonversi asam empedu dan membantu penyerapan gizi dari makanan. Flora tetap menjaga

terhadap serangan kuman-kuman patogen seperti juga flora di kulit.

2. **Flora selewat (transient flora)** terdiri dari mikroorganisme nonpatogen maupun yang potensial patogen, tetapi tidak mengakibatkan penyakit. Namun bila flora tetap terganggu, kelompok flora ini dapat berkembang biak dan menyebabkan penyakit.

Flora normal pada vagina. Pada usia dewasa sebagian besar flora ini terdiri dari **lactobacilli (Döderlein's bacilli)** yang mempertahankan lingkungan asam dengan memproduksi asam laktat dari karbohidrat (glikogen). Suasana asam ini menghindari berkembangnya mikroorganisme patogen di vagina. Bila lactobacilli ini dihambat, misalnya pada penggunaan antibiotika, maka jumlah ragi

dan kuman lain yang menyebabkan iritasi dan peradangan akan meningkat.

Cara penularan. Spora dan serpih kulit penderita infeksi fungi [(dermato) mycosis] merupakan sumber utama penularan. Setelah terjadi infeksi, spora tumbuh dan membentuk *mycelium* dengan menggunakan serpih kulit sebagai bahan makanan. Enzim-enzim yang diproduksi oleh jamur mampu menembus kulit dan menimbulkan peradangan.

Bila fungi ini tumbuh ke dalam tabung rambut (*folikel*), maka rambut akan rontok. Fungi yang menembus ke dalam kuku mengakibatkan gangguan yang disebut **kuku kapur** (*onychomycosis*) yang berwarna keputih-putihan di samping kuku menjadi regas.

Prevensi dan tindakan umum. Yang terpenting untuk menghindari infeksi jamur adalah memelihara kebersihan (*hygiene*) tu-buh sebaik-baiknya, terutama di tempat yang potensial merupakan sumber infeksi, misalnya kolam renang, kamar ganti pakaian dan ruang olahraga. Di tempat-tempat ini pada umumnya orang tidak mengenakan alas kaki. Sumber infeksi lain yang perlu dihindari adalah hewan peliharaan yang sering kali dipeluk oleh anak-anak. Kemudian yang juga penting sekali untuk diwaspadai adalah kecenderungan beberapa jenis obat yang menimbulkan predisposisi untuk superinfeksi jamur, lihat di atas.

Diagnosis. Gejala dermatomycosis tidak jarang mirip dengan gangguan kulit lain, terutama dapat dikelirukan dengan **eksim**. Adakalanya terdapat pula bentuk-bentuk campuran akibat infeksi bakteri.

Tes KOH. Untuk memastikan adanya infeksi fungi, perlu dilakukan tes KOH. Pada serpihan kulit, kikisan kuku, atau sepotong rambut diberikan beberapa tetes larutan KOH 10-20%. Di bawah mikroskop fungi dapat dikenali dari benang-benangnya yang khas bercabang (*hyphen*) dan **spora** di sekitar rambut. Untuk penentuan jenis fungi dapat dilakukan pembiakan pada suatu per-semaian, yang dinamakan *glukosa agar* dari Sabouraud.

ANTIMIKOTIKA

Infeksi dari kulit, rambut dan kuku oleh jamur (*dermatofyt*) atau ragi, disebut *dermatomycosis*. Gangguan ini biasanya ringan dan terbatas pada lapisan kulit permukaan. Bila infeksi jamur ini menjalar sampai di bawah *stratum corneum* (*aspergillosis*) gangguan ini disebut *mycosis dalam* yang bersifat sistemik dan terutama timbul pada pasien dengan daya tahan yang menurun. Selain daripada ragi, pada kulit sehat pada umumnya tidak terdapat dermatofit.

Dermatofit timbul karena keseimbangan kulit normal terganggu, antara lain disebabkan kelembapan kulit yang meningkat (pakaian yang terlalu ketat) atau menurunnya daya tahan tubuh.

Antimikotika adalah obat-obat yang berkhasiat menghentikan pertumbuhan atau mematikan jamur yang menghinggapi manusia. Mekanisme kerjanya antara lain berdasarkan efeknya terhadap sintesis komponen membran dari dinding sel, permeabilitas membran sel dan sintesis asam nukleat. Dalam garis besar antimikotika dibagi dalam penggunaan topikal (setempat) atau sistemik, walaupun pembagian ini tidak terlalu ketat. Misalnya antimikotika imidazol, triazol dan polyene dapat digunakan untuk kedua tujuan.

Untuk pengobatan infeksi jamur dapat digolongkan sebagai berikut.

- a. **antibiotika antimikotik:** *griseofulvin* dan senyawa *polyen* (*amfoterisin B*, *nistatin*) yang pada umumnya bekerja fungistatik. Mekanisme kerjanya melalui pengikatan diri pada zat-zat sterol di dinding sel jamur. Akibatnya adalah kerusakan dari membran sel dan peningkatan permeabilitasnya, sehingga komponen intraseluler yang penting untuk kehidupan sel merembes keluar dan akhirnya sel-sel mati. *Griseofulvin* sekarang ini jarang digunakan lagi karena antimikotika lain lebih efektif dengan efek samping yang lebih ringan.
- b. **derivat imidazol:** *mikonazol*, *ketokonazol*, *klotrimazol*, *bifonazol*, *ekonazol*, *isokonazol*

dan *tiokonazol* (*Trosyd*, *Vagistat*). Mekanisme kerjanya berdasarkan pengikatan pada enzim sitokrom P450, sehingga sintesis *ergosterol* yang perlu untuk pemeliharaan membran sel jamur, dirintangi dan terjadi kerusakan membran. Pada penggunaan sistemik, sistem enzim manusia juga dapat dirintangi, yang mengakibatkan efek-efek samping tertentu. Bekerja *fungistatik* terhadap dermatofit dan ragi, juga *bakteriostatik* lemah terhadap kuman Gram-positif. Obat ini terutama digunakan sebagai obat topikal, kecuali *ketokonazol* yang juga dapat digunakan secara sistemik.

c. **derivat triazol:** *flukonazol*, *vorikonazol* dan *itrakonazol*.

Pada umumnya juga bekerja *fungistatik* dengan mekanisme kerja seperti *imidazol*, tetapi bersifat **lebih selektif** terhadap sistem enzim jamur daripada terhadap sistem enzim manusia, oleh karena itu kurang menghambat sintesis steroida. Efektif terhadap dermatofit dan *Candida*, *itrakonazol* juga terhadap *Aspergillus*. Obat-obat ini khusus digunakan secara sistemik.

Senyawa antifungal **azol** memiliki berbagai interaksi dengan banyak jenis obat. Misalnya dapat meningkatkan kadar plasma dari obat yang diberikan bersamaan (misalnya alprazolam, astemizol, karbamazepin, cisapride, digoksin dan docetaxel). Sebaliknya beberapa jenis obat yang diberikan bersamaan (misalnya barbital, H₂ antagonis, nevirapin, proton pump inhibitor, fenitoin dan rifampisin) dapat menurunkan kadar plasma dari antimikotik azol.

Berdasarkan ini banyak kombinasi dari obat-obat tertentu dengan azol merupakan kontra-indikasi seperti misalnya kombinasi flukonazol dengan klopidogrel, nisoldipin, kinin, salmeterol dan simvastatin, atau kombinasi itrakonazol dengan alfazosin, dabigatran, nisoldipin, salmeterol, simvastatin dan topotekan.

d. **echinokandin:** *terbinafin*, *flusitosin*, *kaspofungin*, *anidulafungin* dan *mikafungin*.

Echinokandin adalah lipopeptida siklik dengan inti heksapeptida dan aktif terhadap jenis-jenis *Candida* dan *Aspergillus*

Bennet JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med*, 2006, 355:1154-1159.

Mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan sintesis *glikan* di dinding sel fungi dan menurunkan kekuatan strukturnya sehingga mengakibatkan instabilitas osmolitas dan matinya sel.

Wiederhold and Lewis. The echinocandin antifungals. *Expert Opin Invest Drugs*, 2003, 12:1313-1333.

e. **asam-asam organik:** *asam benzoat*, *salisilat*, *propionat*, *kaprilat* dan *undesilinat*.

f. **lainnya:** *terbinafin*, *flusitosin*, *tolnaftat*, *haloprogin*, *naftifin*, *siklopiroks*, *selensulfida* dan *pirtion*.

Khasiat

Pada hakikatnya semua antimikotika tersebut *berkhasiat fungistatik* pada dosis yang digunakan. Pengecualian adalah **itrakonazol** dan **terbinafin**, yang *bekerja fungisid*. Pada dosis tinggi **amfoterisin** dan **nistatin** juga dapat *berkhasiat fungisid*.

Nistatin dan **amfoterisin B** sering kali digunakan dalam kombinasi dengan tetrasiklin untuk menghindari timbulnya *candidiasis usus*.

Penggunaan

Antimikotika terutama digunakan pada **mycosis permukaan** atau **setempat (topikal)**. Pada **mycosis umum (sistemik)** yang meliputi organ dalam (*misalnya candidiasis, actinomycosis dan aspergillois*), sejumlah obat (juga) digunakan secara **sistemis**, yakni **per oral**. Begitu pula lazimnya pada infeksi di tubuh dan *pityriasis versicolor* yang luas (*tinea corporis*), juga pada infeksi jamur di kepala dan mycosis kuku.

Antimikotika oral yang digunakan meliputi a.l. *griseofulvin*, *ketokonazol*, *itrakonazol*, *flukonazol*, *terbinafin* dan *flusitosin*. **Ketoko-**

nazol tidak dianjurkan berhubung risiko necrosis hati yang dapat timbul dengan akut. *Itrakonazol* dianjurkan pada infeksi *Pityrosporum* dan pada candidiasis, juga flukonazol. **Griseofulvin** dan **terbinafin** dapat digunakan terhadap *tinea capitis* pada anak-anak. Untuk penggunaan **setempat di dalam usus** tersedia *amfoterisin B* dan *nistatin* yang buruk absorpsinya.

Terhadap infeksi **kuku** pada jari-jari kaki dan tangan (*onychomycosis*) khusus digunakan obat yang ditimbun dalam lapisan tanduk (*stratum corneum*), yakni *griseofulvin*, *ketokonazol*, *itrakonazol* dan *terbinafin*.

FUNGI PATOGEN

Infeksi jamur pada manusia berlangsung melalui sporanya dan dapat dibagi dalam *mycosis umum* dan *mycosis permukaan*.

1. **Mycosis umum (sistemik)** Pada infeksi umum, jamur atau ragi tersebar di tubuh atau mengakibatkan infeksi dalam organ tubuh, yang kadang-kadang dapat membahayakan jiwa, terutama penderita yang daya tahan imunnya menurun akibat misalnya infeksi (AIDS) atau yang menggunakan obat-obat yang menekan daya kekebalan. Contohnya adalah *actinomyces*, *aspergillosis* dan *candidiasis* (infeksi *Candida* dari khusus saluran cerna dan alat pernapasan).
2. **Mycosis permukaan (Tinea)**. Infeksi ini yang jauh lebih sering terjadi, terbatas pada kulit, rambut, kuku dan mukosa. Infeksi ini mencakup dermatomycosis, candidiasis vaginal, candidiasis mulut dan alat cerna. **Mycosis kulit** juga dinamakan **Tinea** (Lat.= dimakan oleh nge-ngat, "moth-eaten") disusul dengan lokasinya, misalnya **Tinea corporis**, **cruris**, **capitis** dan **pedis**, masing-masing berarti infeksi di tubuh, lipat paha, kepala dan kaki. Penyebabnya sering kali adalah fungi berikut ini:
 - a. *dermatofit* (jamur permukaan) dari suku *Trichophyton* (kulit, rambut,

kuku), *Epidermophyton* (kulit, kuku) dan *Microsporum* (kulit, rambut). Mikroorganisme ini hidup di lapisan tanduk, kuku, serta rambut dan memiliki enzim yang mampu melarutkan *keratin* (bagian utama dari jaringan tanduk). Infeksi berbentuk bercak-bercak melingkar ("ringworm") di kulit dengan batas-batas tajam, yang tertutup dengan sisik atau gelembung kecil. **Dermatofitosis** (*dermatomikosis*) adalah infeksi jamur kronis dari kulit, rambut dan kuku berdasarkan unsur keratinnya. Jamur-jamur ini yang juga dinamakan **fungi "ringworm"**, mengakibatkan antara lain "kutu air", panu, kurap dan kuku kapur.

- b. *Candida albicans* (dahulu disebut *Monilia*) adalah suatu jenis ragi yang sering kali menghinggapinya mukosa mulut, bronchia dan vagina.
- c. *Pityrosporum ovale*, yang berperan pada ketombe dan *Malassezia furfur*, penyebab panu.

Beberapa dermatomikosis dan pengobatannya

Di bawah ini diuraikan beberapa jenis dermatomikosis yang paling sering ditemukan dan cara pengobatannya.

1. Kutu air (*athlete's foot*, *Tinea pedis*)

Kutu air disebabkan oleh jenis *Trichophyton* dan merupakan dermatomikosis yang paling banyak terdapat.

Gejalanya berupa gatal-gatal di antara jari kaki, kemudian terbentuk gelembung yang lalu pecah dan mengeluarkan cairan. Kulit menjadi lunak (*macerasi*) dan terkelupas, sehingga membuka peluang bagi infeksi sekunder oleh kuman. Penyebarannya melalui penggunaan bersama kamar mandi dan ruang ganti pakaian umum sedangkan sumber infeksi adalah serpihan kulit yang terkelupas. *Pengobatan* dengan krem **mikonazol** atau **Ung. Whitfield** (benzoat 5%, salisilat 5% dalam lanolin-vaselina). Untuk kasus-kasus sulit dapat digunakan **griseofulvin** atau **ketokonazol** per oral.

2. Kuku kapur (*'ram's horn nail', onychomycosis*)

Kuku kapur bercirikan kuku menebal, mengeras, regas dan mudah patah, berwarna keputih-putihan dan adakalanya tidak lurus. Infeksi ini sering kali menular dari kuku ke kuku. Para lansia lebih sering mendapatkan infeksi jamur ini, terlebih pula bila sirkulasi darah di jari-jari kaki kurang baik. Bila seluruh kuku sudah terinfeksi, dokter dapat mencabutnya dan disusul pengobatan dengan **terbinafin**: oral 1 dd 250 mg atau **itraconazol**. Dahulu sering kali digunakan **griseofulvin** peroral, tetapi pada mycosis kuku jempol kaki tidak begitu ampuh. Karena sukar sekali disembuhkan, tetapi membutuhkan waktu yang lama, minimal 6-12 bulan dan infeksi selalu bisa kambuh lagi.

Walaupun gangguan ini lebih merupakan masalah kosmetik (terutama kuku jari kaki), tetapi kuku kapur dapat merupakan pintu masuk (*porte d'entrée*) bagi infeksi lain, terutama pasien diabetes dan yang daya tahan-nya terganggu harus waspada.

3. Panu (*pityriasis versicolor*)

Infeksi permukaan ini banyak terjadi di Indonesia dan daerah tropik. Infeksi berupa bercak-bercak putih kecokelatan-merah di tengkuk, dada, punggung dan lengan. Terutama hipopigmentasi di muka merupakan suatu masalah kosmetik. Penyebabnya adalah *Malassezia furfur*, suatu jamur yang terdiri dari kelompok sel dengan hyphen pendek. Pengobatan dapat dilakukan dengan mengoleskan bercak-bercak dengan larutan **salisilat 5-10%** dalam spiritus dilutur atau **krem mikonazol/ketokonazol** selama 2-3 minggu atau **terbinafin**. Untuk kasus-kasus yang resisten dapat digunakan itraconazol 2 dd 100 mg selama 1 minggu. Walaupun terapi berhasil, tetapi repigmentasi baru timbul setelah beberapa bulan.

4. Ketombe (*dandruff, pityriasis capitis*)

Ketombe bercirikan terlepasnya serpih-serpih berlebihan dari kulit kepala yang biasanya disertai gatal-gatal. Menurut perkiraan, penyerpihan meningkat disebabkan oleh *Pityrosporum ovale*. Penghuni normal kulit kepala ini sangat meningkat jumlahnya

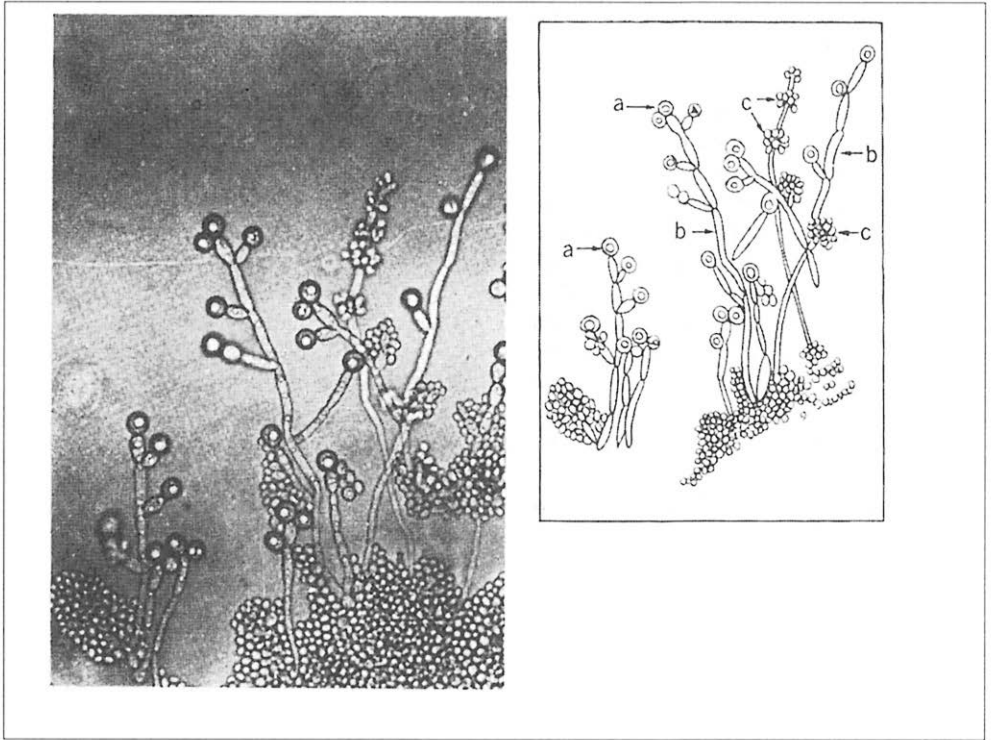
dan menstimulir pembentukan *lipase*. Trigliserida dirombak olehnya menjadi **asam-asam lemak**, yang merangsang kulit dan mengakibatkan *hiperproliferasi sel-sel epidermisnya*. Akibatnya keratosit dilepaskan lebih pesat, keratin mati yang melekat satu pada yang lain, lalu dilepaskan sebagai gumpalan-gumpalan serpih dan tidak berangsur-angsur satu demi satu seperti pada keadaan normal. Ketombe umumnya dianggap sebagai bentuk ringan dari *eczema seborois*. Tidak diketahui mengapa orang-orang tertentu dihinggapi ketombe dan orang lain tidak. Sebagai faktor penyebab disebut keadaan sistem imun lemah, yang pada orang peka menimbulkan reaksi kulit abnormal terhadap *Pityrosporum*. Selain itu, peningkatan derajat asam dan kadar lemak dari kulit, susunan lemak dan stres turut menyebabkan perubahan fungsi tersebut menjadi patogen.

Pengobatan dapat dilakukan dengan sampo yang mengandung selensulfida 2,5%, seng-pirithion 2% dan piroctone olamine (*octopirox*). Pada kasus hebat (*eczema seborois*), dianjurkan gel ketokonazol 2%. Di samping itu juga digunakan zat-zat yang berkhasiat menghambat pembelahan sel (*mitosis*), misalnya **ter** (juga berkhasiat anti radang). **Selensulfida** juga berkhasiat *antimitotik* dan merintanginya keluaranya palit berlebihan dari kelenjar talg.

5. Candidiasis

Candida albicans (nama lama *Monilia*) adalah jamur yang terdiri dari sel-sel oval seperti ragi dan sel-sel yang memanjang sambung-menyambung merupakan *hyphae* dan disebut *pseudomycelium*. Jamur ini adalah bagian dari flora normal (*komensal*) selaput lendir pada saluran pernapasan, saluran cerna dan vagina.

a. *Candidiasis mulut*. Infeksi di mulut bergejala luka perih dan bercak-bercak putih pada mukosa mulut serta lidah, yang dapat menjalar ke tenggorok dan *oesophagus*. Ciri lainnya berupa *cheilitis* (radang di sudut-sudut mulut). Infeksi ini sering kali terjadi akibat penggunaan antibiotika berspektrum luas, kortikosteroida dan sitostatika, selama terapi ra-



Gambar 6-2: *Candida albicans*.

diasi, leukemia dan pada bayi yang baru dilahirkan, juga pada pasien AIDS dengan daya tahan lemah ($CD4+ < 300 \text{ mm}^3$). Diagnosis dapat dilakukan dengan preparat KOH.

Pengobatan efektif dapat dilakukan dengan **flukonazol** oral. Pilihan kedua adalah **itrakonazol** dan **ketokonazol** oral dan pilihan ketiga berupa pengobatan lokal (suspensi **nystatin**, tablet hisap **amfoterisin**). Pada pasien AIDS tidak jarang terjadi resistensi akibat profilaksis jangka panjang dengan antimikotika. Dalam hal ini dosis perlu dinaikkan atau digunakan kombinasi dari 2 antimikotika (baru). Resistensi dapat dicegah dengan cara pengobatan intermiten.

- b. *Candidiasis usus*. Candidiasis di usus bergejala diare, nyeri perut, obstipasi atau terbentuknya banyak gas. Ditemukannya *Candida* dalam jumlah banyak di sa-

luran cerna dapat diakibatkan oleh penggunaan antibiotika *broad-spectrum*, yang mengubah susunan normal dari flora kuman. Selain faktor-faktor tersebut di atas, penyakit diabetes juga dapat menunjang terjadinya infeksi.

- c. *Candidiasis vagina (vaginitis)*. Infeksi paling umum pada alat kelamin wanita bergejala iritasi, keputihan, gatal-gatal dan rasa terbakar. Gatal-gatal dapat merupakan gejala dari penyakit kelamin lain (*trichomonas*, *chlamydia*, *gonore*, atau *herpes*). Di samping faktor-faktor tersebut di atas, kehamilan, hygiene yang tidak memadai, penggunaan antibiotika berspektrum luas dan pil antihamil membantu terjadinya infeksi. *Pengobatan* dapat dilakukan dengan senyawa imidazol **mikonazol**, **klotrimazol** dan **ketokonazol** dalam bentuk *ovula* (supp. vaginal) selama 2-6 malam. Sama efektifnya adalah

penggunaan oral dari *ketokonazol*, *itra-konazol* dan *flukonazol* sebagai single dose atau 2 doses dengan jarak waktu 8 jam. Pasangan penderita perlu diobati karena biasanya juga dihindangi infeksi yang sama. Pada kandidiasis yang *terus-menerus kambuh*, terapi harus dilanjutkan untuk rentang waktu panjang (lokal atau oral) untuk memusnahkan semua spora secara intermitten. Misalnya 6 malam ovula, 2 minggu istirahat, 6 malam lagi ovula, 2 minggu istirahat dan seterusnya selama 3 - 6 bulan.

- d. **Candidiasis kulit.** Terutama timbul pada bagian tubuh yang lembap dan hangat, misalnya ketiak dan lipatan paha. Infeksi kebanyakan terdapat pada orang gemuk dan penderita diabetes. Gejalanya berupa kulit memerah dan mengeluarkan cairan. *Pengobatan* dapat dilakukan dengan **krem mikonazol** atau **ketokonazol**.
- e. **Sistemik.** Pada dekade terakhir semakin banyak timbul *candidiasis sistemik (umum)* yang bercirikan rasa penat dan lemah, kelelahan kronis, disertai perasaan mengantuk, lemah ingatan, nyeri otot dan persendian. Pada sindroma ini, karena berbagai sebab *Candida* menjadi ganas. Setelah menembus mukosa usus, ragi ini melalui sirkulasi darah menyebar ke semua organ, jaringan ikat dan sebagainya. *Diagnosis* ragi tidak dapat dilakukan dengan tes KOH, tetapi secara mikroskopis dengan teknik pewarnaan dari preparat darah. Cara ini tidak sempurna, oleh karena itu timbul keluhan bahwa sering kali tidak dikenali sebagai kandidiasis umum dan tidak diobati semestinya. Cara deteksi secara umum adalah penelitian darah dengan **mikroskop fase-contrast**, di mana ragi tampak jelas sebagai butir-butir kecil. *Pengobatan* infeksi (parah) dapat dilakukan sistemik dengan **keto-konazol** atau **itrakonazol**, ditunjang dengan **diet ketat** untuk menghambat perbanyakannya ragi, terutama gula dan produk-produk yang mengandung ragi dan jamur (roti, kue, sampinyon, tempe, oncom) perlu dihindari, begitu juga buah-

buahan manis, alkohol, susu dan daging babi. **Obat alternatif** yang mulai banyak digunakan adalah **asam kaprilat** (*caprylic acid*, $C_7H_{15}COOH$) dengan dosis 2 dd 680 mg selama minimal 1 tahun. Asam lemak yang terkandung dalam minyak kelapa ini berkhasiat merusak membran *Candida*.

MONOGRAFI

1. ANTIBIOTIKA ANTIMIKOTIK

1a. Griseofulvin: *Fulcin*, *Griseofort*

Griseofulvin dihasilkan oleh *Penicillium griseofulvum* dan pada penggunaan oral **berkhasiat fungistatik** terhadap banyak dermatofit. Tetapi zat ini tidak aktif terhadap *Candida*, *Pityriasis versicolor*, ragi dan bakteri. Mekanisme kerjanya diperkirakan melalui penghambatan sintesis RNA (sama seperti kolkisin). *Resorpsinya* di usus kurang baik, karena sukar sekali melarut, tetapi dapat diperbaiki dengan menggunakan serbuk yang sangat halus (*microfine*) atau diminum bersamaan dengan makanan berlemak. Sebagian besar dikeluarkan lewat feses dalam keadaan utuh. Bagian yang diserap akan mendifusi ke dalam lapisan tanduk (keratin) dari kulit (*stratum corneum*), kuku dan akar rambut. Oleh karena itu griseofulvin efektif untuk pengobatan infeksi kulit dan kuku yang menahun, meskipun penyembuhannya berlangsung sangat lambat, yaitu lebih kurang 2-3 bulan, bahkan membutuhkan satu tahun untuk menyembuhkan infeksi kuku. Hal ini disebabkan waktu penyembuhan tergantung pada jangka waktu penggantian jaringan yang terinfeksi oleh jaringan baru. *Efek sampingnya* ringan, jarang terjadi dan berupa sakit kepala, gatal-gatal (*urtikaria*) dan kepekaan terhadap cahaya (*fotosensitasi*), juga gangguan hati. Griseofulvin mengurangi aktivitas antikoagulasi (*Warfarin*) dan memperkuat daya kerja alkohol.

Kehamilan. Tidak boleh diberikan pada wanita hamil, karena risiko teratogen dan keguguran. Zat ini dapat mengganggu pembentukan kromosom pada waktu pembelahan sel.

Dosis: oral 4 dd 125 mg serbuk microfine (1-5 mikron) atau sekaligus 500 mg p.c.

1b. Amfoterisin B : *Talsutin, Fungizone.

Amfoterisin B dihasilkan oleh *Streptomyces nodosus* bersama dengan derivatnya, yaitu **amfoterisin A** yang kurang aktif. Zat ini termasuk kelompok **antibiotika polyen**, karena rumus banggunya mengandung banyak ikatan tak-jenuh (*poly* = banyak, *-en* = akhiran untuk zat tak-jenuh), seperti juga nistatin dan pimarisin. Spektrum kerja dan penggunaannya mirip nistatin.

Zat ini (1959) digunakan sebagai obat sistemik (oral dan i.v. sebagai infus) pilihan pertama yang efektif terhadap infeksi jamur invasif (*aspergilosis*) dan selama 4½ dekade dianggap sebagai "golden standard" untuk terapi antifungal, karena pada saat itu belum ditemukan obat-obat alternatif (senyawa azol dan echinocandin) yang lebih ampuh.

Mekanisme kerja. Zat polyen ini mengikat ergosterol dalam membran sel jamur dan membentuk pori-pori yang menyebabkan bahan-bahan esensial dari sel jamur merembas keluar. Amfoterisin memiliki toksisitas selektif, karena dalam sel manusia sterol utamanya adalah kolesterol dan bukannya ergosterol. Penggunaannya semakin meluas bagi penderita infeksi jamur sistemik dengan daya tahan tubuh yang lemah (*immuno-compromised patients*).

Efek samping terpenting adalah toksisitasnya (demam, merinding) dan terutama gangguan fungsi ginjal (nefrotoksik; gagal ginjal), yang membatasi dosis dan lamanya penggunaan. Untuk mengurangi nefrotoksitas, telah dikembangkan formulasi yang dikaitkan dengan lipida, yaitu *amfoterisin B liposomal* (LamB, *Ambisome*), kompleks lipida dari amfoterisin B (ABLC, *Abelcet*) dan dispersi koloidal dari amfoterisin B (ABCD). Ternyata bahwa efektivitas dari formulasi baru ini tidak jauh berbeda dengan amfoterisin B konvensional walaupun nefrotoksitasnya jelas berkurang.^{16,17}

Dosis: oral maks. 1-1,5 mg/kg/hari amfoterisin B koloidal.

* *Talsutin* vaginal tab = amfoterisin B 50 mg + tetrasiklin 100 mg .

1c. Nistatin: *Mycostatin*, **Flagystatin*, **Naxogin complex*

Nistatin berasal dari *Streptomyces noursei* yang namanya diambil dari New York State Department of Health (1951) dan memiliki struktur kimia yang menyerupai amfoterisin B. Resorpsinya di usus praktis tidak terjadi, begitu pula tidak diserap oleh kulit atau mukosa. Sering kali zat ini digunakan pada candidiasis usus atau untuk mencegahnya pada terapi dengan antibiotika berspektrum luas yang buruk resorpsinya (tetrasiklin) atau sewaktu terapi dengan kortikosteroida, juga pada candidiasis mulut (*stomatitis*) atau vagina (*vaginitis*). Lokal digunakan sebagai salep atau krem tetapi berhubung dengan toksisitasnya tidak digunakan secara parenteral.

Efek sampingnya pada penggunaan oral berupa mual dan muntah. Zat ini dapat digunakan pada waktu hamil.

Dosis: oral 3 dd 0,5-1 MU (1 juta unit); vaginal: selama 14 hari 1 tablet dari 100.000 U; salep atau bedak tabur dengan 100.000 U/g 2-3 kali sehari. 1 mg nistatin= 3.000 U.

2. SENYAWA IMIDAZOL

Pada umumnya senyawa imidazol merupakan pilihan pertama pada infeksi kulit akibat jamur. Berkhasiat *fungistatik*, memiliki spektrum anti-fungal luas dan pada dosis tinggi bekerja *fungisid*. Zat-zat ini menghambat sintesis sterol di membran sel fungi dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding sel yang membuatnya rentan terhadap tekanan osmotik. Terutama digunakan secara lokal terhadap dermatofit dan Candida; ketokonazol juga per oral, tetapi bersifat toksik bagi hati.

Senyawa-senyawa turunan imidazol, misalnya mikonazol, dapat memengaruhi metabolisme senyawa kumarin (*warfarin*) melalui blokade enzim CYP2C9 dengan akibat meningkatnya kadar plasma dari antikoagulan. Hal ini sudah diuraikan dengan jelas untuk penggunaan per oral maupun per vaginal, tetapi ternyata bahwa penggunaan

topikal setelah absorpsi melalui kulit juga dapat mengakibatkan interaksi demikian. Oleh karena itu pasien yang menggunakan antikoagulan harus waspada terhadap interaksi demikian yang hanya timbul pada absorpsi sistemik dari obat antimikotik.

Ref.

1. Interacties tussen cumarinederivaten en antimycotica. Ook mogelijk bij cutaan gebruik van antimycotica; Ned Tijdschr Geneesk 2013; 1157:a5317
2. Broos N, et al.; Interaction between topical miconazole and coumarins. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66:1171-2

2a. Mikonazol: *Daktarin, Gyno-Daktarin, Monistat*

Derivat imidazol ini (1971) berkhasiat *fungisid* kuat dengan spektrum kerja lebar sekali; lebih aktif dan efektif terhadap dermatofit biasa dan *Candida* daripada fungistatika lainnya, tetapi kurang berkhasiat terhadap *Aspergillus*. Zat ini juga bekerja **bakterisid** pada dosis terapi terhadap sejumlah kuman *Gram-positif*, kecuali basil-basil *Döderlein* yang terdapat dalam vagina. *Resorpsi* dari usus hanya ringan dengan BA $\pm 25\%$, maka mikonazol terutama digunakan untuk mengobati infeksi kulit dan kuku. Penggunaannya juga sebagai krem/tablet vaginal yang dapat digunakan oleh wanita hamil.

Efek sampingnya berupa iritasi, reaksi alergi dan rasa terbakar di kulit. Mikonazol dan juga ketokonazol meningkatkan daya kerja antikoagulan warfarin.

Dosis: infeksi kulit 1-2 dd salep 2% (garam nitrat) selama 3-5 minggu, infeksi kuku 1-2 dd tngtur 2% selama 8 bulan atau lebih. Krem vaginal 2% (*Gyno-Daktarin*) malam hari selama 2 minggu.

* **Isokonazol** (*Travogen*) adalah isomer dari mikonazol dengan khasiat dan penggunaan yang sama. Zat ini terutama digunakan untuk kandidiasis vagina (keputihan) dalam bentuk krem 1% dan dosis tunggal tablet vaginal dari 600 mg malam hari.

* **Ekonazol** (*Pevaryl*) adalah derivat mikonazol, pada mana satu dari 4 atom klor digan-

ti oleh atom H (1974). Spektrum kerjanya kurang lebih sama, hanya lebih aktif terhadap *Aspergillus*. Zat ini terutama digunakan pada kandidiasis dengan dosis malam hari 1 ovula selama 3 hari; pada infeksi kulit: salep atau serbuk 1%. Ekonazol dapat digunakan pada waktu hamil.

2b. Ketokonazol: *Nizoral, Nizoral-SS*

Ketokonazol adalah fungistatikum imidazol pertama yang digunakan per oral (1981). Spektrum kerjanya mirip dengan mikonazol dan meliputi banyak fungi patogen (ragi, dermatofit, termasuk *Pityrosporum ovale*). Zat ini digunakan pada infeksi jamur sistemik yang parah dan kronis; secara lokal pada gangguan ketombe hebat. Tetapi tidak efektif terhadap infeksi oleh *Aspergillus*. *Resorpsi* dari lambung-usus praktis lengkap pada pH di bawah 3, tetapi mengalami *first pass effect* yang besar. PP-nya tinggi, rata-rata 90%, sedangkan plasma- $t_{1/2}$ -nya bersifat bifasik 2 dan 8 jam. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit tidak aktif; ekskresi terutama melalui empedu dan feses. Penetrasinya ke dalam CCS hanya ringan.

Efek sampingnya berupa gangguan alat cerna (mual, muntah, diare) nyeri kepala, pusing, gatal-gatal dan exanthema. Yang lebih serius adalah **hepatotoksitasnya**, yang dapat mengakibatkan *hepatitis* pada 1 per 2.000-10.000 pasien, terutama bila digunakan lebih dari 14 hari. Oleh karena itu dianjurkan memantau fungsi hati setiap 14 hari pada pasien-pasien tertentu.

Pada dosis tinggi (lebih dari 600 mg sehari) ketokonazol dapat menghambat sintesis hormon testosteron, yang mengakibatkan terganggunya produksi sperma dan impotensi. Oleh karena itu dianjurkan untuk menggunakan antimikotika lain, kecuali dalam kasus tertentu. Resistensi belum dilaporkan. *Wanita hamil dan yang menyusui* tidak dianjurkan menggunakan obat ini. *Dosis*: oral 1 kali sehari 200 mg pada waktu makan sampai 7 hari setelah gejala hilang, bila perlu maksimal 400 mg sehari; anak-anak 3 mg/kg berat badan. Antasida, antikolinergika dan H_2 -blockers meningkatkan pH lambung, oleh karena itu menurunkan absorpsinya, maka penggunaannya harus 2 jam setelah pembe-

rian ketokonazol. Pada vaginitis *Candida*: oral 2 dd 200 mg untuk 5 hari.

2c. Klotrimazol: *Canesten, *Baycuten-N, Gyne/Lotremim*

Derivat imidazol ini (1973) memiliki spektrum fungistatik yang relatif lebih sempit daripada mikonazol. Pada konsentrasi tinggi zat ini juga berdaya **bakteriostatik** terhadap kuman Gram-positif. Pada vaginitis *Candida*: malam hari tablet vaginal 200 mg selama 3 hari atau *single dose* 1 tablet vaginal dari 500 mg; pada infeksi kulit (panu): krem atau lotion 1% dengan catatan jangan dikenakan pada selaput lendir atau mata. Klotrimazol dapat digunakan pada waktu hamil.

Dosis: krem atau spray 1% 2x sehari selama minimal 3-4 minggu.

* **Bifonazol** (*Mycospor*) adalah derivat imidazol (1983) yang berkhasiat terhadap beberapa jenis jamur (a.l. *Malassezia furfur*, penyebab panu) dan ragi (jenis-jenis *Candida*) yang patogen bagi manusia, serta terhadap beberapa kuman Gram-positif. Resorpsinya lemah, sedangkan daya kerjanya berlangsung ± 48 jam. Wanita hamil dapat menggunakan bifonazol sebagai obat luar. *Dosis:* mycosis kaki krem 1%, diolesi malam hari; candidiasis permukaan selama 4 minggu.

3. DERIVAT TRIAZOL

Strukturinya mirip dengan imidazol, tetapi aktivitas antifungalnya lebih luas. Mekanisme kerjanya juga menghambat sintesis ergosterol.

Wanita hamil tidak dianjurkan minum obat-obat ini, karena pada hewan ternyata memberikan efek buruk bagi janin.

Efek sampingnya yang utama berupa gangguan lambung-usus, sakit kepala dan pusing-pusing, gangguan haid dan reaksi alergi kulit. Pada penggunaan lebih lama dari 1 bulan dilaporkan kasus rontok rambut dan kerusakan hati.

3a. Itrakonazol: *Sporanox, Trisporal*

Sama dengan ketokonazol derivat triazol ini (1988) juga digunakan per oral tetapi lebih sedikit efek sampingnya, misalnya gangguan fungsi hati dan ginjal. Zat ini berkhasiat

fungisid luas terhadap dermatofit dan ragi patogen, juga terhadap *Aspergillus*, berlainan dengan senyawa imidazol dan flukonazol. Itrakonazol menghambat metabolisme dari antihistaminika long-acting **terfenadin** dan **astemizol**, maka jangan digunakan bersamaan waktu untuk menghindari timbulnya gangguan *ritme jantung*.

Dosis: pada vaginitis *Candida* satu kali sehari 200 mg selama 3 hari.

* **Posakonazol** (*Noxafil*)

Senyawa sintetik ini adalah analog struktural dari itrakonazol dan memiliki khasiat antifungal broad-spektrum yang juga sama.

3b. Flukonazol: *Diffucan.*

Derivat difluortriazol ini (1988) memiliki sifat farmakologi baru. Efektif terhadap candidiasis mulut, kerongkongan dan vagina. *Resorpsinya* dari saluran pencernaan baik dan cepat, dengan BA $\pm 90\%$, PP-nya $\pm 12\%$ dan mudah sekali merembas ke CCS. Plasma- $t_{1/2}$ -nya ± 30 jam. Zat ini hanya sedikit dimetabolisir; ekskresinya lewat urin dan 80% dalam bentuk utuh.

Efek sampingnya umum. Berlainan dengan ketokonazol, senyawa ini tidak hepatotoksik dan tidak menekan sintesis steroid adrenal. Harus waspada bila ada gangguan fungsi ginjal.

Dosis: candidiasis mulut 1 dd 50-100 mg selama 1-2 minggu, candidiasis vaginal 150 mg sebagai dosis tunggal. Pada candidiasis sistemik, permulaan 400 mg, lalu 1 dd 200-400 mg.

3c. Vorikonazol : *Vfend*

Derivat trifluortriazol ini (2002) berspektrum antifungal luas. Resorpsinya cepat setelah pemberian per oral dan puncak kadar plasma sudah tercapai dalam waktu 2 jam. Memiliki BA baik (96%) dengan $t_{1/2}$ 6-9 jam, sehingga pemberian dosis 2 kali sehari sudah mencukupi.

Zat ini adalah antifungal pertama yang efektivitasnya terbukti terhadap *aspergillosis serebral*. Juga merupakan antifungal pilihan pertama (terapi standar) terhadap infeksi *Aspergillus* invasif (*aspergilosis*) parah pada penderita yang daya imunnya terganggu.

Efek sampingnya (selewat) terutama terdiri dari gangguan visual, seperti penglihatan kabur, fotofobia dan penglihatan warna yang berubah. Dengan beberapa obat tertentu, misalnya siklosporin, barbiturat dan derivat kumarin dapat terjadi interaksi berbahaya.

Dosis: i.v. 2 dd 4 mg/kg dan oral 2 dd 200 mg.

4. ASAM ORGANIK

4a. Asam salisilat: *Ung. Whitfield.

Asam organik ini berkhasiat *fungisid* terhadap banyak fungi pada konsentrasi 3-6% dalam salep. Di samping itu, zat ini berkhasiat **bakteriostatik** lemah dan **berdaya keratolitik**, yaitu dapat melarutkan lapisan tanduk kulit pada konsentrasi 5-10%. Asam salisilat banyak digunakan dalam sediaan obat luar terhadap infeksi jamur ringan. Sering kali asam ini dikombinasi dengan asam benzoat (salep *Whitfield*) dan belerang (*sulfur precipitatum*) yang keduanya memiliki **kerja fungistatik** maupun **bakteriostatik**. Bila dikombinasi dengan obat lain, misalnya kortikosteroida, asam salisilat meningkatkan penetrasinya ke dalam kulit. Tidak dapat dikombinasi dengan sengoksida karena akan terbentuk garam sengsalisilat yang tidak aktif.

4b. Asam benzoat (F.I.):

Asam ini dan ester hidroksinya dalam konsentrasi 0,1% berkhasiat **fungistatik** dan **bakteriostatik** lemah. Biasanya zat ini digunakan bersamaan dengan *asam salisilat*, juga sebagai **zat pengawet** untuk bahan makanan, minuman (0,5-1 mg/ml) dan krem (1-5 mg/ml), sebagai asam maupun esternya *Nipagin* dan *Nipazol*. Daya pengawetnya hanya efektif pada pH di bawah 5.

* Ung Whitfield terdiri dari 5% asam benzoat (sebagai *fungistatik*) dan 5% asam salisilat (*keratolitik*) dengan perbandingan 2:1 (6:3%) dalam lanolin-vaselin ana 90%. Khusus digunakan terhadap *tinea pedis*.

* *Nipagin*= metiloksibenzoat; *Nipazol* = propiloksibenzoat.

4c. Asam undesilenat (*Desenex*)

Asam lemak ini berwarna kuning dengan baunya yang khas tengik. Berkhasiat

fungistatik terhadap banyak dermatofit dan terutama digunakan terhadap kutu air (*tinea pedis*) dalam konsentrasi 5-10%. Kegiatannya paling kuat dalam lingkungan asam. Garam sengnya digunakan untuk maksud yang sama, dengan keuntungan bekerja **adstringens** dan **antiradang** lemah.

4d. **Asam lemak lainnya: asam propionat** dan **asam kaprilat** juga bersifat **bakteriostatik**, sama dengan keringat manusia yang mengandung asam-asam lemak tertentu. Asam kaprilat digunakan per oral pada candidiasis sistemik.

Sediaan: tingtur 5%, salep dan serbuk: asam kaprilat 5% + sengundesilenat 20%.

5. ECHINOKANDIN

5a. Flusitosin: *Ancobon*

Derivat fluorpirimidon ini (1972) dalam sel jamur diubah menjadi 5-FU (*fluorourasil*) suatu antagonis pirimidin, yang melalui perintangannya pembentukan RNA mengacaukan sintesis protein. Tergantung dari kadarnya dapat bekerja fungistatik atau fungisid. Terutama aktif terhadap infeksi sistemik oleh *Cryptococcus* dan *Candida*. Karena cepat timbul resistensi biasanya digunakan bersamaan dengan amfoterisin-B (sinergi) terhadap infeksi sistemik parah, seperti *septicaemia*, *endocarditis*, infeksi paru, saluran kemih dan meningitis.

Efek sampingnya yang umum adalah mual, muntah dan diare. Kadang-kadang timbul efek samping yang lebih parah a.l. penekanan sumsum tulang, leukopenia dan trombositopenia.

Dosis: terkombinasi dengan amfoterisin B, anak-anak dan dewasa oral 25-50 mg per kg berat badan sehari, pada candidiasis saluran kemih 100 mg/kg.

5b. Terbinafin: *Lamisil*.

Derivat naftilamin ini (1991) bekerja **fungisid**, a.l. terhadap *Malassezia furfur*, penyebab panu, juga bekerja **fungistatik** terhadap *Candida*. Zat ini digunakan lebih banyak terhadap kuku kapur (*onychomycosis*) daripada **griseofulvin**, karena efeknya lebih kuat dan waktu pengobatannya lebih singkat.¹⁴

Zat ini juga digunakan sebagai obat luar (krem 1%) untuk mengobati panu dan *Tinea capitis* pada anak-anak. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan biosintesis ergosterol di membran sel akibat penghambatan enzim (bukan sitokrom P 450), yang mengakibatkan sel mati.

Efek sampingnya pada penggunaan oral adalah gangguan saluran cerna, seperti perasaan mual dan diare. Belum ada data cukup mengenai penggunaannya oleh wanita hamil.

Dosis: oral 1-2 dd 250 mg dan per kutan 1-2 dd krem 10 mg/g.

5c. Anidulafungin: *Ecalta, Eraxis*

Berbentuk serbuk untuk infus i.v. 100 mg. Adalah lipopeptida semi-sintetik (*echinocandin*) dari hasil fermentasi *Aspergillus nidulans*, menghambat sintesis dari *glukan synthetase*, sehingga menghambat pembentukan dinding sel jamur.

Bekerja fungisid terhadap jenis-jenis *Candida* dan *Aspergillus fumigatus*. Ekskresi melalui feses; $t_{1/2}$ -nya 40-50 jam.

Efek sampingnya sering kali diare, mual dan muntah, juga sakit kepala, gangguan kulit, hipokaliemia dan hipertensi.

Dosis: infus i.v. 200 mg pada hari pertama, lalu 100 mg sehari selama 14 hari.

5d. Caspofungine: *Cancidas*

Merupakan lipopeptida semisintetik, sama seperti anidulafungin dari kelompok echinocandin. Mekanisme kerja dan indikasinya sama seperti anidulafungin, yaitu menghambat pembentukan dinding sel jamur dan ragi. Bekerja fungisid terhadap *Candida* dan *Aspergillus*. PP-nya $\pm 97\%$, ekskresi melalui urin (41%) dan via feses (34%). $t_{1/2}$ -nya ± 45 jam.

Digunakan terhadap candidiasis dan aspergillosis invasif, bila antimikotika lain (amfotericin B, itrakonazol) kurang efektif atau tidak cocok bagi pasien.

Efek sampingnya sering kali (1-10%) demam, sakit kepala, mual, muntah, diare dan gangguan kulit.

Dosis: infus i.v. 70 mg pada hari pertama, kemudian 50 mg sehari.

5e. Micafungin: *Mycamine*^{14a}

Semi-sintetik echinokandin yang dapat melarut dalam air ini diperoleh dari jamur *Coleophoma empedri*.

Digunakan untuk pengobatan dan profilaksis terhadap infeksi Candidiasis sistemik dan candidiasis oesofagus.

Dosis: i.v. 100 mg sehari.

6. LAINNYA

6a. Siklopiroks: *Batrafen, Loprox*

Senyawa hidroksipiridon ini (1993) berspektrum luas dan berkhasiat **fungisid** terhadap antara lain *Candida albicans* dan *Trichophyton rubrum*, **fungistatik** terhadap *Malassezia furfur* (panu), juga **bakteriostatik** lemah. Walaupun struktur kimianya berbeda dengan zat-zat imidazol, tetapi mekanisme kerjanya diperkirakan sama, yaitu terhadap membran plasma dari sel jamur. Mungkin juga mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan transpor dari asam-asam amino dan ion-ion melalui membran sel. Daya kerjanya diperkuat bila dibuat ester dengan olamin. Siklopiroks khusus digunakan pada kulit.

Dosis: 2 kali sehari sebagai krem 1% selama 2-4 minggu.

6b. Tolnaftat: **Naftate*.

Tolnaftat berkhasiat **fungistatik** terhadap banyak dermatofit, antara lain penyebab panu, tetapi tidak efektif terhadap *Candida*.

**Naftate* : salep tolnaftat 2% + heksaklorofen 0,5%.

6c. Haloprogin: **Polik*

Haloprogin berkhasiat **fungisid** terhadap berbagai jenis Epidermofiton, Pityrosporum, Trichophyton dan *Candida*. Kadang-kadang terjadi sensitasi dengan timbulnya gatal-gatal, perasaan terbakar dan iritasi kulit. Zat ini digunakan sebagai krem atau larutan 1% terhadap panu dan terutama kutu air (*Tinea pedis*) dengan persentase penyembuhan $\pm 80\%$, sama dengan tolnaftat.

6d. Naftifin: *Exoderil*

Senyawa alilamin ini digunakan sebagai krem 1% terhadap a.l. panu dan infeksi kuku.

DAFTAR PUSTAKA

- 14a. Fritz et al. Micafungin for the prophylaxis and treatment of Candida infections. *Expert Rev Anti-Infect Ther*; 2008, 6:153-162
14. Kosakai N. et al. Illustrated Laboratory Techniques. Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1969.
15. Oude Lashof AML en Kullberg BJ. Amphotericine B: het einde van een tijdperk. *NTvG* 2004;148:1665-8.
16. Barrett JP et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin.Ther* 2003; 25:1295-320.
17. Wout JW van 't et al. Nieuwe ontwikkelingen in de antifungale therapie: fluconazol, itraconazol, voriconazol, caspofungine. *NTvG* 2004; 148:1679-84.
18. Denning DW. Echinocandins: a new class of antifungal. *J. Antimicrob. Chemother* 2002; 49:889-91.

VIRUSTATIKA

Virus (Sansk. *visham* = racun) adalah mikroorganisme hidup yang terkecil (besarnya 20-300 mikron), kecuali *prion*, yaitu virus penyebab *penyakit-sapi gila BSE* dan *p. Creutzfeldt-Jakob* yang kurang lebih 100 kali lebih kecil. Virus hanya dapat dilihat dengan *mikroskop-elektron* (dengan pembesaran maksimal 200.000 kali) dan tidak dengan mikroskop biasa (dengan pembesaran maksimal 4.000 kali). Di luar tubuh manusia, sering kali virus berbentuk kristal tanpa tanda hidup, sangat ulet, tahan asam dan basa, serta resisten terhadap suhu rendah atau tinggi sekali. Jika keadaan lingkungannya membaik —seperti di dalam tubuh manusia atau hewan— kristal tersebut ‘bernyawa’ lagi dan mampu memperbanyak diri.

Virus adalah jasad biologis, *bukan hewan, bukan tanaman*, tanpa struktur sel dan tidak berdaya untuk hidup dan memperbanyak diri secara mandiri. Mikroorganisme ini harus menggunakan sistem enzim dari sel tuan-rumah untuk sintesis asam nukleat, protein dan berkembang biak. Oleh metabolisme sel tuan rumah, maka sulit sekali untuk membuat obat-obat dengan toksisitas selektif untuk virus tanpa merugikan sel tuan rumah. Oleh karena itu vaksinasi merupakan cara utama untuk mengendalikan infeksi virus (polio, rabies, campak, mumps, rubella).

Disebabkan virus merupakan mikroorganisme yang eksistensinya mutlak tergantung dari proses biosintesis tuan-rumah, maka dahulu diragukan kemungkinan mengembangkan obat-obat antiviral dengan toksisitas selektif. Namun keraguan ini sudah lama terhapus, terutama sejak ± 2 dasawarsa terakhir yakni dengan diketemukan dan dikembangkan virus anti-herpes asiklovir. Senyawa ini merupakan prototype dari sekelompok

zat-zat anti-viral yang di dalam sel di phosphorylated oleh viral kinase, kemudian oleh enzim tuan-rumah menjadi penghambat sintesis DNA dari virus.

Untuk penemuan ini, Gertrude Elion dan George Hitchings memperoleh hadiah Nobel 1988. Sejak itu lebih banyak lagi obat-obat antiviral dihasilkan dalam rangka pengembangan kemoterapi antimikroba (misalnya *interferon*) terhadap pelbagai jenis virus.

Perkembang-biakan virus dapat ditekan melalui beberapa cara:

- memblokir masuknya virus ke dalam sel (amantadin, gamma-globulin)
- menghindari sintesis asam inti (analoga nukleosida, asiklovir, gansiklovir dan obat-obat anti-retroviral zidovudin, nevirapin)
- inhibisi protease (saquinavir, ritonavir)
- inhibisi neuraminidase (oseltamivir, zanamivir)

Struktur kimiawi virus sederhana; setiap **virion** —bagian virus terkecil— mengandung hanya satu dari dua **asam inti DNA** atau **RNA (viral genome)**. Hal ini berbedadengan mikroorganisme lainnya dan manusia yang memiliki kedua jenis **asam nukleat** (Lat. *nucleus* = inti). Inti virion dari DNA atau RNA dikelilingi oleh **selubung (salut protein)**, yang disebut **capsid** dan spesifik bagi setiap virus. Genome dan selubung protein inilah yang disebut virion. Beberapa virus memiliki dinding yang terdiri dari lemak (fosfolipid) dan protein. Selain itu virion memiliki beberapa **enzim**.

INFEKSI VIRUS

Penularan virus diawali dengan *pelekatan* virus pada dinding sel tuan-rumah yang

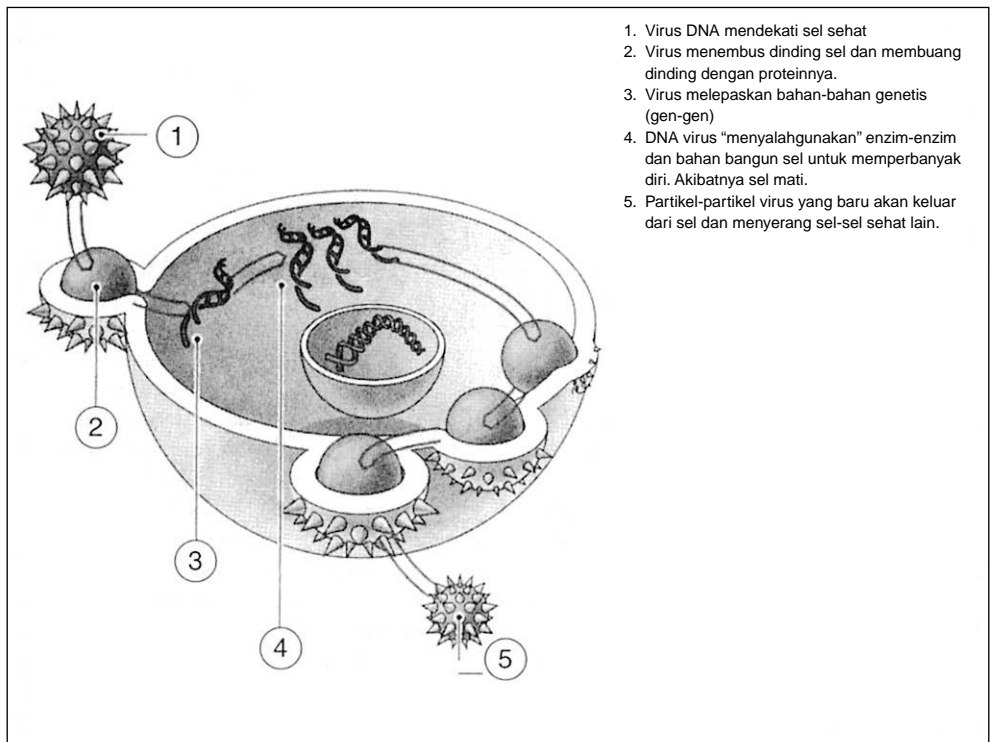
dihidrolisis oleh enzim-enzimnya. Lalu DNA/RNA memasuki sel sehat, sedangkan *salut proteinnya ditanggalkan* di luar. Di dalam sel, virus bertindak sebagai parasit dan menggunakan proses-proses asimilasi sel bersangkutan untuk membentuk virion-virion baru. Dengan demikian perkembangan (*replikasi*) tidak berlangsung melalui pembelahan virion-induk seperti bakteri. Pada proses ini sel-sel yang dimasukinya dirusak, tetapi *gejala-gejala penyakit* baru mulai tampak bila perbanyakannya sudah mencapai puncaknya.

PENGGOLONGAN

Virus yang paling sering mengakibatkan penyakit pada manusia dapat dibagi dalam dua kelompok besar, yakni **virus DNA** dan **virus RNA**, dengan masing-masing DNA atau RNA di dalam intinya.

a. **Virus DNA** meliputi antara lain kelompok *penyakit Herpes*, yakni *Herpes simplex* (penyebab a.l. penyakit kelamin), *Herpes zoster* (penyebab sinannaga atau "shingles"), *Vari-cella zoster* (cacar air). Juga sejumlah virus lain termasuk kelompok virus DNA ini, seperti *virus Epstein-Barr* (demam kelenjar/"kissing disease"/*mono-nucleosis infectiosa*), *parvovirus*, *adenovirus* (gastroenteritis), *variola* (cacar, "smallpox"), *cytomegalovirus* = CMV (pada pasien AIDS), *hepadna virus* (*Hepatitis B*; HBV) dan juga *Human papillomavirus* (HPV) penyebab kutil genital dan kanker cervix.

b. **Virus RNA** terpenting adalah *Retrovirus HIV* (penyebab AIDS, ditemukan oleh Luc Montagnier 1984), *virus hepatitis* (penyakit kuning), *rhabdovirus* (rabies), *rhinovirus* (selesma), *corona virus* (SARS) dan *poliovirus* (penyebab penyakit lumpuh layuh pada anak-anak, *poliomyelitis*). Begitu pula *virus influenza* (flu), *rotavirus* (diare), *virus rubella*



Gambar 7-1: Infeksi dan perbanyakan virus

("rode hond"), bermacam-macam *paramyxovirus*: *virus rubeola* = morbilli dan *virus beguk* ("mumps") serta berbagai *flavivirus*, a.l demam kuning (*yellow fever*) dan *Hepatitis C*.

Penelitian obat antiviral.

Penelitian virustatika mulai berkembang sekitar tahun 1956 saat ditemukan bahwa virus dapat dikembangkan dalam telur ayam yang telah dibuahi. Penemuan ini memberikan dorongan kuat ke arah pembuatan vaksin dan penaklukan penyakit-penyakit virus penting, seperti cacar (*variola major*), polio, campak, rubella, mumps dan hepatitis. Lihat selanjutnya Bab 50. Sera dan vaksin. Setelah infeksi virus dapat bermukim bertahun-tahun di dalam sel tuan-rumah tanpa menimbulkan gejala. Dalam *fase laten* ini virus tidak peka terhadap obat-obat. Baru pada *fase replikasi* obat-obat berdaya memusnahkannya dengan jalan mengganggu sistem enzim bersangkutan. Namun karena enzim-enzim tersebut adalah milik sel tuan-rumah, maka obat antivirus perlu berkhasiat spesifik terhadap virus tanpa merusak sel tuan-rumah. Adanya hubungan erat ini, yaitu antara virus dan proses metabolisme sel tuan-rumah, sangat mempersulit riset obat-obat yang secara selektif berdaya menghambat pertumbuhan virus.

Dalam memerangi infeksi virus, semua sistem tangkis dikerahi, a.l. sistem imun alami maupun sistem imun spesifik yang diperoleh dan mencakup sel-sel B dan limfosit-T CD4⁺ dan CD8⁺.

Populasi T-sel ini yang terdiri dari sel-sel memori terhadap berbagai virus spesifik memiliki peranan sentral pada perlindungan dan pengontrolan infeksi virus. Lihat Bab 49, Dasar-dasar Immunologi.

Interferon adalah *glycoprotein* yang diproduksi oleh sel-sel yang terinfeksi virus, makrofag dan T-limfosit. Ada 3 tipe interferon manusia, yakni *alfa*-, *beta*- dan *gamma-interferon*, yang sejak 1985 telah diperoleh murni dengan jalan **teknik rekombinan DNA**. Pada proses ini, "sepotong" DNA dari lekosit yang mengandung **gen** interferon, dimasukkan ke dalam *plasmid* kuman *E. coli*. Dengan demikian kuman ini mam-

pu memperbanyak DNA tersebut dan mensintesis interferon.

* **Interferon-alfa dan -beta (IFN-a/b)** dibentuk oleh *bermacam-macam sel* sebagai reaksi terhadap infeksi viral. Fungsinya mencegah infeksi lebih lanjut dengan jalan menduduki reseptor-reseptor spesifik di membran-membran sel sehat, sehingga tidak dapat dipenetrasi oleh virus. Di samping berkhasiat **virustatik**, juga berdaya **sitostatik (antitumor)**, yakni menghambat pertumbuhan sel-sel tumor dan menstimulasi makrofag dan NK-cells (*Natural Killer cells*) yang dapat mendeteksi sel-sel yang diinvasi virus) untuk kemudian memusnahkannya. IFN-alfa digunakan antara lain pada **hepatitis** dan jenis-jenis **leukemia** tertentu, sedangkan IFN-beta khusus pada **MS** (*multiple sclerosis*).

* **Interferon-gamma (IFN-g)** (dan limfokin-limfokin lain) dibentuk oleh *limfo-T* dan berfungsi mengatur proses-proses imun. Khasiat antiviralnya lemah dibandingkan IFN-a dan IFN-b.

Penyakit virus penting

Penyakit-penyakit yang disebabkan virus banyak sekali dan meliputi gangguan-gangguan ringan, seperti sesama (pilek biasa), influenza (perut), biang keringat (*rubella*, 'rode hond'), cacar air *Varicella* ("chickenpox"), campak (*morbilli*, *measles*), cacar (*variola*), beguk (*parotitis*, *bof*, 'mumps'), Pfeiffer ('kissing disease') dan sinannaga (*herpes zoster*, 'gordelroos') sampai penyakit-penyakit serius, seperti *dengue*, radang hati (*hepatitis*), penyakit lumpuh layu (*poliomyelitis*), penyakit-penyakit kelamin *herpes* dan *hepatitis B/C*, kanker cervix, *Ebola* dan *AIDS*.

Kebanyakan penyakit viral ini sudah dapat diatasi, bahkan pada tahun 1980 WHO telah menyatakan **virus cacar** sudah musnah di seluruh dunia. Pada tahun 1988 Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mencanangkan program **pemusnahan virus polio** untuk ke-dua kalinya dalam sejarah dengan tujuan membebaskan dunia dari penyakit infeksi ini selambat-lambatnya akhir tahun 2005 dengan

jalan vaksinasi secara besar-besaran. Tetapi tujuan ini ternyata belum berhasil karena di tahun 2006 polio masih endemik (= selalu terdapat) di beberapa negara Asia dan Afrika (*van der Avoort HGAM. Poliomyelitis in 2006: alles of niets. NTvG 2006; 150:2689-92*).

Di tahun 1995 Indonesia mencanangkan kampanye besar-besaran lewat Pekan Imunisasi Nasional (PIN) untuk memerangi penyakit infeksi virus ini. Setelah 1.k. 10 tahun Indonesia dinyatakan bebas polio, namun pada awal tahun 2005 di Indonesia kembali timbul epidemi polio dengan ± 15 kasus di Sukabumi, Jawa Barat, sehingga DepKes menganggap perlu untuk di bulan Agustus 2006 melakukan vaksinasi massal dengan vaksin polio oral (OPV, Sabin). Dalam rangka membebaskan Indonesia dari virus polio, imunisasi terpadu akan terus digalakan. Sejak tahun 2005 sudah 5 kali dilaksanakan PIN dan terakhir di tahun 2006 dengan target Indonesia harus bebas polio pada tahun 2008.

Virus polio yang timbul kembali di Indonesia pada tahun 2005 diperkirakan berasal dari negara Afrika-Asia di mana penyakit ini masih endemik, seperti Sudan, Nigeria, Pakistan, India, dan Afganistan. Dalam tahun 2006 Mesir dinyatakan bebas polio.

Virus-virus baru. Pada dasawarsa terakhir dunia telah dilanda sejumlah penyakit virus baru yang hebat dan sering kali bersifat epidemi. Yang paling ganas adalah **AIDS** yang diakibatkan infeksi **HIV**. Meskipun ada ikhtiar bersama secara besar-besaran dari para ilmuwan di seluruh dunia, hingga kini belum ditemukan obat yang dapat dikatakan ampuh. **Hepatitis** pun mulai menjadi masalah mendunia pula, sedangkan **dengue** dan **Ebola**, **Lassa** dan **Hanta** merupakan epidemi-epidemi kecil di Asia Tenggara, Afrika dan Amerika. Menjelang akhir abad ke-20 di Hong Kong timbul **virus influenza unggas** yang pertama kali ditularkan kepada manusia via kontak langsung dari ayam/burung. Kemudian di tahun 2003 dunia dilanda oleh **virus SARS** yang pertama kali muncul di Cina pula.

Fakta yang sangat mencolok pada epidemi-epidemi baru tersebut adalah bahwa virus-virus baru itu kebanyakan berasal dari

jenis-jenis hewan tertentu (lihat di bawah). Misalnya *virus influenza* bermukim di babi dan ternak bersayap, sedangkan *virus demam kuning* dan *AIDS* pada mulanya terdapat pada kera. Karena virus mampu memperbanyak diri dengan cepat dan mudah bermutasi secara spontan, maka cepat sekali terbentuk varian-varian baru. Akibat mutasi yang tak terduga, virus-virus hewan mendadak dapat ditularkan ke manusia. Para ahli meramalkan bahwa di masa depan akan selalu muncul virus-virus baru yang dapat mengakibatkan epidemi-epidemi serius yang mengancam manusia.

Zoonosa: dengan istilah ini dimaksudkan penyakit-penyakit infeksi yang berasal dari hewan dan menjangkiti manusia melalui kontak langsung dengan hewan atau mengonsumsi produk-produk berbasakan hewan seperti susu, daging dan telur. Penyebab zoonosa dapat dibagi dalam kelompok-kelompok virus, jamur, bakteri, protozoa dan bahkan cacing. Juga dapat dibedakan antara zoonosa lama dan yang baru. Misalnya yang lama adalah penjangkit infeksi salmonella dan campylobacter, sedangkan yang baru adalah virus influenza H5N1 dan H7N9 (2013 di Cina), virus SARS dan yang paling resen adalah virus MERS. Akhir-akhir ini telah timbul kembali zoonosa lama yang mengakibatkan demam Q, sebagai akibat konsumsi daging yang terkontaminasi dengan *Coxiella burnetii*, dengan gejala demam, pneumonia, hepatitis, sakit kepala, mual muntah dan sakit otot.

Hewan-hewan dan zoonosa yang bersangkutan adalah a.l. sebagai berikut:

- kambing (demam Q, leptospirosa, salmonellosa, toksoplasmosa);
- anjing (rabies, salmonellosa, toksoplasmosa, trichinellosa);
- kucing (demam Q, leptospirosa, salmonellosa, toksoplasmosa);
- sapi (E.coli, fasciolosa, rabies, demam Q, salmonellosa, toksoplasmosa);
- babi (MRSA, brucellosa, rabies, salmonellosa, toksoplasmosa).

Mereka yang dapat terjangkit infeksi akibat zoonosa adalah terutama anak-anak,

lansia, ibu hamil dan yang daya tahannya menurun. Juga termasuk dalam kelompok risiko ini adalah orang yang karena profesinya bersentuhan dengan hewan atau produk-produknya.

Slow virus. Di samping itu masih ada sejumlah penyakit yang hingga kini belum diketahui penyebabnya, tetapi menurut perkiraan ditimbulkan oleh infeksi pada usia sangat muda dengan suatu '*slow virus*' yang tidak dikenal. Misalnya, *diabetes tipe I, rema (arthritis rheumatica), multiple sclerosis (M.S.), kelelahan kronis (M.E., Chronic Fatigue Syndrome)* dan bentuk-bentuk kanker tertentu.

1. HIV dan AIDS

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) atau Sindroma Cacat Kekebalan Dapatan merupakan epidemi mikroorganisme terpenting dari abad ke-20, yang untuk pertama kalinya disinyalir di AS pada awal tahun 1980-an.

Penyebabnya adalah **HIV (Human Immunodeficiency Virus)** yang menurut perkiraan sudah lama sekali terdapat pada binatang liar. Akibat kontak erat dengan khususnya binatang-binatang mengerat, virus telah "meloncat" ke manusia. Terutama pada dasawarsa terakhir, HIV dan beberapa virus lainnya (antara lain **virus Ebola**) muncul dari hutan rimba. HIV dan AIDS dengan pesat menyebar ke seluruh dunia, karena bertahun-tahun penyakit ini tidak menunjukkan gejala apapun. Selama *masa inkubasi panjang* itu, pembawa-virus (**orang seropositif**) yang masih sehat dan tanpa keluhan dapat menularkan virus kepada orang lain sebelum dirinya menjadi sakit dan kemudian meninggal.

Di tahun 1996 telah diperkenalkan terapi antiretroviral kuat, yakni **HAART** (highly active antiretroviral therapy), yang terdiri atas kombinasi (life-saving "cocktail") dari minimal tiga obat antiretroviral ampuh (*triple therapy*) dan dijulukkan sebagai "*Lazarus effect*." (kisah dari Kitab Injil mengenai kebangkitan Lazarus dari kematian oleh Yesus).

Sejak saat itu infeksi HIV dapat dikendalikan dengan menekan replikasi viral secara tuntas untuk jangka waktu panjang. Juga

perkembangan resistensi viral dapat dihindari. Berkat HAART infeksi HIV dewasa ini dapat ditanggulangi dengan baik dan mortalitas penyakit AIDS telah menurun dengan peningkatan harapan hidup.

Salah satu syarat bagi suksesnya pengobatan adalah **kesetiaan terapi**

Obat-obat ini tidak menyembuhkan penyakit tetapi memperlambat progres dari virus dengan menekan replikasinya dan menghindarinya untuk dengan cepat memusnahkan daya tahan tubuh, sehingga HIV bukan lagi merupakan ancaman jiwa (death sentence).

Namun demikian dewasa ini AIDS masih merupakan penyebab kematian nomor 4 di seluruh dunia. Di tahun 2004 jumlah kematian karena infeksi yang belum ada obatnya ini adalah ±3,1 juta.

Menurut laporan prevalensi HIV/AIDS di tahun 2003 adalah kurang lebih 40 juta di seluruh dunia dan terbanyak adalah di Afrika dengan kurang lebih 35 juta kasus (Botswana, Zimbabwe) (Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, UNAIDS, 2002). Penambahan kasus infeksi baru di tahun 2004 adalah kurang lebih 4 juta di benua ini. Juga di Cina insidensi infeksi AIDS memperlihatkan kecenderungan meningkat dengan kurang lebih 70.000 kasus terinfeksi HIV/AIDS di tahun 2005 (WHO 2005).

Di banyak negara Barat, penyebaran AIDS sudah dapat dihentikan berkat penyuluhan besar-besaran dengan kampanye nasional mengenai AIDS, prevensi dan kontak seksual secara aman ("*safe sex*").

Menurut laporan Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Permukiman (PP & PL) DepKes RI, sampai dengan kuartal ketiga tahun 2006 secara kumulatif di seluruh Indonesia jumlah pengidap infeksi HIV melebihi 4600 kasus, sedangkan penderita AIDS sebanyak hampir 7000 orang dan l.k. 1650 di antaranya telah meninggal dunia.

Jumlah sebenarnya diperkirakan jauh lebih besar (diperkirakan 120.000 kasus; CIA 2004). Rate kumulatif kasus AIDS tertinggi dilaporkan dari propinsi Papua, disusul oleh DKI Jakarta, Bali, Jawa Timur, Jawa Barat

dan kepulauan Riau dengan jumlah kasus kian meningkat terutama akibat penularan melalui jarum suntik oleh pecandu narkoba (IDU atau injecting drug user) (diperkirakan 190-240 ribu orang) dan perilaku seks tidak aman.

HIV self-test. Sejak tahun 2000 di negeri Belanda sudah dapat diperoleh *HIV-selftest kit* (serupa dengan pregnancy test kit) untuk melakukan pemeriksaan sendiri terhadap infeksi HIV. Tetapi di beberapa negara Eropa penjualan test demikian dilarang.

Keuntungan dari tes ini adalah kemudahan bagi orang untuk mentes diri sendiri, mengingat bahwa sebagian orang sungkan atau takut untuk menjalani pemeriksaan demikian oleh dokter atau fasilitas pemeriksaan publik. Kendalanya adalah tidak ada counseling dan pengarahan lanjutan oleh seorang profesional, di samping semua tes demikian tidak 100% dapat dipercaya, walaupun diklaim bahwa kepekaan dan spesifisitasnya masing-masing > 99,9% dan > 99,6%.²⁶

Mekanisme kerja. HIV adalah virus-RNA yang termasuk **kelompok retrovirus**. Virus ini memasuki sel sel limfosit T, monosit dan makrofag. Lalu enzim **reverse-transcriptase (RT)** mentranskripsi RNA-nya menjadi DNA, dengan lain kata RNA-nya membuat kopi DNA. Kemudian DNA ini menembus inti sel dan diinkorporasi ke dalam genom sel limfo-T, yang diperintahkan untuk memproduksi protein virus baru. Pada replikasi itu terbentuk protein precursor besar, yang oleh enzim **HIV protease** dirombak menjadi protein protein lebih kecil yang disusun di salut protein dari virus. Sel tuan rumah mengeluarkan virus-virus baru itu dan sendirinya akan mati. Jadi, HIV seakan-akan mengubah limfosit menjadi pabrik untuk memproduksi virus-virus baru (*genom* = keseluruhan gen dalam inti-sel).

Infeksi seumur hidup. Berlainan dengan infeksi virus lainnya (cacar, campak, influenza, dan lain-lain) infeksi dengan HIV bersifat *permanen* karena sulit sekali dimusnahkan seluruhnya. Virus dapat bersembunyi di sel-sel tubuh, terutama dalam CD4+ memory

cells dan di SSP^{18,19} tanpa dapat dideteksi dan tanpa menimbulkan gejala untuk bertahun-tahun lamanya. Virus laten ini tidak dapat dimusnahkan oleh obat. Bila suatu waktu sistem imun melemah, virus laten dapat mendadak menjadi aktif lagi. Selain itu HIV mampu **bermutasi berulang kali secara spontan** dan adakalanya membentuk varian yang lebih ganas (*virulen*).

HIV-1 dan HIV-2 adalah dua tipe HIV, yang hanya dapat ditulari melalui *selaput lendir yang mengalami kerusakan (kecil)*. **HIV-1** ditemukan di seluruh dunia, sedangkan **HIV-2** praktis hanya di Afrika Barat. Penularannya terbatas pada *kontak homoseksual (genito-anal)*, pengguna narkoba melalui alat suntik dan penerima transfusi darah yang tercemar. **HIV-2** kurang lancar penularannya baik seksual maupun dari ibu ke anak dibanding HIV-1, juga jalannya penyakit lebih lambat. Kedua tipe utama ini memperlihatkan banyak subtipenya.

HIV subtipe E telah ditemukan beberapa tahun lalu. Berbeda dengan kedua tipe HIV tersebut di atas, tipe ini berdaya melintasi *mukosa utuh* pada *kontak heteroseksual* (juga oral) dan pada tahun-tahun terakhir bertanggung jawab atas merajalelanya AIDS dengan pesat di Afrika dan Asia Tenggara.

Penularan terutama terjadi melalui darah, mani dan cairan vaginal, akibat penggunaan jarum suntik terinfeksi (pecandu narkotika) dan transfusi darah tercemar, serta kontak seksual tanpa perlindungan (kondom) dengan seorang pembawa-HIV. Virus juga dapat ditularkan pada bayi oleh ibu seropositif, selama hamil atau persalinan, begitu pula **melalui air susu ibu (ASI)**. Telah dipastikan bahwa penularan *tidak dapat terjadi melalui liur (ciuman, batuk, bersin dan minum dari gelas yang sama)* karena jumlah virus di dalam liur terlampau kecil, tidak pula melalui *sengatan nyamuk*. Oleh karena itu pergaulan sosial dengan pasien AIDS tidak perlu dihindari.

Jalannya infeksi. Pada infeksi HIV dapat dibedakan tiga fase:

Teori disiden. Beberapa ilmuwan, biokimiawan Amerika David Rasnick dan Kanada Peter Duesburg menentang, bahwa AIDS disebabkan oleh infeksi dengan virus HIV. Menurut mereka di Afrika terdapat suku-suku orang hitam yang tidak bisa diinfeksi dengan HIV. Pada hematnya AIDS khusus disebabkan oleh kelemahan sistem tangkis tubuh akibat reaksi-reaksi autoimun, yang bertalian dengan banyaknya kontak seksual sembarangan. Maka itu AIDS tidak bersifat menular dan tidak bisa ditulari melalui kontak seksual pada orang sehat dengan sistem ketahanan baik.

Presiden Thabo Mbeki dari Afrika Selatan semula menganut teori ini dan meragukan hubungan antara HIV dan AIDS serta beranggapan bahwa AIDS diakibatkan oleh kemiskinan dan higiene yang buruk. Dia menolak untuk mengobati sekitar 4 juta penderita HIV-AIDS di negaranya – yaitu 10% dari populasi total- dengan cocktail 3 obat AIDS. Sebagai alasan dikemukakan keraguannya terhadap keamanan dan efektivitas serta kekhawatirannya mengenai efek samping serius dari obat-obat antiretroviral. Sebaliknya dia menekankan manfaat dari suatu diet yang kaya akan bawang putih (garlic), lemon dan minyak zaitun. Tetapi atas tekanan massal para ilmuwan selama Konferensi AIDS Sedunia di Pretoria bulan Februari 2001, akhirnya beliau menyerah dan mengizinkan impor dan penerapan obat-obat AIDS di Afsel. (NTvG 2001: 145:542)

Dewasa ini pemerintah melontarkan kampanye besar- besaran untuk membendung merajalelanya secara liar infeksi HIV akibat unsafe sex. Sekarang ini (th 2005) di Afrika Selatan terdapat l.k. 6 juta orang terinfeksi dengan kematian lebih dari 600 penderita tiap harinya. Dengan demikian negara ini memiliki jumlah pengidap HIV/AIDS terbesar di seluruh dunia.

- a. **fase pertama.** Orang yang terkena infeksi menjadi **seropositif**, artinya setelah 6 bulan di dalam darahnya dapat dideteksi HIV secara tak-langsung (melalui *antibodies*). Pada persentase kecil, beberapa hari setelah infeksi timbul *gejala flu berat* selama lebih kurang seminggu. Keluhan ini diakibatkan invasi dan replikasi dari ribuan HIV di dalam limfo-T.
- b. **fase kedua.** Kemudian sistem-imun ‘menangkap’ dan mengurung semua virus di kelenjar limfa, di mana replikasinya berlangsung terus. Jaringan yang terinfeksi dan HIV yang lolos dimusnahkan oleh masing-masing T-killer cells dan antibodies. Proses ini berlangsung *tanpa gejala*. Setiap tahun semakin banyak HIV dapat meloloskan diri dan masuk ke dalam sirkulasi dan lebih banyak limfo-T mati, sedangkan sistem-imun menjadi semakin lemah.
- c. **fase ketiga.** Satu sampai 12 tahun kemudian *jumlah HIV dalam darah (viral load)* menjadi besar sekali dan *jumlah limfo-T helpercells (CD4+)* turun dari l.k. 1.000 sampai l.k. 200/mm³. Baru pada saat inilah penyakit AIDS menjadi nyata (*fullblown*) dengan gejala-gejala klinis. Hanya lebih kurang 40% dari semua orang seropositif yang sebelumnya mera-

sakan dirinya sehat, kini betul-betul menjadi sakit dengan keluhan-keluhan hebat. Pada sisanya (60%) tidak akan berkembang AIDS, yang sebab-sebabnya belum diketahui.

Gejalanya berupa suprainfeksi hebat dengan **fungi** (*candidiasis mulut/tenggorok*) dan **virus** (*Herpes dan CMV*). Karena sistem-imun penderita sudah menjadi sangat lemah (CD4+ limfosit count ≥ 200 /ml), maka berbagai **infeksi kuman sekunder** (*infeksi oportunistik*) dapat menghinggapinya (antara lain TBC dan sejenis *pneumonia* tertentu, *Pneumocystis carinii*) serta **tumor-tumor ganas** (*Kaposi sarcoma, limfoma*) yang akhirnya mengakibatkan kematiannya.

Prevensi utama terdiri atas menghindari kontak seksual tanpa perlindungan (safe sex dengan kondom), menggunakan jarum suntik bersih (pecandu, akupunktur) dan menggunakan darah transfusi yang bebas HIV.

Vaksin anti-AIDS belum dapat dibuat karena HIV sering bermutasi, pada mana *susunan salut proteinnya* —yang berfungsi sebagai antigen— berubah secara kontinu. Adalah sangat sulit membuat vaksin terhadap beribu-ribu *mutan* yang terbentuk. Lihat juga Bab 50, Sera dan Vaksin.

Profilaksis setelah eksposisi perkutan pada darah yang terinfeksi HIV dapat dilakukan dengan terapi kombinasi dari AZT 2 x 300 mg + lamivudin 2 x 150 mg + indinavir 3 x 800 mg a.c. (atau saquinavir 3 x 600 mg d.c.) selama 4 minggu. Misalnya bila secara tidak sengaja tertusuk jarum yang telah digunakan pasien AIDS. Terapi harus dimulai sedini mungkin dan selambat-lambatnya 72 jam setelah infeksi; efektivitasnya kurang lebih 80%. Cara ini dikenal sebagai *Post Exposition Profylaxis*(PEP).²⁸

Profilaksis penularan ibu ke bayi. "*Transmisi vertikal*" dari ibu ke bayi terutama terjadi dalam trimester ketiga dari kehamilan dan selama persalinan, tergantung daripada banyaknya virus dalam darah ibu. Di samping itu juga melalui ASI, maka bayi yang dilahirkan oleh ibu seropositif perlu diberikan susu botol. Dengan terapi HAART pada wanita HIV-positif yang hamil - tidak peduli banyaknya viral load dan jumlah sel CD4+ - infeksi pada bayi dapat diturunkan dari 30% lebih sampai 1-2%.²⁰ Bedah Caesar hanya menurunkan angka ini sampai l.k. 15%.

Obat-obat antiretroviral

Obat-obat yang kini tersedia untuk terapi AIDS terdiri atas dua kelompok, yakni *reverse-transcriptase inhibitors* dan *protease-inhibitors* (PI). Semua obat ini menghambat enzim RT, sehingga sintesis DNA virus (bertolak dari RNA) dan multiplikasinya dicegah. Hanya bekerja virustatis tetapi virus-virus laten tidak dimatikan.

I. Reverse-transcriptase inhibitors (RTI) dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu

- a. *analoga nukleosida (NRTI= nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitor)*: abacavir, didanosin (DDI), lamivudin (3TC), stavudin (D4T), zalcitabine (DDC) dan zidovudin (AZT).

Analog nukleosida adalah *prodrugs* yang di dalam sel diubah menjadi **trifosfat inaktif**, yang bekerja sebagai substrat saingan untuk enzim viral RT. Dengan demikian RT dihambat, pembentukan DNA virus diblokir dan replikasinya dihentikan.

Obat hanya berkhasiat di sel-sel yang baru dihindangi infeksi dan tidak ampuh menghentikan produksi virus dalam sel-sel di mana DNA viral sudah terbentuk.

Tenovir, suatu nukleotida yang juga dapat dianggap analogon nukleosida, di dalam sel tuan rumah diubah menjadi difosfat aktif, yang berkhasiat menghambat enzim RT.

- b. *analoga non-nukleosida (NNRTI = Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)*: efavirenz (*Stocrin*), nevirapin.

Obat-obat ini memiliki struktur kimiawi berlainan, jadi bukan analog-nukleosida. Mengikat diri secara langsung pada RT virus dan memblokir pembentukan DNA. Di samping itu obat-obat ini —di dalam DNA viral yang sudah terbentuk— menghambat perpanjangan selanjutnya dari rantai-DNA. Khasiatnya sama, tetapi efek sampingnya relatif sedikit, khususnya *rash*. Nevirapin dapat mencapai otak dan dapat digunakan pada demensia akibat AIDS.

NRTI dan NNRTI hanya bekerja bila enzim reverse-transcriptase dari HIV yang aktif pada awal infeksi, mengubah RNA menjadi DNA. Selain menghambat protease, obat-obat ini tidak menghindari produksi dari partikel-partikel virus oleh sel-sel yang telah terinfeksi.

- II. *Protease-inhibitor (PI)*: amprenavir (*Agrenase*), indinavir, nelfinavir (*Viracept*), ritonavir dan saquinavir.

Obat-obat ini bekerja pada fase akhir dari multiplikasi virus dan efeknya terhadap HIV lebih kuat daripada obat penghambat RT. Berbeda dengan RTI, PI mampu menghentikan replikasi dari sel yang sudah terinfeksi.

PI menghambat *enzim protease* yang memecah poliprotein besar yang terbentuk oleh DNA-viral menjadi protein-protein lebih kecil untuk digunakan bagi pembangunan virus baru. Dengan demikian perkembangan virus baru dapat digagalkan seluruhnya.

Resistensi sering kali muncul dalam waktu 6-12 bulan bila suatu obat digunakan secara mono/terapi, karena HIV mampu bermutasi secara spontan. Telah dibuktikan bahwa kombinasi dari RTI dan PI adalah sangat menguntungkan, karena tidak saja saling memperkuat khasiatnya (*sinergisme*), tetapi juga menghindarkan atau sangat memperlambat timbulnya resistensi. Oleh karena itu HAART kini sudah menjadi terapi baku dalam penanganan infeksi HIV dan prevensi AIDS

Pengobatan

HAART (*highly active antiretroviral therapy*). Kombinasi RTI dan PI memicu perkembangan drastis pada akhir tahun 1995, pada saat dibuktikan bahwa kombinasi dari kedua jenis obat berkhasiat lebih kuat daripada obat-obat tersendiri. **Triple therapy** dari 2 RT-blockers bersama 1 protease-blocker ternyata sangat efektif, misalnya AZT + 3TC + indinavir. Setelah 6 bulan **viral load** (= jumlah partikel virus per ml plasma) menurun dengan drastis sehingga tidak dapat dideteksi lagi dalam tubuh pada 60-90% dari pasien HIV, termasuk yang sudah parah. Selain itu dapat *meningkatkan jumlah sel-sel limfo-T (CD4+)*. Kondisi umum pasien membaik, berat badan meningkat, energinya pulih kembali serta merasakan dirinya sehat

dan dapat bekerja seperti biasa. *Dimulainya terapi sedini mungkin* dapat menghindarkan pembentukan mutan-mutan virus dan destruksi lebih lanjut dari sistem imun.

Kini disangsikan bahwa virus dapat dimusnahkan dengan tuntas untuk selama-lamanya dari darah dan tempat-tempat yang sukar dicapai seperti jaringan limfe dan SSP. Selain itu ada pula kekhawatiran mengenai akan munculnya **resistensi** setelah beberapa waktu bila obat —yang efek-efek sampingnya hebat— tidak diminum dengan teratur. Mengingat bahwa kebanyakan obat ini memiliki **masa-paruh yang singkat** dan memerlukan pemberian yang kerap kali, maka kesetiaan minum obat adalah sangat esensial. Terlewatnya hanya satu dosis dapat mengakibatkan menurunnya kadar obat dalam darah sampai titik yang membahayakan danagalnya terapi.

Penambahan hidroksiureum. Pada Kongres AIDS di Chicago (Januari 1998) telah dilaporkan bahwa penambahan obat kanker **hidroksiureum** (*Hydrea*) pada *triple therapy* (HAART) dapat memusnahkan seluruh virus HIV. Bahkan setelah 1 tahun beberapa pasien yang menjalani terapi tersebut masih tetap bebas-HIV. Keberatan utama terhadap HAART adalah *efek sampingnya yang hebat* dan *skema pentakaran yang sangat ketat*, sehingga kesetiaan minum obat (*drug compliance*) sangat menurun. Selain itu *harganya juga sangat mahal*, sekitar USD 1200 untuk pengobatan satu bulan. Biaya ini sejak beberapa tahun telah turun banyak berkat sejumlah pabrik internasional menurunkan harga obat-obat HIVnya, bahkan memberikannya cuma-cuma.

HAART Dewasa ini (2005) terapi kombinasi digunakan sebagai penanganan utama di seluruh dunia. Tujuannya adalah untuk menekan replikasi virus selama mungkin dan demikian mencegah perkembangan AIDS.

* **Efek sampingnya** dapat berupa supresi sumsum tulang dengan anemia dan gangguan sel-sel darah, neuropati dan pankreatitis. Juga mual, muntah, anoreksia, eksantema, gangguan cita rasa, sukar tidur dan pikiran kalut. Di samping itu pada jangka panjang terjadi *lipodystrofia* dari muka, lengan, tungkai dan bokong. Akibat pembagian lemak yang berubah pasien menjadi kurus di tempat-tempat tersebut dan lemak menumpuk di tengkuk (*buffalo hump*), perut, payudara atau di bagian-bagian lain. Dengan demikian bentuk tubuh pasien sangat berubah yang dialaminya sebagai sesuatu yang sangat tidak nyaman.

Obat-obat lain

* **HCG** (*Human Chorionic Gonadotropin*, lihat Bab 42, Hormon-hormon Hipofisis) baru-baru ini telah dilaporkan dapat memusnahkan *sarcoma Kaposi* pada penderita AIDS. Menurut perkiraan HCG menghambat reseptor-reseptor di permukaan sel tumor dan menstimulasi DNA-nya untuk mengaktivasi program "bunuh-dirinya" (*apoptose*, *N Engl J Med* 1996, 29/10 1996). Lihat juga Bab 14, Sitostatika, sebab-sebab kanker.

* **Talidomida** kini digunakan untuk mengobati borok dan luka di mulut (*stomatitis aphthosae*, *afthen*) yang berkaitan dengan AIDS. Di samping itu, obat ini juga menghambat replikasi HIV-1 dan proses peradangan yang dicetuskan oleh TNF (*Tumor Necrosis Factor*) sehingga dapat memperbaiki keadaan dan perasaan sehat penderita.* Lihat juga Bab 10, Obat-Obat Lepra dan Bab 49, Imunosupresiva.

2. VIRUS HERPES

Berbagai infeksi virus pada manusia disebabkan oleh kelompok besar **virus DNA**. Berlainan dengan infeksi virus lainnya dan mirip infeksi HIV, infeksi akibat virus *Herpes* *sukar sekali disembuhkan secara radikal*. Sekali masuk ke dalam tubuh, virus Herpes praktis tidak dapat dikeluarkan lagi!

Infeksi primer terjadi di kulit/mukosa, umumnya pada usia di bawah 10 tahun. Setelah 'sembuh', virus mengundurkan diri melalui saraf ke sumsum belakang. Lalu bersembunyi di simpul-simpul saraf di samping sumsum (*ganglia*) dalam *bentuk laten untuk seumur hidup*. Bila suatu waktu terdapat rangsangan tertentu, virus melalui saraf muncul lagi di kulit dan menimbulkan **infeksi sekunder** berdekatan dengan tempat infeksi pertama. Rangsangan dapat berbentuk "masuk angin", demam, haid, stres, penyinaran X-ray, penyakit berat dan lain-lain, yakni situasi saat sistem-imun dan daya-tangkis tubuh menurun. Setelah perbanyakannya dihentikan dan infeksi dapat diatasi, virus "mengundurkan diri" lagi dan menjadi laten kembali di ganglia.

Pada awal tahun 1997 ditemukan indikasi kuat bahwa sejenis *virus Herpes (H-6V)* adalah

penyebab dasar dari **penyakit MS** (*multiple sclerosis*). MS dianggap sebagai gangguan auto-imun kronis yang berciri kerusakan pada selubung saraf dengan gejala hebat progresif, seperti kelumpuhan spastis, kelemahan total dan berkurangnya penglihatan. Penemuan ini membuka pintu untuk pembuatan vaksin terhadap penyakit fatal itu. Lihat juga Bab 28, Obat-obat Parkinson dan MS.

a. Herpes Simplex Virus (HSV) dikenal dalam dua bentuk, *tipe-I* dan *tipe-II*.

HSV-1 menyerang terutama muka, mata, mulut dan sekitarnya. **HSV-II** kebanyakan terdapat di daerah kelamin. Biasanya infeksi primer terjadi di mulut dengan banyak luka kecil, bengkak dan demam. Pada umumnya gejala-gejala ini **sembuh sendiri** setelah satu minggu pengobatan paliatif dengan analgetika, obat kumur, diet cair dan istirahat. *Kortikosteroida* tidak boleh diberikan, karena sistem-imun akan lebih tertekan dan infeksi lebih cepat menyebar ke tempat lain.

* **Herpes labialis** terjadi sebagai infeksi sekunder setelah reaktivasi virus dan bercirikan gelembung-gelembung kecil di bibir atau di bawah hidung (*demam-bibir*, "*koortslip*"). Gelembung ini sangat gatal dan bersifat menular sekali, karena berisi virus. Dengan *salep asiklovir* penyembuhan berlangsung lebih cepat.

* **Herpes keratitis** adalah infeksi mata yang bercirikan gelembung-gelembung yang bercabang di permukaan epitel selaput bening (*kornea*). Jika tidak segera diobati dapat terjadi perforasi kornea dan kebutaan, begitu pula pada penggunaan tetes-mata kortison. Terapi efektif dapat dilakukan dengan tetes mata *trifluridin*, *IDU* dan *vidarabin* (karena toksisitasnya telah dilarang peredarannya di Amerika) atau *salep mata asiklovir*.

* **Herpes genitalis** disebabkan oleh HSV-II dan ditulari melalui kontak seksual. Penyakit kelamin ini di AS merupakan **penyakit kelamin nomor dua** (*gonore* adalah nomor satu). Penyakit-penyakit kelamin penting lainnya adalah *kutil kelamin (warts)*, lihat

di bawah HPV), *Chlamydia*, *sifilis* dan *Hepatitis B/C*. Ternyata bahwa kondom tidak memberikan perlindungan 100% terhadap infeksi HSV-II, mungkin karena virusnya lebih kecil daripada pori-pori karet. *Gejalanya* berupa gelembung-gelembung bercair atau borok yang membengkak dan sangat nyeri di daerah bokong, paha dan alat kelamin. Kelenjar-kelenjar di lipat paha (*groin*) dapat membengkak diiringi rasa sakit bila buang air kecil, demam dan malaise umum. Sesudah infeksi pertama diatasi, virus “mengundurkan diri” di dalam ganglia di samping sumsum tulang dan *bermukim di tempat ini seumur hidup!* Selama kurun waktu tertentu dengan daya-tangkis rendah (stres, flu, kelelahan) virus dapat muncul kembali. Inilah sebabnya mengapa HSV-II menimbulkan rata-rata 4-5 serangan setahunnya. *Pengobatan* dilakukan dengan infus i.v. *asiklovir*, juga salep dengan *betadin-iodium* dapat efektif. Obat perintang HSV-2 baru **pritelivir** diharapkan menjadi obat utama terhadap gangguan ini, tetapi sementara obat yang juga dianjurkan adalah famsiklovir atau valasiklovir. Dewasa ini Herpes mulai merajalela di mana-mana sebagai penyakit kelamin.

Ref. New England Journal of Medicine 2014; 370:201-210).

* **Herpes zoster (sinannaga, “shingles”, “gordelroos”).** Penyakit ini diakibatkan oleh **Varicella zoster (VZV)**, penyebab cacar-air (chickenpox), yang menetap di ganglia pasien setelah mengalami infeksi cacar pada masa kanak-kanak. Infeksi ini terutama menyerang orang-orang di atas usia 50 tahun dan setelah sembuh menjadi imun untuk seumur hidup. Infeksi bercirikan peradangan akut dari simpul-simpul saraf punggung, biasanya hanya di separuh tubuh di bawah dada. *Gejalanya* berupa kelompok gelembung-gelembung, umumnya sejajar dengan tulang iga di daerah simpul saraf. Jarang tampak di tengkuk, bahu, muka dan bagian mata, yang lazimnya disertai nyeri setempat yang hebat sekali dan bertahan lama.

Pengobatan neuralgia tersebut sukar ditanggulangi dengan analgetika tetapi dapat dikurangi dengan mengoleskan 2-3 x sehari

larutan *asetosal 10%* dalam alkohol 95% dengan kapas pada tempat yang nyeri. Terapi oral dapat dilakukan dengan suatu virustatikum (*asiklovir, valasiklovir*). Pada kasus-kasus hebat lebih efektif diberikan secara infus i.v. (asiklovir, vidarabin). *Kortikosteroida* dapat digunakan serentak dan dapat mempercepat penyembuhan luka-luka kulit. Secara alternatif digunakan asam amino *lysin 3 dd 500 mg (0,5 jam a.c.)* berdasarkan khasiat virustatiknya, lihat Bab 54, Dasar-dasar diet sehat, Lysin.

Neuralgia postherpetis adalah nyeri saraf hebat yang terjadi di tempat yang terkena pada 10% dari pasien setelah *sinannaga* sembuh, sering kali pada orang-orang lansia. Nyerinya seperti rasa terbakar yang terus-menerus, bersifat bandel dan bisa bertahan sampai 2 tahun! Nyeri dapat dihindari bila *terapi dengan virustatika dimulai sedini mungkin*, yakni dalam 72 jam setelah timbulnya *rash*.

Obat-obat yang digunakan terhadap nyeri postherpetis terdiri dari kelompok anti depresiva trisiklis (amitriptilin, klomipramin, nortriptilin), antidepresiva venlafaksin, anti-epileptika (pregabalin, gabapentin, karbamazepin, fenitoin, asam valproat, klonazepam), obat narkotik (plester fentanil, oksikodon, metadon), relaksan otot (baklofen) dan obat topikal (krem lidokain 3-5%, dan lain-lain). Efek samping dari obat-obat ini tentu harus diperhatikan.

Kompres pada tempat-tempat yang nyeri (es batu di dalam kantong plastik) juga meringankan nyeri untuk sementara waktu. Pada kasus yang parah, adakalanya dilakukan pembedahan, antara lain saraf-saraf ruas tulang belakang dipotong (*denervasi*).

* **Epstein-Barr virus (mononucleosis infectiosa)** menyebabkan **demam kelenjar (glandular fever, “kissing disease”, penyakit Pfeiffer)**. Gejala-gejalanya berupa kelenjar limfe membengkak, sakit tenggorokan, demam ringan yang bertahan dan rasa lelah. Tidak dikenal terapi kausal, hanya simptomatis dengan banyak istirahat, penggunaan *analgetika* dan *obat-obat kumur*. Keluhan biasanya hilang setelah beberapa minggu, tetapi penyembuhan tuntas (terutama rasa lelah) baru terjadi 3-6 bulan

kemudian! *Antibiotika* dapat memperhebat gejala, maka tidak boleh diberikan.

3. VIRUS HEPATITIS

Hepatitis (*radang hati*) dapat ditimbulkan oleh banyak sebab, tetapi paling sering terjadi karena infeksi oleh virus hepatitis. Sebab-sebab lain hepatitis adalah virus *demam kuning* dan penyumbatan saluran empedu (antara lain akibat batu empedu), zat-zat kimia atau obat-obat tertentu, juga karena minum terlalu banyak alkohol. Hingga kini dikenal 7 jenis, yakni *Virus hepatitis A, B, C, D, E, F dan G*. **Hepatitis B dan C** dianggap paling berbahaya, karena dapat merusak hati secara permanen.

- a. **HAV (Hepatitis-A Virus)** adalah virus-RNA dan penyebab hepatitis yang paling sering terjadi. Penularan terutama melalui jalur tinja-mulut dengan minuman dan makanan yang tercemar. Tidak terdapat pembawa-virus. *Diagnosis* dilakukan dengan deteksi *antibodies IgM* (anti-HAV). *Masa inkubasinya* antara 2 dan 6 minggu; kebanyakan infeksi berlangsung tanpa keluhan dan tidak kentara. *Gejala* utama adalah **kulit dan putih mata** menjadi **kuning** pada kurang lebih 50% pengidap, berhubung zat warna empedu (*bilirubin*) tidak diuraikan lagi oleh hati dan dikeluarkan ke dalam darah. Gangguan-gangguan lambung-usus, demam, rasa letih, nyeri perut, nyeri otot dan sendi bisa terjadi. Tinja dapat hilang warnanya dan kemih berwarna gelap. *Prevensi* dapat dilakukan dengan imunisasi pasif (*imunoglobulin*), lihat Bab 50, Sera dan vaksin. Tidak ada **obat anti-HAV**, tetapi infeksi sembuh secara spontan dengan istirahat dan diet tanpa lemak dalam waktu 4-8 minggu. Adakalanya disusul dengan keadaan lemah-letih selama beberapa bulan.
- b. **HBV (Hepatitis-B Virus)**. HBV termasuk *penyakit kelamin*, bersama *sifilis, gonore, herpes genitalis, trichomoniasis, chlamydia* dan *AIDS*. Sama dengan HIV, penularannya hanya melalui darah, mani dan cairan vaginal. Penyakit ini ditemukan di

seluruh dunia dengan lebih kurang 200 juta penderita dengan 2 juta kematian setiap tahun. Di Asia dan Afrika diperkirakan 15% penduduknya adalah pembawa-virus, dibandingkan kurang dari 1% di negara-negara Barat. Potensi penularannya jauh lebih besar daripada AIDS, tetapi risiko kematiannya sama besar. Pada 10% dari penderita, infeksi menjadi kronis, virus menetap di darah, *khasnya di hati*, lalu pasien menjadi **pembawa-virus kronis** ($\pm 5\%$). Adakalanya hati mengeras (*cirrosis*), keluhan menghebat dan bila tidak diobati akhirnya menjadi fatal. *Masa inkubasinya* antara 2 dan 6 bulan. *Gejala-gejalanya* dalam garis besar mirip infeksi dengan HAV, tetapi lebih hebat dan lebih sering menimbulkan warna kulit menjadi kuning.

Prevensi dapat dilakukan dengan vaksinasi (*HB-vax*, terbuat dari antigen-permukaan HBV rekombinan, 10 dan 40 mcg/ml) tiga kali (langsung dan masing-masing setelah satu serta enam bulan) yang memberikan perlindungan selama beberapa tahun. WHO menganjurkan agar vaksinasi HBV dilakukan secara teratur **dalam rangka program imunisasi** di setiap negara. Hal ini kini sudah direalisasikan di Prancis, Italia dan Belgia.

Pengobatan dengan obat-obat antiviral jauh belum sempurna. Efek cukup baik dicapai dengan **alfa-interferon** i.m. 3x seminggu 5-9 MU dengan respons 14-75%. Obat HIV **lamivudin** dalam dosis tinggi efektif pula terhadap HBV.

Bila (peg) interferon-alfa tidak efektif atau terkontraindikasi, ternyata obat-obat antiviral baru setelah 4-5 tahun dapat menghilangkan fibrosis dan regresi cirrosis.

Ref.

1. Marcellin P, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468-75.
2. Jansen, P.I.M., Weer sneuvelt heilig huisje levercirrose:kan genezen; NTvG 2013k, 157.

* **Adefovir** (*Hepsera*), suatu asiklik nukleosid fosfonat, khusus digunakan terhadap infeksi HBV (De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev.*2003, 16: 560-596). Obat ini baru efektif setelah intraselular diubah menjadi metabolit aktif adefovirdifosfat yang menghambat polimerase viral dan demikian memblokir perpanjangan rangkaian DNA virus. Ekskresi melalui urin sebanyak 45% dalam 24 jam.

Dosis: 1 dd 10 mg yang juga merupakan dosis maksimal.

* **Telbivudin** (*Sebivo*) suatu thymidin nukleosida analog yang digunakan bagi penderita Hepatitis B kronis. Untuk penggunaan yang sama pilihan lebih ditujukan kepada adefovir karena referensinya yang lebih lengkap.

Dosis: 1 dd 600 mg.

- c. **HCV (Hepatitis-C Virus)** baru ditemukan pada tahun 1989. Infeksi dengan HCV acap kali berlangsung lambat tanpa gejala. Nilai fungsi hati dalam darah agak meningkat terus-menerus. Penularan juga berlangsung melalui darah, mani dan lendir, sama dengan AIDS tetapi *lebilh agresif*; setetes kecil darah sudah cukup untuk mengakibatkan infeksi. Penyakit ini khusus menyerang pecandu narkoba, pekerja seks dan orang-orang dengan kontak seksual berganti-ganti. Menurut tafsiran, dewasa ini di seluruh dunia terdapat 130-210 juta penderita hepatitis C kronik. *Pengobatan* aniviral yang optimal dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat hepatitis C kronik dan menghindari penyebaran dari HCV. Juga sangat penting untuk menghentikan kerusakan hati akibat infeksi HCV kronik.

Pengobatan standar dewasa ini terdiri dari kombinasi **peg-interferon** dan ribavirin selama 34-48 minggu yang memberikan kesembuhan sub-optimal di samping timbulnya efek-efek samping serius.

Hanya efektif kurang dari 50% untuk infeksi HCV-genotipe 1 dan 4,

Penghambat enzim protease merupakan kelompok obat-obat baru yang bekerja langsung terhadap siklus hidup HCV. Kombinasi dari obat ini dengan peginterferon serta ribavirin hampir dapat melipatgandakan kesempatan penyembuhan pasien HCV-genotipe 1, di samping lamanya terapi dapat sangat dipersingkat. Efek negatif dari pengobatan dengan perintang protease adalah dapat timbulnya species virus resisten di samping timbulnya efek samping khusus.

Ref.

1. Aronson, S.J. et al., Nieuwe klasse medicijnen voor chronische hepatitis C; Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156
 2. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol.* 2008;49:175-83
 3. Deuffic-Burban S, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology.* 2009;50:1351-9
- d. **HEV (Hepatitis-E Virus)** banyak terdapat di daerah tropis dan terutama melanda remaja. Gejala-gejalanya secara klinis tidak dapat dibedakan dari hepatitis A. Masa inkubasinya 2-8 minggu, lazimnya sembuh tuntas secara spontan (*Hepatitis E in Nederland 1992-96. NTvG 1996, 29, 1514*).
- e. **HFV (Hepatitis-F Virus)** belum lama ditemukan; bahan-bahan genetisnya belum dianalisis secara lengkap.
- f. **HGV (hepatitis-G virus)** ditemukan di tahun 1996 dan relatif banyak ditemukan pada donor darah. Kebanyakan infeksi (via transfusi dan jarum yang tercemar) berlangsung tanpa gejala nyata, seperti halnya pada hepatitis akut.

4. VIRUS INFLUENZA

Influenza disebabkan oleh **virus-RNA** yang dapat hidup pada manusia, kuda, babi, ikan paus, ayam, itik dan burung. Virus-RNA terdiri atas *inti protein* dengan antara lain RNA dan polimerase. Di bagian luarnya terdapat *membran albumin* dan *membran lemak*, di mana terdapat *tajuk-tajuk glycopeptida*. «*Spikes*» ini terdiri dari protein **hemagglutinin (H)** dan **neuraminidase (N)**, yang berfungsi sebagai antigen permukaan (lihat Gambar 50-1). Hemagglutinin dan neuraminidase terdiri dari banyak varian dan berdasarkan ini jenis virus influenza diberikan namanya, misalnya H1N1, H3N2.

Infeksi terjadi melalui inhalasi dari tetesan liur (pada waktu bersin, batuk, berbicara). Masa inkubasinya 1-3 hari. *Gejalanya* muncul setelah masa inkubasi dan berupa demam sampai 40°C, nyeri sendi dan otot di seluruh tubuh, sakit tenggorok dan kepala, radang mukosa hidung dan batuk kering yang dapat bertahan berminggu-minggu. Pada sebagian kecil penderita, terutama yang memiliki daya tahan menurun, infeksi ini berlangsung parah sampai fatal.

Rhinovirus dan selesma. Di samping virus influenza masih terdapat lebih dari seratus jenis *rhinovirus* penyebab **selesma/pilek** (*masuk angin*, «*common cold*»). Gangguan ini sering kali dikelirukan dengan **influenza**, karena gejala-gejalanya sama walaupun tidak sehebat dan praktis tidak pernah mengakibatkan kematian. Selesma juga sembuh spontan melalui pengobatan simptomatis dengan *analgetika*, *obat batuk* dan *tetes hidung/telinga*.

Jenis-jenis virus influenza yang dikenal dibagi berdasarkan 3 tipe, yakni:

- **tipe A**, dengan 5 subtipe, yakni H₁-H₂-H₃-H₄ dan H₅, yang bermutasi setiap 1-2 tahun.
- **tipe B**, yang bermutasi setiap 4-5 tahun.
- **tipe C**, yang jarang sekali terdapat.

Seusai suatu epidemi dan setiap tahun, virus-virus influenza A dan B bermutasi ringan, khusus mengenai enzim hemagglutinnya. Berhubungan dengan **mutasi-mutasi kecil ini** («*antigenic drift*») glikoproteinnya (H dan

N) selalu berubah sedikit, sehingga secara sangat berangsur-angsur «menjauhkan diri» («*drifting away*») dari antibodies yang sudah terbentuk dalam tubuh. Oleh karena itu tidak mungkin membuat suatu vaksin influenza universal, lihat Bab 50, Sera dan vaksin, Vaksin influenza.

Mutasi besar («*antigenic shift*») terjadi setiap 8-15 tahun pada **virus-A**, di mana terbentuk suatu **subtipe A baru** dengan protein permukaan yang seluruhnya berlainan. Mutan demikian dapat mengakibatkan epidemi hebat. Munculnya virus-virus A baru dalam abad ini sudah beberapa kali menimbulkan pandemi. Yang terkenal adalah pandemi di tahun **1919** («*Spanish flu*») dengan 20-50 juta kematian, terutama orang muda. Menurut penyelidikan baru, epidemi itu disebabkan oleh **subtipe H1-N1** yang «berkerabat» dengan virus flu babi. Begitu pula pandemi **1946** (strain baru A1), **1957** («*flu Asia*», *subtipe A2: H2-N2*), **1968** («*flu Hongkong*», *subtipe A2: H3-N2*), dan **1977** («*Rusia*», H1). Virus-virus yang terdapat dewasa ini adalah turunan dari tipe H3-N2. Virus influenza yang terdapat pada babi pada tahun 1976 menimbulkan *epidemi Fort Dixon*.

Flu burung. Akhir 1997 di Hongkong telah muncul suatu *virus influenza-A baru* (avian influenza **tipe H5-N1**) yang berasal dari burung/unggas dan dapat ditularkan kepada manusia melalui percikan lendir yang keluar dari unggas atau melalui udara (kotoran unggas yang sudah mengering). Sumber infeksi lain adalah penggunaan kotoran unggas sebagai pupuk. Gejalanya pada manusia adalah demam tinggi (di atas 38° C), sakit kepala, tenggorok, myalgia (sakit otot), batuk pilek dan radang parah paru-paru.

Virus ini kemudian menyebar ke berbagai negara di Asia a.l. Indonesia pada tahun 2003. Dari ± 120 orang di Asia yang terinfeksi sekitar 60 orang telah meninggal. Walaupun kemungkinan penularan dari manusia ke manusia kecil, tetapi karena virus flu terkenal bersifat sangat lincah, dikhawatirkan virus ini akan berintegrasi/berkombinasi dengan virus influenza manusia dan menciptakan

mutan-mutan baru yang lebih ganas dan memudahkan transmisinya dari manusia ke manusia.

Dalam usaha mencegah penyebarannya dan timbulnya pandemi, maka lebih dari satu juta (anak) ayam dan itik telah dimusnahkan di banyak negara, misalnya di Indonesia dan negeri Belanda (2002). Awal 2005 telah dilaporkan lagi kasus-kasus infeksi dengan H5N1 di Vietnam, Thailand, Kamboja dan juga Indonesia.

Medio bulan September 2005 kekhawatiran merebak di Indonesia mengenai penyebaran virus flu ini yang dipicu dengan meninggalnya beberapa korban yang positif terinfeksi avian flu H5N1. Juga terinfeksi sejumlah unggas di Taman Margawatwa Ragunan mengakibatkan kebun binatang ini ditutup bagi publik selama 3 minggu untuk memberikan kesempatan 'mensterilkan' beberapa bagian yang tercemar. Untuk menanggulangi penyebaran penyakit ini dengan lebih efektif dan menyeluruh, maka Departemen Kesehatan telah mengumumkan situasi KLB (Kejadian/kondisi Luar Biasa) Nasional Flu burung.

Menurut laporan terakhir (2007) Indonesia menempatkan peringkat pertama di dunia setelah Vietnam mengenai terjangkitnya dan angka kematian akibat flu burung H5N1. Hampir seluruh provinsi di Indonesia merupakan endemik virus ini dengan hanya 3 provinsi yang bebas. Hingga akhir bulan Januari tahun 2007 jumlah orang yang positif terinfeksi di seluruh Indonesia sebanyak 79 orang dan 61 di antaranya telah meninggal (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan DepKes R.I.).

Di samping ini kurang lebih 30 juta unggas telah dimusnahkan. Dalam rangka membebrantas penyakit virus ganas ini, dalam bulan Januari 2007 telah diterbitkan Peraturan Gubernur DKI Jakarta No.5 tahun 2007 tentang larangan memelihara unggas di kawasan pemukiman.

Catatan: Epidemi adalah peningkatan pesat dari jumlah penderita suatu penyakit.

Pandemi adalah epidemi sangat meluas yang mis. menyerang beberapa negara sekaligus.

Penanganan. Sebagai tindakan preventasi ayam dan itik dapat divaksinasi dengan vaksin H5N1 (Sanofi Pasteur, Prancis) yang sudah tersedia sejak beberapa tahun, sedangkan unggas yang sudah terinfeksi dimusnahkan. Tetapi masih terlampau dini untuk menyatakan keampuhan dan keselamatan dari penggunaan vaksin ini karena pengalamannya masih terbatas.

Pengobatan terdiri atas istirahat (*bedrest*) dan suatu *analgetikum* untuk mengatasi rasa nyeri (*parasetamol*, *asetosal*). Obat-obat lain yang dapat memengaruhi jalannya infeksi adalah *vitamin C*, *seng*, *amantadin* dan *penghambat neuraminidase*.

- a. **Vitamin C** dalam dosis tinggi (3-4 dd 1000 mg) berkhasiat meringankan gejala dan mempersingkat lamanya infeksi, berdasarkan *stimulasi perbanyakan dan aktivitas limfosit-T* (*Br J Nutr* 1992; 67: 3).
- b. **Seng-glukonat** dalam bentuk tablet-hisap dengan 13,3 mg Zn (kurang lebih 92,5 mg Zn-glukonat) yang digunakan sedini mungkin pada awal infeksi 5-6 x sehari dapat mempersingkat lamanya masa sakit dari rata-rata 7,6 menjadi rata-rata 4,4 hari (*Ann Int Med* 1996; 125: 81). Mekanisme kerjanya diperkirakan berdasarkan *blokade dari tempat-tempat di permukaan virus yang dapat mengikat pada sel-sel tubuh*. Atau juga atas dasar *daya kerja ion-Zn yang menghambat pembelahan polipeptida virus serta aktivasi limfosit*.
- c. **Virustatika** digunakan sebagai preventasi atau untuk meringankan gejala penyakit, bila terjadi infeksi.
 - **Amantadin** dapat digunakan selama 10 hari bersama injeksi vaksin influenza guna melindungi terhadap *virus-A2* selama masa vaksin belum aktif (masa inkubasi 10 hari), terutama pada orang-orang dengan daya-tangkis lemah.
 - **Oseltamivir dan zanamivir** termasuk kelompok **neuraminidase-inhibitors** (1998) yang ternyata efektif untuk mencegah dan menangani influenza. Obat-obat ini dapat menurunkan kematian pada orang dewasa yang terinfeksi virus influenza A H1N1,

bila digunakan dalam 2 hari setelah timbulnya gejala-gejala pertama.

Obat ini menghambat enzim *neuramini-dase* pada permukaan virus. Dengan demikian pelepasan partikel-partikel virus (virion) ke luar sel tuan rumah dihindarkan, sehingga sel-sel yang berdekatan di dalam saluran napas tidak ditulari. Zanamivir digunakan sebagai inhalasi 1-2 dd 10 mg (*Ph Wkbl* 1998; 133: 1590). Penggunaan oseltamivir lebih praktis karena per oral, (lih. Monografi).

- d. **Antibiotika** hanya digunakan pada orang yang berisiko tinggi dengan daya-tangkis lemah, seperti penderita bronchitis kronis, jantung atau ginjal. Penderita-penderita ini mudah dihindangi infeksi bakterial sekunder, khususnya radang paru (*pneumonia*) yang tak jarang berakhir fatal. Oleh karena itu di Eropa orang-orang yang berisiko tinggi dianjurkan untuk setiap tahun pada permulaan musim dingin melindungi diri dengan injeksi **vaksin influenza**. Malah di negeri Belanda semua lansia diatas 65 tahun diberi vaksinasi ini dengan cuma-cuma.

Sindrom postviral adalah kompleks gejala sesudah sembuh dari infeksi influenza (atau infeksi virus lain) yang bercirikan perasaan sangat lelah, letih, kurang energi serta depresi. Keadaan ini mungkin disebabkan oleh **toksin-toksin virus** yang masih beredar di dalam darah selama berminggu-minggu sampai berbulan-bulan. Selama kurun waktu ini sebaiknya jangan melakukan kerja fisik berat sambil memperkuat daya tahan tubuh dengan makanan bergizi dan cukup vitamin.

5. VIRUS-VIRUS LAIN

- a. **Virus dengue** (*pelafalan: denggi; Ing = menyerupai dandy*).

Sekitar setengah dari populasi dunia bermukim di negara-negara yang endemik bagi virus-RNA (*flavivirus*) ini, terutama di Asia dan Afrika, tetapi dewasa ini juga di Amerika. Infeksi terjadi oleh gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan penularannya mirip penularan

malaria. Tetapi berbeda dengan nyamuk *Anopheles*, nyamuk ini menyengat **terutama pada siang hari**. [Nyamuk tersebut juga merupakan penyebab penularan flavivirus lain, yaitu demam kuning (*yellow fever*) di Afrika dan Amerika Latin]. Dikenal **empat serotipe** virus dengue, masa inkubasinya 5-8 hari. Menurut perkiraan WHO, setiap tahun dengue menimbulkan korban fatal ± 20.000 orang. Pada tahun 1994 terjadi epidemi di Amerika Tengah (Puerto Rico, Kuba) dan di tahun 1996 di Indonesia, Malaysia, Filipina dan India. Pada awal tahun 2004 kembali terjadi epidemi di Indonesia dengan ± 24 ribu orang terinfeksi dan ± 360 yang meninggal. Total kasus DBD di seluruh Indonesia untuk tahun 2005 tercatat kurang lebih 67.800 pasien dan lebih dari 900 telah meninggal (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Dep Kes RI). Sedangkan di DKI Jakarta hingga pertengahan bulan Desember 2006 tercatat kurang lebih 24300 kasus dan k.l. 50 telah meninggal (situs web Antara). Kini virus tersebut sudah ditemui di 17 negara bagian AS. Sampai sekarang pengendalian penyakit virus ini masih mengalami kesulitan. Di tahun 2010 sekitar 4 miliar orang di seluruh dunia berisiko terinfeksi oleh salah satu dari 4 virus dengue (DENV1-4) dan lebih dari 390 juta orang telah terinfeksi.

Ref. Halstead S.B. Stumbles on the path to dengue control. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 14, Issue 8, Pages 661 - 662, 2014

Deteksi virus dilakukan dengan penentuan antibodies di dalam darah. Transmisi dari manusia ke manusia tidak mungkin.

Penelitian untuk membuat vaksin terhadap dengue telah dilaksanakan di Thailand (Sanoft Pasteur), tetapi masih mengecewakan karena praktis tidak dapat memberikan perlindungan terhadap serotype 2. Vaksin tersebut mengandung virus hidup rekombinan yang aman. Dari hasil penelitian ini terbukti untuk pertama kali bahwa suatu vaksin yang aman terhadap dengue dapat dibuat, tetapi masih memerlukan studi follow-up lebih lanjut.

Ref. Lancet. 2012; epub 11 september

Gejalanya berupa demam-menggigil sampai 40°C, nyeri sendi dan otot yang hebat, terutama di tungkai, sakit kepala berat, nyeri otot/persendian dan timbulnya bintik-bintik merah (*petechiae*) yang khas di muka, kaki dan tubuh. Setelah 2-4 hari demam mendadak hilang untuk kemudian (sesudah 24 jam) kambuh lagi. **Naik-turunnya suhu** ini adalah karakteristik bagi dengue. Pada awalnya timbul leukopeni, trombositopeni dan kemudian leukositosis. Trombositopeni diperkirakan karena depresi sumsum tulang dan rusaknya trombosit. Setelah 3-6 hari lagi ruam dan demam lenyap sama sekali. Prognosisnya baik, masa penyembuhannya dapat memakan waktu lama. Tes diagnosis yang umum digunakan adalah tourniquettest (*Rumpell-Leede test*) disusul konfirmasi deteksi virus melalui penentuan antibodies dengan pemeriksaan IgM (respons primer) dan IgG (respons sekunder) di dalam darah. Sampai sekarang belum ada terapi kausal terhadap dengue dan penanganan hanya terdiri dari terapi penunjang seperti infus dengan larutan garam, pemberian zat asam, istirahat dan parasetamol terhadap demam. Bila terjadi perdarahan serius dapat dipertimbangkan pemberian transfusi darah. Dengan terapi penunjang yang baik mortalitas penyakit infeksi ini terbatas sampai 1-3%, tetapi bila diabaikan dapat meningkat sampai 50%.

Demam berdarah dengue (DBD) dan Sindrom shock dengue (SSD) merupakan bentuk-bentuk parah dari dengue. Menurut perkiraan disebabkan oleh 2 infeksi berturut-turut dari jenis-jenis (*serotipe-serotipe*) yang berlainan. Selama infeksi kedua terjadi suatu reaksi imunologi dengan aktivasi sistem komplemen serta terganggunya endotel dan permeabilitas pembuluh. Mungkin juga virulensi abnormal dari virus memegang peranan. Pada bentuk-bentuk ganas ini dari hari ke-2 sampai ke-5, di samping demam, juga terjadi hipotensi, shock dan perdarahan dari kulit, hidung dan telinga, yang tanpa perawatan akan berakhir fatal dalam 50% dari kasus. DBD (*hemorrhagic fever*) terutama menghinggapinya anak-anak. **Prevensi** dilakukan dengan jalan memberantas nyamuk dari tempat-tempat pembiakannya (air yang

tidak mengalir, tong air hujan). Untuk ini dapat digunakan suatu insektisid yang dapat memusnahkan jentik-jentik (larva) nyamuk, misalnya senyawa *organotiofosfat temephos (Abate)*, 10 g per 100 liter air.

Pengobatannya hanya simptomatis dengan transfusi darah untuk menanggulangi shock di samping analgetika/antipiretika. Dengan penanganan yang layak, angka kematian DBD dan SSD terbatas sampai $\pm 5\%$.

Obat antiviral yang ampuh terhadap dengue belum diketemukan, walaupun sedang diadakan penelitian terhadap senyawa penghambat alfa-glukosidase *celgosivir* untuk pengobatan demam berdarah akut.

Ref. The Lancet Infectious Diseases, Volume 14, Issue 8, Pages 706 - 715, 2014

b. Virus Ebola adalah virus-RNA, yang pada tahun 1995 mengakibatkan epidemi di Zaire setelah virus "tidur" selama 16 tahun. *Ebola* adalah nama suatu sungai di Zaire, di mana penyakit ini dideteksi untuk pertama kalinya di tahun 1979. Sampai sekarang belum diketahui *vektor*-nya, yaitu hewan perantara yang meneruskan virus kepada manusia.

Tetapi diduga bahwa *carriernya* adalah kelelawar, walaupun hewan ini sendiri tidak memperlihatkan gejala penyakit. Mungkin sekali hewan ini sudah menyesuaikan diri dan sejak lama sudah menjadi pembawa virus tersebut.²⁴

Pertengahan tahun 2014 timbul epidemi Ebola yang menurut para ahli kesehatan merupakan "letusan" Ebola paling mematikan dalam sejarah. Epidemi ini timbul di Afrika Barat dan pertama kali di Guinea yang lalu menjalar ke Liberia, Sierra Leone, Senegal, Mali dan Nigeria. Menurut WHO tercatat lebih dari 20.600 kasus terinfeksi, dengan angka kematian lebih dari 8.150 (Januari 2015). WHO telah menyatakan epidemi ini sebagai "public health emergency of international concern."

Infeksi terjadi melalui kontak langsung (tidak melalui udara) dengan darah (seperti AIDS) atau dengan cairan tubuh lain (liur, urin, tinja, mani), begitu pula melalui barang yang terkontaminasi oleh cairan tubuh penderita.

Masa inkubasi 2 sampai 21 hari dengan gejala nyeri kepala, nyeri persendian, muka dan mata bengkak, ruam kulit, demam, muntah, diare serta gangguan ginjal dan hati. Gejala-gejala ini disusul oleh perdarahan hebat dari semua liang tubuh dan organ-organ dalam, karena darah tidak membeku lagi. Akibatnya syok dan fatal (90%) dalam beberapa (± 10) hari bagi kebanyakan pengidap. Penyakit infeksi ini sangat menular dengan angka kematian berkisar antara 50%-90%! Hingga kini belum ada obat maupun vaksin terhadap infeksi virus ini. Selama epidemi ini ada satu experimental drug (ZMapp, serum dengan suatu monoklonal antibodi) yang belum melalui proses clinical trial diberikan kepada beberapa penderita infeksi Ebola dengan hasil sementara yang memberikan harapan.

c. Virus Hanta. Penyakit virus ini ditularkan kepada manusia melalui kotoran (urin, feses) binatang-binatang (*zoönose*), a.l. binatang mengerat seperti tikus, tetapi tidak dapat ditulari dari manusia ke manusia (tuan-rumah terakhir). Infeksinya timbul melalui debu kotoran yang dihirup melalui pernapasan.

Di tahun 1951, untuk pertama kalinya muncul di Korea dengan gejala demam, shock dan perdarahan. Suatu jenis Hanta baru telah menimbulkan pandemi di AS Barat di tahun 1993 pada suku Indian Navajo dan kini sudah ditemukan di lebih dari 20 negara bagian AS. Akhir-akhir ini (2006) infeksi Hanta virus yang sangat meresahkan telah timbul di beberapa negara Eropa Barat.²⁵

Infeksi ditandai dengan gangguan fungsi ginjal serius dan trombopeni di samping terisinya paru-paru oleh cairan dan tekanan darah yang sangat meningkat. Mortalitasnya tinggi, kurang lebih 60% dan sampai sekarang belum dikenal obat atau vaksin terhadap virus ganas ini.

d. Human Papillomavirus (HPV). Virus-DNA ini termasuk famili *papovavirus* dan mencakup lebih dari 80 jenis (*subtipe*). Virus ini mengakibatkan timbulnya kutil-kutil (*verruca, wart*) di kulit dan di daerah anogenital dengan jalan proliferasi sel-sel epitelnya. Ku-

til-kutil kelamin ini merupakan *penyakit kelamin nomor dua* setelah gonore dan Herpes genitalis. HPV juga penyebab **kanker leher rahim** (*cervix*), dengan angka kematian di atas 40%! Deteksi dini melalui *diagnostik-DNA* dapat menurunkan angka ini.

Pengobatan. Kutil-kutil di tangan dan kaki sering kali sembuh secara spontan. Dalam kasus serius dapat dilakukan prosedur pembakaran dengan listrik (*electrocautery*) atau pembedahan setelah pembekuan dengan kloretil. Selain itu dapat digunakan *keratolitika* (larutan asam salisilat + asam laktat aa 17% dalam collodium, salep salisilat 40%). Atau dikompres dengan formaldehida 2-5% dengan efek baik.

e. Virus SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)

Awal tahun 2003 dunia dikejutkan oleh timbulnya epidemi suatu penyakit infeksi virus yang dinamakan epidemi SARS. Berasal dari Cina SARS dalam waktu beberapa bulan melanda seluruh dunia. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) epidemi ini menyebabkan ± 8000 orang di seluruh dunia, terutama di Asia dan Kanada (Toronto), telah terinfeksi dan $\pm 10\%$ meninggal. Walaupun informasi mengenai penyakit ini dihambat oleh pemerintah China berdasarkan beberapa alasan sehingga pemberantasannya dipersulit, namun dunia internasional tanpa ragu-ragu mengerahkan kerja sama yang erat antara berbagai pusat penelitian dan laboratoria untuk menanggulunginya. Dalam waktu hanya dua bulan setelah epidemi dilaporkan, penyebab SARS sudah dapat dideteksi dan dalam lima bulan epidemi ini telah berhasil diatasi.

Penyebabnya. SARS adalah suatu penyakit saluran napas yang diakibatkan oleh suatu *coronavirus* yang dinamakan *SARS-associated coronavirus* atau SARS-CoV. Virus ini diperkirakan adalah suatu *zoönose* (penyakit hewan yang dapat pindah ke manusia) yang menyerang manusia melalui transmisi dari hewan ke manusia. Identifikasi melalui *reaksi rantai polimerase* dari hewan-hewan pembawa virus SARS-CoV sangat penting untuk menjamin kesehatan masyarakat.

Gejalanya. Yang terutama adalah demam tinggi (99%) sampai melebihi 38° C, batuk tidak produktif (69%), myalgia (sakit otot) (49%) dan dyspnoe (sesak napas) (42%). Gejala lain adalah sakit kepala, diare (10-20%) dan sebagian besar menderita pneumonia. Penyakit ini terutama fatal bagi penderita diabetes (JAMA 2003; 289:2801-9).

Cara penularan. SARS terutama ditularkan melalui hubungan erat person-to-person, yakni kontak langsung dengan sekret pernapasan atau cairan tubuh. Virus dengan mudah sekali dituliri melalui percikan pernapasan (*droplet spread*). Cara transmisinya adalah bila seorang penderita batuk atau bersin dan percikannya tiba pada selaput lendir dari mulut, hidung dan mata dari seorang yang berdekatan. Virus juga dapat dituliri bila seorang bersentuhan dengan benda yang tercemar dengan percikan ini atau melalui udara (*airborn*).

Pengobatan. Obat yang digunakan terhadap infeksi virus SARS adalah *ribavirin*. Suatu **vaksin** telah dikembangkan dari virus influenza yang diperlemah, pada mana ditambahkan suatu gen dari virus SARS. Vaksin ini hanya efektif pada anak-anak, tidak pada orang dewasa (Lancet 2004; 363 : 2122-6)

- Di tahun 2012 di Jordania timbul penyakit infeksi saluran pernapasan akibat suatu virus baru yang dinamakan 'Middle East respiratory syndrome coronavirus' (MERS-CoV-RNA), yang penularannya diperkirakan dari manusia ke manusia.

Clinical Infectious Diseases (2014; epub 20 mei).

f. Virus Nile Barat

Virus 'baru' ini pertama kali muncul pada tahun 1937 di Uganda dan kemudian secara acak melanda di Afrika dan Israel. Baru pada tahun 1999 disinyalir timbulnya di New York. Penyebarannya terjadi oleh burung perantau dan nyamuk *Culex*, yang ditularkan virus setelah menyengat burung yang terinfeksi. Sementara ini sudah meninggal 104 orang di 32 negara bagian A.S. Yang sangat mere-sahkan adalah bahwa semakin banyak hewan tewas akibat penularan (burung, kuda, ba-jing) Penularan bisa juga terjadi melalui

transfusi darah. *Gejala infeksi* mirip flu ringan, tetapi menjadi sangat berbahaya bila timbul demam tinggi, mengigau dan koma, karena dapat mengakibatkan *meningitis* yang fatal. Juga dilaporkan perlumpuhan mirip *polio irreversibel* dan hilang ingatan.

Di laboratoria kini para ilmiawan bekerja keras untuk membuat vaksin antivirus.

Kehamilan dan laktasi. Karena belum tersedia cukup data mengenai keamanan obat antiviral untuk janin dan bayi, beberapa tahun yang lalu obat antiviral tidak dianjurkan penggunaannya oleh wanita hamil dan selama laktasi. Akan tetapi penelitian pada tahun-tahun terakhir menunjukkan, bahwa guna menghindari transmisi vertikal dari ibu yang terinfeksi HIV ke bayi, terapi HAART adalah aman, efektif dengan sedikit efek samping. Wanita hamil yang belum pernah diberikan medikasi, kini dianjurkan memulai dengan terapi HAART antara minggu ke-20 dan ke-28.²⁰

MONOGRAFI

A. OBAT ANTIRETROVIRAL

1. Indinavir: *Crixivan*

Obat baru ini (1995) berkhasiat terutama terhadap HIV tipe-1, tetapi efeknya kurang kuat terhadap tipe-2. **Menghambat protease-HIV (PI)**, yaitu enzim yang 'memutuskan' rantai polipeptida menjadi bagian-bagian yang lebih kecil. Dengan demikian menjadi "masaknya" virus-virus baru dihalangi dan terbentuklah virus-virus yang belum masak dan tidak bersifat menular lagi. Khusus digunakan dalam kombinasi dengan satu atau lebih **penghambat RT (RTI)**.

Resorpsi dan BA-nya sangat berkurang oleh makanan yang kaya protein dan lemak, maka harus diminum pada perut kosong. Plasma-^t/₂-nya rata-rata 1,8 jam. Dimetabolisasi dalam hati oleh sistem oksidasi P 450, ekskresinya melalui tinja (80%) dan kemih (20%).

Efek-efek samping yang tersering berupa gangguan lambung-usus, agak sering juga

timbulnya batu ginjal dengan kencing berdarah (*hematuria*) yang mungkin akibat kristalisasi dalam urin. Untuk mengurangi risiko ini perlu minum sekurang-kurangnya 1,5 l air sehari. Selain itu dapat pula terjadi nyeri otot dan kepala, pusing, rasa letih dan penat, exanthema, gatal-gatal, kesemutan dan sukar tidur.

Interaksi. Zat-zat yang juga dimetabolisasi oleh *sistem-P450 hati* tidak dapat digunakan pada waktu bersamaan, karena kadarnya dalam darah dapat meningkat secara toksis. Contohnya: **rifampisin/rifabutin**, **terfenadine**, **astemizol** dan **cisaprida** (dengan efek gangguan ritme), juga **alprazolam**, **midazolam** dan **triazolam** (efek sedasi berlebihan dan supresi pernapasan). Kadar indinavir dalam darah dikurangi oleh deksametason, rifampisin, fenitoin dan karbamazepin.

Resistensi silang dapat terjadi dengan ritonavir dan praktis tidak dengan saquinavir.

Dosis: 3 dd 800 mg 1 jam a.c., bila dikombinasi dengan *didanosin* perlu diminum dengan interval 1 jam.

* **Ritonavir** (*Norvir*) adalah derivat (1996) dengan khasiat PI yang sama, tetapi kerjanya lebih panjang ($t_{1/2} = 3-5$ jam). Makanan meningkatkan resorpsinya, BA-nya lebih dari 60%. Efek samping dan interaksi sama dengan indinavir.

Dosis: 2 dd 600 mg d.c.

* **Saquinavir** (*Invirase*) adalah derivat (1996) dengan daya kerja dan sifat-sifat yang sama. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 13 jam, tetapi resorpsinya buruk dengan BA hanya kurang lebih 4%.

Dosis: 3 dd 600 mg p.c.

2. Nevirapin: *Viramune*

Derivat diazepin-dipirido ini (1998), sama dengan *efevirenz*, bukan derivat nukleosida, tetapi khasiatnya sama, yaitu menghambat reverse transcriptase. Bila digunakan sebagai monoterapi dengan cepat terjadi resistensi, maka selalu digunakan bersama dua RTI-nukleosida: lamivudin + AZT atau stavudin. Kombinasi dengan penghambat protease (PI) tidak mungkin karena menurunkan kadar plasma PI. Nevirapin mencapai otak dan dapat digunakan pada demensia akibat AIDS.

Resorpsinya dari usus baik dengan BA 93%, PP-nya l.k. 60%. Dapat melintasi CCS dan kadarnya di cairan otak k.l. 45% dari kadar plasma. Masa paruhnya 25-30 jam. Ekskresinya melalui urin untuk 80% sebagai glukuronida atau metabolit hidroksilnya, hanya 5% secara utuh.

Efek sampingnya relatif sedikit tetapi agak serius, khususnya *rash* dan gangguan fungsi hati yang hebat. Selain itu juga dilaporkan demam, mual dan sakit kepala. Efek positif yang tak terduga adalah **peningkatan HDL-kolesterol** dengan 35% lebih (dibandingkan maks. 15% dengan obat-obat statin).

Interaksi terjadi dengan obat TBC rifampisin dan rifabutin, yang kadar plasmanya diturunkan. Begitupula efektivitas pil antihamil dapat dikurangi.

Dosis: permula 1 dd 200 mg selama 14 hari, lalu 2 dd 200 mg ac atau pc.

3. Tenofovir: *Viread*

Derivat-purin ini (2001) sebagai analogon nukleosida termasuk kelompok RTI. Berlainan dengan analoga nukleosida lainnya, obat ini di dalam limfosit langsung diubah menjadi difosfat aktif, yang menghambat reverse transcriptase.

Absorpsinya dari usus buruk setelah pemberian oral, maka diberikan sebagai garam fumaratnya, yang BA-nya kurang lebih 40% d.c. Ekskresinya melalui urin, sebagian besar secara utuh. Masa-paruhnya kurang lebih 10 jam.

Efek samping yang dilaporkan adalah gangguan lambung-usus, nyeri kepala, rasa lelah dan peningkatan nilai enzim hati.

Dosis: oral 1 dd 300 mg (disoproxil fumarat) d.c, infus i.v. 1-3 mg/kg sehari.

4. Zidovudin: *azidothymidine, AZT, Retrovir, * Combivir.*

Derivat-timidin ini (1987) berkhasiat terhadap retrovirus termasuk HIV, dengan jalan menghambat enzim reverse-transcriptase (RT). Merupakan *prodrug*, yang di dalam sel diubah secara enzimatis menjadi *trifosfat* aktifnya. Trifosfat bekerja sebagai substrat pesaing dan penghambat bagi RT viral, juga diinkorporasi dalam rantai RNA, sehingga

pembentukan DNA-viral digagalkan. Sebagai efek terapi sistem imun diperkuat, jumlah virus dalam darah agak menurun dan progres penyakit diperlambat, harapan hidup diperpanjang. Mekanisme kerja ini juga ber-laku untuk semua derivatnya. Semakin dini terapi dimulai, semakin baik efeknya. Zidovudin hanya bekerja rata-rata 6 bulan. Karena terjadi resistensi, maka tidak digunakan lagi sebagai obat tunggal. Kini 10-15% dari pasien baru ternyata sudah resisten untuk AZT.

Kombinasi dengan penghambat-RT lainnya (didanosin, zalcitabin atau lamivudin) diperkuat dan memperpanjang daya kerjanya. *Triple-therapy*, yakni kombinasi dari dua penghambat-RT dengan satu penghambat-protease ternyata sangat memperkuat efektivitasnya dengan **menurunkan jumlah virus dan memperbanyak sel-sel CD4+**. Lagi pula menghindarkan terjadinya resistensi. Sediaan kombinasi dari zidovudin dan lamivudin adalah **Combivir*.

Resorpsinya cepat dengan BA 60-70%, PP-nya $\pm 36\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya kurang lebih 1 jam. Ekskresinya untuk $\pm 75\%$ sebagai glukuronida melalui kemih. Juga dapat melintasi CCS.

Efek-efek samping. Paling serius adalah depresi sumsum tulang (leukopenia, anemia) yang lazimnya timbul setelah 4-6 minggu. Selain itu mual, nyeri kepala, nyeri otot (myalgia) dan sukar tidur.

Dosis: oral 4-5 dd 120-240 mg.

* **Didanosin** (*dideoksiinosin, DDI, Videx*) adalah derivat-purin (1991) dengan khasiat lebih lemah daripada AZT. *Resorpsinya* dikurangi oleh makanan dan asam lambung, maka perlu ditambahkan zat penyangga (*buffer*). Plasma- $t_{1/2}$ -nya kurang lebih 1,5 jam. Ekskresi berlangsung melalui kemih (20%).

Efek samping terpenting berupa neuropati perifer dan pankreatitis, lebih jarang gangguan lambung-usus (nausea, muntah, diare) demam, nyeri kepala dan konvulsi. Praktis tidak menekan sumsum tulang.

Dosis: oral 2 dd 125-200 mg a.c. sebagai tablet-kunyah yang mengandung zat penyangga untuk menaikkan pH lambung, ka-

rena DDI dalam lingkungan asam terurai dengan pesat.

* **Zalcitabin** (*dideoksisitidin, DDC, Hivid*) adalah derivat-sitidin (1992) dengan aktivitas sama. Obat ini kurang toksis bagi sumsum tulang daripada AZT. Penggunaannya dibatasi pada kasus di mana AZT tidak efektif atau penderita tidak tahan terhadap efek-efek sampingnya, juga dalam kombinasi dengan AZT. Kombinasi dengan didanosin tidak dianjurkan karena toksisitasnya sama (*neuropati perifer*, efek samping yang paling sering terjadi).

Resorpsinya per oral baik, BA-nya $\pm 88\%$, PP-nya lebih kurang 4%, plasma- $t_{1/2}$ -nya 2 jam, ekskresinya untuk 75% secara utuh melalui kemih. Penetrasinya ke CCS baik.

Dosis oral 3 dd 0,75 mg a.c.

* **Stavudine** (*D4T, Zerit*) adalah derivat pirimidin (1994) yang juga kurang mendepresi sumsum tulang daripada AZT. Neurotoksisitasnya sama dengan DDI dan DDC. Obat ini digunakan bila terdapat resistensi untuk AZT, yang lebih jarang terjadi. *Resorpsinya* baik dan diekskresi untuk 40-60% utuh dengan kemih. Plasma- $t_{1/2}$ -nya l.k. 1 jam. *Dosis*: oral 2 dd 20-40 mg.

* **Lamivudin** (*3TC, Epivir, *Combivir*) adalah derivat (1995) yang khusus digunakan dalam terapi cocktail (HAART) dengan AZT dan suatu protease-blocker, mis. nevirapin. Efek sampingnya lebih ringan. *Dosis*: 2 dd 150 mg.

*Combivir** = zidovudin + lamivudin.

B. LAINNYA

5. Amantadin: *Symmetrel*

Amin trisiklis ini khusus berkhasiat terhadap virus-RNA dan hanya terhadap virus **influenza tipe-A2**, juga sebagai profilaksis. Mekanisme kerjanya diperkirakan berdasarkan pencegahan penetrasi virus ke dalam sel tuan-rumah. Jika diberikan dalam waktu 48 jam setelah gejala influenza timbul, amantadin dapat mempersingkat lamanya masa sakit. Oleh karena spektrum kerjanya sempit, vaksin influenza lebih dianjurkan. Amantadin juga digunakan pada **penyakit**

Parkinson, lihat Bab 28 A, Obat-obat Parkinson.

Dosis: oral 2 dd 100 mg p.c. selama 10 hari, sedini mungkin setelah kontak dengan pengidap influenza. Di atas usia 65 tahun 1 dd 100 mg p.c.

* **Tromantadin** (*Viru-Merz*) adalah derivat dengan khasiat dan cara kerja sama, tetapi juga aktif terhadap virus DNA, khususnya HSV. Obat ini terutama digunakan secara lokal sebagai salep 1% pada infeksi HSV di kulit dan mukosa.

6. Asiklovir: *acycloguanosine, Zovirax*¹, *Clino-vir, Povoiral*

Derivat-guanosin (asikloguanosin) ini (1981) berkhasiat spesifik terhadap virus Herpes tanpa mengganggu fisiologi sel-sel tuan-rumah.

Ditemukan dan dikembangkan (1977-8) oleh peneliti dari Wellcome Laboratories (UK) dan Burroughs Wellcome (USA).

Mekanisme kerjanya khas, yakni obat baru menjadi aktif setelah difosforilasi oleh enzim *thymidinkinase*, yang khusus terdapat dalam sel-sel yang diinfeksi virus. **Asiklovirtrifosfat** yang terbentuk digunakan oleh virus untuk membangun DNA-nya. Dengan demikian, pembentukan DNA virus dikacaukan dan terhenti sama sekali, sedangkan pembentukan DNA dari sel-sel tuan-rumah tidak terganggu. Terutama digunakan pada semua infeksi dengan Herpes simplex dan Herpes zoster, tetapi tidak memusnahkannya. Kombinasi dengan *zidovudin* dapat bekerja sinergis.

Resorpsinya dari usus buruk dengan BA hanya 12-20%, maka pentakaran oral perlu tinggi sekali. PP-nya rata-rata 21%, plasma- $t_{1/2}$ -nya lebih kurang 3 jam. Ekskresinya untuk lebih kurang 75% secara utuh dengan kemih. Bersifat cukup lipofil untuk dapat melintasi CCS, maka juga digunakan pada infeksi otak (*encephalitis herpetica*) sebagai infus.

Efek sampingnya berupa gangguan lambung-usus, ruam kulit dan pusing-pusing. Adakalanya anoreksia, sukar tidur dan nyeri sendi. Penggunaan *lokal* sebagai salep dapat menimbulkan nyeri untuk sementara, rasa

terbakar, gatal-gatal dan erythema, di *mata*: radang pinggir kelopak mata dan radang selaput mata.

Dosis: infeksi **HSV**: oral 5 dd 200 mg setiap 4 jam selama minimal 5 hari. Profilaksis *Herpes genitalis*: 4 dd 200 mg, *H. zoster*: 5 dd 800 mg setiap 4 jam selama 7 hari. Infus i.v. 3 dd 5 mg/kg (perlahan) selama 5 hari. Salep kulit 5% dan salep mata 3% 5 dd setiap 4 jam selama 5 hari.

* **Valasiklovir** (*Zelitrex, Valtrex*) adalah prodrug (1995) dengan resorpsi baik, yang segera dihidrolisis hampir lengkap menjadi *asiklovir* dan asam amino alamiah *l-valine*. BA asiklovir yang terbentuk adalah l.k. 54%, jadi 4-5x lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian sebagai asiklovir sendiri. Digunakan pada *H. zoster* dengan *dosis*: oral 3 dd 1000 mg selama 7 hari.

* **Famsiklovir** (*Famvir*) adalah derivat (1995) yang pertama-tama diubah menjadi *pensiklovir* untuk kemudian difosforilasi menjadi *trifosfatnya*. Zat ini diinkorporasi dalam DNA-virus sehingga sintesis DNA viral terhenti. Resorpsinya juga lebih baik daripada asiklovir. Khusus digunakan pada infeksi *H. zoster*.

Dosisnya: oral 3 dd 250 mg selama 7 hari.

* **Gansiklovir** (*Cymevene*) adalah derivat asiklovir (1988) yang khusus digunakan pada infeksi *cytomegalovirus* pada pasien AIDS parah. Obat anti-CMV lainnya adalah virus-tatikum **foscarnet** (Foscavir) dan *cidofovir* yang merupakan analogon dari pirofosfat dan berbeda dengan analoga nukleosida dan nukleotida tidak membutuhkan aktivasi di dalam sel.

Dosisnya: infus i.v. 2 dd 5 mg/kg setiap 12 jam selama 14-21 hari.

* **Valgansiklovir** (*Valcyte*) adalah L-valil ester prodrug dari gansiklovir.

Valgansiklovir diabsorpsi dengan baik dan oleh esterase di usus dan hati cepat dihidrolisis seluruhnya menjadi gansiklovir. Untuk terapi pemeliharaan penggunaannya per oral lebih mudah daripada gansiklovir (i.v.)

7. Idoksuridin: IDU, Cendrid

Zat nukleosida ini memiliki struktur kimia yang mirip asam-asam amino dari DNA (1962). Berkhasiat virusstatik terhadap sejumlah virus DNA, antara lain HSV, varicella dan vaccinia (cacar sapi). Seperti zat-zat nukleosida lainnya (RT-blockers) di dalam sel difosforilasi menjadi **trifosfatnya** yang aktif. Dengan dimasukkannya zat ini ke dalam DNA-virus sebagai pengganti *thymidin*, replikasi virus dikacaukan. Akibatnya *sintesis DNA tuan-rumah juga turut terhambat*, sehingga dapat terjadi efek-efek yang merusak, terutama pada sel-sel yang membelah pesat. Oleh karena itu IDU terlampau toksis untuk digunakan secara sistemis dan hanya dipakai secara lokal sebagai salep dan tetes mata pada infeksi mata oleh *HSV-1 (keratitis herpetica)*. *Resistensi* dapat timbul bila IDU digunakan terlalu lama. IDU tidak boleh digunakan oleh wanita hamil dan anak-anak karena bersifat mutagen.

Dosis: tetes mata 0,1% siang hari 1 tetes setiap jam, malam hari setiap 2 jam atau salep-mata 0,2% sampai 3-5 hari sesudah penyembuhan.

* **Trifluridin** (*trifluorothymidine, TFT-Ophtiole*) adalah derivat-fluor (1975) dengan khasiat dan penggunaan sama. Kerjanya lebih cepat dan ternyata lebih efektif dari IDU, mungkin disebabkan kelarutannya yang lebih baik dalam air.

Dosis: Pada *H. keratitis*: tetes mata 0,1% siang hari 1-2 tetes setiap 2 jam, malam hari setiap 4 jam sampai 8 hari sesudah penyembuhan.

* **Ribavirin** (*Virazole, Rebetol*) adalah analog-guanosin sintesis (1986) dengan khasiat terhadap banyak virus-RNA dan virus-DNA. Mekanisme kerjanya sama dengan IDU. Obat ini digunakan sebagai inhalasi serbuk terhadap virus influenza, HSV dan SARS.

8. Interferon-alfa: IFN-alfa, Roferon-A (2a), Intron-A (2b).

Glikopeptida ini terdiri atas 165 asam-amino dan diperoleh dari *E. coli* dengan teknik rekombinan-DNA. Interferon tersedia dalam bentuk 2a, 2b (dan 2c), dengan masing-masing asam amino *lysin* dan *arginin* pada po-

sisi 23, sedangkan angka 2 menunjukkan subtipenya. Interferon-alfa merupakan zat alamiah dengan daya kerja antiviral dan imunomodulasi.

Khasiat antiviralnya diperkirakan melalui perubahan metabolisme sel tuan-rumah, sehingga replikasi virus terhambat. **Kerja antitumor**nya berdasarkan supresi proliferasi sel dan stimulasi NK-cells. Obat ini digunakan pada **hepatitis-B dan -C kronis** dan pada jenis-jenis **kanker darah** (*leukemia*), a.l. sarkoma Kaposi pada AIDS. Penggunaannya sebagai **obat AIDS** (*Kerlon*) praktis sudah ditinggalkan karena efeknya tidak tetap. Adakalanya dikombinasi dengan sitostatika dan virustatika lainnya. Hanya dapat diberikan secara injeksi i.m./s.c. karena terurai dalam saluran lambung-usus. IF-alfa dalam kombinasi dengan **ribavirin**, ternyata efektif juga pada hepatitis-C, pada mana khasiatnya dapat ditingkatkan bila diikat pada polietilenglikol (**peginterferon; Pegasys**).

Peginterferon merupakan ikatan dari polietilenglikol (PEG) dengan interferon.

Akibat dari proses pengikatan ini bersihan ginjal berkurang, $\frac{1}{2}$ meningkat dan terbentuk kelompok-kelompok interferon dalam serum yang stabil.

Kinetik. BA-nya setelah injeksi adalah di atas 80%, plasma- $\frac{1}{2}$ -nya rata-rata 5 jam. Dirombak terutama di ginjal dan metabolit-metabolitnya direabsorpsi lengkap dan tidak dapat dideteksi dalam kemih.

Efek sampingnya tergantung dari dosis dan mirip gejala flu, yakni demam-dingin, nyeri kepala, otot dan sendi, anoreksia dan perasaan sangat lelah. Selain itu dapat pula terjadi gangguan lambung-usus, darah, hati dan jantung.

Interaksi. Interferon menghambat sistem enzim hati dan dalam kombinasi dengan **zidovudin** dapat meningkatkan toksisitasnya, sehingga dosisnya perlu diturunkan. Efek dan toksisitas **sitostatika** juga dapat diperkuat.

Dosis: *hepatitis-B* s.c. 3 x seminggu 2,5-5 juta UI/m² permukaan tubuh selama 4-6 bulan. *Leukemia myeloid kronis* s.c./ i.m. 1x sehari 3-9 juta UI selama minimal 3 bulan, pemeliharaan 3 x seminggu 9 juta UI.

* **Interferon- β 1b** (*IFN- β 1b, Betaferon*). Glikopeptida ini dengan 165 asam-amino tersedia dalam bentuk-bentuk 1a dan 1b, yang memiliki masing-masing sistein dan serin di posisi 17 (1993). Obat ini khusus digunakan pada **MS** (*multiple sclerosis*), suatu penyakit autoimun kronis yang mungkin dipicu oleh infeksi virus (lihat Bab 28, Obat-obat Parkinson). Bercirikan lenyapnya *salut-myelin* urat saraf dan pembentukan plak-plak keras di otak dan sumsum belakang. Selain **berkhasiat antiviral**, juga **menekan aktivitas limfo-T** sehingga produksi interferon-g berkurang, yang buruk bagi MS. Frekuensi serangan dikurangi dengan sepertiga dan juga jumlah luka menurun.

Dosis: IFN- β 1a, di atas 18 tahun s.c. 1 dd 8 juta UI setiap 2 hari.

* **Interferon-gamma** (*Immunokine, 1992*). Ada 140 asam-amino dengan bentuk-bentuk 1a dan 1b, yang memiliki masing-masing *glutamin* atau *arginin* di posisi 137. Khasiatnya **memperkuat sistem-imun** dan menurut perkiraan dengan cara meningkatkan aktivitas makrofag dan monosit yang dapat 'melarutkan' mikroba, lihat juga Bab 49, Dasar-Dasar Imunologi. Obat ini digunakan sebagai **imunostimulator** guna mencegah infeksi parah pada pasien penyakit gawat kronis tertentu.

Dosis: IFN- γ 1b, s.c. 3 x seminggu 1,5 mikrogram/m².

9. Oseltamivir: *Tamiflu*

Derivat-sikloheksen ini (1999) berkhasiat **menghambat enzim neuraminidase**, enzim permukaan dari virus influenza yang melepaskan virion-virion baru dari permukaan sel-sel saluran napas yang terinfeksi. Berhubung bekerjanya pada saat replikasi virus, maka pemberiannya harus sedini mungkin (24-72 jam).³⁰

Obat ini adalah prodrug yang setelah diserap di usus dihidrolisis dalam hati menjadi *metabolit-karboksilat aktifnya*. PP-nya 3% dan t_{1/2}-nya 6-10 jam. Ekskresinya melalui urin dan untuk kurang lebih 20% dengan tinja.

Efek sampingnya yang tersering terjadi berupa mual dan muntah selama dua hari pertama, nyeri perut, juga bronchitis, vertigo

dan sukar tidur. Tentang keamanan dari penggunaannya selama kehamilan dan laktasi belum terdata.

Dosis: oral di atas 13 tahun 2 dd 75 mg (fosfat) d.c. selama 5 hari, di bawah 13 tahun 2 dd 30-60 mg tergantung berat badan. Profilaksis 1 dd 75 mg selama minimal 7 hari.

10. Zanamivir: *Relenza*

Derivat guanidin ini (1999) adalah juga **penghambat neuraminidase** dengan sifat-sifat yang kurang lebih sama dengan oseltamivir. Hanya penggunaannya tidak per oral, melainkan digunakan sebagai inhalasi yang bekerja seketika (dalam 10 detik).³⁰ Setelah inhalasi hanya 20% dari dosis diabsorpsi dan dikeluarkan secara utuh dengan urin. Masa-paruhnya 2,5 – 5 jam. *Efek samping* jarang terjadi dan berupa batuk dan kejang bronchi.

Dosisnya: inhalasi 2 dd 5 mg, sebagai profilaksis 1 dd 10 mg.

Catatan: Akhir-akhir ini diberitakan bahwa oseltamivir maupun zanamivir mempersingkat gejala dengan sekitar setengah hari, tetapi tidak pasti apakah obat-obat antiviral ini dapat menghindari komplikasi. Oleh karena itu penimbunan obat-obat oleh beberapa negara dengan biaya besar yang efektivitasnya diragukan menjadi pertanyaan.

1. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 4: CD008965
2. BMJ 2014;348:g2263

11. Imiquimod

Adalah suatu senyawa baru dengan daya kerja imunomodulasi yang efektif untuk penggunaan topikal (krem 5%) terhadap *condylomata acuminata* (genital dan perianal warts) dan lain-lain gangguan kulit yang diakibatkan oleh infeksi dengan virus DNA (Skinner RB Jr. *Imiquimod. Dermatol Clin, 2003, 21:291-300*). Mekanisme kerjanya berdasarkan efek antiviral dan imunomodulasi dari sitokin dan kemokin yang terbentuk.

12. Sofosbuvir: *Sovaldi*

Merupakan senyawa pertama dari kelompok obat-obat antiviral baru (2013) yang digunakan dalam kombinasi dengan obat lain terhadap Hepatitis C kronis.

Mekanisme kerjanya sebagai perintang polimerase RNA yang mutlak bagi replikasi virus.

Efek sampingnya tidak bisa tidur, sakit kepala, anemi, depresi dan menurunnya kadar hemoglobin.

Dosis: 1 dd 400 mg dikombinasi dengan ribavirin.

DAFTAR PUSTAKA

19. Beumer JH et al. De schuilplaatsen van het virus. Ph Wkbl 2002;137:238-42
20. Tempelman C et al HAART bij HIV-positieve zwangeren in Nederland: veilig, effectief en met weinig bijwerkingen. NTvG 2004; 148: 2021-5
21. Guan Y et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science 2003;302:276-8.
22. Fanoy E.B., Boucher C.A.B. Dieren op markten in China vormen mogelijk de bron van aan SARS gerelateerd virus. NTvG 2004 juni;7(2)
23. Communicable Disease Surveillance and Response (CSR). Severe acute respiratory syndrome (SARS): status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva: WHO; 2003.
24. Leroy E.M. et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature, 2005;438:575-6.
25. Dillingh S.J., et al. Hantavirus-infectie in Nederland, sterke toename van de incidentie. INTvG 2006;150:1303-6.
26. Thuy-My Le, Zelftest voor HIV. NTvG 2006;9(4):61-2.
27. Zuurmond WWA en Perez RSGM. Beperkte mogelijkheden voor evidence-based behandeling en preventie van postherpetische pijn. NTvG 2006;150:2633-6.
28. Wensing AMJ et al. Postexpositieprofylaxe na blootstelling aan HIV: aanpassing aan de situatie kan geïndiceerd zijn. NTvG 2005;149:1485-9.
29. Hoepelman IM et al. Microbiologie en Infectieziekten, 1999, p.328.
30. De Jong JC et al. De neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir: een nieuw schild in de verdediging tegen influenza. NTvG 2004;148:73-9.

SULFONAMIDA DAN KUINOLON

Sulfonamida dan **senyawa kuinolon** merupakan kelompok obat penting pada penanganan *Infeksi Saluran Kemih (ISK)*. Pertamanya akan diuraikan secara singkat beberapa aspek dari ISK, termasuk penanganannya. Kemudian pada bagian berikutnya akan dibahas secara mendalam kedua kelompok obat tersebut.

Antibiotika ISK lain seperti **penisilin/sefalosporin** dan **aminoglikosida** telah dibahas pada Bab 5, Antibiotika.

A. INFEKSI SALURAN KEMIH

Infeksi saluran kemih (ISK) hampir selalu diakibatkan oleh bakteri aerob dari flora usus. Penyebab utama *ISK bagian bawah* atau *sistitis* (radang kandung kemih) adalah *kuman Gram-negatif*, terutama *E. coli* ($\pm 80\%$) dan dalam beberapa kasus *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* dan *Pseudomonas*. Penyebab *kuman Gram-positif* adakalanya *Enterokokus* dan pada beberapa kasus *Stafilokokus*. Pada umumnya seseorang dianggap menderita ISK bila terdapat lebih dari 100.000 kuman dalam 1 ml urinya.

Prevalensi. Antara usia ± 15 dan 60 tahun jauh lebih banyak wanita daripada pria yang menderita *ISK bagian bawah*, dengan perbandingan ± 2 kali sekitar pubertas dan lebih dari 10 kali pada usia 60 tahun. Hal ini dapat dijelaskan dengan fakta bahwa sumber infeksi kebanyakan adalah flora usus. **Pada wanita uretranya** hanya pendek (2-3 cm) sehingga kandung kemih mudah dicapai oleh kuman-kuman dari dubur melalui *perineum*, khususnya basil *E. coli*. **Pada pria**

di samping uretranya yang lebih panjang (15-18 cm) cairan prostatnya juga memiliki sifat bakterisid sehingga menjadi pelindung terhadap infeksi oleh kuman uropatogen.

Jenis ISK. Dapat dibedakan dua bentuk infeksi saluran kemih, yaitu *ISK bagian bawah* dan *ISK bagian atas*.

- a. **ISK bagian bawah** (*tanpa komplikasi*), umumnya radang kandung kemih pada pasien dengan saluran kemih normal.
- b. **ISK bagian lebih atas** (*dengan komplikasi*) terdapat pada pasien dengan saluran kemih abnormal, misalnya ada batu, penyumbatan atau diabetes. Contoh-contoh dari ISK ini adalah radang paru-ginjal (*pyelitis*), *pyelonephritis* dan *prostatitis*, pada mana jaringan organ terinfeksi. Kombinasi dari infeksi dan obstruksi saluran kemih dapat menimbulkan kerusakan ginjal serius dalam waktu singkat. Keadaan ini merupakan penyebab penting terjadinya keracunan darah (*septikemia*, *sepsis*) oleh kuman-kuman Gram-negatif yang dapat membahayakan jiwa.

Gejala khas ISK bagian bawah — yang tidak perlu selalu tampak — berkaitan dengan peradangan kandung kemih atau uretra dapat berupa:

- sering kencing siang dan malam (*polakisuria*)
- sukar kencing (menetes) (*stranguria*)
- perasaan sakit atau “terbakar” pada saat berkemih (*dysuria*)
- nyeri perut dan pinggang
- ada darah dalam urin (*hematuria*)
- urin yang baunya abnormal

Pada anak-anak terjadi malaise umum, demam, sakit perut, ngompol malam dan hambatan

pertumbuhan. Pada lansia juga malaise (tidak enak badan), demam, inkontinensi serta kadang-kadang perasaan kacau yang timbul mendadak.

ISK bagian lebih tinggi bergejala demam, kadang-kadang dengan menggigil dan sakit pinggang (di lokasi ginjal).

Tes diagnosis. Untuk menentukan *bakteriuria*, artinya ISK dengan bakteri, tersedia beberapa cara diagnosis, yaitu:

- a. *tes sedimentasi* mendeteksi mikroskopis adanya kuman dan leukosit di endapan urin. Tes positif perlu dipastikan dengan *dip-slide test*.
- b. *tes nitrit (Nepheur R)* menggunakan strip mengandung nitrat yang dicelupkan ke dalam urin. Praktis semua kuman *Gram-negatif* dapat mereduksi nitrat menjadi nitrit, yang tampil sebagai perubahan warna tertentu pada strip. Kuman-kuman *Gram-positif* tidak dideteksi.
- c. *dip-slide test (Uricult)* menggunakan persediaan kuman di kaca obyek, yang sesuai inkubasi ditentukan jumlah koloninya secara mikroskopis. Tes ini dapat dipercaya dan lebih cepat daripada pembiakan lengkap dan jauh lebih murah.
- d. *pebiakan lengkap* terutama dilakukan sesudah terjadinya residif 1-2 kali, terlebih lebih pada ISK anak-anak dan pria.
- e. *tes ABC (antibody coated bacteria)* adalah cara imunologi guna menentukan ISK yang letaknya "lebih atas". Dalam hal ini tubuli secara lokal membentuk antibodinya terhadap kuman, yang bereaksi dengan **antigen** yang berada di dinding kuman. Kompleks yang terbentuk dapat diperlihatkan dengan cara *imunofluoresensi*.

Derajat keasaman kemih. Pada umumnya urin bereaksi netral atau asam lemah. Namun pada infeksi dengan sejumlah kuman, reaksinya menjadi basa. Misalnya *Proteus*, *Enterobacter*, suku-suku *Pseudomonas* dan *Stafylococcus sapr.* dapat membentuk enzim **urease** yang menguraikan **ureum** dengan membebaskan **amoniak** dalam urin.

Keasaman urin dapat memengaruhi aktivitas obat sebagai berikut:

- **pH asam** (di bawah 5,5) memperkuat efek nitrofurantoin, tetrasiklin, kloksasilin, nalidiksik, pipemidinat dan methenamin
- **pH basa** memperkuat efek sefalosporin, gentamisin dan eritromisin
- **pH tidak penting** pada ampisilin, amoksisilin, trimetoprim, dan kotrimoksazol.

Bila perlu, urin dapat *dibuat asam* dengan pemberian **amoniumnitrat**, tetapi usaha ini tidak berguna bila terdapat infeksi dengan kuman yang mampu menguraikan ureum. Pada penderita gangguan ginjal perlu berhati-hati berhubung bahaya **acidosis**. Urin dapat *dibuat alkalis* dengan pemberian **natrium bikarbonat** (4 dd 3 g) atau **natriumsitrat**.

Resistensi kolonisasi (RK) adalah ketahanan suatu organ (saluran cerna dan saluran kencing, bronchi, rongga mulut atau tenggorok) terhadap *kolonisasi*, yaitu pertumbuhan kuman patogen berlebihan pada mukosanya. Pada ISK, *efek pembilasan uretra* dengan jalan *berkemih secara teratur* memegang peranan penting karena menyebabkan pelepasan sel-sel epitel kandung kemih, yaitu tempat melekatnya kuman. Sebetulnya saluran kencing adalah steril namun bila terdapat ISK dan kolonisasi SK, maka dalam kebanyakan kasus sudah terjadi juga kolonisasi di dalam usus besar. Di **usus besar** biasanya terdapat keseimbangan antara *kuman aerob* yang dapat menimbulkan ISK dan *kuman anaerob* yang jumlahnya berganda. Antibiotika broad-spectrum yang diserap kurang baik oleh usus, seperti *ampisilin*, *tetrasiklin* dan *sulfonamida (usus)* membunuh banyak bakteri anaerob dengan akibat terganggunya keseimbangan. Oleh karena itu kuman aerob (*Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, dan sebagainya) tidak terbendung lagi perbanyakannya dan terjadilah kolonisasi usus. Dengan demikian risiko penularan ke SK dan terjadinya ISK meningkat.

Faktor risiko. Ada beberapa faktor penting yang mempermudah timbulnya infeksi yaitu: a. *jarang kencing*. Pengeluaran urin (*mictio*) merupakan mekanisme daya tahan penting dari kandung kemih. Bila *mictio* normal terhambat karena misalnya obstruksi, ISK dapat timbul lebih mudah.

- b. *gangguan pengosongan kandung kemih* akibat obstruksi (batu ginjal), disfungsi atau hipertrofi prostat dapat mengakibatkan tersisanya urin dalam kandung kemih sehingga kuman-kuman mudah berkembang biak.
- c. *hygiene pribadi kurang baik* dapat menyebabkan kolonisasi kuman uropatogen di sekitar (ujung) *uretra*, misalnya penggunaan pembalut wanita. Kuman lalu menjalar ke atas menuju uretra, lalu ke kandung kemih untuk kemudian menyebar melalui *ureter* ke ginjal (*ISK bagian atas*).
- d. *penggunaan kateter*, melalui *senggama* dan infeksi lokal (misalnya *vaginitis*) dapat mempermudah infeksi.
- e. *penderita diabetes* lebih peka terhadap ISK karena meningkatnya daya lekat bakteri pada epitel SK yang diakibatkan oleh beberapa faktor¹.

Sebetulnya urin dalam kandung kemih adalah steril karena mekanisme perlindungan terhadap infeksi oleh antara lain selaput lendir kandung kemih. *Di atas usia 60 tahun*, jumlah ISK pada pria mulai meningkat secara drastis, mungkin karena *pembesaran prostat* yang lazim terjadi pada pria usia lanjut. Akibatnya adalah pengosongan kandung kemih sering kali tidak sempurna lagi dan urin yang tertinggal merupakan perbenihan yang sangat baik bagi kuman.

Pencegahan. Tindakan pertama adalah menghindari (re-)infeksi dengan memperhatikan faktor-faktor tersebut di atas. Salah satu tindakan pencegahan yang penting adalah *minum air lebih banyak* dan *buang air kecil lebih sering* terutama bagi pasien diabetes dan manula.

Infeksi menahun. Adakalanya infeksi menjadi kronis dengan serangan akut berkala. Dalam keadaan demikian dianjurkan untuk melanjutkan kur *antibiotika* selama 3-6 bulan dengan dosis separuhnya. Untuk tujuan ini paling tepat digunakan obat yang tidak mengganggu RK dan jarang menimbulkan resistensi. Misalnya *nitrofurantoin* atau *kotrimoksazol*. Obat-obat ini hendaknya *diminum malam hari sebelum tidur* mengingat kuman

lebih mudah memperbanyak diri bila kandung kemih penuh seperti halnya pada waktu tidur.

Untuk profilaksis infeksi saluran kemih non-antibiotik, dapat digunakan sediaan dengan *probiotikum laktobasil* yang berkhasiat menurunkan jumlah mikroorganisme patogen misalnya di vagina. Minum 300 ml/hari jus *cranberry* ternyata efektif untuk menyembuhkan ISK pada wanita dan menurunkan risiko akan infeksi baru. Khasiatnya diduga akibat penurunan daya melekat bakteri pada sel-sel epitel dari vagina dan juga diduga bahwa zat kandungannya *hippuric acid* memang peranan.^{23,24}

Menurut penelitian *cranberry* ternyata merupakan alternatif baik dibandingkan antibiotik bagi wanita dengan ISK dengan radang kandung kemih. Walaupun efeknya tidak sekuat antibiotik, tetapi kebaikannya adalah tidak menimbulkan resistensi. *Ko-trimoksazol* menimbulkan resistensi pada 90% wanita hanya dalam waktu sebulan, demikian juga untuk antibiotik lain.

Membuat urin menjadi asam dengan *amoniumnitrat/amoniumklorida* masih diragukan manfaatnya.

Ref. Archives of Internal Medicine [2011; 171(14):1270-8].

Pengobatan

Ternyata bahwa $\pm 50\%$ dari wanita yang sering berkemih dengan perasaan nyeri *tidak menderita bakteriuria*. Oleh karena itu sebelum menjalani terapi dengan antibiotika perlu dipastikan terlebih dahulu adanya infeksi kuman (*dip-slide test*). Atau dilakukan tes pembiakan lengkap untuk mengidentifikasi kuman penyebab di samping penentuan jenis obat mana yang efektif. Namun dalam praktik terapi sudah dimulai berdasarkan gejala-gejala klinis tertentu dan hasil pemeriksaan sedimen urin.

Obat-obat yang banyak digunakan pada ISK dapat dibagi dalam dua kelompok, yaitu:

- a. **obat-obat yang menurunkan RK:** sulfonamida, ampicilin dan tetrasiklin. Amoksisilin, sefradin dan sefaklor hanya pada dosis tinggi.

- b. **obat-obat yang tidak mengganggu RK:** nitrofurantoin, kotrimoksazol, trimetoprim, nalidiksianat dan pipemidinat.

Pilihan obat. Berdasarkan pertimbangan di atas pilihan utama pada *ISK bagian bawah tanpa komplikasi* adalah *trimetoprim, nitrofurantoin* atau *sulfametizol* berturut-turut selama 3-5 hari. Di samping ini pasien harus *banyak minum air*, minimal 2 liter sehari, dengan tujuan menstimulasi *diuresis* sehingga kuman tidak berkesempatan memperbanyak diri dalam kandung kemih. Bila setelah 3-5 hari gejalanya belum hilang atau belum berkurang, sebaiknya pengobatan diganti dengan obat dari kelompok *kuinolon*, misalnya *pipemidinat* atau suatu *fluorkuinolon* (*siprofloksasin, norfloksasin dan lain-lain.*) dengan spektrum kerja yang lebih luas. Akan tetapi sebaiknya obat kelompok ini hanya digunakan sebagai obat cadangan untuk menghindari timbulnya resistensi dengan pesat.

Amoksisilin + klavulanat digunakan bila diperkirakan adanya kuman yang sudah resisten. *Nitrofurantoin* kurang aktif bila urin bereaksi basa. Terhadap *Pseudomonas* dapat diberikan *gentamisin* atau/dan suatu *sefalosporin* dari generasi ketiga.

ISK bagian lebih tinggi. Untuk *pyelitis* dan *prostatitis* dapat digunakan *kotrimoksazol, siprofloksasin* atau *kombinasi amoksisilin + asam klavulanat*, bila diperkirakan adanya resistensi. *Penisilin* dan *sefalosporin* dalam dosis tertentu menghasilkan kadar antibiotik sangat tinggi dalam urin yang efektif terhadap kuman Gram-positif dan Gram-negatif. *Fluorkuinolon* (*siprofloksasin dan norfloksasin*) memberikan hasil baik terhadap *Pseudomonas* dan bila perlu dikombinasi dengan aminoglikosida (*gentamisin*). Lihat selanjutnya Bab 5 Antibiotika.

Pada *pyelonefritis akut* dengan demam tinggi dan sakit pinggang, perlu pengobatan parenteral dengan injeksi i.v. *ampisilin* atau *amoksisilin* (4 dd 1 g) atau i.v. *gentamisin* (2-5 mg per kg/hari dalam 2-3 dosis). Setelah ini terapi perlu dilanjutkan dengan pengobatan oral selama 7 hari.

Lamanya pengobatan. Pada *ISK bagian bawah* tanpa komplikasi yang pertama-tama dianjurkan adalah terapi selama 7-10 hari untuk mencapai penyembuhan optimal (95-98%) tanpa risiko kambuhnya infeksi. Pada *ISK bagian lebih tinggi*, pengobatan harus dijalani lebih lama, sampai 3 minggu.

Resistensi. Akibat penggunaan antibiotika yang kurang bijaksana di banyak negara semakin banyak bakteri menjadi resisten terhadap antibiotika. Khususnya antibiotika yang mengganggu RK di usus ternyata lebih sering mengakibatkan timbulnya resistensi. Misalnya, sebagian besar dari bakteri *Coli* sudah menjadi resisten terhadap sulfonamida, tetrasiklin dan ampisilin, sedangkan hanya sebagian kecil terhadap kotrimoksazol dan nitrofurantoin.

Jenis resistensi adalah **ekstrakromosomal** dan terjadi melalui **plasmid** yang memuat kode genetik untuk sistem enzim. Plasmid ini ditulari melalui kontak dalam usus, juga dengan kuman dari famili lain, melalui suatu jembatan konyugasi (lihat Bab 4, sub 7).

MONOGRAFI

1. Nitrofurantoin: *Macrofuran, Furadantin/ MC.*

Derivat nitrofuran ini (1944) berkhasiat **bakterisid** dengan spektrum luas terhadap kuman-kuman Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk *Str. fecalis* dan *E. coli*. Nitrofurantoin tidak aktif terhadap *Pseudomonas* dan *Proteus* sedangkan banyak species *Klebsiella* dan *Enterobacter* sudah resisten. Khasiat bakterisidnya berdasarkan *inhibisi enzim kuman* yang terkait pada *siklus-Krebs* (*siklus sitrat*) sehingga timbul kekurangan energi bagi pertumbuhannya. *Resistensi* tidak mudah terjadi dan hanya dapat timbul setelah penggunaan lama, tetapi jarang terhadap *E. coli* dan bakteri usus lainnya yang justru sering kali menjadi resisten terhadap sulfa dan antibiotika. Hal ini disebabkan oleh resorpsinya yang baik sehingga sedikit sekali obat tiba di usus besar untuk selanjutnya dikeluarkan melalui tinja.

Kombinasi. Nitrofurantoin dapat dikombinasi dengan desinfektans kemih lainnya yang juga bekerja bakterisid, begitu pula dengan *sulfonamida*. Tetapi tidak dapat dikombinasi dengan *asam nalidiksinat* karena bekerja antagonis.

Resorpsinya dari usus hampir lengkap dengan ekskresi pesat ($t_{1/2}$ 20 menit). Oleh karena itu kadar dalam plasma tetap rendah sedangkan dalam kemih mencapai kadar bakterisid. Dalam hati separuhnya dirombak menjadi metabolit inaktif (*aminofuran*) yang membuat kemih berwarna cokelat. Nitrofurantoin, yang berwarna kuning, bekerja optimal dalam urin asam (pH 5-6). Pada pH tinggi tidak efektif misalnya pada infeksi oleh kuman pembentuk *urease*. Oleh karena itu dianjurkan untuk terlebih dahulu mencek pH air seni sebelum menjalani terapi dengan obat ini. Saran ini terutama berlaku bagi pasien yang mengalami infeksi residif.

Efek samping yang sering terjadi adalah mual dan muntah (10%) mungkin karena efek emetik sentral. Kadang-kadang terjadi neuritis. Zat ini tidak boleh digunakan bila fungsi ginjal terganggu.

Kehamilan. Nitrofurantoin dapat digunakan selama 6 bulan pertama dari kehamilan tetapi tidak dianjurkan pada 3 bulan terakhir karena risiko *anemia hemolitik* pada bayi. Obat juga ditemukan di air susu ibu dalam jumlah kecil, oleh karena itu perlu berhati-hati penggunaannya selama laktasi.

Dosis: selama 3-5 hari 4 dd 50-100 mg d.c. untuk mengurangi mual. Pada infeksi menahan 3 dd 50 mg; sebagai profilaktikum malam hari 50-100 mg. *Tablet MC* mengandung kristal (*macrocrystal*) dari 75-180 mikron yang melarut maupun resorpsinya lebih lambat. Karena itu dapat menghasilkan kadar dalam darah tanpa mencapai puncaknya, sehingga lebih jarang timbul mual dan muntah.

* **Nifurtoinol** (*hidrosimetilnitrofurantoin, Urfadyn, Uridurin*) adalah derivat hidrosimetil dengan sifat-sifat yang sama. Obat ini dapat dianggap sebagai *prodrug* yang dalam saluran cerna terurai menjadi nitrofurantoin dan formaldehida.

Dosis: 4 dd 2 kapsul dari 40 mg pada waktu makan.

2. Methenamin: *hexamine, heksametilentetramin, *Nephrolit*

Dalam air seni asam (pH < 5,5) produk kondensasi dari **amoniak** dan **formaldehida** ini terurai dan menghasilkan komponen-komponennya kembali. Khasiatnya berdasarkan *formaldehida* yang kadarnya dalam urin cukup tinggi untuk menghentikan pertumbuhan bakteri. Obat ini khusus digunakan sebagai terapi lanjutan ISK kronis sesudah terapi dengan desinfektans. Resistensi jarang terjadi. Methenamin tidak dapat dikombinasi dengan sulfonamida karena terjadi kompleks dengan HCOH yang sukar larut. Juga tidak aktif terhadap bakteri yang membebaskan amoniak dari ureum (misalnya *Proteus*). Obat ini sekarang sudah jarang digunakan dan telah diganti dengan obat-obat bakterisid modern.

Efek-efek samping terpenting berupa gangguan saluran cerna (akibat HCOH) dan reaksi-reaksi kulit. *Wanita hamil* dapat menggunakan obat ini.

Dosis: 3 dd 0,5-1 g dengan banyak minum air.

* **Heksamin-mandelat:** *methenamin amygdalat, Reflux*

Senyawa molekuler antara heksamin dan asam mandelat ini **berkhasiat bakterisid** terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk *E. coli*, *Str.fecalis* dan *St. aureus*. Setelah resorpsi zat ini dikeluarkan oleh ginjal dalam bentuk utuh dan di urin asam (pH < 5,5) terurai menjadi *formaldehida* dan *asam mandelat*. Zat ini tidak memberikan efek sistemik. Asam mandelat sendiri pada dosis tinggi berefek bakterisid terhadap terutama kuman-kuman Gram-negatif.

Dosis: 4 dd 2 tablet dari 0,5 g (atau pagi 1,5 g dan malam 2,5 g) sebaiknya dengan zat pengasam urin; dosis pemeliharaan 2 dd 1 g.

3. Fosfomisin-trometamol: *Monuril*

Bersifat bakterisid melalui penghambatan enzim *enolpyruvyltransferase* yang diperlukan untuk sintesis dinding sel bakteri. Memiliki spektrum daya kerja yang cukup lebar dan mencakup mikroorganisme Gram-positif (a.l. *Staph. aureus*) dan Gram-negatif (a.l. *Esch. coli*, *Haemoph. influenzae*).

Digunakan pada wanita setelah usia 12 tahun terhadap infeksi saluran kemih akut tanpa komplikasi akibat infeksi oleh mikroorganisme yang peka terhadap fosfomisin. Tetapi tidak memiliki keunggulan lebih dibandingkan pengobatan dengan nitrofurantoin atau trimetoprim.

Efek samping terdiri dari gangguan saluran cerna seperti diare, mual dan juga gangguan kulit.

Dosis: wanita di atas 12 tahun (>50 kg) satu kali 3 g pada perut kosong.

B. SULFONAMIDA

Sulfonamida merupakan kelompok zat antibakteri dengan rumus dasar yang sama yaitu $H_2N-C_6H_4-SO_2NHR$ dan R adalah pelbagai jenis substituen. Pada prinsipnya senyawa ini dapat digunakan terhadap berbagai infeksi. Namun setelah ditemukannya antibiotika dan zat-zat lain yang lebih efektif (tetapi kurang toksik), sejak tahun 1980-an indikasi dan penggunaannya semakin berkurang, juga karena banyak kuman telah menjadi resisten terhadap sulfonamida. Meskipun demikian dari sudut sejarah senyawa ini penting karena merupakan kelompok obat pertama yang digunakan secara efektif terhadap infeksi sistemik bakteri.

Selain sebagai *kemoterapeutika* terutama untuk pengobatan infeksi saluran kencing yang disebabkan oleh bakteri Gram-positif atau Gram-negatif yang peka, sulfonamida juga digunakan sebagai *diuretika* (zat perintang karbonhidrase) dan *antidiabetika oral*, lihat Bab 33 dan 47.

Perkembangan sejarah. Pada tahun 1935, Domagk telah menemukan bahwa suatu zat warna merah, *prontosil rubrum*, bersifat bakterisid *in vivo* tetapi inaktif *in vitro*. Ternyata zat ini di dalam tubuh diuraikan menjadi *sulfanilamida* yang juga aktif *in vitro*. Berdasarkan penemuan ini kemudian disintesis *sulfapiridin*, yaitu obat pertama yang digunakan secara sistemik untuk pengobatan radang paru (1937). Dalam waktu singkat obat ini diganti oleh *sulfiazol* (*Cibazol) yang kurang toksik (1939), kemudian disusul pula

oleh *sulfadiazin*, *sulfmetoksazol* dan turunan lainnya yang lebih aman. Setelah diintroduksi derivat-derivat yang sukar resorpsinya dari usus (*sulfaguanidin*, dll.) akhirnya disintesis sulfa dengan efek panjang, antara lain *sulfadimetoksin* (*Madribon*), *sulfametoksipiridazin* (*Lederkyn*) dan *sulfalen*.

Kimia. Sulfonamida bersifat *amfoter* artinya dapat membentuk garam dengan asam maupun dengan basa. Daya larutnya dalam air sangat kecil; garam alkalinnya lebih baik, walaupun larutan ini tidak stabil karena mudah terurai.

Aktivitas dan mekanisme kerja

Sulfonamida memiliki **efek bakteriostatik** yang luas terhadap banyak bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, kecuali terhadap *Pseudomonas*, *Proteus* dan *Streptococcus faecalis*. **Mekanisme kerjanya** berdasarkan **pengecahan sintesis (dihidro) folat** dalam kuman melalui **antagonisme saingan** dengan PABA. Secara kimiawi sulfonamida merupakan analog dari asam p-aminobenzoat (PABA, $H_2N-C_6H_4-COOH$). Banyak jenis bakteri membutuhkan *asam folat* untuk membangun asam intinya DNA dan RNA. Asam ini dibentuknya sendiri dari bahan pangkal PABA (= *para-aminobenzoic acid*) yang terdapat di berbagai tempat dalam tubuh manusia. Bakteri keliru menggunakan sulfa sebagai bahan untuk mensintesis asam folatnya sehingga DNA/RNA tidak terbentuk lagi dan pertumbuhan bakteri terhenti.

Manusia dan beberapa jenis bakteri (mis. *Str. faecalis* dan Enterococci lain) tidak membuat asam folat sendiri tetapi menerimanya dalam bentuk jadi dari bahan makanan, sehingga tidak mengalami gangguan pada metabolismenya. Dalam nanah terdapat banyak PABA maka sulfonamida tidak dapat bekerja di lingkungan ini. Begitu pula sulfa tidak boleh diberikan serentak dengan obat-obat lain yang rumusnya mirip PABA, mis. *prokain*, *prokain-penisilin*, *benzokain*, *PAS*, dan sebagainya.

Kinetik. Resorpsinya dari lambung dan usus baik (terkecuali sulfa usus), PP-nya berkisar antara rata-rata 40% (*sulfadiazin*), 70% (*sulfametazin* dan *sulfamerazin*) dan 85%-97%

untuk derivat long-acting *sulfametoksipiridazin* dan *sulfadimetoksin*. Kecuali obat-obat dengan pengikatan protein (PP) tinggi, difusinya ke dalam jaringan agak baik. Di dalam hati sebagian diinaktifkan lewat perombakan menjadi senyawa asetilnya yang bersamaan dengan bentuk utuhnya diekskresi melalui ginjal. Kadar sulfa aktif dalam urin adalah 10 kali lebih tinggi daripada kadarnya dalam plasma, maka layak sekali digunakan sebagai *desinfektans saluran urin*.

Kombinasi sulfonamida

a. **Trisulfa** adalah kombinasi dari tiga sulfonamida, biasanya *sulfadiazin*, *sulfamezazin* dan *sulfamezatin* dalam perbandingan yang sama. Karena dosis setiap obat hanya sepertiga dari dosis biasa dan daya larutnya masing-masing tidak saling dipengaruhi, maka bahaya *kristaluria* sangat diperkecil. Pemberian bikarbonat tidak diperlukan lagi, cukup dengan minum lebih dari 1,5 liter air sehari selama pengobatan.

b. **Kotrimoksazol** adalah suatu kombinasi dari *sulfametoksazol* + *trimetoprim* dalam perbandingan 5:1 (400 + 80 mg). Trimetoprim memiliki efek antibakteriil mirip sulfonamida dengan menghambat enzim *dihidrofolat reduktase*. Afinitasnya terhadap enzim bakteri ini 50.000 kali lebih kuat dibandingkan dengan afinitasnya terhadap enzim manusia, oleh karena itu merupakan dasar dari daya kerja selektivitasnya. Di samping sebagai obat malaria, trimetoprim memiliki spektrum kerja antibakteriil yang mirip sulfonamida, efektif terhadap sebagian besar kuman Gram-positif dan Gram-negatif dan banyak digunakan terhadap ISK. Walaupun kedua komponennya masing-masing hanya bersifat **bakteriostatik**, kombinasinya berkhasiat **bakterisid** terhadap bakteri yang sama, juga terhadap *Salmonella*, *Proteus* dan *H. influenzae*. Kotrimoksazol terutama digunakan untuk pengobatan infeksi saluran napas. Pada umumnya kombinasi dari sulfonamida + trimetoprim memperkuat khasi-

atnya (*potensiasi*) serta menurunkan risiko resistensi dengan kuat, lihat di bawah.

* **Kombinasi trimetoprim + sulfa lain** dengan sifat-sifat dan penggunaan sama dengan kotrimoksazol adalah:

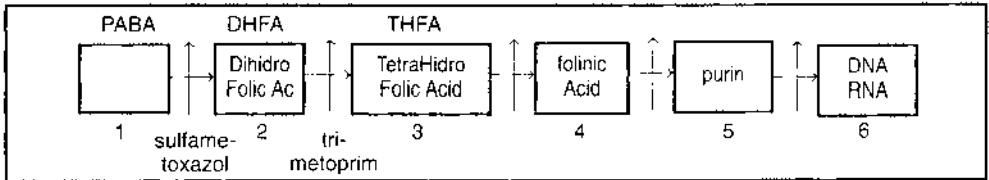
- *Supristol* = sulfamoksol 200 mg + trimetoprim 40 mg
- *Kelfiprim* = sulfalen 200 mg + trimetoprim 250 mg
- *Lidatrim* = sulfametrol 400 mg + trimetoprim 80 mg

Mekanisme kerjanya berdasarkan teori **sequential blockade** dari *Hitchings* (1965), yakni bila dua obat bekerja terhadap *dua titik berturut-turut* dari suatu proses enzim bakteri, maka efeknya adalah *potensiasi*. Dalam hal ini proses enzim adalah sintesis protein (DNA/RNA) dari PABA, yang skematis dapat digambarkan sebagai berikut:

Di sini terlihat bahwa *sulfonamida* mengganggu proses enzim ini, antara langkah 1 dan 2, melalui **persaingan substrat** (bahan pangkal) sedangkan *trimetoprim* mengintervensi antara langkah 2 dan 3 dengan merintangi enzim *dihidrofolat-reduktase* yang mereduksi *dihidrofolik acid* (DHFA) menjadi *tetrahidrofolik acid* (THFA). Akibatnya adalah terhentinya sintesis *asam folat* yang merupakan bahan pangkal untuk sintesis *purin* dan DNA/RNA, sehingga **pembelahan sel bakteri dihentikan**.

Keuntungan penting lain dari kombinasi ini adalah resistensi timbulnya lebih lambat daripada komponen-komponennya sendiri. Hal ini adalah jelas karena bakteri yang menjadi resisten untuk salah satu komponen masih dapat dimusnahkan oleh yang lain.

- c. **Kombinasi sulfadoksin + pirimetamin** (*Fansidar*) digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan *malaria tropika* yang diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum* yang resisten terhadap klorokuin, lihat Bab 11, Obat-obat malaria.
- d. **Kombinasi sulfonamida + penisilin** memperlihatkan efek *adisi*. Sesuai aturan dasar dari penggabungan kemoterapeutika sebetulnya penisilin tidak dapat



Gambar 8-1: Proses enzimatis sintesis protein (DNA/RNA) dari PABA

dikombinasi dengan bakteriostatika. Tetapi dalam hal ini ternyata tidak terjadi antagonisme. Hal ini mungkin dapat dijelaskan karena diperlambatnya efek sulfa sebab bakteri dapat menghabiskan dahulu persediaan asam folatnya. Kombinasi ini jarang digunakan lagi.

- e. **Sulfasalazin** adalah senyawa molekuler dari **sulfapiridin** dan **aminosalisilat** yang berkhasiat antiradang kuat dan dalam usus diuraikan menjadi komponennya. Khusus digunakan pada rematik dan penyakit radang usus, *p.Crohn* dan *colitis-ulcerosa*, yaitu radang usus halus dan usus besar yang bersifat menahun dan mudah kambuh. Kedua gangguan ini dianggap termasuk *penyakit auto-imun* pada mana antibodies dari sistem imun tubuh menyerang dan merusak jaringan/organ sendiri.

Penggunaan

Sulfonamida adalah kemoterapeutika **bakteriostatik** dengan spektrum luas yang di tahun 1950-an sampai dengan 1970-an banyak digunakan dengan sukses terhadap banyak jenis penyakit infeksi akibat kuman Gram-positif maupun Gram-negatif. Sejak tahun 1980-an penggunaannya sudah banyak sekali berkurang karena banyak jenis kuman sudah menjadi resisten di samping telah ditemukannya berbagai antibiotika baru dengan **efek bakterisid** yang lebih efektif dan lebih aman.

Sekarang ini masih terdapat sejumlah indikasi untuk *penggunaan oral* dari sulfonamida dan senyawa kombinasinya, yakni:

- **Infeksi saluran urin:** sulfametizol, sulfafurazol dan kotrimoksazol, sering kali digunakan sebagai desinfektans infeksi

saluran urin bagian atas yang menahun. Juga digunakan terhadap *cystitis*.

- **Infeksi mata:** sulfasetamida, sulfadikramida dan sulfametizol digunakan topikal terhadap infeksi mata akibat kuman yang peka terhadap sulfonamida. Sistemik zat ini juga digunakan untuk penyakit mata berbahaya *trachoma*, yang merupakan sebab utama dari kebutaan di dunia ketiga.
- **Radang usus:** sulfasalazin khusus digunakan pada penyakit radang usus kronis *Crohn* dan *colitis*.
- **Malaria tropika:** Fansidar, lihat di atas.
- **Radang otak (meningitis).** Berkat daya penetrasinya yang baik ke dalam cairan otak (CCS) obat-obat sulfa sampai beberapa tahun yang lalu masih dianggap sebagai obat terbaik untuk mengobati atau mencegah *meningitis*, terutama sulfadiazin. Timbulnya banyak resistensi dengan cepat menyebabkan obat ini telah diganti dengan ampicilin atau rifampisin.
- **Infeksi lain:** silversulfadiazin banyak digunakan untuk pengobatan luka bakar. Kotrimoksazol sama efektifnya dengan ampicilin pada tifus perut, infeksi saluran napas bagian atas, radang paru-paru (pada pasien AIDS!) serta penyakit kelamin gonore. Sulfonamida tidak digunakan secara *rektal (suppositoria)* karena resorpsinya tidak sempurna (antara 10-70%) dan kurang teratur.

Efek samping. Yang terutama adalah kerusakan parah pada sel-sel darah, antara lain **agranulositosis** dan **anemia hemolitik**, terutama pada penderita defisiensi *glukosa-6-fosfodehidrogenase*. Oleh karena itu bila obat sulfa digunakan lebih dari dua minggu perlu dilakukan pemantauan dengan pemeriksaan hematologi.

Efek samping lainnya adalah **reaksi alergi**, antara lain urticaria, fotosensitasi dan *syndrom Stevens-Johnson*, sejenis eritema multiform dengan risiko kematian tinggi terutama pada anak-anak. Selama terapi sebaiknya pasien jangan terlalu banyak terkena sinar matahari. Gangguan saluran cerna (mual, diare, dan sebagainya.) adakala juga terjadi. Bahaya **kristaluria** di dalam tubuli ginjal sering terjadi pada sulfa yang sukar larut dalam air seni asam, mis. sulfadiazin dan turunannya. Risiko kristalisasi ini sangat diperkecil dengan menggunakan *trisulfa*, atau pemberian zat alkali (*natriumbikarbonat*) untuk melarutkan senyawa asetil tersebut dan banyak minum air.

Penggunaan lokal sebagai salep atau serbuk terhadap borok (inaktivasi oleh nanah!) tidak dianjurkan karena sering kali menimbulkan *sensibilisasi* dan reaksi kepekaan. Pengecualian adalah *sulfasetamid/sulfadikramid* dalam tetes atau salep mata dan *silversulfadiazin* untuk luka bakar serius.

Kehamilan dan laktasi. Penggunaan sulfonamida harus dihindari pada triwulan terakhir kehamilan karena risiko timbulnya icterus-inti pada neonati (akibat pembebasan bilirubin dari ikatan protein plasma). Mengenai penggunaannya pada bulan-bulan pertama kehamilan tidak terdapat cukup data. Karena sulfonamida dikeluarkan melalui air susu ibu ada kemungkinan timbulnya *icterus*, *hiperbilirubinemia* dan reaksi-reaksi alergi pada bayi yang disusui.

Kotrimoksazol tidak boleh diberikan pada bayi di bawah usia 6 bulan karena risiko efek sampingnya. Semua sulfonamida juga tidak boleh diberikan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal.

Resistensi sering kali terjadi dengan cepat terutama bila digunakan untuk profilaksis, mis. pada infeksi saluran urin kronis. Khususnya gonococci dan meningococci agak mudah menjadi resisten, begitu pula streptococci bila digunakan lebih lama dari 3 minggu. *Actinomyces* dan *Chlamydia trachomatis* masih sensitif, sedangkan efeknya terhadap *E. coli*,

Hemophilus dan kuman Gram-negatif lainnya tidak menentu. Di antara semua derivat terdapat *resistensi silang*. Tipe resistensi adalah berdasarkan *plasmid (faktor R)* dan juga karena bakteri mampu membuat PABAnya dalam jumlah berlebihan.

Dosis. Untuk mencapai kadar darah yang cukup tinggi pengobatan harus dimulai dengan **loading dose**, yaitu *dosis ganda* dari 1-2 g untuk kemudian disusul dengan 0,5-1 g setiap 6 jam. Derivat-derivat *long-acting* dapat diberikan 1 kali sehari.

Dosis anak. Dosis yang diberikan atas dasar berat badan anak-anak sampai usia 7 tahun relatif tinggi karena plasma- $t_{1/2}$ pada mereka jauh lebih singkat daripada $t_{1/2}$ orang dewasa. Hanya lambat laun pada usia ± 7 tahun nilainya mencapai taraf normal. Pada umumnya dosis anak adalah 100-150 mg/kg berat badan atau menurut usia: antara 1-3 tahun sepertiga, antara 4-10 tahun setengah dan antara 11-15 tahun tigaperempat dosis dewasa.

Pengobatan dengan dosis yang tepat harus dijalani selama minimal 5-7 hari untuk menghindari gagalny terapi dan timbulnya resistensi yang cepat.

Penggolongan

Setiap sulfonamida memiliki banyak perbedaan mengenai metabolisme (asetilasi dan glukuronidasi di dalam hati) maupun ekskresinya. Berdasarkan ini sulfonamida dapat di bagi dalam zat-zat dengan *kerja singkat* ($t_{1/2} < 24$ jam) dan zat-zat dengan *kerja panjang* ($t_{1/2} 24-65$ jam), *sulfonamida usus* dan *sulfonamida* untuk penggunaan *lokal*.

a. Sulfonamida short-acting: *sulfametizol*, *derivat isoksazol (sulfafurazol, sulfametoksazol)*, *derivat oksazol (sulfamoksol)* dan *derivat pirimidin (sulfadiazin, sulfamerazin, sulfamezatin dan sulfasomidin)*. Sulfametizol dan sulfafurazol cepat resorpsinya dari usus dan daya larutnya dalam urin asam atau urin netral lebih baik dibandingkan dengan sulfa lainnya, sedangkan asetilasinya di dalam hati lebih ringan. Dengan demikian kadarnya dalam urin sangat tinggi hingga mencapai

efek bakterisid. Oleh karena itu zat-zat ini khusus digunakan pada infeksi saluran urin tanpa komplikasi, terutama yang disebabkan oleh *E. coli* dan pada *cystitis*.

b. Sulfonamida long-acting: antara lain *sulfadoksin*.

Zat-zat ini resorpsinya juga baik tetapi ekskresinya lambat sekali akibat PP-nya yang tinggi dan terdapatnya penyerapan kembali pada tubuli ginjal. Keuntungan praktisnya adalah dapat digunakan sebagai dosis tunggal sehari sehingga dahulu banyak digunakan, mis. *sulfadimetoksin* dan *sulfametoksipiridazin*. Tetapi khasiatnya lebih lemah daripada sulfa lainnya di samping kadar plasma dari sulfa bebas (aktif) relatif rendah pada dosis lazimnya. Efek samping berupa **erythema multiforme** hebat (**sindrom Stevens-Johnson**, demam dengan luka pada mukosa mulut, anus, organ kelamin) lebih sering terjadi. Oleh karena itu di kebanyakan negara Barat semua sulfa longacting telah ditarik dari peredaran, kecuali kombinasinya dengan pirimetamin atau trimetoprim.

c. Sulfonamida usus: *sulfaguanidin* dan *sala-zosulfapiridin*.

Obat-obat ini hanya sedikit sekali (5-10%) diserap oleh usus sehingga menghasilkan konsentrasi obat yang tinggi di dalam usus besar. Sulfaguanidin ternyata lebih baik resorpsinya (sampai $\pm 50\%$) dan sebaiknya jangan digunakan untuk pengobatan infeksi usus berhubung efek sistemiknya. Di waktu yang lalu sulfa ini banyak digunakan untuk mensterilkan usus sebelum pembedahan tetapi untuk maksud ini sudah digantikan oleh antibiotika bakterisid seperti **neomisin** dan **basitrasin** yang juga tidak diserap usus. *Sulfaguanidin*, *ftalilsulfatiazol* dan *suksinilsulfatiazol* dahulu banyak digunakan dalam sediaan kombinasi anti diare, tetapi sekarang praktis tidak digunakan lagi. Lihat Ed.4 untuk monografinya.

d. Sulfonamida lokal: *sulfasetamida*, *sulfadikramida* dan *silversulfadiazin*. Kedua obat pertama banyak digunakan sebagai obat luar dalam sediaan salep dan tetes mata,

sedangkan yang terakhir dalam salep terhadap luka bakar.

SULFONAMIDA

1. Sulfametizol: *sulfametiltiodiazol*

Derivat tiodiazol ini (1940) PP-nya $\pm 90\%$ dengan plasma- $t_{1/2}$ 1-2 jam. Daya larutnya dalam urin (asam) baik. Berhubung ekskresinya cepat sekali zat ini menghasilkan kadar tinggi dalam urin dan sering kali digunakan terhadap radang kandung kemih. Sebaliknya, kadarnya dalam darah dan jaringan rendah. Sulfametizol memiliki persentase resistensi yang agak tinggi.

Dosis: pada ISK oral 3-4 dd 0,5-1 g selama 3-5 hari, sebagai profilaksis 2 dd 1 g selama 3 hari.

* *Uro Nebacetin* = sulfametizol 2,4 g + neomisinsulfat 428 mg per 30 ml suspensi.

2. Sulfametoksazol : *kotrimoksazol*, **Bactrim*

Merupakan derivat isoksazol (1961) dengan PP 65% dan plasma- $t_{1/2}$ ± 10 jam. Ekskresinya via urin, 25% dalam keadaan utuh dan 60% sebagai metabolit asetilnya. Obat ini terutama digunakan dalam kombinasi dengan *trimetoprim*.

* **Kotrimoksazol:** **Bactrim*, **Septtrin*

Kombinasi dari **sulfametoksazol** dan **trimetoprim** dalam perbandingan 5:1 *bersifat bakterisid* dengan spektrum kerja lebih luas dibandingkan sulfonamida, antara lain juga aktif terhadap *Proteus* dan *Chlamydia*. Lagipula lebih jarang menimbulkan resistensi sehingga sering kali digunakan terhadap berbagai penyakit infeksi, antara lain infeksi saluran urin (*Coli*, *Enterobacter*), alat kelamin (*prostatitis*), saluran cerna (*salmonellosis*) dan pernapasan (*bronchitis*). Kotrimoksazol dalam dosis tinggi juga digunakan untuk pengobatan dan pencegahan radang paru (*Pneumocystis carinii-pneumoni*) pada penderita AIDS.

Resorpsinya baik dan cepat, setelah lebih kurang 4 jam sudah mencapai puncaknya dalam darah. Distribusinya ke dalam semua jaringan, ludah dan cairan otak (CCS) sangat baik; terutama trimetoprim lebih lancar

berhubung sifat lipofilnya. PP sulfa dan trimetoprim adalah masing-masing $\pm 60\%$ dan 45% , sedangkan plasma- $t_{1/2}$ -nya sama, yaitu ± 10 jam. Ekskresinya melalui ginjal sebagai zat aktif adalah masing-masing $20-25\%$ dan $50-60\%$.

Efek samping tidak sering terjadi dan biasanya berupa gangguan kulit (*exanthema*), stomatitis dan gangguan lambung-usus. Juga dapat timbul efek samping khas dari sulfonamida seperti fotosensitasi dan sindrom Stevens-Johnson. Pada dosis tinggi efek sampingnya dapat berupa demam, gangguan fungsi hati dan terhadap darah (neutropenia, trombositopenia). Oleh karena itu penggunaan lebih lama dari dua minggu hendaknya disertai pemantauan darah. Risiko kristaluria dapat dihindari dengan minum lebih dari 1,5 liter air sehari.

Dosis: umum 2 dd 2 tablet kotrimoksazol (= sulfametoksazol 400 + trimetoprim 80 mg). Radang kandung kemih tanpa komplikasi pada wanita: 2 dd 2 tablet selama 3-7 hari. Pada tifus dan infeksi parah 2 dd 3 tablet selama maksimal 14 hari.

* **Trimetoprim** (**Bactrim*, **Septtrin*).

Senyawa pirimidin ini (1961) adalah derivat dari obat malaria **pirimetamin**; selain berkhasiat **antiprotozoa** juga berefek **bakteriostatik**. Zat ini aktif terhadap banyak kuman Gram-positif dan Gram-negatif termasuk *E. coli*, jenis-jenis Proteus, Salmonella, Shigella, Klebsiella dan Enterobacter, tetapi terhadap Gonokok dan Pseudomonas tidak efektif. Mekanisme kerjanya sama dengan sulfonamida yaitu berdasarkan penghambatan reduksi DHFA menjadi THFA lewat blokade reduktase, sehingga sintesis DNA kuman gagal. Trimetoprim digunakan dengan efektif sebagai monoterapi pada ISK akut tanpa komplikasi dan ternyata sama efektifnya dengan kotrimoksazol. Pada infeksi kronis dengan kelainan organik, khasiatnya lebih rendah.

Resorpsinya dari usus cepat dan praktis lengkap, PP-nya $\pm 50\%$ dengan plasma- $t_{1/2}$ dari 9-17 jam. Sebagian zat dirombak di dalam hati; kadar obat utuh di dalam urin tinggi sekali dan bertahan selama minimal 24 jam untuk kemudian diekskresikan.

Efek sampingnya terutama gangguan saluran cerna yang lebih ringan daripada obat kombinasinya. Untuk menghindari resistensi lebih lanjut yang semakin sering terjadi, sebaiknya *jangan digunakan sebagai obat profilaksis*. Resistensi kuman uropatogen terhadap trimetoprim sudah meningkat dari 6% (1971) ke 25% di tahun 1992.

Dosis: setiap malam 300 mg atau 2 dd 200 mg selama 3-7 hari. Untuk anak-anak 5-12 tahun 2 dd 3 mg/kg berat badan.

3. Sulfadiazin: sulfapirimidin, **Triacef*, **Temasud*

Derivat pirimidin ini (1947), seperti juga **sulfametoksazol** dan **sulfafurazol** memiliki atas dasar jumlah mg, khasiat terkuat dari semua sulfa. *Resorpsinya* dari usus agak lambat sehingga sebagian obat dapat mencapai usus besar. Oleh karena itu sulfadiazin berkhasiat terhadap **disentri basiler**, bahkan lebih efektif dibandingkan dengan kloramfenikol dan tetrasiklin.

PP-nya paling rendah ($\pm 40\%$), oleh karena itu kadar obat dalam cairan tubuh paling tinggi dan sering kali digunakan pada **meningitis**. Kombinasi dengan pirimetamin digunakan terhadap infeksi dengan Toxoplasma gondii (*toxoplasmosis*). Plasma- $t_{1/2}$ -nya 10 jam. Sulfadiazin merupakan obat pilihan kedua untuk infeksi saluran urin. Daya larutnya dalam urin rendah (sering menyebabkan *kristaluria*) sehingga perlu diberikan *natriumbikarbonat* 3 kali sehari 3-4 g dan minum air $\pm 1,5$ liter sehari.

Dosis: permulaan 2-4 g, kemudian 4-6 dd 1 g.

* **Sulfamerazin (F.I.)** (*sulfametildiazin*, **Triacef*) adalah derivat metil (1943) dengan khasiat sama. Tetapi PP-nya lebih tinggi, $\pm 70\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya panjang, yaitu di atas 20 jam. Efek samping lebih sering terjadi, begitu pula bahaya kristaluria lebih besar dan sering mengakibatkan kerusakan ginjal. Oleh karena itu penggunaannya di Inggris telah dilarang. *Dosis*: 4 dd 1 g.

* *Triacef* = s.diazin + s.metazin + s.merazin
aaa 167 mg per tablet.

* **Sulfamezatin (F.I.)** (*sulfadimidin*, *sulfamezatin*, *sulfadimetildiazin*, **Triacef*) adalah de-

riyat dimetil (1945). Daya larut obat ini dan begitu pula senyawa asetilnya dalam urin lebih baik daripada sulfadiazin sehingga bahaya kristaluria juga lebih kecil. PP-nya lebih tinggi ($\pm 70\%$) dan ekskresinya lebih lambat. *Dosis*: permulaan 3 g, lalu 4 dd 1-1,5 g.

* **Sulfasomidin** (*sulfa-2,4-dimetildiazin, Elkosin*) adalah isomer dari sulfadimidin (1944) dengan PP 85% dan plasma- $t_{1/2}$ 8 jam. Ekskresinya dengan urin cepat, rata-rata 15% sebagai derivat asetil yang kelarutannya dalam urin kurang baik. Oleh sebab itu perlu minum minimal 1,5 l air sehari. *Dosis*: permulaan 2 g, kemudian 3 dd 1g.

4. Sulfadoksin: *sulfametoxine, *Fansidar*

Derivat pirimidin ini (1965) memiliki PP tinggi (90-95%) dan $t_{1/2}$ yang panjang sekali (rata-rata 6 hari). Senyawa ini khusus digunakan dalam kombinasi dengan obat antiprotozoa **pirimetamin** pada terapi dan profilaksis *malaria tropika* yang resisten terhadap klorokuin, juga pada *toxoplasmosis*, suatu infeksi oleh protozoon *Toxoplasma gondii* yang ditularkan lewat kucing, domba atau babi.

Wanita hamil tidak boleh diberikan Fansidar selama 3 bulan pertama kehamilan karena bersifat teratogen, begitu pula pada bulan terakhir kehamilan karena risiko icterus-inti pada bayi.

Dosis: infeksi umum permulaan 2 g, lalu 1-1,5 g seminggu.

* *Fansidar*= sulfadoksin 500 + pirimetamin 25 mg. Pada *toxoplasmosis*: 1 x 2 tablet seminggu sampai 4-6 minggu setelah sembuh. Untuk dosis terhadap malaria, lihat Bab 11, Obat-obat malaria.

5. Sulfasalazin: *salazosulfapiridin, Sulcolon, Salazopyrin*

Senyawa azo ini dari **5-aminosalicylic acid (5-ASA)** dengan **sulfapiridin**, berwarna kuning kecokelat-cokelatan dan berkhasiat **anti-radang**. In vitro zat ini tidak aktif. Sebagian kecil diserap di usus; di dalam darah separuh dipecah menjadi komponen-komponennya dan sisanya yang utuh mengalami siklus enterohepatik. Bagian terbesar yang tidak diserap tiba di usus besar dan di

sini diuraikan oleh bakteri menjadi komponennya dan hanya sedikit diekskresi dengan tinja dalam bentuk utuh. 5-ASA juga diekskresi dengan tinja sedangkan *sulfapiridin* diserap hampir seluruhnya.

Karena eliminasinya oleh ginjal yang cepat (sebagai metabolit asetil dan glukuronida) kadar plasma dari zat yang agak toksik ini tetap rendah. Penelitian menunjukkan aktivitas sulfasalazin berdasarkan *efek antiradang lokal* dari 5-ASA terhadap mukosa usus. Sulfasalazin khusus digunakan pada rematik dan penyakit usus beradang *colitis ulcerosa* dan *penyakit Crohn*. Lihat Bab 21, Analgetika Antiradang.

Efek samping yang dapat terjadi berupa mual, anoreksia, demam, nyeri kepala dan erythema. Pada dosis lebih tinggi efek sulfapiridin berupa antara lain kelainan darah, hematuria, proteinuria dan kristaluria.

Dosis: pada rema 1 dd 500 mg d.c. selama 5-7 hari, dinaikkan setiap 5-7 hari dengan 500 mg sampai 2 g sehari, maksimal 3 g/hari. Pada colitis 4 dd 0,5-1,5 g d.c. selama 3 minggu, lalu pemeliharaan 1-2 g sehari.

* **Mesalazin** (*5-aminosalisilat, 5-ASA, Salofalk*) adalah komponen aktif dari sulfasalazin (1985) terutama khasiat **antiradang** langsung terhadap mukosa usus yang beradang. Zat ini juga digunakan sebagai monoterapi pada radang usus ringan.

Resorpsinya dari tablet (harus e.c.) buruk, hanya 20%, PP-nya $\pm 50\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya ± 1 jam. Ekskresi terutama dengan tinja dalam keadaan utuh dan sebagai derivat asetil. Efek samping terpenting adalah gangguan lambung-usus, nyeri kepala, pusing dan reaksi alergi.

Dosis: colitis akut 3-4 dd 0,5-1 g.

* **Olsalazin** (*Dipentum*) terdiri dari 2 molekul mesalazin yang dihubungkan oleh ikatan azo. Dalam usus besar kuman-kuman menguraikannya tuntas menjadi mesalazin.

Dosis: colitis akut 3 dd 250-1000 mg p.c., profilaksis 2 dd 500 mg.

6. Sulfasetamid: *N-asetilsulfasetamid, Albucid*.

Garam natrium dari sulfa ini tidak bersifat

alkalis seperti garam natrium dari sulfa lainnya sehingga terutama digunakan dalam tetes mata (10%) dan salep mata (10%). Sebaiknya zat ini jangan digunakan untuk profilaksis karena risiko sensibilisasi.

7. Silverdiazin: *Flammazine, Darmazin, Silvadene*

Garam perak dari sulfadiazin ini berkhasiat **bakterisid** terhadap banyak bakteri termasuk *E. coli*, *Klebsiella* dan *Proteus* dan tidak diinaktifkan oleh PABA. Sangat efektif untuk pengobatan luka bakar parah (derajat kedua dan ketiga), terutama bila terinfeksi oleh *Pseudomonas*. Kulit yang diobati dengan silversulfadiazin menjadi kelabu kehitam-hitaman karena endapan perak. Digunakan dalam bentuk krem 1-3%. Lihat juga Bab 15, Antiseptika.

C. SENYAWA KUINOLON

Pada tahun-tahun terakhir senyawa kuinolon sangat efektif sebagai pengobatan per oral dari berbagai penyakit infeksi oleh kuman Gram-negatif yang semula hanya dapat diatasi melalui pengobatan parenteral, misalnya *prostatitis* dan *osteomyelitis*. Zat-zat dari generasi pertama, misalnya asam nalidiksinat hanya efektif terhadap kuman Gram-negatif (terkecuali *Pseudomonas*), tetapi tidak berkhasiat terhadap kuman Gram-positif maupun kuman anaerob. Efek sampingnya pun banyak dan tidak memberikan kadar yang optimal dalam darah dan jaringan. Dengan introduksi atom fluor ke dalam molekulnya terbentuk **fluorkuinolon** pertama yakni *nor-floksasin* yang aktif terhadap *Pseudomonas* tetapi belum menghasilkan kadar serum yang efektif. Pada permulaan tahun delapan puluhan telah disintesis *siprofloksasin* (generasi kedua) yang memiliki spektrum kerja lebih luas dan lebih efektif terhadap Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staph. aureus* dan *Legionella pneumophila*.

Pada penggunaan per oral senyawa ini juga dapat mencapai kadar dalam darah dan jaringan yang optimal, di samping toksisi-

tasnya yang rendah. Terhadap infeksi saluran napas, misalnya *Streptococcus pneumoniae* masih kurang bermanfaat.

Modifikasi pada struktur kimia selanjutnya menghasilkan sederetan kuinolon baru seperti antara lain *gemifloksasin*, *grefafloksasin*, *levofloksasin*, *moksifloksasin*, *sparfloksasin* dan *trovafloksasin*. Semua senyawa ini memperlihatkan aktivitas yang meningkat terhadap kuman Gram-positif, tetapi berkurang bagi *Pseudomonas*. Karena beberapa di antaranya kurang aman dibandingkan dengan siprofloksasin, sehingga antara lain *sparfloksasin* dan *trovafloksasin* (*Trovan*) di Amerika telah ditarik dari peredaran. Trovafloksasin dapat mengakibatkan gangguan hati sangat parah, terutama bila digunakan lebih lama dari 2 minggu. Di Indonesia *sparfloksasin* masih diperbolehkan beredar.

Resorpsi per oral dari kuinolon baru ini sangat baik, kesetaraan biologisnya melebihi 90% dan tidak dipengaruhi oleh makanan maupun oleh senyawa reseptor H₂. Tetapi resorpsi akan sangat berkurang oleh antasida yang mengandung magnesium dan aluminium, juga oleh garam-garam kalsium dan besi.

Mekanisme kerja

Senyawa kuinolon berkhasiat **bakterisid** pada fase pertumbuhan kuman berdasarkan inhibisi dua enzim bakteriil (*topo-isomerase*), yaitu *DNA-gyrase* dan *topo-isomerase IV* sehingga sintesis DNA-nya terganggu. DNA-gyrase adalah enzim yang mengkompres DNA bakteri sehingga dapat diinkorporasi dalam sel bakteri, sedangkan *topo-isomerase* diperlukan bagi struktur ruang DNA. Kedua proses itu dihambat oleh kuinolon. Enzim tersebut hanya terdapat pada kuman dan tidak pada sel dari organisme lebih tinggi, sehingga sintesis DNA manusia tidak dihambat. Hal yang sama berlaku bagi sulfonamida dan antibiotika beta-laktam.

Penggunaan

Senyawa kuinolon hanya dapat digunakan pada *infeksi saluran kemih (ISK) tanpa komplikasi*, sedangkan **fluorkuinolon** lebih luas

spektrum indikasinya berkat kadarnya dalam darah yang mencapai nilai lebih tinggi. Dengan demikian zat-zat ini dapat pula digunakan pada *ISK berkomplikasi oleh kuman multiresisten*, misalnya yang melibatkan jaringan ginjal. Selain dari itu fluorkuinolon juga digunakan untuk *infeksi saluran napas (radang paru)*, *infeksi lambung-usus (salmonella, shigella)*, *prostatitis kronis*, *infeksi kulit dan jaringan lunak* oleh khususnya kuman Gram-negatif. Juga digunakan terhadap karier *Salmonella kronis* dan pada *infeksi mata*, serta *preventif* pada pembedahan transuretra.

Dengan tujuan menghambat meluasnya resistensi, sangat dianjurkan untuk menggunakan fluorkuinolon sebagai kemoterapeutika cadangan pada infeksi oleh bakteri yang resisten terhadap obat-obat standar. Sebagai pilihan pertama pada *ISK tanpa komplikasi* sebaiknya digunakan trimetoprim, nitrofurantoin atau sulfametizol.

Fluorkuinolon merupakan satu-satunya antibiotikum oral yang berkhasiat terhadap *Pseudomonas* dan oleh sementara peneliti dianggap sebagai obat pilihan pertama pada *traveller's diarrhoea*.

Efek samping dan kontraindikasi

Efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan lambung-usus (2%), seperti sakit perut, mual (4-8%), muntah, anoreksia dan diare (4-5%), jarang timbul sejenis radang usus besar (*colitis pseudomembranosis*). Di samping itu terjadi pula *reaksi alergi (eritema, urticaria)*. Efek neurologi (sakit kepala, pening, termangu-mangu, neuropati dan perasaan kacau), efek psikiatrik (eksitasi, ketakutan, gelisah, reaksi panik) dan *konvulsi* jarang terjadi, terkecuali pada penderita SLE (*Systemic Lupus Erythematoses*) dan pada penggunaan serentak NSAIDs. Efek samping yang lebih serius adalah terhadap jantung dengan mengakibatkan aritmia bilik (*tachyarrhythmia ventricular*).

Kehamilan dan laktasi. Karena ada indikasi kelainan pada pembentukan tulang rawan dan persendian pada hewan percobaan, senyawa ini tidak dianjurkan penggunaannya oleh wanita hamil, juga selama laktasi karena dikeluarkan melalui air susu ibu.

Juga jangan diberikan pada anak-anak di bawah usia 16 tahun, karena dapat menimbulkan penyimpangan pada pembentukan tulang rawan terutama oleh asam nalidiksinat (jarang oleh siprofloksasin dan ofloksasin).

Resistensi

Fluorkinolon juga dapat menimbulkan resistensi akibat mutasi pada kromosom bakteri, walaupun tidak sedemikian cepat dibandingkan kuinolon lama tanpa fluor. Saat terjadinya resistensi pada kuman Gram-negatif, enzim DNA-gyrase berperan utama dan topoisomerase IV memegang peranan sekunder. Pada kuman Gram-positif situasinya terbalik. Suku-suku yang resisten dapat melakukan mutasi pada enzim ini, sehingga menjadi sangat resisten (Pidcock LJV. Fluoroquinolone resistance. *BMJ* 1998; 317: 1029-30).

Perkembangan resistensi sangat tergantung dari dosis, frekuensi¹⁹ dan tujuan penggunaannya, misalnya sebagai *stimulator pertumbuhan* dalam industri ternak. Sebagai contoh adalah resistensi dari *Campylobacter*, *Pseudomonas* dan *Enterobacter* akibat penggunaannya secara besar-besaran dalam industri unggas.¹⁸ Karena itu fluorkinolon hendaknya digunakan secara terbatas sebagai antibiotika cadangan, khususnya hanya bagi penderita yang alergi terhadap antibiotika betalaktam.

Resistensi silang terdapat antara semua fluorkuinolon, juga dengan antibiotika betalaktam.

MONOGRAFI

1. Asam nalidiksinat: *Negram, Urineg*.

Derivat naftiridin ini (1962) berkhasiat bakterisid terhadap terutama bakteri Gram-negatif, termasuk *E. coli*, *Proteus* dan *Klebsiella*, tetapi *Pseudomonas* dan *Str. faecalis* tidak peka terhadapnya (1962). Mekanisme kerjanya melalui penghambatan sintesis DNA. Seperti juga penisilin, hanya berkhasiat terhadap bakteri yang sedang tumbuh. Oleh karena itu tidak dapat dikombinasi dengan zat-zat bakteriostatik (tetrasiklin, kloramfenikol) juga

tidak dengan nitrofurantoin. Aktivitasnya optimal pada pH asam (5-7). *Resistensi* dapat terjadi dengan agak cepat, terutama pada dosis di bawah 4 g sehari, sehingga tidak dianjurkan untuk penggunaan jangka lama. Oleh sebab itu dan dengan tersedianya derivat fluor dengan spektrum kerja lebih luas dan khasiat lebih kuat, penggunaannya bagi infeksi saluran kemih tanpa komplikasi dewasa ini tidak dianjurkan lagi. Di sejumlah negara Barat, antara lain negeri Belanda, peredarannya sudah dihentikan.

Resorpsinya baik ($\pm 96\%$) dan cepat, begitupula ekskresinya melalui ginjal ($t_{1/2} = \pm 1,5$ jam), oleh karena itu kadarnya di dalam urin relatif tinggi. Di samping itu PP-nya tinggi ($\pm 90\%$), sehingga kadar plasmanya hanya rendah. Dalam hati zat ini dirombak menjadi glukuronida tidak aktif dan derivat hidroksi aktif, hanya sebagian kecil dikeluarkan dalam bentuk utuh ($\pm 15\%$). *Efek samping* yang kadang-kadang timbul adalah mual, muntah dan reaksi alergi (urtikaria). Selanjutnya, lihat di atas (efek samping umum).

Dosis: 4 dd 1 g selama maksimal 7-14 hari.

2. Asam pipemidinat: *Urixin, Pipram, Impresial, Urotractin*

Derivat piperizanol dari nalidiksilat ini (1975) memiliki spektrum kerja lebih luas, yang juga meliputi *Pseudomonas*. *Efek bakterisid* terhadap kuman yang sedang membelah adalah dua kali lebih kuat. Ekskresi oleh ginjal demikian cepat sehingga kadarnya dalam darah rendah sedangkan dalam urin relatif tinggi. Oleh karena itu asam pipemidinat khususnya digunakan pula pada ISK tanpa komplikasi.

Resorpsinya cepat dan kadar plasma maksimal tercapai setelah 1-2 jam. Dalam 24 jam sejumlah 50-60% diekskresi melalui urin terutama dalam bentuk utuh. *Resistensi* silang dengan nalidiksilat dapat terjadi.

Efek samping yang terpenting adalah mual, muntah, diare dan foto-sensibilisasi. Efek-efek neurologi tidak dilaporkan.

Dosis: 2 dd 400 mg (3 aq.) d.c., selama 10 hari.

3. Norfloksasin: *Lexinor, Noroxin*

Derivat fluor dari pipemidinat (1983)

ini adalah obat pertama dari kelompok fluorkuinolon (generasi ketiga). Di samping khasiatnya terhadap ISK, juga efektif pada gonore, saluran cerna (*gastro-enteritis*) dan infeksi mata, tetapi tidak berkhasiat terhadap bakteri anaerob.

Resorpsinya cepat dengan BA 80% dan kadar maksimal dalam plasma sudah tercapai setelah 1-2 jam. PP-nya rendah (15%) dan hanya sebagian yang dimetabolisasikan menjadi metabolit yang juga memiliki khasiat antibakteriil. Zat ini diekskresi melalui urin sebanyak 30% sampai 50% dalam bentuk utuh dan 28% dengan feces. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 3-4 jam.

Dosis: terhadap ISK 2 dd 400 mg selama 7-10 hari, untuk gonore single dose 800 mg. Pada infeksi mata 4 dd 1 tetes obat mata (3mg/4ml).

* **Pefloksasin** (*Peflacin*) adalah derivat metil dari norfloksasin (1985) dengan efek kurang kuat terhadap *Pseudomonas*. Zat ini digunakan pada ISK tanpa maupun dengan komplikasi. *Resorpsi* cepat dan hampir sempurna, PP $\pm 30\%$. Kadar plasma maksimal dicapai setelah $\pm 1,5$ jam. Metabolit yang terpenting adalah N-desmetil-pefloksasin (= *norfloksasin*) yang aktif. Diekskresi $\pm 60\%$ melalui urin dan 40% dengan tinja. Plasma- $t_{1/2}$ 9-14 jam, tetapi dapat mencapai 31 jam pada gangguan fungsi hati.

Dosis: oral pada ISK 2 dd 400 mg (mesilat-2 aq.) d.c. sampai 48-72 jam setelah gejala hilang atau tidak diketemukannya lagi kuman-kuman patogen. Pada ISK akut wanita tanpa komplikasi, dosis tunggal dari 800 mg.

4. Siprofloksasin: *Ciproxin*

Derivat siklopropil dari kelompok fluorkuinolon (1987) ini berkhasiat lebih luas dan lebih kuat daripada nalidiksilat dan pipemidinat, juga menghasilkan kadar dalam darah/jaringan dan plasma- $t_{1/2}$ yang lebih tinggi. Penggunaan sistemiknya lebih luas dan meliputi ISK berkomplikasi, infeksi saluran napas bila disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*, infeksi saluran cerna, jaringan lunak, kulit dan gonore.

Resorpsi baik dengan BA $\pm 70\%$ dan kadar plasma maksimal tercapai 0,5-1,5 jam setelah

penggunaan oral. PP-nya $\pm 30\%$. Dimetabolisasi menjadi 4 metabolit aktif yang diekskresi melalui urin (55%) dan feces (39%). Plasma- $t_{1/2}$ 3-5 jam dan bisa mencapai ± 8 jam pada gangguan fungsi ginjal yang serius.

Efek samping lihat di atas. Secara insidental dapat timbul kristaluria atau hematuria.

Dosis: pada ISK oral 2 dd 125-250 mg (-HCl) dan sebagai infus i.v. 2 dd 100 mg (laktat), pada infeksi lain oral 2 dd 500 mg.

5. Ofloksasin: *Tarivid*

Fluorkuinolon ini (1987) lebih kurang sama khasiatnya dengan siprofloksasin. Digunakan pada ISK, prostatitis, infeksi pernapasan, gonore dan infeksi mata, juga sebagai obat tuberkulosis sekunder.

Resorpsinya cepat dan praktis lengkap dengan PP $\pm 25\%$ dan plasma- $t_{1/2}$ ± 6 jam, yang dapat meningkat sampai 10-30 jam pada gangguan fungsi ginjal. Ekskresi dalam keadaan utuh melalui urin dan dalam 24 jam mencapai 80%.

Dosis: pada ISK tanpa komplikasi 1-2 dd 200 mg selama 7-10 hari. Sebagai obat sekunder terhadap tuberkulosis paru 300-600 mg seharinya.

* **Levofloksasin** (*Tavanic, Levoxal*) adalah isomer levo (1997) dengan sifat yang sama, hanya spektrum kerjanya terhadap kuman Gram-positif sedikit lebih luas, $t_{1/2}$ -nya 6-8 jam. Efek sampingnya lebih ringan.

Dosis: 1-2 dd 250-500 mg.

6. Lomefloksasin: *Omniquin, Maxiquin*.

Derivat difluor ini (1989) berkhasiat terhadap ISK dengan atau tanpa komplikasi dan sebagai profilaksis terhadap infeksi setelah pembedahan transuretral. Di samping itu juga digunakan terhadap serangan (eksaserbasi) *bronkitis kronis*.

Resorpsinya cepat dan baik (BA 98%), tetapi dapat diperlambat oleh makanan. PP-nya rendah sekali ($\pm 10\%$) Kadar plasma maksimal tercapai setelah 1-1,5 jam dan ekskresi $\pm 65\%$ melalui urin dalam bentuk utuh dan 6% sebagai glukuronida. Diekskresi dengan tinja $\pm 10\%$ dalam bentuk utuh. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 8 jam.

Efek samping. Selain efek samping yang lazim timbul, obat ini cenderung lebih sering menimbulkan fotosensibilisasi.

Dosis: 1 dd 400 mg, lazimnya selama 14 hari.

7. Sparfloksasin: *Newspar, Redspar, Resflok*

Derivat difluor ini (1995) berkhasiat lebih luas terhadap kuman Gram-positif dibandingkan siprofloksasin, lagipula masa paruhnya panjang (20 jam) sehingga dapat diberikan 1 kali sehari. Terhadap *Pseudomonas* dan *Proteus*, obat ini kurang efektif dibandingkan dengan siprofloksasin. Sparfloksasin digunakan pada semua bentuk ISK, pneumonia akibat pneumokok yang resisten terhadap penisilin dan pada gonore.

Efek sampingnya yang serius adalah fotosensitasi yang sangat membatasi penggunaannya.

Dosis: permulaan 400 mg, lalu 1 dd 200 mg selama 10 hari. Gonore: single dose dari 200 mg.

8. Gatifloksasin: *Tequin*

Termasuk generasi ketiga yang dapat digunakan per oral maupun i.v. terhadap infeksi saluran urin (gonore) dan infeksi pernapasan (pneumonia). Juga aktif terhadap kuman anaerob. Memiliki $t_{1/2}$ 7 jam dan dieliminasi dari tubuh melalui ginjal.

Interaksi. Tidak boleh diberikan pada penderita gangguan jantung, khususnya yang menggunakan obat-obat anti aritmia (kinidin, disopiramida, amiodaron, sotalol) atau neuroleptika. Juga dapat mengakibatkan gangguan pada peredaran gula darah (*glucose-homeostasis*), oleh karena itu perlu pemantauan kadar gula pada penggunaan antidiabetika oral.²²

Dosis: 1 dd 400 mg.

9. Moksifloksasin: *Avelox*

Juga termasuk generasi ketiga dan digunakan terhadap infeksi saluran pernapasan (pneumonia) dan terhadap infeksi oleh kuman anaerob. Memiliki $t_{1/2}$ 12 jam dan dieliminasi dari tubuh melalui hati.

Sama dengan gatifloksasin agar dihindari pemberiannya pada penderita gangguan aritmia jantung.

Dosis: 1 dd 400 mg.

DAFTAR PUSTAKA

18. Shea K.M. Antibiotic resistance: what is the impact of agricultural uses of antibiotics on children's health? *Pediatrics* 2003; 112 (1 Pt 2):253-8.
19. Chen D.K., McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
20. Owens jr RC, Ambrose PG. Torsades de pointes associated with fluorquinolones. *Pharmacotherapy* 2002;22:663-8.
21. Hoepelman I.M. Nieuwe fluorchinolonen. *Ned Tijdschr. Geneesk.* 2004; 148: 2115-2121
22. Baker SE, Hangji MC. Possible gatifloxacin-induced hypoglycemia. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36:1722-6.
23. Beerepoot MAJ et al. Niet antibiotische profylaxe van recidiverende urineweginfecties. *NTvG* 2006;150:541-4.
24. Beerepoot MAJ et al. Onderzoek naar niet-antibiotische versus antibiotische profylaxe bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties. *NTvG* 2006;150:574-5.

TUBERKULOSTATIKA

TUBERKULOSIS

Tuberkulosis, disingkat **TB**, adalah suatu penyakit menular yang paling sering ($\pm 80\%$) terjadi di paru-paru. Penyebabnya adalah suatu basil Gram-positif tahan-asam dengan pertumbuhan sangat lambat, yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (Yun.mycos = dinding selnya bersifat sebagai lilin) (**dr. Robert Koch, 1882**).

Bakteri ini terdiri dari beberapa spesies yang semuanya dapat menyebabkan tuberkulosis, yaitu a.l. *M.tuberculosis* (typus manusia), *M.africanum* dan *M.bovis* (typus sapi).

Gejala TB terdiri dari a.l. batuk kronis, demam, berkeringat waktu malam, keluhan pernapasan, perasaan letih, malaise, hilang



Robert Koch (1843-1910)

nafsu makan, turunnya berat badan dan rasa nyeri di bagian dada. Dahak penderita berupa lendir *mucoïd*, *purulent* (*bernanah*) atau mengandung darah.

* **Infeksi primer.** Setelah terjadi infeksi melalui saluran pernapasan, di dalam gelembung paru (*alveoli*) berlangsung reaksi peradangan setempat dengan timbulnya benjolan-benjolan kecil (*tuberkel*). Sering kali sistem imun tubuh sehat dapat memberantas basil dengan menyelubunginya dengan jaringan pengikat. *Infeksi primer ini* pada umumnya menjadi abses “terselubung” (*incapsulated*) dan berlangsung tanpa gejala, hanya kadangkala disertai batuk dan napas berbunyi.

Pada mereka dengan sistem imun lemah (anak-anak, manula, pasien AIDS) dapat timbul **radang paru hebat**. Basil TB memperbanyak diri di dalam *makrofag* dan benjolan-benjolan bergabung menjadi *infiltrat* yang akhirnya menimbulkan rongga (*caverna*) di paru-paru. Bila kemudian terjadi hubungan antara paru-paru dan cabang bronchi, maka terjadilah **TB terbuka** (*tuberculosis cavernosus*) dengan adanya basil di dahak (*sputum*). TB terbuka berbahaya sekali. Walaupun hanya bercirikan batuk kronis, tetapi **bersifat sangat menular**. Pasien dengan kondisi demikian merupakan sumber meluasnya TB di sekelompok masyarakat, tetapi hanya terjadi pada lebih kurang 10% dari semua infeksi.

Infeksi dapat menyebar melalui darah dan limfe ke organ lain dari tubuh, a.l. ke:

- saluran pencernaan (*intestinal tuberculosis*); TB selaput perut (*tuberculous peritonitis*) yang menimbulkan *ascites* (busung perut) merupakan TB lambung kedua yang paling umum

- ginjal dan juga bagian-bagian dari sistem urogenital (penyebab kemandulan pada wanita)
- susunan saraf pusat, penyebab radang selaput otak (*tuberculous meningitis*) pada anak-anak)
- kerangka tubuh, mengakibatkan a.l. *osteomyelitis* (radang sumsum tulang)

Di samping itu organ lain juga dapat terinfeksi, yaitu kulit (*lupus vulgaris*), mata, pericardium (kandung jantung) (menyebabkan *Addison's disease*) dan simpul-simpul limfe.

Di organ yang terinfeksi timbul abses bernanah atau pertumbuhan liar dari jaringan pengikat yang selalu disertai dengan pembesaran simpul limfe. Tanpa pengobatan akhirnya dapat terjadi kerusakan hebat yang berakhir fatal.

* **Reaktivasi.** Kadang-kadang dalam waktu setahun atau lebih infeksi primer —akibat proses reaktivasi penyakit lama (*post-primary tuberculosis*) atau kadangkala karena reinfeksi dengan kuman tuberkel yang menyebar melalui saluran darah—berkembang menjadi **TB-miliar** (sebesar “padi”) yang pada umumnya berakibat fatal. Reaktivasi demikian terutama dapat timbul bila daya tahan tubuh menurun, misalnya pada manula, pengidap HIV dan pasien yang menjalani terapi *imunosupresiva* (dengan kortikosteroid atau sitostatika).

Mycobacteria lain. Pengidap AIDS semakin sering dihindangi infeksi dengan berbagai jenis *Mycobacteria* lain (“*atipis*”, *tidak khas*), seperti *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI) yang terdapat di air dan tanah. Mikroorganisme ini pada umumnya bersifat resisten terhadap obat-obat TB biasa sehingga menjadi masalah serius pada terapi AIDS. Infeksi MAI tidak dapat ditularkan dari manusia ke manusia.

Penularan *Mycobacterium bovis* akibat minum susu sapi yang menderita TB kelenjar-susu jarang sekali terjadi. Infeksi demikian dapat dihindari dengan mempasteurisasikan atau memasak susu.

PENYEBARAN

Penyakit TB tersebar di seluruh dunia, di samping banyak kasus baru ±8 juta per tahun dengan angka kematian meningkat sampai 2-3 juta manusia per tahun. Di seluruh dunia setiap 18 detik terdapat seorang yang meninggal akibat penyakit ini. TB adalah penyakit infeksi tunggal yang paling mematikan dan merupakan penyebab kematian nomor dua, setelah penyakit jantung. Prevalensinya sangat tinggi di **negara-negara Asia** dan **Afrika**, yang 60-80% dari anak-anak di bawah usia 14 tahun sudah terinfeksi. Misalnya Filipina dengan prevalensi TB positif 0,40%; artinya 40 orang di antara 10.000 orang mengidap TB. Di negara-negara berkembang pada umumnya infeksi timbul pada masa anak-anak dan sekarang ini masih merupakan pembunuh utama, yang a.l. diakibatkan oleh resistensi terhadap antibiotik.

Di **Indonesia** dengan prevalensi TB positif 0,22% (laporan WHO 1998), penyakit ini merupakan salah satu penyakit rakyat penting yang tiap tahun mengakibatkan banyak korban. Jumlah penderita di Indonesia menduduki peringkat ketiga terbesar setelah India dan Cina, dengan angka kematian sebesar 140.000 jiwa per tahun dan lebih dari 500.000 kasus baru per tahun yang merupakan tingkat infeksi ketiga tertinggi di dunia. Pada setiap 100.000 penduduk ada 125 penderita tuberkulosis yang menular. Menurut Badan Kesehatan Dunia (WHO) di Indonesia setiap empat menit satu orang meninggal atau ekuivalen dengan ±400 kematian setiap hari akibat TB yang merupakan penyebab kematian kedua bagi orang dewasa di Indonesia.

Ref.

1. Indonesia TB. *Country Profile World Health Organization*. 2009. Web. 07 Dec. 2010.
2. “Indonesia: Overcrowding Fuels TB in Prisons.” *UNHCR*. 25 Jan. 2010. Web. 07 Dec. 2010.
3. “USAID Health: Infectious Diseases, Tuberculosis, Countries, Indonesia.” *U.S. Agency for International Development*. May 2009. Web. 07 Dec. 2010.

Kawasan Indonesia Timur merupakan daerah yang banyak penderitanya. Prevalensi di NTT dan Timor Timur adalah 700 per 100.000 penduduk. Penyakit ini diketemukan terutama di antara rakyat jelata yang gizi makanannya tidak memadai dan hidup dalam keadaan sosial-ekonomi dan hygiene di bawah normal. Lagi pula krisis ekonomi meningkatkan jumlah penderita, karena daya tahan tubuh berkurang akibat menurunnya asupan gizi dan kualitas lingkungan.

Menurut WHO penyebaran **HIV**, virus penyebab AIDS, di **kawasan Asia Pasifik** meningkatkan kasus TB. Diperkirakan 3% dari seluruh pasien TB memberikan tes positif terhadap HIV.

Ref. USAID Health: Infectious Diseases, Tuberculosis, Countries, Indonesia." *U.S. Agency for International Development*. May 2009. Web. 07 Dec. 2010.

Hal ini disebabkan HIV merusak sistem kekebalan tubuh penderita, sehingga meningkatkan peluang terjadinya infeksi oleh kuman. Mortalitasnya kini berjumlah 3 juta penderita yang setiap tahun semakin meningkat. Hampir dua pertiga dari penderita TB di seluruh dunia terdapat di kawasan Asia Pasifik. Sisanya banyak terdapat di **sub-Sahara (Afrika)**, terutama sebagai infeksi-multiresisten dalam kombinasi dengan AIDS (WHO 1998).

Di **negara Barat** TB hampir punah seluruhnya setelah dilakukan pengobatan dan vaksinasi intensif pada tahun 1950-an. Namun pada dasawarsa terakhir timbul kembali bersamaan dengan **meningkatnya pengidap HIV** serta terjadinya resistensi terhadap obat TB, a.l. disebabkan oleh penyalahgunaan antibiotika. Bentuk yang paling serius adalah **TB multi-drug resisten**. Jenis TB dengan mortalitas tinggi ini disebabkan oleh kuman-kuman yang resisten terhadap dua obat utama (rifampisin dan isoniazida) dan sangat sukar pengobatannya.

Walaupun Robert Koch telah mengisolasi bakteri tuberkel sebagai penyebab dari TB (1882), ada sebagian orang yang memandang penyebabnya dalam konteks yang lebih luas. Salah satunya yang terkenal adalah René Dubos (1901-82) walaupun dia sarjana mikro-

biologi, beranggapan bahwa TB merupakan suatu penyakit masyarakat dan harus ada pengertian bahwa imbas faktor sosial dan ekonomi terhadap seorang juga harus diperhitungkan sama seperti mekanisme rusaknya bakteri tuberkel terhadap tubuh manusia. Dalam dekade-dekade setelah penemuan bakteri TB dan dimulainya pengobatan dengan obat-obat antiTB, angka kematian karena tuberkulosis menurun drastis di negara-negara industri. Menurut Dubos penurunan ini terutama disebabkan oleh kebijakan sosial yang memperbaiki standar kehidupan keseluruhannya. Kesimpulannya walaupun TB adalah penyakit infeksi, tetapi juga – sampai hari ini– merupakan ekspresi biologis dari ketimpangan sosial.

Ref.

1. The Lancet, Volume 383, Issue 9936, Page 2195, 28 June 2014
2. Dubos RJ, Dubos J. The white plague: tuberculosis, man, and society. Boston, MA: Little, Brown, 1952.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.

PENULARAN

Penyakit TB ditularkan dari orang ke orang, terutama melalui saluran napas dengan menghisap atau menelan percikan ludah/dahak (*droplet infection*) yang mengandung basil dan dibatukkan oleh penderita **TB terbuka**. Atau juga karena adanya kontak antara tetes ludah/dahak tersebut dan luka di kulit. Dalam percikan ludah ini kuman dapat hidup beberapa jam dalam udara panas lembap, dalam nanah bahkan beberapa hari. Untuk membatasi penyebaran perlu sekali diperiksa semua anggota keluarga dekat yang erat hubungannya dengan penderita. Dengan demikian penderita baru dapat dideteksi pada waktu dini.

Ada banyak kesalahfahaman mengenai daya penularan penyakit TB. Umumnya terda-

pat anggapan bahwa TB bersifat sangat menular, tetapi pada hakikatnya bahaya infeksi relatif tidak begitu besar dan dapat disamakan dengan penularan penyakit infeksi saluran pernapasan lainnya, seperti selesma dan influenza. Akan tetapi bahaya semakin meningkat, karena sering kali seseorang tidak diketahui sudah menderita TB (terbuka) dan dapat menularkannya pada orang-orang di sekitarnya sebelum penyakitnya terdeteksi.

PENCEGAHAN

Penularan perlu diwaspadai dengan tindakan-tindakan pencegahan seperlunya untuk menghindari infeksi karena percikan dahak dari seorang penderita ke orang lain. Salah satu cara adalah batuk dan bersin dengan menutup mulut/hidung dengan saputangan atau tissue yang kemudian didesinfeksi dengan lysol atau dibakar. Juga harus menjaga jarak bila berbicara dengan seorang penderita. Saluran udara ruangan yang baik dapat memperkecil bahaya penularan.

Anak-anak di bawah usia satu tahun dari keluarga yang menderita TB perlu divaksinasi BCG sebagai pencegahan, bersamaan dengan pemberian **isoniazida** 5-10 mg/kg selama 6 bulan (*kemoprofilaksis*), lihat di bawah.

Reaksi Mantoux (reaksi tuberkulin, 1907) dilakukan untuk menentukan belum atau sudahnya seseorang terinfeksi basil TB. Reaksi ini dilakukan dengan penyuntikan *tuberkulin intradermal*, yaitu filtrat dari pembiakan basil yang mengandung produk pemisahannya yang khas.

Reaksi positif tampak sebagai kemerahmerahan setempat dan menunjukkan terdapatnya *antibodies* terhadap basil TB di dalam darah. Hal ini berarti bahwa yang bersangkutan pernah mengalami infeksi primer atau telah divaksinasi dengan BCG. Antibodi tersebut telah menjadikannya kebal terhadap infeksi baru. Orang dengan reaksi tuberkulin positif harus diperiksa lebih lanjut sputum dan paru-parunya melalui sinar Röntgen.

Hasil tuberkulin skin test lebih dari 15 mm menunjukkan risiko besar mendapatkan penyakit ini dan perlu menjalani pengobatan

profilaktik untuk menghindari timbulnya TB aktif.

Pengobatan profilaktik bagi orang dewasa terdiri dari oral tiap hari 300 mg isoniazida atau dua kali seminggu selama 6 bulan. Bagi penderita yang tidak tahan terhadap isoniazida harus diberikan 10 mg/kg rifampisin tiap hari selama 4 bulan.

Reaksi negatif berarti bahwa yang bersangkutan belum pernah mengalami infeksi primer dan lebih mudah diserang TB daripada orang dengan reaksi positif.

Vaksin BCG (*Basil Calmette-Guérin*). Daya tahan orang dengan reaksi tuberkulin negatif dapat diperkuat melalui vaksinasi dengan vaksin BCG. Vaksin ini mengandung **basil TB sapi** yang telah dihilangkan keganasannya (*virulensi*) setelah dibiakkan di laboratorium selama bertahun-tahun. Vaksinasi meninggalkan tanda bekas luka yang nyata, biasanya di lengan-bawah dan memberikan kekebalan selama 3-6 tahun terhadap infeksi primer dan efektif untuk rata-rata 70%. Vaksin BCG terutama efektif untuk menghindari TB miliar dan TB meningitis. Bayi di daerah dengan insidensi TB tinggi sering kali secara rutin diimunisasi dengan BCG.

Efektivitas vaksin BCG adalah kontroversial, walaupun sudah digunakan lebih dari 50 tahun di seluruh dunia. Hasilnya sangat bervariasi; beberapa penelitian baru menunjukkan *perlindungan terhadap lepra*, tetapi sama sekali tidak terhadap TB.

Vaksin BCG diberikan intradermal 0,1 ml bagi anak-anak dan orang dewasa; bayi 0,05 ml.

Kemoprofilaktik terutama dilakukan dengan **isoniazida**. Anak-anak di bawah usia empat tahun dari keluarga penderita TB dan mereka yang berisiko besar terhadap infeksi dapat diberikan **isoniazida** selama 6 bulan secara kontinu sebagai profilaksis. Bila terdapat intoleransi dapat diganti dengan **rifampisin**, maksimal 6 bulan. Di samping itu dilakukan juga imunisasi dengan BCG.

Untuk profilaksis terhadap *infeksi M. avium*, dianjurkan monoterapi dengan antibiotik makrolida **azitromisin** (1 x seminggu 1200 mg a.c.)

PENGOBATAN

Dahulu TB sukar sekali disembuhkan, karena belum ada obat yang dapat memusnahkan *Mycobacterium*. Basil ini lambat sekali pertumbuhannya dan sangat ulet, karena dinding selnya mengandung kompleks *lipida-glikolipida* serta *lilin (wax)*, yang sulit ditembus zat kimia.

Sebagian dari basil ini juga dapat bersembunyi di dalam sel-sel penderita dan melindungi diri dengan membentuk suatu rintangan (*barrier*) kimiawi yang merupakan hambatan kedua terhadap obat TB.

Mycobacteri tidak mengeluarkan enzim ekstraseluler maupun toksin. Penyakit berkembang karena kuman mampu memperbanyak diri di dalam sel-sel fagosit dan tahan terhadap enzim-enzim pencernaan.

Terapi kuno hanya terbatas pada penanggulangan gejala penyakit (*terapi simtomatik*). Pengobatan dapat dibantu dengan istirahat lengkap (*bedrest, sanatorium*) dan diet sehat. Dianjurkan mengonsumsi banyak lemak dan vitamin A untuk membentuk jaringan lemak baru yang dapat menyelubungi kuman (*encapsulate*) dan meningkatkan daya tahan tubuh.

Terapi modern menggunakan **tuberkulostatika** dan pada umumnya pasien dapat dirawat jalan (*ambulan*). Sebagian penderita malahan dapat bekerja sebagaimana biasa. Biasanya setelah 4-6 minggu tidak ada bahaya infeksi lagi, walaupun sering kali di dalam sputumnya masih terdapat basil TB.

Ada dua kelompok obat yang digunakan terhadap tuberkulosis, yaitu yang disebut **first line anti-TB**, seperti isoniazida, pirazinamida, rifampisin, etambutol dan streptomisin. Masih dalam penelitian lanjutan sebagai obat first-line adalah **moksifloksazin**. Obat-obat dari kelompok ini lebih efektif dan penerimaannya lebih baik dari obat-obat kelompok **second line** seperti PAS, etionamida, sikloserin, amikasin, kanamisin dan kapreomisin, yang baru diberikan bila obat-obat dari kelompok pertama menimbulkan resistensi atau penderita tidak tahan terhadap obat-obat ini.

Resistensi terutama akan timbul pada penggunaan dari hanya satu jenis obat TB (mo-

noterapi) tetapi peluang timbulnya resistensi akan lebih kecil bila digunakan lebih dari dua jenis obat.

Oleh karena itu dianjurkan penggunaan multi-drug terapi yang juga akan memperpendek jarak waktu pengobatan.

Pengobatan TB paru terdiri dari dua tingkat, yaitu *fasa terapi intensif* dan *fasa pemeliharaan*.

a. **Fasa intensif** merupakan terapi dengan *isoniazida* yang dikombinasi dengan *rifampisin* dan *pirazinamida* selama 2 bulan. Untuk menghindari resistensi ditambahkan pula *etambutol*.

b. **Fase pemeliharaan** menggunakan *isoniazida* bersama *rifampisin* selama 4 bulan lagi, sehingga seluruh masa pengobatan mencakup 6 bulan. Telah dibuktikan bahwa **kur singkat ini** sama efektifnya dengan kur lama dari 2 + 7 bulan. Persentase residifnya juga kurang lebih sama (1%) Untuk mengurangi efek samping dari isoniazida (*neuropati*) juga diberikan piridoksin (10-50 mg sehari), terutama bagi a.l. lansia, penderita dengan gizi buruk, wanita hamil dan penderita diabetes untuk menghindari timbulnya gangguan saraf (*neurological toxicity*).

Pengobatan TB tulang harus lebih lama (9 bulan) dan untuk meningitis-TBC selama 1 tahun. Obat yang digunakan sama seperti untuk **TB paru** dengan penambahan pirazinamida hanya untuk 2 bulan pertama. Obat-obat yang digunakan terhadap kuman *M. tuberculosis resisten* adalah kapreomisin, sikloserin, klaritromisin, azitromisin, siprofloksasin, ofloksasin, ethionamida, kanamisin dan amikasin.

Terapi kombinasi berefek potensiasi, karena obat-obat bekerja di titik tangkap berlainan, lagi pula *menghindari terjadinya resistensi*. Dengan cara ini sebagian besar penderita dapat diobati secara efektif. Semua kuman termasuk basil yang berada intraseluler juga dimusnahkan. Kombinasi tersebut juga sangat praktis, karena dapat diberikan serentak dalam dosis tunggal 1 kali sehari dengan efek samping ringan. Terapi kombinasi yang

terdiri dari isoniazida, pirazinamida dan rifampisin merupakan dasar dari terapi singkat (*short-course therapy*).

Kesetiaan minum obat. Terapi perlu dilakukan sekian lama untuk memusnahkan seluruh “sumber infeksi” dan kuman yang berada dalam keadaan «tidur» intraseluler (*dormant*) untuk menghindari kambuhnya penyakit. Tetapi faktor terpenting untuk berhasilnya pengobatan adalah **kesetiaan terapi** dari penderita untuk secara teratur dan terus-menerus minum obatnya selama 6 bulan. Sering kali penderita yang berobat baru separuh jalan sudah merasa sembuh sehingga mengabaikan kewajiban menyelesaikan kur. Kurangnya *patient compliance* tersebut merupakan sebab utama gagalnya pengobatan bagi 5% dari jumlah penderita. Lagi pula hal ini mengakibatkan basil TB menjadi kebal terhadap obat.

Untuk meningkatkan kepatuhan minum obat telah didirikan klinik-klinik khusus untuk tujuan ini dengan supervisi langsung serta pemberian insentif. Program ini disebut *Directly Observed Therapy Short Course (DOTS)* dan telah diterapkan di Indonesia sejak tahun 1995.

***Terapi infeksi MAI** yang multiresisten pada pasien AIDS dapat dilakukan efektif dengan makrolida *klaritromisin* (2 dd 0,5 g), *rifampisin* (10 mg/kg/hari) dan *etambutol* (25 mg/kg/hari). Kombinasi ini bekerja sinergistik.

Obat TB umumnya dibagi dalam obat-obat primer dan obat-obat sekunder.

- a. **Obat primer:** INH, rifampisin, pirazinamida dan etambutol. Obat-obat ini paling efektif dan paling rendah toksisitasnya, tetapi menimbulkan resistensi dengan cepat bila digunakan sebagai obat tunggal. Maka terapi selalu dilakukan dengan **kombinasi dari 3-4 obat**. Suku-suku yang sekaligus kebal terhadap dua atau lebih jenis obat sangat jarang terjadi. Yang paling banyak digunakan adalah kombinasi INH, rifampisin dan pirazinamida.
- b. **Obat sekunder:** streptomisin, klofazimin,

fluorokinolon dan sikloserin. Obat ini memiliki kegiatan yang lebih lemah dan bersifat lebih toksik, oleh karena itu hanya digunakan bila terdapat resistensi atau intoleransi terhadap obat primer, juga terhadap infeksi MAI pada pasien HIV. **Fluorokinolon** (*siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, dan lain-lain*) bekerja sebagai bakterisida berdasarkan penghambatan DNA-gyrase kuman. Obat ini berperan penting pada TB multi-resisten; aktivitasnya dapat disamakan dengan INH.

Penggunaan obat TB harus berhati-hati pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal.

Kehamilan dan laktasi. Wanita hamil yang menderita TB aktif dapat diobati dengan isoniazida, rifampisin dan pirazinamida. Etambutol juga dapat digunakan dalam keadaan tertentu. *Streptomisin* dan *amikasin* dilarang penggunaannya karena risiko ketulian pada janin. Data dari obat TB sekunder terhadap kehamilan masih belum lengkap. Perlu juga diperhatikan bahwa kebanyakan tuberkulostatika masuk ke dalam air susu ibu. Namun bayi dapat diberi susu ibu tanpa ada keberatan.

MONOGRAFI

1. Etambutol: *Myambutol*

Derivat etilendiamin ini (1961) berkhasiat spesifik terhadap *M. tuberculosis* dan *M. atipis* (termasuk MAI), tetapi tidak terhadap bakteri lain. **Daya kerja bakteriostatiknya** sama kuatnya dengan INH, tetapi pada dosis terapi kurang efektif dibandingkan obat-obat primer. Mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan sintesis RNA pada kuman yang sedang membelah, juga menghalangi terbentuknya *mycolic acid* pada dinding sel yang lebih dari 60% terdiri dari lipid.

Resorpsinya baik (75-80%) dan mudah memasuki eritrosit, yang berfungsi sebagai depot yang lambat-laun melepaskan obat kembali ke plasma. Penetrasinya ke CCS

buruk. PP-nya 20-30%, plasma- $t_{1/2}$ -nya 3-4 jam dan dapat meningkat sampai ± 8 jam pada gangguan ginjal. Ekskresinya lewat ginjal (80%) yang sebagian dalam bentuk utuh dan 15% sebagai metabolit non-aktif.

Efek samping yang terpenting adalah *neuritis optica* (radang saraf mata) yang mengakibatkan **gangguan penglihatan**, a.l. kurang tajamnya penglihatan dan buta warna terhadap warna merah dan hijau. Reaksi toksik ini baru timbul pada dosis besar (di atas 50 mg/kg/hari) dan bersifat reversibel bila pengobatan segera dihentikan, tetapi dapat menimbulkan kebutaan bila pemberian obat dilanjutkan. Sebaiknya jangan diberikan pada anak kecil, karena kemungkinan gangguan penglihatan sulit dideteksi. Dianjurkan untuk memeriksakan mata secara periodik, terutama kepekaannya terhadap warna. Etambutol juga **meningkatkan kadar asam urat** dalam plasma akibat penurunan ekskresinya oleh ginjal.

Kehamilan: dapat diberikan pada wanita hamil. Etambutol masuk ke dalam air susu ibu.

Dosis: oral sekaligus 20-25 mg/kg/hari (garam di-HCl), selalu dalam kombinasi dengan INH. I.v.(infus) 1 dd 15 mg/kg dalam 2 jam.

2. Isoniazida (F.I.): INH

Derivat asam isonikotinat ini (1952) berkhasiat **tuberkulostatik** paling kuat terhadap *M. tuberculosis* (dalam fase istirahat) dan bersifat **bakterisid** terhadap basil yang sedang tumbuh pesat. Aktif terhadap kuman yang berada *intraseluler* dalam makrofag maupun di luar sel (*ekstraseluler*). Obat ini praktis tidak aktif terhadap bakteri lain.

Isoniazida masih tetap merupakan obat kemoterapi terpenting terhadap berbagai jenis tuberkulosa dan selalu digunakan sebagai **multiple terapi** dengan **rifampisin dan pirazinamida**. Struktural senyawa ini berkaitan dengan pirazinamida.

Profilaktik digunakan sebagai obat tunggal bagi mereka yang berhubungan dengan pasien TB terbuka.

Mekanisme kerjanya berdasarkan terganggunya sintesis *mycolic acid*, yang diperlukan

untuk membangun dinding bakteri. Senyawa ini memasuki sel bakteri melalui difusi pasif dan baru aktif setelah diaktivasi oleh enzim katalasa-peroksidase.

Resorpsi dari usus sangat cepat; difusi ke dalam jaringan dan cairan tubuh baik sekali, bahkan dapat menembus jaringan yang sudah mengeras. Penetrasi yang cepat ini sangat penting dalam pengobatan *tuberculous meningitis*.

Di dalam hati INH diasetilasi oleh enzim *asetiltransferase* menjadi metabolit inaktif. PP-nya ringan sekali, plasma- $t_{1/2}$ -nya antara 1 dan 4 jam tergantung pada kecepatan asetilasi.

Ekskresi terutama melalui ginjal (75-95% dalam 24 jam) dan sebagian besar sebagai *asetilisoniazida*.

Efek samping pada dosis normal (200-300 mg sehari) jarang terjadi dan ringan (gatal-gatal, ikterus), tetapi lebih sering timbul bila dosis melebihi 400 mg. Yang terpenting adalah **polineuritis**, yakni radang saraf dengan gejala kejang dan gangguan penglihatan. Penyebabnya adalah persaingan dengan **piridoksin** yang rumus kimiawinya mirip INH. Perasaan tidak sehat, letih dan lemah, serta *anoreksia* juga sering kali timbul. Untuk menghindari efek samping ini biasanya diberikan **piridoksin (vitamin B6)** 10 mg sehari bersama *vitamin B1 (aneurin)* 100 mg.

Kadangkala terjadi **kerusakan hati** dengan hepatitis dan ikterus yang fatal, khususnya pada orang *pengasetilir-lambat (slow-acetylators)* terutama bila dikombinasi dengan rifampisin. Kecepatan *proses asetilasi* yang memengaruhi kadar obat dalam plasma dan masa paruhnya, tergantung dari banyaknya *asetiltransferase* yang genetik pada masing-masing orang berbeda.

Perlu diwaspadai bila digunakan oleh penderita gangguan fungsi ginjal/hati dan mereka yang berusia di atas 45 tahun, karena risiko timbulnya efek samping meningkat sesuai usia. Dianjurkan periodik memantau pasien yang menjalani terapi dengan obat ini terhadap *gejala hepatitis* (anoreksia, keletihan, mual dan ikterus).

Antasida yang mengandung aluminium dapat mengganggu absorpsi INH.

Resistensi dapat timbul agak cepat bila di-

gunakan sebagai obat tunggal, tetapi resistensi silang dengan obat TB lainnya tidak terjadi.

Dosis: oral/i.m. dewasa dan anak-anak 1 dd 4-8 mg/kg/hari atau 1 dd 300-400 mg, atau sebagai *dosis tunggal* bersama rifampisin, pagi hari sebelum makan atau sesudah makan bila terjadi gangguan lambung.

Profilaktik: 5-10 mg/kg/hari.

3. Pirazinamida: pirazinkarboksamida, Prazina, Pezeta

Analogon pirazin dari nikotinamida ini (1952) bekerja sebagai **bakterisid** (pada suasana asam: pH 5-6) atau **bakteriostatik**, tergantung pada pH dan kadarnya di dalam darah. Spektrum kerjanya sangat sempit dan hanya meliputi *M.tuberculosis*.

Mekanisme kerjanya berdasarkan pengubahannya menjadi **asam pirazinat** oleh enzim *pyrazinamidase* yang berasal dari basil TB. Setelah pH dalam makrofag menurun, maka kuman yang berada di "sarang" infeksi yang menjadi asam akan mati. Khasiatnya diperkuat oleh INH. Obat ini khusus digunakan pada fase intensif; pada fasa pemeliharaan hanya bila terdapat multi-resistensi.

Resorpsi cepat dan hampir sempurna; kadar maksimal dalam plasma sudah dicapai dalam 1-2 jam. PP-nya $\pm 50\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya 9-10 jam. Distribusi ke jaringan dan cairan serebrospinal baik, oleh karena itu digunakan terhadap meningitis tuberkulosa. Ekskresi lewat urin 70%, sebagian utuh dan sebagian besar sebagai produk hidrolisisnya, yaitu **asam pirazinat**.

Efek samping yang sering kali terjadi dan berbahaya adalah kerusakan hati dengan ikterus (*hepatotoksik*), terutama pada dosis di atas 2 g sehari. Pengobatan harus segera dihentikan bila ada tanda-tanda kerusakan hati. Pada hampir semua pasien, pirazinamida **menghambat pengeluaran asam urat** sehingga meningkatkan kadarnya dalam darah (*hiperuricemia*) dan menimbulkan serangan encok (**gout**). Obat ini juga dapat menimbulkan gangguan saluran cerna, fotosensibilisasi dengan reaksi kulit (menjadi merah-cokelat), *artralgia*, demam, malaise dan anemia, juga menurunkan kadar gula

darah.

Resistensi dapat timbul dengan cepat bila sebagai monoterapi.

Dosis: oral 1 dd 30 mg/kg selama 2-4 bulan, maksimal 2 g sehari, pada meningitis TB 50 mg/kg/hari.

4. Rifampisin: Rifadin, Rimactane

Antibiotikum ini adalah derivat semisintetik dari **rifamisin B** (1965) yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*, suatu jamur tanah yang berasal dari Prancis Selatan. Zat yang berwarna merah-bata ini bermolekul besar dengan banyak cincin (*makrosiklis*). Rifampisin berkhasiat **bakterisid** luas terhadap fase pertumbuhan *M.tuberculosis* dan *M.leprae*, baik yang berada di luar maupun di dalam sel. Juga membunuh kuman yang «*dormant*» selama fase pembelahannya yang singkat. Oleh karena itu sangat penting untuk memusnahkan semua basil untuk mencegah kambuhnya TB.

Rifampisin juga aktif terhadap kuman Gram-positif lain dan kuman Gram-negatif (a.l. *E.coli*, *Klebsiella*, suku-suku *Proteus* dan *Pseudomonas*), terutama terhadap stafilokoki, termasuk yang resisten terhadap penisilin. Terhadap kuman terakhir, aktivitasnya agak lemah. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan spesifik dari suatu enzim bakteri *RNA-polymerase*, sehingga sintesis RNA terganggu. Juga efektif sebagai profilaktik terhadap infeksi meningococcus dan *H.influenza* meningitis.

Penggunaan pada terapi **TB paru** sangat dibatasi oleh harganya yang cukup mahal. Manfaat utamanya terletak pada terapi yang dapat dipersingkat dari ± 2 tahun hingga 6-12 bulan. Rifampisin juga merupakan **obat pilihan pertama terhadap lepra** (lihat Bab 10, Leprostatika) dan sebagai obat pencegah infeksi *meningococci* pada orang yang berhubungan dengan pasien meningitis. Begitu pula sangat efektif terhadap *gonore* ($\pm 90\%$).

Resorpsi di usus sangat kuat; distribusi ke jaringan dan cairan tubuh juga baik, termasuk CCS. Hal ini nyata sekali pada pewarnaan jingga/merah dari air seni, tinja, ludah, keringat dan air mata. Lensa kontak (lunak) juga dapat berwarna permanen. Efek ini juga timbul pada penggunaan rifabutin. Plasma-

$t_{1/2}$ -nya berkisar antara 1,5 sampai 5 jam dan meningkat bila ada gangguan fungsi hati. Di lain pihak masa paruh akan turun pada pasien yang bersamaan waktu menggunakan INH. Di hati terjadi desasetilasi dengan terbentuknya metabolit-metabolit dengan kegiatan antibakteri. *Ekskresinya* khusus melalui empedu, sedangkan lewat ginjal berlangsung fakultatif.

Efek samping yang terpenting tetapi tidak sering terjadi adalah penyakit kuning (*icterus*), terutama bila dikombinasi dengan INH yang juga agak toksik bagi hati. Pada penggunaan lama dianjurkan untuk memantau fungsi hati secara periodik. Obat ini juga agak sering menyebabkan gangguan saluran cerna seperti mual, muntah, sakit ulu hati, kejang perut dan diare, begitu juga gangguan SSP dan reaksi hipersensitasi.

Interaksi. Melalui **induksi enzim** dalam hati, rifampisin mempercepat perombakan obat lain bila diberikan bersamaan waktu. Akibatnya BA menurun, misalnya dari **klaritromisin** dan **penghambat protease** (obat AIDS). Kadar darah dari obat-obat ini bisa menurun sampai 80%, yang dapat mengakibatkan timbulnya resistensi cepat terhadap HIV. Obat lain yang dipercepat metabolismenya adalah **antikoagulasi**, sehingga dosisnya harus dinaikkan. **Pil antihamil** menjadi tidak terjamin lagi efeknya, karena rifampisin mempercepat katabolisme dari berbagai zat steroid. *Resistensi* dapat terjadi dengan agak cepat.

Kehamilan. Pada umumnya rifampisin dapat diberikan pada wanita hamil. Penggunaan pada minggu-minggu terakhir kehamilan dapat menimbulkan perdarahan postnatal pada ibu dan bayi. Untuk pencegahannya dapat diberikan *fitomenadion (vitamin K)*. Rifampisin dikeluarkan melalui air susu ibu, tetapi ibu diperbolehkan menyusui bayinya.

Dosis: pada TB oral 1 dd 450-600 mg sekaligus pagi hari sebelum makan, karena kecepatan dan kadar resorpsi dihambat oleh isi lambung. Selalu diberikan dalam kombinasi dengan INH 300 mg dan untuk 2 bulan pertama juga ditambah dengan 1,5-2 g **pirazinamida** setiap hari.

Pada *gonore*: oral 1 dd 900 mg sekaligus sela-

ma 2-3 hari; pada *infeksi lain* 2 dd 300 mg a.c. Profilaksis pada *meningitis* 2 dd 10 mg/kg/hari selama 2 hari.

- * *Rimactazid 225/200* = rifampisin 225 + INH 200 mg
- * *Rimactazid 450/300* = rifampisin 450 + INH 300 mg
- * *Rincure3-FDC* = rifampisin 150 + INH 75 + pirazinamida 400 mg
- * *Rimstar 4-FDC* = rifampisin 150 + INH 75 + pirazinamida 400 + etambutol 275 mg

* **Rifabutin** (*Mycobutin*) adalah turunan (1995) dengan khasiat dan sifat mirip rifampisin. Obat ini terutama digunakan pada pasien HIV-positif bila terdapat (multi)resistensi untuk obat lain dan selalu dikombinasi dengan minimal 2 obat TB lainnya. Dengan rifampisin terdapat resistensi silang. Rifabutin digunakan profilaktik dan terapi infeksi MAC pada pasien dengan sistem imun menurun, misalnya pada penderita AIDS. Infeksi demikian sulit terapinya. Untuk profilaktik MAC adalah efektif kombinasi *rifabutin + azitromisin*, dan kombinasi *rifabutin + etambutol + klaritromisin*. (MAC terdiri dari minimal dua jenis, yakni *M.intracellulare* dan *M.avium* yang terdapat di dalam air, tanah dan makanan).

Efek samping yang paling sering terjadi mirip rifampisin dan terdiri dari gangguan pencernaan, reaksi kulit, kelainan darah dan hati, adakalanya gejala influenza (demam, nyeri otot). Berlainan dengan rifampisin, rifabutin dapat menimbulkan **arthritis** dan **artralgia**.

Kombinasi rifabutin/rifampisin dengan klaritromisin dan penghambat protease (*indinavir*, *ritonavir*, *saquinavir*) sangat meningkatkan kadar rifabutin/rifampisin di dalam darah dengan peningkatan toksisitasnya. Oleh karena itu dosis rifabutin (c.q. rifampisin) harus diparuh.

Dosis: TB MAC oral 1 dd 300-600 mg dalam kombinasi dengan 2 dd 0,5 g klaritromisin dan etambutol 1 dd 150 mg. Profilaktik MAC: 1 dd 300 mg.

5. Streptomisin (F.I.)

Streptomisin, suatu *aminoglikosid*, diperoleh dari *Streptomyces griseus* (Waksman dan

Schatz, 1944), sedangkan kanamisin dari *Str. kanamyceticus*. Senyawa ini berkhasiat **bakterisid** terhadap banyak kuman Gram-negatif dan Gram positif, termasuk *M.tuberculosis* dan beberapa *M.atipis*. Streptomisin khusus aktif terhadap mycobacteria ekstraseluler yang sedang membelah aktif dan pesat (misalnya di dalam *caverne*). Mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan sintesis protein kuman melalui pengikatan pada RNA ribosomal. Antibiotik ini toksik untuk organ pendengaran dan keseimbangan. Oleh karena itu jangan digunakan untuk jangka waktu lama, karena *efek neurotoksiknya* terhadap *saraf cranial ke-8* dapat menimbulkan **ketulian permanen**.

Resorpsinya di usus buruk sekali, maka hanya diberikan sebagai injeksi i.m. Sejak adanya obat-obat ampuh lain, penggunaan streptomisin untuk TB paru telah jauh berkurang. Obat ini masih digunakan bersamaan dengan tiga obat lainnya terhadap TB otak yang sangat parah (*meningitis*).

Dosis: i.m. 1 dd 0,5-1 g tergantung dari usia (garam sulfat) selama maksimal 2 bulan. Lihat selanjutnya Bab 5, Antibiotika.

* **Kanamisin** (*Kanoxin*) adalah derivat (1958) dengan khasiat dan sifat yang sama dengan streptomisin. Obat ini jarang digunakan lagi pada TB.

Dosis: i.m./i.v. 15 mg/kg dalam 2-3 kali (garam sulfat) setiap hari atau 2-4 x seminggu, maksimal 1 g sehari.

* **Kapreomisin** (*Capastat*) diperoleh dari *Streptomyces capreolus* (1960). Bekerja sebagai obat anti-TB second line bila terapi lain tidak berhasil. Mekanisme kerja dan efek sampingnya sama dengan aminoglikosida lain.

Efek samping: gangguan terhadap saraf otak ke-8 (hilangnya pendengaran, mungkin lebih ringan daripada derivat lainnya), tinnitus, juga toksik untuk ginjal dan hati, eosinofilia dan lekopenia.

Dosis: injeksi 1 g sehari (tidak melebihi 20 mg/kg) selama minimal 6 bulan.

6. Obat-obat TB lainnya

Obat cadangan tersebut di bawah ini hanya digunakan bila obat TB primer kurang efektif,

terdapat resistensi atau hipersensitasi.

a. PAS: *para-aminosalicylic acid*.

Senyawa ini merupakan obat pertama yang efektif terhadap TB (Lehman, 1943). Berkhasiat **bakteriostatik** sangat lemah terhadap Mycobacteria, maka penggunaannya sebagai obat TB sudah terdesak oleh obat-obat tersebut di atas yang jauh lebih kuat, kurang toksik dan lebih baik penerimaannya oleh pasien. Obat yang menggantikan PAS dalam terapi TB adalah terutama **etambutol**.

b. Etionamida: *Trecator*

Turunan dari tioisonikotinamida ini juga menghambat biosintesis asam mikolik sehingga memperburuk sintesis dinding sel bakteri.

Efek samping utamanya terdiri dari gangguan saluran cerna, mual, muntah dan gangguan neurologik. Terhadap gejala terakhir ini dianjurkan pengobatan dikombinasi dengan piridoksin.

Dosis: hanya digunakan peroral dengan dosis awal 2 dd 250 mg dan dinaikkan dengan 125 mg per hari selama 5 hari sampai tercapai dosis 15-20 mg/kg/hari; dosis maksimal 1 gram per hari. Diminum setelah makan untuk mengurangi rangsangan terhadap lambung.

c. Klofazimin: *Lampren*

Derivat fenazin ini (1967) berkhasiat **bakterisid** terhadap basil lepra dan TB/avium, juga yang multiresisten. Obat ini terutama digunakan pada infeksi dengan *M. leprae*. Lihat selanjutnya Bab 10, Obat-obat lepra.

Dosis: oral 2-3 dd 100 mg bersama dengan dapsone atau dengan 2-3 obat TB lainnya.

d. Sikloserin: *Seromycin*

Antibiotik berspektrum luas ini diperoleh dari *Streptomyces orchidaceus*. Efektif terhadap *M.tuberculosis*, MAC, *E.coli*, *S.aureus* dan *Chlamydia*. Terutama digunakan bersama obat TB lain, bila obat-obat primer kurang berhasil. Mekanisme kerjanya menghambat sintesis dinding bakteri melalui persaingan inkorporasi d-alanin.

Efek samping terdiri dari gejala neuropsikiatrik, kejang-kejang (terutama bila menggunakan minuman beralkohol), oleh sebab

itu sikloserin tidak boleh diberikan bagi penderita epilepsi dan yang mengalami depresi. Obat ini dapat berkumulasi sampai kadar toksik pada penderita gangguan ginjal.

Dosis: peroral 2 dd 250-500 mg.

e. Moksifloksasin: *Avelox, Megaxin.*

Fluorkinolon berspektrum luas ini (2003) pada awalnya digunakan terhadap infeksi saluran pernapasan, kemudian juga terhadap TB. Masih dalam taraf perkembangan adalah kombinasinya dengan rifampisin. Diperkirakan dapat mempersingkat terapi dengan beberapa bulan dan mengatasi masalah resistensi. Juga mengurangi efek samping dari obat-obat TB terdahulu.

Efek samping : sering kali gangguan urat (tendon, *Achilles*). Juga sendi bengkak dan nyeri, terutama pada lansia di atas 60 tahun.

Dosis: 1 dd 400 mg tablet atau melalui infus.

f. Kapreomisin: *Capastat*

Merupakan antimikobakterial yang terdiri dari 4 senyawa aktif dan bekerja sebagai obat anti-tuberkulosa second line. Mekanisme kerja dan efek sampingnya sama dengan zat-zat aminoglikosida seperti kanamisin dan neomisin.

Efek samping: gangguan terhadap saraf otak ke VIII, seperti hilangnya pendengaran, tinnitus, juga eosinofilia dan lekopenia.

Dosis: 1 g sehari (tidak melebihi 20 mg/kg) selama 60-120 hari, disusul dengan 2-3 kali seminggu 1 g.

DAFTAR PUSTAKA

11. Frieden TR et al.; Tuberculosis. Lancet 2003; 362:887-99

BAB 10

LEPROSTATIKA

Lepra atau **kusta** (Sansekerta) adalah suatu penyakit infeksi kronis yang merusak terutama jaringan saraf dan kulit. Penyebab lepra yaitu *Mycobacterium leprae* ditemukan oleh seorang dokter Norwegia *Hansen* (lahir 1873, wafat 1912), maka lepra juga disebut **penyakit Hansen**. Basil lepra memiliki sifat mirip dengan basil TB, yakni sangat ulet karena mengandung banyak lilin (*wax*) yang sukar ditembus obat, tahan-asam dan pertumbuhannya lambat sekali.



G. H. A. Hansen (29 July 1841 – 12 February 1912) Discoverer of *M. leprae*

Penularan pada umumnya terjadi dalam bentuk **lepra multibasiler** (lihat di bawah) pada usia anak-anak melalui percikan ludah di saluran pernapasan (batuk, bersin, ingus) dan terutama melalui kontak yang erat dan

lama. Penyakit ini lebih banyak timbul pada pria dibandingkan dengan wanita. Juga diperkirakan bahwa faktor keturunan turut berperan. Lepra khususnya menyerang orang yang **sistem imunnya tidak aktif atau lemah** (*immunodeficient*). Penelitian baru menunjukkan bahwa 5-10% dari semua penduduk di suatu daerah kusta telah terinfeksi *M. leprae*. Hal ini dapat mudah ditentukan dengan carik celup kapas yang dimasukkan ke dalam liang hidung dan lalu diperiksa di laboratorium untuk mengetahui keberadaan basil kusta. Berhubung **masa inkubasinya** panjang, rata-rata 2-5 tahun, bahkan adakalanya sampai 10 tahun lebih, penyakit ini baru diketahui dengan pasti setelah 5-6 tahun. Hal ini berarti bahwa daya penularannya sangat besar, meskipun pada dasarnya kusta adalah penyakit yang memiliki derajat penularan rendah.

TERDAPATNYA

Sejak 1985 jumlah kasus baru kusta setiap tahun di dunia menurun secara spektakuler (kira-kira 90%). Penurunan telah dimulai pada tahun 1980-an saat WHO menyelenggarakan terapi kombinasi (*Multidrug Therapy, MDT*) yang dalam 2 tahun dapat menyembuhkan kusta secara tuntas. *Multidrug therapy* ini terdiri dari tiga obat yakni rifampisin, dapson dan klofazimin yang sejak 1995 diberikan oleh WHO secara gratis kepada penderita di seluruh dunia dan merupakan suatu terapi yang sederhana tetapi sangat efektif untuk semua bentuk lepra.

WHO pada tahun 1991 telah menerbitkan resolusi untuk menghapus lepra dari dunia pada tahun 2000. **Eliminasi** didefinisikan se-

bagai terdapat kurang dari satu pasien dalam 10.000 penduduk di suatu kawasan. Masalah yang memprihatinkan adalah walaupun *prevalensi* (jumlah pasien yang sedang diobati) menurun drastis, namun *insidensinya* tidak menurun melainkan terlihat meningkat. Maka target WHO tersebut di atas oleh banyak ahli dianggap terlalu optimistis dan ambisius.

Prevalensi. Menurut laporan resmi dari WHO pada akhir kwartal pertama tahun 2013 dari 115 negara tercatat 189,018 kasus sedangkan kasus baru pada tahun 2012 ada sejumlah 232.857 dibandingkan dengan 226.626 kasus di tahun 2011. Jumlah penderita lepra di Indonesia masih tinggi dan menduduki peringkat ketiga di dunia setelah India dan Brazil. Dewasa ini tercatat 33.700 penderita dengan setiap tahun tercatat 17 ribu hingga 20 ribu kasus baru. Insidensi yang tinggi terdapat di Jawa Timur, Papua, Sulawesi Selatan dan Maluku (Yogyakarta, Indonesia-Dutch Tropical Dermatology Meeting 2011). Penderita diobati di sejumlah rumah sakit (*leproseri*) yang diawasi oleh Lembaga Kusta DepKes. Begitu pula di perkampungan kusta tersendiri, seperti Sumberglagah di Jawa Timur, yang letaknya dekat gunung Bromo.

Negara-negara lain dengan jumlah penderita lepra yang cukup tinggi adalah Myanmar (50.800), Nigeria dan Zaire (masing-masing 30.000), Sudan (25.000), Nepal (24.500) dan Filipina (20.000).

Di negara Barat lepra praktis sudah diberantas sama sekali, mungkin karena ketahanan penduduknya terhadap basil lepra lebih kuat, berkat gizi dan keadaan hidup yang lebih baik. Tetapi bahkan di AS masih terdapat pasien kusta, yakni 500 pasien di suatu klinik Los Angeles dengan 30 pasien baru setiap tahunnya.

BENTUK-BENTUK LEPRAS

Lazimnya kusta dibagi dalam 3 bentuk klinis dengan sifat-sifat khusus, yaitu:

a. **lepra paucibacillair (LP)**, juga disebut **lepra tuberkuloid**, adalah bentuk terlokalisasi dengan 1-5 luka (*laesio*). Bentuk ini

paling sering terjadi, ± 75% dari semua penderita, tidak bersifat menular dan agak mudah disembuhkan. Pasien LP ternyata masih memiliki daya tahan imunologi yang agak baik.

Gejala utama berupa *noda-noda pucat di kulit yang hilang-rasa* dan *penebalan saraf-saraf yang nyeri* di berbagai tempat di tubuh, biasanya sangat nyata di cuping telinga, muka dan kaki-tangan. Bila tidak diobati saraf-saraf tersebut akan dirusak, menjadi hilang rasa dan mudah terluka. Karena luka-luka ini tidak dirasakan oleh penderita, biasanya luka menjadi borok serius dengan merusak jaringan. Akibatnya adalah cacat hebat sekunder, terutama di telapak kaki dan jeriji tangan yang akhirnya menjadi buntung. Basil lepra hanya dapat dideteksi dalam jumlah kecil (Lat. *pauci-* = sedikit, pelafalan *pauki*) pada luka-luka LP:

b. **lepra multibacillair (LM)**, juga disebut **lepra lepromateus** (Levis and Ernst, 2005), adalah bentuk tersebar (*generalized*) yang bersifat sangat menular, lebih sukar dan lebih lama disembuhkan. Bentuk ini bercirikan benjol kemerah-merahan kecil (*noduli*) yang penuh dengan basil (Lat. *multi-* banyak), dengan hampir semua saraf perifer terkena infeksi. Lebih sering timbul gejala seperti demam, anemia dan turunnya berat badan. Lagi pula dapat timbul *deformasi* akibat *infiltrat* di muka, kelumpuhan urat saraf muka (*paresis facialis*) dan mutilasi hidung karena keruntuhan tulang rawan, yang menyebabkan pasien "**berparas-singa**". Kelumpuhan dan kebutaan sering kali terjadi pada kasus ini. Kerusakan saraf timbul lebih lambat dibandingkan dengan LP. Bila tidak diobati, selain saraf juga organ dalam akan dirusak.

c. **lepra borderline (LB)** adalah kombinasi dari LP dan LM, yang dapat dibagi lagi dalam 3 bentuk peralihan. Tergantung dari cirinya lepra dibagi atas *L. paucibacillair borderline (LPB)*, *L. multibacillair borderline (LMB)* dan *lepra tak tertentu*.

DIAGNOSIS

Perkiraan terjangkitnya penyakit lepra harus diwaspadai bila:

- * timbul bercak-bercak pada kulit yang hilang warna pigmennya dan hilang rasa terhadap tekanan dan suhu;
- * penebalan atau pekanya urat saraf;
- * terdapatnya basil tahan asam dari *apus kulit* atau dari *selaput lendir hidung* yang tidak dapat dibiakkan secara biasa.

Diagnosis definitif dicapai dengan hasil positif melalui pembiakan basil ini pada telapak kaki tikus. Pada semua bentuk lepra, DNA kuman dapat dideteksi melalui *reaksi polimerase berantai* untuk menentukan efektivitas pengobatan.

Reaksi-reaksi lepra

Kusta adalah suatu penyakit kronis yang ditandai dengan periode berkurangnya gejala (*remisi*), yang diselingi rentang waktu pada mana penyakit menjadi aktif lagi. **Reaksi lepra** adalah *reaksi imunologi* serius terhadap *Mycobacterium leprae* yang terjadi selama pengobatan, jadi bukan disebabkan oleh obat lepra.

Ada dua tipe reaksi lepra, yaitu:

- a. **tipe I (reaksi kebalikan = "reversal")** menimbulkan eksaserbasi mendadak dari luka-luka kulit dan saraf yang meradang serta membengkak, terutama terjadi pada bentuk borderline dari LP dan LM. Penyebabnya adalah suatu **reaksi imun seluler** (oleh limfosit T) terhadap antigen basil lepra (lihat Bab 49. Imunosupresiva).
- b. **tipe II (*erythema nodosum leprosum*, ENL)** terjadi hanya pada LM sebagai **reaksi imun humoral** (dari antibodi) terhadap antigen basil lepra. Kompleks imun yang diendapkan pada endotel pembuluh dan saraf kulit, mengakibatkan meningkatnya permeabilitas dinding pembuluh dan berkurangnya oksigen di jaringan. Gejalanya berupa demam tinggi, *noduli* dengan ruam merah dan radang saraf.

Bila terjadi reaksi lepra tersebut, terapi tidak boleh dihentikan. Keluhan ringan (tipe

I) dapat diatasi dengan **analgetika** dan **obat anti radang**, yang lebih serius (tipe II) dengan *imunosupresiva* seperti *prednisolon* dan *talidomida*.

Talidomida bekerja antara lain sebagai **sedatif, anti radang dan imunosupresif (anti-TNF)** dengan mencegah *produksi berlebihan* dari sitokin TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor*) yang memegang peranan pada reaksi lepra, selanjutnya lihat monografi talidomida di Bab 49, Dasar-dasar imunologi. Talidomida yang setelah **tragedi Softenon** di tahun 1960-an dilarang peredarannya di seluruh dunia, sejak akhir 1997 diperbolehkan lagi penjualannya oleh FDA (USA) untuk indikasi ENL ini. Tetapi penggunaannya yang kurang rasional di Amerika Selatan menyebabkan terlahirnya kembali bayi-bayi dengan kaki dan tangan cacat.

PENCEGAHAN

Tes lepromin digunakan untuk menilai apakah seseorang memiliki daya tahan yang cukup terhadap bentuk LM. Tes diberikan sebagai suatu injeksi intrakutan dari basil lepra mati.

Hasil negatif berarti orang tersebut memiliki sistem imun lemah dan sangat peka terinfeksi basil lepra. Dengan **vaksinasi BCG** ybs dapat dijadikan *lepromin-positif* (basil dari Calmette – Guérin, lihat Bab 9, Obat-obat TB).

Pasien LM selalu memberikan *hasil negatif*, sedangkan pasien LP dengan respons imun agak normal memberikan *hasil positif*.

Vaksinasi BCG memberikan perlindungan yang cukup baik terhadap infeksi bentuk LM. Dibuktikan pada penelitian besar-besaran di Malawi pada tahun 1996. Banyak vaksin baru terhadap lepra sedang diteliti.

PENGOBATAN

Sejak dulu obat satu-satunya terhadap kusta adalah **minyak kaulmogra**, yang sering kali efektif untuk meredakan gejala tanpa menyembuhkan penyakit. Penelitian akan obat-obat yang lebih baik dan bekerja kausal menemui banyak kesulitan, karena basil

lepra tidak dapat dikembangkan *in vitro* (obligat intraseluler). Baru pada tahun 1962 seorang peneliti berhasil membiakkan basil lepra pada binatang percobaan (telapak kaki tikus), kemudian pada binatang *armadillo* (1971). Di tahun 1975 ditemukan bahwa *Mycobacterium leprae* dapat dibiakkan bila pada biakan diberikan *hyaluronic acid*.

Dapson, suatu zat bakteristatik, diperkenalkan pada tahun 1948. Penemuan ini menimbulkan revolusi pada terapi lepra, karena obat ini mampu menghentikan pertumbuhan basil lepra, yang kemudian, walaupun lama (tahunan sampai seumur hidup), dapat memusnahkannya melalui sistem imun tubuh pasien sendiri. Pasien dapat diobati secara rawat jalan —artinya tidak usah dirawat di rumah sakit— secara murah dan efektif di rumahnya sendiri, tentu saja tindakan untuk mencegah penularan pada keluarganya harus tetap ditaati.

Pada tahun 1960-an *M. leprae* mulai memperlihatkan resistensi terhadap dapson, ketika itu obat satu-satunya terhadap lepra.

Kemudian ditemukan obat-obat lepra lain dengan **kerja bakterisid** antara lain **rifampisin** (1965) dan **klofazimin** (1967). Meskipun harga obat ini jauh lebih mahal daripada dapson, namun penyembuhan berlangsung lebih cepat dan efektif. Tetapi dapson dan rifampisin dapat cepat menimbulkan resistensi. Untuk mengurangi risiko resistensi obat-obat tersebut dan mempersingkat jangka waktu pengobatan, kini tidak dipergunakan lagi sebagai monoterapi, tetapi dalam bentuk kombinasi 3 obat (*multidrug therapy*).

Multidrug therapy (MDT) yang dianjurkan WHO sebagai terapi pilihan pertama pada bentuk-bentuk lepra, adalah:

- * *lepra paucibacillair*: dapson 100 mg 1x sehari dan rifampin 600 mg 1x sebulan selama 6 bulan;
- * *lepra multibacillair*: dapson 100 mg 1x sehari, rifampisin 600 mg 1x sebulan dan klofazimin 50 mg 1x sehari + 300 mg 1x sebulan selama minimal 2 tahun (dan maksimal 3 tahun).

Sampai sekarang belum terdapat resistensi terhadap MDT.

Lama pengobatan. MDT menyembuhkan gejala kulit dan luka dalam beberapa bulan, tetapi kuman masih tetap berada dalam selaput lendir, kulit dan saraf. Oleh karena itu terapi harus dilanjutkan lama sekali sampai kuman lenyap seluruhnya dari jaringan, yaitu 6 bulan untuk LP dan 2-3 tahun untuk LM. WHO menganggap penderita yang telah menyelesaikan kur dan tidak usah minum obat lagi sebagai «sembuh». Akan tetapi pasien demikian perlu dipantau selama 8-10 tahun untuk mewaspadai timbulnya residif.

Wanita hamil dan laktasi. Keamanan penggunaan **dapson** dan **klofazimin** pada wanita hamil belum diketahui dengan jelas karena belum terdapat cukup data mengenai keamanannya bagi janin. Berhubung risiko akan eksaserbasi selama hamil, maka WHO menganjurkan agar jangan menghentikan pengobatan, juga selama hamil. Obat-obat ini dikeluarkan melalui air susu ibu, maka selama terapi tidak dianjurkan menyusui bayi. **Rifampisin** dapat menimbulkan perdarahan pada ibu dan anak bila digunakan selama minggu terakhir kehamilan. Untuk menghindarinya diberikan vitamin K pada keduanya. Penggunaan rifampisin selama laktasi diperbolehkan, walaupun masuk dalam air susu ibu.

REHABILITASI SOSIAL

Banyak pasien kusta menderita cacat di muka atau mutilasi pada anggota tubuhnya. Hal ini membawa *stigma* bagi dirinya dan seumur hidup akan dianggap sebagai pasien lepra. Mereka dikucilkan dari masyarakat, dijauhi dari pergaulan sehari-hari dan terpaksa menjalani kehidupan terisolasi. Oleh karena itu setelah penyembuhan penting sekali pasien menjalani psikoterapi untuk merehabilitasi kehidupannya.

MONOGRAFI

1. Minyak kaulmogra: *Oleum hydnocarp*.

Minyak nabati ini sudah dianggap kuno dan tidak akan dibicarakan lagi di sini. Untuk yang berkepentingan lihat Edisi IV, hal. 134.

2. Dapson: *diaminodifenilsulfon*, DDS

Dapson (1943) termasuk *kelompok sulfon* dengan rumus bangun, aktivitas antimikroba dan mekanisme kerja yang kurang lebih sama dengan sulfonamida. Khasiatnya kurang lebih 10x lebih kuat dan juga lebih toksik. Bekerja bakteriostatik kuat terhadap basil lepra berdasarkan **persaingan substrat** dengan PABA serta **inhibisi enzim folat sintetase** kuman, hingga pembentukan folat dan DNA dicegah (antagonis folat). Aktivasinya diadadakan oleh turunan PABA. Digunakan terutama pada lepra dan juga pada TB, *dermatitis herpetiformis* dan sebagai profilaksis terhadap malaria (bersama *pirimetamin* = *Maloprim*). Penggunaannya selalu dalam kombinasi dengan obat-obat lain, karena monoterapi dengan cepat menimbulkan resistensi.

Resorpsi dari usus hampir lengkap dengan kadar darah puncak terjadi dalam 1-3 jam. PP-nya 70%, plasma- $\frac{1}{2}$ -nya rata-rata 28 jam (10 - 50 jam). Di dalam hati zat ini mengalami siklus *enterohepatik* dan terjadi *asetilasi* menjadi metabolit inaktif. Ekskresinya berlangsung 20% melalui urin dan sebagian kecil lewat feses.

Efek samping yang jarang terjadi pada dosis biasa, antara lain sakit kepala, mual, muntah, sukar tidur dan takikardia. Pada dosis tinggi dapat terjadi kelainan darah, (a.l. *hemolisis*, *methemoglobinemia*) dan risiko meningkat oleh antagonis folat seperti *pirimetamin* dan *sulfonamida*. Sulfonamida menyebabkan resistensi silang.

Dosis: bersama obat-obat lain permulaan 1 x sehari 50 mg, kemudian 1 x sehari 100 mg, maks. 200 mg, anak-anak 1x sehari 1-1,5 mg /kg. Pada *dermatitis herp.* 3-4 x sehari 50 mg, maks.300 mg/hari.

3. Klofazimin: *Lampren*

Derivat fenazin ini (1967) memiliki efek bakterisid terhadap *M. leprae* berdasarkan pengikatan pada DNA sehingga fungsinya diblokir. Kerjanya lambat sekali dan efeknya baru tampak sesudah \pm 50 hari. Basil-basil di dalam mukosa dan kulit mati, kecuali di tempat yang sulit dicapai, seperti dalam saraf dan otot memerlukan waktu lebih lama.

Begitu pula untuk mengeluarkan seluruh basil dari jaringan. Di samping itu klofazimin juga **berkhasiat anti radang** dan khusus digunakan pada bentuk LL dan terhadap benjolan (ENL). Zat ini juga digunakan pada tuberkulosis multiresisten dan terhadap infeksi dengan *Mycobacterium avium* (MAI) pada pasien AIDS.

Resorpsi dari usus lambat dan kurang baik (50%). Kadar puncak darah baru dicapai setelah 8-12 jam. Bersifat **lipofil kuat**, ditimbun dalam jaringan lemak dan makrofag dari sistem imun untuk kemudian dilepaskan lagi secara berangsur-angsur. Plasma- $\frac{1}{2}$ -nya lama sekali, \pm 70 hari, maka dapat ditakarkan secara intermiten. Ekskresi berlangsung terutama lewat feses.

Efek samping terpenting adalah *pewarnaan merah* yang reversibel dari air kencing, keringat, air mata dan selaput mata, ludah dan tinja. Gangguan lambung usus biasanya baru terjadi sesudah 6 bulan. Efek samping yang lebih serius adalah **pengendapan kristal** klofazimin pada dinding usus dan cairan mata pada dosis tinggi untuk ENL, sehingga penggunaan lebih dari 3 bulan tidak dianjurkan.

Dosis: lepra multibasiler bersama dapson dan rifampin: 3x seminggu 100 mg + 1x sebulan 300 mg pada waktu makan selama minimal 2 tahun atau sampai pembiakan apus kulit menjadi negatif. Pada ENL: 2-3 x sehari 100 mg selama maks. 3 bulan. Infeksi basil TB multiresisten atau *M. avium*: 2-3 x sehari 100 mg bersama 2-3 obat TB lain.

4. Rifampisin: *rifampin*, *Rifadin*, *Rimactane*

Antibiotik dari *kelompok rifampisin* ini (1965) **berkhasiat leprosid** berdasarkan penghambatan enzim kuman polimerase RNA. Kerjanya lebih cepat dan efektif daripada dapson. Dalam waktu 3-4 minggu, bentuk LM yang ganas sudah bersifat tidak menular lagi. Resistensi dapat timbul dalam waktu singkat, sehingga selalu digunakan bersama obat lain, terutama pada lepra dan TB. Air kencing berwarna merah muda.

Interaksi. Akibat induksi enzim, rifampisin dapat mengurangi efek estrogen (pil anti-hamil!), fenitoin, siklosporin dan turunan

kumarin, mungkin juga kortikosteroid, kini-din dan metadon. INH dan halotan meningkatkan risikonya akan toksisitas hati.

Dosis: umumnya 1 x sehari 600 mg a.c., atau menurut WHO 1 kali sebulan. Lihat selanjutnya Bab 9, Obat-obat tuberkulosa.

5. **Talidomid:** *Softenon, Synovir*

Senyawa ftalat ini (1957) dipasarkan sebagai obat tidur dan dilarang peredarannya pada permulaan tahun 60an, karena mengakibatkan cacat pada bayi (*fokomelia*). Duapuluh lima tahun kemudian ditemukan khasiat anti radang dan immunosupresifnya. Selain itu juga berkhasiat anti angiogenesis kuat. Sejak 1997 secara resmi mulai digu-

nakan lagi untuk meredakan reaksi lepra ENL, pada *multiple myeloma* serta *lupus eritematosus*.

Efek sampingnya berupa sedasi dan rasa kantuk, pusing, eksantema, gangguan penglihatan dan rasa lelah.

Dosis: ENL berat 50 – 400 mg sehari selama 3-24 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

8. Lewis WR, Ernst JD. *Mycobacterium leprae* in Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practices of Infectious Diseases 2005, p. 2886-2896.

OBAT-OBAT MALARIA

"What malaria is nobody knows...there is no doubt however that malaria is some mysterious poison in the atmosphere." Scientific American 1801.

"The ancients were quite right – the disease (malaria) is caused by the emanation of the marsh. That emanation, however, is not a gas, nor even a contagium vivum, but an insect." Ronald Ross, 1910.

PROTOZOA

Protozoa (tunggal: **protozoon**) adalah mikro-organisme bersel tunggal yang merupakan organisme hidup terendah dalam dunia hewan. Organisme ini hidup sebagai parasit pada hewan/serangga sebagai tuan rumah dan dapat mengakibatkan infeksi pada manusia. Protozoa yang sering kali menyebabkan infeksi adalah:

Plasmodium: malaria (tuan rumah: nyamuk)

Entamoeba histolytica: amubiasis (disentri)

Trichomonas vaginalis: trikomoniasis (vaginitis, keputihan)

Giardia lamblia: giardiasis/lambliasis (diare kronis)

Toxoplasma gondii: toksoplasmosis (tuan rumah: antara lain kucing, babi dan domba)

Pneumocystis carinii: pneumokistosis (radang paru)

Trypanosoma gambiense: tripanosomiasis (penyakit tidur; tuan rumah: lalat tsetse)

Penyakit yang paling sering timbul adalah **malaria**, tetapi juga **amubiasis**, **trikomo-**





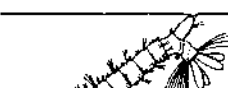
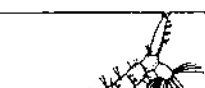
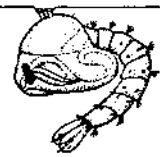
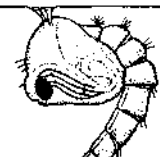
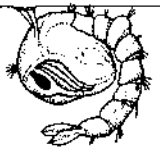
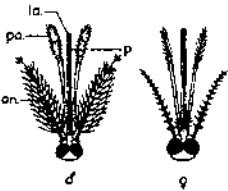
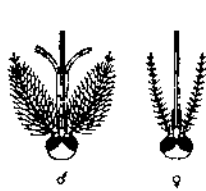
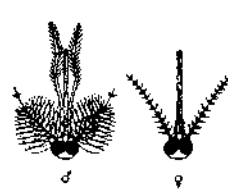
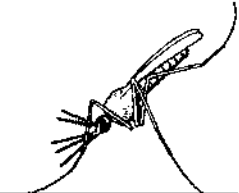


niasis dan **giardiasis** yang tersebar di seluruh dunia. Sejumlah infeksi meluas insidensinya pada pasien AIDS, misalnya **tokso-plasmosis** dan **pneumokistosis**. Yang akan dibahas adalah hanya obat-obat anti protozoa terhadap penyakit infeksi yang banyak terdapat di Indonesia, yakni dalam Bab 11, Obat malaria dan di Bab 12, Obat amubiasis dan trikomoniasis.

Sejarah malaria

Istilah *malaria* (berasal dari bahasa Italia: *mala* = buruk, *aria* = udara) dahulu (1846) digunakan untuk setiap bentuk gangguan kesehatan yang penyebabnya diperkirakan karena uap beracun yang datang dari rawa-rawa (lihat citation di atas). Charles Laveran, seorang dokter Prancis (1845-1922) pertama kali menemukan parasit plasmodium dalam darah seorang pasien malaria (1880) dan mengemukakan hipotesis bahwa malaria diakibatkan oleh parasit ini, tetapi tidak dapat menerangkan mekanisme infeksinya. Baru di tahun 1898 siklus hidup dari plasmodium dalam nyamuk diuraikan dengan lengkap oleh seorang zoolog Italia G. Battista Grassi (1854-1925), yang juga membuktikan bahwa hanya nyamuk sejenis *Anopheles* yang dapat mengalihkan parasit malaria kepada manusia. Seorang ahli bedah tentara Inggris Ronald Ross (1857-1932) adalah orang yang melakukan eksperimen dasar pertama untuk mengidentifikasi parasit malaria pada nyamuk.

Baru menjelang akhir abad ke-19 diketahui bahwa penyakit ini disebabkan oleh gigitan nyamuk *Anopheles betina*.

Malaria adalah penyakit infeksi dengan demam berkala yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dan ditularkan oleh sejenis nya-

| | Anophelines | | Culicines | |
|------------------|---|---|---|--|
| | Anopheles | Aedes | Culex | |
| Telur |  |  |  | |
| Larva |  |  |  | |
| PUPA |  |  |  | |
| Kepala |  |  |  | |
| Posisi istirahat |  |  |  | |

Gambar 11-1: Nyamuk Anopheles, Aedes dan Culex

muk tertentu (**Anopheles**). Berbeda dengan nyamuk biasa (**Culex**), nyamuk Anopheles khususnya menggigit pada malam hari dengan posisi yang khas, yakni bagian belakangnya mengarah ke atas dengan sudut 48°, lihat gambar.

Menurut catatan WHO (2010) sekitar 200 juta orang menderita malaria dengan ham-

pir 660.000 kematian dan 86% adalah balita. Penyakit ini terutama terdapat di negara-negara beriklim panas dan lembap yang letaknya lebih rendah dari 2.200 m di atas permukaan laut; tempat ini merupakan tempat ideal untuk berkembangbiaknya nyamuk Anopheles. Menurut laporan tahun 2006, sekitar 2 juta anak-anak di Afrika meninggal

dalam satu tahun akibat terserang malaria. Namun Amerika, Australia dan kebanyakan negara-negara di sekitar Laut Tengah (Mediterrania) dapat dikatakan telah bebas malaria.

Di Indonesia (terutama Irian Jaya, Timor dan Flores), malaria merupakan salah satu penyakit endemis penting. Di tahun 2004, wabah malaria menimbulkan \pm 2000 kasus dan \pm 33 kematian, terutama di propinsi Jawa Barat, KalSel dan Aceh Barat. Kemudian di tahun 2005, wabah ini menyerang Kalimantan Barat dan Maluku dengan menimbulkan \pm 1100 kasus dan hampir 50 kematian (data DepKes. R.I.).

Pemerintah berusaha menurunkan insidensi penyakit ini dengan mengendalikan faktor-faktor risiko infeksi malaria antara lain pemberantasan terus-menerus terhadap nyamuk dan tempat pembenihannya (*vector control*), penyuluhan, deteksi dini dan pengobatan.

Dengan meningkatnya hubungan transportasi melalui udara, benih penyakit malaria juga dapat diimpor melalui nyamuk yang terinfeksi, sehingga disebut "**malaria bandar udara**" (*airport malaria*). Nyamuk "lokal" juga dapat ditulari oleh "pendatang" dari luar negeri.

Jenis Malaria dan Gejalanya

Bagi manusia, malaria disebabkan oleh lima spesies *Plasmodium* yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* dan *P. knowlesi* yang menimbulkan tiga jenis penyakit malaria, yaitu *malaria tropikana*, *tersiana* dan *kwartana*.

P. knowlesi yang semula dikira hanya menginfeksi suku-suku monyet (*macaca*), sekarang ini merupakan penyebab malaria yang kadang-kadang mematikan di wilayah Asia Tenggara, termasuk Malaysia, Indonesia, Thailand dan Singapura (Cox-Singh et al., 2008)²³.

P. knowlesi sering kali dikelirukan dengan *P. malariae* dengan perbedaan siklus eritrosit yang lebih singkat (24 jam) dibanding dengan 72 jam pada *P. malariae*. Kedua jenis ini peka terhadap klorokuin, walaupun tetap fatal pada penderita malaria jenis *P. knowlesi* yang sudah parah.

Sama seperti asal mula penyakit Sindroma Cacat Kekebalan (AIDS), malaria diperkirakan berasal dari penyakit malaria hewan di Afrika Tengah yang kemudian tersebar ke seluruh dunia oleh a.l. migrasi penduduk dan nyamuk yang terinfeksi (lihat di atas), transfusi darah yang tercemar, kadang-kadang oleh alat suntik (pengguna narkoba) dan peralatan rumah sakit yang tercemar. Walaupun telah diusahakan berbagai cara untuk memberantas penyakit ini mis. dengan vaksin anti malaria yang sampai kini belum berhasil, setiap tahun \pm 300 juta orang terinfeksi dan 1-3 juta orang meninggal. Kurang lebih 40% umat manusia menghadapi risiko terinfeksi. Derajat mortalitasnya tinggi terutama pada bayi dan anak-anak.

Suatu berita menarik telah disiarkan dalam majalah kedokteran The New England journal of Medecin dalam tahun 2011 mengenai hasil pendahuluan Phase III clinical trial dari suatu vaksin malaria baru, RTS, S (*Mosquirix*) bagi anak-anak di Afrika.

a. Malaria tropika. *Plasmodium falciparum* adalah penyebab jenis malaria yang paling ganas dan berbahaya dengan mortalitas terbesar. Bila tidak diobati, penyakit ini dapat menyebabkan kematian hanya dalam beberapa hari akibat adanya relatif banyak eritrosit yang rusak (sampai 50%) menyumbat kapiler otak. Terutama pada anak-anak timbul koma dan kematian hanya dalam waktu beberapa jam. Gejalanya adalah berkurangnya kesadaran dan serangan demam yang tidak menentu, adakalanya terus-menerus (suhu rektal di atas 48°C), dapat pula berkala tiga hari sekali. Tidak menimbulkan *residif* (kambuh) seperti jenis malaria lainnya.

Sering kali ditandai dengan pembesaran hati dan terdapatnya penyakit kuning (*icterus*) dan urin yang berwarna cokelat tua/hitam akibat hemolisis ('*black-water fever*'). Gejala lainnya adalah demam tinggi yang timbul mendadak, hemoglobinuria, hiperbilirubinemia, muntah dan gagal ginjal akut.

Malaria otak merupakan komplikasi malaria tropikana yang gawat sekali de-

ngan ciri cepat hilang kesadaran, timbul kejang-kejang, koma dan kematian. Sebagian orang memiliki kecenderungan genetik mendapat malaria otak setelah terinfeksi oleh *P. falciparum*.

- b. **Malaria tersiana** disebabkan oleh *Plasmodium vivax* atau *P. ovale*. Ciri-cirinya demam berkala *tiga* hari sekali dengan puncak setelah setiap 48 jam. Gejala lainnya berupa nyeri kepala dan punggung, mual, pembesaran limpa dan malaise umum. Tidak bersifat mematikan, meskipun tidak diobati. Sering kali kambuh kembali berhubung adanya **bentuk-EE sekunder**.
- c. **Malaria kwartana**. Pada penyakit ini *Plasmodium malariae* mengakibatkan demam berkala *empat* hari sekali, dengan puncak demam setiap 72 jam. Gejalanya sama dengan tertiana. Residif juga sering terjadi karena **bentuk-eksoeritrositer (EE sekunder)**.

Masa Inkubasi dan gejalanya.

Masa inkubasi *P. falciparum* adalah 7-12 hari, *P. ovale/vivax* 10-14 hari dan *P. malariae* 4-6 minggu. Periode *prodromal* 3-5 hari dengan tanda-tanda penyakit tidak khas, seperti nyeri kepala dan otot, mual, anoreksia, rasa letih dan nyeri. Kemudian timbul serangan demam yang khas, seperti menggigil dan merasa sangat dingin, disusul oleh perasaan panas dengan demam tinggi, yang disertai banyak keringat. Gejala penting lainnya adalah membesarnya limpa dan *anemia* yang diakibatkan oleh: hemolisis semua sel (sel sehat dan terinfeksi) yang menyebabkan urin berwarna hitam (*blackwater fever*). Juga terdapat defisiensi asam folat dan gangguan pembentukan sel darah merah.

Serangan panas dingin terdiri atas tiga fase:

1. **Fase dingin** berlangsung dari 30 menit sampai 1 jam karena timbulnya penyempitan pembuluh darah (*vasokonstriksi*). Penderita menggigil karena merasa kedinginan dan suhu badan meningkat dengan cepat sampai 41° C.
2. **Fase panas** segera menyusul fase dingin pada saat tubuh terasa sangat panas se-

lama kira-kira 2 - 6 jam. Pada fase ini penderita kadang-kadang mengigau (*delirium*). Kemudian fase ini disusul oleh fase berkeringat.

3. **Fase berkeringat**: penderita merasa sangat letih dan mengantuk.

Siklus Hidup Parasit

Pada garis besar semua jenis *Plasmodium* memiliki siklus hidup rumit yang sama, yaitu sebagian di dalam tubuh manusia (*siklus aseksual*) dan sebagian di tubuh *Anopheles* (*siklus seksual*).

Di dalam tubuh manusia *Plasmodium* pertama-tama berkembang di dalam sel-sel hati (hepatosit), kemudian di sel-sel darah merah (eritrosit). Di samping itu *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* juga berkembang menjadi *hipnozoit* di dalam sel hati, yaitu fase tidur dari sporozoit

1. **Siklus aseksual** dapat dipecah dalam dua bagian, yaitu:

- a. **Siklus hati**. Penularan terjadi bila nyamuk betina yang terinfeksi parasit, menggigit manusia dan dengan ludahnya "menyuntikkan" **sporozoit** ke dalam peredaran darah yang untuk selanjutnya tinggal di sel parenkim hati (*bentuk pre-eritrositer*).

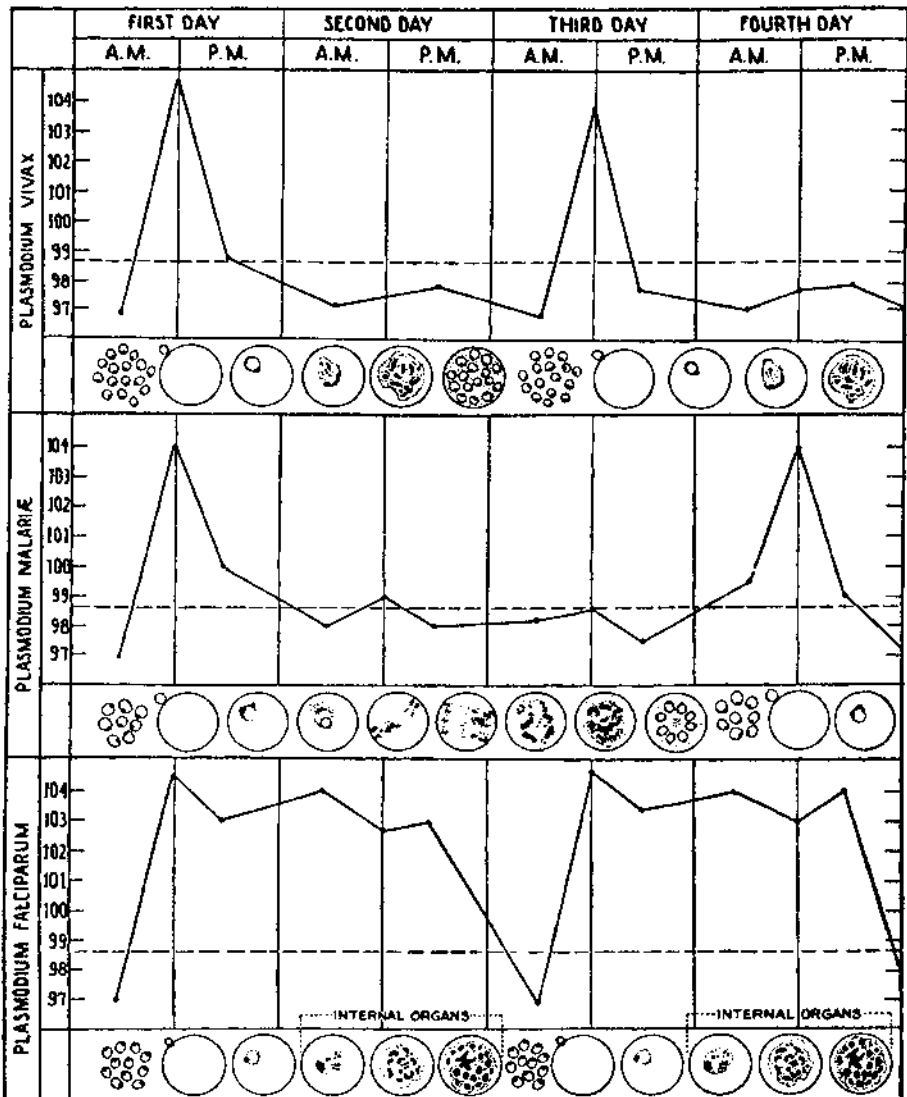
Nyamuk jantan tidak menyengat karena hanya hidup dari tumbuh-tumbuhan. Parasit tumbuh dan aktif membelah (**proses schizogoni**, dengan menghasilkan **schizont**). 6-9 hari kemudian, schizont menjadi masak dan melepaskan diri berupa beribu-ribu **merozoit**. Fase pertama ini (di dalam hati) disebut **bentuk-EE primer** (*ekso-eritrositer* = di luar eritrosit).

- b. **Siklus darah (siklus eritrosit)**. Dari hati sebagian *merozoit* memasuki sel darah merah dan berkembang di sini menjadi **trofozoit**. Sebagian lainnya memasuki jaringan lain, antara lain limpa atau berdiam di hati dan disebut **bentuk-EE sekunder**. Di dalam eritrosit terjadi pembelahan *aseksual* pula (**schizogoni**). Dalam waktu 48 - 72 jam sel-sel darah merah pecah dan ribuan *merozoit* yang

dilepaskan dapat memasuki eritrosit lain dan kemudian siklus dimulai kembali. Setiap saat sel darah merah pecah, penderita merasa kedinginan dan demam; hal ini disebabkan oleh merozoit dan protein asing yang dilepaskan. Kejadian ini terjadi setiap 48 jam pada infeksi oleh *P. falciparum*, 48-72 jam pada infeksi *P. vivax/ovale* dan kira-kira 72 jam pada *P. malariae*. Kemampuan *P. falciparum* untuk menembus semua eritrosit sekaligus

membuatnya begitu "ganas" dan berbahaya.

2. Siklus seksual. Setelah beberapa siklus, sebagian merozoit di dalam eritrosit dapat berubah menjadi bentuk seksual betina dan jantan. *Gametosit* ini tidak berkembang lagi dan akan mati bila tidak "diisap" oleh *Anopheles* betina. Di dalam lambung nyamuk terjadi penggabungan (pembuahan) dari gametosit jantan dan betina menjadi *zygote*,



Gambar 11-2: Kurva-kurva suhu malaria: hubungan antara perkembangan dan schizogoni.

yang kemudian menembusi dinding lambung dan berkembang menjadi *ookista*. Dalam waktu tiga minggu, lahirlah banyak *sporozoit* kecil yang memasuki kelenjar ludah nyamuk. Akhirnya, bila nyamuk (betina) ini menyengat manusia, lengkaplah siklus-hidup parasit. *Dengan ini jelaslah bahwa gametosit merupakan sumber penularan baru!*

Diagnosis

Plasmodium dapat dideteksi dan diidentifikasi secara mikroskopis dalam preparat darah tebal yang diwarnai menurut *Giemsa* atau *Wright*. Ciri lainnya adalah adanya *monosit yang berisi pigmen*. Petunjuk penting, terutama untuk malaria kronis, berupa munculnya *antibodi spesifik*. Kini sedang dikembangkan tes *ELISA* untuk mendeteksi antigen dan metode untuk menemukan DNA parasit.

Pasien baru dapat dinyatakan bebas malaria bila 2 - 3 preparat darah yang diambil tiap hari selama 3 - 4 hari memberikan hasil negatif pada tes pewarnaan.

Residivitas

Seorang penderita yang telah diobati dan tampaknya sembuh total bisa kambuh kembali penyakitnya beberapa bulan sampai beberapa tahun kemudian. Penyebabnya ialah **bentuk-EE sekunder** dari *P. vivax* dan *P. ovale* yang masih berada di dalam hati, limpa atau organ lain tanpa menimbulkan gejala nyata, juga bila semua *bentuk EE* sudah dimusnahkan.

Hipnozoit *P. vivax* dan *P. ovale* yang "tidur" bisa aktif kembali bila daya tahan tubuh menurun atau bila pasien mengalami kelelahan fisik setelah beberapa bulan bahkan beberapa tahun setelah tampaknya sembuh total. Mereka memperbanyak diri, membelah, kemudian memasuki eritrosit dan menimbulkan kambuhnya penyakit.

Bentuk-EE sekunder hanya terdapat pada *malaria tertiana* dan *kwartana*, tidak pada *malaria tropika*, sehingga pembasmian bentuk EE-nya berarti penyembuhan tuntas. Sebaliknya, semua sporozoit *P. falciparum* dalam sel hati berkembang sekaligus menjadi *merozoit*,

sedangkan pada *Plasmodia* lainnya sebagian dari *sporozoit* tertinggal dalam sel parenkim hati. Kebanyakan obat malaria tidak dapat mencapai *sporozoit* dan menjadi penyebab timbulnya *residif*.

Imunitas

Di negara-negara tropik, di mana malaria endemik seperti di Indonesia, rakyat semenjak lahir sudah mengalami infeksi dengan parasit malaria dan karena itu orang Indonesia memiliki derajat imunitas yang agak tinggi. Setelah terjadi infeksi berulang, antara tubuh dan parasit terjadilah suatu keseimbangan, sehingga serangan demam menjadi lebih ringan dan kurang nyata. Imunitas ini akan pudar setelah beberapa tahun bila tidak terjadi infeksi ulang.

Secara skematis siklus hidup Plasmodium dapat digambarkan sebagai berikut, lihat Gambar 11-3.

Tindakan Pencegahan Umum

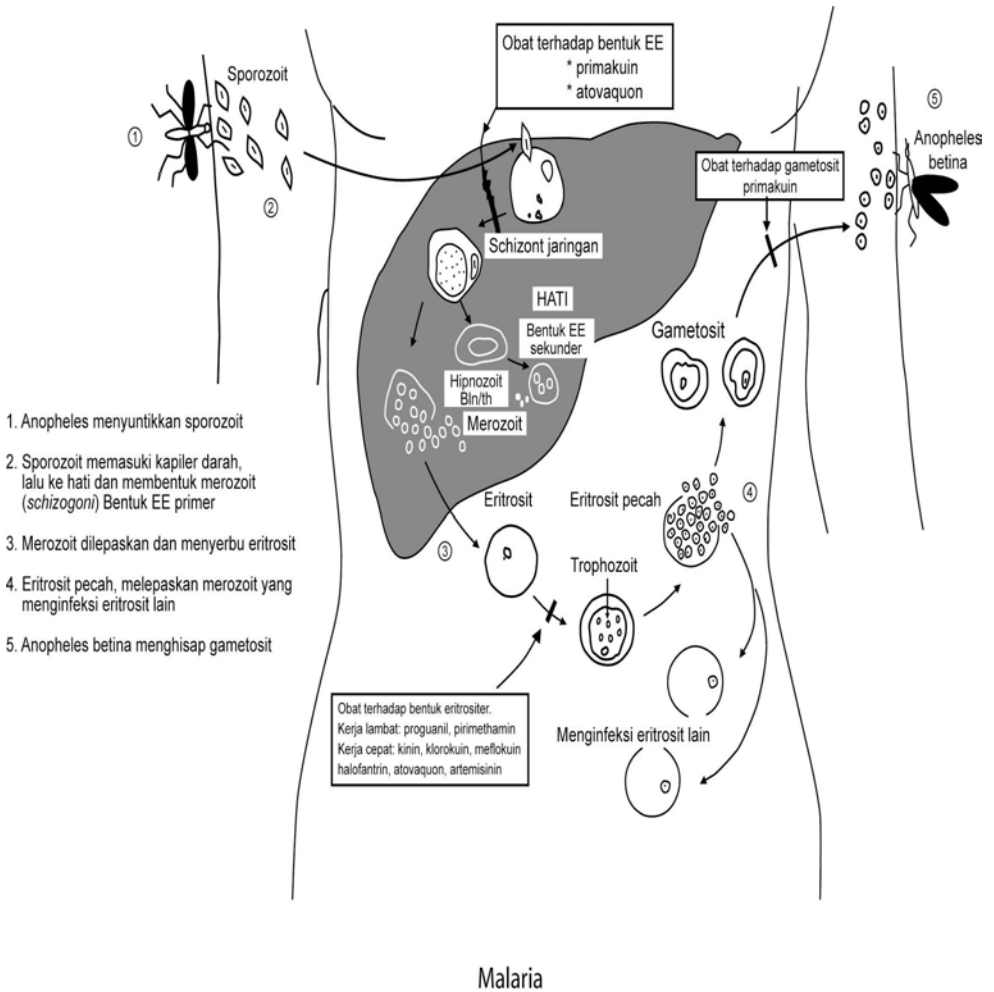
Tindakan pencegahan umum perlu diusahakan untuk menghindari kontak antara manusia dan *vektor* (nyamuk *Anopheles*) dengan cara membasmi nyamuk dan larva-larvanya. Begitu pula menghilangkan penyebaran infeksi oleh manusia dengan pengobatan semua jenis demam di daerah malaria dengan obat anti malaria.

Janganlah mengabaikan cara-cara sederhana dan murah untuk menghindari penyakit ini, a.l. menghindari gigitan nyamuk pada waktu pagi dan magrib, terutama di daerah yang endemik. Juga sangat efektif adalah penggunaan obat penangkal serangga (*mosquito repellent*) seperti *minyak sereh*, *DEET* (30% *diethyltoluamide*) dan *dibutilftalat*.

Tidur di bawah kelambu yang telah diimpregnasi dengan insektisida permethrin¹⁹ sangat dianjurkan.

Ikan Lele (*Clarias fuscus*) sering pula dipelihara di kolam-kolam atau tempat-tempat air yang tergenang untuk menghindari tumbuhnya jentik-jentik/larva nyamuk.

Walaupun kemoprofilaksis telah diberikan (lih. di bawah) penyakit malaria tetap timbul. Hal ini dapat disebabkan oleh a.l.:



Gambar 11-3: Skema siklus hidup Plasmodium dalam tubuh manusia dan nyamuk.

- cara profilaksis yang tidak tepat;
- tidak patuhnya minum obat (non-compliance);
- jenis profilaktik yang digunakan tidak tepat.

Obat Malaria

Sejarah. Obat tertua untuk mengobati demam malaria adalah kulit pohon kina dan alkaloid yang dikandungnya (**kinin**, 1820). Baru pada tahun 1932 ditemukan obat yang sama khasiatnya, yaitu **mepakrin**, yang terutama

banyak digunakan selama perang dunia ke-II sewaktu tentara Sekutu tidak menerima kinin lagi dari Indonesia.

Pada tahun 1944, **klorokuin** yang lebih ringan efek sampingnya, menggantikan **mepakrin** yang agak toksik, juga lebih cepat efek kuratifnya. Pada tahun 1946 diintroduksi **proguanil** sebagai obat yang tidak hanya aktif terhadap bentuk darah (**trofozoit**) sebagaimana ketiga obat terdahulu, tetapi juga terhadap bentuk hati, khususnya **bentuk EE primer** dari *P. falciparum*. **Primakuin** (1948)

terutama berkhasiat kuat terhadap bentuk EE dari *P. vivax/ovale*.

Dengan demikian proguanil dan prima-kuin sangat ampuh sebagai *obat pencegah* malaria. Kemudian dipasarkan pula derivat klorokuin yaitu **amodiakuin** (1950), **pirimethamin** (1952) dan **meflokuin** (1981). Pada tahun 1990, WHO telah mengeluarkan amodiakuin dari program terapi malaria, karena dilaporkan timbulnya efek samping serius pada penggunaannya sebagai profilaksis.

Artemeter (1991) adalah suatu derivat semisintetik dari *artemisinin*, yang terdapat dalam tumbuhan China *qinghaosu* (pelafalan: cinghausu, nama Latin *Artemisia annua*). Obat tradisional ini sudah sejak tahun 1970-an banyak digunakan dengan sukses di China Selatan (Hainan) dan Thailand terhadap *P. falciparum* (*malaria otak*) yang multiresisten. Efeknya lebih cepat daripada kinin dan obat-obat lain dengan efek samping lebih ringan.

Pyronaridin adalah obat eksperimen ter-baru yang sangat efektif terhadap *P. falciparum* multiresisten. Derivat akridin ini berasal dari China dan telah dibuktikan efektivitasnya pada malaria, begitu pula di Kamerun. Harganya juga murah hingga layak digunakan di negara-negara miskin, walaupun lebih sering menimbulkan gangguan lambung.

Catatan. Obat-obat anti malaria seperti **klorokuin**, **kuinakrin** dan terutama **hidroksiklorokuin** (2x sehari 200 mg) juga digunakan pada penyakit kulit, a.l. terhadap *lupus eritematosus* (LaDuca and Gaspari, 2008)²². Mekanisme kerja anti inflamasinya belum jelas.

Mekanisme Kerja

Klorokuin mencegah 'dimakannya' *hemoglobin* (zat warna darah merah) oleh parasit, sehingga timbul kekurangan asam amino esensial untuk sintesis DNA-nya. **Meflokuin** diperkirakan memiliki mekanisme kerja yang sama dengan klorokuin. **Kinin** dan **artemeter** menghambat sintesis protein dengan membentuk kompleks dengan DNA parasit, di samping memblokir banyak sistem enzimnya.

Proguanil dan **pirimethamin** adalah *antagonis folat* yang memblokir enzim yang mengubah asam folat menjadi asam folinat, sehingga sintesis DNA/RNA terganggu (lihat Bab 8, Sulfonamida, Kombinasi).

Trimetoprim adalah derivat pirimethamin yang berkhasiat lebih kuat terhadap enzim bakteri daripada terhadap enzim *Plasmodium*. Karena itu senyawa ini tidak digunakan pada pengobatan malaria, tetapi sebagai obat anti bakteri (*kotrimoksazol* = *trimetoprim* + *sulfisoksazol*).

Primakuin juga dapat mengikat DNA dan diduga dalam tubuh nyamuk zat ini dirombak menjadi metabolit yang bersifat oksidan dan lebih aktif terhadap parasit.

Penggolongan

Berdasarkan titik kerjanya dalam tubuh (eritrosit atau hati), obat malaria dapat dikelompokkan sebagai berikut,

- a. **Obat skizontisid darah:** *kinin*, *klorokuin*, *meflokuin*, *pirimethamin* + *sulfadoksin*, *atovaquon* + *proguanil* dan *artemeter*. Berkhasiat mematikan bentuk darah (*skizon*) dan digunakan pada serangan demam, juga untuk pencegahan. Senyawa ini tidak menghalangi infeksi eritrosit, tetapi menekan timbulnya gejala klinis (*profilaksis supresif*).
- b. **Obat skizontisid hati:** *proguanil*, *primakuin* dan *doksisisiklin*. Khusus digunakan sebagai *profilaksis kausal*, karena memusnahkan bentuk EE (**merozoit** dan **hipnozoit**) dalam sel parenchym hati. Obat ini menghindari penembusan eritrosit dan demikian menghalangi serangan.

Penggolongan lain bertolak dari titik-kerja obat pada siklus hidup parasit serta *tujuan terapi yang dikehendaki* dan terdiri dari 4 kelompok berikut:

- a. **Obat pencegah = profilaktika kausal:** *proguanil* dan *pirimethamin*. Berkhasiat terhadap bentuk-EE primer dalam hati dari *P. falciparum* dan *P. vivax* sedangkan *P. malariae* hanya peka untuk sebagian. *Primakuin* juga aktif terhadap bentuk ini tetapi terlalu toksik untuk digunakan

dalam jangka waktu lama sebagai obat pencegahan.

b. Obat penyembuh/pencegah demam = kurativa/supresiva

Berkhasiat terhadap siklus darah, mematikan *trofozoit* serta *skizon* (*skizontisid*) sehingga menghentikan atau mencegah gejala klinis. **Kinin** bekerja lambat, **artemeter** dan **klorokuin** cepat dan kuat, maka banyak digunakan sebagai obat pencegahan. Tetapi berhubung meningkatnya resistensi untuk *klorokuin*, obat ini telah terdesak oleh **meflokuin**, yang di A.S. dianggap sebagai obat malaria paling unggul dan aman. Lagipula *meflokuin* ampuh terhadap *M. tropica* tanpa komplikasi dan jenis baru *M. knowlesi*. Namun pada tahun-tahun terakhir dilaporkan efek samping seperti depresi, sukar tidur, mimpi buruk dan hilangnya konsentrasi. Selain itu wanita hamil tidak boleh meminumnya selama triwulan pertama. Inilah sebabnya mengapa *meflokuin* mulai terdesak oleh kombinasi dari obat baru **atovakuon** dengan **proguanil** (*Malarone*) yang di negeri Belanda merupakan obat profilaksis yang paling banyak digunakan dengan efektivitas $\pm 84\%$.

Proguanil dan *pirimetamin* juga sangat aktif, tetapi jauh lebih lambat kerjanya dan lebih sering menimbulkan resistensi. Obat-obat ini tidak menyembuhkan secara radikal karena masih terdapat bentuk-EE sekunder (*hipnozoit*) yang tidak peka terhadap obat ini. Pada malaria tropikana tidak terdapat bentuk ini dan penyembuhan radikal dapat dicapai bila dilanjutkan penggunaannya selama 4 - 6 minggu setelah meninggalkan daerah malaria. Dengan demikian bentuk hati yang masa hidupnya singkat tidak dapat berkembang lagi dan akan mati dengan sendirinya.

c. Obat pencegah kambuh = penyembuh radikal: primakuin. Obat ini mematikan bentuk-EE sekunder dari malaria tertiana dan kwartana. *Primakuin* adalah satu-satunya obat yang sangat efektif untuk

terapi jangka pendek. Tetapi untuk rakyat setempat tidak cocok karena kemungkinan besar akan reinfeksi.

d. Obat gametosid = pencegah tersebarnya penyakit: mematikan *gametosit* dalam darah penderita yang menjadi penyebab penularan dari manusia ke nyamuk. Oleh karena itu obat-obat ini menghindari penyebaran parasit setelah semua bentuk lainnya dimusnahkan.

Primakuin dalam dosis kecil efektif dalam 3 hari, *proguanil* dan *pirimethamin* tidak mematikan gametosit, tetapi merintangi perkembangannya di tubuh nyamuk. *Klorokuin* bekerja gametosid terhadap *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*, tetapi tidak terhadap *P. falciparum*. *Kinin* aktif terhadap game-tosit *P. vivax* dan *P. malariae*.

Kemoprofilaksis

Dengan semakin meningkatnya kepariwisataan internasional dan perjalanan ke luar negeri, semakin bertambah pula pentingnya profilaksis malaria, terutama bagi mereka yang belum pernah menderita infeksi *Plasmodium*.

Penggunaan obat-obat anti malaria untuk terapi atau pencegahan ditentukan oleh farmakokinetika dan keamanan dari senyawa-senyawa tersebut. Misalnya kinin dan primakuin yang cukup toksik dan memiliki masa paruh relatif singkat khusus digunakan sesudah terjadinya infeksi malaria dan tidak digunakan sebagai pencegahan kimiawi bagi orang sehat yang sedang melawat. Sebaliknya klorokuin yang memiliki masa paruh panjang dan kurang toksik, dapat digunakan sebagai pencegahan malaria di mana parasitnya masih peka terhadap klorokuin

Untuk menentukan pilihan obat mana yang harus digunakan, *masalah resistensi* merupakan faktor penting (lihat di bawah *Resistensi*). Juga perlu diketahui bahwa pola resistensi suatu daerah dapat berubah.

Profilaktika seperti klorokuin, meflokuin dan doksisisiklin bekerja terhadap siklus darah dan tidak dapat menghindari serangan kambuhan, sedangkan atovaquone proguanil (*Malarone*) dan primakuin bekerja ter-

Tabel 11-1: Efek obat malaria terhadap fase-fase tertentu dari parasit

| | EE Primer | | EE | Tropo | zoit | Gametosit | |
|--------------|-----------|-------|----------|-------|-------|-----------|-------|
| | falc. | vivax | Sekunder | falc. | vivax | falc. | vivax |
| klorokuin | - | - | - | +++ | +++ | - | +++ |
| kinin | - | - | - | +++ | +++ | - | +++ |
| mepakrin | - | - | - | +++ | +++ | - | +++ |
| primakuin | +++** | + | +++ | - | - | +++ | +++ |
| proguanil | +++ | + | - | ++* | ++* | - | ++ |
| pirimethamin | +++ | + | - | ++* | ++* | - | ++ |
| meflokuin | + | + | - | + | + | | |
| artemisin | | | | | | | |
| atovaquon | | | | + | +++ | + | + |
| | | | | + | + | | |

* tidak cocok untuk terapi karena kerjanya terlalu lambat

** tidak cocok untuk terapi karena terlalu toksik

hadap siklus hati dan dapat menghindari kambuhnya penyakit.

Profilaksis dapat dilakukan dengan empat jenis obat, tergantung dari tujuan perjalanan, yaitu:

- Proguanil** (2x sehari 100 mg sesudah makan) untuk daerah dengan hanya *P. vivax* dan/atau tanpa resistensi terhadap *P. falciparum*, berhubung terdapatnya lebih sedikit laporan mengenai resistensi dibandingkan dengan *pirimetamin*.
- Klorokuin** (1x seminggu 300 mg basa sesudah makan.) untuk daerah dengan terutama resistensi terhadap *proguanil*. Klorokuin dimulai dengan dosis awal 300 mg/hari pada 2 hari pertama. Atau, juga kombinasi klorokuin dan *proguanil*.
- Meflokuin** (1x seminggu 250 mg sesudah makan.) untuk daerah di mana *P. falciparum* resisten terhadap *proguanil* dan *klorokuin* (misalnya Irian Jaya, Afrika di Selatan Sahara dan daerah Amazon). Meflokuin sebagai obat pencegah harus mulai diminum 3 minggu sebelum tiba di daerah rawan malaria dan dilanjutkan sampai 4 minggu setelah pulang ke rumah.
- Pirimetamin** juga efektif sebagai obat pencegah, tetapi karena meluasnya resistensi dan kurang aktif terhadap *P. vivax*, maka sekarang tidak dianjurkan lagi se-

bagai obat pencegahan. Begitu pula kombinasinya dengan *sulfadoksin* (**Fansidar*) yang digunakan sebagai obat penyembuh. Di Australia masih dianjurkan sediaan kombinasi **Maloprim*(= *pirimetamin* 12,5 + *dapsone* 100 mg) 1x seminggu dan dimulai sebelum keberangkatan ke pulau-pulau Pasifik Barat dan Papua N-Guinea.

Minum obat pencegahan harus dimulai sehari sebelum (untuk mencapai kadar terapeutik dari darah) atau selambat-lambatnya pada hari keberangkatan ke daerah yang rawan malaria dan dilanjutkan selama minimal 4 minggu setelah meninggalkan daerah tersebut.

Malaria tropika dapat timbul sampai beberapa bulan setelah kembali, *malaria tersiana* bahkan sampai beberapa tahun kemudian!

Vaksinasi. Sejak beberapa dasawarsa telah diupayakan pembuatan vaksin terhadap khusus *P. falciparum*. Vaksin itu dapat diarahkan terhadap berbagai stadia dari siklus hidup parasit. Sayangnya sekali usaha penelitian untuk menghasilkan vaksin yang efektif hingga kini belum terwujud.

Suatu vaksin eksperimental berdasarkan *antigen-sporozoit* menghasilkan imunitas selama 3 minggu dan akan diselidiki lebih lanjut. Lihat selanjutnya Bab 50, Sera dan

vaksin, Perkembangan baru. Mengingat adanya lebih dari 1 juta pengidap malaria yang meninggal setiap tahun di Afrika, maka kampanye vaksinasi akan terus dilangsungkan.

Pengobatan

Pada umumnya penderita diberi analgetika dan antipiretika, seperti **asetosal** dan **parasetamol**. Untuk menanggulangi dehidrasi dan shock dapat diberikan cairan dalam bentuk infus atau per oral (ORS). Sesuai dengan tujuan terapi yang ingin dicapai, maka dapat dipilih obat dari empat kelompok di atas (a,b,c atau d). Harus diperhatikan juga bahwa *orang asing*, yang belum pernah mengalami infeksi parasit malaria, membutuhkan jenis atau lama *terapi yang berlainan dari pada rakyat setempat*, yang umumnya sudah memiliki imunitas minimal (sudah menjadi semi-imun).

Terapi tergantung pada keadaan, yaitu *pada serangan akut* dari berbagai bentuk malaria, sebagai berikut,

- *Malaria tersiana/kwartana* biasanya ditanggulangi dengan **klorokuin** yang kerjanya cepat selama 2-4 hari. *P. vivax* yang resisten terhadap klorokuin perlu ditangani dengan **meflokuin dosis tunggal** 500 mg sesudah makan (atau **kinin** maksimal 3 x sehari 600 mg selama 4-7 hari). Terapi harus selalu dilanjutkan dengan **primakuin** (15 mg/hari selama 14 hari) untuk mematikan bentuk EE (hipnozoit dalam hati) dan menghindari kambuhnya penyakit. Bila terdapat mual dan muntah perlu diberikan **kinin** secara **intravena**.
- *Malaria tropika tak-parah* ditangani dengan **klorokuin**, bila infeksi terjadi di Amerika Tengah, Afrika Utara dan Asia Kecil (Asia Minor). Di negara-negara lain di mana terdapat multiresistensi, a.l. untuk klorokuin, perlu diberikan obat lain, yakni **kinin + doksisisiklin** (hari pertama 200 mg, lalu 1 x sehari 100 mg selama 6 hari) atau **meflokuin** (2 dosis dari masing-masing 15 dan 10 mg/kg dengan interval 4-6 jam). Kemungkinan lain adalah ha-

lofantrin (hanya bila ECG normal), 1 hari 3 dd 500 mg a.c., diulang setelah 1 minggu Begitu pula **pirimethamin-sulfadoksin** (dosis tunggal dari 3 tablet), yang biasanya dikombinasi dengan **kinin** (3 x sehari 600 mg selama 3 hari, tidak untuk Asia Tenggara dan daerah Amazon).

- *Malaria tropika parah* (atau berkomplikasi) harus dimulai dengan **kinin** parenteral, kemudian disusul dengan pemberian oral seperti di atas.

Stadium EE tidak terdapat pada malaria tropika, oleh karena itu terapi menghasilkan penyembuhan tuntas dan tidak perlu dilanjutkan dengan primakuin.

Kehamilan dan laktasi

Klorokuin dan *proguanil* boleh digunakan; klorokuin merupakan pilihan pertama terhadap serangan dan profilaksis, juga selama laktasi. Pada malaria tropika yang resisten terhadap klorokuin dapat digunakan *kinin* (hanya pada dosis tinggi sekali kinin bekerja teratogen dan dapat menyebabkan keguguran). *Meflokuin* dan sediaan kombinasi *pirimethamin + sulfadoksin* tidak dapat diberikan selama triwulan pertama, pada triwulan kedua dan ketiga (sampai minggu ke-34) umumnya dianggap aman. *Primakuin* dan *doksisisiklin* tidak dianjurkan untuk wanita hamil dan selama laktasi. Mengenai *artemeter* belum terdapat cukup data, tetapi pada kasus darurat (multiresistensi) mungkin aman pada triwulan ke-2 dan ke-3. Untuk triwulan pertama lebih banyak digunakan kinin.

Resistensi

Resistensi untuk obat malaria merupakan masalah penting sekali bagi terutama *P. falciparum* karena merupakan penyebab utama dari kematian. Kemoprofilaksis terhadap *P. falciparum* terutama di Asia Tenggara semakin sedikit karena resistensinya yang progresif.

Malaria tersiana dan kwartana tidak sering menimbulkan resistensi, baru pada tahun-tahun terakhir dilaporkan resistensi untuk

klorokuin di Irian Jaya, Papua New Guinea dan kepulauan Salomon.

Resistensi untuk *P.falciparum*

Kinin tidak atau jarang sekali menimbulkan resistensi. Pada permulaan tahun 1960-an, di Kolombia dan Thailand terjadi resistensi dari spesies *falciparum* untuk (**hidroksi**) **klorokuin**, sehingga jenis malaria ini bisa menjalar dengan pesat ke daerah Amazon dan Asia Tenggara. Sejak tahun 1979 juga mulai ditemukan di Afrika Timur (Kenya, Tanzania) dan menyebar ke seluruh benua Afrika. Pada tahun 1983 resistensi untuk **meflokuin** ditemukannya di Thailand.

Halofantrin jarang sekali menimbulkan resistensi, dengan meflokuin terdapat *resistensi silang*. Suku-suku resisten tersebut ternyata resisten pula untuk **primakuin** dan **proguanil** (*multiresistensi*). **Pirimethamin** tunggal dengan cepat dapat menimbulkan resistensi, sehingga untuk menghindarkan atau memperlambatnya digunakan kombinasi dengan **sulfadoksin** (**Fansidar* = 25 + 500 mg). Resistensi *P. falciparum* terhadap **Fansidar* terdapat sejak 1982 di Kampuchea dan Afrika Timur, tetapi tidak begitu banyak kasusnya.

Multiresistensi. Dalam kasus multiresistensi demikian biasanya diberikan **kinin**, yang sebaiknya dikombinasi dengan **tetrakisiklin/doksisisiklin** yang bekerja sinergis.

Masalah resistensi tidak jarang timbul setelah pelaksanaan program pemberantasan malaria besar-besaran, kemungkinan disebabkan oleh dosis yang kurang tepat atau kurang disiplinnya pasien minum obat.

Multidrug therapy. Penggunaan kombinasi dari beberapa jenis obat pada umumnya semakin banyak dilakukan, karena sering kali lebih efektif dan dapat menghindari timbulnya resistensi.

Dewasa ini tidak ada satu obat pun terhadap mana parasit malaria tidak resisten. Oleh karena itu penting sekali telah ditemukannya suatu kelompok obat baru terhadap malaria, yaitu senyawa imidazopyrazine (2013). Senyawa ini bekerja terhadap tiap fase dari perkembangan parasit malaria dan oleh karena itu tidak saja preventif terhadap malaria, tetapi juga untuk penanganan dan menghalangi

transmisi dari orang ke nyamuk. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan enzim *fosfatidylinositol-4-OH-kinase* (PI(4)K) yang bertanggung jawab untuk perkembangan dari parasit bersel tunggal ini.

Ref.

1. Case W. McNamara, *et al.* Targeting *Plasmodium* PI (4)K to eliminate malaria. *Nature* **504**, 248–253, December 2013.
2. Wells, T. N., Burrows, J. N. & Baird, J. K. Targeting the hypnozoite reservoir of *Plasmodium vivax*: the hidden obstacle to malaria elimination. *Trends Parasitol.* **26**, 145–151 (2010).

MONOGRAFI

1. Kinin (F.I.)

Kinin adalah alkaloid utama dari kulit pohon kina (*Cinchona rubra*) yang berasal dari Amerika Selatan dan dimasukkan ke Indonesia di zaman kolonial. Dari kurang lebih 20 alkaloid lainnya hanya isomer optiknya, yaitu **kinidin**, yang digunakan dalam terapi sebagai obat pereda jantung. Sintesis kinin secara kimiawi sudah diketahui, namun dalam praktik tidak dilaksanakan karena jauh lebih mahal.

Kinin memiliki banyak kegunaan, yaitu:

- a. **Anti plasmodium**. Kinin bekerja sebagai **skizontisid darah yang kuat** dan dapat mematikan trofozoit dalam eritrosit. Zat ini juga aktif terhadap *gametosit P. vivax* dan *P. malariae*, tetapi tidak terhadap bentuk-EE sekunder. Oleh karena itu kinin digunakan untuk menyembuhkan dan sebagai supresivum, terutama pada malaria tropika yang resisten untuk klorokuin (dan meflokuin). Kombinasinya dengan primakuin efektif untuk menyembuhkan secara radikal malaria tersiana dan kuartana yang sering sekali kambuh.

Pada serangan malaria tropika yang mengancam jiwa diberikan injeksi i.v.

- b. **Kerja antipiretik dan analgetik lemah**, khususnya pada nyeri otot dan persendian. Karena itu dahulu kinin meru-

pakannya komponen dari banyak obat paten influenza. Kini sudah dianggap kuno karena toksisitasnya.

- c. **Kerja oksitosik**, yaitu kontraksi pada otot rahim wanita hamil, terkenal sebagai obat pengguguran. Tetapi efeknya sangat tidak dapat dipercaya, bahkan pada dosis tinggi bersifat mematikan.
- d. **Spasmolitik**, efektif untuk meredakan kejang malam di betis kaki (*restless legs*).

Resorpsi garam-garam kinin di usus (sebagai basa) baik dan cepat, PP-nya tinggi yaitu sebesar 70-90%, plasma- $t_{1/2}$ -nya 8-21 jam. Di dalam hati sebagian besar dirombak menjadi metabolit hidroksinya yang diekskresi melalui ginjal.

Efek samping pada dosis biasa adalah *cinchonisme* berupa nyeri kepala, pusing, gangguan pendengaran seperti berdengung (*tinnitus*), tremor, mual dan menggigil. Pada dosis tinggi atau penggunaan lama dapat terjadi *ketulian* dan *gangguan penglihatan*, bahkan kebutaan. Jarang terjadi anemia hemolitik dan hepatitis.

Dosis sebagai kurativum terhadap malaria yang resisten untuk klorokuin oral 3 x sehari 600 mg garam bisulfat p.c. selama 5 hari (orang "luar" selama 7 hari). Disusul oleh *primakuin* 1 x seminggu 45 mg selama 6-8 minggu. Pada *malaria tropika akut* oral 3 x sehari 650 mg selama 7 hari, bila terdapat resistensi bersama *doksisisiklin*. Pada *malaria tropika parah* dimulai dengan injeksi i.v dari 20 mg/kg berat badan garam kinin klorida. Pada *restless legs* 100-200 mg sebelum tidur.

Kadar kinin basa dalam garam-garamnya adalah sebagai berikut:

K. bisulfat: 59% (daya larut 1:11), K. sulfat: 83% (daya larut 1:600) dan K. klorida: 81,5% (daya larut 1:25).

2. Klorokuin (F.I.): *Nivaquine*, *Resochin*, *Avolchlor*.

Senyawa 4-aminokinolin ini bekerja kuat dan cepat; berkhasiat **skizontisid terhadap bentuk darah** (trofozoit) dari semua jenis malaria. Zat ini juga berdaya **gametosid** terhadap *P. vivax* dan *P. malariae*. Tidak aktif terhadap bentuk-EE sekunder. Klorokuin me-

rupakan *obat pilihan pertama* sebagai kurativum, karena dibandingkan dengan kinin lebih cepat kerjanya dengan jangka terapi lebih singkat, sedangkan efek sampingnya lebih ringan. Zat ini juga digunakan sebagai profilaktik, sering kali bersama proguanil.

Selain itu, klorokuin juga berkhasiat anti ameba (**amebisid**) dan anti radang (**anti flo-gistis**). Oleh karena itu juga digunakan pada infeksi ameba (amebiasis hati, lihat Bab 12, Obat amebiasis) dan dahulu sebagai obat rematik, lihat Bab 21, Analgetika anti radang/rema.

Resorpsinya di usus cepat dan lengkap; distribusinya baik dengan afinitas kuat untuk jaringan, misalnya hati, limpa, paru-paru dan ginjal, pada mana kadarnya bisa tinggi sekali sampai ratusan kali dibandingkan dengan plasma. PP-nya \pm 55%, biotransformasi berlangsung lambat. *Ekskresinya* melalui ginjal juga lambat sekali dan sebagian dikeluarkan dalam bentuk utuh. Ekskresi dapat dipercepat dengan mengasamkan kemih dengan amonium klorida atau vitamin C. Plasma- $t_{1/2}$ -nya sangat panjang, yaitu 3 sampai 6 hari, sehingga kerjanya disebut *long-acting*.

Efek samping pada dosis biasa bersifat agak serius, tetapi tidak sering terjadi dan reversibel, yaitu gangguan saluran cerna, kejang-kejang, sakit kepala, gatal-gatal, gangguan penglihatan, perubahan mental dan kelainan darah (*agranulositosis*, *anemia aplastis*). Pada dosis tinggi (lebih dari 250 mg sehari) atau penggunaan lama (di atas 1 tahun), efek sampingnya lebih parah, yaitu rambut rontok, gangguan pendengaran (tuli) dan kerusakan mata (*retinopati menetap!*)²⁰. *Anak-anak sangat peka* terhadap klorokuin; dosis tunggal melebihi 30 mg/kg berat badan dapat mengakibatkan keracunan fatal.

Dosis biasa: pada *serangan akut* oral permulaan 600 mg basa pada waktu makan, 6 jam kemudian 300 mg, kemudian 1 x sehari 300 mg selama 2 hari. Orang asing yang tidak semi- imun harus meneruskan kur 2 hari lagi. Bagi anak-anak dosis awal 5 mg/kg berat badan sehari. Penggunaan intravena hanya dilakukan pada keadaan parah, misalnya malaria otak, karena terdapat bahaya hipotensi mendadak disertai kematian, terutama

pada anak-anak. Sebagai *profilaktik* (di atas usia 15 tahun): pada 2 hari pertama 1 x sehari 300 mg (*loading dose*).

Sediaan. Resochin dan *Avoclor*: 250 mg klorokuin fosfat (= 150 mg basa); *Nivaquin*: 100 mg basa.

* **Hidroksiklorokuin** (*Plaquenil*) adalah derivat hidroksi yang sama kuatnya, tetapi dengan efek samping lebih ringan. Dahulu lebih banyak digunakan sebagai obat rematik (lihat Bab 21).

3. Meflokuin: *Lariam*.

Senyawa 4-aminokinolon sintetik ini (1981) berkhasiat **skizontisid darah** dari semua Plasmodia. Kadar dalam eritrosit 2-4 x lebih tinggi daripada dalam plasma. Tidak berdaya terhadap semua bentuk hati. Senyawa ini digunakan terhadap malaria yang resisten terhadap klorokuin dan kinin, juga sebagai *obat profilaktik*. Karena efek preventif baru efektif setelah tercapai kadar stabil dalam darah, setelah rata-rata menelan 4 tablet, maka perlu dimulai 3 minggu sebelum keberangkatan ke daerah endemik malaria.

Resorpsi lambat dan tidak menentu, rata-rata 87%, PP-nya 98%, plasma- $t_{1/2}$ -nya rata-rata 21 jam. Ekskresi terutama melalui empedu dan feses.

Efek samping pada dosis tinggi berupa gejala neuropsikis, seperti perasaan takut, gelisah, agitasi, depresi, mimpi buruk, sukar tidur dan sukar konsentrasi. Gejala ini terjadi lebih buruk pada 1:10.000 pasien. Gejala disertai pula pusing-pusing, gangguan lambung usus dan anoreksia. Wanita hamil tidak boleh minum obat ini 3 bulan sebelum hamil dan pada trimester pertama.

Dosis: pada *serangan akut* (di atas 15 kg berat badan) dosis tunggal dari 15 mg/kg, maksimal 1 g, bila perlu diulang setelah 1 minggu (saran WHO). *Profilaksis*: 3 minggu sebelum berangkat 1x seminggu 250 mg basa sebelum makan., kemudian 250 mg seminggu sampai 4 minggu setelah pulang. Alternatifnya adalah 250 mg pada hari ke 1, 2, 3 dan 8, lalu 1 tablet seminggu. Pada dosis ini risiko akan efek samping psikis menjadi lebih tinggi.

4. Primakuin (F.I.)

Senyawa 8-aminokinolin (dengan $-NH_2$ pada posisi-8, 1948) merupakan obat satu-satunya yang berkhasiat mematikan **bentuk-EE sekunder** dari *P. vivax* maupun *P. ovale* dan dapat menghasilkan penyembuhan radikal. Zat ini juga aktif terhadap **bentuk-EE primer** dari terutama *P. falciparum*, tetapi kerjanya terlalu lambat sehingga sebaiknya tidak digunakan untuk terapi. Selain itu, bekerja **gametosid** pada semua jenis Plasmodium, sehingga dapat *mencegah penyebaran infeksi dari manusia ke nyamuk*. Primakuin kurang efektif terhadap bentuk darah.

Penggunaannya hanya terbatas pada *follow-up* penanganan serangan akut dengan suatu skizontisida (kinin atau klorokuin), karena aktivitasnya terhadap siklus darah lemah sekali. Untuk penggunaan lama sebagai pencegah kausal terlalu toksik.

Resorpsi di usus baik dan cepat, begitu pula metabolismenya dalam hati. Ekskresinya melalui ginjal dan sebagian besar berupa metabolit. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 3-6 jam. Resistensi dari *P. vivax* sudah terdapat di Asia Tenggara dan Afrika.

Efek samping pada dosis biasa agak ringan, sedangkan pada dosis lebih besar dapat menyebabkan gangguan saluran cerna, nyeri kepala, gangguan penglihatan dan gatal-gatal. Jarang sekali terjadi kerusakan sel-sel darah (hemolisis, leukemia, anemia).

Suatu enzim yang normal terdapat dalam sel darah merah adalah *glukosa-6-fosfat dehidrogenase* (G6PD) yang berfungsi mengatur kadar glutation (GSH), suatu antioksidan alamiah. Obat anti malaria seperti primakuin meningkatkan fragilitas sel darah merah dengan akibat menimbulkan anemia hemolitik parah pada orang yang menderita defisiensi enzim ini.

Dosis: sebagai *penyembuh radikal* 1 x sehari 15 mg basa (= 27 mg difosfat) selama 14 hari atau 1 x seminggu 45 mg selama 6-8 minggu. Sebagai *pencegah penularannya* ke nyamuk: 3 x sehari 7,5 mg basa selama 3 hari.

5. Proguanil: *kloroquanida HCl, Paludrine*

Derivat biguanida ini (1946) adalah *antagonis folat* yang terutama berkhasiat **mematikan bentuk-EE primer** *P. falciparum*, te-

tapi terhadap *P. vivax* tidak begitu aktif. Juga tidak efektif terhadap bentuk-EE sekunder, sehingga tidak dapat menghindari serangan "delayed" dari *P. vivax/ovale*. Sebagai **skizontisida darah** efeknya jauh lebih lemah daripada klorokuin dan kinin, sehingga kurang efektif terhadap serangan akut malaria. Di samping itu **bekerja sebagai gametosida** yaitu merusak gametosit, sehingga di dalam tubuh nyamuk tidak berkembang menjadi sporozoit. Berdasarkan sifat-sifat ini proguanil khusus digunakan sebagai *profilaktik kausal*, terutama untuk daerah di mana tidak terdapat resistensi, seperti Indonesia. Kadangkala proguanil juga digunakan sebagai obat supresif.

Mekanisme kerjanya menghambat aktivitas enzim *dihidrofolat-reduktase*, sehingga parasit tidak dapat mensintesis asam folat yang merupakan unsur mutlak bagi asam nukleinat (RNA/DNA), sehingga pembelahan intinya terhenti.

Resorpsi di usus agak lambat tetapi baik, PP-nya $\pm 75\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya panjang, ± 20 jam. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi **sikloguanil** aktif yang diekskresi bersama zat utuhnya lewat saluran kemih.

Efek samping jarang dan ringan, berupa muntah, nyeri lambung, stomatitis dan anoreksia. Dari semua obat malaria proguanil adalah yang paling tidak toksik. *Resistensi* dapat terjadi untuk semua jenis Plasmodium dan juga terdapat resistensi silang dengan *pirimetamin*, yang juga bersifat antagonis asam folat. Kombinasi kedua obat ini **tidak** diperbolehkan, karena meningkatkan toksisitas masing-masing.

Dosis: sebagai *pencegah kausal* bagi orang yang tidak semi-imun, 2 x sehari 100 mg sesudah makan pada jam yang sama, dimulai 1 minggu sebelum tiba di daerah malaria sampai 4 minggu setelah meninggalkannya.

6. Pirimethamin: Daraprim, *Fansidar

Derivat pirimidin ini memiliki rumus yang berkaitan dengan gugusan biguanida dari proguanil. Sebagai *antagonis folat* kegiatannya lebih kurang sama, tetapi jauh lebih kuat. Berkat **daya gametosidnya** (secara tidak langsung) pirimetamin digunakan juga pada

pemberantasan malaria tersiana dan kwartana di daerah endemik untuk menghentikan penularan melalui nyamuk. Obat ini tidak aktif terhadap gametosit falciparum, maka harus digunakan primakuin.

Penggunaannya terutama sebagai **pencegah kausal** malaria tropika untuk jangka wak-tu singkat. Sebagai zat **supresif** pada semua jenis malaria juga efektif, tetapi sebagai zat kuratif pada serangan akut tidak cocok karena kerjanya terlalu lambat. Kombinasinya dengan suatu skizontisida darah sering kali digunakan, misalnya dengan klorokuin. Kombinasinya dengan proguanil meningkatkan toksisitas, maka harus dihindari.

Resorpsi dari usus lengkap tetapi lambat, begitu pula ekskresinya melalui ginjal dan tinja sebagai metabolit. Zat ini ditimbun dalam berbagai organ, antara lain hati. Plasma- $t_{1/2}$ -nya panjang sekali, lebih kurang 4 hari. PP-nya 87%.

Efek samping pada penggunaan satu kali seminggu hanya ringan. Pada dosis yang lebih besar dapat terjadi gangguan saluran cerna, sedangkan pada penggunaan lama terjadi depresi sumsum tulang dan anemi defisiensi asam folat. Zat ini tidak dapat digunakan sebagai obat tunggal untuk pengobatan maupun profilaksis, karena *tingginya resistensi terhadap P. falciparum*. Karena *bersifat teratogen*, obat ini tidak boleh diminum oleh wanita hamil.

Dosis: sebagai *pencegah kausal* terutama pada malaria tropika dan sebagai obat supresif (untuk orang tidak semi imun) oral 1 kali seminggu 25 mg atau 1 tablet *Fansidar terhadap *P. falciparum* yang resisten untuk klorokuin, sebaiknya maksimal 4 minggu. Penduduk setempat yang sudah semi imun lebih baik jangan diberikan obat ini mengingat bahaya resistensi.

* Fansidar = pirimetamin 25 mg + sulfadoksin 500 mg.

Sulfadoksin adalah suatu sulfonamida kerja panjang yang berdaya *skizontisid darah*, seperti klorokuin. Efek pirimetamin diperkuat oleh sulfadoksin yang juga merintang sintesis asam folat dari PABA, tetapi dengan titik kerja berlainan, atas dasar *prinsip*

“*blokada berturut*”, lihat Bab 8, Sulfonamida, Kotrimoksazol.

Penggunaannya terutama untuk mengobati (dan mencegah) infeksi akibat *P. falciparum*. Obat ini kurang aktif terhadap *P. vivax* dan *P. malariae*, juga terhadap *toksoplasmosis*, yaitu suatu infeksi dengan protozoa *Toxoplasma gondii*.

Farmakokinetik sulfadoksin mirip dengan pirimetamin. Resorpsi di usus baik, plasma $\frac{1}{2}$ -nya lama (4-8 hari) dan ekskresi melalui urin sebagai metabolitnya.

Efek samping tidak sering terjadi, tetapi sebagian orang sangat peka untuk sulfonamida yang dapat menimbulkan reaksi kulit. Misalnya *Sindrom Stevens-Johnson* yang ditandai semacam eritema bernanah ganas dengan demam dan mortalitas tinggi, fotosensitif, demam, penyakit kuning dan agranulositosis. Mengingat efek ini, maka tidak dianjurkan penggunaannya sebagai obat pencegah.

Dosis: sebagai kurativum pada serangan akut malaria di atas 13 tahun: oral dosis tunggal 3 tablet p.c.; anak-anak 9-13 tahun: 2 tablet; 5-8 tahun: 1 tablet dan 1-4 tahun: $\frac{1}{2}$ tablet. Sebagai *pencegah kausal* orang “luar” (di atas 15 th) 1x seminggu 1 tablet; orang semi imun 2-3 tablet setiap 4 minggu. Pada *toksoplasmosis*: 1 x 2 tablet seminggu sampai 4-6 minggu setelah sembuh.

* **Trimetoprim** (*kotrimoksazol*, **Bactrim*) adalah derivat (1961) yang berkhasiat sama dengan pirimetamin, tetapi lebih aktif terhadap bakteri daripada terhadap Plasmodium. Oleh karena itu, obat ini banyak digunakan dalam kombinasi dengan **sulfametoksazol** (= *kotrimoksazol*) sebagai kemoterapeutik bakterisid kuat pada berbagai macam infeksi bakteri, lihat Bab 8, Sulfonamida.

7. Artemeter

Senyawa benzodioxepin ini (1995) adalah derivat semi sintetik dari **artemisinin** yang terkandung dalam tumbuhan kuno China *qinghaosu* (*sweet wormwood*, *Artemisia annua*). [Pelafalan: cinghausu, dalam bah. China berarti: tumbuhan hijau]. Penemuan ini adalah suatu “hadiah” (true gift) berasalkan pengobatan asli China dan merupakan suatu

cerita menakjubkan dari ditemukannya suatu “obat baru” dari “cara pengobatan tua”. *Tu Youyou*, *Nature Medicine*, 2011.

Tumbuhan ini banyak terdapat di China dan Vietnam, juga di Eropa dan AS. Godokan tumbuhan ini sudah sejak abad keempat digunakan di China untuk mengobati wasir dan penyakit demam, termasuk malaria. Tetapi baru pada tahun 1972 zat aktif diisolasi dan ditentukan struktur kimianya.

Kimia. Artemisinin adalah senyawa *sesquiterpenlacton* dengan suatu jembatan peroksida di dalam cincin ke-7, yang diperoleh dari ekstrak eter daun dan kembang *A. annua*. Setelah reduksi sampai derivat dihidro dan lalu dimetilasi terbentuk **artemeter** (hasilnya 60%), sedangkan etilasi menghasilkan **artereter**. **Artesunat** adalah hemisuksinat dari dihidro-artemisinin dengan aktivitas sama.

Khasiat. Berkhasiat **skizontisid** kuat dan sangat cepat terhadap skizont darah dari *P. falciparum* dan *P. vivax*, juga yang multi-resisten. Semua parasit dimatikan dalam waktu 24 jam! Khasiat artemisinin ini berdasarkan 2 langkah; pertama jembatan endoperoksida di dalam molekulnya dibuka, sehingga terbentuk radikal bebas (RB). Pada fase ke-2 parasit dimusnahkan oleh RB dengan jalan mengalkilasi proteinnya. “Penangkap” RB (antioksidansia) seperti *vitamin C*, *E* dan *asetilsistein* mengurangi khasiat anti malarianya. Begitu pula zat-zat yang mengikat besi, karena artemisinin bekerja selektif terhadap Plasmodium dengan jalan aktivasi oleh besi dari hemoglobin darah.

Penggunaan. Sudah lebih dari 20 tahun senyawa ini digunakan secara eksperimental dengan efektif di China Selatan (Hainan), Vietnam, Thailand dan Birma terhadap *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin dan sulfadoksin-pirimethamin. Efek obat ini pada *malaria otak* ternyata sama efektifnya dengan kinin (Vietnam, Gambia). Di China dan Thailand sudah diregistrasi. Guna mengurangi risiko residif yang tinggi, WHO menganjurkan kombinasi (*ACT = artemisinin combination therapy*) dari obat kerja pendek yang unggul dan agak murah ini bersama *meflokuin* dengan kerja lebih panjang untuk efektif memberantas malaria, di samping

menghindari resistensi. Di benua Afrika rata-rata 3000 penderita malaria per hari menggunakan obat ini.

Catatan: dilaporkan bahwa parasit malaria juga mulai resisten (Cambodia) terhadap artemisinin (*New England Journal of Medicine*, 2008;359:2619-20). Oleh karena itu WHO telah melarang penggunaan obat ini sebagai monoterapi ("*Stop the marketing of oral artemisinin monotherapy*") dan menganjurkan penggunaannya dikombinasi dengan obat anti malaria lain.

1. Nature, 2009;460:310-1
2. Dondorp AM, Nosten F, Poravuth Y, et al. Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009; **361**: 455-467.

Terhadap infeksi *P. vivax*, senyawa ini perlu dikombinasi dengan *primaquin*, karena tidak aktif terhadap hipnozoid. Di samping itu diperkirakan berkhasiat **gametosid** sehingga berguna untuk mengurangi transmisi penyakit.

Penggunaan kombinasi dengan **lumefantrin** (*Coartem*) merupakan pengobatan lini pertama yang sangat efektif terhadap malaria di benua Afrika.¹⁸

Tetapi artemisinin jangan digunakan sebagai obat pencegah karena masa paruhnya yang singkat.

Selain daya kerja **anti malarianya**, qinghaosu juga berdaya **anti tumor** dan **memperkuat sistem imun**, mungkin berkat kandungan lain daripada artemisinin.

Kinetik. Dalam hati hampir lengkap diubah menjadi zat aktif *dihidro-artemisinin*. PP-nya ± 77%, plasma- $t_{1/2}$ -nya 1-2 jam, dari metabolitnya ± 4 jam.

Efek samping pada pemakaian oral berupa mual, muntah dan sakit perut, intramuskuler: nyeri di tempat injeksi. Pada dosis tinggi sekali bekerja neurotoksik pada binatang percobaan.

Sediaan dalam bentuk supositoria (10 mg/kg) digunakan bagi penderita (anak-anak) yang tidak dapat menelan, misalnya karena muntah. Resorpsinya cepat dan terutama penting sebagai pertolongan pertama di daerah terpencil yang tidak memiliki fasilitas pengobatan yang memadai.

Dosis: hari pertama oral 1 x sehari 6 tabl dari 50 mg, hari ke 2-5 1 x sehari 100 mg, i.m. hari pertama 300 mg (= 3 ml), hari 2-5 i.m. 100 mg.

Artemisinin: oral hari pertama 25 mg/kg, hari 2-7 12,5 mg/kg.

Artesunat: oral hari pertama 4 mg/kg, hari 2-3 2 mg/kg, hari 4-7 1 mg/kg.

8. Atovaquon: Wellvone, * Malarone

Senyawa naftochinon ini (1994) berkhasiat anti protozoa dengan jalan merintangi sintesis asam nukleinat dan ATP. Efektif terhadap a.l. *Pneumocystis carinii pneumoniae*, *Toxoplasma gondii* dan *P. falciparum*. Digunakan pada pneumonia akibat *Pneumocystis* pada pasien yang tidak dapat minum kotrimoksazol. Mulai tahun 2000 semakin banyak digunakan bersama **proguanil** sebagai **zat skizontisid darah/hati** untuk mencegah dan mengobati malaria tropica yang resisten terhadap obat lain. Untuk profilaksis perlu dimulai 1-2 hari menjelang keberangkatan ke suatu tempat berisiko dan tiap hari selama bermukim di tempat ini. Setelah kembali ke rumah penggunaannya harus diteruskan selama 7 hari (*GnmBull* 2001,35,81; *Ph Wkbl* 2002;137: 1056).

Kinetik. Walaupun bersifat lipofil, BA-nya rendah dan variabel. Makanan berlemak meningkatkan BA dengan faktor 2-3, sampai 23% bagi tablet dan 47% bagi suspensi. PP-nya hampir tuntas (99,9%). Masa paruhnya panjang yaitu 2-3 hari. Setelah mengalami siklus enterohepatik, tanpa dirombak obat diekskresi bersama feses.

Efek samping yang tersering berupa ruam kulit, diare, mual, sakit perut dan kepala, pusing, demam dan sukar tidur.

Dosis: pneumonia 3 x sehari 1 tablet (750 mg) atau 2 x sehari 750 mg suspensi pada waktu makan (yang kaya akan lemak). Malaria tropica akut: 1 x sehari 1000 mg + proguanil 400 mg selama 3 hari, anak 31-40 kg: 1 x sehari 750 + 300 mg, 21-30 kg 1 x sehari 500 + 200 mg, 11-20 kg 1 x sehari 250 + 100 mg proguanil d.c.

Prevensi malaria tropica (bila meflokuin tidak dapat digunakan): dewasa 1 x sehari 1 tablet d.c. Malarone (= atovaquon 250 + proguanil 100 mg) selama maks. 4 minggu.

Anak-anak di bawah 40 kg tidak dianjurkan minum obat ini.

DAFTAR PUSTAKA

18. Sinclair D, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev*, **2009**, CD007483
19. Kain KC, Jong EC. Malaria prevention, 2003.
20. Tehrani R. et al., Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*, **2008**, 23:201-209.
21. Alving AS et al., Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, **1956**,124:484-485.
22. LaDuca JR et al., Aminoquinolines, Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*, 7th ed. **2008**, pp. 2157-2163.
23. Cox-Singh J, et al., Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis*, **2008**, 46-165-171

OBAT-OBAT AMEBIASIS DAN PENYAKIT MENULAR SEKSUAL

A. AMEBIASIS INTESTINALIS

A1. Disentri ameba (amebiasis intestinalis) adalah penyakit infeksi usus yang ditimbulkan oleh *Entamoeba histolytica*, suatu mikroorganisme anaerob bersel tunggal (*protozoa*). Dewasa ini dapat dibedakan 2 jenis spesies, yakni *E. histolytica* yang bersifat patogen dan *E. dispar* yang non patogen dan manusia merupakan tuan rumah (*host*) tunggal dari protozoa ini. Karena kista dari kedua spesies ini identik, maka kadangkala timbul kekeliruan identifikasi mengenai penyebabnya pembawa kista asimtomatik. Untuk membedakan kedua jenis ini dapat dilakukan reaksi diagnostik yang disebut *polymerase chain reaction (PCR)*.

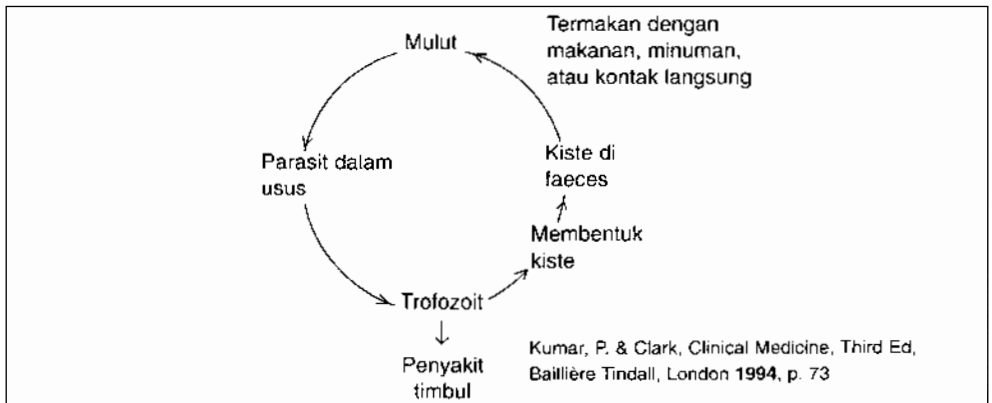
Penyakit ini tersebar di seluruh dunia dan banyak terjadi di negara (sub)tropik dengan tingkat sosio-ekonomi yang rendah dan kondisi higiene yang belum memadai. Bila tidak diobati penyakit dapat menjadi sistemik dan menjalar ke organ-organ lain, khususnya hati. Bentuk serius ini disebut **amebiasis hati**

dan ditandai dengan abses dan/atau radang hati.

Jenis Entamoeba

Entamoeba histolytica memiliki dua bentuk, yaitu *bentuk-minuta* dan *bentuk-histolitika*.

a. Bentuk-minuta (= bentuk-usus): amebiasis intestinalis menularkan penyakit langsung dari orang ke orang (kontak seksual) atau melalui makanan dan air minum (*fecal-oral route*) yang telah terinfeksi kista, yaitu *bentuk inaktif* dari ameba (Lat. *minuta* = kecil). Kista diliputi oleh suatu membran pelindung yang ulet, tahan asam (getah lambung) dan dapat hidup di luar tubuh. Di dalam usus halus kista berkembang menjadi *bentuk aktif*, yakni **trofozoit** yang terutama hidup dalam usus besar dan memperbanyak diri dengan cara pembelahan. *Trofozoit* biasanya hidup di *colon* sebagai *komensal* non-patogen, yakni membentuk kista *tanpa* menimbulkan gejala penyakit. Kemudian kista-kista ini meninggalkan tubuh lewat tinja bersama *trofozoit* yang tak berubah.



Gambar 12-1: Siklus hidup protozoa usus

Kista inilah yang memegang peranan dalam penularan penyakit lebih lanjut bila dibawa ke bahan makanan atau air minum oleh lalat atau tangan manusia yang tidak bersih. Dengan demikian lengkaplah siklus penyebarannya. Banyak orang yang disebut **pembawa kista asimtomatis** menjadi sumber infeksi bagi lingkungannya.

Trofozoit juga dapat berubah menjadi bentuk *patogen* dan dengan bantuan *toksinnya* sendiri serta enzim *proteolitik*, dapat menyerang mukosa usus. Terjadilah luka-luka kecil dan diare. Luka-luka ini sering menimbulkan infeksi sekunder dengan bakteri dan timbulah pemborokan (*ulcerative colitis*). Sering kali amebiasis usus berlangsung juga tanpa diare atau gejala lainnya yang nyata.

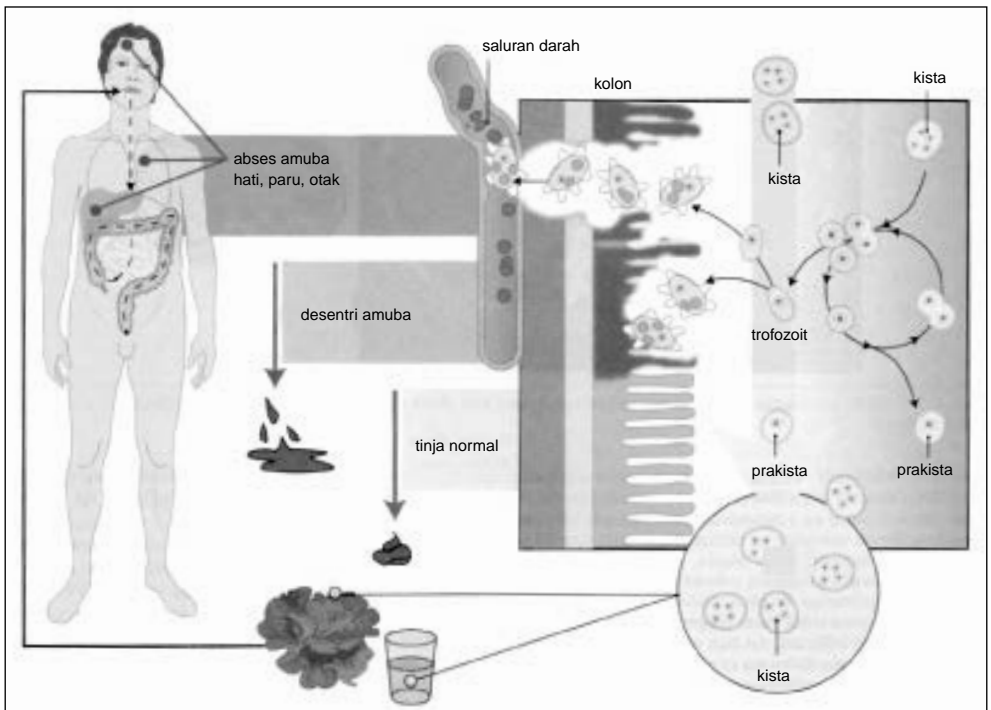
b. Bentuk histolitik (= bentuk jaringan): amebiasis hati. Dalam keadaan tertentu *trofozoit* dapat menembus dinding usus dan mengalami perubahan, yakni tumbuh menjadi kurang lebih dua kali lebih besar. *Trofozoit* besar ini menjalar melalui *vena porta* ke organ-

organ lain, a.l. jantung, paru-paru dan otak, khususnya hati. Di sini *trofozoit* hidup dari eritrosit dan sel-sel jaringan yang dilarutkan olehnya melalui *fagositosis*. Karena itu disebut juga *bentuk jaringan* (Yun: *histos* = jaringan, *lisis* = melarutkan). Akibatnya ialah *nekrosis* (jaringan mati), abses intra-hepatik dan reaksi radang yang dapat merusak hati (a.l. *hepatitis*). Penyakit ini sangat serius dan melalui diafragma dapat menjalar ke paru-paru dan menimbulkan abses amoebik di bagian kanan bawah paru-paru. Bila tidak segera diobati sering kali berakibat fatal. Bentuk-jaringan tidak dapat membentuk kista.

Gejalanya

Masa inkubasi penyakit ini berkisar antara beberapa hari dan beberapa bulan sampai satu tahun.

- **Amebiasis usus (disentery ameba)** yang akut memperlihatkan gejalanya yang menyerupai disentri basiler (*Shigellosis*). Awal infeksi ditandai oleh diare akut yang



Gambar 12-1a: Siklus Entamoeba histolytica.

ringan dan berselang-seling (*intermittent*), biasanya berlanjut dengan diare yang mengandung lendir dan darah, kejang-kejang, nyeri perut serta mulas pada hajat (*tenesmus*). Gejala lainnya berupa sakit kepala, mual dan anoreksia.

- **Amebiasis hati** gejalanya demam tinggi, mual, muntah-muntah dan nyeri di daerah hati yang memancar ke punggung atau bahu, juga pembesaran hati (*hepatomegalia*) tetapi dalam kebanyakan kasus tidak terjadi diare.

Komplikasi jarang terjadi tetapi dapat menimbulkan a.l. perforasi dinding kolon, peritonitis dan perdarahan. Komplikasi juga dapat menimbulkan jaringan granulasi fibrosis, biasanya di *coecum* dan bagian *rectosigmoid*, yang disebut *amoeboma*. Kasus ini terjadi pada kira-kira 10% penderita yang dapat menimbulkan perdarahan, obstruksi dan kadang-kadang terdiagnosis keliru sebagai karsinoma (kanker).

Makanan atau minuman yang tercemar kista melalui mulut masuk ke dalam tubuh dan berkembang menjadi trofozoit dalam usus, dan hidup sebagai bentuk minuta dalam rongga usus, yang selanjutnya menjadi kista dalam kolon yang dikeluarkan melalui feses. Bentuk minuta dapat menembus dinding usus dan melalui darah mencapai organ-organ yang menimbulkan abses amuba. Disentri amuba diakibatkan oleh invasi dan peradangan dinding usus.

Ref.: Ned Tijdschr Geneeskde 2004, sept;148 (37)

Diagnosis

Diagnosis amebiasis dilakukan melalui pemeriksaan mikroskopis dari kerokan (*scrapings*) rektal atau feses terhadap trofozoit atau kista. Tetapi perlu berhati-hati untuk membedakannya dari ameba non-patogen atau dari sel darah putih. Karena gejala tersebut di atas tidak selalu tampak dengan jelas, maka penyakit agak sukar dikenali. Sering kali juga orang keliru dengan tukak usus atau radang kantung empedu. Pada *amebiasis paru* parasit dapat dideteksi dari sputum.

Pencegahan

Penyakit ini sukar dibasmi karena banyaknya pembawa kista tanpa gejala. Yang terpenting adalah peningkatan higiene perorangan dan pengadaan air bersih. Kista dapat dimusnahkan dengan memasak air sekurang-kurangnya 10 menit, sedangkan pemurnian air melalui *klorinasi* diragukan efektivitasnya.

Penggolongan Obat

Obat antiprotozoa pada umumnya digunakan untuk infeksi oleh *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* dan *Pneumocystis carinii*, walaupun batasan spesifitasnya tidak tajam. Beberapa dari obat-obat ini dapat digunakan sekaligus terhadap beberapa protozoa tersebut di atas.

Obat amebiasis dapat dibagi dalam dua kelompok besar, yaitu *zat amebisida kontak* dan *zat amebisida jaringan*.

1. Obat amebisida kontak berdaya mematikan dengan jalan kontak langsung bentuk minuta dalam rongga usus, tetapi tidak di dalam hati. Obat-obat ini terdiri dari beberapa senyawa kimia, yakni:

a. **senyawa nitro-imidazol:** *metronidazol* dan *tinidazol*. Obat ini juga aktif terhadap bentuk jaringan dan dapat dianggap **obat amebisida umum**. Karena senyawa imidazol ini diserap dengan baik di usus halus, maka efeknya terhadap kista di dalam rongga usus kurang efektif.

Di samping itu senyawa-senyawa ini juga berkhasiat terhadap protozoa lain, misalnya *Trichomonas vaginalis* dan *Giardia lamblia*. Obat-obat ini juga digunakan bagi penderita *E. histolytica* tanpa gejala (*asimptomatik*).

b. **antibiotika:** *tetrasiklin*, *eritromisin* dan *azitromisin*. Kerjanya tidak langsung tetapi melalui pemusnahan bakteri usus sehingga ameba tidak dapat hidup. Obat yang bekerja langsung terhadap kista belum ada.

2. Obat amebisid jaringan berkhasiat terhadap bentuk histolitik di dinding usus dan jaringan lain, yaitu *zat-zat nitro-imidazol*,

(*dehidro*)emetin dan klorokuin. Pilihan pertama adalah nitro-imidazol, karena juga aktif terhadap ameba bentuk usus. Emetin mematikan parasit di semua jaringan tubuh, tetapi jarang digunakan lagi karena kardiotosisitasnya. Derivat dehidronya yang kurang toksis masih digunakan parenteral di daerah endemik.

Pengobatan

1. **Disentri ameba** akut atau kronis pertamanya diobati dengan *metronidazol* (atau derivatnya), yang aktif terhadap semua bentuk *Entamoeba*. Guna menghindari kambuhnya penyakit maka terapi perlu dilanjutkan dengan suatu amebisid kontak untuk membasmi seluruh kista dalam rongga usus. Untuk tujuan ini digunakan **diloksanida furoat** (*Furamide*).

Hilangnya gejala tidak berarti bahwa penyakit sudah sembuh dengan tuntas. Penyakit dikatakan sembuh total bila tinja tidak mengandung ameba lagi selama 6 bulan.

Pemberian serentak tetrasiklin atau antibiotika lain dianjurkan pada keadaan parah yang disertai infeksi sekunder oleh bakteri akibat pengobatan terlantar atau kondisi tubuh menurun.

2. **Amebiasis hati dan abses hati.** Pengobatan juga dimulai dengan satu dosis *metronidazol*, bila perlu bersama *klorokuin* yang sekarang jarang digunakan lagi. Akhirnya perlu juga diberikan dosis dengan suatu amebisid kontak (diloksanida furoat) untuk mematikan bentuk minuta yang tersisa dan menghindarkan residif.

3. **Karier kista tanpa gejala** juga mutlak harus diobati, karena merupakan sumber infeksi potensial bagi orang lain maupun bagi dirinya sendiri, karena setiap waktu penyakit dapat menjadi akut lagi. Hal ini terutama penting sekali bila karier kista tersebut bekerja dengan bahan makanan dan kurang memperhatikan dasar-dasar hygiene. Pengobatan yang efektif dapat dilakukan dengan *diloksanida* (atau klio-kinol) hingga tinja bebas dari kista.

Di bawah ini diberikan rangkuman obat-obat amebiasis dengan khasiatnya terhadap bentuk minuta dan bentuk histolitika.

A2. Giardiasis

Giardia lamblia/intestinalis adalah protozoa dengan benang cambuk (flagelat) dan seperti *Entamoeba histolytica* dapat menimbulkan infeksi melalui air atau makanan yang tercemar kista. Kista dalam usus halus segera memperbanyak diri dan hidup di mukosa, hanya jarang menembusnya. Kebanyakan infeksi tidak menimbulkan gejala, misalnya mual, diare, sakit perut, kembung dan malabsorpsi dari bahan makanan a.l. lemak. Giardiasis banyak ditemukan di daerah tropik dan pada wisatawan yang merupakan salah satu penyebab *traveller's diarrhea*. Untuk pengobatan giardiasis dapat digunakan 2 g **metronidazol** sebagai dosis oral tunggal selama 3 hari berturut-turut. Juga dapat digunakan **tinidazol**.

A3. Trichomonas

Lihat dibawah B1

Tabel 12-1: Khasiat beberapa obat amebisida terhadap *Entamoeba histolytica*

| | Bentuk-minuta (disentri usus) | | Bentuk- histolitika (amebiasis hati) |
|-----------------------|----------------------------------|-------|--|
| | Trofozoit | Kiste | |
| emetin | ++ | - | +++ |
| klorokuin | - | - | +++ |
| metronidazol & deriv. | ++ | ++ | +++ |
| diloksanida & deriv. | +++ | +++ | - |

B. PENYAKIT MENULAR SEKSUAL (PMS)

Penyakit Menular Seksual adalah sama tuannya dengan peradaban manusia.

Pada dasawarsa terakhir jumlah penyakit/infeksi menular seksual [(*Sexually Transmitted Disease* (STD))] telah meningkat secara eksplosif di seluruh dunia. Hal ini disebabkan oleh sikap yang lebih terbuka dan terus terang terhadap seks, yang telah dimulai sekitar tahun tujuh puluhan di abad yang lampau. Pada *revolusi seksual* ini segala sesuatu yang sebelumnya merupakan tabu bagi masyarakat umum tiba-tiba diperbolehkan oleh kelompok-kelompok pembaru masyarakat. Walau-pun banyak orang tetap tidak dapat menyetujui penyimpangan norma-norma yang dapat diterima masyarakat pada umumnya, lambat laun sikap keterbukaan terhadap seks tidak dapat dihentikan lagi dan merambah ke semua lapisan masyarakat. Dampaknya adalah hubungan seksual tidak aman, perilaku berganti-ganti pasangan seksual, terutama antar sesama jenis mengakibatkan meningkatnya **penyakit menular seksual (PMS)** dengan pesat. Munculnya penyakit AIDS pada awal tahun delapan puluhan, yang semula selalu bersifat fatal, tidak dapat menghentikan perkembangan ini.

Catatan: Di tahun 1997 pada Kongres IUVDT (*International Union of Venereal Diseases and Treponematosis*) di Australia, istilah PMS diubah menjadi IMS (Infeksi Menular Seksual), oleh karena semua penyakit yang termasuk dalam kelompok tersebut merupakan penyakit infeksi (Djajakusumah, 2008).

Tetapi dalam bab ini kami akan tetap menggunakan istilah PMS untuk kelompok penyakit ini.

Penularan

Di samping kontak seksual langsung dengan penderita yang sudah terinfeksi, sering kali terdapat juga beberapa cara penularan lain, yaitu lewat darah, sebagai berikut.

- a. Pada kegiatan merajah (tato) dan tindak dengan alat kurang higienis

- b. Alat suntik (antar pemakai narkoba) yang terinfeksi (lebih dari 51% kasus sejak tahun 2001)
- c. Ibu hamil kepada bayinya (HIV, hepatitis B/C, herpes simplex, gonore, sifilis)
- d. Selama proses melahirkan bayi
- e. Transfusi darah yang terinfeksi

PMS tidak dapat ditularkan melalui kontak dengan gelas bekas penderita, batuk atau sengatan serangga, juga tidak karena WC bekas digunakan penderita HIV.

Gejala PMS

PMS tidak selalu menunjukkan gejala (simtomatik) baik pada pria maupun wanita, walaupun penderita dapat menularkan penyakitnya pada orang lain. Pada beberapa PMS gejala atau tanda-tanda terinfeksi baru muncul setelah berminggu-minggu, berbulan-bulan bahkan sampai bertahun-tahun.

PMS sebaiknya ditangani sedini mungkin agar dapat disembuhkan dengan tuntas. Bila tidak, penyakit dapat berlangsung terus tanpa keluhan, menjadi sangat parah dan tak dapat disembuhkan lagi.

Gejala-gejala yang dapat mengarah ke suatu PMS, tetapi yang juga dapat diakibatkan oleh penyakit lain, adalah sebagai berikut:

- a. getah (*sekret*) dari penis, vagina, atau anus, yang pada wanita jumlahnya bertambah, berwarna lain (kuning, hijau) atau berbau
- b. rasa terbakar, iritasi, atau nyeri selama atau sesudah berkemih atau sesudah bersenggama
- c. tukak-tukak, gelembung-gelembung kecil, atau kutil pada alat kelamin dan sekitar mulut penderita
- d. kelenjar bengkak atau nyeri perut bagian bawah
- e. nyeri pada buah zakar
- f. nyeri sewaktu berhubungan badan atau pendarahan abnormal pada wanita.

PMS yang paling sering terjadi

Di bawah ini diberikan rangkuman beberapa penyebab **penyakit menular seksual (PMS)** yang dewasa ini paling banyak terdapat di seluruh dunia.

- A. Protozoa: *Trichomonas*
- B. Ragi: *Candida*
- C. Virus: *herpes simplex virus*, *human papilloma virus*, *virus Hepatitis B/C* dan *HIV*
- D. Kuman: *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoea* dan *Treponema pallidum*

Kebanyakan PMS ini dapat disembuhkan bila dikenali dan diobati pada fasa dini. Dalam semua kasus pasangan penderita juga perlu ditangani supaya infeksi tidak menular lebih lanjut.

Pada bab ini akan dibahas hanya infeksi akibat *Trichomonas* dan kuman *Chlamydia trachomatis*, berikut penyakit gonore dan sifilis. PMS lainnya telah dibahas di Bab 6, Antimikotika dan Bab 7, Virusstatika.

Insidensi/epidemiologi

Pekerja Seks Komersial (PSK) yang dijangkiti PMS dari tahun ke tahun meningkat. Estimasi tahun 2006 menunjukkan jumlah Pekerja Seks Komersial sebesar 221.000 orang dan pelanggan 3.160.000 orang memiliki prevalensi PMS sangat tinggi di wilayah Bandung yaitu antara lain gonore 37,4%, klamidia 34,5% dan sifilis 25,2%; besaran angka-angka ini hampir sama untuk kota Jakarta (*Adhitama, 2008*).

Karena para PSK cenderung bertukar pasangan seks, maka risiko penularan PMS pada kelompok masyarakat ini sangat besar.

Penyakit PMS membuat individu rentan terhadap infeksi HIV. Komisi Penanggulangan AIDS Nasional mengemukakan bahwa pengidap HIV/AIDS di Indonesia sebagian besar ditemukan diantara Pekerja Seks Komersial yang jumlahnya diperkirakan berkisar 190.000-270.000 orang.

Di seluruh dunia diperkirakan bahwa sekitar 35 juta orang terinfeksi HIV yang 70% terdapat di Afrika, khususnya di daerah Selatan dari gurun Sahara dan 5% terdiri dari orang dewasa. Infeksi kronis yang untuk waktu lama tidak diobati atau tidak dikenali pada waktunya, di samping menurunnya jumlah sel CD4+ lebih rendah dari 200 juta/L, akan selalu menjurus ke penyakit-penyakit oportunistik sangat serius dan fatal.

Perlu diwaspadai bahwa memakan waktu sekitar 6-10 tahun sebelum gejala klinis dari

infeksi-HIV timbul, bahkan dapat lebih lama dari 15 tahun ("long-term progressors").

Ref.: World Health Organization. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2011.

B1. Trichomoniasis

Trichomonas vaginalis adalah protozoa ber-ekor yang bermukim di saluran genital manusia yang terinfeksi, khususnya di uretra dan vagina. Infeksi terutama terjadi akibat kontak seksual. Bayi (perinatal) dapat tertular pada saat dilahirkan oleh ibu yang terinfeksi. Sering kali infeksi berlangsung tanpa gejala atau hanya ringan. Infeksi pada pria umumnya berlangsung tanpa gejala, walaupun kadangkala terjadi radang saluran kemih (*urethritis*). Pada wanita gangguan ini menyebabkan radang vagina (*vaginitis*) dengan sekret kuning kehijauan yang berbusa dan berbau busuk (keputihan), gatal-gatal dan sukar berkemih. Penyebab lain dari vaginitis adalah ragi *Candida albicans* (lihat Bab 6, Antimikotika).

Pengobatan

Obat pilihan pertama adalah **metronidazol** dengan dosis oral tunggal 2 g sewaktu sarapan pagi, atau juga 2 x sehari 500 mg selama 7 hari. Pasangannya juga perlu menjalani pengobatan ini, ditambah obat yang efektif terhadap radang kandung kemih (*cystitis*) dan *urethritis* yang turut dideritanya. Bila terdapat resistensi terhadap metronidazol, dapat diberikan derivatnya **tinidazol** (*Tindamax*). Pada infeksi ekstrasvaginal dapat digunakan secara topikal krem **klotrimazol**.

Wanita hamil tidak boleh diberikan obat-obat ini selama trimester pertama dan sewaktu laktasi karena obat dikeluarkan melalui ASI dan menyebabkan rasa logam pada air susu.

B2. Kutil kelamin (jengger ayam)

Kutil kelamin diakibatkan oleh *Human papilloma Virus* (papilloma = bintil/kutil) dan sebetulnya tidak berbahaya, hanya menyusahkan dan menjengkelkan. Sebuah tipe tertentu dari virus ini adalah pembangkit kanker leher-rahim pada wanita, untuk ini sejak beberapa tahun terakhir tersedia vak-

sin profilaktik (2006, *Gardasil*). Selain secara seksual, infeksi juga dapat ditularkan melalui jari-jari atau handuk seorang penderita. Infeksi kebanyakan berlangsung tanpa gejala, tetapi pembawa virus bisa menularkannya pada orang lain. Berhubung bentuknya yang terkadang menyerupai bunga kol atau jengger ayam, awam menyebutnya sebagai penyakit kelamin jengger ayam atau dalam istilah kedokteran *Condyloma acuminata*.

Masa inkubasinya antara beberapa minggu sampai berbulan-bulan setelah kontak dengan virus tipe mukosa yaitu yang menyerang selaput lendir. Pada wanita, kutil terutama terdapat di atau sekitar labia, liang vagina dan dubur, pada pria sekitar ujung penis, testis dan juga dubur. Gejalanya adalah gatal-gatal, nyeri dan rasa terbakar pada waktu berkemih. Tipe mukosa ini juga disebut HPV genital, karena terutama terdapat di daerah sekitar alat kelamin luar dan liang dubur.

Pengobatan. Terhadap kutil yang berbentuk seperti kembang kol ini dahulu digunakan damar (larutan 25% dalam alkohol) yang diperoleh dari akar tanaman *Podophyllum peltatum* yang a.l. mengandung zat antimitotik **podophyllotoxin**. Lihat Bab 14, Sitostatika.

Obat terbaru untuk Condyloma acuminata (genital dan peri-anal) adalah krem **imikuiomod** (*Aldara*, krem 5%), suatu imunomodulator. Digunakan lokal 3 kali seminggu selama maksimal 16 minggu. Untuk sebagian kecil sekali diabsorpsi melalui kulit dan diekskresi lewat urin. Efek samping: gatal dan nyeri setempat, eritema, sakit kepala dan mual.

Dalam kebanyakan kasus, kutil kelamin sembuh dengan spontan tanpa diberi obat, tetapi kadangkala baru hilang setelah bertahun-tahun. Dokter dapat membekukan kutil dengan zat nitrogen cair, atau bila berbentuk untaian dokter memotongnya setelah dimatiraskan. Sebaiknya orang dengan kutil genital diperiksa juga infeksi PMS lain.

B3. Klamidia

Chlamydia trachomatis adalah bakteri yang tersering menyebabkan PMS pada selaput lendir alat kelamin dan anus. Infeksi terjadi

melalui kontak seksual dan kontak langsung dari mukosa, sering kali terkombinasi dengan PMS lain. Sering kali, masing-masing 50% sampai 80% dari kasus pria dan wanita, infeksi berlangsung asimtomatis (tanpa gejala) dan tidak diobati, sehingga penyakit menjalar dengan mengakibatkan pelengketan dan parut-parut di alat reproduksi dengan efek penderita dapat menjadi mandul.

Gejala pada pria berupa perasaan terbakar ketika berkemih, nyeri dan demam, radang saluran kemih (*urethritis*), disuria dengan mengeluarkan nanah dari uretra dan frekuensi berkemih menjadi lebih sering, juga radang buah zakar.

Pada wanita berupa urgensi (keinginan) berkemih yang lebih sering, rasa nyeri ketika berkemih, sekresi vagina berlebihan dan perdarahan, nyeri di perut bagian bawah, kadangkala infeksi mencapai rahim dan saluran telur dengan akibat radang saluran telur (*salpingitis*). Juga dapat mengakibatkan radang selaput mata (*conjunctivitis*) dan *pneumonia*.

Kuman ini menyebabkan sekitar 50% infeksi uretra pada laki-laki yang bukan oleh gonore dan pada wanita infeksi leher rahim (serviks) yang juga bukan disebabkan oleh gonore.

Diagnosis dapat ditegakkan melalui pembiakan kuman dari urin atau lebih pasti dari *apus endoservikal*.

Pengobatan: **azitromisin** dosis tunggal 2 tablet dari 500 mg. Juga dapat diberikan **eritromisin** 1x sehari 500 mg selama 7 hari atau **doksisisiklin** 2x sehari 100 mg selama 7 hari. Keberatan dari jangka waktu pengobatan selama 1 minggu menurunkan kesetiaan terapi.

Pasangan seksualnya juga perlu diobati.

B4. Gonore (kencing nanah)

Penyebab penyakit ini ditemukan oleh Albert Neisser (1855-1916) yang menggambarkannya sebagai pasangan mikrokoki yang membentuk angka 8, ialah *Neisseria gonorrhoeae*, yang di tahun 1933 diberi nama resmi sesuai nama penemunya.

Gonokok adalah suatu diplokok Gram negatif yang dapat menginfeksi selaput lendir saluran urogenital, poros usus, mulut dan mata. Bakteri sangat peka terhadap hawa ke-

ring. Infeksi terutama berlangsung dan disebarkan lewat kontak seksual, tetapi bisa terjadi asimtomatik (10-50% pada masing-masing pria dan wanita) dan sering kali menyebabkan kemandulan.

Masa inkubasi 2-14 hari, gejala muncul setelah 2-5 hari. Pada pria berupa uretritis, disuria dan getah bermanah. Pada wanita timbul getah vaginal berlebihan, nyeri pinggul (*pelvis*) dan perdarahan, pada tahap lebih lanjut bisa tersebar pada sendi (artritis). Bayi yang dilahirkan ibu terinfeksi sering kali terpapar conjunctivitis, maka diberikan tetes mata dengan antibiotika.

Diagnosis dapat dilakukan secara mikroskopis dari persemaian sampel getah atau urin.

Pengobatan.

Pilihan pertama adalah seftriakson (*Rocephin*) 1dd 500 mg i.m.

Per oral dapat digunakan dosis tunggal **amoksisilin 3 g + probenesid 1 g.**

Terhadap siprofloksasin terdapat resistensi yg meningkat (37% di tahun 2011).



A.L.S. Neisser (1855-1916)
Discoverer of *N. gonorrhoeae*

B5. Sifilis (lues; raja singa)

"One night with Venus and a lifetime with Mercury."

Joseph Gruenpeck, on syphilis, 1503 (*"Semalam dengan dewi cinta dan seumur hidup dengan merkuri"*)



Paul Ehrlich (1854-1915)

Treponema pallidum, penyebab sifilis yang ditemukan oleh Fritz Schaudinn (1871-1906) dan Erich Hoffmann (1868-1959), adalah spiroketa (berbentuk spiral) yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui selaput lendir (misalnya di vagina atau mulut) via kontak seksual. Membelah sangat lambat setelah 30 jam dan pada tahap lanjut lebih lambat lagi. *Masa inkubasinya* berkisar antara 10-90 hari.

Pada awal abad ke-16 senyawa **merkuri** (lihat kutipan di atas) merupakan obat universal terhadap sifilis di Eropa, walaupun kurang efektif.

Di tahun 1909 Paul Ehrlich (1854-1915) bersama pembantunya Sahachiro Hata (1873-1938) menemukan (1910) obat antimikroba pertama, yang diberi nama Salvarsan dan ternyata sangat efektif terhadap *Treponema pallidum* tanpa merugikan sel-sel sehat. Berhubung dengan toksisitasnya kemudian Salvarsan dimodifikasi dan dinamakan Neosalvarsan.

Setelah Perang Dunia Pertama penyakit sifilis baru dapat diterapi secara efektif dengan ditemukannya penisilin oleh Alexander Fleming (1881-1955) pada tahun 1929. Untuk penemuannya Fleming dianugerahkan hadiah Nobel di tahun 1945.

Dewasa ini sifilis dapat disembuhkan dengan baik, tetapi bila tidak diobati dapat menyerang banyak organ lain dan berakhir fatal.

Gejalanya. Pada **fase primer** timbul suatu ulkus (*chancre* keras) di penis atau vulva/vagina tanpa nyeri yang sembuh spontan dalam waktu 2-3 minggu.

Fase sekunder sesudah 4-10 minggu ditandai dengan demam, sakit tenggorok dan sendi, ruam kulit berwarna cokelat merah dengan bintil-bintil, radang mukosa genital dan oral, juga gejala neurologi. Sekitar 50% pasien menderita pembesaran kelenjar getah bening di seluruh tubuhnya dan sekitar 10% menderita peradangan mata.

Fase Laten. Setelah penderita sembuh dari fase sekunder, penyakit akan memasuki fase laten tanpa gejala sama sekali. Fase ini bisa berlangsung bertahun-tahun atau berpuluh-puluh tahun atau bahkan sepanjang hidup penderita. Pada awal fase laten kadang-kadang luka yang infeksius timbul kembali.

Akhirnya **fase ketiga** yang bervariasi dari ringan sampai sangat parah, bercirikan gangguan jantung (sifilis kardiovaskuler), kelumpuhan umum dan *tabes dorsalis* (kerusakan sumsum tulang belakang).

Diagnosis

1. Tes penyaringan antibodi (mudah dan tidak mahal): yang dinamakan **VDRL** (*venereal disease research laboratory*) atau **RPR** (*rapid plasma reagin*).
2. Tes serologis (*tes cardioliipin*) dengan **mikroskop medan gelap** (*dark-field microscope*) untuk memperkuat hasil tes penyaringan yang positif.

Sebaiknya penderita diperiksa juga terhadap PMS lain.

Kit untuk pemeriksaan sendiri (*self tests*) dapat dibeli di beberapa apotik.

Pengobatan. Pada kedua fasa awal digunakan dosis tunggal kerja panjang **benzatin-penisilin G 2,4 juta E** (*Penidural*) terbagi injeksi pada kedua bokong selama minimal 7 hari. Penderita perlu dimonitor selama 2-3 tahun.

MONOGRAFI

1. Emetin (F.I.)

Alkaloid ini terdapat dalam akar tumbuhan *Psychotria ipecacuanha* ("Brazil root") dan

berkhasiat sebagai amebisid sistemik, terutama terhadap bentuk histolitika. Emetin kurang aktif terhadap bentuk minuta, walaupun sangat efektif untuk meredakan gejala parah akut dari amebiasis usus maupun amebiasis hati. **Dehidroemetin** memiliki sifat farmakologi yang sama tetapi kurang toksik dibanding emetin. Setelah *metronidazol* yang memiliki khasiat lebih luas dan kardiotoksisitas lebih ringan, dipasarkan pertama kali sekitar tahun 1960, penggunaan emetin dan dehidroemetin sebagai obat amebiasis hati sudah sangat berkurang, kecuali bila terdapat kontraindikasi terhadap penggunaan *metronidazol*. Kini emetin praktis tidak digunakan lagi. Untuk data lebih lanjut, lihat Edisi 4, p. 207.

2. Klorokuin (F.I.): *Nivaquine, Resochin, Avloclor.*

Senyawa 4-aminokinolin ini selain berkhasiat anti malaria dan anti radang (lihat Bab 11, Obat Malaria dan Bab 21, Analgetika antiradang) juga berkhasiat amebisid terhadap bentuk jaringan (*amebiasis hati*). Kerjanya kurang kuat, sehingga biasanya hanya digunakan dalam kombinasi dengan *metronidazol* atau bila pengobatan dengan *metronidazol* tidak efektif atau terdapat kontraindikasi terhadap penggunaannya. Tidak efektif terhadap bentuk minuta dalam kolon, karena kadar pada dinding usus jauh lebih rendah daripada di hati, juga karena resorpsinya di usus cepat dan praktis lengkap. Klorokuin berakumulasi di dalam hati sampai konsentrasi yang sangat tinggi (beberapa ratus kali lebih tinggi daripada kadar dalam plasma), sehingga sangat efektif terhadap *abses hati* dan *amebiasis hati*. Lewat pengobatan beberapa hari saja, gejala amebiasis hati sudah hilang. Pengobatan dengan klorokuin perlu disusul dengan *diloksanida*.

Efek samping jarang terjadi dan biasanya berupa sakit kepala, gatal-gatal, gangguan saluran cerna ringan (diare) dan gangguan akomodasi. Selain di dalam hati, klorokuin juga ditimbun di ginjal dan mata, sehingga pada terapi jangka panjang perlu diadakan pemeriksaan mata setiap 3 sampai 6 bulan.

Anak-anak sangat peka terhadap senyawa 4-amino-kinolin sehingga pemakaiannya pa-

da anak-anak berusia 1-3 tahun perlu sangat hati-hati. Lihat selanjutnya Bab 11, Obat-Obat Malaria.

Dosis: pada amebiasis hati 2 kali sehari 300 mg basa untuk 2 hari, kemudian 1 kali sehari 300 mg selama 2-3 minggu. Anak-anak: 10 mg/kg sehari selama 2-3 hari, maks. 300 mg/hari.

- Klorokuin difosfat (*Resochin, Avoclor*) 250 mg = 150 mg basa
- Klorokuin sulfat (*Nivaquin*) 137 mg = 100 mg basa

3. Metronidazol: *Flagyl, *Flagystatin, *Rodogyl.*

Senyawa nitro-imidazol ini (1960) memiliki spektrum anti protozoa dan antibakterial yang luas. Berkhasiat kuat terhadap semua bentuk *Entamoeba* (a.l. *E. histolytica*), juga terhadap **protozoa patogen anaerob** lainnya, seperti *Trichomonas* dan *Giardia*. Obat ini juga aktif terhadap semua **kokus dan basil anaerob Gram positif dan Gram negatif, tetapi tidak aktif terhadap kuman aerob**. Metronidazol berkhasiat **amebisid jaringan kuat dan amebisid kontak lemah**, karena resorpsinya di usus yang cepat, sehingga kadar dalam rongga usus tidak sempat mencapai kadar terapeutik tinggi.

Mekanisme kerja. Gugus nitro pada C5 dalam struktur kimia metronidazol adalah yang esensial bagi daya kerjanya. Metronidazol adalah suatu zat yang baru aktif (*prodrug*) setelah dalam organisme/bakteri gugusan nitro direduksi oleh enzim dan membentuk zat-zat-antara yang menghalangi sintesis DNA dan/atau merusak DNA, sehingga sintesis asam nukleinat terganggu. **Efek mutagen** diperkirakan juga berdasarkan mekanisme ini. Toksisitasnya juga lebih ringan dibandingkan emetin.

Penggunaan obat ini merupakan pilihan pertama untuk amebiasis hati. Pada *infeksi Helicobacter pylori* (tukak usus duabelas jari) digunakan sebagai pengobatan tripel/kuadrupel bersama 2 atau 3 obat lain (*bismut oksida, omeprazol, amoksisilin*). Kombinasi *multi-drug* ini diperlukan karena cepatnya timbul resistensi dari *Helicobacter* terhadap metronidazol.

Metronidazol terdapat dalam sediaan oral, intravena, intravaginal dan topikal.

Resorpsinya di usus baik sekali dengan BA 80%. PP-nya hanya $\pm 11\%$ dan plasma- $t_{1/2}$ -nya 8 jam. Daya penetrasi ke jaringan dan cairan tubuh baik, termasuk ludah, air susu ibu, sperma, sekret vagina dan juga ke cairan serebro spinal (CCS) kecuali plasenta. *Ekskresinya* cepat melalui empedu (*siklus enterohepatik*).

Efek samping ringan dan berupa gangguan saluran cerna, mual, mulut kering dan rasa logam, sakit kepala, rash kulit dan ada kalanya leukopenia. Pengobatan harus dihentikan bila timbul hilang rasa pada kaki/tangan. Air kemih dapat menjadi cokelat kemerahan yang disebabkan oleh zat warna yang terbentuk. Selama terapi **tidak boleh minum alkohol** karena dapat menimbulkan *efek disulfiram (efek Antabus)*, yaitu *intoksikasi asetaldehida* dengan vasodilatasi perifer, muka merah, jantung berdebar-debar dan nyeri kepala. Penelitian pada tikus dan dosis tinggi pada manusia, obat ini ternyata bersifat *mutagen* dan *karsinogen*, yakni menimbulkan kanker pada paru-paru dan buah dada. Oleh karena ini metronidazol tidak dianjurkan penggunaannya untuk gangguan ringan seperti vaginitis, karena tersedianya obat-obat lain yang juga efektif.

Metronidazol juga tidak boleh digunakan *selama kehamilan trivulan pertama* dan *selama laktasi*.

Dosis: pada amebiasis 3 x sehari 750 mg (= 3 tablet senyawa benzoat) selama 5-10 hari, atau 1x sehari 2,5 g selama 2-5 hari; anak-anak 30-50 mg/kg/hari dalam 3 dosis selama 5-10 hari. Pada keadaan parah dapat dikombinasi dengan *klorokuin* atau *tetrasiklin* 4 x sehari 250-500 mg.

Pada *trichomoniasis* oral sekaligus 2 g sebagai dosis tunggal, bila tidak efektif (karena sering timbul resistensi) atau ada residif, terapi diulang dengan pemberian 2 x sehari 500 mg selama 7 hari. Tablet vaginal dari 500 mg malam hari selama 10 hari dapat membantu keberhasilan pengobatan. Bila perlu kur dapat diulang setelah 4-6 minggu. Untuk mencegah reinfeksi, pasangan prianya juga harus diobati. Keberhasilannya melebihi 90% terhadap infeksi *trichomonas* pada pria maupun wanita.

Pada *giardiasis (lamblia)*: 1 x sehari 2 g untuk 3 hari atau 3 x sehari 250 mg selama 5-7 hari; anak-anak sampai 10 tahun: sehari 20 mg/kg berat badan dibagi dalam 2-3 dosis selama 7 hari.

• **Tinidazol** (*Fasigyn, Flatin*). Derivat ini juga memiliki khasiat antiprotozoa yang luas dengan sifat lipofil yang lebih besar dibandingkan derivat-derivat nitroimidazol lainnya. Berkhasiat lebih lama daripada metronidazol dengan efek samping yang sangat ringan. Merupakan pengobatan lini pertama terhadap giardiasis.

Dosis pada amebiasis: sekaligus 4 tablet 500 mg selama 3 hari, pada trichomoniasis dan giardiasis: dosis tunggal 4 tablet sudah mencukupi.

4. Diloksanida: *Furamide*

Ester furoat dari derivat diklorasetamida ini (1957) sangat efektif terhadap bentuk **minuta** dalam usus. Diperkirakan furamide lebih efektif daripada kliokinol, tetapi terhadap bentuk jaringan tidak berkhasiat. Digunakan pula dalam bentuk *ester furoat* dengan resorpsi lebih ringan dan lambat daripada senyawa induknya diloksanida, sehingga dapat melakukan aktivitasnya dalam rongga

usus secara lebih intensif. Diloksanida furoat merupakan obat pilihan pertama untuk pengobatan *karier kista yang asimtomatis*.

Efek samping ringan, antara lain gangguan saluran cerna, terutama *flatulensi*, yaitu banyak gas tertimbun dalam usus.

Dosis: sebagai amebisid kontak untuk anak-anak di atas 12 tahun: 3 x sehari 1 tablet dari 500 mg a.c. selama 10 hari. Anak-anak di bawah 12 tahun: 20 mg/kg/berat badan sehari dalam 3 dosis.

5. Antibiotika amebisid.

Beberapa antibiotika berkhasiat anti amebiasis intestinal, yaitu beberapa senyawa **tetrasiklin** dan **eritromisin**. Kedua zat ini mengganggu flora usus yang dibutuhkan untuk perkembangan ameba patogen.

DAFTAR PUSTAKA

- Dunne et al., Drug resistance in the protozoan *Trichomonas vaginalis*. *Cell Res*, **2003**, 13:239-249.
- Sobel et al., Tinidazole therapy for metronidazole resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis*. **2001**, 33:1341-1346.

ANTHELMINTIKA

Lebih dari 2 miliar manusia di seluruh dunia terinfeksi oleh cacing dan sering kali oleh beberapa jenis cacing sekaligus terutama di daerah tropik miskin.

Anthelmintika atau obat cacing (Yun. *anti* = lawan, *helmins* = cacing) adalah obat yang dapat memusnahkan cacing dalam tubuh manusia dan hewan. Dalam istilah ini termasuk semua zat yang bekerja lokal menghalau cacing dari saluran cerna maupun obat-obat sistemik yang membasmi cacing serta larvanya yang menghinggapi organ dan jaringan tubuh. Obat-obat yang tidak diresorpsi (mebendazol dan tiabendazol) lebih diutamakan untuk cacing di *dalam rongga usus* agar kadar setempat setinggi mungkin, lagi pula karena kebanyakan anthelmintika juga bersifat toksik bagi tuan-rumah. Sebaliknya, terhadap cacing yang dapat menembus dinding usus dan menjangar *ke jaringan dan organ lain*, misalnya cacing gelang, hendaknya digunakan obat sistemik (ivermectin dan dietilkarbamazin) yang justru diresorpsi baik ke dalam darah hingga bisa mencapai jaringan.

PENYAKIT CACING

Infeksi cacing merupakan salah satu penyakit yang paling umum tersebar dan menjangkiti lebih dari 2 miliar manusia di seluruh dunia. Walaupun tersedia obat-obat baru yang lebih spesifik dengan kerja lebih efektif, pembasmian penyakit cacing masih tetap merupakan suatu masalah a.l. disebabkan oleh kondisi sosial-ekonomi di beberapa bagian dunia. Jumlah manusia yang dihindgapinya juga semakin bertambah akibat migrasi, lalu-lintas dan kepariwisata-

udara. Proyek-proyek irigasi untuk meningkatkan agrikultur dapat pula menyebabkan perluasan kemungkinan infeksi. Misalnya *schistosomiasis (bilharziasis)*, penyakit ini berkembang karena timbulnya kondisi yang menunjang pengembangan keong-keong, yang menjadi tuan rumah-antara bagi cacing *schistosoma*.

Pada umumnya cacing jarang menimbulkan penyakit serius, tetapi dapat menyebabkan gangguan kesehatan kronis yang merupakan suatu faktor ekonomis sangat penting. Di negara berkembang, termasuk Indonesia, *penyakit cacing adalah penyakit rakyat umum* yang sama pentingnya dengan misalnya malaria atau TB. Infeksinya pun dapat terjadi simultan oleh beberapa jenis cacing sekaligus. Diperkirakan bahwa lebih dari 60% anak-anak di Indonesia menderita infeksi cacing.

PENULARAN

Infeksi cacing umumnya terjadi melalui mulut, adakalanya langsung melalui luka di kulit (**cacing tambang** dan **benang**) atau lewat telur (*kista*) atau larvanya, yang ada di mana-mana di atas tanah. Terlebih lagi bila pembuangan kotoran (tinja) dilakukan dengan sembarangan (sistem riol terbuka) dan tidak memenuhi persyaratan hygiene. Terutama anak kecil yang biasanya belum mengerti azas hygiene, mudah sekali terkena infeksi. Tergantung dari jenisnya, cacing tetap bermukim dalam saluran cerna atau berpenetrasi ke jaringan. Jumlah cacing merupakan faktor menentukan apakah orang menjadi sakit atau tidak.

Diagnosis. Prosedur esensial untuk mendiagnosis infeksi cacing adalah melalui *peme-*

riksaan mikroskopis dari telur atau larvanya dalam tinja, urin, darah dan jaringan. Penentuan ini adalah penting sekali karena daya kerja obat cacing kebanyakan tergantung dari jenis parasitnya.

GEJALA

Gejala dan keluhan dapat disebabkan oleh efek toksik dari produk pertukaran zat cacing, penyumbatan usus halus dan saluran empedu (*obstruksi*) atau penarikan zat gizi yang penting bagi tubuh. Sering kali gejala tidak begitu nyata dan hanya berupa gangguan lambung-usus, seperti mual, muntah, mulas, kejang-kejang dan diare berkala dengan hilangnya nafsu makan (*anoreksia*). Obstruksi usus buntu dan saluran pankreas dapat menimbulkan *appendicitis* dan *pancreatitis*. Pada sejumlah cacing yang menghisap darah, tuan-rumah dapat menderita kekurangan darah, misalnya *cacing tambang*, *pita* dan *cambuk*. Sebagian penderita tidak memberikan keluhan atau tidak menunjukkan gejala cacingan sama sekali. Misalnya pada orang-orang pembawa cacing atau telur/*kistanya* (*carriers*).

Dengan *carrier* dimaksudkan manusia atau hewan yang "menyimpan" dan menyebarkan mikroorganisme yang mengakibatkan penyakit, tetapi sendirinya tidak jatuh sakit.

PENCEGAHANNYA

Tindakan umum yang perlu dilakukan adalah mentaati aturan hygiene dengan tegas dan konsekuen, terutama oleh anak-anak. Yang terpenting di antaranya adalah **selalu mencuci tangan sebelum makan** atau **sebelum mengolah bahan-makanan**. Jangan memakan sesuatu yang telah jatuh di tanah tanpa mencucinya terlebih dahulu dengan bersih. Dengan demikian infeksi melalui mulut yang paling sering terjadi, dapat dihindarkan. Selanjutnya untuk *pemberantasan infeksi cacing* perlu diambil tindakan hygiene umum yang mencakup perbaikan perumahan, lingkungan hidup dan sosial-ekonomi.

JENIS CACING

Cacing yang merupakan parasit manusia dapat dibagi dalam dua kelompok, yakni *cacing pipih* dan *cacing bundar*.

1. **Plathelminthes** (*flatworms*): *Cestoda* dan *Trematoda*.

Ciri-ciri cacing ini adalah bentuknya yang pipih dan tidak memiliki rongga tubuh.

a. **Cacing pita** (*Cestoda*): *Taenia*, *Echinococcus*, *Hymenolepis*, dan lain-lain

Parasit ini memiliki kelamin ganda (*hermafrodit*), berbentuk pita yang bersegmen, dan tidak memiliki saluran cerna. *Echinococcus* memiliki tuan-rumah tetap (anjing) dan larvanya membentuk kista di organ dalam.

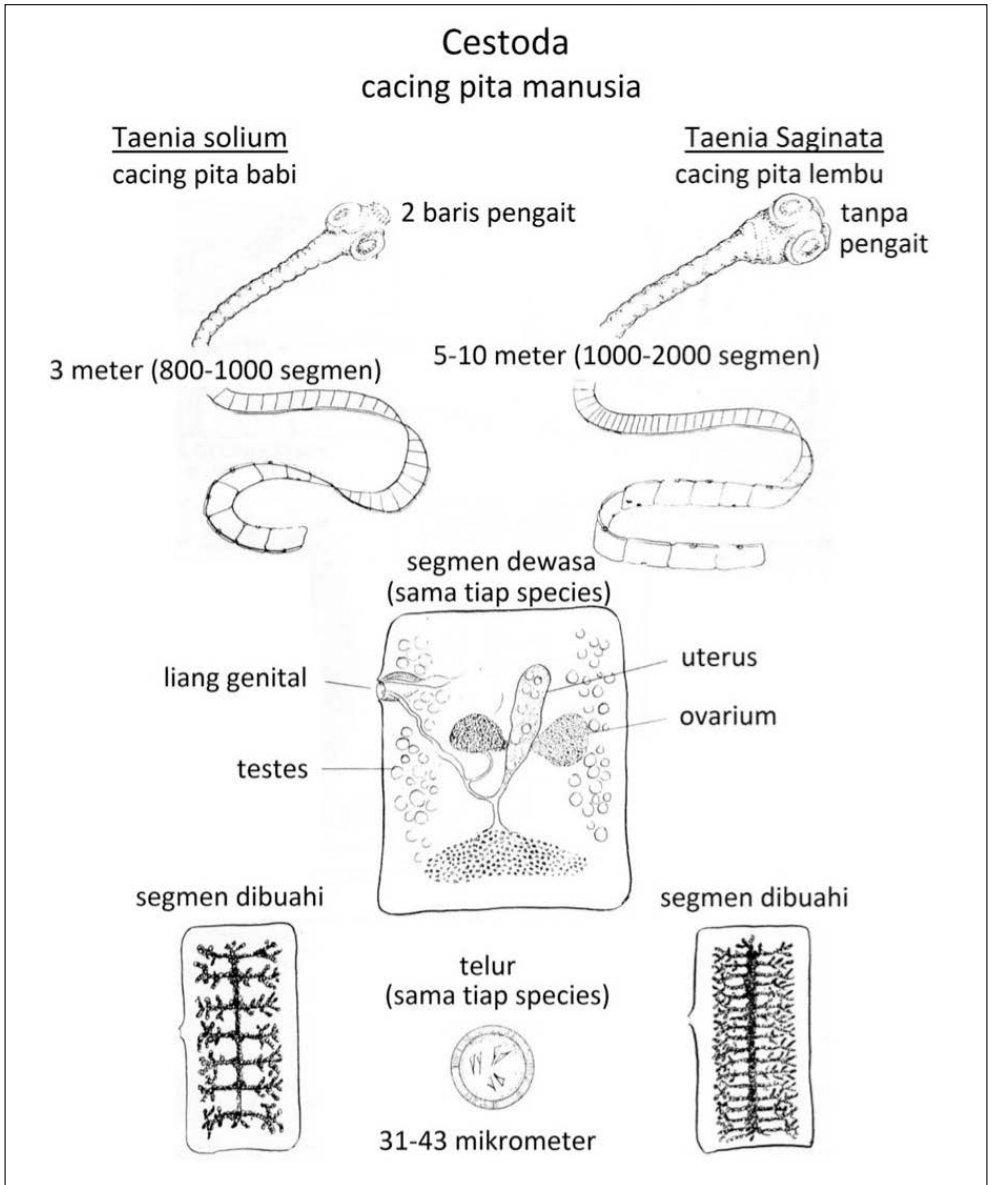
b. **Cacing pipih** (*Trematoda*): *Schistosoma*, *Fasciola* dan lain-lain.

Umumnya cacing ini berbentuk seperti daun dan juga bersifat hermafrodit, kecuali spesies *skistosoma* yang berbentuk lebih memanjang dan memiliki kelamin terpisah. *Skistosoma* (*bilharzia*) menulari dari bentuk aktifnya (*cercariae*). *Fasciola* (*cacing hati*) khusus terdapat pada domba dan menimbulkan a.l. pembersaran hati, jarang sekali menulari manusia. Infeksi cacing ini dinamakan masing-masing *schistosomiasis* (*bilharziasis*) dan *fascioliasis*.

2. **Nematoda** (*roundworms*): *Oxyuris*, *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Trichuris*.

Infeksi dengan cacing ini dinamakan masing-masing *oxyuriasis* (*cacing kermi*), *ascariasis* (*cacing gelang*), *ancylostomiasis* (*cacing tambang*), *strongyloidiasis* dan *trichuriasis* (*cacing cambuk*). Infeksi dapat terjadi melalui telur, larva atau cacingnya sendiri, melalui mulut atau langsung melalui kulit.

Ciri-cirinya. Bertubuh bulat, tidak bersegmen, memiliki rongga tubuh dengan saluran cerna nyata dan kelamin terpisah. *Siklus hidup* cacing ini cukup kompleks dan sering kali membutuhkan tuan rumah-antara sebelum terjadi perkembangan dari telur hingga cacing dewasa. Pada manusia, tergantung dari jenisnya, cacing tetap bermukim dalam sa-



Gambar 13-0: Cacing pita manusia

luran cerna atau menembus hingga jaringan. Untuk penyakit, cara infeksi, penyebaran dan pengobatannya, lihat tabel di bawah ini.

Ref.: Jeffrey & Leach: Atlas of Medical Helminthology & Protozoology Churchill Livingstone 2nd Ed, Ediburgh London & NY, 1975.

PENGOBATAN

Banyak anthelmintika memiliki khasiat yang spesifik terhadap satu atau dua jenis cacing saja. Hanya beberapa obat yang memiliki khasiat terhadap lebih banyak jenis cacing (*broad spectrum*), misalnya **mebendazol**. Oleh

Tabel 13-1: Penyakit yang ditimbulkan oleh infeksi cacing

| Penyakit dan parasit | N = nematoda (cacing gelang) | | Penyebaran geografis | Pengobatan |
|---|---|---|-----------------------------|---|
| | C = cestoda (cacing pita) | Lokasi di tubuh | | |
| Ascaris Ascaris lumbricoides (N) (cacing gelang biasa) | Usus halus; larva melalui paru-paru | Makanan/tanah terinfeksi tinja dg telur cacing. | Seluruh dunia; sangat umum | piperazin thiabendazol |
| Enterobiasis E. vermicularis (N); cacing kermi | Coecum, colon | Anal-oral, auto-infeksi | Seluruh dunia | piperazin pyrvinium pamoat |
| Filiariasis Wucheria bancrofti (N) | Simpul limfe; mikrofilaria dalam darah. | Gigitan nyamuk | Daerah tropis dan subtropis | dietilkarbamazin |
| Hookworms Ancylostoma duodenale Necator americanus (N) | Usus halus; Larva via paru | Melalui kulit, tanah yg terinfeksi. | Daerah tropis | befenium, tetrakloretilen, thiabendazol |
| Strongyloidiasis Strongyl.stercoralis (N) | Duodenum, jejunum; larva via kulit, paru | Melalui kulit | Seluruh dunia | thiabendzol, pyrvinium pamoat |
| Taeniasis (cacing pita) Taenia saginata/solium (C) | Usus halus | Daging mentah | Seluruh dunia | niklosamida, quinakrin |
| Trichinosis Trichinella spiralis (N) | Larva dalam otot | Daging mentah | Seluruh dunia | thiabendazol |
| Trichuriasis Trichiuris trichiura (N) cacing cambuk | Coecum, colon | Tanah yang terinfeksi tinja dg telur cacing | Seluruh dunia | heksilresorsinol thiabendazol |

karena itu *pengobatan harus selalu didasarkan atas diagnosis jenis cacing dengan jalan penelitian mikroskopis.*

Posmedikasi. Banyak anthelmintika dalam dosis terapi hanya bersifat melumpuhkan cacing, jadi tidak mematakannya. Untuk mencegah jangan sampai parasit menjadi aktif lagi atau sisa-sisa cacing mati dapat menimbulkan reaksi alergi, maka harus dikeluarkan secepat mungkin. Biasanya diberikan suatu laksans garam 2-4 jam sesudahnya. **Minyak kastor** tidak boleh digunakan, karena banyak anthelmintika melarut di dalamnya hingga resorpsi obat dan toksisitasnya

meningkat. Pencabaran tidak diperlukan pada obat yang bersifat laksans seperti **piperazin** atau berkhasiat vermisisid, mematkan cacing seperti **mebendazol**, **niklosamida** dan **praziquantel**. Bila terdapat anemia pasien juga harus diobati dengan sediaan yang mengandung besi, lihat Bab 39, Hemopoetika.

JENIS PENYAKIT CACING

Jenis-jenis cacing dapat pula dibagi dalam 3 kelompok, yaitu **nematoda** (roundworm), **cestoda** (cacing pita) dan **trematoda** (cacing penghisap). Infeksi oleh nematoda dapat

dibagi pula dalam infeksi saluran cerna dan infeksi jaringan.

Ketiga kelompok ini berbeda mengenai siklus hidup, bentuk, pengembangan, fisiologi, lokalisasi di dalam tuan rumah (*host*) dan kepekaannya terhadap kemoterapi. Bentuk-bentuk yang belum dewasa (*immature*) memasuki tubuh manusia melalui kulit atau saluran cerna dan berkembang menjadi cacing dewasa.

Dari sekian banyak jenis infeksi cacing yang dikenal, hanya sejumlah kecil yang sering terjadi di Indonesia dan akan dibahas di bawah ini. Pada setiap jenis juga disebutkan anthelmintik yang dapat digunakan terhadapnya

1. Ascariasis: *mebendazol, albendazol, pirantel* dan *piperazin*.

Ascaris lumbricoides atau **cacing gelang** panjangnya 10-15 cm dan biasanya bermukim dalam usus halus. Kira-kira 25% dari seluruh penduduk dunia terinfeksi cacing ini, terutama di negara tropik (70-90%). Infeksi terutama timbul pada anak-anak sekolah dan mengakibatkan obstruksi saluran cerna atau *hepatobiliary ascariasis*.

Ref.: Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv.Parasitol.* **2001**, 48:285-375).

Cacing betina mengeluarkan telur dalam jumlah yang sangat banyak, sampai 200.000 telur sehari yang dikeluarkan dalam tinja. Penularan terjadi melalui makanan yang terinfeksi oleh telur dan larvanya (panjangnya kira-kira 0,25 mm) yang berkembang dalam usus halus. Larva ini menembus dinding usus, melalui hati untuk kemudian ke paru-paru. Setelah mencapai tenggorok, lalu larva ditelan untuk kemudian berkembang biak menjadi cacing dewasa di usus halus. Lihat Gambar: Lingkaran hidup *Ascaris*. Jumlahnya dapat menjadi demikian besar hingga bisa menimbulkan penyumbatan, juga komplikasi seperti *ileus*, *appendicitis* dan *pancreatitis*.

Pengobatan. Obat pilihan pertama adalah **mebendazol, albendazol** dan **pirantel**. Sering kali kur harus diulang dengan kur kedua, karena tidak semua cacing atau telurnya dapat dimusnahkan pada tahap pertama. Ang-

gota keluarga juga mungkin pembawa kista oleh karena itu sebaiknya diobati.

2. Oxyuriasis: *mebendazol, albendazol, pirantel* dan *piperazin*.

Enterobius vermicularis (dahulu disebut *Oxyuris*) atau **cacing kermi** yang biasanya terdapat dalam *coecum*, menimbulkan gatal di sekitar dubur (anus) dan kejang hebat pada anak-anak. Adakalanya infeksi ini mengakibatkan radang umbai-usus buntu akut (*appendicitis*). Pada wanita cacing ini bisa merambat ke saluran genital dan seterusnya ke rongga perut sehingga memungkinkan timbulnya *salpingitis* atau *peritonitis*. Penularan pada anak kecil sering kali terjadi dengan jalan auto-reinfeksi, yakni melalui telur yang melekat pada jari-jari sewaktu menggaruk daerah dubur yang dirasakan sangat gatal dan dengan demikian memungkinkan terjadinya infeksi sekunder. Penyebabnya adalah cacing betina yang panjangnya 8-13 mm, **keluar dari dubur antara jam 8-9 malam** untuk bertelur di kulit sekitar dubur.

Infeksi cacing kermi adalah infeksi cacing satu-satunya yang penularannya *berlangsung dari orang ke orang*, sehingga semua anggota keluarga harus serentak diobati pula, walaupun mereka tidak menunjukkan gejala apapun. Soalnya adalah karena cacing betina baru meletakkan telurnya antara 3-6 minggu setelah infeksi.

Pengobatan. **Mebendazol, albendazol** dan **pirantel** tidak mematikan telurnya, sehingga setelah dua minggu cacing yang menetas harus dimatikan oleh kur kedua. **Piperazin** adalah obat pilihan kedua.

3. Taeniasis: *praziquantel, niklosamida*

Cacing pita yang paling umum terdapat adalah *Taenia solium* dan *T. saginata* yang banyak terdapat pada masing-masing babi dan sapi, juga ikan. Penularannya terjadi karena memakan daging yang dimasak belum cukup lama dan masih mengandung larva. Cacing dewasa yang berkembang dalam usus, berbentuk seperti pita bersegmen. *T. saginata* dapat mencapai panjang sampai 10 m, sedangkan *T. solium* lebih pendek, sampai 6 m.

Taenia sukar sekali dibasmi karena kepalanya (*scolex*) yang relatif kecil dibenamkan ke dalam selaput lendir usus hingga tidak bersentuhan dengan obat. Bagian cacing (*segment, proglotida*) yang bersentuhan dengan obat dan telah dimatikan, dilepaskan dari scolex yang kemudian membuat segmen-segmen baru (*regenerasi*). Segmen dan telurinya dapat dikenali dalam tinja, tetapi scolexnya pada umumnya sudah dicernakan oleh getah usus. *Penularan* terjadi bila telur yang dikeluarkan dengan tinja, dimakan oleh tuan rumah-antara (hewan) dan kemudian berkembang menjadi larvae. Larvae ini menembus dinding usus dan menyebar ke berbagai jaringan tubuh a.l. jaringan subkutan, otot dan malahan ke otak. Di situ larvae (khusus dari *T. solium*) dapat berkembang menjadi *cysticerci*, ialah kista dengan ukuran 0,5 – 1 cm yang mengandung scolex cacing dewasa. Manusia makan kista ini melalui daging terinfeksi yang dimasak kurang matang, di lambung parasit keluar dari kistanya dan dalam usus halus menjadi cacing dewasa. *Diagnosisnya* dilakukan dengan deteksi proglotida atau telur dalam tinja. Kista yang berada di dalam otak dapat dideteksi melalui CT atau MRI scan.

Gejala umum. Infeksi dengan cacing dewasa umumnya tak menimbulkan gejala (**asimtomatis**), jarang sekali anemia, radang usus buntu atau radang pankreas.

Pengobatan. Obat pilihan pertama terhadap infeksi Taenia adalah **praziquantel** (10 mg/kg *single dose*) atau **niklosamida** (2 x 1g dengan selang waktu 2 jam). Pemberian suatu laksan sesudahnya dianggap tidak perlu.

4. *Ancylostomiasis*: *mebendazol* dan *albendazol*.

Ada dua jenis *cacing tambang*, yakni *Necator americanus* yang terutamanya terdapat di Amerika dan *Ancylostoma duodenale* yang terdapat di daerah tropik/subtropik dan panjangnya ± 10 mm. Cacing ini disebut **cacing tambang** atau **cacing terowongan** (penyebab *tunnel disease*) karena terdapat di daerah tambang dan terowongan di gunung. *Penularannya* terjadi oleh larva yang memasuki kulit kaki yang terluka dan menimbulkan reaksi lokal. Setelah memasuki vena, larva menuju ke

paru-paru dan bronchi, akhirnya ke saluran cerna. Seperti Taenia, cacing tambang juga mengaitkan diri pada mukosa usus dan menghisap darah tuan-rumah sehingga menimbulkan **anemia** yang cukup serius.

Pengobatannya diarahkan pada dua tujuan, yakni memperbaiki hematologik dan memberantas cacing. **Mebendazol** dan **pirantel** merupakan obat pilihan pertama, yang sekaligus juga membasmi cacing gelang bila terjadi infeksi campuran.

5. *Strongyloidiasis*: *tiabendazol*, *ivermectin*, *albendazol*

Strongyloides stercoralis atau **cacing benang** sering kali terdapat di daerah tropik dan subtropik. *Penularannya* lewat larva yang berbentuk benang yang menembus kulit. Larva ini dapat dikenali dalam tinja tetapi tidak mengandung telurnya. Berhubung terjadinya auto-reinfeksi, maka cacing dapat bertahan puluhan tahun lamanya di mukosa bagian atas usus halus. Di tempat ini cacing merusak jaringan dan menimbulkan reaksi radang. *Gejalanya* yang khas adalah **gatal hebat** (*urticaria*) di bagian bokong yang bersifat sementara, juga gangguan perut dan **iritasi saluran pernapasan** (batuk, sesak napas) akibat migrasi cacing.

Pengobatan. **Tiabendazol** dan **ivermectin** merupakan obat pilihan pertama terhadap cacing benang; **albendazol** juga efektif.

6. *Trichiuriasis*: *mebendazol*, *pirantel*, *albendazol*

Trichiuris trichiura atau **cacing cambuk** umumnya terdapat di negara beriklim panas dan lembap. Dalam tubuh manusia biasanya cacing cambuk terdapat dalam *coecum* dan bermukim di mukosa ileum dan colon, dengan menimbulkan kerusakan dan peradangan. Telurnya dikeluarkan dalam tinja dan dapat dideteksi untuk keperluan diagnosis. Telur dapat berkembang di tanah. *Penularannya* terjadi melalui makanan dan air yang terinfeksi.

Gejalanya: pada anak kecil dapat mengakibatkan *appendicitis akut*. Akibat kehilangan darah juga dapat timbul **anemia**. *Pengobatan* efektif dengan **mebendazol**, **pirantel** dan **albendazol**.

7. Filariasis: *dietilkarbamazin (DEC), Hetrazan*
Wucheria bancrofti atau **cacing benang** merupakan nematoda dari famili Filaria, yang menimbulkan penyakit tropik *elephantiasis (kaki gajah)* atau *filariasis Bancrofti*. Cacing ini terdapat antara lain di Afrika Tengah, Amerika Selatan, India dan negara tropik lainnya, begitu pula di Asia Tenggara (Indonesia, Malaysia, Vietnam dan Cina Selatan). Menimbulkan radang pembuluh limfa (*lymphangitis*) disusul dengan penyumbatan oleh cacing dewasa (panjangnya 8-10 cm). Akibatnya adalah hipertrofi dari jaringan sel, terutama di bagian kaki yang dapat membesar sampai diameter 30 cm, oleh karena itu disebut "kaki gajah". Penularannya ke manusia terjadi melalui tuan rumah-antaranya, yaitu nyamuk *Culex fatigans* yang menyengat pada waktu malam.

Pengobatan. Obat utama terhadap infeksi ini adalah **dietilkarbamazin**, khususnya bila diberikan pada waktu dini. Kadangkala diperlukan pembedahan untuk memperbaiki penyaluran getah bening dan membuang jaringan yang berlebihan.

8. Skistosomiasis: praziquantel.

Schistosoma haematobium merupakan **cacing pipih** yang tidak bersegmen dan terdapat di Amerika Selatan, negara Arab, Afrika, Cina dan beberapa negara Asia, a.l. Indonesia (*S. japonicum*). Cacing ini merupakan penyebab penyakit *schistosomiasis* atau *bilharziasis* yang ditularkan melalui sejenis **keong** pembawa larvanya. Setelah berkembang, parasit ini menembus kulit manusia dan memasuki peredaran darah. Di beberapa bagian dunia *schistosomiasis* merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat yang disebarkan melalui mandi di air yang terinfeksi.

Penularan terjadi oleh *cercariae* dengan bentuk khas yang dilepaskan ke dalam air oleh tuan rumah-antara (keong), yang kemudian menembus kulit atau selaput lendir manusia. Siklus seksualnya terjadi di dalam tubuh manusia dengan pembentukan banyak telur, yang dikeluarkan lewat tinja atau urin. Di dalam air larva keluar dari telur dan menulari keong, yang kemudian memproduksi puluhan ribu *cercariae*.

Terapi. Obat pilihan pertama adalah **praziquantel** terhadap semua jenis *schistosomiasis* yang menyerang manusia.

MONOGRAFI

1. Mebendazol: Vermox.

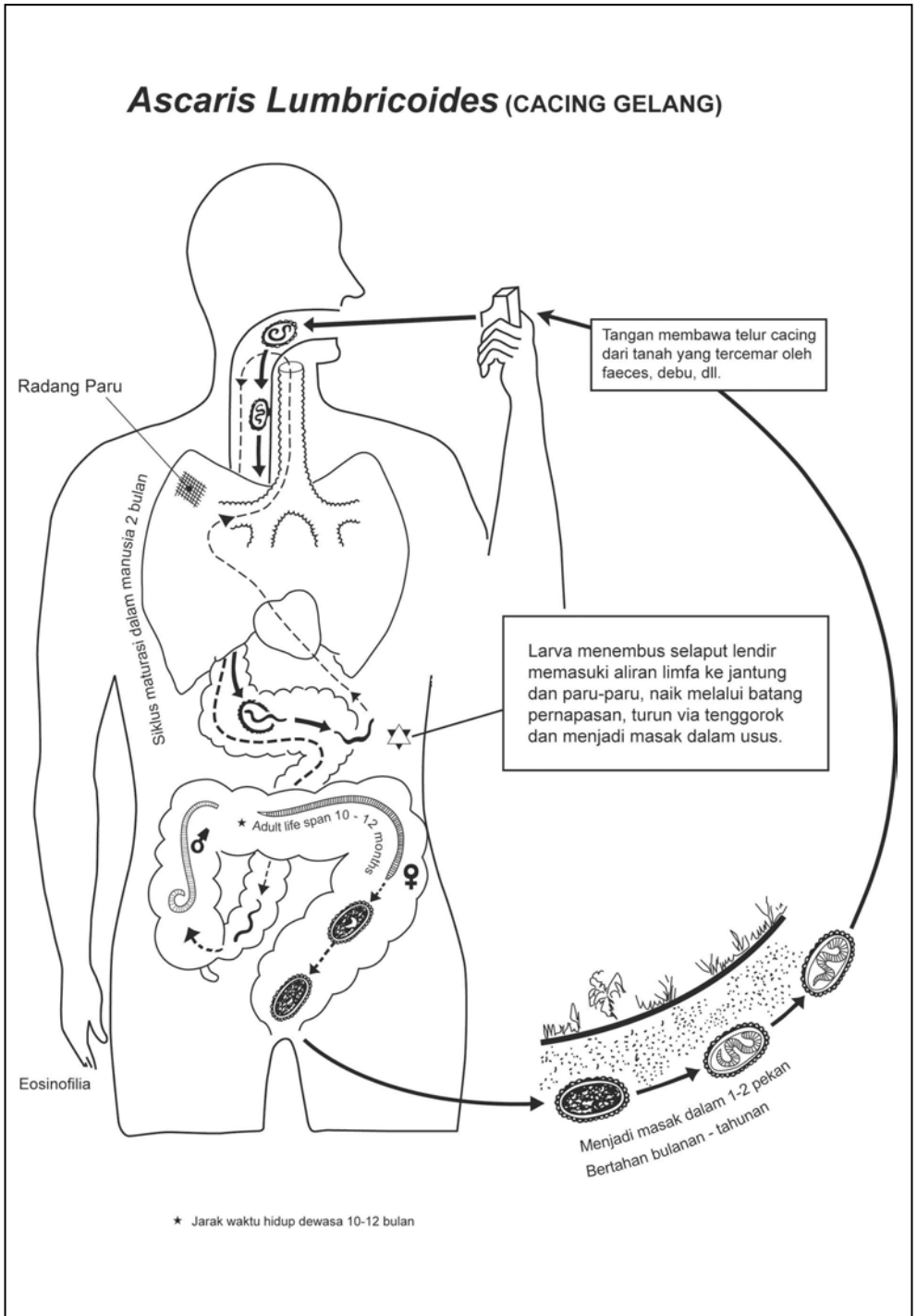
Ester metil dari *benzimidazol* ini (1972) adalah anthelmintikum berspektrum luas yang sangat efektif terhadap **cacing kermi, gelang, pita, cambuk dan tambang**. Obat ini banyak digunakan sebagai monoterapi untuk penanganan massal penyakit cacing, juga pada infeksi campuran dengan dua atau lebih jenis cacing. Mebendazol bekerja sebagai **vermisid, larvisid** dan juga **ovisid**. Mekanisme kerjanya melalui perintang pemasukan glukosa dan mempercepat penggunaannya (*glukogen*) pada cacing. Tidak perlu diberikan laksan. *Resorpsi* dari usus ringan sekali, kurang dari 10%. BA-nya juga rendah akibat *first pass effect* tinggi. PP-nya 95%. Ekskresinya berlangsung lewat empedu dan urin. *Efek samping* jarang terjadi dan berupa gangguan saluran cerna seperti sakit perut dan diare.

Kehamilan dan laktasi: tidak boleh digunakan oleh ibu hamil karena memiliki sifat teratogen yang potensial. Mengingat *resorpsinya* sangat ringan, laktasi tidak perlu dihentikan. Tidak dianjurkan bagi anak di bawah usia 2 tahun.

Dosis: bagi dewasa dan anak-anak sama, yaitu pada *oxyuriasis* dosis tunggal dari 100 mg (= 1 tablet) pada waktu makan pagi. Kur diulang 14 hari kemudian. Sebaiknya seluruh keluarga diberi obat terhadap cacing kermi. Pada infeksi *cacing gelang, tambang, benang, pita dan cambuk* 2 dd 100 mg selama 3 hari, bila perlu diulang setelah 3 minggu.

* **Albendazol (Eskazole, Albenza, Zentel)**

Adalah juga derivat karbamat dari *benzimidazol* (1988), berspektrum luas terhadap **Ascaris, Oxyuris, Taenia, Ancylostoma, Strongyloides** dan **Trichiuris**. Terutama dianjurkan pada *echinococcosis* (cacing pita anjing). *Resorpsi* dari usus buruk, tetapi masih lebih baik daripada mebendazol. Di da-



Gambar 13-1: Siklus hidup cacing *Ascaris*

Tabel 13-2: Anthelmintika yang digunakan pada berbagai jenis infeksi cacing

| | Obat Terpilih | Pilihan Kedua |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Ascaris (gelang) | meb - pir – alb | pip - lev |
| Oxyuris (kermi) | meb - pir | pip |
| Taenia (pita) | nik – pra | alb - meb |
| Necator (tambang) | meb – alb | pir – lev |
| Strongyl. (benang) | alb | meb |
| Trichuris (cambuk) | Meb - pir | alb |
| Filaria (benang) | dietilkarbamazin | - |
| Bilharzia | pra | - |
| Echinococcus | | meb –alb |
| meb = <i>mebendazol</i> | pip = <i>piperazin</i> | ivr = <i>ivermectin</i> |
| | pir = <i>pirantel</i> | lev - <i>levamisol</i> |
| alb = <i>albendazol</i> | pra = <i>praziquantrel</i> | nik = <i>niklosamida</i> |

lam hati, zat ini segera diubah menjadi sulfoksidanya, yang diekskresi melalui empedu dan urin.

Efek samping berupa gangguan lambung-usus, demam, rontok rambut (selewat) dan exanthema.

Wanita hamil dan *selama laktasi* tidak boleh menggunakan albendazol, karena ternyata teratogen pada binatang percobaan.

Dosis: pada *echinococcosis* di atas 6 thn 15 mg/kg/hari dalam 2 dosis d.c., pada *ascariasis*, *enterobiasis*, *ancylostomiasis*, *trichuriasis*: anak dan dewasa dosis tunggal 400 mg d.c., pada *strongyloidiasis* 1 dd 400 mg d.c. selama 3 hari.

2. Piperazin (F.I.): *Upixon*

Zat basa ini (1949) sangat efektif terhadap **Oxyuris** dan **Ascaris** berdasarkan perintangan penerusan impuls neuromuskuler, hingga **cacing dilumpuhkan** untuk kemudian dikeluarkan dari tubuh oleh gerakan peristaltik usus. Di samping itu piperazin juga berkhasiat **laksan lemah**. Dahulu obat ini banyak digunakan karena efektif dan murah, tetapi di banyak negara Barat sejak tahun 1984 tidak digunakan lagi karena efek sampingnya, terutama neurotoksisitasnya. *Resorpsi* oleh usus cepat dan ± 20% diekskresi melalui urin

dalam keadaan utuh. Dari sekian banyak garam yang digunakan, mungkin hanya garam adipat yang paling sedikit resorpsinya. *Efek samping* jarang terjadi (mual, muntah, reaksi alergi), pada overdosis timbul gatal-gatal (*urticaria*), kesemutan (*paresthesia*) dan **gejalaneurotoksik** (mengantuk, pikirankacau, kon-vulsi, dan lain-lain). Hati-hati penggunaannya pada pasien epilepsi, gangguan hati dan ginjal. *Wanita hamil* dapat diberikan piperazin.

Dosis: terhadap *Ascaris* 75 mg/kg berat badan atau dosis tunggal dari 3 g (terhitung sebagai heksahidrat. 6 aq.) selama 2 hari. Terhadap *Oxyuris* 65 mg/kg berat badan atau dosis tunggal dari 2,5 g selama 7 hari.

Untuk anak-anak terhadap *Ascaris*: 50 mg/kg berat badan, yakni 1-2 tahun 1 g, 3-5 tahun 2 g dan di atas 6 tahun 3 g sekaligus. Terhadap *Oxyuris*: dosis sama, tetapi selama 4-7 hari.

* Dietilkarbamazin (*DEC, Hetrazan*)

Derivat piperazin ini (1948) dikembangkan sewaktu perang dunia kedua, ketika ±15.000 tentara AS yang ditempatkan di pulau-pulau Pasifik Barat menderita filariasis. Obat ini khusus digunakan terhadap **mikrofilaria cacing benang**, a.l. *Wucheria bancrofti* dan **Loaloo**, sedangkan terhadap *makrofilaria*

kurang efektif. Khasiatnya berdasarkan penurunan aktivitas otot dan kemudian melumpuhkan mikrofilaria. Lagi pula obat ini mengubah permukaan membran cacing, sehingga cacing dapat dimusnahkan oleh daya tahan penderita. *Resorpsi* dari usus mudah sehingga kadar dalam plasma sudah mencapai puncaknya dalam 1-2 jam. Plasma- $\frac{1}{2}$ -nya 10-12 jam. Lebih dari 50% diekskresi melalui urin dalam keadaan utuh. *Efek samping* sakit kepala, pusing, mual dan muntah, walaupun sering terjadi tetapi tidak serius dan biasanya hilang sendiri dalam waktu beberapa hari tanpa menghentikan pengobatan. Protein dari filaria yang mati dapat menyebabkan reaksi alergi, mis. urticaria hebat, dermatitis dan demam, yang juga dapat hilang sendiri setelah 3-7 hari.

Kehamilan. Obat ini dianggap aman untuk digunakan oleh ibu hamil.

Dosis: 3 dd 2 mg/kg berat badan p.c. atau 150-500 mg sehari untuk 14 hari.

3. Pirantel: *Combantrin*, **Quantrel*, **Trivexan*

Derivat pirimidin ini (1966) berkhasiat terhadap *Ascaris*, *Oxyuris* dan **cacing tambang**, tetapi tidak efektif terhadap *Trichiuris*. Mekanisme kerjanya berdasarkan melumpuhkan cacing dengan menghambat penerusan impuls neuromuskuler (seperti piperazin). Lalu parasit dikeluarkan oleh peristaltik usus tanpa memerlukan laksan. *Resorpsi* dari usus ringan; 50% zat diekskresi dalam keadaan utuh bersama metabolitnya melalui tinja dan \pm 7% dikeluarkan melalui urin. *Efek samping* ringan dan berupa gangguan saluran cerna dan kadangkala sakit kepala.

Kehamilan: Pirantel tidak dianjurkan penggunaannya oleh wanita hamil maupun anak-anak di bawah usia 2 tahun.

Dosis: pada cacing kermi dan gelang sekaligus 2-3 tablet dari 250 mg (*pamoat* = *embonat*), anak-anak $\frac{1}{2}$ -2 tablet sesuai usia (10 mg/kg). Pada cacing cambuk dosisnya sama dan diberikan selama 3 hari.

* **Oksantel** adalah derivat m-oksifenol dari pirantel yang dalam dosis tunggal (250-375 mg) efektif terhadap **trichiuriasis**.

Sediaan kombinasi:

- * *Quantrel* = pirantel pamoat 150 + oksantel pamoat 150 mg
- * *Trivexan* = pirantel pamoat 100 + mebendazol 150 mg

4. Levamisol: *levotetramisol*, *Askamex*, *Ergamisol*

Derivat imidazol ini (1969) sangat efektif terhadap *Ascaris* (90%) dan **cacing tambang** (80%) dengan cara melumpuhkannya. Bentuk rasemisnya **tetramisol** juga digunakan terutama pada hewan; aktivitasnya hanya setengahnya dari levamisol. Khasiat lainnya yang sangat penting adalah **stimulasi sistem imunologi tubuh** (imunostimulator pada kemoterapi; khususnya mengenai T-cells). Oleh karena itu sangat berguna pada terapi dengan obat yang menekan sistem tersebut, yaitu *sitostatika* dan *kortikosteroida*. Digunakan pula dalam kombinasi dengan fluoro-urasil setelah pembedahan reseksi pada kanker colon. *Efek samping* jarang terjadi, yaitu reaksi alergi (rash), *granulocytopenia* dan kelainan darah lainnya. Hati-hati pada penderita rema dan penyakit auto-imun lainnya, karena mereka sangat peka terhadap efek samping hematologis.

Kehamilan dan laktasi: data untuk ini masih kurang jelas.

Dosis: pada ascariasis orang lebih berat dari 40 kg sekaligus 150 mg d.c (garam HCl), anak-anak 10-19 kg: 50 mg, 20-39 kg: 100 mg.

5. Praziquantel: *Biltricide*

Derivat pirazino-isokinolin ini (1980) berkhasiat baik terhadap jenis tertentu *Schistosoma* (*Cina*) dan *Taenia*, sedangkan terhadap cacing hati *Fasciola hepatica* tidak efektif. Obat ini digunakan sebagai obat satu-satunya pada schistosomiasis dan juga dianjurkan pada taeniasis. Khasiatnya berdasarkan pemecan **kontraksi** cepat pada cacing dan **desintegrasi kulitnya**, untuk kemudian dikeluarkan dari tubuh. *Efek samping* ringan dan berupa mual, sakit perut dan sakit kepala (selewat), jarang demam dan urticaria.

Dosis: 600 mg setelah makan malam. Untuk taeniasis dosis tunggal 10mg/kg.

6. Niklosamida: *Yomesan*

Senyawa nitrosalisilanolida ini (1960) sangat efektif sebagai **vermisid terhadap cacing pita** manusia/hewan, tetapi terhadap telurnya tidak aktif. Khasiatnya diperkirakan melalui peningkatan kepekaan cacing terhadap enzim *protease* dalam usus tuan-rumah, hingga cacing lebih mudah dicerna. Oleh karena itu sering kali *scolex* tidak ditemukan lagi dalam tinja yang menyukarkan penilaian berhasil atau tidaknya pengobatan. Umumnya terapi dinilai efektif bila setelah 3-4 bulan tidak ditemukan lagi segmen cacing (*proglottida*) dan telurnya dalam tinja. Khusus pada infeksi oleh *Taenia solium* (babi) setelah segmen dicernakan, telurnya akan dibebaskan dalam rongga usus, sehingga timbul kemungkinan *cysticercosis* bagi pasien. Dalam hal itu perlu diberikan laksan garam 3-4 jam setelah pengobatan untuk mengeluarkan segmen mati sebelum dicernakan. Laksan tidak diperlukan pada infeksi oleh *Taenia saginata* (sapi) karena tidak ada risiko *cysticercosis*. *Resorpsi* dari saluran cerna hanya ringan ($\pm 15\%$) dan sebagian besar diekskresi melalui urin dalam bentuk yang sudah direduksi, sisanya melalui feses dalam 1-2 hari. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 3 jam.

Efek samping hampir tidak ada, namun obat ini bersifat sangat toksik sehingga penggunaannya harus hati-hati sekali pada gangguan yang meningkatkan resorpsi (colitis dan luka di usus). *Kehamilan dan laktasi*: data untuk ini belum mencukupi.

Dosis: dewasa dan anak di atas 8 tahun pagi hari saat perut kosong 1 g (= 2 tablet) dikunyah halus, disusul dengan 1 g lagi 1 jam kemudian. Setelah 2 jam baru boleh makan. Anak-anak dari 2-8 tahun: dosis setengahnya dan di bawah 2 tahun seperempat (sebaiknya tablet ditumbuk menjadi serbuk halus).

7. Ivermectin: *Stromectol*

Hasil fermentasi (1987) dari jamur *Streptomyces avermitilis* ini merupakan obat terpilih untuk infeksi cacing benang (**onchocerciasis**). Obat ini berkhasiat mengurangi mikrofilaria di kulit dan mata dengan efektif. Ivermectin juga **sangat efektif terhadap Ascaris dan Strongyloides**, tetapi lebih ringan daya kerjanya terhadap *Oxyuris* dan *Trichiuris*. Terhadap *kudis* dan *kutu rambut* juga ampuh. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 12 jam, ekskresi berlangsung khusus melalui tinja. *Efek samping* ringan dan berupa gatal-gatal, ruam kulit dan perasaan pusing. Tidak dianjurkan bagi wanita hamil.

Dosis: di atas 12 tahun dosis tunggal dari 150 mcg/kg minimal 2 jam a.c/p.c. Bila perlu diulang sesudah 6 bulan.

8. Obat-obat lainnya seperti **minyak Chenopodi**, **gentianviolet**, **ekstrak Filices**, **santonin** dan **papain** yang sudah obsolet dan praktis tidak digunakan lagi telah dibicarakan dalam Edisi III. Untuk obat yang penggunaannya tidak lazim lagi karena efek sampingnya seperti **pyrvinium**, **befenium** dan **tetrakloretilen**, lihat Edisi IV.

SITOSTATIKA

A. KANKER

Kanker atau **karsinoma** (Yun. *karkinos* = keping) adalah pembentukan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas (*maligne*). Suatu kelompok sel dengan mendadak menjadi liar dan memperbanyak diri secara pesat dan terus-menerus (*proliferasi*).

Akibatnya adalah pembengkakan atau benjolan yang disebut **tumor** atau **neoplasma** (Lat. *neo* = baru, *plasma*=bentukan). Sel-sel kanker menginfiltrasi jaringan sekitarnya dan memusnahkannya. Tumor *primer* setempat sering kali menyebarkan sel-selnya melalui saluran darah dan limfe ke tempat lain di tubuh (*metastase*), yang selanjutnya berkembang menjadi *tumor sekunder*. **Gejala-gejala umum** utama adalah nyeri sangat hebat, penurunan berat badan mendadak, kepenatan total (*cachexia*) dan berkeringat malam.

Jenis-jenis kanker banyak sekali dan hampir semua organ dapat diserang penyakit ganas ini, termasuk limfe, darah, sumsum dan otak. Kanker merupakan *penyebab kematian kedua* di dunia setelah penyakit jantung dan pembuluh. Berdasarkan penelitian intensif mengenai peranan makanan sehat di beberapa negara Barat a.l. negeri Belanda pada beberapa dasawarsa lalu, ternyata kanker telah menempati urutan nomor satu menggantikan penyakit PJP.

Bentuk-bentuk tumor dinamakan sesuai jaringan tempat neoplasma berasal, yaitu:

- *adenoma*: benjolan maligne pada kelenjar, misalnya pada prostat dan payudara
- *limfoma*: kanker pada kelenjar limfe, misalnya *penyakit (non-) Hodgkin* dan *p. Burkitt* yang berciri benjolan rahang

- *sarkoma*: neoplasma ganas yang berasal pembuluh darah, jaringan ikat, otot atau tulang, misalnya *sarkoma Kaposi*, suatu tumor pembuluh di bawah kulit tungkai bawah dengan bercak-bercak merah
- *leukemia*: kanker darah yang berhubungan dengan produksi lekosit yang abnormal tinggi dan jumlah eritrosit sangat menurun
- *myeloma*: kanker pada sumsum tulang, misalnya *penyakit Kahler (multiple myeloma)* dengan pertumbuhan liar **sel-sel plasma** di sumsum. Sel plasma berkembang menjadi limfosit-B. Lihat Bab 49 Dasar-Dasar Imunologi.
- *melanoma*: neoplasma **kulit** yang sangat ganas, terdiri dari sel-sel pigmen, yang menyebar pesat. Neoplasma kulit lainnya yang dapat terjadi adalah *sel basal* dan *sel "plaveisel" (squamous cell)*. Berlainan dengan melanoma, kedua jenis kanker terakhir dapat disembuhkan.

PENYEBAB

Riset pada beberapa dasawarsa terakhir mengungkapkan bahwa kanker disebabkan *terganggunya siklus sel akibat mutasi dari gen-gen yang mengatur pertumbuhan*. Pada umumnya dibutuhkan minimal dua jenis mutasi untuk membentuk pertumbuhan sel ganas. *Sel-sel tumor "berusaha"* menjauhkan diri dari regulasi pertumbuhan sel normal. Hal ini dicapai dengan jalan perubahan genetik, sehingga sel tumor menjadi mandiri dari regulasi tersebut. Oleh karena itu, kanker termasuk *penyakit akibat defek pada gen*.

Defek pada gen dapat diakibatkan oleh banyak sebab, yaitu:

- *radiasi* dari sinar Röntgen, sinar gama dan gelombang sinar UV tertentu (UV-C; 260 nm) yang diabsorpsi kuat oleh DNA;
- *zat-zat kimia lingkungan* (polusi, a.l. asap rokok dengan zat karbonhidrogen), juga aflatoksin yang dibentuk jamur *Aspergillus*;
- *radikal bebas* yang sangat reaktif (O_2^- , H_2O_2 , OH) dari pernapasan biasa dan proses-proses faal lainnya;
- *sitostatika*, obat-obat kemoterapi kanker („kemo“), yang sendirinya memiliki risiko besar menimbulkan kanker baru, sering kali leukemia. Sitostatika yang dapat merusak DNA dan berkhasiat karsinogen adalah *zat-zat alkilasi*.

Sistem reparasi DNA. Cacat-cacat pada gen beraneka ragam, yang pada hakikatnya dapat diperbaiki oleh sejumlah *sistem enzim*. Salah satu zat yang membantu reparasi ini adalah NADH (*Niacinamide Adenine Dinucleotide*), suatu zat antioksidan kuat dan penyuplai energi seperti ATP. Tetapi bila sel diekspose terus-menerus pada penyebab kerusakannya, maka sistem reparasi akhirnya tidak mampu lagi untuk memperbaiki cacat tersebut. Sel defek ini memperbanyak diri dan menurunkan pada generasi berikutnya, sehingga akhirnya kanker dapat muncul di keturunannya setelah rentan waktu panjang. Sel cacat demikian yang tidak dapat direparasi lagi telah mengalami **mutasi** dari gennya.

Proses timbulnya kanker. Tumor ganas terjadi melalui beberapa tingkat yaitu:

- a. **fase inisiasi:** DNA dirusak akibat radiasi atau zat karsinogen (radikal bebas). **Zat-zat inisiator** ini mengganggu proses reparasi normal, sehingga terjadi mutasi DNA dengan kelainan pada kromosomnya. Kerusakan DNA diturunkan kepada anak-anak sel dan seterusnya.
- b. **fase promosi:** zat karsinogen tambahan (*co-carcinogens*) diperlukan sebagai *promotor* untuk mencetuskan proliferasi sel sehingga sel-sel rusak menjadi ganas.
- c. **fase progresi:** gen-gen pertumbuhan yang diaktivasi oleh kerusakan DNA meng-

akibatkan mitosis yang dipercepat dan pertumbuhan liar dari sel-sel ganas, berarti tumor menjadi manifes.

Sel-sel tumor dapat menggandakan gennya sampai 10.000 kali lebih cepat daripada sel normal. Oleh karena itu berbagai mutasi dapat berlangsung serentak, juga akibat kekhilafan genetik secara spontan. Sel membelah dalam beberapa fase selama siklusnya, yang rata-rata memakan waktu sekitar 20 jam.

* **Apoptosis** adalah kematian sel yang telah diprogram. Pada perkembangannya di dalam embryo *praktis setiap sel menerima secara genetik suatu program khas*, yang mematakannya setelah sejumlah pembelahan tertentu (prinsip *“you are born to die”*). Begitu juga bila cara berfungsinya terganggu hebat seperti halnya pada sel-sel kanker, yang demikian tidak akan mati pada waktunya. Akibat apoptosis sel kehilangan cairannya, mengkerat dan pecah dalam bentuk gelembung-gelembung kecil, yang akan diserap oleh sel-sel sekitarnya. Kalsium berperan penting pada proses ini. Berbeda dengan *necrosis sel*, pada apoptosis tidak timbul reaksi peradangan.

Sel-sel tumor telah menemukan cara untuk menghindari apoptosis, antara lain melalui *mutasi dalam gen p53*. Dengan demikian gen ini tidak bereaksi lagi terhadap kerusakan DNA dan proses reparasi tidak terwujud. Mekanisme yang mengatur apoptosis terganggu dan mutasi DNA yang sudah ada menjadi tetap dan diturunkan kepada sel-sel turunannya, sehingga akhirnya, mungkin baru pada generasi berikut, akan terbentuk sel-sel tumor ganas.

* **Gen p53** (juga disebut **gen-apoptosis** atau **tumor-suppressor gene**) memegang peranan esensial pada lebih dari separuh dari semua kanker. Protein ini berfungsi sebagai *gen bunuh diri*, karena berdaya *mencetuskan apoptosis* dan bekerja sebagai faktor transkripsi di dalam inti sel. Oleh karena itu jumlah total dari pembelahan sel menjadi tetap bagi setiap jenis sel. Bila gen p53 dihambat atau dirusak, maka pertumbuhan sel (ganas) dapat berlangsung secara tak terkendali. Seba-

gai contoh dapat disebut virus **HPV-16** (*human papillomavirus*) penyebab kanker *cervix* (leher rahim). Virus ini mampu memadamkan isyarat darurat sel dengan jalan **meng-inaktivasi gen p53**, sehingga sel-sel tidak mati pada waktunya, tetapi membelah terus-menerus. Pada replikanya (anak-anak sel) akan timbul lebih banyak kekhilafan atau cacat dari pada normal, yang akhirnya berkembang menjadi sel-sel ganas dan timbulnya tumor. Para peneliti telah menemukan suatu protein (**gen BCL-2**) yang berefek menginaktivasi gen apoptosis ini. Kerja gen p53 diregulasi pula oleh hormon-hormon, misalnya pada haid kadar progesteron menurun dan beberapa jam kemudian sel-sel epitel rahim mengkerat dan mati dengan sendirinya. Contoh lain adalah kematian sel-sel prostat sesudah kastrasi dan terhentinya produksi testosteron.

* **Telomer-telomer** juga memegang peranan penting pada terjadinya kanker. Sel-sel sehat memiliki suatu rantai dari strip-DNA kecil (**telomer**) pada ujung setiap kromosomnya. Setelah setiap pembelahan rantai sel telomer menjadi semakin pendek dan proses ini merupakan bagian dari proses menua. Setelah membelah sekian kali telomer habis terpakai, pembelahan sel terhenti dan sel mati. Sel-sel kanker dapat membentuk **telomerase**, suatu enzim ribonukleoprotein yang berefek mencegah penyinkronan rantai telomer, sehingga sel tumor dimungkinkan untuk membelah kontinu tanpa terhenti.

Telomerase telah diketemukan oleh penyelidik Amerika dan pemenang hadiah Nobel 2009 (*Profs Elizabeth Blackburn, Carol Greider dan Jack Szostak*). Kini telomerase aktivator dalam kapsul sudah mulai digunakan peroral sebagai obat untuk memperpanjang penghidupan (*Life-extension capsule TA-65*). Tetapi pemakainya harus sangat berhati-hati karena potensial terdapat risiko terjadinya kanker bila telomerase bekerja tidak terkendali.

Sebab-sebab mutasi. Selain penyinaran dan zat-zat perusak DNA (radikal bebas, lihat Bab 40, Obat Asma), mutasi DNA di inti sel dapat pula diakibatkan oleh *kekeliruan-kekeliruan kecil pada ratusan ribu pembelahan sel* yang

berlangsung setiap hari. Sel-sel cacat pada orang sehat dikenali oleh limfosit sebagai sel asing dan dimusnahkan. Tetapi, *bila sistem imun terganggu atau lemah*, sel-sel yang termutasi itu dibiarkan berkembang menjadi sel kanker yang kemudian berproliferasi.

Infeksi “virus lambat” dalam kombinasi dengan faktor-faktor lain juga mungkin merupakan penyebab dari mutasi. “*Slow virus*” ini dapat bermukim dalam tubuh selama puluhan tahun tanpa menimbulkan gejala. Contoh dari virus penyebab kanker mulut rahim adalah **human papillomavirus (HPV-16)**, lihat di atas. Pria, meskipun tidak mengalami keluhan, dapat menjadi karier HPV dan menularkannya. Lihat juga Bab 7. Virustatika, Virus-virus lain.

Faktor lingkungan

Diperkirakan sekitar 80% dari semua kanker yang menyerang manusia diakibatkan oleh **pengaruh lingkungan** dalam arti seluas-luasnya, yaitu pengaruh zat-zat karsinogen dari luar (*eksogen*). Sisanya yang menjadi penyebab adalah **virus** dan **radiasi**, masing-masing $\pm 10\%$. Faktor-faktor eksogen penting adalah:

- *pengotoran udara* oleh gas buangan mobil, pesawat udara, pabrik dan sebagainya.
- *sinar ultraviolet* dari matahari (kanker kulit, *melanoma*)
- *radiasi* terlalu sering dengan dosis tinggi oleh sinar-sinar ionisasi yang kaya akan enersi (sinar Röntgen dan sinar radio-aktif)
- *makanan yang kaya akan lemak* hewan dan miskin serat nabati
- *tembakau*: merokok bertanggungjawab untuk $\pm 30\%$ dari semua kematian akibat kanker (*cutaneous squamous cell carcinomas*). Leonardi-Bee J et al. *Arch Dermatol* 2012 Aug 148:939.

Ingatlah peribahasa berikut: “*Au bout de chaque cigarette, toujours le meme filtre: vos poumons.*” (di ujung setiap rokok selalu terdapat filter yang sama, yaitu paru-paru Sdr).

Faktor Keturunan

Sejumlah kanker ternyata dapat diturunkan, antara lain 10-20% tumor payudara, 40% tu-

mor mata (*retinoblastoma*) dan kanker ginjal pada anak-anak (*Wilms tumor*). Diketahui bahwa dua gen tumor payudara (*BRCA-1* dan *BRCA-2*) merupakan penyebab diturunkan kanker ini dari ibu ke anak perempuan. Anak-anak yang memiliki gen-gen tersebut dalam kromosomnya berisiko sangat tinggi ($\pm 80\%$) untuk mendapatkan kanker payudara atau ovaria setelah usia 40 tahun. Untuk menghindari risiko tersebut, sebagian wanita yang termasuk kelompok di atas secara preventif menjalani *mammectomy* (*prophylactic mastectomy*) dan *ovariotomi*.
(„Angelina Jolie effect“, meningkatkan genetic testing terhadap mutasi *BRCA1/2* bagi carrier; Breast Cancer Symposium September, 2014).

Zat-zat karsinogen

Merupakan zat-zat yang dapat menimbulkan tumor melalui kontak (lokal, inhalasi) atau oral (usus). Terdapat banyak zat kimiawi yang bersifat karsinogen, misalnya **ter** yang timbul pada pembakaran tembakau dan kertas. Ada hubungan langsung yang jelas antara merokok dan kanker paru, tenggorok dan kandung kemih. Juga antara serat-serat **asbes** dan **nikel** (Ni) yang terdapat di udara dan kanker paru.

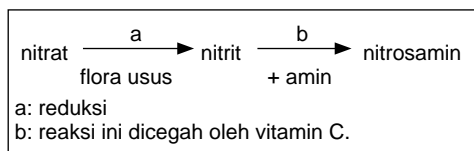
Obat-obat yang bersifat karsinogen adalah a.l. semua *zat alkilasi*, *azatioprin*, *doksorubisin*, *daunorubisin* dan *prokarbazin* (leukemia), hormon-hormon wanita (*dietilstilbestrol* = *DES* kanker vagina dan endometrium), *fenasetin* (ginjal, hati) dan *fenitoin*, juga *metronidazol* dan *ter arang batu* (*Liq. Carbonis detergens*).

Makanan juga dapat mengandung zat-zat kimiawi yang bersifat karsinogen langsung atau setelah interaksi dengan zat lain di dalam tubuh. Beberapa zat karsinogen terkenal yang berasal dari makanan adalah:

a. **Nitrosamin**, yang antara lain terdapat dalam lemak babi dan diuapkan pada

proses penggorengan. Di dalam usus zat-zat ini dapat terbentuk sebagai hasil reaksi dari **nitrit** dengan **amin** (hasil perombakan protein). Pembentukan nitrosamin dapat dihindari oleh vitamin C.

- b. **Nitrat** terdapat dalam banyak sayur-mayur, terutama yang dibiakkan dengan pupuk buatan berlebihan, khususnya bayem. Oleh karena itu bayem yang sudah diolah sebaiknya dikonsumsi habis karena bila disimpan pada suhu kamar akan segera membentuk nitrit. Penggunaan *kaliurnitrat* sebagai pengawet dan untuk memberikan warna segar (merah) pada daging sudah dilarang di kebanyakan negara Barat! Nitrat direduksi menjadi nitrit oleh flora usus. **Vitamin C** (0,5-1 g/hari) dapat mencegah bersenyawanya nitrit dengan amin menjadi nitrosamin.
- c. **Benzpiren** adalah suatu induktor enzim yang antara lain terdapat pada asap rokok dan gas-buangan mobil. Zat ini juga terbentuk saat pemanasan daging dan ikan di atas api langsung pada bagian yang terbakar hitam (gosong). *Perhatian: panggang sate.*
- d. **Asam desoksikholat** terbentuk dalam usus pada perombakan kolesterol dan empedu.
- e. **Aflatoksin** dibentuk oleh jamur *Aspergillus flavus* yang berkembang biak pada **kacang tanah, kelapa, jagung** dan sebagainya yang disimpan di tempat lembap. Berhati-hatilah dengan mentega kacang (*pindakaas*) yang berkualitas buruk, karena dapat mengandung aflatoksin! **Ochratoksin** yang terdapat pada jenis gandum tertentu di Eropa adalah zat karsinogen lain yang dibentuk oleh jamur *Aspergillus ochraceus* pada proses pembersukan.
- f. **Zat-zat pewarna** yang digunakan pada pembuatan kue, sirup, gula-gula dan sebagainya sering kali bersifat karsinogen pada binatang percobaan. Dalam sebuah Daftar WHO dimuat zat-zat pewarna yang dianggap aman (*GRAS list* = *Generally Recognized As Safe*).
- g. **Lainnya: dioxin dan radon.** *Dioxin* termasuk kelompok PCB (*polychlorbifenyl*, C_{12}



$H_{10-x}Cl_x$), yang sangat toksik. Dibentuk pada pembakaran sampah, bersifat lipofil, sukar didegradasi dan berkumulasi di jaringan lemak hewan dan ikan. Karena berkhasiat karsinogen dan teratogen serta menurunkan sistem imun dan kesuburan, sejak 1985 penjualan dan pemakaiannya dilarang. Selama \pm 50 tahun dioksin telah digunakan sebagai cairan pendingin di transformator dan kondensator.

Radon adalah gas mulia yang terdapat di mana-mana dan terbentuk dari radium setelah degradasi. Juga bersifat radioaktif, tetapi hanya melepaskan sinar-sinar alfa.

- h. **Zat degradasi minyak nabati** yang terbentuk bila minyak goreng dengan kandungan banyak asam lemak tak-jenuh dipanasi pada suhu di atas $170^{\circ}C$.
- i. Tumbuhan ***Aristolochia*** yang sering digunakan dalam campuran *Traditional Chinese Medicin (TCM)* mengandung **asam aristolochia**, yang selain mutagenik dan nefrotoksik juga bersifat karsinogenik.

Diagnosis

Bila diduga adanya suatu kanker berdasarkan *gejala-gejala khusus* (pendarahan abnormal, benjolan, suara parau, perubahan kutil, dan sebagainya) dan *gejala-gejala umum* (rasa nyeri hebat, anoreksia, penurunan berat badan mendadak, rasa sangat letih), diagnosis biasanya diperkuat dengan a.l. *foto X-ray, echografi, CT-scan, MRI* dan/atau penyelidikan mikroskopis jaringan (*biopt*).

* **Indikator tumor.** Selain sedimentasi tinggi dan hemoglobin rendah, juga ada sejumlah **bio-markers** penting di dalam darah. Yang terutama adalah **PSA** (*prostate specific antigen*), **alfa-FP** (*alfa-fetoprotein*) dan **beta-HCG** (*beta-human chorionic gonadotrophin*). Nilai yang meningkat memberikan indikasi yang agak spesifik untuk adanya tumor pada masing-masing **prostat** (normal: 0-4 mcg/l darah), **hati** dan antara lain **testis**. Kurang spesifik adalah **CEA** (*carcino-embryonic antigen*) (0-4 mcg/l) dan **CA 125** (*carcino-antigen*), namun berguna untuk memonitor efek terapi terhadap kanker tersebar dari masing-masing **lambung-usus** dan **payudara, ovarium/epi-**

tel lain.

* **Biomarker kanker prostat.** Kebanyakan bentuk kanker prostat disertai **PSA** yang meningkat (di atas 10 mcg/l), lihat Bab 43, *Hormon-hormon Pria, PSA*. Awal tahun 1998 di AS ditemukan suatu **protein IGF1** dengan fungsi isyarat untuk kanker prostat pada pria dengan risiko yang meningkat. Protein ini menurut perkiraan merupakan marker tumor yang lebih baik, karena dapat dideteksi di dalam darah **beberapa tahun lebih dini** daripada PSA. Namun nilai tinggi dapat juga disebabkan oleh prostatitis atau pembesaran prostat.

Gen-gen di kemudian hari mungkin dapat digunakan sebagai **marker tumor umum**, misalnya dengan tes warna untuk mendeteksi *gen supresi tumor p53* yang termutasi, lihat di atas. Begitu juga dapat ditentukan *gen-gen BRCA1 dan BRCA2* pada wanita dengan sejarah kanker payudara di keluarga.

Akhir-akhir ini telah dihasilkan suatu **tes pewarnaan untuk mendeteksi gen p53 termutasi**, yang memberikan indikasi terganggunya siklus sel dan dimulainya pertumbuhan sel-sel ganas. Tes ini mungkin dapat digunakan di klinik secara rutin *untuk screening kanker* dan sebagai **marker** untuk memonitor progresnya (diss. dr I.O. Baas, Univ. Amsterdam, Jan. 1998).

* **Klasifikasi tumor** didasarkan atas **sistem TNM**, pada mana T = tumor, N = nodul dan M = metastasis. T 1-3 menyatakan besarnya tumor, N 1-3 luasnya kelenjar limfe yang terlibat dan M 0-1 ada/ tidaknya metastasis.

Pencegahan

Menurut pendapat pada *Union for International Cancer Control (UICC) World Cancer Congress 2012*, perubahan pola hidup dapat menghindari dengan 50% insidensi penyakit kanker tertentu (*paru, payudara*).

Faktor-faktor risiko yang terutama harus diperhatikan adalah menghindari merokok, kegemukan, makanan tertentu dan kurang bergerak (aktivitas fisik). Juga dianjurkan eradikasi melalui vaksinasi dari 3 jenis virus yang dapat memicu kanker, yaitu *human-papillomavirus, hepatitis B dan C*.

TUMOR MARKERS/CANCER BIOMARKERS

Penanda tumor ideal adalah zat yang khusus diproduksi oleh jaringan tumor dan tidak oleh jaringan normal. Dapat ditentukan dengan mudah dan terpercaya dalam cairan tubuh (darah, urin), tinja atau jaringan dan yang kadarnya berkaitan dengan massa tumor.

Tumor marker ideal dapat mengenali pertumbuhan ganas dalam stadium dini, spesifik bagi organ tertentu, berkaitan dengan aktivitas tumor ("tumour burden") dan memberikan informasi untuk prognosis. Tetapi tumormarker ideal demikian tidak tersedia, karena kadar dari banyak tumormarkers meningkat pada gangguan jinak (benign) maupun akibat gangguan ganas (maligne). Karena terbatasnya spesifisitas masalah ini dapat mengakibatkan "overtreatment" yang menjadi beban fisik dan psikis bagi pasien.

Definisi yang lebih praktis dari penanda tumor adalah: suatu zat yang penentuannya secara kualitatif atau kuantitatif dalam cairan tubuh atau dalam jaringan tumor dapat memberikan informasi bagi diagnostik dan terapi pertumbuhan jaringan abnormal.

Penentuan dalam cairan tubuh (darah/serum) sebagai indikator biokimia untuk diagnostik primer dan monitoring responsnya terhadap terapi atau untuk deteksi timbulnya residif merupakan aplikasi terpenting dari tumor marker.

Singkatnya pada penelitian kanker, biomarker digunakan untuk 3 tujuan:

1. diagnostik: identifikasi kanker secara dini
2. prognostik: meramalkan keganasan kanker tertentu
3. predictive: memonitor respons pasien terhadap terapi

Pada umumnya tumor marker berupa protein, tetapi akhir-akhir ini dengan kemajuan teknologi, perubahan-perubahan genetik(DNA/RNA) yang berkaitan dengan jenis kanker tertentu, juga dapat digunakan sebagai marker genetik a.l. untuk memonitor terapi terarah (targeted treatment).

Lebih dari 20 tumor markers sekarang ini digunakan, sebagian hanya berkaitan dengan satu jenis kanker dan ada juga yang menandai beberapa tipe kanker. Suatu "universal" tumor marker yang dapat menunjukkan setiap jenis kanker tidak tersedia.

Tumor marker yang paling sering digunakan klinis adalah a.l.:

α 1-foetoprotein (AFP), karsino-embrional antigen (CEA), human choriongonadotrofine (HCG), prostat spesifik antigen (PSA), thyreoglobuline (TG) dan kalsitonin.

Tabel Penggunaan tumor markers pada keganasan (*malignitas*) spesifik

| Organ | Marker | Tujuan |
|---------------------|------------------|---|
| Colon dan rektum | CEA | penentuan dini residif atau metastase |
| Pankreas karsinoma | CA 19/9 | diferensiasi pankreatitis kronis dan karsinoma |
| Hati karsinoma | AFP | diagn. dini; penentuan dini residif atau metastase |
| Payudara karsinoma | BRCA1/BRCA2/HER2 | penentuan dini residif atau metastase |
| Ovarium karsinoma | BRCA/CA 125 | penentuan dini residif atau metastase |
| Prostat karsinoma | PSA | penentuan dini residif atau metastase |
| Testis karsinoma | AFP, hCG | diagnosis primer; penentuan dini residif atau metastase |
| Paru, non small cel | EGFR | penentuan dini residif atau metastase |
| Tiroid karsinoma | kalsitonin | diagnosis primer; penentuan dini residif atau metastase |

Ref. Keuren J.F.W. et al; Toepassing van tumor markers in de klinische praktijk. Ned Tijdschr Geneesk 2009; 153:A617

Terhadap kanker hingga kini baru tersedia satu vaksin, yaitu **vaksin cervix** (*Gardasil 2006, Ceroarix 2007*) yang mengandung antibodis terhadap **Human Papilloma virus** tipe 6, 11, 16 dan 18, penyebab kanker mulut rahim dan terutama dianjurkan bagi wanita usia 16-26 tahun.

Dosis: kur dari 3 injeksi 0,5 ml sesuai jadwal 0-2-6 bulan.

Di samping sebagai prevensi juga digunakan terapeutik terhadap infeksi virus ini. Profilaktis juga berkhasiat terhadap kutil genital (*condyloma acuminata*) yang juga diakitakan oleh HPV. Lihat Bab 7, Virustatika.

Makanan. Lihat juga Bab 54. Dasar-dasar diet sehat.

Pada dasawarsa terakhir telah dibuktikan adanya hubungan erat antara makanan dan kanker. Susunan diet sehari-hari dapat memengaruhi risiko kanker, khususnya **daging, lemak jenuh, sayuran** dan **buah-buahan**, serta **serat nabati**. Diperkirakan 30-40% dari semua kanker berkaitan dengan makanan.

Protein hewan dan **lemak jenuh** dalam diet mempunyai hubungan jelas dengan berbagai jenis kanker, misalnya kanker *payudara, usus besar, prostat, ovarium* dan *cervix*. Di negara Barat seperti Spanyol dan Yunani, yang makanan sehari-harinya mengandung lebih banyak lemak dan daging, terdapat dua kali lebih banyak jenis kanker tersebut dibandingkan dengan Jepang.

Protein hewan (termasuk daging ayam dan ikan) mengandung **asam arachidonat** yang dalam tubuh merupakan bahan pangkal bagi **prostaglandin-E**. PgE_2 ini di samping bersifat meradang, juga berefek menekan sistem imun dan menstimulasi pertumbuhan sel tumor. (lihat Bab 21, Analgetika Antiradang).

Oleh karena itu sebaiknya jangan makan terlalu banyak daging hewan, terutama organ (jeroan, otak, limpa, jantung, lambung) dengan pengecualian hati dan kelenjar kagangan (*timus*). Hati mengandung banyak zat penting, seperti enzim antioksidan (SOD, katalasa, glutathion-peroksidase), glutathion, vitamin B-kompleks dan vitamin K, mineral dan elemen spura. Sebaliknya, **protein nabati**(kedele, kacang-kacangan (*beans*), syampinyon, jagung) tidak mengandung

arachidonat, sehingga dapat bebas dimakan. Tetapi karena protein nabati tidak mengandung semua asam amino esensial, sebaiknya dilengkapi juga dengan produk-produk susu dan protein telur.

Minyak nabati (kembang matahari, jagung, kedele) dianjurkan untuk dikonsumsi tiap hari, karena mengandung **asam lemak tak-jenuh** yang esensial bagi tubuh. Asam lemak tak-jenuh tidak dapat disintesis sendiri.

Lemak jenuh (mentega, margarin, minyak babi/sapi/domba/ayam) sebaiknya dikonsumsi sesedikit mungkin, karena mengandung banyak asam lemak trans yang mudah diubah menjadi kolesterol dan tidak dapat digunakan untuk pembentukan prostaglandin "baik". Minyak kacang (**tanah**) sebaiknya jangan digunakan karena mengandung arachidonat. Untuk proses menggoreng sebaiknya digunakan sedikit mentega atau minyak kelapa. **Jenis-jenis kacang (cashew/mede, pistachio, walnut, hazelnut, pecan)** mengandung banyak minyak tak jenuh serta mineral dan dapat dimakan secukupnya, sebaiknya dalam keadaan mentah. **Minyak ikan** mengandung **asam lemak omega (EPA, DHA)** yang berefek anti tumor karena mendesak arachidonat dari membran sel dan membentuk **prostaglandin "baik" (tipe E1 dan E3)**. Oleh karena itu dianjurkan untuk beberapa kali seminggu mengonsumsi ikan berlemak seperti kembung (makril India), salem, herring, sardencis dan tongkol.

Sayuran dan buah-buahan mengandung banyak zat alamiah dengan **khasiat antioksidan** yang memperkuat sistem imun dan menghambat pertumbuhan tumor, misalnya vitamin C, E, karoten, *lycopen* dan zat-zat indol. Sangat dianjurkan mengonsumsi sayuran, seperti brokoli, kembang kol, kol hijau/putih, bayem, wortel, alfalfa, bawang putih dan bit. Buah-buahan yang dianjurkan adalah arbai, abrikos, nenas, kiwi, sitrun, *grapefruit*, tomat, paprika, pepaya dan semangka. Sayuran sebaiknya dimakan dalam keadaan segar sebagai lalap.

Serat nabati dalam diet juga mempunyai peranan penting, sebab kekurangan serat (dalam sayur-mayur, katul dan tepung „whole grain“) dapat meningkatkan risiko

kanker, terutama kanker usus. Serat di dalam usus menghisap air dan mengembang, isi usus membesar, peristaltik distimulasi dan pengeluarannya (tinja) diperlancar. Zat-zat perombak makanan yang bersifat karsinogen, seperti *nitrosamin* dan *metabolit-metabolit kolesterol* “terperangkap” dalam gumpalan serat, sehingga tidak dapat diserap atau melakukan kerja buruknya terhadap dinding usus.

Diperkirakan sekitar 40% dari kanker usus dapat dihindari dengan diet yang kaya akan serat nabati. Sejak lama telah diketahui bahwa kasus kanker pada orang vegetarian tidak begitu banyak.

Penanganan

Ada berbagai cara penanganan kanker, antara lain pembedahan, penyinaran, kemoterapi, hormon terapi, imuno terapi dan hipertermi. Sering kali cara-cara ini dikombinasi, yaitu penanganan secara lokal dan sistemik pada saat terdeteksi penyakit. **Pembedahan** dan **radiasi** dapat mencapai penyembuhan lengkap (**kuratif**) bila dilakukan sedini mungkin dan *bila belum terjadi metastasis*. **Kemoterapi** dengan sitostatika dapat menyembuhkan hanya sejumlah kecil jenis kanker, lihat uraian di bawah ini bagian c. Pengobatan kanker yang sudah menyebar pada umumnya hanya bersifat **paliatif**, yaitu meringankan gejala tanpa dapat menyembuhkan penyakit.

Sitostatika, yaitu kelompok obat yang digunakan terhadap kanker didasarkan atas penghentian mekanisme proliferasi sel, sehingga bersifat toksik bagi sel tumor maupun sel normal, terutama sel sumsum tulang, epitel saluran pencernaan dan folikel rambut (rambut rontok). Selektivitas dari sitostatika berdasarkan kenyataan bahwa sel kanker membelah jauh lebih intensif daripada sel jaringan normal.

Sebagian obat hanya efektif pada fase tertentu dari siklus pembelahan sel (*phase-specific drug*), seperti zat anti metabolit, alkaloid *vinca* dan senyawa *taksan*. Sebagian lain efektif pada seluruh siklus pembelahan sel (*cycle-specific drug*), seperti penghambat DNA, senyawa alkilasi, antibiotika dan hor-

mon steroid.

Penerapan terapi *hormone replacement* di Amerika menurun dengan drastis setelah diketahui terdapat risiko kanker payudara yang meningkat.

a. **Pembedahan** untuk mengeluarkan tumor secara radikal hanya dapat dilakukan pada tumor tunggal yang belum menyebar, misalnya pada kanker kulit atau payudara. Risikonya adalah penyebaran sel-sel tumor ke jaringan dan pembuluh sekitarnya akibat pembedahan. Untuk mengurangi kemungkinan ini adakalanya *pre-operatif* dilakukan radiasi untuk sekadar merusak sel-sel kanker dan memperlunak keganasannya. *Pasca bedah* sering kali dilakukan radiasi atau kemoterapi untuk membasmi sisa-sisa sel tumor yang mungkin masih tertinggal. Di AS pembedahan demikian merupakan prosedur standar.

b. **Radiasi** dengan sinar radioaktif (*radio-terapi*) “membakar” dan memusnahkan sel-sel tumor dan bisa bersifat kuratif (a.l. kanker kulit, *oropharynx*, cervix, vagina dan prostat) atau paliatif (a.l. mengurangi rasa sakit misalnya pada metastasis tulang, mengurangi sakit kepala akibat meningkatnya tekanan intra-kranial pada metastasis CNS). Sekarang ini pelaksanaannya dengan alat megavolt (**linear accelerator**) 4-25MV, SL-25 dan yang termutakhir adalah *Racetrack Microtron MM50*, yang menggunakan **sinar dengan energi sangat tinggi** (*foton* atau *elektron*). Alat-alat yang menggunakan kobal dari akhir tahun 1970-an sudah jarang digunakan lagi. Alat-alat modern bersifat kurang merusak jaringan sehat dan lebih efektif, karena dapat menembus tubuh lebih dalam. Lagi pula dengan perantaraan komputer bentuk dan intensitas sinar dapat diubah secara ter-pimpin. Dosis radiasi dinyatakan dalam satuan *Gray (Gy)*. **1 Gray** = 1 joule yang diabsorpsi per kg jaringan; 1 centigray = 1 rad.

Radioterapi (dengan *foton*) yang konvensional, walaupun relatif murah diban-

dingkan dengan pembedahan dan kemoterapi, tidak optimal karena dosis penyinaran untuk membunuh sel-sel tumor terlalu merusak jaringan dan organ sehat di sekitarnya. Perkembangan mutakhir lainnya untuk terapi kanker didasarkan atas penggunaan partikel-partikel proton (terutama) dan ion (*charged particle therapy*) pada mana distribusi penyinaran dapat diatur lebih cermat, yakni dosis penyinaran rendah sebelum mengenai tumor, lalu dosis tinggi terhadap sel-sel tumor dan praktis nihil penyinaran di belakang tumor. Dengan cara ini kerja samping juga dapat dikurangi.⁴³

* **Radiasi intern** (*brachyterapi, IBU*) menggunakan sumber radioaktif dua radioisotop: **iridium** (¹⁹²Ir) dan **cesium** (¹³⁷Cs). Cara ini memungkinkan radiasi di daerah tumor secara langsung "dari dalam" dengan dosis tinggi tanpa merugikan jaringan sekitarnya. Ke dalam tumor dimasukkan (dengan pembiusan) tabung kecil yang lalu diisi dengan elemen radioaktif tersebut. Brachyterapi sering kali dikombinasi dengan radiasi MM50.

c. **Kemoterapi** dengan sitostatika, juga bersama radioterapi, sering kali dilakukan dengan berbagai tujuan, yaitu:

1. **kuratif**, untuk mencapai penyembuhan penyakit pada tumor-tumor yang sangat peka bagi sitostatika. Untuk meningkatkan efektivitas dan memperlambat terjadinya resistensi, biasanya digunakan **kombiterapi** dari tiga onkolitika. Jenis-jenis tumor yang sekarang bisa disembuhkan masih belum banyak dan meliputi *p. Hodgkin, leukemia limfatis akut, limfoma non-Hodgkin, kanker testis, chorion, retina dan ginjal pada anak-anak (Wilms-tumor)*.
2. **paliatif**, untuk mengurangi keluhan dan gejala yang berkaitan dengan stadium lanjut dari kanker tanpa menghambat proses penyakit. Untuk sementara massa tumor dapat diperkecil. Cara ini a.l. digunakan pada pasien dengan kanker yang sudah menyebar ke organ-organ lain (*meta-*

stasis), misalnya pada kanker payudara dan paru (sel kecil), penyakit Kahler dan leukemia kronis.

Pada anak-anak kemoterapi digunakan sebagai terapi primer karena radioterapi membawa risiko terhambatnya pertumbuhan jaringan dan tulang. Keberatan terhadap semua sitostatika adalah sifatnya yang sangat toksik dan efek sampingnya yang hebat.

- d. **Terapi hormon**. Hormon dan antihormon tertentu digunakan pada kanker yang pertumbuhannya tergantung dari hormon, terutama senyawa-senyawa anti estrogen (*tamoksifen*) pada kanker payudara dan endometrium, serta senyawa anti androgen (*flutamida, nilutamida*) pada kanker prostat.
 - e. **Imunoterapi** adalah pengobatan gangguan maligne dengan stimulator sistem imun, antara lain *interferon, interleukine-2* atau *LAK-cells*. Zat-zat ini dinamakan **Biological Respons Modifiers (BRM)** dan berefek menstimulasi limfosit sitotoksik (*natural killer cells = NKc*) dan meningkatkan ekspresi antigen-antigen tertentu pada permukaan sel tumor. Cara lain menggunakan *vaksin*, seperti *vaksin BCG* dan **antibodi monoklonal (MOABs)** terhadap tumor tertentu, yaitu kopi identik dari suatu antibodi yang dibuat in vitro. Lihat Bab 21, Obat rema, boks Biologicals.
- NK-cells** termasuk kelompok limfosit yang langsung dapat memusnahkan sel-sel asing tanpa reaksi antigen antibodi. NK-cells dianggap sebagai sel-sel efektor penting dalam ketahanan imun terhadap tumor. Lihat selanjutnya Bab 49, Dasar-dasar imunologi.
- f. **Hipertermi** adalah penanganan tumor dengan kalor sebagai terapi tambahan (*additional, adjuvant therapy*) untuk memperkuat efek radiasi. Kalor dari 43°–44° C bekerja mematikan langsung sel-sel tumor, terutama dalam lingkungan asam dan bila ada kekurangan oksigen (*hypoxia*), seperti halnya di lokasi tumor.

- Karena teknis pemanasan saksama dalam waktu lama sulit sekali, hingga kini khusus digunakan pada tumor di permukaan (kulit, payudara, kelenjar leher). Penanganan melalui hipertermi sebelumnya kemoterapi membuat tumor lebih rentan bagi obat kemo.
- g. Genterapi.** Inaktivasi dari gen-gen tertentu (misalnya *gen supresor tumor p53*) berperan penting terhadap pertumbuhan liar dari tumor. Pada hewan percobaan, gen *p53* sudah dapat dimasukkan ke dalam sel-sel tumor dengan efek terhentinya pertumbuhan. Sekarang ini **genterapi** sedang dikembangkan di banyak Pusat Riset Kanker dan merupakan pendekatan mutakhir penanganan kanker. Dari kanker dibuat profil-DNANYa dan ditentukan mutasi genetik mana yang memicu sel kanker. Kemudian pasien dapat diberi obat terhadap mutasi spesifik itu. Sekarang ini sudah digunakan lebih dari sepuluh obat yang semuanya khusus bekerja terhadap mutasi kanker tertentu dan beratus-ratus obat baru sedang diselidiki. Obat-obat baru ini disebut **Monoclonal Antibodies (MOABs)** dan **Tirosin kinase inhibitors (TKIs)**.
- h. Terapi sel batang (*stemcell therapy*)** masih berada dalam tingkat eksperimental. Prinsip dari **penanganan regeneratif** ini terdiri atas menggantikan gen-gen cacat yang menyebabkan tumor dengan gen-gen sehat melalui cara-cara khusus. Di A.S. sedang dilakukan banyak riset di bidang ini yang sampai saat ini belum membuahkan hasil konkret. Banyak ilmuwan percaya bahwa terapi ini dalam rentang waktu 10-30 tahun menjadi cara penanganan kanker yang sangat penting. Di bidang kardiovaskuler sudah diperoleh hasil baik dengan implantasi sel batang setelah infark jantung. Sumsum tulang penderita disuntikkan ke dalam arteri jantung, kemudian sel-sel batang berkembang menjadi jaringan jantung untuk menggantikan sel-sel mati (Orlando, 2003).
- i. CAM (= Complementary & Alternative Medicine)**
Terapi komplementer & alternative, juga disebut **NTTT (*Non Toxic Tumor Therapy*)**. Cara ini ditujukan untuk memusnahkan sel ganas dan terhadap metastasis mikroskopis yang belum dapat dideteksi dengan metode biasa. Terapi ini juga untuk meniadakan atau mengurangi efek samping dari terapi regular. Misalnya sebagai penanganan tambahan pada terapi dengan sitostatika atau sebagai *follow-up* pembedahan dan radioterapi untuk mengeliminasi sisa-sisa sel tumor yang mungkin lolos (*mikro-metastasis tersembunyi*). Ternyata prosedur ini sangat berguna setelah pembedahan kanker payudara dan kolon. Pada hakikatnya cara ini merupakan **terapi diet**, yang berdasarkan diet dasar sehat seperti dianjurkan oleh Dewan Gizi Nasional. Di samping itu juga diberikan **food supplement** seperti *vitamin* dan *mineral* dalam dosis tinggi dan zat-zat penghambat tumor yang terutama terdapat dalam sayuran dan buah-buahan. **Zat-zat alternatif** ini terdiri dari zat-zat yang memiliki **sifat antioksidan kuat**, seperti senyawa-senyawa polifenol, indol, monoterpen, katechin, enzim, flavonoida dan karotenoida. Terdapat banyak publikasi mengenai hasil penanganan ini *untuk meringankan gejala penyakit dan memperbaiki kualitas hidup*, dalam sejumlah kasus bahkan dengan efek menyembuhkan. Tetapi secara resmi belum diterima oleh dunia kedokteran, karena banyak prasangka dan secara ilmiah belum dapat dibuktikan dengan tuntas.
- Penggunaan obat-obat alternatif, termasuk rempah-rempah oleh penderita kanker pada umumnya dianggap aman dan tidak toksik. Tetapi beberapa suplemen ini dapat memengaruhi enzim sitokrom-P450 dan distribusi obat-obat, seperti P-glikoprotein. Goey AK et al.; Herb-drug interactions in oncology. Clin Pharmacol Ther.2014 apr;95(4)354-5.

* Dasar-dasar terapi tambahan

Penanganan alternatif juga disebut **metoda biologis**, karena menggunakan zat-zat alamiah (tumbuhan, enzim, vitamin) dan sering kali bersifat empiris atau tradisional berdasarkan pengalaman rakyat. Cara yang paling sering digunakan adalah **terapi ortomolekular, terapi enzim dan fitoterapi (terapi dengan tumbuhan)**.

Terapi alternatif bertolak dari fakta bahwa pasien kanker, yang kebanyakan sudah berusia agak lanjut (di atas 55 tahun), sering kali menderita kelemahan sistem imun. Hal ini disebabkan oleh *proses menua*, pada saat mana banyak fungsi organ semakin mundur dan banyak proses berlangsung semakin lambat. Misalnya aktivitas *limfo-T* dan *NK-cells* sudah berkurang sehingga tidak mampu lagi memperbaiki atau membasmi *sel prekarsinom*. Sel ini adalah benih-benih sel tumor yang DNA-nya cacat akibat berbagai sebab. **Antioksidansia** tubuh lansia untuk melindungi sel terhadap serangan **radikal bebas** juga berkurang (lihat Bab 53, Vitamin-vitamin, boks Terapi ortomolekular & antioksidansia). Begitu juga produksi *enzim (proteinase)* tertentu yang berefek menghambat perkembangan sel-sel pre-tumor berkurang.

* **Suplemen diet.** Untuk memperkuat sistem imun dan daya tahan, maka pada **terapi orthomolekular** banyak digunakan **antioksidansia**, yaitu dosis tinggi dari *vitamin, mineral* dan *bioflavonoida alamiah* yang berefek menetralisasi radikal bebas. Zat-zat ini tidak termasuk golongan obat, tetapi merupakan suplemen diet. **Food supplements** ini, juga disebut "*health food*", dapat dibeli bebas tanpa resep di semua negara, terkecuali sediaan injeksinya.

Antioksidansia yang banyak digunakan adalah **vitamin A, C dan E, mineral selenium dan seng, flavon (kurkumin, genistein, ubikuinon, lycopen)** dan sejumlah **enzim (papain, bromelain, pankreatin)**. Yang lebih jarang digunakan adalah **ekstrak timus dan ekstrak Viscum album**.

Di samping **efek menstimulasi imunitas**, suplemen sering kali berefek menghilangkan atau mengurangi gejala penyakit atau efek samping obat, seperti rasa nyeri, mual dan

perasaan letih (**efek paliatif**). Kebaikan lain adalah senyawa-senyawa ini dalam dosis yang dianjurkan hampir tidak menimbulkan efek samping.

Perhatian! Perlu digarisbawahi bahwa terapi alternatif kanker dengan antioksidansia tidak boleh digunakan tersendiri, tetapi sebagai penanganan tambahan (suplemen) di samping pengobatan regular oleh dokter (onkolog/internis).

Juga dianjurkan untuk hanya menggunakan suplemen dari pabrik terkenal, karena tidak jarang isi kemasan tidak sesuai dengan deklarasinya di atas etiket, khusus mengenai zat aktif atau kadarnya

Ref.:

1. N Engl J Med 1998; 339: 785,806,827,839, 846,847,855;
2. Letters. N Engl J Med 1999; 340: 564-70)

* **Diet.** Di samping *food supplement* tersebut di atas juga penting sekali bagi pasien kanker untuk mengikuti suatu diet tertentu. Diet ini semula dikembangkan oleh seorang dokter Belanda (*dr. Moerman*) dan kemudian dimutakhirkan oleh internis *Dr Houtsmuller*. Dua aturan terpenting dari diet ini adalah **larangan makan daging dan banyak makan sayuran**.

a. **Daging** semua hewan menyusui dan unggas serta produk-produknya, juga ikan (yang tidak berlemak) dilarang, karena mengandung *asam arachidonat*, lihat di atas (Pencegahan). **Ikan berlemak** (kembung, makril, bandeng, salem, sardencis) tidak dilarang karena mengandung asam lemak tak-jenuh (*omega3 = n3*). *Kacang tanah* dan *minyaknya (oleum arachidis)* perlu dihindari karena kandungan arachidonatnya.

b. **Sayuran dan buah-buahan** dalam jumlah besar, masing-masing sampai 200 g sehari dianjurkan. Juga makanan yang mengandung zat-zat alamiah **dengan sifat antioksidan**, seperti flavonoida, polifenol, karotenoida, terpenoida, protease-inhibitor dan enzim-enzim yang bekerja anti-tumor kuat.

SEL-SEL BATANG DAN PENANGANAN REGENERATIF

Sel batang (*stemcell*) adalah sel-sel muda (belum masak) yang terdapat dalam sumsum tulang dan lain-lain organ/jaringan tubuh, juga terdapat dalam tali pusat. Sel-sel ini disebut *adult stemcells* (sel batang dewasa) dan dapat dibedakan dengan *embryonic stemcells* yang diperoleh dari embryo. **Sel batang dewasa** memiliki kemampuan terbatas, mis. sel batang otak dapat berkembang menjadi sel-sel saraf, tetapi tidak menjadi misalnya sel hati, sedangkan sel-sel sumsum tulang hanya dapat berkembang menjadi sel-sel darah.

Sebaliknya **sel batang embrionik** dapat diarahkan untuk berkembang menjadi hampir setiap tipe sel (*pluripotent*). Proses pengarahan inilah yang menjadi tantangan besar bagi para ilmuwan, bagaimana melalui kombinasi rumit dari faktor-faktor pertumbuhan, isyarat-isyarat kimia dan genetik, mengarahkan diferensiasi dari sel-sel batang embrionik untuk berkembang menjadi misalnya sel darah, sel otot jantung, tulang, jaringan hati atau kulit. Kesulitan besar adalah kurang tersedianya *stemcells* embrionik ini, yang sekarang hanya tersedia dari "sisa-sisa" proses pemuahan tabung reaksi (*IVF, in vitro fertilization*).

Penanganan regeneratif. Potensi dari sel-sel batang inilah yang merupakan dasar dari terapi regeneratif, suatu revolusi medis, di mana organ dan jaringan yang sakit dapat direparasi atau diganti dengan pengganti alaminya yang khusus dikembangkan untuk tujuannya (*custommade*), bukannya dengan alat-alat mekanis seperti sendi-sendi dari logam titanium. *Stemcells* batang dapat membuka era baru kedokteran di mana penyakit-penyakit yang mematikan dapat disembuhkan dengan jaringan dan organ yang dibuat secara "sintetik". Di kemudian hari sel-sel batang embrionik dapat membantu para dokter untuk menangani misalnya diabetes tipe I dan kelumpuhan akibat cedera tulang belakang (*spina bifida*).

Sumsum tulang dan *darah dari tali pusat* mengandung banyak sel batang yang dapat berkembang menjadi sel-sel darah merah, sel-sel darah putih dan unsur-unsur sistem imun. Bila tranfusi darah memberikan sel-sel darah yang hanya hidup untuk beberapa bulan, sel-sel batang ini dapat "ditempatkan" (*settle*) dalam tulang penderita yang membentuk sel-sel darah dan sel-sel imun untuk sepanjang hidup. Sama halnya dengan implantasi organ, jaringan *stemcell* donor (*patron*) secara genetik harus *identik* dengan sipenerima untuk menghindari penolakan oleh tubuh.

Terapi dengan sel batang di kemudian hari dapat ditujukan untuk beberapa jenis penyakit seperti berikut:

- *penyakit jantung*: sel batang dari sumsum tulang yang di-injeksikan ke dalam arteri jantung diperkirakan dapat memperbaiki fungsi jantung penderita serangan jantung dan gagal jantung;
- *leukemia dan kanker*: sel batang dari sumsum tulang dan darah tali pusat dapat digunakan terhadap leukemia dan limfoma non-Hodgkin, kanker pankreas dan kanker ovarium;
- *rheumatoid arthritis*: sel batang dapat membantu memperbaiki tulang rawan yang aus;
- *penyakit Parkinson*: sel batang saraf dari pasien dapat diarahkan untuk menjadi sel-sel dewasa yang memproduksi dopamin yang dibutuhkan bagi penyakit ini.
- *diabetes tipe I*: riset ditujukan cara bagaimana mengarahkan sel-sel batang embrionik untuk menjadi sel-sel pulau Langerhans di pankreas untuk memproduksi insulin.

Pengetahuan dan riset mengenai sel batang embrionik telah dipelopori di Amerika Serikat, tetapi berdasarkan pertimbangan keagamaan, etik dan moral telah menghambat perkembangannya, a.l. ditentang keras oleh Presiden Bush. Di negeri Belanda berlaku suatu *Hukum Embryo* sejak tahun 2002 yang memperbolehkan riset dengan *stemcells* embrionik manusia hanya bila diperkirakan ada harapan besar untuk mencapai penemuan-penemuan baru di bidang ilmu kedokteran yang tidak dapat dicapai melalui cara lain.

Sebaliknya negara-negara seperti Inggris dan beberapa negara Asia termasuk China, Korea dan terutama Singapura berlomba-lomba untuk menjadi *epicenter* utama dari riset mengenai sel batang.

Banyak cara penanganan gangguan di dunia kedokteran didasarkan atas kelenturan dan daya pemulihan dari tubuh sendiri.

Tetapi bila kerusakan suatu organ demikian parahnya sehingga daya pemulihan sendiri maupun obat-obat tidak dapat mengatasinya, maka transplantasi organ dapat menjadi solusinya. Walaupun teknik pencangkokan dan cara mengatasi penolakan (*rejection*) sudah banyak kemajuan, tetapi prosedur ini masih tetap merupakan penanganan yang penuh risiko di samping langkanya organ untuk transplantasi.

Oleh karena itu ditemukannya sel batang (sel punca, stemcell) untuk dapat digunakan dalam terapi membuat kita tidak lagi tergantung pada regenerasi tubuh sendiri, tetapi kita memiliki alat pemulihannya di tangan sendiri. Bila sel-sel ini dapat diarahkan dan dimanipulasi untuk terapi regeneratif, banyak gangguan yang dewasa ini tidak dapat ditangani, sekarang mendapatkan solusinya. Ref. Vries, RGJ, Organen uit stamcellen?, Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A7096

B. SITOSTATIKA

Sitostatica atau **onkolitica** (Yun. *kytos* = sel, *stasis* = berhenti, *ongkos* = benjolan, *lysis* = melarut) adalah senyawa-senyawa yang dapat menghentikan pertumbuhan yang pesat dari sel-sel ganas (*maligne*).

Prinsip penggunaannya adalah untuk langsung merusak DNA (dan RNA) dari sel. Senyawa-senyawa ini mematikan sel-sel dengan menstimulasi *apoptosis*.

Dosis dan jadwal kemoterapi terbatas pada daya tahan jaringan normal, terutama jaringan yang berkembang pesat seperti sumsum tulang dan mukosa saluran cerna. Juga tergantung dari farmakokinetika obat yang digunakan dan afinitasnya terhadap jaringan tertentu. Mekanisme khasiat terapeutik dari obat-obat ini adalah mencari dan memanfaatkan perbedaan antara sel normal dan sel kanker serta khusus diarahkan pada defek-defek genetik dari sel kanker (*biologi molekular*). Dalam beberapa kasus sifat toksiknya terhadap sel normal dapat dikurangi

dengan misalnya pemberian faktor pertumbuhan (*growth factor*) seperti *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF).

Karena kebanyakan tumor dengan cepat menimbulkan resistensi terhadap obat tunggal, maka dikembangkan prinsip kemoterapeutika intermiten dengan *multi-drug*, khususnya obat dengan mekanisme kerja yang berlainan tanpa toksisitas yang tumpang-tindih.

Siklus kemoterapi. Obat-obat ini diberikan selama beberapa hari dan diseling dengan istirahat beberapa minggu untuk memberi kesempatan bagi jaringan normal tumbuh kembali. Dengan demikian ada jarak antara dua siklus kemoterapi untuk memberi waktu restorasi jaringan normal.

Kombinasi dari tiga atau lebih sitostatika sering kali digunakan, pada umumnya obat dengan mekanisme dan titik kerja pada siklus pertumbuhan sel tumor yang berlainan. Dengan demikian, mekanisme kerjanya saling dipotensiasi dan timbulnya resistensi dihindari atau diperlambat. Begitu juga dosis masing-masing obat dapat dikurangi sehingga efek toksik seluruhnya menjadi kurang parah.

Misalnya terapi dengan kombinasi obat MOPP (lih. di bawah) menghasilkan remisi pada 80% dari penderita penyakit Hodgkin dibandingkan dengan kurang dari 40% bila masing-masing obat digunakan tersendiri.

Beberapa kombinasi terkenal adalah:

- **MOPP** = *mustin*, *oncovin* (=vinkristin), *prokarbazin* dan *prednisolon* pada limfoma non-Hodgkin yang bermetastasis;
- **VMCP** = *vinkristin*, *melfelan*, *cisplatin* dan *prednisolon* pada myeloma;
- **FAM** = *fluorurasil*, *adriamisin* dan *mitomisin* pada kanker lambung;
- **CAF** = *siklofosfamida*, *adriamisin* dan *fluorourasil* pada kanker payudara yang sudah menyebar. Dahulu sering kali digunakan **CMF**, dengan *metotreksat* sebagai pengganti *adriamisin* (= doksorubisin), tetapi CAF ternyata lebih efektif;
- **VAD** = *vinkristin*, *adriamisin* dan *deksametason* pada penyakit Kahler (*multiple myeloma*).

* **Terapi intermitten** (selang seling) dari kombinasi beberapa obat dengan dosis tinggi kerap kali memberikan hasil yang lebih baik daripada terapi terus-menerus dengan hanya satu obat. Lagipula mengurangi efek immunosupresif dan toksisitas. Antara dua kur diadakan istirahat 2-3 minggu untuk memungkinkan penyembuhan sel normal dan sistem imun yang telah tertekan. Sebaliknya, selama masa itu kebanyakan sel tumor yang membelah agak lambat, belum menjadi normal kembali.

Efek samping umum berupa gejala-gejala akibat dihambatnya fungsi sel normal yang tumbuh pesat, seperti juga kebanyakan jenis sel tumor, yaitu:

- a. **myelosupresi**, depresi sumsum tulang dengan efek gangguan darah (*leukopenia, agranulositosis, anemia, trombositopenia dan lain-lain*). Penekanan pembentukan sel darah merah, sel darah putih dan pelat darah timbul sebagai efek samping dari kebanyakan sitostatika yang juga tergantung dari dosisnya. Transfusi darah atau pelat darah dapat dilakukan untuk mengatasi anemia dan trombositopenia, walaupun transfusi leukosit belum berhasil dengan baik.
- b. **mukositis**, perusakan mukosa mulut (*luka-luka, stomatitis*) dan lambung-usus (*mual, muntah, diare*). Mual dan muntah terutama timbul sebagai efek samping dari sitostatika senyawa platina dan doksorubisin. Untuk mengatasi efek-efek ini dapat digunakan antiemetika seperti metoklopramida, domperidon atau 5-HT₃ antagonis-serotonin (*ondansetron, granisetron*), sering kali dikombinasi dengan deksametason.
- c. **rontok rambut** reversibel akibat perusakan kandung/folikel rambut oleh kebanyakan sitostatika, yang sedapat mungkin dihindari dengan pemilihan obat tertentu.
- d. **imunosupresi**, penekanan sistem imun yang berakibat peningkatan risiko bagi berbagai jenis infeksi terutama bakteri dan jamur yang sering kali bersumber dari flora lambung-usus. Pada keadaan gawat perlu segera ditangani intravena dengan antibiotika berspektrum luas.
- e. **karsinogen**, yaitu obat sendiri dapat mengakibatkan kanker pada waktu jangka panjang, akibat sifat mutagen terhadap DNA, khususnya leukemia akut akibat obat-obat alkilasi. Sifat mutagenik dari sitostatika dapat menimbulkan kanker sekunder, terutama leukemia akut, walaupun efek samping jangka panjang ini jarang timbul. Sitostatika yang dapat menimbulkan kanker sekunder adalah zat-zat alkilasi (siklofosfamida), penghambat topoisomerase II (*epipodofilotoksin-induced leukemia*), antrasiklin (doksorubisin) dan antrasendion (mitoksantron).
- f. **nefrotoksik**, yaitu kerusakan ginjal akibat pengendapan kristal asam urat. Pada pemusnahan sel tumor dalam jumlah besar dengan pesat, dibebaskan zat-zat *purin* dan *pirimidin* yang dirombak menjadi asam urat. Pengendapan dapat dihindari dengan obat pencegah encok alopurinol, yang menghambat pembentukan asam urat, juga dengan membuang urin alkalis dengan natriumbikarbonat di samping minum banyak air. Nefrotoksisitas ini terutama dapat ditimbulkan oleh sitostatika senyawa platina (terkecuali karboplatin), metotreksat dan ifosfamida.
- g. **gonadotoksik**, yaitu mengurangi jumlah sel kelenjar kelamin (*gameto-genesis*) dengan akibat hilangnya *libido*, kemandulan permanen pada pria dan keguguran. Sterilitas dengan kemungkinan permanen dapat disebabkan oleh terutama zat-zat alkilasi.

Oleh karena efek-efek samping yang dahsyat itu, selama terapi *selalu dilakukan pemantauan darah setiap minggu* dan pasien harus waspada terhadap infeksi.

Selainnya **efek samping umum** tersebut di atas, terdapat juga efek samping yang berkaitan dengan masing-masing obat (*drug-specific*) yang akan dibicarakan pada zat-zat tersendiri, tetapi secara singkat dapat disebutkan sebagai berikut.

- kardiotoxik, mis. antrasiklin (doksorubisin, daunorubisin)

- *pulmonary* toksik, misalnya bleomisin
- neurotoksik, misalnya senyawa platina, alkaloid vinca, takson (paklitaksel, dose-taksel)
- dermatotoksik, misalnya 5-fluorourasil dapat menimbulkan dermatitis

Wanita hamil muda tidak boleh diberikan sitostatika, karena bersifat mutagen dan teratogen.

Resistensi. Salah satu hambatan utama dari terapi kanker dengan sitostatika adalah timbulnya resistensi. Beberapa jenis tumor, seperti penyakit Hodgkin dan leukemia akut anak-anak, memiliki kecenderungan resistensi rendah terhadap sitostatika dan biasanya dapat disembuhkan. Tetapi ada pula jenis kanker, seperti *melanoma* (kanker kulit ganas) yang sejak semula sudah resisten terhadap kemoterapi. Diperkirakan bahwa kebanyakan timbulnya resistensi disebabkan oleh mutasi genetik dan menjadi lebih nyata dengan meningkatnya jumlah sel tumor. Ternyata bahwa sitostatika sendiri dapat meningkatkan kecenderungan resistensi tersebut.

Seperti telah disinggung di atas, resistensi dapat dihindari dengan menggunakan kombinasi dari 2 sampai 4 sitostatika.

Obat-obat tambahan. Untuk menunjang efek sitostatika sering kali diberikan suatu kortikoid, biasanya *prednison* atau *deksametason*. Untuk menghindari efek samping mual dan muntah yang sering kali menyertai terapi, sebagai prosedur standar diberikan juga suatu obat antiemetik.

Antiemetika digolongkan sesuai afinitasnya terhadap letaknya reseptor-reseptor dari neurotransmitter. Misalnya metoklopramid suatu antagonis dopamin, bermanfaat terhadap mual dan muntah akibat stasis di bagian atas saluran pencernaan atau pada metastasis kanker hati. Tetapi obat ini harus dihindari bila terdapat penyumbatan di usus karena akan memacu peristaltik.

Antiemetika pilihan pertama terhadap muntah akibat obat-obat atau gangguan metabolisme adalah yang bekerja sentral seperti senyawa fenotiazin (*proklorperazin*, *siklizin*) atau antagonis dopamin (*butirofenon*,

haloperidol). Sebaiknya dan jauh lebih efektif bila antiemetika (seperti juga analgetika) diberikan sesuai jadwal tertentu, daripada menurut kebutuhan.

Perkembangan baru

Dalam 25 tahun terakhir telah dicapai banyak kemajuan dalam pengetahuan tentang proses timbulnya kanker, khususnya mengenai *dasar molekular* dari terbentuknya sel-sel kanker, yang berkaitan dengan kerusakan-kerusakan DNA. Pengetahuan baru mengenai biologi kanker menjurus diketemukannya sasaran-sasaran (*targets*) spesifik yang sama sekali baru pada sel kanker, misalnya reseptor *Faktor Pertumbuhan*, defek pada reparasi DNA dan jalurnya kematian sel. Hal ini merupakan dasar strategi pencarian dan pengembangan obat-obat baru terhadap *cancer-specific targets*. Walaupun obat yang diarahkan secara molekular (*molecularly targeted drugs*) ini memberikan hasil memuaskan pada jenis-jenis kanker tertentu, penggunaan kombinasi dari obat-obat ini dan sitostatika masih diperlukan. Alasannya yaitu bahwa *targeted drugs* yang merupakan antibodi monoklonal bila diberikan sebagai obat tunggal memberikan hasil kurang efektif terhadap *solid tumors*. Tetapi bila dikombinasi dengan obat-obat sitotoksik dan diberikan pada fase dini dari penyakit, hasilnya sangat baik, misalnya **trastuzumab** (*Herceptin*) dan **bevacizumab** (*Avastin*) (Romond et al.)⁴⁴. Alasan lain ialah bahwa *targeted drugs* bantu mengatasi resistensi terhadap sitostatika dengan memperbaiki aliran darah melalui penghambatan angiogenesis dan menunjang apoptosis (Batchelor et al.; 2007)⁴⁵. Di Amerika sedang dilakukan percobaan klinik terhadap \pm 400 obat kanker dari 178 perusahaan farmasi. Banyak obat baru di delapan tahun terakhir telah dikembangkan antara lain **temsirolimus** dan **sunitinib** terhadap kanker ginjal terminal dan **lapatinib** terhadap kanker payudara lanjut (NTvG 2006;150:1473).

Akhir-akhir ini telah dikembangkan sistem *carrier koloidal* bagi obat-obat tumor untuk meningkatkan efektivitas sambil mengurangi efek sampingnya, yang disebut

nano-medicines (*nanobullets*). Lain keuntungan dari nano-medicals adalah dapat melindungi jaringan sehat terhadap obat, mengurangi interaksi dengan protein plasma untuk memperbaiki waktu sirkulasi obat dan kemungkinan untuk memberikan beberapa obat pada saat yang bersamaan sebagai terapi kombinasi dan dikembangkannya sistem yang mengandung bahan kontras disamping obat untuk dapat mengikuti jalannya obat melalui teknik imaging (*theranostics*).

Jain RK et al., Delivering nanomedicines to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 nov.7(11):653-4

Davis ME et al., Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 sep.7(9):77182.

Bertrand M. et al., Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the area of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 feb.66C:2-25

“Targeted therapy” strategy

Untuk tujuan ini dikembangkan molekul-molekul biologik besar yang dikenal sebagai **antibodi monoklonal** atau **Mabs-protein** untuk mengikat pada sasaran tertentu dengan kekhususan (specificity) yang tinggi. Dengan demikian sistem imun pasien akan dipicu untuk menyerang kanker atau menghindari perkembangan tumor melalui perintangan/blokade reseptor-reseptor sel inti. Lihat Bab 21 Analgetika Antiradang, Boks Biologicals.

Obat pertama yang disintesis melalui bioengineering demikian adalah Herceptin (*trastuzumab*, 1998) terhadap kanker buah dada yang bekerja melalui perintangan *receptor human epidermal growth factor* (HER2) yang mengatur pertumbuhan sel. Protein ini menjadi biomarker penting bagi penyakit tersebut.

Obat monoklonal antibodi manusia lain yang mencapai “blockbuster status” adalah Humira (*adalimumab*) terhadap artritis rematoid.

Cara lain (komplementer) adalah penggunaan senyawa-senyawa sintetik kecil yang diarahkan terhadap protein spesifik penyebab kanker sebagai akibat dari gen yang me-

nyimpang (“oncogenes”). Sebagai contoh dari molekul demikian adalah Gleevec (imatinib mesylate) terhadap kanker leukemia myeloid kronik (CML) dan kanker gastrointestinal (GIST). Gleevec adalah obat pertama (2001) dalam kelompoknya yang bekerja melalui perintangan enzim tertentu yang menyebabkan proliferasi sel.

Pengertian mengenai siklus hidup sel kanker juga merupakan hal penting pada penggunaan sitostatika yang rasional, khususnya mengenai efek merusak DNA yang merupakan mekanisme kerja dari kebanyakan sitostatika. Stadium mitosis pada siklus kehidupan sel merupakan saat yang paling rentan terhadap kemoterapeutika, misalnya limfoma dan leukemia memiliki persentase tinggi dari sel-sel yang bermitosis dan oleh karena itu sangat peka terhadap sitostatika. Hal yang sama berlaku bagi jaringan normal yang berproliferasi dengan cepat, seperti folikel rambut dan sumsum tulang. Sebaliknya tumor yang tumbuh lambat kurang responsif terhadap obat-obat yang *cycle-specific*, misalnya kanker kolon dan *non-small cell lung cancer*.

Banyak sitostatika baru telah dikembangkan dengan mekanisme kerja yang berlainan, seperti **topoisomerase-inhibitors** (*etoposida*, *topotecan*, *irinotecan*) dan **zat antimetabolit** (*gemcitabin*, *kapesitabin*). *Topoisomerase* adalah enzim yang dibutuhkan untuk membuka gulungan molekul DNA.

Sejak beberapa tahun telah diselidiki **zat-zat antiangiogenesik**, yaitu zat-zat yang berkhasiat mencegah sel-sel tumor membentuk pembuluh darah baru untuk memberikannya oksigen dan zat gizi. **Talidomida** berkhasiat demikian, tetapi terlampau toksik. Dua obat alternatif yang juga memiliki sifat ini adalah **genistein** dari kedelai dan **turahuin** (tulang rawan ikan hiu).

Juga diketemukan **antiemetika yang lebih efektif** misalnya **ondansetron** dan **epoietin** di samping **faktor-faktor pertumbuhan darah** yang memungkinkan pentakaran sitostatika lebih tinggi. Tetapi sayang sekali bahwa semua ikhtiar dari 25 tahun lalu tidak menghasilkan lebih banyak penyembuhan dan penurunan mortalitas penyakit kanker,

berlainan dengan hasil penelitian terhadap penyakit jantung.

Penggolongan

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat anti tumor pada umumnya dibagi dalam empat golongan besar sebagai berikut, yang berturut-turut akan dibahas lebih mendalam.

A. Sitostatika

1. **Zat alkilasi:** nitrogen-mustard, prokarbazin, tiotepa, busulfan
2. **Antimetabolit:** antagonis folat, antagonis pirimidin dan antagonis purin
3. **Antimitotika:** alkaloid vinka, taksan dan *epotilones*
4. **Antibiotika:** derivat antrasiklin, bleomisin, mitomisin
5. **Topo-isomerase inhibitors:** irinotekan dan etoposida
6. **Lainnya:** asparaginase, cisplatin, hidrok-sikarbamida

B. Imunomodulansia

C. Hormon dan antihormon

D. Obat alternatif (CAM)

A. SITOSTATIKA

A1. ZAT ALKILASI

Berkhasiat kuat terhadap sel-sel yang sedang membelah. Efek ini berdasarkan *gugus alkil*, yang sangat reaktif dan menyebabkan *cross-linking* (saling mengikat) antara rantai-rantai DNA di dalam inti sel. Dengan demikian penggandaan DNA terganggu dan pembelahan sel dihambat. **Khasiat sitotoksik dan mutagen** ini terutama ditujukan terhadap sel yang membelah dengan pesat, seperti sel-sel kanker di sistem limfe. Namun, obat-obat ini juga "*merugikan*" sumsum tulang, mukosa dari saluran pencernaan, sel-sel kelamin (*sterilitas pria*) dan janin muda (*abortus*). Selain itu, obat-obat ini pada prinsipnya juga **bersifat karsinogen** dan dapat mengakibatkan *leukemia (non-lymphocytic)* akut!

Obat-obat terpenting dari golongan ini adalah klormetin (*nitrogen-mustard*) dan turunannya klorambusil, melfelan, siklofosfa-

mida dan ifosfamida. Di dalam tubuh semuanya diubah menjadi *senyawa etilenimin* (lihat rumus bangun), yang membentuk *ion-karbonium* dengan muatan positif dan mengalkilasi DNA. Busulfan dan thiotepa (*Ledertepa*) juga termasuk kelompok ini.

A1a. Klormetin: *mustin, nitrogen-mustard.*

Sitostatikum pertama ini (1946) terutama digunakan pada limfoma akut (*penyakit Hodgkin*) dengan efek cepat sekali. Kerjanya sangat singkat karena di dalam darah akan terurai dalam beberapa menit.

Efek samping muntah-muntah hebat (lamanya sampai 8 jam) juga diare, pusing, nyeri kepala dan produksi ludah berlebihan. Karena obat bersifat sangat merangsang pada tempat injeksi dapat terjadi peradangan hebat dengan lepuh-lepuh. Efek penekanan pada sumsum tulang biasanya baru nyata setelah 2-3 minggu.

Dosis: i.v. 0,1-0,4 mg/kg bobot badan selama 4 hari (garam HCl).

A1b. Klorambusil (*Leukeran*) adalah derivat aromatik dengan khasiat dan penggunaan sama, tetapi dapat digunakan per oral. Efeknya lebih lambat dan efek samping lebih ringan. Khusus digunakan terhadap *Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*, tetapi penggunaannya sudah terdesak oleh *fludarabin* dan *siklofosamid*. Obat ini juga digunakan pada kanker payudara, ovarium dan testis, sering kali dalam kombinasi dengan sitostatika lain. *Dosis:* oral 5 - 20 mg sehari selama 2-3 minggu dan diselang istirahat 4 minggu.

A1c. Melfelan (*Alkeran*) adalah derivat fenilalanin yang efek kerjanya jauh lebih panjang, ± 6 jam. Obat ini banyak digunakan pada suatu jenis kanker sumsum (*myeloma, penyakit Kahler*).

Efek samping terutama bersifat hematologik, antara lain leukemia akut dan yang terpenting adalah depresi sumsum tulang. Mual dan muntah lebih jarang terjadi, begitu juga rontok rambut berkurang.

Karena absorpsinya pada penggunaan peroral tidak konsisten, maka kebanyakan kali diberikan melalui infus intravena.

Dosis: oral 0,2-10 mg/kg selama 4-6 hari, setelah 6 minggu kur diulang. Biasanya dikombinasi dengan deksamethason atau talidomid.

A1d. Siklofosfamid (*Endoxan, Cytoxan*) merupakan turunan dengan cincin fosfat (1957) yang baru menjadi aktif setelah dioksidasi di hati menjadi metabolitnya a.l. *akrolein*, yang dapat mengakibatkan *haemorrhagic cystitis* serius. Obat ini juga digunakan pada *myeloma* dan *leukemia limfatis*, biasanya dalam kombinasi dengan *vin kristin* dan *prednison* (*kur COP*) atau bersama *adriamisin/MTX* dan *fluorourasil (kur CAF/CMF)* pada kanker payudara dan ovarium. Atau dapat juga dikombinasi dengan *cisplatin* pada kanker ovarium. Siklofosfamid juga merupakan komponen penting dari kombinasi yang efektif terhadap penyakit non-Hodgkin. Efeknya mulai tampak setelah beberapa minggu. Siklofosfamid juga berkhasiat **imunosupresif** kuat, artinya dapat menekan sistem imun tubuh, antara lain pembentukan *antibodies* (lihat Bab 50, Sera dan Vaksin). Oleh karena itu, obat ini juga digunakan pada transplantasi organ untuk menghindari penolakan oleh tubuh dan pada penyakit auto-imun seperti *rheumatoid arthritis*. Pada penggunaan terhadap penyakit-penyakit non-neoplastik harus diwaspadai toksisitas akutnya serta kemungkinan timbulnya sterilitas, efek teratogen dan leukemia.

Efek samping. Selain supresi sumsum, obat ini hampir selalu menimbulkan rontoknya rambut (*reversibel*). Kadang-kadang terjadi radang mukosa kandung kemih dengan perdarahan (akibat metabolitnya). Untuk menghindari hal itu pasien perlu minum banyak air pada pagi hari agar metabolit nefrotoksik tersebut sudah diekskresi sebelum malam hari, tetapi intoksikasi air harus diwaspadai juga karena hidratisasi yang kuat ini.

Dosis: oral 50 - 200 mg sehari setiap 7-14 hari, i.v. 10-15 mg/kg/hari setiap 3-7 hari.

A1e. Ifosfamida (*Holoxan, Ifex*) adalah analog dari siklofosfamida dengan khasiat dan penggunaan sama (1970). Juga digunakan terhadap kanker buah zakar.

Efek samping yang parah adalah toksisitas terhadap susunan saraf pusat (halusinasi, koma) dan terhadap kandung kemih, sama dengan siklofosfamida dengan penanggulangan yang juga sama.

Dosis: i.v. 50-60 mg/kg/hari selama 2-3 hari, kur diulang setelah 3-4 minggu.

A1f. Busulfan (*Myleran*)

Senyawa alkilsulfonat ini **berkhasiat myelo-selektif** (terhadap sel sumsum tulang) dan sebelum adanya **imatinib mesilat** (*Gleevec*) merupakan obat pilihan pertama untuk menekan produksi lekosit pada *leukemia myeloid kronis* (CML). Tercatat kasus remisi 80-90%.

Efek samping terpentingnya supresi sumsum yang hebat dan berlangsung lama.

Dosis: oral 3-4 mg/hari selama 12-20 minggu, pemeliharaan 0,5-2 mg sehari.

A1g. Klorambusil

Khusus digunakan terhadap *limfositik leukemia kronis* (CLL), tetapi sudah terdesak oleh fludarabin dan siklofosfamida. Sitotoksitasnya terhadap a.l. sumsum tulang sama dengan senyawa nitrogen mustard lainnya,

Dosis: permulaan sehari 0,1-0,2 mg/kg selama 3-6 minggu.

A1h. Bendamustin

Digunakan terhadap *limfositik leukemia kronis* (CLL) dan *limfoma non-Hodgkin*.

A2. ANTI METABOLIT

Dapat dibagi dalam 3 kelompok, yaitu:

- antagonis asam folat: metotreksat, merkaptopurin
- antagonis pirimidin: 5-fluorourasil, sitarabin, gemsitabin dan kapesitabin
- antagonis purin: 6-merkaptopurin dan 6-tioguanin, yang kedua-duanya khusus digunakan terhadap leukemia akut.

Obat-obat ini juga **mengintervensi sintesis DNA**, tetapi dengan jalan *antagonisme saingan*. Rumus kimiawinya mirip sekali rumus beberapa metabolit tertentu yang penting bagi fisiologi sel, yaitu **asam folat**, **purin** dan **pirimidin**. Dalam sistem enzim obat-

obat ini menduduki tempat metabolit tersebut tanpa mengambil alih fungsinya, sehingga sintesis DNA atau RNA gagal dan kebanyakan sel terhenti. Obatnya sendiri tidak bersifat sitotoksik. Semua obat ini juga *berkhasiat immunosupresif* dan khususnya azatioprin banyak digunakan pada transplantasi organ (bersama *sikloserin*). Semua obat ini merupakan **pro-drugs**, yang baru menjadi metabolit aktif setelah diubah di dalam hati.

Gemcitabin (*Gemzar*, 1995) digunakan pada kanker paru (*non-sel kecil*) dan pankreas yang sudah menyebar. **Kapesitabin** (*Xeloda*, 1998) terutama digunakan intravena atau oral pada kanker kolon, dikombinasi dengan **5-FU** dan **asam folinat**. Juga per oral pada kanker payudara dengan metastasis, sebagai zat tunggal atau bersama *docetaxol*, dengan dosis 2 dd 150 – 500 mg $\frac{1}{2}$ jam a.c. selama 2 minggu dan istirahat 1 minggu (*Ph Wkbl* 2002;137:705,709). Obat tumor kolorektal (i.v.) lainnya adalah **irinotekan**.

A2a. Metotreksat: *MTX, Farnitrexat, Leder-trexat*

Derivat pteridin ini (1954), suatu **antagonis folat**, menghambat reduksi asam folat menjadi *tetrahydrofolic acid (THFA)* melalui pengikatan pada enzim *reduktase*. THFA penting sekali bagi sintesis DNA dan pembelahan sel. Metotreksat adalah sitostatikum pertama (*antifolat kemoterapi*) yang efektif pada leukemia limfe akut dan kanker korion yang sudah tersebar dengan sekitar 80% penyembuhan. Selain itu, metotreksat dalam dosis tinggi juga banyak digunakan pada berbagai jenis kanker lainnya sebagai terapi kombinasi dengan **asam folinat** untuk menghindari efek-efek sampingnya yang hebat (lihat Bab 39, Hemopoietika). Karena asam folat dan turunannya bersifat polar, maka sulit menembus sawar darah-otak (*blood-brain barrier*). Oleh karena itu telah disintesis senyawa yang lipid soluble seperti **trimetreksat** (*Neutrexin*) terhadap *Pneumocystis carinii*, suatu penyakit infeksi hebat pada penderita AIDS.

Mekanisme kerja dari antagonis folat terutama efektif terhadap sel-sel yang berpro-

liferasi cepat, seperti epitel saluran cerna dan sumsum tulang. Oleh karena itu efektivitasnya hanya parsial terhadap sel tumor, sama seperti kebanyakan anti metabolit lainnya.

Antagonis folat bersifat toksik terhadap janin yang sedang berkembang. Sangat efektif sebagai abortivum pada trimester pertama kehamilan, bila digunakan bersamaan dengan misoprostol, suatu analog prostaglandin (Hausknecht, 1995)⁴⁶.

Di samping **khasiat sitostatik**, dalam dosis rendah MTX juga bersifat **antiradang**. Oleh karena itu obat ini digunakan pada terapi **psoriasis** (kulit bersisik) yang ditandai pertumbuhan abnormal pesat dari sel-sel epidermis kulit. Juga digunakan **pada rematik parah** yang tidak dapat dikendalikan oleh obat *slow-acting* (lihat Bab 21, Analgetika anti radang). Adakalanya obat ini juga digunakan sebagai terapi pemeliharaan pada penyakit radang usus kronis, seperti **colitis** dan **penyakit Crohn**.

Efek samping utamanya depresi sumsum tulang (*leukopenia, trombositopenia*), yang terutama hebat pada dosis di atas 25-30 mg. Selain itu juga timbul kerusakan mukosa mulut (*stomatitis*) dan saluran pencernaan, tetapi jarang timbul perasaan lelah, rontok rambut dan demam. Efek toksiknya, terutama neurotoksisitas, dapat diatasi dengan **leukovorin**, suatu koenzim folat.

Dosis: pada kanker tergantung dari jenisnya dan keadaan pasien: oral 5-30 mg sehari selama 5 hari. Setelah istirahat 2-3 minggu kur dapat diulang 3-5 kali. Tablet tidak boleh diminum bersamaan dengan susu.

Psoriasis dan rema: oral, i.m. atau i.v. 15-25 mg seminggu. Imunosupresi pada dosis rendah ini bersifat ringan, tetapi perlu monitoring darah secara teratur. Penggunaan kronis terhadap psoriasis atau rema dapat menimbulkan keracunan hati, sehingga pemberiannya harus dihentikan.

A2b. Merkaptopurin: *Puri-Nethol*.

Derivat thiol dari purin ini (1953) berkhasiat sitostatik berdasarkan penghambatan sintesis purin dan DNA di sel-sel yang tumbuh pesat. Terutama digunakan terhadap leukemia akut pada anak-anak, juga apabila MTX atau zat alkilasi tidak aktif (lagi).

Resorpsi dari usus $\pm 50\%$ dengan BA 5-37%. Di dalam sel merkaptopurin diubah menjadi dua metabolit aktif, yang dalam hati sebagian diuraikan oleh enzim *ksantinoksidase* menjadi *tiourat* inaktif. Penguraian ini diperlambat oleh perintang enzim obat encok **allopurinol** sehingga daya kerjanya diperpanjang. Masa paruhnya ± 90 menit.

Efek sampingnya sama dengan MTX, juga merusak hati (*icterus*). Monitoring darah juga perlu dilakukan.

Dosis: anak-anak oral 2,5 mg/kg sehari.

* **Azathiopri** (*Imuran*) adalah derivat imidazolil purin (1963) yang dalam tubuh dirombak menjadi **merkaptopurin**. Obat ini banyak digunakan sebagai obat **imunosupresif** pada transplantasi organ untuk memperkecil risiko penolakan oleh sistem imun penerima. Begitu pula pada **penyakit auto-imun**, ketika sistem imun kacau dan antibodi menyerang jaringan dan organ sendiri. Contoh penyakit ini antara lain *rema*, *diabetes pada anak-anak*, *lupus erythematodes (LE)*, *multiple sclerosis (MS)*, *myasthenia gravis (MG)*, *sindrom Sjögren*, *sclerodermia*, *colitis* dan *M. Crohn*.

Dosis: oral 1-4 mg/kg sehari, terhadap rema 1-3 mg/kg sehari.

A2c. Fluorurasil: 5-FU, Efudix.

Derivat pirimidin ini (1962) merintangi sintesis DNA melalui proses saingan dengan pirimidin. Karena absorpsinya pada pemberian oral tidak lengkap, maka diberikan parenteral. Banyak digunakan sebagai **antagonis pirimidin** terhadap metastasis tumor payudara, usus besar dan poros usus (*rektum*), juga dari lambung, hati dan pankreas. Efektivitasnya diperkuat (20-30%) bila terapi dikombinasi dengan misalnya *siklofosamid* dan *adriamisin/MTX (kur CAF/CMF)* atau dengan *adriamisin* dan *mitomisin (kurFAM)*. Kombinasi dengan leukovorin dan oksaliplatin atau irinotekan bagi penderita kanker kolorektal. Penggunaan dermal sebagai krem 5% pada kanker kulit dan pertandukan abnormal (*keratosis*, *Efudix*).

Efek sampingnya hampir sama dengan MTX dan merkaptopurin, bercirikan *myelosupresi*, anoreksia, mual dan diare.

Dosis: 10-15 mg/kg intravena selama 4-6 hari.

* **Cytarabine** (*Cytosar-U*, *Alexan*, *Ara-C*) adalah derivat obat virus **idoksuridin** yang berkhasiat virustatik di samping efek sitostatik (1969).

Obat ini merupakan satu-satunya obat terpenting dan paling efektif untuk menginduksi dan mempertahankan remisi pada leukemia akut tertentu (*AML*). Kerjanya hanya singkat ± 20 menit ($t_{1/2} = 10$ menit).

Efek samping terdiri dari depresi kuat sumsum tulang yang berakibat leukopenia, trombositopenia dan anemia serius akut.

Dosis: infus intravena 100-200 mg setiap 5 hari, biasanya dikombinasi dengan suatu antagonis pirimidin lain, misalnya **tioguanin** (*Lanvis*).

* **Capecitabine** (*Xeloda*) merupakan prodrug dari 5-FU dan diberikan peroral terhadap kanker payudara dan kolorektal yang sudah bermetastasis. Terapi kombinasi memberikan hasil lebih efektif, misalnya dengan **oksaliplatin** atau **irinotekan** terhadap kanker kolorektal dan merupakan terapi standar pilihan pertama.

Efek samping khusus dari capecitabine disebut "*hand-foot*" *sindrom* dan bercirikan eritema, nyeri dan peka pada kaki tangan bila disentuh, sehingga dosisnya harus dikurangi atau penggunaannya dihentikan. Efek samping lainnya sama dengan 5-FU, yaitu diare dan depresi sumsum tulang.

* **Gemcitabine** (*Gemzar*, *dFdC*) adalah obat kanker penting terhadap kanker pankreas, paru, indung telur dan kandung kemih yang telah bermetastasis. Diberikan sebagai infus intravena.

Efek samping utamanya depresi sumsum tulang.

A3. ANTIMITOTIKA

Zat-zat ini menghindari pembelahan sel pada *metafasis* (*tingkat kedua dari mitosis*), berarti **merintangi pembelahan inti**, seperti obat encok *kolkisin*. Berlainan dengan zat alkilasi –yang juga merintangi pembelahan inti me-

lalui gangguan pembelahan kromosom-anti-mitotika mencegah masuknya belahan kromosom itu ke dalam anak inti. Obat-obat yang sekarang digunakan adalah hasil tumbuhan, yakni **alkaloid Vinca** (*vinblastin*, *vinkristin* dan derivat semi sintetiknyanya *vindesin*), **podofilin** (serta derivat-derivatnya *etoposida* dan *tenoposida*) dan kelompok **taksan** (*paklitaksel*, *dosetaksel*).

Alkaloid Vinca efektif terhadap kanker darah (leukemia, limfoma), kanker payudara dan paru, zat-zat taksan terhadap kanker indung telur, payudara dan paru. Sejak beberapa tahun terdapat kelompok senyawa baru yang dinamakan zat-zat **epotilon (iksabepilon)**, yang digunakan terhadap kanker payudara yang telah bermetastasis.

A3a. Vinblastin: *Erbablas*, *Velbe*, *Velban*

Alkaloid ini, bersama derivatnya **vinkristin**, diperoleh dari *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus* atau *periwinkle*, sejenis kembang serdadu) (1960). Obat ini banyak digunakan pada berbagai limfoma (*M. Hodgkin* dan *non-Hodgkin*) dengan efektivitas tinggi (sampai 80%) dan sering kali menghasilkan penyembuhan tuntas. Sebagai terapi kombinasi biasanya dengan **bleomisin** dan **cisplatin** terhadap tumor testis yang telah bermetastasis, atau dengan **doksorubisin** dan/atau **prednisolon** terhadap penyakit Hodgkin). Obat ini juga digunakan pada kanker payudara (*vinorelbine*) dan Kaposi sarkoma.

Efek samping terutama berdasarkan *myelosupresi* kuat, terutama *leukopenia* yang biasanya hilang setelah satu minggu. Lagi pula perasaan lelah, mual, muntah dan demam, lebih jarang rontok rambut dan radang saraf (*neuritis*) dengan kesemutan jari-jari tangan.

Dosis: i.v. 0,1-0,2 mg/kg (sebagai sulfat)

* **Vinkristin** (*Krebin*, *Oncovin*, *Vincasar*) (1963) pada garis besarnya sama spektrum kerja dan penggunaannya dengan vinblastin, antara kedua obat tidak terdapat resistensi silang. Pada *leukemia limfoblast* obat ini lebih ampuh, terutama bila dikombinasi dengan sitostatika lain. Juga banyak digunakan pada *M. non-Hodgkin* dan *leukemia* anak-anak.

Efek sampingnya sama dengan vinblastin, *myelosupresi* lebih ringan, tetapi *neurotok-*

sitasnya lebih kuat. Rontok rambut (*alopecia*) dapat timbul pada $\pm 20\%$ penderita, tetapi selalu reversibel.

Dosis: 1x seminggu 0,05-0,15 mg/kg (sulfat).

* **Vindesin** (*Eldisine*) adalah derivat semi-sintetik dari vinblastin (1980) yang kurang *myelosupresif* dan *neurotoksik* daripada vinkristin. Obat ini hanya digunakan dalam kombinasi dengan onkolitika lain.

Dosis: infus i.v. 3 mg/m²/hari setiap 7-10 hari.

* **Vinorelbine** (*Navelbine*) juga digunakan per oral terhadap kanker paru.

Efek samping terutama *granulositopenia* dan alergi sedangkan *neurotoksisitasnya* lebih ringan dibanding alkaloid vinca lainnya.

A3b. Podofilin

Damar ini diperoleh dari akar tanaman Amerika *Podophyllum peltatum* yang a.l. mengandung zat antimitotik *podofilotoksin*. Dua glikosida **semisintetiknya** adalah **etoposida** dan **teniposida** (*VM-26*, *Vumon*), yang **berkhasiat merintang mitosis**, mungkin melalui **penghambatan enzim topoisomerase-2** sehingga terjadi pemecahan DNA, lihat juga 7e, topotekan. Penggunaan podofilin sudah *obsolete*, tetapi larutannya 25% dalam alkohol sewaktu-waktu masih digunakan pada sejenis kutil yang berbentuk "kembang kol" pada alat kelamin (*condyloma acuminata*). Lihat Bab 12, Penyakit Menular Seksual.

* **Etoposida** (*VP-16-213*, *Vepesid*) (1981) terutama digunakan dalam kombinasi dengan bleomisin, karboplatin dan sisplatin pada kanker testis dan paru, juga pada kanker payudara dan non-Hodgkin. Daya kerjanya menghambat topoisomerase II, sehingga sintesis dari DNA dan RNA terganggu (lihat doksorubisin). *Efek samping* utama adalah *leukopenia* (reversibel), lebih sering juga *trombositopenia*. Begitu juga mual, muntah, hipotensi (kadang kala), leukemia sekunder dan rontok rambut.

Dosis: i.v. 35-100 mg/m² sehari selama 4-5 hari, dapat juga per oral (kapsul) dengan

dosis 50-150 mg/hari. Kur diulang setelah 3-4 minggu.

***Tenoposida** (*Vumon*) adalah zat induk etoposida (1971) dengan khasiat sama, tetapi 5-10 kali lebih toksik.

A3c. Paclitaxel: Taxol.

Obat baru (pertama kali disintesis 1994) dari kelompok *taksan* ini terdapat dalam jumlah kecil sekali (1 : 13.500) di kulit pohon cemara *Taxus brevifolia*. Dengan cara semi sintetik telah diperoleh zat pelopornya (*baccatine*) dari jarum-jarum *Taxus baccata* (Ing „Yew”), yang lebih banyak terdapat di Eropa dan Amerika. Berkhasiat **sitotoksik** melalui penghambatan mitosis dan mengikat pada suatu protein yang menghalangi *apoptosis*. Obat ini digunakan khusus pada *kanker ovarium* dan *kanker payudara* yang bermetastasis, setelah terapi dengan **cisplatin** tidak memberikan hasil. Ternyata sekarang bahwa efektivitasnya tidak tinggi, $\pm 22\%$, dengan perpanjangan hidup dari hanya ± 3 bulan dibandingkan dengan terapi standar. Kombinasi dengan **sisplatin** atau **karboplatin** ternyata lebih ampuh. Kombinasi dari kedua obat dengan **siklofosfamida** ternyata juga lebih efektif dan kini merupakan terapi pilihan pertama. Juga kombinasi dengan obat baru **penghambat topo-isomerase-1 (topotekan)** ternyata efektif. Sebagai premedikasi dianjurkan pemberian glukokortikoid (*deksametason* 16 mg sehari) bersama antagonis histamin- H_1 (difenhidramin) dan H_2 (simetidin) untuk menghindari retensi cairan, neurotoksisitas dan reaksi hipersensitivitas serius. Sekarang ini sedang dilakukan percobaan pada jenis kanker lain, antara lain kanker paru yang tersebar. Plasma- $t_{1/2}$ -nya bifasis: 6,4-12,7 jam.

Efek samping utama adalah gejala *myelosupresi hebat*, terutama *neutropenia (reversibel)*, juga *alopecia total*, *neuropathie*, reaksi hipersensitivitas, demam dan gejala-gejala umum lainnya. Gejala mual dan muntah hanya ringan.

Dosis: infus i.v. 135 mg/m² sehari. Infus ini terdiri dari larutan dalam campuran etanol dan derivat minyak kastor (*Cremophor-solubilized paclitaxel*).

* **Nab-paclitaxel** (*Abraxane*, 2005). Karena sifat lipofilnya, paklitaksel tidak larut dalam air, maka telah disolubilisasikan dengan suatu teknik khusus. Formulasi yang larut dalam air ini dapat digunakan tanpa diperlukan premedikasi dengan senyawa steroid atau antihistamin.

Efek sampingnya keluhan jantung dan hipersensitivitas.

* **Dosetaksel** (*Taxotere*) adalah derivat semi sintetik (1995) dengan efek dan mekanisme kerja yang sama dan 2 kali lebih aktif daripada paklitaksel. Kedua obat bersifat sangat lipofil dan tidak larut dalam air. Plasma- $t_{1/2}$ -nya ± 11 jam. Karena risiko retensi air dan untuk meringankan reaksi hipersensitivitas, terapi diawali dengan premedikasi deksametason 16 mg/hari selama 4-5 hari.

Dosis: infus i.v. 100 mg/m² permukaan badan dari larutan 0,3-0,9 g/l setiap 3 minggu.

A3d. Epothilon.

Zat sitotoksik ini pertama kali diisolasi dari sejenis jamur tanah, *Sorangium cellulosum*, dari tepi sungai Zambezi di Afrika Selatan (1996). **Epothilon A dan F** disintesis (2008) sebagai turunan baru zat anti kanker yang bekerja atas dasar blokade mitosis. Toksisitasnya (neutropenia, diare, asthenia) menyerupai senyawa taksan, tetapi lebih ringan dan kerjanya lebih efektif. Rumus kimianya lebih sederhana, juga merupakan cincin besar dengan gugus samping terdiri dari cincin lima thiazol (dengan N dan S).

* **Iksabepilon** (*Ixempra*) merupakan analog sintetik (2011) yang digunakan sebagai larutan infus (pelarut etanol/senyawa minyak kastor, Cremophor EL) terhadap kanker payudara metastatik, dalam kombinasi dengan kapesitabin. Diperlukan premedikasi dengan kortikosteroid/antihistamin terhadap reaksi samping yang diakibatkan oleh pelarut Cremophor, sama halnya dengan paklitaksel.

Dosis: 40 mg/m² tiap 3 minggu.

A3e. Camptothecin

Senyawa utama dari kelompok ini, *camptothecin*, di-isolasi (1966) dari pohon *Camptotheca acuminata* di negara Cina dan meng-

hasilkan zat-zat dengan kegiatan anti-neoplastik kuat melalui penghambatan aktivitas enzim *topoisomerase I*. Juga memiliki toksisitas hebat, terutama penekanan terhadap sumsum tulang dan timbulnya *hemorrhagic cystitis*. Penelitian mengenai sifat-sifat fisikokimianya telah menghasilkan analog-analog yang lebih mudah larut dalam air dengan toksisitas lebih ringan.

Dua analognya yang digunakan dalam pengobatan terhadap kanker kolorektal, ovarium dan paru adalah senyawa semi-sintetik **topotekan** (*Hycamtin*) dan **irinotekan** (*Camptosar*) yang merupakan suatu prodrug. Irinotekan adalah pilihan pertama terhadap kanker colorectal, a.l. dalam kombinasi dengan *cetuximab*.

Efek sampingnya terutama neutopenia serta trombositopenia (topotekan) dan diare hebat (irinotekan).

PRODRUG

Definisi: Prodrug adalah suatu zat yang didesign untuk mengatasi masalah-masalah farmakokinetik atau farmakodinamik, yang *in vivo* diubah menjadi molekul yang farmakologik aktif melalui cara enzimatis atau kimiawi.

Prodrug dibuat melalui modifikasi kimiawi dari suatu zat yang biologis aktif. Bagian aktif tersebut baru dibebaskan dalam tubuh setelah penguraian enzimatis atau melalui suatu reaksi kimia.

Tujuan prodrug adalah a.l.:

- untuk memperbaiki resorpsi dari zat-zat yang sukar resorpsinya;
- untuk menghindari efek samping gastrointestinal, seperti rasa buruk, iritasi lokal;
- mengurangi rasa nyeri pada tempat injeksi;
- memperpanjang/mengubah efek depot;
- mempermudah transpor obat ke tempat bekerjanya;
- memperbaiki stabilitas bagian aktifnya.

Obat-obat baru

* **Regorafenib** (*Stivarga*) adalah suatu penghambat multikinase bermolekul kecil yang memblokir berbagai enzim pendorong per-

tumbuhan kanker dan telah disetujui FDA untuk terapi kanker kolorektal yang telah bermetastasis.

Efek samping terhadap hati sangat serius dan fatal, di samping reaksi kulit, diare, hiperbilirubinemia dan hipertensi.

Dosis: oral 160 mg selama 3 minggu, lalu istirahat 1 minggu.

Sebelumnya juga telah diberikan "lampu hijau" oleh FDA untuk penggunaan **aflibercept** (*Zaltrap*) dalam kombinasi dengan asam folinat, fluorourasil dan irinotekan (*Folfiri*) sebagai kemoterapi kanker kolorektal yang resisten terhadap terapi dengan oksaliplatin.

Aflibercept (*Eylea*) sebagai larutan injeksi intra-okuler 40 mg/ml digunakan pada degenerasi *macula* (bercak keruh pada selaput bening mata) akibat usia.

A4. ANTIBIOTIKA (SITOTOKSIK)

Antibiotik pertama yang memiliki sifat sitostatik adalah yang termasuk dalam kelompok aktinomisin yang ditemukan oleh Waksman di tahun 1940. Yang terpenting di antaranya adalah aktinomisin D (daktinomisin, *Cosmegen*, *Lyovac*) yang digunakan sebagai obat tunggal atau dikombinasi dengan vinkristin atau siklofosfamida terhadap sejenis kanker pada anak dan *choriocarcinoma* pada wanita dewasa. Sifat sitotoksiknya berdasarkan pengikatannya pada DNA menjadi suatu kompleks, sehingga transkripsinya oleh RNA polimerase diblokir.

Beberapa antibiotik lain yang berasal dari jenis jamur *Streptomyces* termasuk dalam kelompok *antrasiklin* dan juga berkhasiat sitostatik dan antibakteri. Zat-zat ini juga dapat mengikat DNA sebagai kompleks, sehingga sintesisnya terhenti. Yang terpenting adalah **doksorubisin** dan **daunorubisin** yang merupakan produk alamiah, serta analognya **epirubisin** dan **idarubisin**, **mitoksantron**, **bleomisin** dan **mitomisin**. Obat terakhir terutama berkhasiat alkilasi. Onkolitika ini tidak digunakan sebagai antibiotika karena terlalu toksik.

A4a. Doksorubisin: *Adriamycin RD*, *Adriablastina*

Derivat antrasiklin ini bersama **daunorubisin**, diperoleh dari biakan *Streptomyces peuticus* (1971). Zat ini menghambat sintesis dari DNA dan RNA, mungkin melalui efeknya terhadap topoisomerase II. Biasanya obat ini digunakan dalam kombinasi terutama pada leukemia akut dan limfoma (*non*)-Hodgkin, juga pada banyak tumor lainnya, misalnya kanker ovarium, bronchus dan pada kanker payudara yang tersebar (kombinasi CAF = cyclofosfamida + adriamycin + fluoruracil). Obat ini berkhasiat **imunosupresif**. Karena plasma- $t_{1/2}$ -nya tinggi, daya kerjanya lama sekali, begitu juga turunan-turunannya. Merupakan salah satu sitostatikum yang paling banyak digunakan.

Efek samping. Semua sitostatika antranilic tersebut di atas bersifat sangat **kardiotoksik**, yaitu dapat merusak otot jantung (efek kumulatif dengan gagal jantung (*dekompensasi irreversibel!*)). Sifat ini mungkin diakibatkan oleh terbentuknya radikal bebas yang di dalam jantung tidak diinaktivasi karena tidak adanya enzim **katalase** dengan khasiat antioksidan. Juga bersifat **myelotoksik**, sering rontok rambut total (*reversibel*), mual dan muntah-muntah, amenorrhoea dan neutropenia selewat. Selama terapi pada umumnya dilakukan monitoring ECG dan darah. Urin dapat berwarna merah, juga pada **dauno-**, **epi-** dan **idarubisin**, pada **mitoksantron** urin berwarna biru-hijau.

Dosis: infus i.v. 50-75 mg/m² sehari setiap 3 minggu.

* **Daunorubisin** (*Daunoblastina*) adalah derivat dengan khasiat dan efek samping sama (1966). Obat ini terutama digunakan pada leukemia akut, resistensi silang dengan doksorubisin dapat terjadi.

Dosis: 30-60 mg/m² permukaan badan sehari sebagai infus cepat selama 3-5 hari setiap 4-6 minggu.

* **Epirubisin** (*FarmorubicinRD, Ellence*) adalah stereoisomer dari doksorubisin dengan indikasi sama (1984). Obat ini bersifat kurang toksik bagi jantung dan sumsum tulang, juga mual dan muntah berkurang. Efek samping lainnya juga sama. Untuk khasiat yang sama

pada kanker payudara tersebar diperlukan dosis yang $\pm 30\%$ lebih tinggi.

Dosis: setiap 3 minggu 75-90 mg/m² infus i.v.

* **Idarubisin** (*Zavedos*) bersifat lebih lipofil, maka absorpsinya ke dalam sel lebih baik (1990). Obat ini terutama digunakan pada leukemia akut sebagai monoterapi atau terapi kombinasi.

Dosis: selama 3 hari infus i.v. 12 mg/m² permukaan badan.

* **Valrubisin** (*Valstar*) adalah analog semi sintetik dari doksorubisin dan khusus digunakan setempat (*intravesicular*) pada kanker kandung kemih. Kurang dari 10% diabsorpsi sistemik.

* **Mitoksantron** (*Novantrone*) adalah derivat doksorubisin yang kurang kardiotoksik (1984), tetapi aktivitasnya juga lebih rendah. Obat ini terutama digunakan pada kanker prostat, kanker payudara yang tersebar dan limfoma non-Hodgkin. Tidak terdapat resistensi silang dengan adriamisin.

Dosis: infus i.v. 12 mg/m² setiap 3 minggu.

A4b. Bleomisin: *Bleocin, Bleomycin*

Obat ini merupakan campuran dari dua senyawa, bleomisin A₂ dan B₂, yang dihasilkan oleh *Streptomyces verticillus* (1966). Efektif sekali untuk kanker testis, kombinasi dengan **cisplatin** dan **vinblastin** atau **etoposida** dapat menyembuhkan dengan tuntas sebagian besar penderita. Obat ini juga digunakan dalam kombinasi dengan **dok-** **sorubisin** dan **vinblastin** pada limfoma Hodgkin dan kanker lain, khususnya di daerah kepala dan leher. Efek sitotoksiknya diperkirakan berkat dibentuknya kompleks dengan DNA yang menghasilkan radikal bebas dan merusak DNA. Digunakan parenteral (subkutan, intramuskular, intravena) atau langsung dimasukkan ke dalam kandung kemih terhadap kanker di daerah ini.

Efek samping yang paling serius adalah toksisitasnya bagi paru-paru (*pneumotoksis*): batuk, radang dan *fibrosis* (fatal 1%). Oleh karena itu terapi perlu disertai monitoring fungsi paru. Juga sering kali merusak kulit dan

mukosa, dapat pula menimbulkan reaksi anafilaktik. Tidak bekerja *immunosupresif* dan hanya *myelotoksik* ringan.

Dosis: i.v. atau i.m. 1x seminggu 5-20 UI/m².

A4c. Mitomisin: *Mutamicyn*

Diisolasi dari sejenis basil *Streptococcus* dan klinis digunakan terhadap kanker anal dalam kombinasi dengan 5-FU dan sisplatin. Off-label sebagai tetes mata pada kedokteran mata.

A4d. Mitotane: *Lysodren*

Kimiawi menyerupai insektisid DDT dan digunakan paliatif terhadap kanker adrenokortikal yang tidak dapat dibedah (*inoperable*). Mekanisme kerjanya berdasarkan destruksi selektif dari sel adrenocortex, sel normal maupun sel kanker.

A4e. Trabectedin: *Yondelis*

Merupakan satu-satunya obat yang diperoleh dari hewan laut dan digunakan dalam kombinasi dengan doksorubisin (*Doxil*) terhadap kanker ovarium dan pankreas. Diberikan sebagai infus yang didahului dengan pemberian deksametason untuk mengurangi risiko kerusakan pada hati.

A5. TOPOISOMERASE INHIBITOR

Topoisomerase adalah enzim yang mengatur perubahan-perubahan pada struktur DNA dengan melancarkan pembelahan dan mengikat kembali fosfat selama siklus sel normal. Sangat populer sebagai sasaran pada sintesis obat kanker. **Topoisomerase inhibitor** merintang pengikatan kembali, sehingga genom sel kanker dirusak dan musnah.

A5a. Topotekan: *Hycamtin*

Zat semi sintetik ini (1997) adalah turunan dari **camptothecine**, suatu alkaloid pentasiklis yang dihasilkan dari kayu tanaman *Camptotheca acuminata* (Cina) dan *Nothapodytes foetida* (India). Rumus kimiawinya rumit dan berbentuk cincin lima. Berkhasiat **menghambat topoisomerase-1** (enzim yang terlibat pada multiplikasi sel dan replikasi DNA)

yang mengakibatkan musnahnya sel-sel tumor yang sedang tumbuh. Di samping itu topotekan juga berperan pada **ekspresi gen** dan **reparasi cacat pada DNA**. Untuk sementara obat ini hanya diregistrasi dan digunakan terhadap *kanker ovarium*, yang dari semua kanker ginekologi memiliki prognosis terburuk. Topotekan sangat ampuh terhadap a.l. kanker paru-paru (sel kecil), leukemia, kanker rahim, cervix dan lain-lain. serta mampu memperpanjang hidup penderita dengan ± 15 bulan.

Efek sampingnya relatif tidak begitu parah dan paling sering berupa mual dan muntah, juga rontok rambut akibat supresi fungsi sumsum tulang belakang (*E. Meyer. Ph Wkbl 1997; 132: 800-5*).

Dosis: i.v. 1-1,5 mg/m²/hari selama 5 hari, diulang minimal 3 x dengan selang waktu 3 minggu.

* **Irinotecan** (*Campto*) adalah derivat dengan khasiat dan cara kerja yang sama (1998). Diregistrasi untuk kanker kolorektal yang sudah menyebar dan fluorourasil tidak memberikan efek.

Efek samping terpenting adalah diare dan neutropenia (*E. Meyer. Ph Wkbl 1999; 134: 60-65*).

Dosis: infus i.v. 350 mg/m² setiap 3 minggu atau 100-125 mg/m² permukaan badan setiap minggu.

B. IMUNOMODULANSIA

Zat-zat ini sekarang dinamakan **biologicals**, semula *Biological Response Modifiers*, yang memengaruhi secara positif reaksi biologis tubuh terhadap tumor. Fungsi sistem imun dapat distimulasi dengan baik (*imunostimulasi*) maupun ditekan olehnya (*immunosupresi*).

Lihat Bab 21 Analgetika Antiradang, Boks Biologicals.

B1. Imunostimulansia. Sistem imun pada umumnya sudah sangat diperlemah oleh kanker sendiri begitu juga akibat penanganannya dengan sitostatika, radiasi atau pembedahan.

Imunostimulator secara tak langsung berkhasiat mereaktivasi sistem imun yang le-

mah dengan *meningkatkan respon imun tak spesifik* terhadap sel tumor. Banyak reaksi imun dicetuskan prosesnya, seperti stimulasi perbanyakan limfo-T4, NK-cells dan makrofag, sedangkan pelepasan interferon dan interleukin ditingkatkan. Sebagai efek akhir dari berbagai reaksi kompleks itu, sel-sel ganas dapat dikenali untuk kemudian dimusnahkan.

Yang sekarang digunakan adalah *sitokin-sitokin dan levamisol*, serta dalam terapi alternatif *sediaan-sediaan timus (kelenjar kagangan) dan antioksidansia tertentu*.

Sitokin atau **limfokin** (Yun. terbentuk oleh masing-masing sel (*cytos*) dan limfosit) adalah protein kecil yang bertanggung jawab atas efek berbagai reaksi imun seluler (lihat juga Bab 49, Dasar-dasar Immunologi). Sebagai contoh dapat disebut **interferon (IFN)**, **interleukin (IL)** dan **tumor necrosis factor (TNF)**. Hingga kini IFN-alfa dan IL-2 sudah mendapatkan tempat pada terapi kanker dan kombinasi dari kedua sitokin juga digunakan.

B1a. Interferon-alfa: IFN-alfa 2, Roferon-A(2a), Intron-A(2b).

Interferon-alfa, -beta dan -gamma adalah limfokin/sitoksin alamiah yang memicu respons imunitas seluler serta humoral dan pada umumnya dibentuk sebagai reaksi terhadap infeksi viral. IFN-alfa terdiri dari 165 asam amino yang melalui teknik rekombinan DNA diperoleh dari kuman *E. coli* yang telah dimodifikasi (*manipulated*) genetik. Tambahan ,2a' dan ,2b' menunjukkan asam-asam amino di posisi masing-masing 23 dan 34. Lihat selanjutnya Bab 7, Virustatika.

Di samping bersifat **imunostimulasi dan virustatik IFN-alfa juga berkhasiat antitumor** berdasarkan pengikatan kompleks secara khusus pada reseptor di membran sel dan menginduksi serangkaian reaksi intra sel. Karena hambatan ini di berbagai stadia dari replikasi virus, infeksi dihambat dan begitu juga perbanyakkan sel tumor (**aktivitas antiproliferatif**). Di lain pihak fagositosis dan sitotoksitas limfosit terhadap sel tumor ditingkatkan.

Penggunaannya pada infeksi viral antara lain pada **leukemia** tertentu, *sarcoma Kaposi*

(pada AIDS) dan beberapa jenis kanker lain, juga pada infeksi viral seperti sejenis **kutil kelamin** (*condyloma acuminata*), **hepatitis-B/C** dan beberapa jenis kanker a.l. melanoma, kanker sel ginjal dan *myeloid leukemia*. Pada kasus terakhir paling sedikit 50% dari penderita mengalami penurunan dari jumlah sel dalam mana terdapat **Philadelphia (Ph) kromosom** dan eliminasi total pada 10% penderita. Philadelphia (Ph) kromosom merupakan kromosom abnormal yang terdapat pada 97% penderita *myeloid leukemia kronis (CML)*. Walaupun jangka hidup penderita dapat diperpanjang, tetapi interferon hanya mempertahankan remisi dan tidak bersifat menyembuhkan.

Efek samping diakibatkan oleh sifat interferon sebagai protein asing dan kerap kali selama minggu pertama timbul gejala mirip influenza dengan sakit kepala dan otot, rasa letih dan demam, juga gangguan alat pencernaan dan kadangkala gatal-gatal, mulut kering, tremor dan rontok rambut. Begitu juga gangguan darah dan efek-efek sentral (agitasi, mudah tersinggung, pikiran kacau). Tercatat *efek psikiatris serius* dengan depresi dan psikosis, yang sembuh dengan sendirinya setelah pemberian IFN dihentikan (NTvG 1998; 142: 1618-21).

Obat ini harus diberikan sebagai injeksi s.c. untuk jangka waktu lama yang frekuensinya dapat dipersingkat bila digunakan dalam bentuk senyawa konyugasi dengan polietilenglikol (*peginterferon*) yang juga bersifat mengurangi keparahan efek sampingnya.

Dosis: i.m. atau s.c. 3 MUI sehari selama 16-24 minggu, infeksi hepatitis-B/C s.k. 3 x seminggu 10 MUI.

B1b. Interleukin-2: IL-2, aldesleukin, Proleukin

Zat-zat interleukin dalam tubuh dibentuk oleh limfosit-T, monosit, makrofag dan sel-sel endotel/epitel. Fungsinya sebagai **molekul pesuruh (messenger)** antara lekosit dan berbagai sistem sel dan sistem organ. Obat ini juga memegang peranan penting pada regulasi berbagai respons imun. **IL-2** dibuat oleh kuman *E. coli* melalui teknik rekombinan DNA (1989) dan merupakan **faktor pertumbuhan penting bagi limfo-T**, juga

menginduksi produksi dan pelepasan sitokin-sitokin lain. Di samping itu, obat ini meningkatkan aktivitas dan perbanyakan limfosit sistem lainnya hingga sistem imun distimulasi dan sel-sel tumor dimusnahkan. Penggunaannya sebagai *lymphokine-activated killer cells* (LAK) pada imunoterapi melanoma dan kanker ginjal yang tersebar. LAK-cells adalah limfo-T tertentu (*natural killer cells* = NK) yang telah diaktivasi in vitro oleh IL-2.

Di samping terapi terarah ("targeted therapy") juga imunoterapi sekarang ini digunakan terhadap kanker, misalnya monoklonal antibodi human *ipilimumab* (*Yervoy*) (2012) yang memberikan harapan baik bagi pasien melanoma bermetastasis, walaupun harganya sangat tinggi (sekitar 80.000 Euro untuk terapi lengkap).

Efek samping yang sering terjadi adalah gejala influenza dan gangguan saluran cerna. Adakalanya juga efek sentral (pikiran kacau, halusinasi, desorientasi, termangu-mangu, konvulsi) dan depresi sumsum tulang.

Dosis: infus i.v. 1 ml = 18 juta UI /m² sehari selama 5 hari. Kur diulang setelah 2-6 hari.

B1c. Vaksin BCG: *Oncotice*

Sistem imun seluler yang merupakan senjata ampuh terhadap kanker dapat distimulasi oleh vaksin BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Misalnya untuk kanker kandung kemih aktivasi sistem imun ini telah memberikan respons pada 60% dari penderita.

Vaksin ini dibuat dari basil hidup TB sapi *Mycobacterium bovis*. Selain **berkhasiat imunstimulasi spesifik** terhadap TB dan kusta (lihat Bab 50, Sera dan Vaksin), juga **menstimulasi sistem imun secara tidak spesifik**. Oleh karena itu digunakan sebagai terapi tambahan setelah pembedahan atau radiasi untuk memusnahkan *micrometastasis* dan meniadakan imunosupresi akibat penanganan penyakit. Karena eksperimen terhadap banyak jenis kanker tidak menghasilkan efek yang memuaskan, kini hanya digunakan intravesikal pada **kanker kandung kemih**.

Akhir-akhir ini imunoterapi telah lebih dikembangkan dengan memanfaatkan antigen yang spesifik terhadap jenis kanker tertentu sebagai vaksin tumor.

* **Vaksin „BCG-human“** yang dibuat dari basil TB human (*Mycobacterium tuberculosis*) digunakan di Jepang sebagai obat tidak resmi dengan khasiat yang cukup baik untuk memperpanjang jangka hidup penderita sejumlah jenis tumor. Vaksin ini terkenal sebagai **vaksin Prof. Maruyama** (*Nippon Medical School, Tokyo*).

B1d. Levamisol: *tetramisol, Ascaridil, Ergamisol, Ketrax*

Obat cacing ini (1969, lihat Bab 13) berkhasiat menstimulasi sistem imun seluler, yaitu **meningkatkan perbanyakan dan migrasi limfo-T dan memperkuat fagositosis dan kemotaksis dari makrofag**. Digunakan secara selang-seling terkombinasi dengan 5-FU pada kanker usus besar setelah pembedahan. Ada indikasi bahwa levamisol dapat memperpanjang hidup dan mengurangi risiko residif.

Efek samping berupa gangguan lambung dan saraf. Jarang terjadi gangguan darah.

Dosis: bersama 5-FU oral 3 dd 50 mg selama 3 hari setiap 10 hari, total maksimal 52 minggu.

B2 IMUNOSUPRESIVA

Imunosupresiva adalah zat-zat yang justru menekan aktivitas sistem imun seperti kebanyakan zat antitumor (kecuali asparaginase, bleomisin dan hormon-hormon). Pada **penyakit auto-imun**, fungsi sistem imun terganggu dengan adanya **auto-antibodies**, sedangkan limfo-T dan NK-cells menyerang jaringan/organs sendiri. Dalam keadaan ini sering kali digunakan imunosupresiva untuk mengurangi aktivitas penyakit. Misalnya pada *rema* dan penyakit radang usus (*colitis ulcerosa, M. Crohn*) digunakan sitostatika **MTX, merkaptopurin dan azatioprin**. Imunosupresiva lain adalah **siklosporin, talidomida dan sulfasalazin** (lihat Bab 8, Sulfonamida).

Struktur imunoglobulin

Antibodi monoklonal adalah imunoglobulin dan memiliki struktur molekul berbentuk huruf Y yang terdiri dari 2 pasang

Tyrosin kinase dan Tyrosin kinase Inhibitors

Banyak obat anti kanker berkhasiat memblokir mutasi-mutasi pada gen yang dapat memicu timbulnya kanker, misalnya pada **kanker usus** seperti **reseptor Growth Factor**, jalur-jalur isyarat intrasel yang defek, proses reparasi DNA yang rusak dan apoptosis, juga angiogenesis tumor. Senyawa-senyawa untuk menghambat sasaran-sasaran baru ini adalah **monoclonal antibodies** (MOABs) dan **tyrosin kinase inhibitors** (TKIs)

a. **MOABs** memataikan sel tumor melalui blokade fungsi satu reseptor spesifik dan mengikat pada antigen-antibodi kompleks yang bersifat sitotoksik. Banyak digunakan sebagai obat rema dan penyakit radang usus kronis. Lihat juga Bab 21 Analgetika Antiradang, Boks Biologicals.

Kebanyakan dari senyawa-senyawa ini diberi nama dengan akhiran **-umab/imab**. Misalnya **trastuzumab** adalah obat MOAB pertama yang digunakan terhadap kanker payudara (1978), disusul oleh banyak senyawa lain seperti **bevacizumab** dan **cetuximab** untuk kanker kolorektal, **alemtuzumab** dan **ofatumumab** untuk *CLL*, **rituximab** untuk non-Hodgkin limfoma, lalu **certolizumab**, **adalimumab** dan **infliximab** pada rema. Zat terakhir adalah **antagonis TNF-alfa**, lihat di bawah.

b. **TKIs** bekerja dengan cara yang sama, tetapi juga melalui penetrasi ke dalam sel dan menghambat terutama fungsi **enzim tyrosin kinase**. Bersifat broadspectrum dan condong menjadi substrat bagi enzim hati oksidatif cytochrom P 450. Masa paruhnya panjang, $t_{1/2}$ 12-24 jam dan diberikan oral setiap hari. Disebut dengan **akhirian -tinib**, misalnya zat pertama yang disintesis sebagai molekul sasaran/bidikan TKI adalah **imatinib** (*Gleevec*), yang digunakan terhadap sejenis kanker darah leukosit kronis *CML* (*Chronic Myelogenic Leukemia*). Lalu disusul oleh banyak TKIs lain, seperti **dasatinib** dan **nilotinib** juga untuk *CML*, serta **sorafenib** dan **sunitinib** untuk kanker ginjal setelah terapi dengan **IFN-alfa** dan **IL-2** tidak memberikan hasil.

***Tyrosin kinase (TK)** adalah bagian dari kelompok besar **protein kinase** dengan kandungan asam amino seperti **treonin** dan **serin**. TK mampu mentransfer gugus fosfat dari ATP kepada -OH dari tyrosin yang tertinggal di molekul-molekul isyarat. TK berfungsi sebagai **on or off switch** pada banyak fungsi sel. Fosforilasi dari protein kinase merupakan mekanisme penting pada pemberian isyarat dalam sel dan mengatur aktivitasnya, seperti **pembelahan sel**. Fungsinya dapat mudah terhenti pada posisi ON yang berakibat pertumbuhan tak terkendali dan sel menjadi sangat besar. Proses ini merupakan hanya suatu langkah pada terjadinya kanker. Perkembangan modern pada sintesis sitostatika baru adalah mencari obat dengan tyrosin sebagai sasaran, yaitu **tyrosin kinase inhibitor** yang berkhasiat menghambat pertumbuhan sel tumor.

Genom manusia mengandung ± 550 proteinkinase dan 130 fosfoprotein fosfatase, yang spesifik melakukan fosforilasi dari sisa-sisa protein di molekul isyarat.

Di dekade yll banyak senyawa tyrosin kinase inhibitor telah dilansir pada onkologi dan hemat-onkologi. Dengan meningkatnya penggunaan kelompok obat baru ini, masalah interaksi antara obat merupakan risiko meningkat dan kebanyakan berhubungan dengan perubahan bioavailabilitas akibat perubahan pH lambung, metabolisme oleh isoenzim cytochrom P450 dan perpanjangan QT interval. Lihat Bab 37, Obat-obat jantung, QT interval.

Ref. The Lancet Oncology, Volume 15, Issue 8, Pages e315 - e326, July 2014

* **Tumor necrosis factor (TNF-alfa)**. Sitokin ini dibebaskan oleh berbagai sel dari sistem imun (*makrofag, monosit, limfosit dan NK*) sebagai reaksi terhadap antara lain infeksi kuman dan rangsangan peradangan. Lalu TNF sendiri **menstimulasi pelepasan** sejumlah besar zat perantara (*mediator*) lain, di antaranya IL-1 dan IL-6, prostaglandin, leukotrien-leukotrien, dan kortikotrofin. Dengan demikian TNF sebagai **pro-inflammatory cytokin** bertanggung-jawab untuk banyak efek dari suatu infeksi atau peradangan auto-imun kronis. Misalnya TNF merupakan mediator penting pada pathogenesis **rema** (lihat Bab 21, Analgetika Antiradang), begitu juga pada **penyakit Crohn**, dengan **jumlah TNF dalam mukosa usus penderita** sangat meningkat.

Stack WA et al. Lancet 1997;349: 521-521-5.

* **Zat anti-TNF-alfa** termasuk kelompok **monoklonal antibodies human (MOABs)** yang disintesis melalui teknik DNA-rekombinan. Sekarang terdapat trastuzumab, adalimumab, etanercept (*Enbrel*) dan infliximab, dengan kedua obat terakhir khusus digunakan pada terapi rema. Breedveld FC. Antagonisten van tumornecrosisfactor: infliximab, adalimumab en etanercept. *NTvG* 2005;149:2273-7.

Efek samping merupakan peningkatan risiko kanker kulit non-melanoma, oleh karena itu pasien dianjurkan untuk memeriksakan kulit secara teratur pada terapi dengan obat-obat perintang TNF-alfa.

Ref. Amari W et al. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1431-9.

rangkaiannya panjang dan rangkaiannya pendek protein yang identik (lihat gambar 14-1):

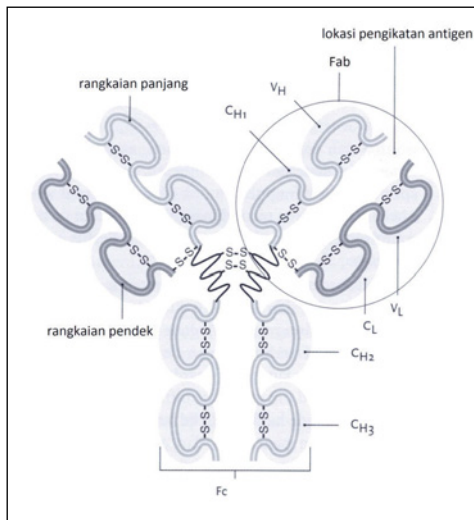
- Sepasang dengan rangkaiannya panjang (“heavy chain” atau H-chain), dan
- Sepasang dengan rangkaiannya yang lebih pendek (“light chain” atau L-chain)

Rangkaiannya ini terikat melalui jembatan sulfur (S).

Kedua “tangan” dari model ini terdiri dari masing-masing rangkaiannya L dan sebagian dari rangkaiannya H;

Sisa dari kedua rangkaiannya H membentuk “kaki” dari molekul imunoglobulin.

Sifat-sifat pengikatan antigen (Fab) terletak di “tangan”.



Gambar 14-1: Struktur imunoglobulin

Ref.: Ned Tijdschr Geneesk
2007;151(12)

B2a. Siklosporin (*Sandimmun, Neoral*)

Polipeptida siklis ini yang diisolasi dari jamur *Tolypocladium inflatum* (1983) merupakan suatu immunosupresan kuat. Berkhasiat **menghambat** secara selektif **perbanyakan T-helper dan T-killercells** yang tergantung dari IL-2. Selain itu, obat ini **menstimulasi produksi T-suppressorcells** sehingga penolakan transplantat dihalangi. Tidak berkhasiat myelosupresif. Selain penggunaan utamanya ini, siklosporin juga digunakan pada *psoriasis* dan *colitis* parah. Untuk mengurangi nefrotoksitasnya sering kali dikombinasi dengan immunosupresiva lain (**azatioprin, prednisolon**) atau dengan zat-zat yang meningkatkan kadarnya dalam darah, sehingga dosisnya dapat dikurangi.

Efek sampingnya banyak, antara lain rasa terbakar di kaki-tangan (selama minggu pertama), gangguan saluran cerna, hipertensi, sakit kepala, tremor, hipertrichosis, parestesia dan edema muka. Efek samping yang lebih serius adalah kelainan fungsi ginjal, hati dan darah (reversibel), yang tergantung dari dosis. Pada penggunaan lama risiko akan kanker kulit dan limfoma sangat meningkat.

Dosis: oral permulaan 10-15 mg/kg selama 1-2 minggu, lalu berangsur-angsur diturunkan sampai 2-6 mg/kg sehari dalam 2 dosis.

B2b. Talidomida (*Synovir*) adalah obat tidur dengan efek *teratogen* sangat kuat (*peristiwa Softenon*, 1962) yang juga **berkhasiat immunosupresif, antiangiogenesis dan antiradang**. Sekarang ini obat tersebut hanya digunakan antara lain untuk menekan reaksi lepra dan pada *aphthae* hebat di mulut pasien AIDS (lihat

Bab 10, Leprostatika dan Bab 49, Dasar-dasar Imunologi, Imunosupresiva).

B2c. Trastuzumab (*Herceptin*, 1999), suatu MOAB yang digunakan pada terapi kanker payudara tersebar untuk memperpanjang dan memperbaiki kualitas hidup. Hanya efektif pada tipe tumor tertentu, di mana faktor pertumbuhan (*human epidermal growth-factor receptor type 2*) HER-2 berperan. Faktor ini adalah suatu peptida dari tipe tiro-sinkinase di permukaan sel tumor dan trastuzumab bekerja dengan **menduduki reseptor HER-2** ini, sehingga pertumbuhan sel tumor terganggu. Antibodi ini juga mampu menandai sel kanker untuk dimusnahkan oleh sistem imun tubuh, tetapi praktis tidak memengaruhi sel normal, sehingga efek sampingnya relatif ringan, seperti panas dingin pada awal pengobatan di samping sakit kepala dan mual.

Sekarang telah dipastikan bahwa terapi dengan trastuzumab dapat menurunkan mortalitas dengan 50%. Keberatannya adalah harganya yang sangat tinggi, ± \$ 20.000 untuk satu kur dari 4 kali infus. Namun demikian di negeri Belanda trastuzumab akan dijadikan **terapi standar** untuk kanker payudara.

Digunakan sebagai infus i.v. 4 mg/kg berat badan; biayanya sangat tinggi (±USD 600-1200 sekalnya).

Ref.

1. Westerman E.M. Trastuzumab, Ph. *Selecta* 2001;17:14-17—
2. Hortobagyi GN, Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 2000;88:3073-79).

B2d. Bevacizumab: Avastin

MOAB ini (2004) terikat pada suatu faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan menghambat pembentukan dan pertumbuhan pembuluh dalam tumor. Digunakan dalam kombinasi dengan 5-FU atau folinat pada kanker kolon atau rektum yang sudah menyebar. Juga dalam kombinasi dengan paclitaxel atau carboplatin terhadap kanker payudara bermetastasis.

Dalam kombinasi dengan paclitaxel, topotecan atau doksorubisin digunakan pada kan-

ker ovarium atau saluran telur yang resisten terhadap sitostatikum platina.

Dosis: kanker kolon/rektum 1x per 2 minggu 7,5 /kg; kanker payudara 10 mg/kg 1x per 2 minggu; kanker ginjal 10 mg/kg 1x per 2 minggu

B2e Rituximab: Mabthera

MOAB *chimeris* dari human-tikus (2004) ini diberikan pada penderita limfoma non-Hodgkin, juga pada rematik bersama MTX, bila DMARDs lain tidak efektif. $T_{1/2}$ panjang, pada pasien rema rata-rata 22 hari.

Efek samping demam, dingin dan kaku, sering kali bronchospasme dan hipotensi, mual dan muntah, nyeri kepala dan tumor. Pada gravida dan selama laktasi sebaiknya jangan digunakan.

Dosis: per infus semula dengan kecepatan 50 mg/jam, setelah 30 menit ditingkatkan dengan 50 mg/jam setiap 30 menit.

B2f. Cetuximab: Erbitux

MOAB *chimeris* ini digunakan dalam kombinasi dengan irinotekan pada kanker kolorektal lanjut, setelah terapi dengan irinotekan gagal. *Efek sampingnya* sering kali reaksi kulit serius, *dispneu* khusus pada lansia. Juga radang conjunctiva mata dan reaksi hipersensitivitas sedang sampai hebat.

Dosis: Pada hipersensitivitas kecepatan infus sebaiknya dikurangi. Terhadap kanker kolorektal lanjut irinotekan baru diberikan 1 jam setelah infus cetuximab.

B2g. Alemtuzumab: MabCampath

MOAB human ini mengikat diri pada limfosit sehingga sel darah ini dimusnahkan. Digunakan pada CLL, bila terapi dengan zat alkilasi (fludarabin) tidak efektif.

Efek samping sangat sering terjadi pada minggu pertama, seperti demam, hipotensi, nyeri kepala, mual dan muntah, rasa penat dan malaise.

Dosis: per infus 2 jam dengan dosis meningkat, mulai dengan 3 mg pada hari pertama, 10 mg pada hari kedua dan 30 mg pada hari ketiga.

B2h. Imatinib: Glivec, Gleevec

Proteinkinase inhibitor yang secara selektif menghambat proliferasi dan memicu apop-

tosis pada CML dan ALL (*Acute Lymphatic Leukemia*). PPP 95%, $t_{1/2}$ 18 jam, ekskresi dengan feses 63% dan via urin 13 %.

Efek samping: depresi sumsum tulang dan gangguan saluran cerna.

Dosis: pada kanker sangat individual.

B2i. Panitutumab: Vectibix

Monoklonal antibodi IgG2 mengikat dengan kuat dan spesifik pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal, mengakibatkan penghambatan pertumbuhan sel, induksi apoptosis dan pengurangan produksi interleukin-8. Digunakan terhadap kanker colorektal yang sudah bermetastasis dalam kombinasi dengan FU, asam folat dan oksaliplatin (FOLFOX) atau kombinasi dengan FU, asam folat dan irinotecan (FOLFIRI).

Efek samping: sangat sering anemi, conjunctivitis, mual, muntah dan gangguan kulit.

Dosis: i.v. 6 mg/kg sekali dalam 2 minggu.

B2j. Dasatinib: Sprycel

Tirosin kinase inhibitor ini adalah substrat dan penghambat dari CYP 3A4, enzim oksidatif hati dari seri P450. Digunakan pada CML dalam fase kronis dan fase lain, yang resisten terhadap imatinib 800 mg/hari.

Efek samping: sangat sering depresi sumsum tulang, anemi, trombopeni dan neutropeni, biasanya reversibel, juga udema paru, nyeri kepala, diare, perasaan penat dan pendarahan.

Dosis: CML di fase kronis 1 dd 300 mg pagi atau malam.

B2k. Erlotinib: Tarceva

HER 1-tirosin kinase inhibitor, menghambat fosforilasi intrasel dari reseptor faktor pertumbuhan. Digunakan pada kanker paru non-sel kecil sebagai pilihan kedua setelah sitostatika lain tidak memberikan hasil.

Tidak dianjurkan pada kehamilan dan selama laktasi, karena tidak ada data mengenai keamanannya. *Efek samping* paling sering adalah ruam kulit.

Dosis: individual.

B2l. Lapatinib: Tyverb

Proteinkinase inhibitor yang menghambat dua jenis aktivitas tirosin kinase dari HER 2 dan faktor pertumbuhan lain. Digunakan (se-

jak 2007) pada kanker payudara tersebar dengan overekspresi-HER 2, bersama kapesitabin sebagai pilihan kedua, setelah terapi dengan suatu antrasiklin, takson dan trastuzumab tidak memberikan hasil.

Wanita hamil dan selama laktasi tidak dianjurkan menggunakan zat ini karena berkehasiat teratogen.

Dosis: 1 dd 1250 mg bersama kapesitabine selama 21 hari.

B2m. Sorafenib: Nexavar

Tirosin kinase inhibitor, dengan khasiat anti proliferasi dan anti angiogenesis. Menghambat berbagai kinase dalam sel tumor. Digunakan pada kanker ginjal lanjut, setelah terapi dengan interleukin-2 atau interferon-alfa tidak berhasil, juga pada kanker hati.

Efek samping: paling sering depresi sumsum tulang dan retensi air. Wanita hamil dan selama laktasi tidak dianjurkan menggunakan obat ini.

Dosis: individual.

C. HORMON DAN ANTIHORMON

Kortikosteroida (hidrokortison, prednison dan sebagainya) berkehasiat antara lain melarutkan limfosit (*limfolitis*) dan menekan *mitosis* di lekosit. Oleh karena itu, obat ini sangat penting pada terapi limfoma dan leukemia akut pada anak-anak. Untuk pembahasan lebih lanjut, lihat Bab 46, Kortikosteroida.

Hormon kelamin. Pertumbuhan dari sejumlah tumor yang bersifat estrogen/androgen dependent, sebagian tergantung dari hormon-hormon kelamin, mis. kanker payudara dan prostat yang masing-masing memiliki reseptor estrogen/progesteron dan reseptor testosteron. Proses pertumbuhan ini dapat dihambat dengan pemberian hormon yang berlawanan atau dengan mengeluarkan kelenjar yang memproduksi hormon bersangkutan, mis *orchidectomy* pada kanker prostat. Tetapi daya kerja hormon biasanya hanya temporer (selewat) karena sel-sel yang tidak tergantung pada hormon (hormone-

independent cells) memegang peranan lebih besar.

Zat-zat estrogen (*etinilestradiol, fosfestrol*) digunakan pada kanker prostat yang bermetastasis. **Progestativa** (*megestrol, medroksi-progesteron*) dan **zat-zat androgen** (*testosteron, nandrolon*) dapat digunakan pada kanker payudara dan kanker endometrium yang sudah tersebar.

Antihormon kelamin adalah senyawa-senyawa yang merintangi hormon di jaringan tujuan dan dengan demikian menghalangi kerjanya. Yang digunakan adalah *zat anti estrogen* dan *zat anti androgen*.

* **Anti estrogen** (oestrogen antagonis) seperti **tamoksifen** (*Nolvadex*) bekerja melalui penempatan reseptor estrogen pada tumor payudara yang bersifat *estrogen-dependent*. Zat-zat **penghambat aromatase aminoglutetimida** (*Orimeten*) dan **anastrozol** (*Arimidex*) mengurangi kadar estrogen yang beredar dan menghambat sintesisnya dalam sel tumor. Antihormon ini khusus digunakan pada kanker payudara yang tersebar pada wanita post-menopause dan akhir-akhir ini ternyata bahwa khasiatnya lebih baik dibandingkan dengan tamoksifen. Lih. selanjutnya Bab 44, Hormon-hormon wanita.

Kanker endometrium memiliki reseptor bagi estrogen maupun progesteron. Pemberian progestagen sintetik medroksi-progesteronasetat (lih. Bab 45, Antikonseptiva) menghentikan (*regress*) $\pm 20\%$ dari metastasis dengan reseptor positif untuk jangka waktu 20 bulan, sedangkan tamoksifen praktis tidak bermanfaat.

* **Anti-androgen** yang banyak digunakan adalah **siproteron** (*Androcur*), **flutamida** (*Fugerel*), **bikalutamida** (*Casodex*) dan **nilutamida** (*Anandron*) yang menghalangi pengikatan DHT (= *dihidrotestosteron*) aktif pada reseptornya dalam sel prostat sehingga DHT tidak dapat berfungsi. Senyawa ini terutama digunakan pada kanker prostat yang bermetastasis. Lihat selanjutnya Bab 43, Hormon-hormon Pria. Tidak tersedianya hormon androgen pada kanker prostat yang berlanjut, dapat mengakibatkan regresi pada $\pm 70\%$ dari kasus selama 24 bulan. Efek yang sama

dapat ditimbulkan oleh agonis GnRH seperti **goserilin**, tetapi perintang reseptor androgen seperti flutamida tidak begitu efektif. Walaupun pada permulaan terapi kombinasi dari flutamida dan goserilin dapat digunakan untuk menghindari *flare up* dari penyakit akibat efek agonis GnRH. Tetapi ternyata bahwa penggunaan kombinasi ini dalam jangka waktu panjang tidak lebih bermanfaat daripada terapi tunggal dengan goserilin.

* **Derivat-derivat LH-RH**. LH-RH dibentuk oleh hipotalamus yang mengatur pelepasan hormon hipofisis FSH dan LH. Senyawa ini digunakan pada **terapi paliatif kanker prostat** yang bermetastasis untuk menimbulkan *kastrasi hormonal/kimiawi*, yakni menghentikan produksi testosteron dan androsteron oleh testis. Mekanisme kerjanya melalui stimulasi sementara dari hipofisis dan testis, kemudian menghambatnya sehingga kadar testosteron darah menurun dengan $\pm 90\%$. Sisanya masih diproduksi oleh anak ginjal. Untuk merintangi produksi ini, sering kali dilakukan *terapi kombinasi* dengan **zat-zat anti androgen** *flutamida* dan *nilutamida*.

FDA Amerika telah mengizinkan penggunaan derivat lain **enzalutamida** untuk kanker prostat yang resisten terhadap kastrasi dan telah diobati dengan docetaxel. Derivat-derivat yang sekarang digunakan adalah **goserilin** (*Zoladex*), **leuprorelin** (*Tapros, Lucrin*), **buserelin** (*Suprefact*) dan **triptorelin** (*Decapeptyl*). Lihat selanjutnya Bab 42, Hormon-hormon. Hipofisis.

D. OBAT-OBAT LAINNYA

Sitostatika lain yang digunakan pada kanker adalah enzim *asparaginase*, senyawa-senyawa platina *sisplatin* dan *karboplatin*, *hidroksiurea* dan *prokarbazin*..

D1. 1-Asparaginase: *crisantaspase, Leunase, Paronal, Erwinase*

Enzim yang diperoleh dari pembiakan bakteri *E. coli* ini (1969) mengkatalisasi perombakan hidrolisis *levo-asparagin* menjadi *asam aspartat* dan amoniak. Dengan demikian

sel-sel tumor tidak mendapati lagi asam amino asparagin yang esensial bagi sintesis proteinnya dan terhenti perkembangannya. Obat ini *berkhasiat immunosupresif* dan praktis tidak myelosupresif atau merusak mukosa.

Terutama digunakan terhadap *Acute Lymphatic Leukemia* (ALL) pada anak-anak bila obat-obat lain tidak efektif lagi. Biasanya dikombinasi dengan MTX atau sitarabin, yang memperkuat khasiatnya bila diberikan 7-14 hari setelah pemberian asparaginase.

Efek samping: sering kali gangguan saluran pencernaan, anoreksi, mual, muntah, juga reaksi alergi urticaria, bronchospasme dan hipotensi.

Dosis: i.m. 100-400 U/kg atau i.v. 200-2000 U/kg sehari selama 2-4 minggu.

D2. Cisplatin: Platamine RTU, Platinol

Senyawa diamminodiklor dari platina ini (1979) bekerja sitostatik dengan menghambat sintesis DNA dan RNA. Mirip dengan mekanisme kerja zat-zat alkilasi, rantai-rantai DNA saling disambung dengan jembatan-jembatan platina (*cross-linking*). Obat ini terutama digunakan terhadap kanker testis dan ovarium yang sudah tersebar, biasanya dikombinasi dengan bleomisin dan vinblastin/etoposida. Pada *kanker ovarium*, sekarang ini kombinasi dari sisplatin + siklofosamida + paklitaksel dianggap sebagai pilihan pertama. Juga digunakan pada jenis-jenis tumor lain, misalnya dari kepala dan leher, prostat dan kandung kemih.

Efek samping yang sering terjadi adalah mual dan muntah-muntah hebat, juga dapat merusak fungsi ginjal dan telinga (*nefro- dan ototoksik*). Oleh sebab itu, senyawa ini tidak dapat dikombinasi dengan aminoglikosida.

Dosis: infus i.v. 50-200 mg/m² setiap 3-4 minggu atau 15-20 mg/m² selama 5 hari dengan istirahat 3-4 minggu.

* **Karboplatin** (*Paraplatin*) adalah derivat (1986) dengan cara kerja yang hampir sama; penggunaannya terutama pada kanker ovarium yang bermetastasis.

Efek sampingnya terhadap ginjal, telinga dan lambung lebih ringan, tetapi depresi sumsum tulang dengan risiko *trombocytopenia*.

Dosis: infus i.v. 300-400 mg/m² sehari setiap 4 minggu.

* **Oxaliplatin** (*Eloxatin*) adalah derivat sikloheksan (1996) yang digunakan dalam kombinasi dengan 5-FU dan folinat pada kanker kolorektal yang tersebar. Mengikat pada eritrosit dan dari ikatan ini dibebaskan dengan sangat lambat. Dimetabolisasi kuat menjadi metabolit aktif dan inaktif, sebagian besar diekskresi melalui urin.

Efek samping berupa depresi sumsum tulang dan reaksi saraf.

Dosis: infus intravena 85 mg/m² permulaan tubuh setiap 2 minggu selama 2-6 jam, sebelum pemberian 5-FU.

D3. Hidroksikarbamida: hidroksiurea, Hydrea

Derivat urea ini (1964) bekerja anti tumor dengan merusak reduktase yang penting bagi sintesis DNA. Digunakan terhadap leukemia kronis dan kanker di daerah kepala. Pada *Congres AIDS* (Chicago, Januari 1998, *dr F. Lori*) telah dilaporkan efektivitas kombinasi Hydrea dengan triple therapy pada *penderita HIV positif*: Pada 24 pasien percobaan virus HIV hilang dari darah semua pasien dalam beberapa bulan.

Efek sampingnya terutama berupa myelosupresi dan gangguan neurologik, karena luas terapinya sangat sempit pada dosis efektif.

Dosis: oral 1 dd 80 mg/kg setiap 3 hari.

D4. Prokarbazin: Natulan

Derivat metilhidrazin ini (1965) berkhasiat sitostatik dengan mekanisme kerja yang mirip zat-zat alkilasi. Khusus digunakan pada limfoma Hodgkin bersama klormetin, vinkristin dan prednison (*kur MOPP*). Obat ini merupakan perintang enzim MAO lemah, oleh karena itu tidak dapat dikombinasi dengan antidepresiva trisiklis, juga tidak dengan alkohol karena *efek disulfiram* (lihat juga *metronidazol*, Bab 12, Obat-obat Amebiasis).

Efek samping terpenting adalah myelosupresi, hemolisis dan pendarahan, juga gangguan saluran cerna dan reaksi neurologik. Bersifat karsinogen (leukemia).

Dosis: oral dalam skema MOPP, 100 mg/m² sehari selama 14 hari dengan istirahat 4 minggu.

E. OBAT-OBAT ALTERNATIF

E1. Antioksidansia dan Free Radicals

Pada semua proses metabolisme tubuh, terutama reaksi dengan oksigen, terbentuk molekul-molekul dengan kehilangan elektron (*tak berpasang, unpaired*) di kulit luarnya. Zat-zat ini yang dinamakan **radikal bebas (FR, Free Radicals)**, bersifat sangat reaktif dan cenderung 'menyerang' molekul-molekul yang dapat menyerahkan elektron padanya. Syukurlah tubuh memiliki suatu jaringan pelindung dari **antioksidansia (AO) alamiah** yang mudah dioksidasi (menyerahkan elektron) dan dengan demikian menetralkan sebagian besar FR tersebut. Yang terpenting adalah *vitamin A, C dan E*, serta enzim-enzim alamiah *glutathionperoksidase (GPx), superoksida dismutase (SOD) dan katalase*.

Bila karena sesuatu sebab tubuh **kekurangan AO alamiah**, membran sel dan/atau inti sel dapat dirusak oleh FR. Akibatnya proses menua dari jaringan dipercepat di samping terjadi cacat pada DNA. Bila tidak direparasi atau dimusnahkan oleh sistem imun, sel dapat memperbanyak diri menjadi sel-sel ganas. Selain itu FR juga dianggap turut bertanggung jawab untuk sejumlah gangguan lain, seperti *pengeruhan lensa mata (staar, cataract)* dan *pengendapan oksidasi-LDL kolesterol* pada dinding pembuluh dengan terjadinya *aterosklerosis*.

FR penting dalam tubuh adalah *radikal hidroksil (OH·)*, *superoksida (O₂·)* dan *peroksida (H₂O₂·)*. Lingkungan kita juga menghasilkan FR, a.l. sinar UV dari matahari, asap rokok, gas buangan kendaraan bermotor dan pabrik, smog dan sebagainya. Pembebanan FR (*stress oksidatif*) akibat polusi lingkungan tidak selalu bisa dihindari dan sampai derajat tertentu dapat ditanggulangi oleh orang sehat. Tetapi bila pembebanan terlampaui berat atau daya tahan imun kurang baik, maka zat tersebut dapat merugikan kesehatan.

Food supplement. Antioksidansia yang banyak digunakan sebagai *food-supplement* ada-

lah **vitamin A, C dan E, mineral selen (Se) dan seng (Zn), kurkumin, genistein, quercetin, ubikuinon (coenzim Q10), piknogenol (OPC) dan asam-asam amino sistein dan metionin**. Semua sediaan ini dapat dibeli bebas sebagai suplemen diet. Teoretis AO sebagai suplemen mampu mematikan sel-sel tumor melalui berbagai cara, tetapi dalam praktik sering mengecewakan. Kegunaannya terutama meningkatkan daya tahan tubuh agar lebih bertahan terhadap terapi dengan sitostatika. Lihat juga Bab 53, Vitamin dan Mineral, Radikal bebas dan antioksidansia.

* **Vitamin E** dalam membran sel memegang peranan khusus, yaitu pada perlindungan terhadap kerusakan otot pada waktu gerakan tubuh dan olahraga. **Vitamin A, C dan E, juga AO enzimatik tersebut** di atas melindungi paru-paru terhadap oksidasi dan kerusakan akibat FR. Bila perlindungan kurang sempurna, dapat terjadi kerusakan pada epitel gelembung paru-paru yang menimbulkan beberapa penyakit seperti *bronchitis* dan *emfi-sema (COPD)*, lihat Bab 40, Obat Asma).

E2. Genistein

Genistein dengan metabolitnya **daidzein** dan **glisitein**, adalah *isoflavon* yang terdapat dalam *kedele (soya)* dan produknya (tahu, tempe) sebagai *aglukon* dari glikosida *genistin, daidzin dan glisitin*.

Fito-estrogen (Yun. *Phyto* = tanaman). Secara kimiawi genistein merupakan derivat dari masing-masing *dihidro- dan monohidrobenzopiran*, yang dalam usus diubah oleh flora usus menjadi senyawa yang mirip estrogen (Gnm Bull 2000;34:100-1). Zat-zat ini terdapat dalam banyak tumbuhan dan memiliki kurang lebih khasiat estrogen.

Zat-zat ini dapat dibagi dalam 3 kelompok yaitu **isoflavon** (dalam kedele), **coumestan** (dalam *linseed/Semen Lini* dan biji-bijian berminyak lain) dan **lignan** (dalam alfalfa, sejenis taage).

Mekanisme kerjanya melalui penempatan reseptor estrogen. Tetapi efek estrogennya hanya ±1000 kali lebih lemah. Pada dosis rendah ternyata **melindungi terhadap osteoporosis**, tetapi menurut berita terakhir

isoflavon tidak berfungsi pada kehilangan unsur tulang pada wanita pasca menopause.

Bijl, Isoflavonen niet werkzaam bij postmenopauzaal botverlies en overgangsklachten; Ned Tijdschr Geneesk 11, 131-132; 2011

Dalam usus aglukon tersebut dibebaskan dari glikosidanya dan diserap ke dalam darah. Zat-zat ini **berkhasiat antitumor** berdasarkan sifat antioksidan dan stimulasi sistem imun secara aspesifik dan di samping itu juga melalui beberapa mekanisme lain, yaitu:

- * *menghambat reseptor estrogen* yang terutama penting pada sejumlah kanker yang memiliki '*estrogen-dependent receptors*', misalnya kanker payudara, uterus dan prostat;
- * *mencegah pembentukan pembuluh-pembuluh darah baru (angiogenesis)*, lihat di bawah 9c. Turahiu;
- * *menghambat enzim tyrosinkinase dan topoisomerase-2* yang menstimulasi pertumbuhan sel tumor.

Sifat inhibisi enzim ini sangat kuat.

- *menstimulasi pulihnya sel-sel tumor menjadi sel normal* yang sehat pada a.l. leukemia, kanker kolon dan kanker paru-paru;
- *menstimulasi apoptosis*, yang mungkin juga memegang peranan.

Pada *Symposium soya Internasional ke-2*, tanggal 15-19 September 1996 di Brussel, dilaporkan bahwa di negara-negara di mana penduduk mengonsumsi banyak produk kedele (tahu), seperti Korea Selatan dan Cina, angka kematian akibat kanker payudara, uterus dan prostat lebih rendah 8 kali dibandingkan dengan negara-negara Barat.

Penggunaannya dianjurkan untuk pencegahan dan pengobatan beberapa jenis kanker yang *estrogen-dependent* dan juga efektif terhadap kanker paru-paru, usus besar, kulit dan leukemia. Dewasa ini juga digunakan untuk menanggulangi keluhan klimakterium dan osteoporosis.

Ref.: Alexandersen P et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis (JAMA 2001;285:1482-8.

Efek samping serius tidak diketahui, laporan mengenai efek negatifnya terhadap fungsi

otak ternyata secara ilmiah tidak dapat dibenarkan.

Dosis: sebagai obat tambahan pada kanker 3 dd 2-4 caps Extr. Genistin 250 mg, untuk pencegahan 1 dd 250-500 mg, pada keluhan masa peralihan 2 dd 250 mg. Sebaiknya zat ini diminum bersamaan dengan yoghurt atau bubur.

E3. Lycopen (*pseudo-karoten, E 160 d*) memiliki daya kerja antioksidan yang 3 kali lebih kuat daripada **beta-karoten**. Banyak studi menyatakan efek anti tumornya pada kanker paru, payudara dan endometrium serta merintang proliferasi sel, juga memperkecil risiko timbulnya tumor. Lihat selanjutnya Bab 53, Vitamin dan mineral.

* **Quercetin**. Senyawa flavon ini terdapat di banyak sayuran, buah-buahan dan sumber terpenting adalah teh, bawang, buah apel dan anggur merah. Dalam jumlah lebih sedikit juga terdapat dalam andevi, brokoli, prei dan kacang panjang. **Berkhasiat antitumor** melalui *stimulasi apoptosis, menghambat proliferasi sel dan mencegah pembentukan prostaglandin (PgE2) dalam tumor*. Di samping itu juga *menghambat agregasi trombosit* dan mungkin juga mencegah trombolisis. Juga *bersifat antioksidan dan menghambat oksidasi LDL-kolesterol*. Berkat kedua sifat terakhir, senyawa ini dianjurkan penggunaannya untuk pencegahan penyakit jantung.

Efek samping tidak tersedia data.

Dosis: pada kanker 3 dd 400-600 mg; untuk pencegahan PJP 1-2 dd 100 mg.

E4. Ekstrak teh hijau, Epi Gallo Catechin Gallat (EGCG)

Teh hijau terdiri dari daun *Camellia sinensis* kering yang tidak difermentasi, sehingga mengandung banyak flavonoida *catechin* karena oksidasi enzimatis menjadi tanin sangat dihambat. Selain *epigallo-catechingallat*, *teh hijau* juga mengandung zat-zat **polifenol** lain, a.l. *caffeic acid, cholic acid dan syringic acid*, juga vitamin K dan sedikit kafein. Lihat juga Bab 23, Drugs, kafein dan Bab 53, Vitamin dan Mineral., Bioflavonoida. Telah dibuktikan bahwa teh hijau

memiliki sejumlah sifat berdasarkan **khasiat antioksidan** sangat kuat, yang tidak dimiliki teh hitam. Yang terpenting adalah **efek anti tumor, anti lipidemia dan anti aterosklerosis, anti bakteriil kuat dan efek termogen** akibat stimulasi pembakaran lemak. Efek anti tumornya diperkirakan berdasarkan penghambatan pembentukan senyawa nitroso (dari nitrit dan asam-asam amino) serta merintang efek mutagen dari banyak zat karsinogen.

Penggunaan. Dianjurkan penggunaannya pada terapi alternatif dari berbagai jenis kanker dan pada pencegahan serta penanganan aterosklerosis. Digunakan sebagai ekstrak dengan 50% polifenol atau sebagai minuman teh pada penanganan tambahan dari semua jenis kanker, juga pada pencegahan dan penanganan hiperlipidemia dan aterosklerosis.

Efek sampingnya tidak diketahui. Namun bila diminum sebagai teh dalam jumlah besar, penyerapan mineral-mineral penting dari usus dapat dihambat karena diikat pada **tanin** yang selalu masih terdapat dalam jumlah kecil. Ekstraknya telah dibuat bebas tanin.

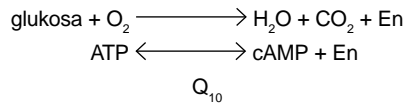
Dosis: 3 dd 250 mg (kapsul) d.c.

E5. Ubikinon: ubiquinon, Co-enzym Q_{10}

Derivat dimetoksikinin ini adalah zat alamiah yang terdapat dalam setiap sel tubuh manusia. (Lat. *ubique* = berada di mana-mana, *everywhere*). Dalam makanan terdapat agak banyak Q_{10} , terutama minyak kedede, ikan berlemak (makrel, sardencis), daging sapi dan ayam, produk gandum total (*whole grain*), kacang-kacangan, bayem dan brokoli. Di samping Q_{10} juga terdapat $Q_1 - Q_9$ yang tidak dapat digunakan secara langsung oleh *mitochondria*, tetapi perlu diubah dahulu dalam hati menjadi Q_{10} . Selain **khasiat stimulasi pembentukan energi dan memperkuat kontraksi jantung**, Q_{10} juga memiliki **kerja antioksidan kuat**.

Proses bio-energetik berlangsung dalam raturan *mitochondria*, yakni unsur-unsur kecil berbentuk kacang (*bean*) yang terdapat dalam setiap sel dan dianggap sebagai *pusat energi*. *Mitochondria* ini sangat banyak terdapat

dalam sel-sel yang memerlukan banyak energi, seperti sel-sel jantung, otot dan hati. Dalam pusat energi ini, karbohidrat dan lemak dari makanan dibakar (= oksidasi) dengan menghasilkan **energi** + CO_2 + H_2O + urea). Energi ini diperlukan untuk pertumbuhan, produksi kalor, kerja otot, mengaktifkan sistem imun dan proses fisiologi lainnya. Lalu **energi pembakaran** ini secara enzimatik (dengan Q_{10}) diikat sebagai **energi kimiawi** melalui pembentukan molekul **ATP** (*Adenosine Tri Phosphate*). Bila sel memerlukan energi untuk misalnya kontraksi otot, ATP ini diuraikan menjadi **cAMP** (*cyclic Adenosine Mono Phosphate*) dengan membebaskan energi. Kemudian cAMP dalam *mitochondria* diregenerasi menjadi ATP melalui pengikatan pada **energi pembakaran**, di mana Q_{10} berperan secara aktif. Lihat juga Bab 40, Obat-obat asma, mekanisme kerja adrenergika.



Pada lansia proses sintesis Q_{10} dari prekursornya dalam hati sudah berkurang, sehingga sel kekurangan energi. Hal ini dihubungkan dengan terganggunya sistem imun, jantung, pernapasan, anak ginjal, hipertensi dan kegemukan. Menurut para ilmuwan menurunnya kadar Q_{10} dalam tubuh dengan 25% dapat menimbulkan sejumlah penyakit parah, bahkan fatal bila penurunannya melebihi 75%. Produksi Q_{10} dalam hati menurun akibat antara lain kekurangan *vitamin-B*.

Penggunaannya sebagai obat tambahan pada gangguan jantung berdasarkan **peningkatan pembentukan energi** melalui produksi lebih tinggi dari senyawa ATP yang kaya energi.

Q_{10} **memperkuat kerja pompa dari jantung**, yang memerlukan banyak energi. Misalnya pada *angina pectoris* dosis tinggi dari Q_{10} membantu *mitochondria* di dalam sel-sel jantung untuk mempergunakan oksigen lebih baik yang ketersediaannya berkurang akibat aterosklerosis.

Q_{10} ternyata sangat berguna sebagai unsur tambahan pada terapi dengan obat jantung (digoksin, diuretika, Ca-blocker, ACE-inhibitor dan beta-blocker).

Berdasarkan **sifat antioksidannya** Q_{10} berperan pada pencegahan oksidasi LDL-kolesterol oleh vitamin E yang menetralkan radikal bebas. Pada proses netralisasi itu vitamin E sendiri dioksidasi menjadi suatu zat toksik, yang dapat diregenerasi (reduksi) kembali oleh Q_{10} (dan vitamin C). Dengan demikian Q_{10} **bersama vitamin E dan C** dapat digunakan untuk melindungi tubuh terhadap aterosklerosis dan prevensi PJP. Penggunaan lain adalah untuk memperkuat sistem imun pada penderita kanker. Menurut penelitian kadar antioksidansi dalam tubuh penderita kanker rendah. Jumlah limfo-T berkurang bila sistem imun lemah, sehingga lebih mudah terjadi infeksi. Sistem imun tidak lagi memusnahkan sel-sel cacat yang telah dirusak kode genetiknya (DNA) sehingga membelah secara liar. Akhirnya dapat timbul kanker.

Dosis: oral 1-2 dd 30-100 mg.

E6. Kurkumin

Antioksidan polifenol ini terdapat sebagai zat warna kuning di berbagai jenis *Curcuma* (temulawak/C. longa, kunir). Berkhasiat anti radang kuat, anti agregasi dan dapat menurunkan kolesterol.

Lihat selanjutnya Bab 16, Obat-obat Lambung.

E7. Turahiu: tulang rawan hiu, *Cartilade*.

Tulang rawan hiu mengandung *polipeptida* dengan daya kerja **menghambat angiogenesis** yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang berfungsi menyalurkan zat gizi dan oksigen ke sel tumor. Tulang rawan hiu juga mengandung *mukopolisakarida* (*nama baru: glukosaminoglikan*) yang berkhasiat **menstimulasi sistem imun**. Berdasarkan sifat-sifat ini, sejak awal tahun 1990 telah digunakan untuk prevensi dan penanganan berbagai jenis kanker (*Dr William Lane*). Dilaporkan sejumlah penyembuhan dramatis, a.l. dari pasien kanker paru pada stadium akhir. FDA Amerika telah mensponsori dua penelitian

besar pada pasien kanker payudara dan prostat.

Protein-protein aktif ternyata sangat mudah diinaktifkan selama pembuatan, a.l. oleh kalor yang timbul sewaktu penggilingan tulang. Lagi pula sukar sekali ditentukan efektivitasnya terhadap angiogenesis, sedangkan harga preparat asli (*Cartilade*) sangat mahal (\pm \$200 per kg, cukup untuk 15-20 hari). Oleh karena itu **waspada** terhadap preparat murah di pasaran, yang tidak atau kurang aktif karena dicampur dengan tulang ayam yang digiling halus, atau terdiri dari turahiu yang diproduksi kurang saksama. Keberatan lain adalah biayanya yang sangat mahal berhubung dengan dosis besar yang diperlukan.

Efek samping hanya berupa sukar buang air besar akibat kadar kalsium yang tinggi dalam serbuk turahiu. Keluhan ini dapat diatasi dengan minum *laktulosa* setiap hari 15-30 ml.

Dosis: 1 g/kg/hari dalam 2-3 dosis, tersuspensi dalam setengah cangkir air, pada perut kosong, karena protein-protein aktif diinaktifkan oleh enzim lambung. Bau amis dapat diselubungi dengan beberapa tetes essence vanili, arbai dan sebagainya.

Ref.: Dr William Lane: *Sharks don't get cancer and kelanjutannya Sharks still don't get cancer.*

E8. Ekstrak *Viscum album*: *mistletoe*, *Iscador*

Tumbuhan semi parasit yang termasuk famili *Loranthaceae* tumbuh dalam bentuk bola pada beberapa jenis pohon Eropa, antara lain pohon oak dan pohon apel. Kandungannya antara lain *alkaloid* dan polipeptida *viskotoksin*, yang **berkhasiat sitotoksik** pada dosis sangat tinggi. Juga protein-protein khusus (*lektin-lektin*) dengan **efek imunstimulasi** pada dosis rendah, yang mengaktivasi limfosit dan NK cells, menstimulasi fagositosis oleh monosit dan pelepasan IL-1, IL-6 dan TNF dari makrofag. Pemanasan di atas 90°C meniadakan aktivitasnya. Juga tersedia sebagai tingtur untuk penggunaan oral, tetapi dianggap kurang efektif.

Obat ini digunakan sejak \pm 1922 (*dr Rudolf Steiner, antroposof*) dengan hasil tidak menentu pada terapi alternatif kanker berdasarkan pengobatan rakyat tradisional. Baru pada tahun 1960 diketahui secara ilmiah zat-zat

yang dikandung dan aktivitas anti tumornya. Zat ini banyak digunakan di Jerman dan Swiss, paling efektif sebagai injeksi i.m. (*Iscaador*)

* **Benalu** (*Loranthus parasiticus*) adalah parasit dari famili *Loranthaceae*, yang hidup pada tanaman teh, mangga dan sebagainya. Belum diketahui zat kandungannya. Obat ini juga digunakan di Indonesia sebagai obat kanker tradisional atas dasar pengalaman rakyat, biasanya sebagai seduhan (teh) dikombinasi dengan beberapa ramuan lain (jenis *Usnea*, *Smilax* dan *Curcuma*). Dalam kepustakaan ilmiah efektivitasnya belum pernah dilaporkan.

E9. Sediaan enzim

Di antara ratusan jenis enzim di dalam tubuh, ada sejumlah *protease* (pengurai protein) yang penting untuk daya tahan tubuh terhadap kanker, di antaranya enzim-enzim yang juga terdapat dalam getah pankreas. Sel tumor, yang jauh lebih besar daripada sel normal, memiliki permukaan kasar dan lengket, pada mana mengikat diri *fibrin* (serat darah yang diperlukan untuk pembekuan). Selubung fibrin ini melindungi sel-sel tumor terhadap serangan limfosit dan enzim. Menurut teori, protease mampu menguraikan selubung fibrin ini (**efek fibrinolitik**), sehingga sel-sel sistem imun mendapat kesempatan untuk memusnahkan sel-sel ganas yang diselubunginya. Protease juga mampu memasuki langsung sel-sel (pre-tumor) dan melarutkannya dari dalam (**efek sitolitik**). Di samping itu zat ini bekerja **merombak imun kompleks** (senyawa antigen-antibody-komplemen), yang dapat memblokir efek sitotoksik dari limfosit.

Setelah pembedahan, radiasi atau kurtostatika terbentuk banyak *fibrin* untuk membatasi perdarahan, yang juga menyelubungi dan melindungi sel-sel tumor yang lolos dan tersebar via darah dan limfe. Lihat Bab 39, Hemopoiatika, Fibrin. Karena itu sel-sel tersebut dapat memperbanyak diri dengan pesat. Proliferasi dapat dihambat oleh enzim-enzim yang sangat berguna untuk **menghambat metastasis** setelah cara prosedur tersebut di atas.

Yang digunakan adalah a.l. kombinasi dari protease **tripsin**, **chymotripsin**, **papain** dan **bromelain** (*Wobemugos-E*). Karena absorpsi dari usus agak lemah (bioavailabilitas masing-masing: 28, 16, 7 dan 39%), maka dosis harus cukup tinggi untuk menghasilkan efek. Menurut laporan kombinasi enzim ini juga berguna untuk **menghambat progres penyakit autoimun** tertentu, seperti SLE (*systemic lupus erythematoses*) dan MS (*multiple sclerosis*).

Efek samping pada dosis tinggi berupa mual, rasa kembung, besendawa, perubahan warna/bentuk tinja dan jarang reaksi alergi.

Dosis: oral 3x sehari 3-5 tablet e.c. pada perut kosong selama 6 minggu, kemudian dikurangi sampai 3 dd 1 tablet dalam waktu 4 minggu dan seterusnya setiap bulan selama 1 minggu 1 tablet sehari.

E10. Ekstrak timus: *Thymex-L*, *Zellmedin*

Timus adalah sebuah organ di belakang tulang dada, sebesar buah dukuh pada masa pubertas dan selama proses menua semakin menciut (*atrofi*) sampai sekecil butir jagung. Timus membentuk sejumlah hormon polipeptida (**timosin**) yang penting pada pemasakan dan diferensiasi semua limfosit-T (T = timus). Lansia dan pasien kanker pada umumnya kekurangan timosin akibat atrofia timus. Untuk menstimulasi sistem imun seluler tersebut (limfo-T, NK-cells) yang pada pasien kanker ternyata sangat rendah, sediaan timus banyak digunakan sebagai **obat tambahan** di Eropa Barat, antara lain Jerman, Swis, Belanda dan Swedia. Penggunaan i.m. lebih efektif daripada per oral berhubung tidak ada kepastian mengenai absorpsinya dari usus. Tetapi dunia ilmiah masih sangat meragukan efektivitasnya.

Efek samping berupa reaksi kulit pada tempat injeksi, kadang-kadang demam dan menggigil.

Dosis: 2-3x seminggu 150 mg ekstrak i.m./s.c. selama maksimal 10 minggu, lalu oral 2 dd 300-600 mg (tablet e.c.) pada perut kosong selama 3 bulan, untuk pemeliharaan 1 dd 300 mg.

E11. Terapi dr. Moerman (1893-1988)

Pada tahun 1950, dokter Belanda C. Moerman mengembangkan cara pengobatan de-

ngan terutama **vitamin dan mineral** dalam dosis sangat tinggi yang ditunjang oleh suatu diet. Maksudnya adalah untuk menormalisasi pertukaran zat yang terganggu, hingga sistem imun mampu memusnahkan sel-sel tumor. Terapinya terdiri dari kombinasi *vitamin A, B kompleks, C dan E, asam sitrat, iod, belerang dan besi*.

* **Diet Moerman** yang asli banyak larangannya, yang kemudian dimodifikasi oleh *dr Houtsmuller (1997)* atas dasar data ilmiah mutakhir. Daftar diet yang di-*updated* terdiri dari tiga kelompok dengan unsur-unsur terpenting sebagai berikut:

- a. **yang dilarang** meliputi semua daging/organ dan lemak hewan, semua minyak dengan asam lemak jenuh, margarin, gorengan, gula, kacang tanah dan kelwa. Juga semua makanan yang diasapkan, diaweti (kaleng, pot) atau difermentasi (tempe, oncom);
- b. **yang diperbolehkan** beras merah/tumbuk, roti "whole grain", telur 2-3 x seminggu, banyak buah-buahan dan sayur-mayur (sebaiknya sebagai lalap atau sebagai perasan), kopi dan teh hijau (tidak difermentasi);
- c. **yang diperbolehkan secara terbatas** adalah madu, mentega, minyak kembang matahari, minyak jagung, minyak zaitun, ikan berlemak (bandeng, makrel India, kembung), hati (ayam), susu rendah lemak (low fat), keju dan kwark tanpa lemak.

Dalam praktik ternyata, bahwa diet dengan banyak peraturan ini sukar sekali dipatuhi dengan tuntas dan konsekuen, oleh karena itu sering kali disederhanakan dan dibatasi sampai larangan yang terpenting.

Walaupun metoda Moerman banyak dikembangkan oleh para dokter regular karena tidak didukung oleh riset ilmiah, tetapi di negeri Belanda sering kali digunakan. Suatu komisi mandiri dari DepKes Belanda yang pada tahun 1991 menyelidiki efektivitasnya secara retrospektif telah menyimpulkan bahwa terapi Moerman betul-betul mampu menyembuhkan kanker (regresi dalam $\pm 20\%$ kasus) atau setidaknya meringankan gejala-gejalanya dan memperpanjang hidup.

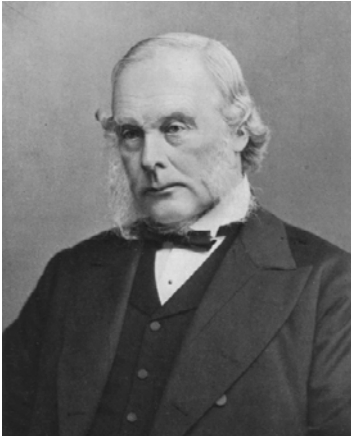
Perkumpulan dr Moerman pada tahun 2013 masih cukup banyak anggotanya dengan penerbitan majalah bulanan "*Uitzicht*". Filosofinya tentang pengobatan kanker secara alamiah untuk sebagian besar telah di ambil alih oleh para dokter yang terhimpun dalam kelompok *Non Toxic Tumor Therapy (NTTT)*.

Riset pada tahun-tahun terakhir semakin banyak menghasilkan bukti tentang adanya hubungan langsung dan jelas antara kekurangan zat-zat gizi dalam makanan dan berbagai jenis penyakit, termasuk jenis kanker tertentu. Misalnya *vitamin A* dengan kanker paru-paru, lambung dan leher rahim (*cervix*); *vitamin B₂* dan *Fe* dengan kanker saluran pencernaan bagian atas; *vitamin B₆* dengan kanker hati serta *iod* dengan kanker tiroid.

DAFTAR PUSTAKA

43. Pijls-Johannesma MCG et al. Protonen en ionen in de behandeling van kanker; systematisch literatuuroverzicht. *NtvG* 2006;150:2435-41.
44. Romond EH et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable breastcancer. *N Eng J Med*, 2005, 353 1673-1684.
45. Batchelor TA et al. *Cancer cell*, 2007, 11: 83-95.
46. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Eng J Med*, 1995, 333:537-540.

ANTISEPTIKA DAN DESINFEKTANSIA



Joseph Lister (1827-1912)

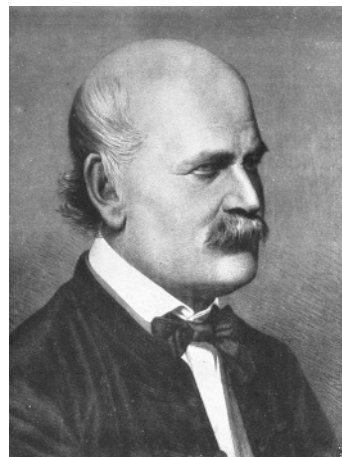
Desinfektansia adalah zat-zat kimiawi yang digunakan untuk mengurangi jumlah mikroorganisme di berbagai macam permukaan jaringan hidup atau benda mati dengan mematikan atau menghentikan pertumbuhan hama patogen yang terdapat padanya. Di negara berbahasa Inggris desinfektansia sering disebut **antiseptics** (Yun. *sepsis* = busuk) atau **germicides** (*germ* = hama patogen). Perbedaan yang dahulu sering digunakan, yaitu **desinfektansia** untuk penggunaan pada benda mati dan **antiseptika** bagi jaringan hidup, sekarang ini dianggap obsolete dan kedua istilah ini dapat digunakan tanpa perbedaan lagi.

Konservansia, zat-zat preservatif atau **pengawet** adalah zat kimiawi dengan sifat membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Zat-zat ini mempertahankan jumlah hama pada taraf rendah untuk waktu yang cukup lama. Dengan demikian zat pengawet dapat mencegah pembusukan dari sediaan farmasi, kosmetika atau bahan

makanan. Yang banyak digunakan adalah *asam benzoat*, *nipagin/nipasol* dan *asam sorbat*.

Sejarah

Pada tahun 1847 seorang ginekolog Wina, *Ignaz Semmelweis* untuk pertama kalinya menganjurkan penggunaan zat-zat kimia untuk membersihkan tangan sebelum melakukan 'pemeriksaan dalam' pada wanita hamil. Tujuannya adalah untuk menghindarkan infeksi yang dapat menimbulkan *demam hamil*, yang saat itu sering kali menghantui ibu-ibu hamil. Dua dasawarsa kemudian bakteriolog Prancis *Louis Pasteur* menemukan mikroba sebagai penyebab infeksi. Lalu ahli bedah Inggris *Joseph Lister* memperkenalkan prinsip-prinsip pembedahan antiseptik. Untuk menghindari timbulnya infeksi pada luka, Lister menggunakan larutan **fenol** 5% dalam air untuk mensucihamakan tangan, daerah yang akan dibedah dan alat/instrumen bedah.



Ignaz Semmelweis (1818-1865)

Penggunaan

a. Pada jaringan hidup.

Tujuan penggunaan antiseptika pada kulit adalah untuk membasmi mikroorganisme yang *kebetulan* berada di permukaan kulit, tetapi tidak memperbanyak diri di tempat itu dan pada umumnya akan mati sendiri (*transient flora*). Tetapi lebih penting adalah untuk membasmi *resident flora*, yakni jasad-jasad renik yang merupakan *penghuni alamiah* di kulit dan terutama terdiri dari *mikrokok patogen*, seperti *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacteri*, *Propionibacteri* dan kadang-kadang *Staphylococcus aureus*. Flora permanen ini terdapat pada lokasi yang lebih dalam dan lebih sukar dihilangkan daripada flora transient.

Dalam rangka ini yang perlu mendapatkan perhatian adalah pekerja di rumah sakit yang melalui tangannya dapat meneruskan kuman/virus patogen antar-pasien. Flora ini terutama berada pada permukaan kulit, sehingga dapat dihilangkan secara mekanis, misalnya mencuci secara intensif dengan sabun. Lebih baik lagi adalah dengan cara desinfeksi, terutama bila diperkirakan adanya kuman-kuman patogen. Misalnya sebelumnya melakukan pembedahan dokter bedah mencuci tangannya dengan sabun antiseptik selama minimal 2 menit.

Keberatan. Tidak jarang antiseptika bersifat toksik bagi jaringan, *menghambat penyembuhan luka* dan menimbulkan kepekaan. Selain itu sering kali antiseptika juga *sukar mendifusi ke dalam kulit*, a.l. karena terendap oleh protein, misalnya *iod*, *garam merkuri* dan *perak*. Khasiatnya sering kali ditiadakan atau dikurangi oleh cairan tubuh, seperti serum, nanah dan protein, misalnya pada *povidon-iod*, *klorheksidin*, *heksaklorofen*, *fenol* dan *hipoklorit*, juga *kaliumpermanganat* dan *zat-zat warna tertentu*. Karena bersifat toksik dan merangsang bagi sel, beberapa zat tidak tepat untuk digunakan pada borok/luka terbuka, misalnya *alkohol*, *iod* dan *quats (a.l. cetrimida)*.

Oleh karena itu antiseptika digunakan hanya untuk **kulit utuh**, misalnya desinfeksi pra-bedah dari kulit (povidon-iod, klorheksidin dalam alkohol) dan sebagai prevensi terhadap bisul (*furunkel*).

Desinfektansia berbeda dari *kemoterapeutika sistemik (antibiotika)*, yang sudah dibicarakan dalam bab-bab sebelumnya, khusus mengenai toksitasnya yang kurang atau tidak selektif. Artinya, antiseptika sama toksiknya bagi jaringan hidup maupun bagi kuman. Pada dosis normal praktis tidak bersifat merangsang kulit, misalnya *iod*, *klorheksidin* dan *cetrimida*.

Oleh karena itu desinfektansia tidak dapat digunakan secara sistemik dan penggunaannya hanya terbatas pada penggunaan lokal, yaitu pada kulit dan selaput lendir (*mukosa*) sebagai berikut:

- untuk membersihkan luka dan lokasi infeksi, atau sebelumnya penyuntikan;
- pada infeksi kulit di mukosa (mulut, tenggorok, telinga);
- pada infeksi kulit untuk melengkapi obat sistemik yang sering kali sukar melintasi lapis tanduk untuk mencapai pusat infeksi di permukaan;
- pra bedah untuk mendesinfeksi tangan dokter dan lokasi operasi pada kulit pasien: *senyawa iod* atau *klorheksidin dalam alkohol*.

b. Pada benda mati. Desinfektansia juga banyak digunakan untuk mensterilisasi alat-alat medis yang tidak tahan terhadap cara sterilisasi suhu tinggi, begitu pula untuk desinfeksi lantai dan *air minum* atau kolam renang. Juga untuk desinfeksi wadah penampung urin, ludah dan tinja, atau permukaan yang terinfeksi dengan darah atau ludah penderita, mis ludah pasien tbc. Untuk desinfeksi material yang tercemar darah pasien HIV atau hepatitis B digunakan *klor* (1000 ppm), *glutaral* dan *alkohol 70%*. Lantai terinfeksi sebaiknya didesinfeksi dengan larutan *klor* atau *natriumhidroksida*.

Syarat ideal

Persyaratan ideal bagi desinfektansia dapat dirumuskan sebagai berikut.

- *berkhasiat mikrobisid luas* terhadap kuman, jamur dan spuranya, ragi, virus serta protozoa (*broad spectrum*);
- *mulai kerjanya cepat dan bertahan lama (long-acting)*;

- toksisitasnya rendah dan begitu pula daya adsorpsinya melalui kulit dan mukosa;
- tidak merangsang kulit maupun mukosa, baunya pun tidak merangsang;
- khasiatnya tidak dikurangi oleh zat-zat organik, seperti nanah dan darah;
- daya adsorpsinya rendah pada karet, zat-zat sintetis dan bahan lain;
- tidak korosif (bereaksi secara kimiawi) terhadap alat yang didesinfeksi.

Jelaslah bahwa kedua syarat terakhir berlaku hanya untuk desinfektansi benda.

Khasiat

Pada umumnya desinfektansi memiliki khasiat bakterisid dengan spektrum kerja luas, yang meliputi bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, virus dan fungi. Tetapi antara efeknya masing-masing terdapat perbedaan besar. Spora kuman sukar dimatikan dan hanya beberapa jenis desinfektan memiliki sifat sporisid yang cukup kuat, misalnya senyawa klor, iod, aldehida dan asam per-(misalnya asam perklorat). Spora jamur dan ragi peka bagi kebanyakan desinfektansi, tetapi pada konsentrasi yang lebih besar dan/atau waktu yang lebih lama.

Banyak faktor lain dapat memengaruhi khasiat antiseptikum, yang dapat dirangkum sebagai berikut.:

a. Spektrum kerja. Bakteri Gram-negatif seperti *Pseudomonas*, *Stafilokok MRSA* dan *Mycobacteriae* (basil TBC dan lepra) kurang peka terhadap klorheksidin dan quats, begitu pula spuranya. Terhadap spora senyawa klor dan peroksida paling efektif. Kepekaan virus sangat tergantung dari besarnya dan lipofilitasnya, yaitu lebih kecil, lebih resisten.

Begitu pula virus hidrofil (entero-, polio-, hepatitis-A, -coxsackie) lebih resisten dari pada virus lipofil (adeno-, herpes-, influenza, HIV, virus bof dan measles).

b. Konsentrasi. Umumnya untuk khasiat fungisid diperlukan konsentrasi yang sedikit lebih tinggi daripada kadar untuk kerja

bakterisid. Sebaliknya untuk efek bakteriostatik dibutuhkan kadar yang lebih rendah lagi. Misalnya larutan fenol di bawah 1% bekerja bakteriostatik, tetapi di atas 1,5% bersifat bakterisid.

c. Kebersihan permukaan yang akan dideinfeksi. Terdapatnya zat-zat organik (lemak, sabun, protein, darah, nanah, dan sebagainya) dapat meniadakan atau mengurangi efektivitas desinfektans.

d. Waktu exposure. Larutan iod 4% membunuh kuman dalam 1 menit, sedangkan larutan 1% memerlukan 4 menit, spora baru musnah setelah 2-3 jam.

d. pH dan suhu. Khasiat klor 10 kali lebih kuat pada pH 6 daripada pH 9, juga asam benzoat dan ester-esternya lebih aktif pada pH asam. Pada suhu tinggi kerjanya lebih cepat.

e. Zat pelarut. Klorheksidin dalam larutan alkohol bekerja fungisid, sedangkan larutannya dalam air hanya berkhasiat fungistatik lemah. Efek antiseptik tingtur klorheksidin pada awalnya yang bekerja adalah alkohol 70%, dan klorheksidin baru aktif sesudahnya. Begitu juga dengan iodium pada tingtur iodium.

Mekanisme Kerja

Desinfektansi bekerja berdasarkan berbagai proses kimiawi atau fisika dengan tujuan meniadakan risiko transmisi dari jasad renik. Proses-proses ini adalah:

- denaturasi protein mikroorganisme, yaitu perubahan strukturnya sehingga sifat-sifat khasnya hilang;
- pengendapan protein dalam protoplasma (zat-zat halogen, fenol, alkohol dan garam logam);
- oksidasi protein (oksidansi);
- mengganggu sistem dan proses enzim (zat-zat halogen, alkohol dan garam-garam logam);
- modifikasi dinding sel dan/atau membran sitoplasma (desinfektansi dengan aktivitas permukaan).

Penggolongan

Desinfektansia dapat digolongkan dalam beberapa kelompok, yaitu:

1. **senyawa halogen:** povidon-iod, iodoform, Ca-hipoklorit, Na-hipoklorit (*Eusol*, *Dakin*), tosilkloramida, klorheksidin, klio-kinol, heksaklorofen, triklokarban, klorksilenol dan triklosan;
2. **derivat fenol:** fenol, kresol, resorsinol dan timol;
3. **zat-zat dengan aktivitas permukaan** (basa amonium kuaterner, *quats*): setrimida, setilpiridinium, benzalkonium dan dekualinium;
4. **senyawa alkohol, aldehida dan asam:** etanol dan isopropanol, formaldehida dan glutaral, asam asetat dan borat;
5. **senyawa logam:** merkurioklorida, fenilmerkunitrat dan merbromin, peraknitrat dan silverdiazin, sengoksida;
6. **oksidansia:** hidrogenperoksida, sengperoksida, Na-perborat, kaliumpermanganat dan kaliumklorat;
7. **lainnya:** heksedin dan heksamidin, nitrofuril, belerang, ichtammon, etilenoksida, oksikinolin (*Superol*) dan akriflavin.

MONOGRAFI

1. HALOGEN DAN SENYAWANYA

1a. Iod (F.I.): *iodium*

Elemen iod merupakan salah satu **zat bakterisid** terkuat (sudah efektif pada kadar 2-4 mcg/ml air = 2-4 ppm), dengan daya kerja cepat. Hampir semua kuman patogen, termasuk **fungi** dan **virus**, dimatikan olehnya. Begitu pula **spora**, walaupun diperlukan waktu lebih lama: larutan 2% memerlukan 2-3 jam. Iod merupakan antiseptikum yang sangat efektif untuk kulit utuh, maka *tingtur iod* banyak digunakan untuk desinfeksi kulit sebelum injeksi atau pembedahan, juga untuk mengobati infeksi karena fungi (*dermatomikosis*).

Efek samping. Keberatannya adalah sifatnya yang merangsang (nyeri bila digunakan pada luka terbuka), warnanya cokelat dan kadang-kadang terjadi *dermatitis* (alergi kulit).

Kekurangan ini menyebabkan dikembangkan **zat-zat iodoform** yang tidak atau jauh lebih sedikit memiliki efek-efek samping tersebut di atas. Iodoform adalah *senyawa kompleks dari iodium dengan polimer* yang melarut dalam air, misalnya *povidon-iod*.

Tingtur iod (F.I.) adalah larutan iod 2% + NaJ 2,5% dalam etanol 50%. Karena adanya alkohol dan sejumlah kecil asam iodida (HI), *tingtur* ini menyebabkan rasa nyeri dan iritasi yang memperlambat penyembuhan bila digunakan pada luka terbuka.

* **Povidon-iod** (*Betadine*) adalah kompleks dari iod dengan *polivinil-pirolidon* yang tidak merangsang dan dalam larutan air berangsur-angsur membebaskan iodium. Seperti *heksaklorofen* (lihat di bawah), terutama bila digunakan berulang kali, zat ini berkumulasi di kulit dan menyebabkan efek antiseptik yang bertahan lama. Lagi pula *kompleks iodoform* mudah larut dalam air dan mudah dicuci dari kulit atau pakaian, bersifat lebih stabil karena tidak menguap dan khasiatnya lebih panjang daripada iod. Karena sifat-sifatnya ini **tingtur povidon-iod 10%** dengan kadar iod bebas 1% telah menggantikan *tingtur iodium konvensional*.

Penggunaannya terutama untuk desinfeksi kulit dalam bentuk *tingtur*, sabun cair, salep, krem, lotion dan bedak tabur. Digunakan pula sebagai obat kumur dan untuk tenggorok. Kadarnya yang biasa digunakan adalah 7,5% povidon-iod, yang ekuivalen dengan $\pm 10\%$ iod.

Efek samping. Hati-hati bila digunakan pada permukaan kulit cedera yang luas (misalnya luka bakar), karena iodium dapat diresorpsi dan meningkatkan kadarnya dalam serum sehingga dapat menimbulkan asidosis, neutropeni dan hipotirosis (selewat).

1b. Kliokinol: *vioform, iodokloroksikinolin (F.I.)*

Derivat oksikinolin ini berkhasiat **bakterisid** (terhadap cocci, *E. coli* dan *Salmonella*), **fungisid** dan **amebisid**. Selain per oral (dahulu) pada infeksi usus, kliokinol juga banyak digunakan sebagai antiseptikum kulit (salep (2-10%)) karena efektif, tidak merangsang dan jarang menimbulkan reaksi

alergi kontak. Keberatannya adalah warna kuningnya yang dapat menodai pakaian. Obat ini juga ampuh untuk mengeringkan borok bernanah. Lihat selanjutnya Bab 12. Obat-obat Amebiasis dan Bab 18. Obat-Obat Diare.

* **Derivat oksikinolin** lainnya dengan khasiat **bakterisid** yang digunakan sebagai antiseptika lokal adalah **oksikinolinsulfat** (*Superol*). Begitu pula **dequalinium** (*Degiro*), yang bersifat amonium kwaterner (lihat di bawah). Obat-obat ini terutama digunakan sebagai antiseptika tenggorok dalam sediaan tablet hisap atau obat kumur.

1c. Klor

Elemen berbentuk gas ini **berkhasiat bakterisid kuat** yang dalam konsentrasi kecil dapat dengan cepat membunuh kebanyakan bakteri, spora, fungi dan virus. Misalnya pada kadar 0,5 ppm pada pH 7 sudah efektif dalam 30 detik! Pada pH basa aktivitasnya menurun, begitu pula dengan adanya zat-zat organik. Karena larutan klor sangat tidak stabil, biasanya digunakan senyawanya yang dalam larutan berangsur-angsur menghasilkan **asam hipoklorit (HClO)**. Contohnya adalah **larutan NaClO 0,5%** (*Solutio Dakin*), **kaporit** [*bleaching powder*, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$] atau senyawa klor organik **tosilkloramid** (*kloramin*, *Halamid*) dan **halazon**. Semua antiseptika ini bekerja berdasarkan pelepasan klor.

Klor tidak digunakan lagi sebagai antiseptikum untuk luka terbuka, karena terlalu merangsang, kecuali untuk "melarutkan" jaringan mati dari borok terbuka yang bau dengan banyak necrosis (*Eusol* = *Dakin* + parafin). Penggunaan utamanya adalah sebagai desinfektans lantai, air minum dan kolam renang (konsentrasi 0,5-20 ppm klor, tergantung dari adanya zat-zat organik).

1d. Klorheksidin: *Hibitane*, **Pravlon*.

Senyawa biguanida ini (1954) adalah salah satu antiseptikum terbaik dengan **khasiat bakterisid** (Gram-positif dan Gram-negatif) dan **fungisid** yang khasiat serta luas spektrumnya menyerupai iod. Spektrum

ker-janya meliputi kuman-kuman "sukar" *Stafylococcus aureus*, *Pseudomonas* dan *Proteus*. Kurang efektif terhadap basil tbc/lepra, spora dan virus. Efeknya lebih lambat daripada iod, misalnya larutan 0,1% baru efektif dalam 10 menit. Khasiatnya paling kuat pada pH netral atau alkalis dan berkurang dengan adanya zat-zat organik dan sabun. Efektivitasnya juga dikurangi oleh **tanin** (*asam tanat*, *asam samak*), maka botol dengan larutan klorheksidin sebaiknya jangan ditutup dengan sumbat gabus, tetapi dengan karet atau plastik.

Keuntungannya. Bila dibandingkan dengan iod, ada beberapa keuntungannya: tidak berwarna, mudah larut dalam air sehingga tidak perlu digunakan alkohol dan tidak merangsang. Sebagai desinfektans mulut obat ini **mencegah terbentuknya plak gigi** dan berkhasiat melarutkan sebagian plak yang sudah ada. Berdasarkan sifat baik ini klorheksidin sekarang banyak digunakan untuk penanganan luka (larutan, spray, krem, salep, bedak tabur), dalam obat kumur untuk desinfeksi mulut dan tenggorok (0,05%) serta dental (gel 1%). Begitu pula dalam tetes mata dan untuk desinfeksi kulit utuh (0,1-1,5%) sebelum injeksi, dan sebagai bilasan vaginal (0,2 mg/ml). Untuk mempercepat mulai kerjanya, biasanya digunakan **larutan dalam alkohol 50%**, yang juga lebih efektif terhadap *infeksi fungi* daripada larutan air. Dalam *tablet hisap* (2,5 mg garam HCl, setiap jam 1 tablet) berguna untuk pengobatan nyeri (infeksi) tenggorok.

Efek sampingnya pada penggunaan sebagai obat kumur adalah timbulnya **warna cokelat pada gigi** dan memengaruhi rasa. Bila digunakan pada mata, obat ini dapat diserap oleh lensa kontak lembut dengan menimbulkan reaksi alergi. Dalam tetes telinga (0,5%) dapat menimbulkan ketulian (**neurotoksik**), oleh karena itu tidak digunakan lagi.

* *Sediaan*:

- *Hibiscrub*: larutan 4% (diglukonat) untuk mencuci dan desinfeksi tangan prabedah;
- *Sterilon*: diglukonat 10mg/g, krem dan spray kulit.

- *Pravlon, Hibicet*: larutan glukonat 1,5% + setrimida 15% untuk desinfeksi luka dan alat kedokteran.

1e. Heksaklorofen: *G11, Dermisan, *Topicide*.

Derivat bifenol dengan 6 atom klor ini (1948) **berkhasiat bakterisid** terhadap terutama kuman Gram-positif (stafilokok) dan juga **bekerja fungistatik**. Kurang aktif terhadap bakteri Gram-negatif dan spora; *Pseudomonas* dan *Salmonella* sudah resisten. Daya kerjanya lambat sekali dan paling kuat di lingkungan asam lemah, aktivitasnya dikurangi oleh darah, zat organik, tetapi tidak oleh sabun.

Penggunaan. Karena sifatnya yang tidak merangsang sering kali digunakan dalam *sabun antiseptik*. Bila sabun ini digunakan secara teratur, obat akan diadsorpsi dan ditimbun oleh lapisan-atas kulit dan mengakibatkan berkurangnya flora normal. Sifat kumulasinya menyerupai iod, lihat di atas. Oleh alkohol atau penggunaan sabun lain, timbunan tersebut dapat hilang. Selain itu, zat ini banyak pula digunakan dalam *krem, bedak tabur* atau *lotion* sebagai antiseptikum umum. *Dermisan* (larutan 3,15%) digunakan sebagai *scrub* tangan sebelum pembedahan.

Efek samping. Penggunaan sediaan ini harus dengan sangat hati-hati, karena obat yang diadsorpsi kulit, terutama pada kulit yang terluka dan pada bayi, **dapat mengakibatkan keracunan sistemik** yang mungkin saja fatal (kerusakan SSP). Oleh karena itu di banyak negara sediaan obat dan kosmetika tidak boleh mengandung lebih dari 0,5% heksaklorofen. Sediaan dengan lebih dari 0,75% heksaklorofen hanya dapat diperoleh atas resep dokter (A.S. 1973).

1f. Klorksilenol: *klordimetilfenol, Dettol*

Zat ini digunakan sebagai larutan 16 mg/ml dalam air atau alkohol untuk desinfeksi kulit. Bekerja **bakterisid** atau **bakteriostatik** dengan spektrum kerja yang lebih sempit daripada klorheksidin. Efektif terhadap **streptokok**, tetapi kurang efektif terhadap stafilokok dan tidak efektif terhadap kuman Gram-negatif (*Pseudomonas*, *Proteus*). Khasiatnya berkurang bila terdapat darah atau serum. Digunakan dalam sabun, lotion dan

serbuk untuk desinfeksi tangan (larutan 3% dalam air) dan luka (5%). Efek sampingnya berupa *dermatitis kontak (alergi)*.

1g. Triklosan(*Phisohex*)

Senyawa diklorfenoksi ini **berkhasiat bakteriostatik** terhadap kuman Gram-positif dan Gram-negatif. Praktis tidak aktif terhadap *Pseudomonas*, ragi dan jamur. Digunakan dalam emulsi 2% sebagai sabun pada acne dan luka/borok, sabun 7,5 mg/g (*Cidal*) atau krem.

1h. Triklokarban (*triklokarbanilida, *Scabex*)

Derivat ureum ini berkhasiat **bakteriostatik kuat** terhadap terutama kuman Gram-positif dan kurang aktif terhadap kuman Gram-negatif dan fungi. Sabun tidak menginaktifkan zat ini, maka sering kali digunakan dalam sabun antiseptik (lihat di bawah). Kadang-kadang juga digunakan sebagai salep kulit terhadap kudis (**Scabex*). Efek sampingnya berupa fotosensibilisasi, necrosis kulit dan pigmentasi pada muka karena alergi kontak.

2. SENYAWA FENOL

2a. Fenol (F.I.): *karbol, acidum carboolicum*

Fenol merupakan salah satu antiseptikum tertua (Lister, 1870) dengan khasiat **bakterisid** dan **fungisid**, juga terhadap basil TBC dan spora, walaupun memerlukan waktu yang lebih lama. Mekanisme kerjanya berdasarkan *denaturasi protein* sel bakteri, yaitu perubahan rumus bangunnya sehingga sifat khasnya hilang. Khasiatnya dikurangi oleh zat organik dan ditiadakan oleh sabun, karena dengan alkali terbentuk *fenolat* inaktif. Karena sifat mendenaturasi juga berlaku untuk jaringan utuh manusia, fenol **berdaya korosif** ("membakar") terhadap kulit dan sangat merangsang, sehingga jarang digunakan lagi sebagai antiseptikum kulit. Berdasarkan **sifat anestetik lokalnya**, kadang-kadang senyawa ini digunakan dalam lotion anti gatal, misalnya *lotio alba*.

* **Kresol** (*resolum crudum, *Lysol*) adalah derivat metil dengan minimal 50% meta-kresol, khasiatnya 3 kali lebih kuat daripada fenol,

sedangkan toksisitasnya sama. Digunakan sebagai desinfektans rumah tangga dan peralatan, misalnya *Lysol* (= campuran 1:1 dengan *sapo kalinus*) dan *kreolin* (= larutan $\pm 15\%$ dalam sabun damar). Beberapa senyawa fenol yang tersubstitusi, misalnya **triklosan** dan **heksaklorofen**, dapat diproses dalam sabun, karena praktis tidak merangsang kulit.

* **Diklorbenzilalkohol** (*amilmetakresol*) bekerja antiseptik dan digunakan dalam tablet hisap (*Strepsil*) terhadap sakit tenggorok.

Dosis: setiap jam 1 tablet, maks. 8 tablet sehari.

* **Albthyl:** produk kondensat dari asam metakresolsulfonik dan metanal.

Untuk membersihkan dan regenerasi jaringan pada luka, luka bakar, dan *stomatitis aphthosa* (seriawan). Juga terhadap vaginosis bakterial, kandidiasis dan trichomoniasis.

2b. Resorsinol (F.I.): *metadioksibenzol, resorsinum*.

Khasiat **bakterisidnya** sama dengan fenol, tetapi 3 kali lebih lemah. Senyawa difenol ini digunakan pada gangguan kulit (*eksem, psoriasis*, dan sebagainya) dalam salep atau lotion 1-10%.

2c. Timol (*metilpropilfenol*) juga berkhasiat kuat dan kadang-kadang masih digunakan sebagai antiseptikum kulit (larutan 1% dalam alkohol) dan mulut (sediaan obat gigi).

2d. Trinitrofenol (*asam pikrat*) adalah zat berwarna kuning dengan khasiat **bakterisid** dan **anestetik lokal**, yang dahulu sering kali digunakan untuk mengobati luka bakar (larutan 1%).

Awis: sangat eksplosif bila dipanaskan atau digerus!

3. ZAT-ZAT DENGAN AKTIVITAS PERMUKAAN

Senyawa-senyawa ini merupakan derivat amonium yang tersubstitusi dan memiliki sifat menurunkan ketegangan permukaan air. Senyawa organik ini dapat dibagi dalam

dua kelompok, yaitu *zat-zat non-ionogen* dan *zat-zat ionogen*.

3a. Zat non-ionogen dalam larutan tidak terurai menjadi ion. Aktivitas permukaannya berdasarkan terdapatnya banyak gugus hidrofil (-OH) di dalam molekulnya sebagai imbalan dari gugus lainnya yang bersifat lipofil, seperti *alkil* dan *benzil*. Dalam kegiatan farmasi zat-zat ini terutama digunakan sebagai *wetting agents* untuk membuat zat-zat hidrofob (talk, belerang, dan lain-lain), yang "tidak suka air" menjadi lebih mudah "dibasahkan" dengan air. Digunakan pula sebagai emulgator pada pembuatan emulsi dan krem, yakni **emulgator O/W:** *Tween, metilselulosa, CMC* dan *bentonit*, atau **emulgator W/O:** *kolesterol (adeps lanae), lesitin* dan *Span*. Khasiat antibakterinya ringan.

3b. Zat ionogen. Dalam molekul zat-zat ini juga terdapat bagian lipofil dan bagian hidrofil (dalam hal ini $-COO^-$ atau $-NH_4^+$), yang dalam larutan terurai dalam ion-positif dan -negatif. Zat-zat ini dapat dibagi dalam senyawa anionaktif dan kationaktif.

1. Zat anionaktif (*sabun, bahan pembersih sintetik, Na laurilsulfat*), bagian molekulnya mengandung gugus lipofil dan hidrofil bermuatan negatif, yakni $R-COO^-$ (sabun) atau $R-SO_3^-$. Zat-zat ini banyak digunakan sebagai bahan pembersih sintetik dan dalam shampo, karena memiliki **khasiat bakteriostatik** terhadap kuman Gram-positif, sedangkan terhadap kuman Gram-negatif tidak aktif.

2. Zat kationaktif (*basa amoniumkwaterner*), molekul aktifnya bermuatan positif. Zat-zat ini berkhasiat **bakterisid kuat** berdasarkan inaktivasi enzim kuman, denaturasi protein dan perusakan membrannya. Daya kerjanya lebih kuat terhadap kuman Gram-positif daripada terhadap kuman Gram-negatif; tidak aktif terhadap *Mycobacteriae*, virus dan spora. Efektivitas dari misalnya **setrimida** dan **benzalkonium** (larutan 1-2 mg/ml) relatif rendah terhadap bakteri Gram-negatif, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*. Khasiat **fungisid** dan **virusidnya** tergantung dari

jenisnya. Daya kerjanya terkuat pada lingkungan alkalis dan tidak aktif di bawah pH 3.

3c. Sabun

Sabun adalah garam natrium (sabun padat, keras) atau kalium (sabun lunak) dari asam lemak dan memiliki khasiat **bakteriostatik** terhadap banyak kuman, a.l. *Pseudomonas*, *Proteus* dan *Salmonella*. Sabun sama sekali tidak aktif terhadap *E. coli* dan *Stafilokokus* yang merupakan penghuni terbanyak pada kulit manusia. Karena bersifat menurunkan ketegangan permukaan air, kontak antara air dan benda atau kulit yang akan dibersihkan menjadi lebih erat. Lemak diemulsikan, kotoran dan keringat disuspensikan untuk kemudian dibersihkan dengan air pembilas. Dengan demikian bila kulit, misalnya tangan, dicuci dengan sabun secara baik selama *sekurang-kurangnya dua menit*, maka lapisan kulit luar dengan flora kuman (*resident flora*) dapat dikeluarkan dengan efektif.

* **Sabun antiseptik** mengandung suatu antiseptikum untuk memperkuat khasiat antibakterinya. Untuk tujuan ini hanya beberapa zat saja yang dapat digunakan, karena pada umumnya antiseptika diinaktivasi oleh sabun yang bereaksi alkalis. Zat-zat yang dapat mempertahankan aktivitasnya adalah a.l. *heksaklorofen*, *bithionol* dan *triklokarban*.

3d. Basa amoniumkwaterner: Quats.

Senyawa ini berkhasiat **bakterisid** dan **fungisid kuat** terkecuali terhadap basil TBC dan lepra, terhadap spora dan virus kurang aktif. Daya kerjanya (larutan 0,1%) lebih lambat daripada iod dan etanol 70%. Aktivitasnya ditiadakan oleh zat-zat anion-aktif, termasuk sabun dan dikurangi oleh zat-zat organik, khususnya protein dan nanah, serta oleh zat-zat non-ionogen tertentu (*Tween*) dan logam, misalnya Fe, Al, magnesium dan kalsium (air ledeng!). Senyawa ini mudah diadsorpsi pada permukaan berpori-pori, maka larutannya sebaiknya jangan digunakan dengan kapas atau bersentuhan dengan karet. Toksisitas sistemiknya rendah dan juga tidak merangsang.

Penggunaan. Dalam kurun waktu 1940-1970, quats sering kali digunakan sebagai desinfektans kulit (0,1% dalam alkohol 70%) untuk mencapai kerja residual guna desinfeksi tangan sebelum pembedahan dan juga untuk desinfeksi selaput lendir karena toksisitasnya rendah dan tidak merangsang. Juga sebagai **konservans obat tetes mata** (benzalkonium 0,01%) dan antiseptikum tenggorok (*lozenges*). Penggunaan lainnya adalah sebagai desinfektans peralatan (1%) dengan penambahan natriumnitrit 0,5% untuk mencegah timbulnya karat dan sebagai antiseptikum pra-bedah (10% dalam etanol 70%).

Keberatan. Bila digunakan pada kulit, quats membentuk suatu film pada mana kuman bisa terus hidup. Lagi pula pada penggunaan lama dapat terjadi resistensi. Dewasa ini penggunaannya sebagai desinfektans kulit sudah banyak berkurang dengan diintroduksinya obat-obat dengan spektrum kerja lebih luas dan daya kerja lebih efektif.

Quats yang paling banyak digunakan adalah:

benzalkoniumklorida (F.I.): *Zephirol*, C₆H₅-CH₂-NH₂R Cl-

setrimida: *setrimoniumbromida*, **Pravlon*, **Lemocin lozenges*

setilpiridiniumklorida: **Sentril lozenges* = spk 0,07% + dekualin 0,25 mg;

dekualiniumklorida: *Degirol lozenges*.

* **akriflavin (F.I.):** merupakan campuran dari 2 senyawa: *diaminoakridin* dan suatu *quat* (*diaminometilakridinium*). Khasiatnya hanya **bakteriostatik** lambat terhadap kuman Gram-positif, tetapi kurang efektif terhadap kuman Gram-negatif dan jamur. Digunakan untuk desinfeksi mulut dan tenggorok (3 mg dalam tablet hisap). Akriflavin tidak dinaktifkan oleh cairan tubuh, maka berguna sebagai antiseptikum borok bernanah (0,1%), begitu pula derivat akridin lainnya **ethakridin** (*Rivanol*) yang dulu banyak digunakan sebagai obat kumur pada sakit tenggorok.

* **Mecetronium** (*Sterillium*): senyawa amonium kwaterner dalam campuran isopropanol dan n-propanol berkhasiat bakterisid ter-

hadap mikroorganisme Gram-positif maupun Gram-negatif. Digunakan untuk desinfeksi tangan dan lokasi pembedahan. Efeknya berkurang oleh nanah dan darah.

4. ALKOHOL, ALDEHIDA dan ASAM

4a. Etanol (F.I.): *etilalkohol, alkohol, spiritus (=90% etilalkohol)*

Etanol dan juga isopropanol pada kadar 60-80% dalam air berkhasiat **bakterisid** dan **fungisid kuat**; bekerjanya cepat (efektif dalam 2 menit). Spektrum kerjanya meliputi kuman Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk basil tbc, tetapi tidak efektif terhadap spora. Terhadap **virus**, misalnya hepatitis-B dan enterovirus, dibutuhkan konsentrasi yang relatif lebih tinggi (80-90%) dan dalam lingkungan basa. Konsentrasi optimal untuk efek bakterisid adalah 70%, di atasnya menjadi kurang efektif karena persentase air terlalu sedikit untuk membasahkan kuman; hal ini membuatnya kurang peka bagi daya kerja bakterisid dari etanol. Karena cepat menguap, maka pada kulit harus dikenakan sekitar 2 menit lamanya agar efeknya maksimal. Di samping itu etanol juga memiliki **dayakerja adstringens**, oleh karena itu digunakan dalam lotion anti keringat. Juga sering kali digunakan sebagai zat pembantu pada sediaan farmasi. Untuk khasiat dan efeknya pada penggunaan oral, lihat Bab 23, Drugs.

Daya kerja etanol cepat, tetapi singkat karena bersifat menguap dan mekanisme kerjanya berdasarkan denaturasi protein dalam lingkungan air. Untuk memperpanjang efeknya sering kali dikombinasi dengan **klorheksidin, triklosan, heksaklorofen** atau **quats** (masing-masing 0,5%), terutama untuk desinfeksi kulit atau tangan dokter bedah. Kombinasi ini meninggalkan sisa zat antiseptik di atas kulit yang mampu memperlambat tumbuhnya kembali flora kulit (*residual effect*).

Efek sampingnya pada penggunaan lokal berupa *dermatitis kontak*, urtikaria dan efek sistemik karena absorpsi melalui kulit. Guna menghindari mengeringnya kulit pada penggunaan yang terlalu sering, pada alkohol

ditambahkan zat-zat yang melunakkan kulit, misalnya gliserol (0,5-1%). Alkohol berkhasiat **teratogen**, wanita hamil yang minum banyak alkohol dapat melahirkan bayi cacat. Alkohol masuk ke dalam air susu ibu.

* **Isopropanol** (*isopropilalkohol*) lebih kuat khasiat **bakterisid** dan **fungisidnya** serta aktif pada konsentrasi lebih rendah (50-70%). Sifatnya melarutkan lemak lebih kuat hingga membuat kulit kering. Pada penggunaan di kulit mengakibatkan **vasodilatasi**, sehingga perdarahan di bekas injeksi lebih banyak daripada bila menggunakan etanol. Isopropanol tidak digunakan dalam minuman, karena 2 kali lebih toksik dibandingkan dengan etilalkohol dan rasanya juga tidak enak. Merangsang kulit, alat pernapasan dan mata.

* **Propanol** (*propilalkohol*) lebih kuat dan lebih toksik lagi, maka terutama digunakan untuk mendesinfeksi alat medik (kedokteran gigi) sebagai larutan 20-25%.

* **Fenilalkohol** (*feniletanol*) adalah cairan yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-negatif. Wanginya menyerupai kembang mawar, maka sering kali digunakan dalam minyak wangi. Senyawa ini juga digunakan sebagai konservans tetes mata (0,25-0,5%).

* **Fenoksietanol** adalah cairan dengan khasiat **bakteriostatik** (konsentrasi 0,3-0,8%) dan **bakterisid** (1,3-1,9%), terutama terhadap *Pseudomonas*. Juga masih efektif bila terdapat serum. Kurang aktif terhadap bakteri Gram-negatif lainnya dan tidak berkhasiat terhadap bakteri Gram-positif. Zat ini khusus digunakan pada luka ringan dan luka bakar yang terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dalam sediaan larutan atau krem 2%, biasanya bersamaan dengan suatu antiseptikum lain, seperti *benzalkoniumklorida* atau *klorheksidin*.

* **Diklorbenzilalkohol** (*amilmetakresol*) terutama digunakan sebagai antisepticum tenggorok dalam tablet hisap (*Strepsil*).

4b. Formaldehida: *methanal, formalin*

Larutan gas ini dalam air (1-5%) berkhasiat **bakterisid, fungisid** dan **virusid**, terma-

suk terhadap basil tbc, tetapi kerjanya relatif lambat (beberapa jam). Terhadap **spora** dibutuhkan waktu sekitar 8 kali lebih lama lagi. Zat-zat organik mengurangi aktivitasnya karena terbentuknya kompleks. Formaldehida memiliki **sifat adstringens** dan digunakan sebagai obat anti-keringat untuk kaki (10-20%). Selanjutnya zat ini hanya digunakan sebagai desinfektans benda dan konservans jaringan organik karena sifat merangsangnya dan baunya yang tajam.

Menjelang akhir tahun 2005 timbul kehebohan mengenai penggunaan formalin sebagai pengawet makanan seperti mi basah, tahu, bakso dan ikan laut. Zat ini sejatinya termasuk bahan pengawet (a.l. mayat) yang dilarang digunakan untuk makanan sesuai Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 722/1988, namun secara sembunyi digunakan sejak bertahun-tahun.

Berdasarkan survey periodik Badan Pengawasan Obat dan Makanan (POM) terhadap berbagai jenis produk pangan, ditemukan makanan yang mengandung formalin sebagai bahan pengawet. Hasil penemuan ini marak diberitakan di media massa cetak maupun elektronik dengan mengemukakan bahaya-bahaya (laten) yang dapat ditimbulkan oleh formalin, dari kerusakan hati, ginjal, saraf, sampai kanker.

Dampak dari masalah ini sangat memengaruhi produsen maupun penyalur bahan makanan tersebut yang dicurigai mengandung formalin, dengan akibat menurunnya dengan drastis produksi maupun penjualannya.

– Formalin (*Solutio Formaldehydi, F.I.*) adalah larutan HCOH 36%.

* **Paraformaldehida** (HCOH)₃ adalah polimer padat yang pada pemanasan menghasilkan gas HCOH. Senyawa ini digunakan untuk sterilisasi tekstil, ruangan, alat-alat, dan sebagainya pada kelembapan relatif udara dari 70% atau lebih.

* **Glutaral** (*glutaraldehida*) adalah di-aldehida dari pentan (1963), yang berkhasiat lebih kuat dan cepat daripada HCOH; larutan 2% efektif dalam lebih kurang 2 menit. Spektrum kerjanya sama luasnya, termasuk *Pseudomonas*

dan spora. Baunya tidak tajam, tidak bersifat merangsang dan tidak dihambat oleh zat-zat organik, sehingga larutannya banyak digunakan sebagai desinfektans alat-alat dan instrumen bedah. Pada larutan 2% dalam isopropanol perlu dibubuhi *bikarbonat* 0,3% untuk membuat pH basa (pH ± 8) dan hanya aktif selama 14 hari! Larutan dengan pH asam tidak bekerja sporosid.

4c. Asam asetat: *acidum aceticum, asam cuka*

Asam cuka pada konsentrasi 5% berkhasiat **bakterisid** dengan spektrum luas dan terutama sangat aktif terhadap *Pseudomonas* dan *Hemofilus*, juga terhadap *Candida albicans* dan *Trichomonas*, dua mikroorganisme yang sering kali mengakibatkan vaginitis. Oleh karena itu, dahulu larutan asam ini banyak digunakan sebagai bilasan vagina (0,25%). Asam ini juga berkhasiat **spermisid**. Dalam industri pangan dan di rumah tangga banyak digunakan sebagai konservans makanan.

* **Asam borat (F.I.)** Asam ini pada konsentrasi jenuh (±3%) berkhasiat **bakteriostatik lemah**. Asam borat dapat diabsorpsi oleh kulit yang rusak, terutama pada bayi dan anak kecil, untuk kemudian ditimbun dalam tubuh sebagai racun kumulatif. Oleh karena itu penggunaannya dalam bedak tabur dan salep tidak dianjurkan lagi. Sebagai obat cuci mata sebaiknya digunakan larutan 2% (kurang merangsang daripada 3%), ditambah dengan *benzalkoniumklorida* 0,01% sebagai pengawet, tetapi pengawet ini dapat menyebabkan mata berair dan peka terhadap cahaya.

* **Asam benzoat dan asam salisilat:** lihat juga Bab 6, Antimikotika.

Asam salisilat berkhasiat **keratolitik** dan sering digunakan sebagai obat ampuh terhadap **kutil kulit**, yang berciri penebalan epidermis setempat dan disebabkan oleh infeksi dengan *virus papova*. Salisilat lebih efektif daripada fluorourasil dan dinitroklorobenzen (*BMJ* 2002;325:461-4). Sediaan terkenal adalah larutan asam salisilat 10% dan asam laktat 10% dalam *collodium* (*Collodium ad verrucas*).

* **Asam mandelat:** lihat Bab 8, Antiseptika saluran kemih.

5. SENYAWA LOGAM BERAT

Sejak zaman purbakala sudah diketahui bahwa air yang disimpan dalam bejana yang dibuat dari **perak** tidak cepat "rusak". Efek germisid dari ion logam ini dalam kadar rendah sekali disebut *kerja oligodinamik* (Yun. *oligo* = sedikit). Walaupun tidak larut dalam air, ion Ag⁺ dapat membunuh dengan cepat semua kuman yang berada di dalam bejana tersebut. Berkat khasiat germisid ini, dahulu dalam pengobatan terutama digunakan **garam-garam air raksa** dan **perak** sebagai antiseptika, tetapi berhubung sifat merangsangnya dan toksisitasnya, kini sudah terdesak oleh antiseptika modern.

Khasiatnya berdasarkan pembentukan kompleks dengan protein yang mengendap dan perintangan enzim dengan gugusan -SH dari bakteri maupun dari sel-sel manusia. Khasiatnya dihambat oleh zat-zat organik.

5a. Merkurioklorida (F.I.): *sublimat*

Berkhasiat **bakteriostatik** dan **fungistatik**. Sangat toksik bila termakan dan bersifat merangsang pada penggunaan lokal, di samping sering kali mengakibatkan reaksi alergi. Oleh karena itu merkurioklorida **tidak digunakan lagi** sebagai antiseptikum kulit (larutan 0,1% diberi warna biru sebagai tanda bahaya) atau obat tetes mata (maks. 1: 4.000). Bagi logam-logam lain bersifat **korosif**.

5b. Merbromin: *merkurokrom*

Derivat dibrommerkuri dari fluorescein (1930) bekerja **bakteriostatik lemah** terhadap stafilocoki dan streptokoki, sehingga tidak begitu bermanfaat sebagai antiseptikum lokal. Mekanisme kerjanya berdasarkan blokade dari enzim *sulfidril*. Daya kerjanya sangat dikurangi bila terdapat zat-zat organik (nanah). Tetapi berguna sekali untuk mempercepat keringnya luka dan pembentukan kerak ("*korst*", *granulasi*). Oleh karena itu adakalanya merbromin masih digunakan pada bedah plastik (larutan dalam air 5-10%).

5c. Fenilmerkunitrat, -borat dan -asetat adalah senyawa-senyawa merkuri organik

dengan khasiat **bakteriostatik** dan **fungisid kuat**, tetapi aktivitasnya diperlemah oleh cairan tubuh. Oleh sebab itu dan juga karena toksik dan dapat menimbulkan sensitasi, sekarang senyawa ini **tidak digunakan lagi** untuk desinfeksi luka dan kulit. Dewasa ini fenilmerkunitrat masih digunakan sebagai pengawet tetes mata (0,004%) dan adakalanya sebagai spermisida dalam sediaan kontraseptif. Karena toksisitasnya obat tetes mata demikian sebaiknya jangan digunakan untuk jangka waktu lama.

5d. Peraknitrat (F.I.)

Ion perak berkhasiat **bakterisid kuat**, larutan 0,1% mampu membunuh bakteri hanya dalam beberapa detik. Bersifat **kaustik** (membakar) pada konsentrasi tinggi dan **adstringens** pada konsentrasi rendah, di samping meninggalkan *noda-noda hitam di kulit*, karena endapan logam perak. Sebagai kaustikum dalam bentuk batang digunakan untuk menghilangkan kutil (*mole*, *wrat*). Juga digunakan untuk desinfeksi air yang optis jernih.

Dahulu peraknitrat banyak digunakan dalam tetes mata (*recentus paratus 1%*) dan sebagai profilaktikum terhadap gonore pada bayi baru lahir. Karena dapat menimbulkan *conjunctivitis*, sejak lama diganti dengan sediaan benzilpenisilin.

5e. Silversulfadiazin: *Flammazine, Darmazin, Siloadene*

Senyawa kompleks dari perak dengan sulfadiazin ini memiliki daya kerja **bakterisid kuat** terhadap banyak bakteri, khususnya Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, E. coli, Proteus dan Pseudomonas. Zat ini lambat laun terurai dalam sulfadiazin dan **perak**, yang memberikan sifat bakterisidnya. Silversulfadiazin sukar larut, maka tidak mengendapkan protein dan tidak menyebabkan noda-noda di kulit dan tidak merangsang atau menimbulkan rasa nyeri pada penggunaan lokal (krem 1-3%). Jarang dilaporkan efek samping alergi maupun resistensi. Sangat efektif untuk pengobatan luka bakar parah. Lihat juga Bab 8, Sulfonamida.

5f. Sengulfat (F.I.)

Berkhasiat **bakteriostatik lemah** dan **adstringens**, juga bersifat **emetik** (menyebabkan muntah) pada dosis tinggi. Digunakan dalam tetes mata (0,5-2%) atau dalam obat kumur dengan *sengklorida* sebagai adstringens. Per oral sengulfat digunakan untuk mempercepat penyembuhan borok terbuka (*ulcus cruris*), terutama pada pasien dengan *defisiensi* seng. Penyembuhan dapat 2-3 kali dipercepat dengan memberikan dosis oral 3 dd 200 mg selama maksimal 4 bulan. Untuk penggunaannya sebagai **antioksidan**, lihat Bab 53, Vitamin dan Mineral.

* **Sengoksida (F.I. stearat/karbonat basa)** bekerja **bakteriostatik lemah** dan banyak digunakan dalam berbagai sediaan farmasi, misalnya salep dan bedak tabur.

* **Sengpiriton** adalah sulfida dari hidropiridin dengan khasiat **bakteriostatik, fungistatik** dan **anti-seborrheic**, yaitu merintangi hipersekresi *sebum* dari kelenjar lemak kulit. Zat ini terutama digunakan dalam shampo anti ketombe (1-2%) [seperti juga *selensulfida*(*Selsun*)].

6. OKSIDANSIA

6a. Hidrogenperoksida (F.I.)

Hidrogenperoksida merupakan antiseptikum yang relatif lemah dengan kerja singkat, karena **khasiat bakterisidnya** berdasarkan oksigen, yang dibebaskan pada kontak dengan jaringan atau zat organik lainnya. Sebagai larutan 3-6%, H_2O_2 berguna untuk membersihkan luka yang kotor: oksigen yang terbentuk membantu secara mekanis pengeluaran jaringan mati dan bakteri. Obat ini juga digunakan sebagai desinfektans dan deodorans dalam obat kumur (1,5%) dan tetes telinga (30 mg/ml) untuk mengeluarkan „tai kuping“ (*cerumen*).

* **Sengperoksida** dan **magnesiumperoksida** adalah zat-zat padat dengan khasiat yang sama. Senyawa ini digunakan sebagai desinfektans lemah dan deodoran dalam pasta gigi dan salep/suspensi pada luka bakar.

6b. Kaliumpermanganat

Dalam konsentrasi yang tidak merangsang kulit (maksimal 1: 5.000) oksidator berwarna ungu ini berkhasiat **bakterisid** dan **fungisid lemah**. Daya kerjanya agak lambat (1:10.000 efektif dalam 1 jam), lagi pula singkat karena cepat direduksi oleh zat-zat organik. Pada reaksi penguraian ini terbentuk **ion mangan** yang **berkhasiat adstringens** dan **anti radang**.

Sebagai antiseptikum (0,1%) kaliumpermanganat digunakan untuk membersihkan abses dan borok, untuk kompres (1:5.000) pada eksem dan penyakit kulit lainnya, serta sebagai obat kumur (1:4.000) pada infeksi tenggorok. Terhadap infeksi jamur (kutu air) dibutuhkan larutan yang lebih pekat, sampai 1%. Di rumah tangga berguna pula sebagai desinfektans (larutan 0,1%) sayuran dengan membasuhnya selama minimal ½ jam.

6c. Kaliumklorat (F.I.)

Zat ini juga merupakan suatu oksidator yang berkhasiat **bakteriostatik** dan **adstringens ringan**. Mekanisme kerjanya juga berdasarkan pembebasan oksigen dan dahulu terutama digunakan sebagai desinfektans mulut dan tenggorok dalam konsentrasi 3%. Tidak boleh ditelan karena toksik (gangguan saluran cerna, ginjal dan darah) dan sebaiknya jangan digunakan terlalu lama.

6d. Natriumperborat ($NaBO_3$)

Natriumperborat berkhasiat **bakterisid**, juga berkat pembebasan oksigen. Digunakan sebagai desinfektans dalam obat kumur dengan konsentrasi 40 mg/ml. Untuk desinfeksi alat-alat (disamping sterilisasi) 20mg/ml, juga terkombinasi dengan desinfektansia lainnya.

7. LAINNYA

7a. Belerang (F.I.): sulfur precipitatum, sublimatum dan depuratum

Elemen ini memiliki khasiat **bakterisid** dan **fungisid lemah** berdasarkan dioksidasinya menjadi *asam pentathionat* ($H_2S_5O_6$) oleh kuman tertentu di kulit. Zat ini juga ber-

sifat *keratolitik* (melarutkan kulit tanduk), sehingga banyak digunakan bersama **asam salisilat** dalam salep dan lotion (2-10%) untuk pengobatan jerawat dan kudis. **Sulfur precipitatum** adalah yang paling aktif, karena serbuknya terhalus.

Dahulu zat ini digunakan sebagai laksans lemah berkat perombakannya dalam usus menjadi sulfida (natrium/kalium) yang merangsang peristaltik usus.

7b. **Ichtammol (F.I.):** *ichtyol*.

Ichtyol adalah cairan kental berwarna coklat-hitam dengan bau khas dan diperoleh dari batu bituminus yang mengandung sisa-sisa ikan dari zaman purbakala (Yun. *ichtys* = ikan, Latin: *oleum* = minyak). Susunannya tidak menentu, mengandung $\pm 10\%$ belerang sebagai *amoniumsulfat* dan *sulfonat*. Ichtyol memiliki daya kerja **bakteriostatik lemah**, juga **antiradang** dan **antigatal**. Zat ini masih banyak digunakan dalam salep (10-15% dalam vaselin) untuk mempercepat masak dan pecahnya bisul.

7c. **Balsem Peru**

Balsem Peru adalah getah yang berbau aromatis dari pohon *Myroxylon pereira* di Amerika Selatan. Berkhasiat **bakteriostatik lemah** berdasarkan zat aktifnya *cinnamaine*, yaitu campuran ester benzoat, sinamat dan alkohol. Walaupun sering kali menimbulkan sensitasi dan reaksi alergi, obat ini masih banyak digunakan dalam salep dan bedak tabur (*Purol*) 3-4% untuk mengobati luka, eksem dan kudis.

7d. **Gentianviolet (F.I.):** *metilrosanilin, kristalviolet*

Zat warna dari kelompok *rosanilin* ini berkhasiat **bakterisid** terhadap terutama bakteri Gram-positif, khususnya Stafilokokus dan **fungisid** terhadap beberapa jamur patogen, misalnya *Candida albicans* yang merupakan mikro-organisme yang normal menghinggapi selaput lendir mulut anak-anak⁴.

Tidak bermanfaat terhadap *C. albicans* usus⁵ dan kurang aktif terhadap kuman Gram-negatif dan sama sekali tidak ter-

hadap spora. Adakalanya obat ini masih digunakan sebagai larutan antiseptik (0,5-1% dalam air) untuk di oleskan pada luka di mulut (seriawan) dengan efektivitas 66-75%, hanya keberatannya adalah warnanya yang dapat mengotori baju. Sekarang penggunaan ini dianggap sudah obsolet dan digantikan dengan obat topikal mikonazol gel 20 mg/g (4 dd dioleskan) dengan efektivitas 96-100%.

Penggunaannya sebagai obat cacing kermi juga sudah obsolet.

7e. **Nitrofur** (*nitrofurazone, Furacine*)

Derivat nitrofuran ini memiliki **sifat bakterisid** (10-100 mcg/ml berdasarkan hambatan enzim, kecuali terhadap *Pseudomonas* yang selalu resisten. Nitrofur digunakan untuk profilaksis dan pengobatan infeksi kulit yang ditimbulkan oleh kuman yang peka terhadap nitrofur (salep atau lotion dari 2 mg/g). Efek sampingnya berupa reaksi kulit, seperti urticaria dan erythema akibat alergi kontak, maka penggunaannya tidak dianjurkan lagi.

7f. **Etilenoksida**

Gas tak berwarna ini bersifat **bakterisid, fungisid, virusid** dan **juga sporisid**. Etilenoksida digunakan tersendiri atau dicampur dengan gas inert lain, misalnya gas asam arang (CO_2) untuk sterilisasi peralatan medik yang tidak tahan panas (kateter, *pacemakers*). Gas ini memiliki kemampuan penetrasi kuat dan diadsorpsi pada karet dan bahan buatan (*plastics*). *Harap waspada karena mudah terbakar dan bersifat eksplosif!* Efek sampingnya berupa sifatnya yang mutagen dan karsinogen.

7g. **Heksetidin:** *Bactidol, *Hexadol*

Derivat pirimidin ini berkhasiat terhadap **kuman Gram-positif** dan **Gram-negatif, protozoa** dan **ragi** *Candida albicans* (1956). Heksetidin digunakan sebagai larutan 0,1% dalam etanol 9% sebagai obat kumur untuk desinfeksi mulut pada stomatitis dan gingivitis. Tidak boleh diminum; kerjanya bertahan 10-12 jam.

DAFTAR PUSTAKA

4. Swart E.L. en Van der Waal I. Gebruik van methylrosalinine (gentianviolet) bij spruw. NTvG 2004;148(14):688.
5. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:885-94.
6. Farmacotherapeutisch Kompas 2012

SEKSI III

**OBAT-OBAT
GANGGUAN
SALURAN CERNA**

Sistem saluran cerna, lambung dan usus adalah pintu gerbang bagi zat-zat gizi makanan, vitamin, mineral dan cairan ke dalam tubuh. Fungsi sistem ini adalah mencernakan makanan dengan menghaluskan dan kemudian mengubah secara kimiawi ketiga bagian utamanya (*protein, lemak dan karbohidrat*) menjadi unit-unit yang siap dire-sorpsi tubuh. Proses pencernaan ini dibantu oleh **enzim-enzim pencernaan** yang terdapat pada *ludah, getah lambung dan getah pankreas*. Produk-produk hasil pencernaan yang bermanfaat bagi tubuh beserta vitamin, mineral dan cairan, melintasi selaput lendir usus untuk masuk ke aliran darah dan sistem getah bening.

A. STRUKTUR LAMBUNG-USUS

1. Lambung

Lambung merupakan suatu tabung elastis, yang lebar dan lunak dengan volume dalam keadaan kosong $\pm 1,5$ l. Sesudah makan, lambung dapat membesar sampai 30 cm panjangnya dengan volume 3-4 liter! Dindingnya terdiri dari 3 lapisan otot yang dari dalam diselubungi oleh selaput lendir dan dari luar oleh selaput perut. Otot-otot ini berfungsi *menggerakkan peristaltik* yang meremas makanan menjadi bubur.

Lambung dibagi dalam tiga bagian, yaitu bagian atas (*fundus*), bagian tengah (*corpus*) dan bagian bawah (*antrum*) yang meliputi pelepasan lambung (*pylorus*). Selain **otot penutup pylorus**, di bagian atas lambung juga terdapat otot melingkar lain, yakni **sfingter kerongkongan lambung** (katup *gastro-oesophagus*). Sfingter tersebut bekerja sebagai katup dan berfungsi menyalurkan makanan ke hanya satu jurusan, yaitu ke arah usus.

Dinding lambung terdiri dari tiga lapis, yang luar bersifat membujur, yang tengah sirkuler dan yang paling dalam otot polos. Sel-sel mukosanya menghasilkan berbagai senyawa, sebagai berikut:

- *Sel-sel utama (chief cells)* di mukosa fundus mensekresi precursor enzim *pepsinogen*;

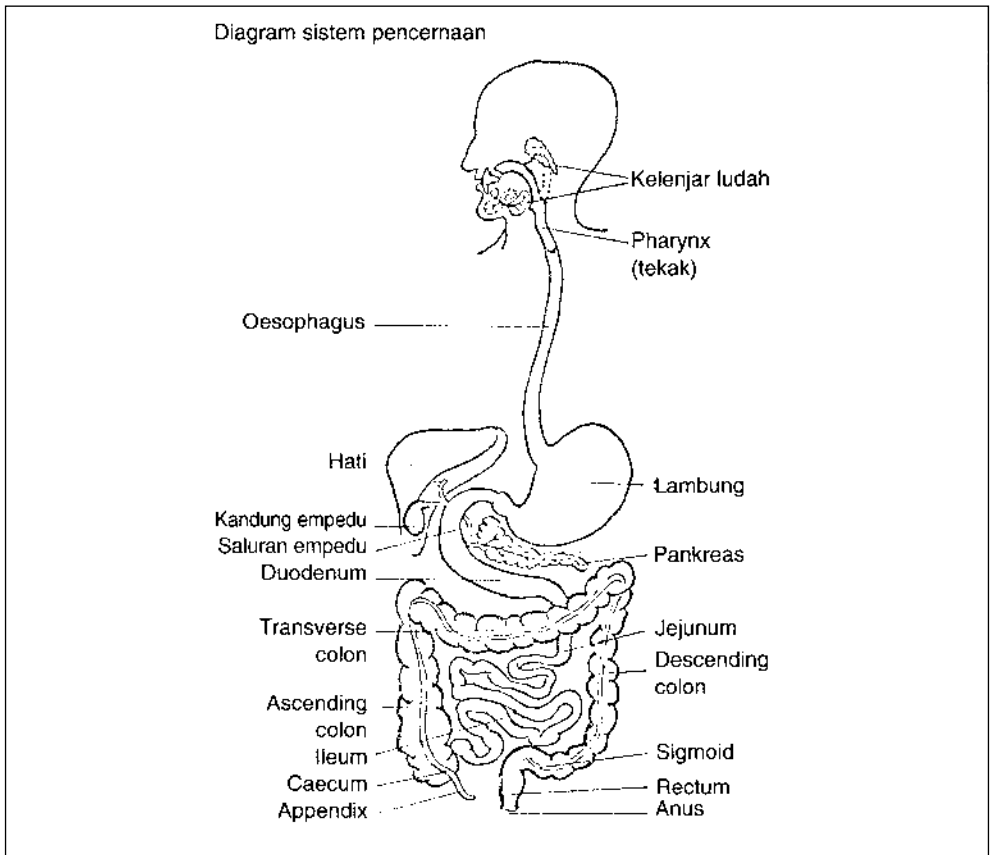
- *Sel-sel parietal* terdapat di dinding mukosa fundus dan corpus yang melalui histamin melepaskan HCl (*asam lambung*) dan hormon *intrinsic factor*. Sel-sel fundus lainnya membentuk pula hormon lapar *ghrelin*.
- *Sel-sel G* terdapat di mukosa **antrum** dan mengeluarkan hormon lambung *gastrin*. Di lokasi ini terdapat pula *sel-sel mucus* yang mensekresi *lendir*.

Mucus terdiri dari glikoprotein (*mucin*) dan berfungsi melindungi epitel lambung terhadap efek buruk dari asam empedu dan obat-obat merangsang seperti mis. alkohol, aspirin dan NSAIDs. *Prostaglandin* menstimulasi sekresi mucus, sedangkan *somatostatin* yang diproduksi oleh sel-sel D dari pankreas menghambat pelepasan gastrin dan histamin, sehingga sekresi asam lambung juga dihambat.

Fungsi lambung adalah sebagai penampung makanan dan di tempat inilah makanan diaduk secara intensif dengan *getah lambung* dan terjadi *absorpsi* (minimal) dari bahan makanan tertentu.

Proses pencernaan dimulai dalam *mulut*, tempat di mana makanan dihaluskan sambil diaduk dengan ludah. Kelenjar liur mensekresi enzim **amilase (ptyalin)** yang dapat menguraikan karbohidrat. Ludah juga mengandung **mucin**, yang berfungsi "melumas" makanan sehingga lebih mudah ditelan. Dalam kerongkongan (*oesophagus*), yang panjangnya ± 25 cm, makanan kemudian didorong dengan **gerakan peristaltik** melalui katup gastro-oesofagus (*sfingter*, otot lingkaran) pada ujung oesophagus ke arah lambung. Gerakan berombak yang terdiri dari gerakan kontraksi dan relaksasi ini, ditimbulkan oleh otot-otot pada dinding esofagus.

* **Getah lambung**. Adukan makanan dalam lambung diremas sampai sempurna menjadi bubur (*chymus*) oleh gerakan peristaltik. Akibat tekanan makanan pada dinding lambung, mukosanya melepaskan hormon *gastrin*, yang berfungsi merangsang sekresi getah lambung, khususnya HCl dan pepsinogen, lagi pula menstimulasi fungsi-fungsi motorik lambung.



Gambar Seksi III-1: Lambung dan duodenum, sel-sel sekresi getah lambung.

Mukosa lambung memiliki berjuta-juta kelenjar kecil yang menghasilkan getah lambung sebanyak ± 3 l per hari dengan derajat keasaman antara pH 0,9 - 1,5. Getah ini terdiri dari *HCl*, *pepsin* dan *lendir*. Sekresi ini juga dipicu melalui stimulasi *N. vagus* dan diproduksinya *asetilkolin* pada saat orang melihat atau mencium makanan. **Alkohol** dan **kopi** juga dapat menstimulasi sekresi gastrin melalui efek langsung terhadap mukosa lambung. Hasilnya adalah peningkatan nafsu makan dan daya pencernaan.

Asam lambung terbentuk di *sel-sel parietal* dan berfungsi membantu pencernaan dan mengaktifasi pepsin, yang hanya efektif dalam lingkungan asam. Fungsi lainnya adalah membunuh kuman yang masuk bersamaan dengan makanan.

Pepsinogen merupakan prekursor dari enzim proteolitik **pepsin**, yang disintesis oleh sel-sel utama.

Lendir berfungsi sebagai suatu rintangan/pelindung (*barrier*) mekanis (dengan ketebalan ± 500 μ) pada permukaan lambung dan duodenum proksimal, tahan asam dan tahan pepsin, yang kedua-duanya dapat merusak jaringan lambung.

Glukokortikoida (lihat Bab 46, ACTH dan Kortikosteroida) mengurangi sekresi mukus, mengubah susunannya dan dengan melemahkan *barrier* ini mengakibatkan predisposisi bagi *tukak lambung*. Hal ini adalah efek samping yang potensial berbahaya dari penggunaan kortikoida untuk jangka waktu lama.

Intrinsic factor adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul 60.000, yang juga dibentuk oleh sel-sel parietal. Zat ini mutlak diperlukan untuk absorpsi vitamin B₁₂ dari usus halus. Caranya adalah melalui pengikatan vitamin B₁₂ dan mengangkutnya ke reseptor spesifik pada permukaan mukosa *ileum*. Setelah diserap B₁₂ langsung disalurkan ke sumsum tulang oleh protein pengantar **transkobalamin II (TC II)**. Intrinsic factor tidak diserap, tetapi tertinggal dalam rongga usus (*lumen*). Di dalam darah vitamin B₁₂ bersirkulasi terutama terikat pada TC I dan TC III.

* **Kecepatan pengosongan lambung** ke duodenum tergantung pada jenis makanan. Misalnya makanan yang mengandung banyak *hidratarang* menjangkalkan lambung dalam waktu beberapa jam. Makanan yang terdiri dari banyak *protein* lebih lambat penerusannya ke usus, sedangkan yang paling lambat adalah bila terdapat banyak *lemak*. Faktor-faktor psikis juga memengaruhi sekresi getah lambung dan gerakannya. Keadaan tegang dan marah mempercepat sedangkan perasaan cemas dan depresi mengurangi sekresi getah lambung dan memperlambat pengosongannya.

Efek "anti-mabuk" dari lemak. Karena lemak memperlambat pengosongan isi lambung, ada sementara orang yang terlebih dahulu mengonsumsi makanan yang kaya akan lemak sebelum menghadiri suatu jamuan *cocktail*. Dengan demikian alkohol yang diminum akan diperlambat penyerapannya dalam lambung, sehingga kenaikan drastis dari kadar alkohol dalam darah dengan efek buruknya dapat dihindari.

Perjalanan chymus

Setelah chymus melewati *pylorus*, maka terusan ini yang dikelilingi otot-otot melingkar, menutup kembali secara reflektorik karena pengaruh keasaman. Di dalam usus chymus dinetralisir oleh alkali (*natriumbikarbonat*) dari *getah pankreas* dan *empedu* dari hati. Segera setelah netralisasi, *pylorus* terbuka lagi dan sebagian chymus dapat lewat. Dengan demikian seluruh isi lambung berangsur-angsur disalurkan ke duodenum.

Getah pankreas. Dengan perantaraan enzim pankreas (**pankreatin**), pencernaan chymus diselesaikan. Enzim-enzimnya **amilase**, **lipase** dan **trypsin** menguraikan masing-masing zat hidratarang, lemak dan protein yang masih utuh.

Empedu setiap hari dibuat $\pm 0,5-1$ liter oleh hati, yang ditimbun secara berangsur di *kandung empedu* dan dipekatkan sampai 5-10 kali. Sekitar 80-90% dari zat ini diabsorpsi kembali di ujung usus halus, sehingga setiap hari hanya sebagian kecil saja dari empedu harus disintesis.

Empedu terdiri dari **asam-asam empedu** (*garam kolat dan desoksikolat*), *glisin*, *taurin* dan *lesitin*. Zat terakhir ini adalah esensial bagi proses emulsifikasi lemak dari chymus untuk diubah menjadi butir-butir kecil yang mudah diserap. Empedu juga *meningkatkan daya kerja lipase* yang penting sekali dalam proses resorpsi vitamin yang larut dalam lemak, seperti vitamin A, D, E dan K. Kekurangan empedu memperburuk absorpsi lemak dengan terjadinya "diare lemak". Di samping ini empedu juga mengandung **zat-zat warna empedu** yang terdiri dari produk penguraian eritrosit, antara lain *bilirubin*.

2. USUS HALUS

Panjangnya ± 6 m dan di tempat ini berlangsung hampir seluruh proses pencernaan.

Usus halus terdiri dari 3 bagian utama, yakni *duodenum* (usus duabelas jari) yang ber-bentuk huruf C, *jejunum* dan akhirnya *ileum* (ujung usus halus), yakni bagian tersempit dari usus halus.

a. Duodenum. Organ ini dibentuk dari otot-otot luar membujur dan otot polos bagian dalam, panjangnya ± 25 cm. Ujungnya tersambung dengan *jejunum* dan selanjutnya dengan *ileum*. Penampang duodenum pada permulaan ± 5 cm dan menyusut sampai sekitar separonya. Struktur dasar usus halus sama dengan lambung dan otot dindingnya menimbulkan gerakan peristaltik untuk meneruskan *chymus*. Di mukosa duodenum terdapat kelenjar yang mensekresi **lendir alkalis**. Mucus ini menetralisasi asam lam-

bung bersamaan dengan *getah pankreas* dan *empedu*, yang melalui suatu saluran kecil (*katup dari Oddi*) masuk ke dalam duodenum. Di bagian usus ini unsur-unsur makanan mulai dicernakan dan diserap oleh *villi*.

Fungsi pada sistem imun. Di samping fungsi mencernakan makanan, duodenum juga memegang peranan penting pada sistem imun tubuh. Pada mukosanya terdapat kelompok sel yang disebut **plak dari Peyer** yang melalui limfosit B berperan pada pembentukan antibodi, khususnya *immunoglobulin A*. IgA ini berperan penting pada daya tangkis imun. Lihat selanjutnya Bab 49, Dasar-Dasar Immunologi.

b. Jejunum dan ileum Jejunum adalah bagian kedua dari usus halus (2,5 m) disusun oleh bagian ketiga yaitu ileum yang panjangnya $\pm 3,5$ m. Permukaannya sangat diperluas oleh lipatan-lipatan mukosa dan berjuta-juta jonjot-jonjot laksana jari-jari tangan kecil (*villi*). Tiap villi terdiri dari inti pembuluh darah, pembuluh limfe dan sel-sel dengan daya kerja absorpsi. Sel-sel ini berfungsi hanya dua sampai tiga hari, lalu dilepaskan dan dikeluarkan lewat tinja.

Fungsi dari usus halus adalah:

- *pencernaan* karbohidrat, protein dan lemak dengan bantuan enzim-enzim pencernaan (*disaccharidase*, *protease*) yang dihasilkan oleh usus halus dan lipase dari pankreas;
- *penyerapan* dari bahan gizi (asam amino, asam lemak dan glukosa), vitamin yang melarut dalam air, mineral (kalsium, besi) dan sebagian besar air.

Kebanyakan unsur gizi masuk ke dalam *sirkulasi darah* dan melalui pembuluh besar (*vena portae*) diangkut ke hati dan seterusnya ke jantung dan sirkulasi besar. Asam lemak dan zat lipida lainnya, termasuk vitamin yang tidak melarut dalam air (vitamin A, D, E dan K) diserap melalui sistem limfe di bagian atas dari usus halus. Pencernaan berakhir bila chymus mencapai usus buntu (*coecum*). Di tempat ini zat-zat sampah yang tidak bermanfaat untuk tubuh dikumpulkan dan kemudian diteruskan ke usus besar.

3. USUS BESAR DAN REKTUM

Bagian pertama dari *colon* atau usus besar dinamakan *coecum* dengan umbai usus buntu (*appendix*) pada dinding belakangnya. Panjangnya usus besar $\pm 1,5$ m dan terdiri dari bagian menaik (*ascending*), bagian mendatar (*transversal*), bagian menurun dan bagian *sigmoid* yang menghubungkan usus besar dengan bagian terakhirnya, yakni poros usus (*rectum*). Lihat gambar III-1.

Usus besar yang mukosanya dilapisi dengan sel-sel epitel tanpa villi memiliki daya absorpsi kuat untuk cairan. Di tempat ini kebanyakan air yang tertinggal dalam chymus diserap kembali, sehingga sisanya dipadatkan. Bersama air juga natrium dan mineral diserap kembali. Dengan peragaan tanpa oksigen (*fermentasi anaerob*) pencernaan diselesaikan dalam colon.

* **Flora usus.** Sejumlah besar kuman, sekitar 10^{14} menghuni usus halus dan colon. Flora ini terdiri dari dua kelompok yang seimbang, yaitu jenis *Lactobacilli* (batang Gram-positif) yang membentuk asam laktat dan kuman Gram-negatif, a.l. *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* dan *Enterococci*. Fungsinya adalah membantu pencernaan dengan memproduksi enzim dan sintesis *vitamin K*, *biotin* dan *B-kompleks*. Selain itu juga membentuk lendir (*mucus*) dan memegang peranan penting pada sistem imun. Lihat selanjutnya Bab 49. Dasar-Dasar imunologi.

Akhirnya, sisa yang mengandung zat-zat yang tidak dapat dicernakan (serat-serat makanan: hemi/selulosa, lignin, sel-sel jonjot mati, kuman dan sedikit air) dikeluarkan sebagai tinja melalui poros usus (*rectum*) dan dubur (*anus*). Dubur memiliki katup internal dan eksternal yang berfungsi pada proses defekasi.

B. GANGGUAN SALURAN CERNA

Di saluran lambung-usus dapat timbul berbagai gangguan yang berkaitan dengan proses pencernaan, resorpsi bahan gizi, transpor

| Sumber | Enzim | Substrat | pH optimum | Hasil Pencernaan |
|----------------|---|--|------------|--|
| Kelenjar ludah | Amilase (ptyalin) | Pati | 6,7 | Dekstrin dan Maltosa |
| Lambung | Pepsin | Protein | 1,6 - 3,2 | Peptida |
| Pankreas | Tripsin Chymotripsin Karboksipeptidase Lipase (pankreas) | } Protein } Polipeptida | 6 - 7 | } Peptida } Mono-dan digliserida + asam-asam lemak |
| | Aminopeptidase Dipeptidase Maltase Laktase | Polipeptida Dipeptida Maltose Laktose | 8 | } Asam amino } Glukosa } Galaktosa dan glukosa |
| | Lipase (usus) | Monogliserida | | Gliserol dan asam lemak |

Tabel Seksi III-1: Enzim-enzim pencernaan yang terpenting

isi usus yang terlampau cepat (*diare*) atau terlampau lambat (*konstipasi*), serta infeksi usus oleh mikroorganisme.

Dalam bab-bab berikut akan dibahas sejumlah obat penting yang digunakan pada

pengobatan gangguan tersebut, yaitu **anta-sida** dan **obat tukak lambung/usus**, **obat penguat cerna** untuk memperbaiki pencernaan, **obat antimual**, **obat diare** dan **obat pencahar** terhadap sembelit.

OBAT-OBAT LAMBUNG

A. PENYAKIT SALURAN LAMBUNG-USUS

Penyakit saluran cerna yang paling sering terjadi adalah radang kerongkongan (*reflux oesophagitis*), radang mukosa lambung (*gastritis*), tukak lambung-usus (*ulcus pepticum*) dan kanker lambung-usus. Gangguan usus seperti penyakit Crohn, colitis, polip-polip, divertikel, IBS dan wasir pada hakekatnya tidak termasuk dalam bab ini dan hanya sekadar disinggung untuk melengkapi. Sebelum membahas obat-obat yang digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit tersebut, untuk lebih mendapatkan pengertian yang baik, terlebih dahulu akan dibahas secara singkat etiologi, gejala, sifat-sifat lain dan penanganannya.

1. Radang Kerongkongan (*oesophagitis*)

Seperti telah diuraikan di atas, kerongkongan tahan terhadap ludah, tetapi peka terhadap getah lambung dan getah duodenum. Bila otot penutup *cardia* (di permulaan lambung) tidak menutup dengan sempurna dan peristaltik tidak bekerja dengan baik, dapat terjadi *aliran balik* dari isi lambung ke oesofagus. Bila *reflux* ini berlangsung sering atau untuk jangka waktu yang cukup lama, mukosa dapat dirusak oleh asam lambung-pepsin. Luka (*erosi*) yang timbul berubah menjadi peradangan (*oesophagitis*) dan akhirnya dapat berkembang menjadi tukak.

Gejalanya berupa perasaan terbakar (*pyrosis*, *heartburn*) dan perih di belakang tulang dada, yang disebabkan karena luka-luka mukosa bersentuhan dengan makanan atau minuman yang merangsang (alkohol, sari buah, minuman bersoda). Timbul pula rasa asam

atau pahit di mulut akibat mengalirnya kembali isi lambung (*reflux*). Sebagai reaksi terhadap rangsangan asam itu pada mukosa oesofagus secara otomatis akan timbul sekresi ludah. Sifat alkalis dari ludah selanjutnya akan menetralisasi keasaman getah lambung. Tetapi bila *reflux*nya terlalu banyak mekanisme perlindungan tersebut tidak mencukupi.

Penderita dengan gejala *reflux* parah memiliki ± 8 kali kemungkinan mendapatkan kanker kerongkongan (*adenokarsinoma*) dengan risiko yang tambah besar seiring dengan frekuensi dan parahnya gejala tersebut.

Terapi. Tindakan umum yang perlu diamati adalah menaikkan bagian kepala tempat tidur dengan 10-15 cm, juga jangan mengenakan pakaian ketat atau membungkukkan badan ke depan. Pengobatan terdiri dari zat-zat yang menetralisasi asam lambung (*antasida*), obat penghambat produksi asam (*H₂-blockers* dan *penghambat pompa-proton*) atau obat yang menstimulasi peristaltik lambung (*prokinetika*, *propulsiva*). *Antasida* bekerja cepat, tetapi efeknya hanya bertahan singkat.

2. Radang lambung (*gastritis*)

Bila mukosa lambung sering kali atau dalam waktu cukup lama bersentuhan dengan aliran balik getah duodenum yang bersifat alkalis, peradangan sangat mungkin terjadi dan akhirnya malah berubah menjadi *tukak lambung*. Hal ini disebabkan *mekanisme penutupan pylorus* tidak bekerja dengan sempurna, sehingga terjadi *refluks* tersebut. Mukosa lambung dikikis oleh *garam-garam empedu dan lysolecithin* (dengan kerja detergens). Akibatnya timbul luka-luka mikro, sehingga getah lambung dapat meresap ke jaringan-jaringan dalam dan menyebabkan keluhan-keluhan.

Penyebab lain adalah *hipersekreasi asam* sehingga dinding lambung dirangsang secara terus-menerus dan akhirnya dapat terjadi gastritis dan tukak. Sekresi berlebihan dapat merupakan efek samping dari suatu tukak usus yang, agak jarang disebabkan oleh suatu tumor di pankreas (*gastrinom* atau *Sindrom Zollinger-Ellison*) dengan pembentukan **gastrin** yang menstimulasi produksi asam.

Akhirnya gastritis dapat pula disebabkan oleh *turunnya daya tahan mukosa*, yang dalam keadaan sehat sangat tahan terhadap sifat agresif HCl-pepsin. Keutuhan dan daya-regenerasi sel-sel mukosa dapat diperlemah tidak saja oleh sekresi HCl berlebihan, tetapi juga oleh obat-obat NSAIDs, lihat Bab 21, Analgetika antiradang. Juga **kortikosteroida** dan **alkohol** dalam kadar tinggi dapat merusak *barrier mucus* lambung dan mengakibatkan perdarahan.

Gejala-gejala umumnya tidak ada atau kurang nyata, kadangkala dapat berupa gangguan pada pencernaan (*indigesti, dispepsia*), nyeri lambung dan muntah-muntah akibat erosi kecil di selaput lendir. Adakalanya terjadi perdarahan.

Penanganan hanya dengan menghindari penyebab-penyebab tersebut di atas dan makanan yang merangsang (cabe, merica), juga hindari makan terlalu banyak sekaligus. *Pengobatan* spesifik tidak diperlukan, kadangkala hanya diberikan **H₂-blockers** untuk mengurangi sekresi asam.

3. Tukak lambung-usus (*ulcus pepticum*)

Selain gastritis masih terdapat banyak faktor lain yang memegang peranan pada terjadinya tukak lambung usus. Hanya ±20% dari semua tukak terjadi di lambung (*ulcus ventriculi*), bagian terbesar (2-3 kali) terjadi di usus duabelas jari (*ulcus duodeni*). Orang berusia antara 20 dan 50 tahun (terutama juga lansia) sering kali menderita tukak lambung/usus dan empat kali lebih banyak pada pria daripada wanita. Rata-rata 90% dari semua **tukak lambung** diakibatkan oleh *infeksi kuman H. pylori*, dibandingkan dengan 100% dari **tukak usus**.

a. Tukak lambung. Selain disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori* dengan peradangan dan kerusakan sel sebagai penyebab utama, masih ada beberapa *faktor ulcerogen* yang menstimulasi terjadinya tukak lambung.

- * terdapatnya *gastritis kronis* seperti diuraikan diatas
- * *gangguan motilitas lambung*, khususnya terhambatnya peristaltik dan pengosongan lambung
- * *stress*, ketegangan psikis dan emosional dengan produksi kortisol berlebihan dan merokok

b. Tukak usus. Duodenum tahan terhadap garam empedu, lisolesitin dan tripsin, tetapi peka terhadap asam. Akibat hiperreaktivitas lambung, gangguan motilitas dan/atau gangguan fungsi pylorus, isi lambung yang asam dapat diteruskan ke usus terlampau cepat dan dalam jumlah berlebihan. Bila mukosa duodenum untuk jangka waktu lama bersentuhan dengan asam tersebut, timbullah *radang usus halus (duodenitis)* dan kemudian tukak duodenum. Fungsi *bikarbonat* dari getah pankreas adalah untuk menetralisasi asam tersebut. Oleh karena itu pada *patogenesis tukak usus*, asam lambung memegang peranan utama: lazimnya tukak usus disertai hiperaciditas di bagian proksimal duodenum. Hal ini berlainan dengan *tukak lambung* pada mana derajat asam adalah normal atau bahkan lebih rendah daripada orang-orang sehat.

* *Helicobacter pylori* memproduksi *urease*, berbentuk spiral dengan 4-6 benang cambuk, yang mengikat diri pada bagian dalam selaput lendir. Bila kuman memperbanyak diri terbentuklah sangat banyak **enzim** dan **protein toksik** yang merusak mukosa. Khususnya *urease*, yang mengubah *urea* menjadi *amonia dan air*. Amonia menetralisasi HCl, yang juga toksik bagi mukosa. Bagian-bagian yang rusak tersebut tidak dilindungi lagi oleh *barrier mucus* dan dapat "dikikis" oleh HCl (dan pepsin). Akibatnya adalah reaksi peradangan mukosa kronis (*gastritis, duodenitis*) yang pada umumnya berlangsung tanpa gejala dan bertahan seumur hidup.

sepuluh) di bagian atas lambung yang memberikan rangsangan untuk sekresi asam, diputus secara selektif. Tukak sembuh dengan persentase kambuh ringan sekali (2% setahun). Keberatan vagotomi ini adalah sifat invasifnya bagi pasien dan biayanya yang relatif tinggi.

Pengobatan lazimnya dilakukan dengan sejumlah obat yang hanya bekerja *sintomatis*, yaitu meringankan gejala-gejalanya dengan jalan menurunkan keasaman isi lambung (*antasida*, *H₂-blockers*, *penghambat pompa-proton*, *antikolinergika*) atau obat yang menutupi tukak dengan lapisan pelindung (*bismut*). Pengobatan dengan **penghambat sekresi asam** (*H₂-blockers* dan *proton-pump inhibitors*) dapat menyembuhkan tukak tetapi harus dilakukan beberapa tahun untuk menghindari kambuhnya penyakit. Namun persentase residif berjumlah sampai 30% setahun.

Terapi eradikasi Helicobacter. Baru sejak permulaan tahun 1990-an dikembangkan **terapi kombinasi** dari tiga atau empat obat untuk mengeluarkan *Helicobacter* dari lambung secara definitif dan menyembuhkan tukak praktis seluruhnya dalam waktu singkat (1-2 minggu). Setelah eradikasi jarang sekali timbul residif. Lagi pula *biayanya jauh lebih rendah* daripada cara penanganan lainnya. Oleh karena itu kini cara ini dianggap sebagai terapi pilihan pertama dan semua penderita tukak lambung dan usus dianjurkan untuk menjalani terapi ini.

Kombinasi dari hanya dua obat (*dual therapy*) ternyata mencapai eradikasi yang lebih rendah, misalnya klaritromisin + lansoprazol selama 14 hari efektif untuk rata-rata 74%.

a. Triple therapy yang dewasa ini banyak digunakan adalah kombinasi dari 2 antibiotika dan suatu proton-inhibitor selama satu minggu, misalnya metronidazole 400 mg + klaritromisin 500 mg + omeprazole 20 mg. Atau juga amoksisillin 1 g + klaritromisin 500 mg + omeprazole 20 mg 2 kali sehari. Kombinasi klasik terdiri dari amoksisillin atau tetrasiklin + metronidazol + sediaan bismut.

b. Quadruple therapy biasanya digunakan bila triple therapy kurang efektif dan mencakup 4 obat dari kedua kelompok tersebut.

Misalnya *omeprazol* 2x 20mg, *bismutsubsalisilat* (BSS) 4x 120 mg, *metronidazol* 3x 500 mg dan *tetrasiklin* 4x 500 mg selama 1-2 minggu. Ikhtisar dari banyak kombinasi lain dengan efektivitasnya dimuat dalam artikel dari *Wermeille*. Eradikasi dari *H. pylori* pada penderita yang tukak lambung/ususnya telah sembuh ternyata bisa menghindari kambuhnya penyakit. Di samping itu juga digunakan obat-obat yang memperkuat peristaltik (*domperidon*, *metoklopramida*).

4. Kanker lambung

Kanker lambung adalah sejenis kanker saluran cerna dengan insidensi paling tinggi. Menurut data 20% dari semua jenis kanker terjadi di saluran lambung usus. Sekitar 10% dari kanker lambung berupa **limfoma (non-Hodgkin)**, yakni terdiri dari jaringan-jaringan limfoid (mirip jaringan kelenjar limfe) yang tidak terdapat di lambung sehat.

Akhir tahun 1997 telah dibuktikan bahwa *Helicobacter pylori* juga memegang peranan kausal pada semua tumor ini ; banyak pengidap kanker lambung semula menderita tukak lambung. Kuman *H. pylori* melalui gastritis kronis dan atrofia sel diperkirakan berangsur-angsur mengakibatkan berkembangnya tumor ganas. Pembedahan dan radiasi kini tidak diperlukan lagi karena kuman dapat dibasmi tuntas dengan antibiotika. *Faktor risiko* akan kanker lambung meningkat dengan a.l. merokok, alkohol dan makanan yang mengandung banyak garam dan nitrat. Lihat selanjutnya Bab 14, Sitostatika.

PENYAKIT SALURAN PENCERNAAN LAINNYA

Terdapat sejumlah gangguan saluran cerna lain khususnya yang mengenai usus. Karena pada hakikatnya tidak termasuk dalam Bab Obat-obat lambung ini, maka sebetulnya tidak perlu dibahas disini. Tetapi karena gangguan-gangguan ini agak sering terjadi dan untuk lengkapnya, penyakit usus dan pengobatannya akan dibicarakan dengan singkat, yaitu penyakit radang Crohn, colitis ulcerosa, IBS, diverticulosis, polip-polip dan wasir.

a. Peradangan usus kronis

Dikenal dua penyakit auto-imun kronis, yang penyebabnya tidak diketahui, yaitu penyakit Crohn dan *colitis ulcerosa*.

- * **penyakit Crohn** berupa radang mukosa dari terutama usus halus bagian akhir (*ileum*) dan bercirikan a.l. demam, nyeri perut dan diare. Sering kali menghinggapi penderita dewasa muda. Bila terjadi ulserasi hebat bagian usus yang bersangkutan perlu diangkat dengan pembedahan. Pengobatan dilakukan dengan immunosupresiva (kortikoida, sikloserin, azatioprin, MTX), obat antiradang (salazopirin, EPA/DHA) dan antagonis TNF-alfa (etanercept, infliximab).
- * **colitis ulcerosa** berupa radang mukosa usus besar bagian akhir dekat rektum dan bercirikan diare hebat dengan darah, demam, mual, muntah, anemia dan penderita menjadi kurus dengan cepat. Bila terjadi perforasi perlu dilakukan pembedahan. Pengobatannya juga dengan kortikoida, salazopirin, 5-ASA dan azatioprin.

b. Irritable Bowel Syndrome (IBS)

Nama gabungan untuk segala gangguan fungsional dari usus besar dengan ciri motilitas dan sekresi lendir yang meningkat dengan kontraksi spastis tak menentu. Disebabkan oleh diet miskin-serat, laksansia berlebihan dan stres psikis. Gejalanya berupa perut kembung, nyeri perut dengan kejang, obstipasi diselingi diare, usus "berbunyi" dan banyak buang angin (*flatus*). Pengobatannya terdiri dari diet kaya-serat yang tak merangsang, juga sedativa dan spasmolitik (oksifenonium, fentonium), lih Bab 32. Antikolinergika.

c. Diverticulosis

Diverticula adalah penonjolan-penonjolan lapisan mukosa usus melalui bagian yang lemah dari lapisan otot, akibat tekanan kuat dari dalam lumen. Sering kali timbul pada colon, terutama di bagian sigmoid dan ± 50% diderita para lansia. Penyebabnya tidak diketahui, tetapi ada hubungan dengan makanan rendah serat. Peradangan *diverti-*

cula dapat mengakibatkan perforasi usus, terbentuknya abses sampai peradangan selaput lambung (*peritonitis*).

Penanganan *diverticula* tanpa komplikasi berupa diet serat (20 g sehari) dan bila perlu bersama suatu pencahar. Pengobatan terdiri dari antibiotikum cefalosporin atau gentamisin dan metronidazol.

d. Polip-polip

Merupakan benjolan ke dalam rongga usus dari beberapa mm sampai beberapa cm di permukaan mukosa usus dengan potensial berkembang menjadi kanker usus besar/ rektum. Oleh karena itu dianjurkan untuk sedapat mungkin dikeluarkan (melalui pembedahan). Juga perlu kewaspadaan bahwa sebagian besar dari polip tidak memberikan gejala dan biasanya ditemukan secara kebetulan pada waktu diperiksa karena mis. perdarahan dari rektum atau ketika menjalani pemeriksaan *Röntgen* atau *colonoscopy*.

Penanganannya berupa diet berserat dan rendah lemak, di samping pemeriksaan *colonoscopy* secara periodik bagi mereka yang berdasarkan keturunan berisiko tinggi.

e. Wasir (haemorrhoid)

Wasir (eksternal atau internal) mengakibatkan perdarahan dari rektum dan pruritus ani.

Penanganannya tergantung dari parahnya gangguan dan dapat berupa injeksi dengan suatu zat "pengeras" (*sclerotic*) seperti fenol atau pembedahan. Pengobatannya secara swamedikasi dapat dengan salep atau suppositoria yang mengandung antiseptikum, zat penciut dan zat antiradang. Lihat buku Swamedikasi hal. 125 dari penulis yang sama.

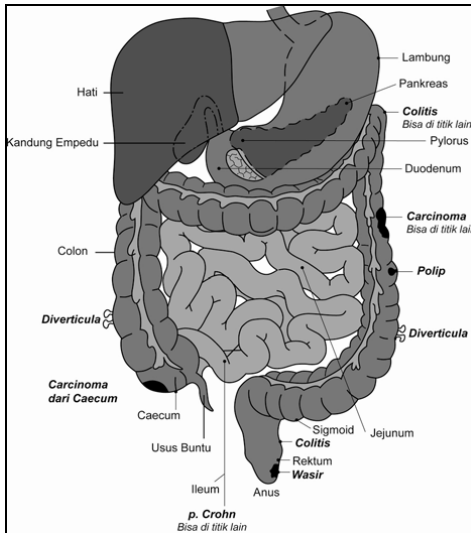
PENGGOLONGAN

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat tukak lambung-usus dapat digolongkan sebagai berikut.

A. Antasida (*senyawa magnesium, aluminium dan bismut, hidrotalsit, kalsium karbonat, Nabitkarbonat*). Zat pengikat asam atau *antasida* (*anti* = lawan, *acidus* = asam) adalah basa-

basa lemah yang digunakan untuk mengikat secara kimiawi dan menetralisasi asam lambung. Efeknya adalah peningkatan pH, yang menyebabkan berkurangnya kerja proteolitik dari pepsin (optimal pada pH 2). Di atas pH 4, aktivitas pepsin menjadi minimal.

Penggunaannya berbagai macam, selain pada tukak lambung-usus juga pada *indigesti* dan rasa “terbakar” (*heartburn*), pada *gastro-oesophageal reflux* ringan dan pada *gastritis*. Obat ini mampu mengurangi rasa nyeri di lambung dengan cepat (dalam beberapa menit). Efeknya bertahan 20-60 menit bila diminum pada perut kosong dan sampai 3 jam bila diminum 1 jam sesudah makan. Makanan dengan efek mengikat asam (misalnya susu) sama efektifnya terhadap nyeri.



Gambar 16-1: Saluran cerna dan gangguannya

Peningkatan pH. Garam-garam magnesium dan Na-bikarbonat menaikkan pH isi lambung sampai 6-8, CaCO_3 sampai pH 5-6 dan garam-garam aluminiumhidroksida sampai maksimum pH 4-5. Beberapa antasida (*Al-hidroksida, sukralfat dan bismut koloidal*) memiliki khasiat melindungi tukak dengan menutupnya dengan suatu lapisan pelindung terhadap serangan asam-pepsin.

Kehamilan dan laktasi. Wanita hamil sering kali dihindangi gangguan refluks dan rasa

“terbakar asam”. Antasida dengan aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida boleh diberikan selama kehamilan dan laktasi.

* *Senyawa magnesium dan aluminium* dengan sifat menetralisasi baik tanpa diserap usus merupakan pilihan pertama. Karena garam magnesium bersifat mencahar, maka biasanya dikombinasi dengan senyawa aluminium (atau kalsiumkarbonat) yang justru bersifat obstipasi (dalam perbandingan 1:5). Persenyawaan molekuler dari Mg dan Al adalah *hidrotalsit* yang juga sangat efektif.

* *Natriumbikarbonat dan kalsiumkarbonat* bekerja kuat dan pesat tetapi dapat diserap usus dengan menimbulkan *alkalosis*. Adanya alkali berlebihan di dalam darah dan jaringan menimbulkan gejala mual, muntah, anoreksia, nyeri kepala dan gangguan perilaku. Semula penggunaannya tidak dianjurkan karena terbentuknya banyak CO_2 pada reaksi dengan asam lambung, yang diduga justru mengakibatkan hipersekresi asam lambung (*rebound effect*). Tetapi penelitian baru (1996) tidak membenarkannya.

* *Bismutsubsitrat* dapat membentuk lapisan pelindung yang menutupi tukak, lagi pula berkhasiat bakteriostatik terhadap *H. pylori*. Kini banyak digunakan pada terapi tukak, selalu bersama dua atau tiga obat lain.

Waktu makan obat. Sudah diketahui umum bahwa keasaman di lambung menurun segera setelah makan dan mulai naik lagi satu jam kemudian hingga mencapai dataran tinggi tiga jam sesudah makan. Berhubung dengan data ini maka antasida harus digunakan lebih kurang 1 jam setelah makan dan sebaiknya dalam bentuk suspensi. Telah dibuktikan bahwa tablet bekerja kurang efektif dan lebih lambat, mungkin karena proses pengeringan selama pembuatan mengurangi daya netralisasinya.

Pentakaran. Pada oesophagitis dan tukak lambung 1 jam sesudah makan dan sebelum tidur. Pada tukak usus 1 dan 3 jam sesudah makan dan sebelum tidur.

B. Antibiotika. Antara lain *amoksisilin, tetrasiklin, klaritromisin, metronidazol dan tinidazol*. Obat-obat ini digunakan dalam kombinasi

sebagai **triple therapy** untuk membasmi *H. pylori* dan penyembuhan tukak lambung/usus dengan tuntas.

C. Antikolinergika. Dahulu agak banyak digunakan, tetapi dengan introduksi triple therapy untuk eradikasi *H. pylori*, saat ini dianggap kuno dan sudah ditinggalkan seluruhnya. Untuk data antikolinergika terpenting, lihat Bab 32 B.

D. Obat penguat motilitas: *metoklopramida, cisaprida dan domperidon*. Obat-obat ini juga dinamakan **prokinetika** atau **propulsiva** dan merupakan antagonis dopamin. Bekerja antiemetik, memperkuat peristaltik dan mempercepat pengosongan lambung yang dihambat oleh neurotransmitter *dopamin*. Penghambatan ini ditiadakan oleh **zat-zat antagonis dopamin** dengan menduduki reseptor yang banyak terdapat di saluran cerna dan otak. *Blokade* dari reseptor ini di otak menimbulkan *gangguan ekstrapiramidal*. *Cisaprida* dan *domperidon* tidak dapat melintasi *barrier* da-rah-otak, sehingga aktivitasnya terbatas pa-da saluran cerna. Lihat selanjutnya Bab 17, Antiemetika. Dengan stimulasi peristaltik pengaliran kembali dari empedu dan enzim pencernaan dari duodenum ke jurusan lambung dicegah. Tukak tidak dirangsang lebih lanjut dan dapat sembuh dengan lebih cepat.

Cisaprida (dan *domperidon*) dapat menyebabkan gangguan ritme jantung berbahaya (meningkatkan QTc-interval, fibrilasi *ventrikel*), oleh karena itu Prancis dan Belanda telah menariknya dari peredaran.

E. Penghambat sekresi asam

a. H₂-blockers (antagonis H₂-reseptor): *sime-tidin, ranitidin, famotidin, roksatidin dan niza-tadin*. Obat-obat ini *menempati reseptor histamin-H₂* secara selektif di permukaan sel-sel parietal sehingga sekresi asam lambung dan pepsin sangat dikurangi. Antihistaminika (H₁-blockers) lainnya tidak memiliki khasiat ini, lihat selanjutnya Bab 51, Antihistaminika. Efektivitas obat-obat ini pada penyembuhan tukak lambung dan usus dengan *terapi kombinasi* melebihi 80%. H₂-blockers paling efektif untuk pengobatan tukak duodeni yang

khusus berkaitan dengan hiperasiditas. Pada terapi tukak lambung obat ini kurang efektivitasnya.

Kehamilan dan laktasi. Simetidin, ranitidin dan nizatadin (*Naxidine*) dapat melintasi plasenta dan mencapai air susu, sehingga tidak boleh digunakan oleh wanita hamil dan ibu-ibu yang menyusui. Dari famotidin dan roksatidin belum terdapat cukup data.

b. Penghambat pompa-proton (PPP): *ome-prazol, lansoprazol, pantoprazol* dan *esome-prazol*.

Obat-obat ini menghambat dengan tuntas sekresi asam lambung melalui blokade *enzim H⁺/K⁺-ATPase* secara selektif dalam sel-sel parietal. Dengan demikian produksi asam lambung yang di "pompa" ke dalam lambung dihalangi. PPP lebih efektif dibandingkan dengan antagonis-H₂.

Kerjanya panjang akibat kumulasi di sel-sel tersebut. Kadar penghambatan asam tergantung dari dosis dan pada umumnya lebih kuat daripada perintangannya oleh H₂-blockers.

Kehamilan dan laktasi. Bagi penggunaannya selama kehamilan dan laktasi belum tersedia cukup data.

F. Lainnya

a. Sedativa: *meprobamat, diazepam, dan lain-lain*. Sudah lama diketahui bahwa stress emosional membuat penyakit tukak lambung bertambah parah, sedangkan pada waktu serangan akut biasanya timbul *kegelisahan* dan *kecemasan* pada penderita. Untuk mengatasi hal-hal tersebut, penderita sering kali diobati dengan antasida dan penambahan obat penenang, misalnya *meprobamat, oksazepam* atau benzodiazepin lain. Lihat Bab 24, Sedativa dan Hipnotika.

b. Analogon prostaglandin-E₁: *misoprostol (Cytotec)* menghambat secara langsung sel-sel parietal. Lagi pula melindungi mukosa dengan merangsang produksi mucus dan bikarbonat. Oleh karena itu ditambahkan pada terapi dengan NSAIDs.

* *Arthrotec* (= *diklofenak + misoprostol*), lihat selanjutnya Bab 21, Obat-obat rema.

c. Zat-zat pembantu: *asam alginat, succus dan dimethicon*. Kadang-kadang pada formulasi antasida ditambahkan pula suatu *adsorbens* yang pada permukaannya dapat menyerap secara fisis zat-zat aktif dari getah lambung atau penambahan *zat-zat pelindung* yang menutupi mukosa dengan suatu lapisan hidrofob. Kegunaan zat-zat tambahan ini tidak selalu dapat dibuktikan dengan pasti.

Antasida yang mengandung **alginat** merupakan obat yang paling sering digunakan pada nyeri yang disertai gangguan refluks/heartburn.

MONOGRAFI

A. ANTASIDA

1. Aluminiumhidroksida: **Gelusil*, **Maalox*, **Polysilane*.

Zat koloidal ini sebagian terdiri dari *aluminiumhidroksida* dan sebagian lagi sebagai *aluminiumoksida* terikat pada molekul air (*hydrated*). Zat ini berkhasiat *adstringens*, yaitu menciutkan selaput lendir berdasarkan sifat ion aluminium yang membentuk kompleks dengan antara lain protein. Juga dapat menutupi tukak lambung dengan suatu lapisan pelindung.

Dosis: dalam bentuk gel 3 dd 0,5-1 g.

* **Sukralfat** (*aluminiumsukrosasulfat basis, Ullsanic*) dapat membentuk suatu kompleks protein pada permukaan tukak yang melindunginya terhadap HCl, pepsin dan empedu. Kompleks ini bertahan ±6 jam di sekitar tukak. Di samping itu juga *menetralisasi asam, menahan kerja pepsin dan mengadsorpsi asam empedu*. Resorpsinya ringan (3-5%). *Efek sampingnya* berupa obstipasi, mulut kering dan erythema.

Dosis: *esofagitis* 4 dd 1 g p.c. sebelum tidur. *Tukak lambung/usus:* 4 dd 1 g 0,5 jam a.c. dan sebelum tidur selama 4-6 minggu, bila perlu 12 minggu. Profilaksis kambuh tukak: 2 dd 1 g sebelum santap pagi dan sebelum tidur.

* **Sediaan kombinasi Mg/Al:** **Caved-S*, **Neusilin*, **Polycrol* (+ dimeticon) dan **Neo Gastrolet* (+papaverin).

2. Bismutsubsitrat: *De-Nol*.

Garam ini (1972) berkhasiat *bakteriostatik* dan terutama digunakan pada terapi membasmi *H. pylori* pada tukak lambung/usus. Zat ini juga berfungsi sebagai *pelindung mukosa* berdasarkan terbentuknya *kompleks bismut-glikoprotein* dalam lambung yang menutupi tukak. Sebagian zat di dalam lambung diubah menjadi *bismutoksiklorida* yang tak larut. Khusus digunakan bersama suatu proton-pump-blocker (*omeprazol* dan lain-lain) dan antibiotik sebagai *multiple therapy* untuk membasmi *H. Pylori*. Bismutsitrat juga berkhasiat *bakteriostatik* terhadap *H. pylori*.

Resorpsi buruk, kurang dari 1% dan tergantung pada keasaman lambung, pada pH >6 resorpsinya meningkat. Plasma-t_{1/2}-nya panjang sekali, rata-rata 20 hari.

Efek samping. Pada penggunaan lama dan dalam dosis tinggi zat ini dapat diserap usus dan menyebabkan kerusakan otak (*encefalopatia*) dengan kejang-kejang, ataksia dan perasaan kacau. Lidah dan tinja dapat berwarna gelap/hitam. Perasaan mual, muntah dan reaksi kulit adakalanya terjadi.

Dosis: tukak lambung/usus 4 dd 120 mg 0,5 jam pada waktu makan dan sebelum tidur selama 1-2 minggu bersama 2 atau 3 obat lainnya (*terapi kombinasi*).

* **Bismutsubnitrat** (*komb. Stomadex*) berkhasiat *adstringens* dan antiseptik lemah, juga dapat mengikat asam. Pada dosis tinggi dapat diserap dan mengakibatkan intoksikasi bismut dan nitrat. Oleh karena itu obat ini jarang digunakan lagi, begitu pula garam-garam bismut lainnya seperti **Bi-subkarbonat** dan **Bi-subsalisilat** (*Scantomia*).

Dosis: hiperasiditas 3 dd 200-600 mg p.c. maks. 10 hari.

3. Kalsiumkarbonat: *kapur*, **Stomagel*

Kalsiumkarbonat adalah karbonat pertama yang digunakan sebagai antasidum yang memiliki efek baik sekali. Zat ini menetralkan asam lambung sambil melepaskan banyak gas karbondioksida yang diduga dapat merangsang dinding dan menyebabkan perforasi dari tukak. Pertama-tama terjadi peredaan nyeri, tetapi segera disusul oleh rasa nyeri yang lebih hebat akibat bertambahnya

pelepasan asam. Namun *efek rebound* ini tidak pernah dipastikan secara ilmiah.

Efek samping berupa sembelit yang dapat diatasi dengan kombinasi dari dua garam magnesium (MgO 20%, Mgsulfat).

Dosis: 1-4 gram sehari.

* **Natriumbikarbonat** (*soda kue*, **Gelusil II*) bersifat alkalis dengan efek antasid yang sama dengan kalsiumkarbonat. *Efek samping* pada penggunaan berlebihan adalah terjadinya *alkalosis* dengan gejala sakit kepala, perasaan haus sekali, mual dan muntah-muntah. Seperti Ca-karbonat zat ini juga dihubungkan dengan pelonjakan produksi asam secara reflektorik (*efek rebound*).

Dosis: 1-4 gram sehari.

4. Magnesiumoksida: **Stomadex*.

Dalam dosis yang sama (1 g), MgO lebih efektif untuk mengikat asam daripada natrium-bikarbonat, tetapi memiliki sifat pencahar sebagai efek sampingnya (lebih ringan dari Mg-sulfat). Untuk mengatasi hal ini, maka zat ini diberikan dalam kombinasi dengan *aluminiumhidroksida* atau *kalsiumkarbonat* (perbandingan $MgCO_3/CaCO_3 = 1:5$) yang memiliki sifat sembelit. Mg-oksida tidak diserap usus sehingga tidak menyebabkan *alkalosis*.

Dosis: 1-4 dd 0,5-1 g.

* **Magnesiumhidroksida** (**Gelusil*, **Maalox*, **Mylanta*) memiliki daya netralisasi kuat, cepat dan banyak digunakan dalam sediaan terhadap gangguan lambung bersama Al-hidroksida, karbonat, dimetikon dan alginat. *Dosis*: 1-4 dd 500-750 mg.

* **Magnesiumtrisilikat** (**Gelusil*, **Polysilane*) bekerja lebih lambat dan lebih lama dari pada natriumbikarbonat. Efek netralisasinya cukup baik, juga berkhasiat *adsorbens* (menyerap zat-zat lain pada permukaannya). Obat ini bereaksi dengan asam lambung dan membentuk *silisiumhidroksida* yang menutupi tukak lambung dengan suatu lapisan pelindung yang berbentuk gel. *Efek samping*. Penggunaan kronis dari zat ini dapat menimbulkan pembentukan batu ginjal (*batu silikat*). *Dosis*: 1-4 dd 0,5-2 g.

* **Hidrotalsit** (*Talsit*, *Ultacit*) adalah MgAl-hidroksikarbonat dengan daya netralisasi pesat tetapi agak lemah: pH tidak meningkat di atas 5. Zat ini juga bekerja sebagai *antipepsin* dan dapat *mengikat* dan *menginaktivasi empedu* yang mengalir naik ke dalam lambung akibat refluks. Setelah kembali di suasana basa dari usus, garam-garam empedu dibebaskan lagi.

Efek sampingnya sering kali berupa pencaharan (Mg), tetapi adakalanya juga obstipasi (Al).

Dosis: 2 dd 2 tablet dari 0,5 g dikunyah halus 1 jam p.c. dan 2 tablet a.n. Juga dalam bentuk suspensi.

B. ANTIBIOTIKA

Yang banyak digunakan pada triple therapy adalah amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin dan metronidazol. Lihat Bab 5, Antibiotika

C. PROKINETIKA

5. Metoklopramida: *Primperan*

Derivat aminoklorbenzamide ini (1964) berkhasiat **memperkuat motilitas** dan **pengosongan lambung** (*propulsivum*) berdasarkan stimulasi saraf-saraf kolinergis, khasiat antidopamin di pusat dan perifer, serta kerja langsung terhadap otot polos. Zat ini sering digunakan untuk gangguan peristaltik lemah dan setelah pembedahan. Selain itu, obat ini juga **berdaya anti-emetik sentral kuat** berdasarkan blokade reseptor dopamin di CTZ. Oleh karena itu metoklopramida digunakan pada semua jenis mual/muntah, termasuk akibat sitostatikum cisplatin-/radioterapi dan pada migrain, kecuali yang disebabkan oleh mabuk jalan. Lihat juga Bab 17, Antiemetika.

Resorpsi dari usus cepat, BA-nya tidak menentu, rata-rata di atas 30% karena FPE besar. Mulai kerjanya dalam 20 menit, PP 20% dan plasma- $t_{1/2}$ -nya lebih kurang 4 jam. Ekskresi berlangsung untuk 80% dalam keadaan utuh melalui urin.

Efek samping terpenting berupa efek sentral: sedasi dan gelisah berhubung metoklopramida dapat melintasi sawar darah-otak. Efek samping lainnya berupa gangguan lambung-usus serta gangguan ekstrapiramidal, terutama pada anak-anak.

Interaksi. Obat seperti *digoksin*, yang terutama diserap di lambung, dikurangi resorpsinya bila diberikan bersamaan dengan metoklopramida. Resorpsi dari obat-obat yang diserap di usus halus justru dapat dipercepat, antara lain alkohol, asetosal, diazepam dan levodopa.

Dosis: 3-4 dd 5-10 mg, anak-anak maks. 0,5 mg/kg/sehari. Rektal 2-3 dd 20 mg.

6. Cisaprida: *Prepulsid, Acpulsif*

Senyawa piperidil ini (1988) berkhasiat *menstimulasi motilitas lambung-usus* yang diduga berdasarkan pelepasan asetilkolin. Tidak bekerja antidopamin atau kolinergis. Khusus digunakan pada gangguan pengosongan lambung dan pada refluksoesophagitis ringan sampai agak berat.

Resorpsinya dari usus cepat dan lengkap, tetapi BA-nya hanya 40% karena FPE besar. PP-nya kurang lebih 98% dan plasma- $t_{1/2}$ -nya kurang lebih 11 jam. Setelah biotransformasi di hati, metabolit-metabolitnya diekskresi dengan kemih dan tinja.

Efek sampingnya berupa kejang-kejang usus, perut berbunyi dan diare, jarang konvulsi, efek ekstrapiramidal, kepala nyeri dan dirasakan ringan.

Pada pengobatan refluksoesofagus pada anak-anak kecil perlu berhati-hati karena telah dilaporkan beberapa kasus aritmia akibat perpanjangan-QT dan kematian mendadak (*Ph Wkbl* 2002; 137:1337).

Kehamilan dan laktasi. Belum ada cukup data mengenai penggunaannya selama kehamilan. Selama menyusui tidak dianjurkan karena zat ini masuk ke dalam air susu ibu.

Dosis: 2 dd 10 mg a.c., pada esofagitis 2 dd 20 mg. Juga rektal 1-3 dd 30 mg.

Catatan: Mulai bulan Juli 2000 Dep.Kes. R.I. telah menarik obat ini dari peredaran setelah di Amerika Serikat ditemukan efek samping berupa gangguan irama jantung yang berakhir fatal. Namun kemudian obat ini diizinkan beredar kembali di Indonesia dengan peringatan khusus.

7. Domperidon: *Motilium, Vometa*

Derivat benzimidazolinon ini (1979) juga **berkhasiat anti-emetik** berdasarkan perintangan reseptor dopamin di CTZ (*Chemo*

Trigger Zone) beserta stimulasi peristaltik dan pengosongan lambung. Pada keadaan normal, pengosongan lambung dimulai rata-rata 35 menit sesudah makan. Pada penderita penyakit diabetes, periode ini bisa mencapai sekitar satu jam (*gastroparese*). Penderita merasa kenyang, kurang nafsu makan yang berakibat menjadi kurus.

Domperidon dianjurkan pada terapi *tukak lambung* dengan menghindari refluksoempedu dari duodenum ke lambung (*duodeno-gastric reflux*). Dengan demikian pemborokan dari mukosa tidak memburuk dan tukak bisa sembuh dengan lebih mudah. Obat ini juga digunakan pada *reflux-oesophagitis* untuk mencegah pengaliran kembali dari asam lambung ke tenggorok. Begitu pula terhadap mual dan muntah karena berbagai sebab, a.l. pada migrain (bersama parasetamol), lihat juga Bab 17, Antiemetika.

Di samping penggunaannya untuk meringankan keluhan lambung, mual dan muntah, secara *off-label* obat ini digunakan di negeri Belanda untuk merangsang pengeluaran air susu ibu. Domperidon adalah antagonis dopamin yang melalui peningkatan kadar hormon prolaktin dapat merangsang produksi air susu ibu. Walaupun obat ini dapat masuk ke dalam air susu, tetapi menurut penelitian jumlahnya sangat rendah (0,01%-0,04%), di samping bioavailabilitas hanya sekitar 15%, sehingga efek sistemiknya pada bayi hanya terbatas. Oleh karena itu risiko bagi bayi adalah minimal pada penggunaan dalam waktu singkat oleh sang ibu.

Dosis yang efektif untuk menstimulasi produksi air susu pada ibu-ibu muda yang sehat adalah 3 dd 10 mg selama 1 sampai 2 minggu.

Berhubung dengan kekhawatiran mengenai efek samping kardiovaskuler (gangguan ritme jantung) yang diberitakan di tahun 2013, wanita dengan gangguan kardiovaskuler harus berhati-hati, juga bila menggunakan obat-obat yang memperpanjang QT-interval (lihat Bab 37, Obat jantung) atau menggunakan obat yang memperlambat pengukuran domperidon.

Resorpsi dari usus baik, dari poros usus buruk. PP 92%, plasma- $t_{1/2}$ -nya lebih kurang

7 jam. Sesudah biotransformasi, zat ini diekskresi khusus melalui empedu. Berlainan dengan metoklopramida, zat ini tidak memasuki CCS sehingga *tidak berefek sedatif*. Untuk menghindari efek samping neurologis pada anak-anak di bawah usia 1 tahun, dosisnya harus ditentukan secara hati-hati dan saksama, karena sawar darah-otak pada bayi belum berkembang dengan sempurna.

Efek sampingnya jarang terjadi dan berupa kejang-kejang usus sementara dan reaksi kulit alergik. Antikolinergika dan obat-obat penyakit Parkinson tidak dapat diberikan bersamaan karena obat-obat ini meniadakan efek domperidon.

Suatu efek samping serius dari obat ini adalah gangguan ritme jantung (ventrikel aritmi) dan perpanjangan QT-interval (lihat Bab 37, Obat-obat Jantung. QT interval). Oleh karena itu sejak tahun 2014 dianjurkan hanya digunakan untuk mual dan muntah, tetapi tidak untuk gangguan lambung, seperti perut kembung dan refluks gastro-oesofageal. Untuk membatasi risiko ini dosis standar dan dosis maksimal telah diturunkan dengan drastis dan penggunaannya dibatasi sampai maksimal 1 minggu.

Dosis dewasa (> 35 kg): 1 dd 10 mg dan maks. 3 x sehari (30 mg/hari); Anak dan remaja (<35 kg): 0,25 mg/kg, maks 3 x sehari (0,75mg/kg sehari).

Lagipula obat ini jangan digunakan bersamaan dengan obat-obat yang juga mengakibatkan gangguan ritme jantung atau yang merintang penguraiannya. Juga harus waspada bila dikombinasi dengan obat-obat yang memperpanjang QT-interval, a.l. kinidin, disopiramida, sotalol, antidepresiva trisiklik, antibiotik makrolida dan senyawa kuinolon.

Ref.: Rekomendasi dari Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) mengenai pembatasan penggunaan domperidon karena efek samping jantung (Mei 2014).

Kehamilan dan laktasi: data mengenai ini belum mencukupi. Dalam jumlah kecil, domperidon memasuki air susu ibu, sehingga harus waspada pada anak-anak (yang masih menyusui) karena mereka sangat peka terhadap zat ini (*efek ekstrapiramidal*).

Dosis: 3-4 dd 10-20 mg a.c.; anak-anak 3-4 dd 0,3 mg/kg; rektal anak-anak 0-2 tahun 2-4 dd 10 mg; i.m./i.v. 0,1-0,2 mg per kg berat badan dengan maks. 1 mg/kg sehari.

D. PENGHAMBAT PRODUKSI ASAM

8. Simetidin: *Tagamet*, **Algitec*

Perintang- H_2 pertama ini (1977) menduduki reseptor histamin H_2 di mukosa lambung yang memicu produksi asam klorida (reseptor- H_2 terdapat pula di Susunan Sa-raf Pusat dan pembuluh darah). Dengan demikian, *seluruh sekresi asam dihambat* olehnya yaitu baik yang basal (alamiah) maupun yang disebabkan oleh rangsangan makanan, insulin atau kofein. Juga *produksi pepsin* dan seluruh getah lambung berkurang, pH-nya dapat meningkat sampai pH 6-7.

Penggunaannya pada terapi dan profilaksis tukak lambung-usus, reflux-oesophagitis ringan sampai sedang dan *Sindroma Zollinger-Ellison*. Pada **tukak usus**, simetidin ternyata sangat efektif dengan persentase penyembuhan di atas 80%, keluhan-keluhan lenyap dalam beberapa hari dan tukak sembuh dalam beberapa minggu. Efeknya terhadap **tukak lambung** lebih ringan.

Resorpsi dari usus pesat dan hampir lengkap dengan BA $\pm 70\%$. PP $\pm 20\%$, plasma- $t_{1/2}$ singkat, hanya 2 jam. Dapat melintasi sabbir darah-otak. Dalam hati hanya 25% biotransformasi menjadi sulfoksida yang bersama sisanya yang tidak diubah diekskresi terutama melalui ginjal. Untuk menghambat resorpsinya dari usus agar supaya efeknya bertahan lama, tablet harus ditelan pada waktu makan.

Efek samping jarang terjadi dan berupa diare (sementara), nyeri otot, pusing-pusing dan reaksi kulit. Pada penggunaan lama dengan dosis tinggi adakalanya terjadi *impotensi* dan *gynecomastia* ringan, yakni buah dada pria membesar. Simetidin merintang *enzim-enzim oksidatif* hati sehingga perombakan obat-obat lain dapat diperlambat. Oleh karenanya dosis obat-obat demikian perlu dikurangi bila digunakan bersamaan. Contohnya adalah *teofilin*, *karbamazepin*, *fenitoin* dan *zat-zat kumarin* (kecuali *fenprokumon*), mungkin juga *nife-*

dipin, diltiazem, verapamil, diazepam dan *kloridiazepoksida*. Efek psikis juga dilaporkan.

Dosis: gastritis 1 dd 800 mg setelah makan malam. *Ulcus pepticum* 2 dd 400 mg pada waktu makan dan a.n.(sebelum tidur) atau 1 dd sehari 800 mg a.n., selama 4 minggu dan maksimum 8 minggu. Dosis pemeliharaan guna mencegah kambuh: malam hari 400 mg selama 3-6 bulan. Intravena 4-6 dd 200 mg.

9. Ranitidin: *Zantac, Rantin*

Daya menghambat senyawa furan ini (1981) terhadap sekresi asam lebih kuat daripada simetidin. Tidak merintang perombakan oksidatif dari obat-obat lain sehingga tidak mengakibatkan interaksi yang tidak diinginkan.

Resorpsi pesat dan baik, tidak dipengaruhi oleh makanan. BA 50-60%, plasma- $t_{1/2} \pm 2$ jam. Sifatnya sangat hidrofil maka PP-nya ringan (15%) dan sukar memasuki CCS. Ekskresi melalui urin terutama dalam keadaan utuh.

Efek samping mirip simetidin tetapi tidak menimbulkan *gynecomastia* karena tidak bersifat antiandrogen dan efek psikis (perasaan kalut).

Dosis: 1 dd 300 mg sesudah makan malam selama 4-8 minggu, sebagai pencegah 1 dd 150 mg, i.v. 50 mg sekali.

10. Famotidin: *Famocid*

Senyawa thiazol (cincin-5 dengan N dan S) ini (1987) mirip ranitidin bila mengenai sifat-sifat farmakokinetik dan efek sampingnya. Plasma- $t_{1/2} \pm 3$ jam. Efek menekan sekresinya lebih kuat daripada ranitidin.

Dosis: pada esofagitis 2 dd 20-40 mg, tukak lambung-usus 1 dd 40 mg malam hari p.c. selama 4-8 minggu, profilaksis 1 dd 20 mg.

* **Roksatidin** (*Roxan, Roxit*) adalah senyawa piperidin (1986), yang diresorpsi hampir lengkap dengan BA rata-rata 85% dan plasma- $t_{1/2}$ 6-7 jam. Diekskresi secara utuh 60% melalui urin.

Dosis: pada esofagitis 2 dd 75 mg (garam asetat-HCl) selama 6-8 minggu. Pada tukak lambung-usus 1 dd 150 mg malam hari selama 4-6 minggu, profilaksis 1 dd 75 mg malam hari.

11. Omeprazol: *Inhipump, Losec*

Senyawa benzimidazol ini adalah **penghambat pompa-proton** pertama (1988) yang digunakan dalam terapi untuk menurunkan dengan sangat kuat produksi asam lambung. Penggunaannya sama dengan H₂-blockers pada gastritis, tukak lambung-usus sedang dan *Sindrom Zollinger-Ellison*. Obat ini sering kali –secara kurang tepat– diresepkan berlebihan, pada kasus-kasus yang sebetulnya dapat ditangani oleh suatu H₂-blocker dengan inhibisi asam tidak begitu kuat.

Resorpsi lengkap, dalam waktu 2-5 jam, PP tinggi (95%), plasma- $t_{1/2}$ hanya ± 1 jam, tetapi efeknya bertahan ± 24 jam. Dalam hati zat ini dirombak seluruhnya menjadi metabolit-metabolit inaktif yang diekskresi dengan urin untuk 80%. Antara kadar darah dan efeknya tidak terdapat korelasi. Omeprazol terurai dalam suasana asam, sehingga perlu diberikan salut tahan asam (e.c.).

Efek samping tidak sering terjadi dan berupa gangguan lambung-usus, nyeri kepala, nyeri otot dan sendi, vertigo, gatal-gatal dan mengantuk atau sukar tidur. Eliminasi dari zat-zat yang juga dirombak oleh *sistem oksidatif cytochrom P-450* dapat dihambat, a.l. diazepam dan fenitoin.

Dosis: gastritis dan tukak 1 dd 20-40 mg (kapsul e.c.) selama 4-8 minggu, tukak usus selama 2-4 minggu, profilaksis tukak usus 1 dd 10-20 mg. Pada *Sindrom Zollinger-Ellison* permula 1 dd 80 mg, lalu dosis disesuaikan secara individual. Juga secara intravena (infus).

* **Esomeprazol** (*Nexium*, 2000) adalah enantiomer-kiri dari omeprazol (campuran racemis) dengan efek menghambat asam yang lebih kuat. BA antara 60-80%, PP $\pm 97\%$ dan masa paruh 75 menit. Dirombak dalam lingkungan asam dan metabolitnya diekskresi melalui urin (80%) dan feses.

Dosis: reflux-oesofagitis 1 dd 40 mg selama 4-8 minggu, *prevensi* 1 dd 20 mg. Eradikasi *H.pylori* (triple therapy) 2 dd 20 mg selama 1 minggu.

* **Lansoprazol** (*Prosogan, Ulceran*) adalah derivat piridil (1992) dengan sifat-sifat yang

dalam garis besar sama dengan omeprazol (tidak tahan asam, PP > 95%, $t_{1/2} \pm 1,4$ jam).

Dosis: pada esofagitis dan ulcus 1 dd 30 mg 1 jam sebelum makan pagi selama 4-8 minggu, pada ulcus duodeni selama 2-4 minggu.

* **Pantoprazol** (*Pantozol*) adalah juga derivat piridil dengan sifat-sifat yang mirip (1995).

Dosis: pada esofagitis dan tukak 1 dd 40-80 mg (tablet e.c. dengan garam Na) a.c./d.c. selama 4-8 minggu, pada tukak usus selama 2-4 minggu.

E. LAINNYA

12. Misoprostol: *Invitec*

Analogon prostaglandin ini berfungsi memstimulasi mekanisme perlindungan mukosa lambung dan menghambat sekresi asam lambung. Berdasarkan ini membantu pengobatan tukak lambung dan juga digunakan sewaktu pengobatan dengan obat-obat NSAIDs untuk menghindari timbulnya tukak, lihat selanjutnya Bab 21, *Arthrotec*

13. Succus liquiritiae

Ekstrak kering ini dibuat dari akar tumbuhan *Glycyrrhiza glabra*. Kandungan aktifnya adalah **asam glisirizinat** (*glycyrrhizin*, sangat manis) dan ester dari **asam glisiretinat** (*enoxolon*, tidak manis). Glisirizinat menghambat suatu enzim yang bekerja sebagai katalisator pada perubahan androstendion menjadi testosteron. Dalam hati zat ini dihidrolisis menjadi glisiretinat yang berkhasiat mineralokortikoid (hormon anak-ginjal DOCA). Kedua zat asam juga memiliki sifat-sifat ekspektoran dan antiradang lemah. Selain itu succus mengandung pula **zat-zat estrogen, liquiritin dan flavonoida** yang berkhasiat spasmolitik dan memperbaiki fungsi pelindung mukosa lambung.

Penggunaannya sebagai obat tambahan pada tukak lambung, terhadap tukak usus tidak efektif. Lagi pula obat ini banyak digunakan sebagai *obat batuk* untuk mempermudah pengeluaran dahak dan sebagai *corrigens rasa* (lihat Bab 41, Obat-Obat batuk).

Efek sampingnya pada dosis besar (di atas 3 g) berupa nyeri kepala, udem dan gangguan keseimbangan elektrolit karena efek

DOCA-nya, juga dapat meningkatkan tekanan darah bila digunakan terus-menerus (gula-gula, "drop"). Succus yang telah dikeluarkan asam-asamnya, yakni **succus deglycyrrhizinatus** (**Caved-S*), tidak menimbulkan efek samping tersebut tetapi masih bermanfaat untuk pengobatan tukak lambung.

Dosis: pada tukak lambung 3 dd 800 mg ekstrak.

14. Asam alginat: **Gelusil II*

Polisakarida koloidal ini diperoleh dari ganggang laut. Obat ini digunakan dalam sediaan antasida pada **refluks esofagitis** berdasarkan khasiatnya untuk *membentuk suatu larutan sangat kental* dari Na- atau Mg-alginat. Gel ini mengembang sebagai lapisan tebal pada permukaan isi lambung dan dengan demikian melindungi mukosa esofagus terhadap asam lambung.

Zat ini juga digunakan sebagai **hemostatik** untuk menghentikan perdarahan dari borok atau fistel, di mana Ca-alginat diabsorpsi oleh jaringan. Di resepturnya berguna untuk pembuatan suspensi sebagai **zat penebal** atau sebagai **zat pembantu** pada pembuatan tablet.

Dosis: 4 dd 0,5-1 g dalam sediaan antasida (garam Na dan Mg).

15. Dimetikon: *dimetilpolisiloksan, *Polysilane, Disflatyl*

Kelompok polisiloksan adalah cairan yang tak larut dalam air atau alkohol dan larut dalam pelarut lemak. Berkat sifat hidrofobnya (*waterrepellant*) dimetikon banyak digunakan dalam krem pelindung (*barrier creams*) untuk melindungi kulit terhadap zat-zat hidrofil yang bersifat merangsang, mis. asam dan basa. Untuk memperkuat khasiatnya pada penggunaan oral sering kali ditambahkan silisiumoksida, yang disebut *simetikon* atau *dimetikon yang diaktivasi*.

Dimetikon juga bersifat **menurunkan ketegangan permukaan**, sehingga gelembung-gelembung gas dalam lambung-usus lebih mudah penguraian menjadi gelembung-gelembung yang lebih kecil yang dapat diresorpsi oleh usus. Oleh karena itu zat ini sangat efektif pada keadaan di mana terkumpul banyak gas ("angin") di lambung atau

usus (*flatulensi*, sering kentut) dan sering ber-sendawa (*meteorisme*). Kadang-kadang timbul pula perasaan nyeri di perut akibat rangsangan gelembung-gelembung gas terhadap dinding usus.

Dosis: oral 3-4 dd 40-160 mg, dalam krem 200 mg/g.

B. OBAT PENCERNAAN

Obat-obat pencernaan atau **digestiva** digunakan untuk membantu proses pencernaan di seluruh lambung-usus. Obat yang sering kali digunakan adalah *asam hidroklorida*, enzim lambung *pepsin* dan enzim pankreas *pankreatin*, *temu lawak* serta *garam empedu (kolat)*. Zat-zat ini terutama digunakan pada keadaan *defisiensi* dari zat pembantu pencernaan bersangkutan. Meskipun tidak ada kaitannya dengan proses pencernaan, di sini akan dibicarakan pula penggunaan *derivat-kolat* pada terapi batu empedu.

Batu empedu

Batu empedu lazimnya terbentuk di kantong empedu dan terdiri dari *kolesterol*, *garam kalsium*, *bilirubin* dan *protein*. Kebanyakan batu terdiri lebih dari 80% kolesterol dan hanya sebagian kecil yang tidak atau hanya sedikit mengandung kolesterol. Batu-batu kecil dapat menyumbat saluran empedu yang dindingnya berkontraksi untuk mengeluarkannya: gerakan-gerakan ini menimbulkan nyeri kolik yang hebat. *Gejalanya* sering kali berupa nyeri akut berupa kejang (*kolik*) di bagian kanan atas perut. Nyeri kolik ini dapat bertahan lebih dari 15 menit, adakalanya lebih lama atau disertai demam, menggigil dan muntah, juga sering timbul rasa terbakar (*heartburn*). Rasa nyeri bisa menjalar ke bagian atas tubuh sampai ke bahu.

Penanganan standar berupa pembedahan yang aman dan efektif dengan jalan *laparoscopy* (pembedahan melalui tabung), lebih jarang melalui penghancuran dengan gelombang getaran (*shock waves*) atau dengan penggunaan obat-pelarut batu.

Zat-pelarut batu empedu hanya digunakan untuk *batu kolesterol* pada pasien yang kare-

na sesuatu sebab tak bisa dibedah. Batu ini terbentuk karena terdapat kelebihan kolesterol yang tidak dapat dilarutkan lagi oleh garam empedu dan lesitin. Obat yang kini tersedia adalah **kenodeoksikolat** dan **ursodeoksikolat**. Mekanisme kerjanya berdasarkan *penghambatan sekresi kolesterol* sehingga kejenuhannya dalam empedu berkurang dan batu dapat melarut lagi. Obat pertama menghambat sintesis kolesterol dalam hati, sedangkan yang kedua meningkatkan pengubahan kolesterol menjadi asam kolat, sehingga kadarnya dalam empedu menurun. Terapi memerlukan waktu lama, yaitu 3 bulan sampai 2 tahun dan baru dihentikan minimal 3 bulan setelah semua batu melarut. *Residif* dapat terjadi pada 30% dari pasien dalam waktu 1 tahun, dalam hal ini pengobatan perlu dilanjutkan.

MONOGRAFI

1. Asam hidroklorida (HCl)

Fungsi pertama asam mineral ini adalah mengubah *pepsinogen* yang dihasilkan oleh selaput lendir lambung menjadi **pepsin**. Lagi pula untuk memberikan suasana asam yang cocok bagi kerja proteolitik enzim ini. Suasana asam tersebut juga penting sekali untuk resorpsi dari garam-garam yang esensial untuk tubuh, misalnya garam kalsium dan besi. Selanjutnya asam hidroklorida *menstimulasi pengosongan isi lambung* ke usus duabelas-jari dan *merangsang sekresi getah lambung, pankreas dan hati*.

Penggunaannya khusus pada kekurangan atau langkanya asam hidroklorida di labung (*hipoklorhidri/aklorhidri*). Sering kali asam mineral ini diberikan dalam kombinasi dengan pepsin yang harus bekerja dalam lingkungan asam. Dalam kadar rendah zat ini digunakan untuk merangsang nafsu makan (*julapium*). Berhubung HCl mampu melarutkan *email gigi* maka kontak dengan gigi perlu dihindari (minum melalui sedotan).

Efek samping. Dalam kadar tinggi asam hidroklorida menghancurkan selaput lendir hingga penggunaannya harus dalam keadaan yang cukup diencerkan.

Dosis biasa adalah 4 ml HCl 10% diencerkan 25-50 kali dengan air dan diminum sewaktu atau sesudah makan.

2. Pepsin: *Enzynorm*

Enzim yang dikeluarkan oleh mukosa lambung ini bersifat *proteolitik*, yakni menguraikan zat putih telur menjadi peptida. Di samping pepsin beberapa enzim dari usus juga bersifat proteolitik sehingga tidak adanya pepsin di dalam lambung tidaklah mengkhawatirkan. Kerjanya optimal pada pH 1,8.

Pepsin diperoleh dari mukosa lambung binatang menyusui, 1 mg harus memiliki aktivitas dari sekurang-kurangnya 0,5 U (Ph Eur). Daya proteolitiknya distandarisasikan sedemikian rupa sehingga 1 bagian pepsin dapat menguraikan 300 bagian zat putih telur dalam waktu 2,5 jam.

Dosis biasa adalah 100-300 mg sekali dan 0,3-1 g sehari sesudah makan.

3. Pankreatin: **Pankreon comp*, **Enzymfort*, **Cotazym*, **Combizym*

Pankreatin merupakan ekstrak dari pankreas dan terdiri atas *amilase*, *trypsin* serta *lipase*. Umumnya digunakan pada keadaan di mana sekresi dari pankreas tidak mencukupi. Misalnya pada radang pankreas dan untuk membantu pencernaan di usus, misalnya pada penyakit seriwawan usus ("*sprue*"). Lipase dinaktifkan pada pH < 4 sedangkan protease adalah stabil pada pH 1-7 tetapi diuraikan oleh pepsin lambung. Oleh karena itu pankreatin hanya dapat bekerja dalam suasana pH 4-7 dan harus diberikan dalam sediaan *enteric coated*. Pankreatin dibuat dari pankreas sapi atau babi dan USP menuntut **aktivitas minimal** untuk protease, lipase dan amilase dari masing-masing 25.000, 2.000, dan 25.000 U-USP/g.

Efek samping pada dosis di atas 90.000 U/hari lipase berupa hiperurikemia dan hiperurikosuria. Kontak dengan serbuk pankreatin dapat mencetuskan reaksi alergi (bersin, mata berair, exanthema, bronchospasme). Garam-garam *kalsium* dan *magnesium* mengikat asam lemak dan garam empedu sehingga absorpsi lemak berkurang dan efeknya ditiadakan.

Bagi *wanita hamil dan yang menyusui* sampai

sekarang tidak ada kontra-indikasi untuk penggunaannya.

Dosis: 20.000 unit lipase per kali makan.

4. Temu lawak: *Curcuma xanthorrhiza*

Rimpang ini sangat terkenal sebagai obat tradisional untuk gangguan pencernaan yang berkaitan dengan kekurangan empedu. Merupakan contoh khas dari *Teori Signature kuno* mengenai bentuk dan warna obat tanaman. Bentuk rimpangnya menyerupai kandung empedu dan ditambah warna kuningnya, maka digunakan pada penyakit kuning (*hepatitis*). Berkhasiat **koleretis** dan **kolikinetis**, yakni merangsang pembentukan dan sekresi empedu oleh hati ke duodenum berdasarkan zat warna kuning *curcumin* dan *minyak-minyak atsiri* yang ternyata juga berdaya **bakteriostatik** terhadap bakteri Gram-positif. Banyak digunakan pada gangguan kandung empedu yang bersifat ringan serta akibat sekresi empedu terlampau sedikit. Juga untuk prevensi sekunder terjadinya batu empedu.

Dosis: serbuk 0,5 - 1 g sehari, godokan 5 g dengan 500 ml air 3 dd 2 cangkir.

* **Curcumin** (*diferuloylmetan*) selain dalam temu lawak juga banyak terdapat dalam **kunyit/kunir** (*turmeric*, *Curcuma longa*). Polifenol ini merupakan bahan penting dari kari (*curry*), juga digunakan sebagai zat warna kuning (E 100) dalam industri makanan (a.l. mustard, keju, margarin). Pada tahun-tahun terakhir telah dibuktikan **khasiat antioksidannya** yang sangat kuat terhadap radikal hidroksil, superoksida dan proses-proses peroksidasi. Juga **berkhasiat anti radang** yang menyerupai efek NSAID dan juga diperkirakan berfungsi menurunkan dengan kuat pembentukan plak di pembuluh dan sel-sel otak. Telah diketahui pula bahwa di negara-negara di mana banyak digunakan curcuma prevalensi demensia jauh lebih kecil.

Selain itu curcumin *menghambat penggumpalan pelat darah (antiagregasi)* dan **menurunkan kolesterol** plasma dengan menstimulasi pengubahannya menjadi asam empedu di samping meningkatkan kelarutan empedu dan dengan demikian menghindari pembentukan batu empedu.

Penggunaan. Berdasarkan efek antioksidannya curcumin dapat menghambat proliferasi sel-sel tumor dari kanker usus besar dan payudara. Maka kini sering digunakan pada terapi alternatif dari jenis kanker ini. Lagipula sifat ini melindungi saraf otak terhadap lipida-peroksidasi dan produknya (*amiloid-beta*), yang bertanggung jawab bagi terjadinya *demensia Alzheimer*. [Lipida-peroksidasi walaupun penting bagi pengoperan oksigen, tetapi menyebabkan suatu reaksi rantai dari FR (radikal bebas) yang merusak]. Di samping itu juga berkhasiat menginaktifkan radikal NO (nitrit-oksida), yang terdapat dalam kadar meningkat di neuron pasien *Alzheimer*. Ditambah dengan efek antiradang yang juga bekerja protektif terhadap demensia, maka curcumin mulai digunakan pada prevensi dan pengobatan alternatif penyakit ini. Lihat juga Bab 28 Obat-obat Parkinson dan Demensia. Akhirnya berkat efek protektifnya terhadap hati, curcumin juga digunakan pada gangguan hati dan empedu (lihat di atas).

Efek samping pada dosis biasa belum dilaporkan. Tidak boleh diminum pada penyakit hati serius. Bagi lansia perlu dikurangi dosisnya karena berefek antikoagulans terbatas.

Dosis: kanker colon dan payudara 3 dd 600 mg sebagai ekstrak kunir 95% d.c., rema 1-2 dd 600 mg. Prevensi kanker dan demensia 1 dd 600 mg d.c.

5. **Kenodeoksikolat:** *chenodiol, Chenofalk*

Derivat asam kolat ini berumus steroida (1975) dan terdapat secara alamiah di dalam

hati, tempat zat ini menghambat sintesis kolesterol. Resorpsinya dari usus baik tetapi BA-nya hanya $\pm 30\%$ karena FPE tinggi. Setelah konyugasi di dalam hati diekskresikan dengan empedu, lalu dalam usus dirombak menjadi *lithocholic acid* toksik yang akhirnya untuk 80% dikeluarkan bersama feses. Zat ini digunakan untuk melarutkan batu empedu "bening" (*radio-lucent*), yang lebih dari 80% terdiri dari kolesterol. Untuk batu yang terutama mengandung garam kalsium, bilirubin dan protein, zat ini tidak berguna.

Efek samping yang tersering berupa diare intermiten, juga kadang-kadang peningkatan nilai fungsi hati. LDL-kolesterol dinaikkan $\pm 10\%$, HDL tidak dipengaruhi.

Obat ini tidak boleh digunakan selama *kehamilan* karena bersifat teratogen. Wanita dalam usia subur perlu melakukan antikonsepsi untuk menghindari kehamilan.

Dosis: 2 dd 750-1250 mg d.c.

* **Ursodeoksikolat** (*ursodeoxycholic acid, ursodiol, Urdafalk*) adalah derivat (1979) yang berbeda mekanisme kerjanya dengan kenodeoksikolat dan bersifat hidrofil. Khasiatnya lebih kuat dengan efek samping lebih ringan. Bekerja melalui peningkatan penguahan kolesterol menjadi asam kolat sehingga kadarnya dalam empedu menurun. Juga mengalami siklus enterohepatik dengan pembentukan lebih sedikit *lithocholic acid*.

Dosis: 2 dd 400-600 mg d.c. atau 1 dd 1 g 1 jam sebelum tidur, digunakan sampai 3 bulan setelah batu-batu terlarut.

ANTIEMETIKA

Mual dan muntah merupakan peristiwa yang dapat berlangsung sendiri-sendiri atau sering kali bersamaan karena mekanisme gejalanya melalui jaringan saraf yang sama. Kedua-duanya merupakan gejala yang diakibatkan oleh berbagai gangguan, seperti gangguan lambung akut (usus buntu), penyakit hati, saluran empedu atau pankreas, infeksi saluran pencernaan, gangguan yang berkaitan dengan hormon-hormon (*hiperemesis gravidarum* atau mual/muntah kehamilan), setelah pembedahan, mabok jalan dan akibat efek samping tertentu (sitostatika, kemoterapi). Gejala tersebut dapat juga diakibatkan oleh faktor-faktor psikologis. Oleh karena itu sebelum menggunakan antiemetika, sebaiknya penyebabnya di telusuri terlebih dahulu untuk kemudian ditangani (terapi kausal).

Lihat uraian di bawah mengenai etiologi gejala muntah.

Muntah (Yun. *emesis*) dapat dianggap sebagai suatu *cara perlindungan alamiah* dari tubuh terhadap zat-zat merangsang dan beracun yang ada dalam makanan. Segera setelah zat-zat tersebut dikeluarkan dari saluran cerna, muntah juga akan berhenti. Namun demikian, sering kali muntah hanya merupakan *gejala penyakit*, misalnya dari kanker lambung, penyakit Menière, mabuk darat dan pada masa hamil. Tidak jarang muntah merupakan *efek samping* yang tidak nyaman dari obat-obat, seperti onkolitika/sitostatika, obat Parkinson, digoksin dan sebagai akibat radioterapi kanker. Dalam semua hal terakhir ini, muntah dapat diatasi dengan **antimual (antiemetika)**.

ETIOLOGI

Muntah pada umumnya didahului oleh rasa mual (nausea), yang bercirikan muka pucat, berkeringat, liur berlebihan, tachycardia dan pernapasan tidak teratur. Pada saat ini lambung mengendur dan di usus halus timbul aktivitas anti peristaltik yang menyalurkan isi usus halus bagian atas ke lambung. Gejala-gejala tersebut kemudian disusul oleh menutupnya *glottis* (bagian pangkal tenggorok), napas ditahan, katup oesophagus dan lambung merelaks. Akhirnya timbul kontraksi ritmis dari diafragma serta otot-otot pernapasan disusul oleh lambung memuntahkan isinya.

Muntah diakibatkan oleh stimulasi dari *pusat muntah* di sumsum lanjutan (*medulla oblongata*) dan berlangsung menurut beberapa mekanisme, yaitu akibat rangsangan langsung melalui CTZ, atau melalui kulit otak (*cortex*).

a. Akibat rangsangan langsung dari saluran cerna. Bila peristaltik dan pelintasan lambung tertunda, terjadilah dispepsi dan mual. Jika gangguan tersebut menghebat, **pusat muntah** dirangsang melalui *saraf vagus* (saraf otak ke-10) dengan akibat muntah. Susunan makanan dalam hal ini memegang peranan penting. Pusat muntah dirangsang pula *bila terdapat kerusakan pada mukosa lambung-usus*, seperti pada radioterapi dan oleh sitostatika. Organ-organ lain juga dapat secara langsung merangsang pusat muntah, yaitu jantung (infark) dan buah zakar (tekanan).

b. Secara tak-langsung melalui CTZ. *Chemoreceptor Trigger Zone* adalah suatu daerah dengan banyak reseptor, yang letaknya berdekatan dengan pusat muntah di sumsum

lanjutan, tetapi di luar rintangan sawar darah-otak. Dengan bantuan neurotransmitter *dopamin (DA)*, CTZ dapat menerima isyarat mengenai kehadiran zat-zat kimiawi asing di dalam sirkulasi. Rangsangan tersebut lalu diteruskan ke pusat muntah. Menurut perkiraan, CTZ juga berhubungan langsung dengan darah dan cairan otak.

Obat-obat yang terkenal merangsang kemoreseptor itu sebagai efek samping adalah *glikosida digitalis, alkaloid ergot, estrogen, morfin dan sitostatika*. Menurut mekanisme ini, *gangguan pada fungsi labirin* (= organ keseimbangan di bagian dalam telinga) juga dapat menimbulkan mual dan muntah, misalnya pada *mabuk darat*. Gangguan metabolisme *keto-acidosis* dan *uremia* (adanya keton/asam dan urea dalam darah) dapat juga menyebabkan muntah. Begitu pula diabetes dan penyakit ginjal, seperti juga *naik-turunnya kadar estrogen* atau *naiknya dengan pesat kadar gonadotropin* pada wanita hamil.

c. Melalui kulit otak (*cortex cerebri*), misalnya pada waktu melihat, mencium, atau merasakan sesuatu sudah cukup untuk menimbulkan mual dan muntah. Oleh karena itu orang menggunakan kata-kata '*nauseating smells*' dan '*sickening sights*'.

ANTI-EMETIKA

Obat antimual adalah zat-zat yang berkhasiat menekan rasa mual dan muntah. Berdasarkan mekanisme kerjanya dapat dibedakan empat kelompok besar dan beberapa obat tambahan, sebagai berikut:

1. Antikolinergika: *skopolamin* dan *antihi-staminika* tertentu (*siklizin, meklizin, sinarizin, prometazin* dan *dimenhidrinat*). Obat-obat ini ampuh pada mabuk darat, penyakit Menière dan mual kehamilan (antihistaminika). Efeknya berdasarkan sifat antikolinergis dan mungkin juga karena blokade reseptor- H_1 di CTZ.

2. Antagonis reseptor dopamin. Terdapat sejumlah obat yang menyebabkan mual dan muntah sebagai efek samping akibat rang-

sangan langsung CTZ atau rangsangan mukosa lambung. Zat-zat ini berkhasiat menentang perasaan mual berdasarkan blokade neurotransmisi dari CTZ ke pusat muntah dengan jalan merintangi reseptor dopamin. Yang terpenting adalah:

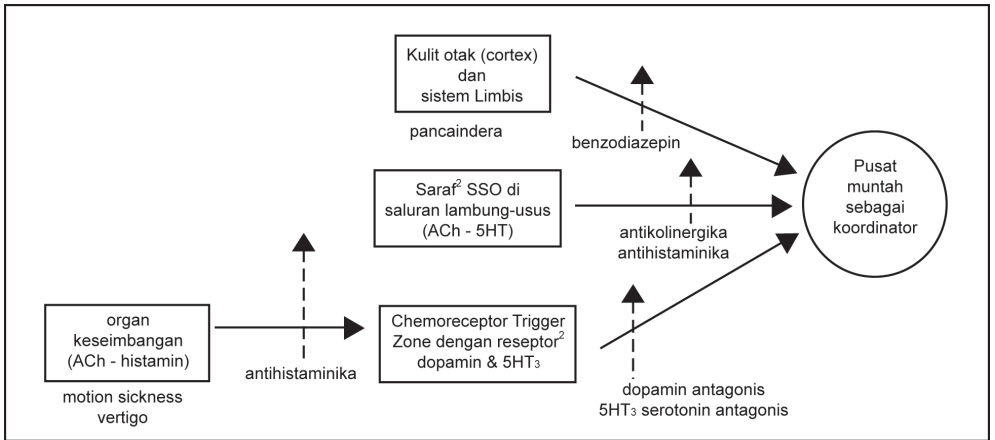
- a. *propulsiva (prokinetika): metoklopramida dan domperidon*. Karena DA juga berkhasiat mengurangi motilitas lambung-usus, maka zat-zat antagonis ini juga bekerja menstimulasi motilitas dan dengan demikian memperkuat efek antiemetiknya. Obat ini banyak digunakan pada segala jenis muntah.
- b. *derivat butirofenon: haloperidol dan droperidol* terutama digunakan pada muntah-muntah sebagai efek samping zat-zat opioid atau setelah pembedahan.
- c. *derivat fenotiazin: proklorperazin dan thiëtilperazin (Torecan)*. Efek sampingnya (sedasi, efek ekstrapiramidal) membatasi penggunaannya.

3. Antagonis serotonin: *granisetron, ondansetron dan tropisetron*. Mekanisme kerja kelompok zat ini belum begitu jelas, tetapi mungkin karena blokade serotonin yang memicu refleks muntah dari usus halus dan rangsangan terhadap CTZ. Terutama efektif pada hari-hari pertama terapi dengan sitostatika yang bersifat emetogen kuat, juga pada radioterapi.

4. Antagonis NK1 (neurokinin): *aprepitan*

5. Lainnya

- *Kortikosteroida*, a.l. *deksametason* dan *metilprednisolon* ternyata efektif terhadap muntah-muntah yang diakibatkan oleh sitostatika dan radioterapi. Maka sering kali digunakan sebagai obat tambahan pada antiemetika. Mekanisme kerjanya tidak diketahui. Penggunaannya sering kali bersamaan dengan suatu antagonis serotonin.
- *Dronabinol (marihuana, THC= tetrahidrocannabinol)*. Efektif dalam dosis tinggi pada muntah akibat sitostatika (MTX, kombinasi siklofosfamida, adriamisin dan fluorourasil). Juga digunakan untuk menstimulasi nafsu makan pada pasien AIDS. Di banyak negara zat ini termasuk



Gambar 17-1: Mekanisme muntah dan titik-titik kerja antiemetika

di dalam *Daftar Narkotika*. Dosis tinggi menimbulkan a.l. halusinasi dan gejala-gejala paranoida. Lihat juga Bab 23, *Drugs*.

- *Alizaprida (Liticin)* digunakan setelah pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Khasiatnya berdasarkan penghambatan refleks muntah secara sentral. Juga bersifat anksiolitis.
- *Benzodiazepin* memengaruhi sistem kortikal/limbis dari otak dan tidak mengurangi frekuensi dan hebatnya emesis, tetapi memperbaiki sikap pasien terhadap peristiwa muntah. Terutama *lorazepam* ternyata efektif sebagai pencegah muntah.

Secara skematis, mekanisme muntah dan pengobatannya dapat digambarkan sebagai berikut: lihat Gambar 17-1

JENIS-JENIS MUAL-MUNTAH

1. Mabuk Darat (*Motion Sickness*)

Penyebabnya. Sejak lama sekali diperkirakan bahwa mabuk darat khusus disebabkan oleh gerakan kendaraan. Gerakan-gerakan ini merangsang secara berlebihan *labirin* di bagian dalam telinga dan kemudian juga pusat muntah melalui CTZ. Akan tetapi sejak beberapa tahun **teori konflik indra** sudah diterima umum. Menurut teori ini penyebab utama mabuk darat adalah *pertentangan an-*

tara informasi yang disalurkan oleh organ keseimbangan ke otak di satu pihak dan informasi dari indra-indra lain di lain pihak. Khususnya menyangkut pertentangan antara mata dan indra perasa, yang sebetulnya harus bekerja sama dengan **organ keseimbangan (labirin)**, yang pada mabuk darat (*jalan*) memegang peran esensial.

Contohnya, seorang penumpang mobil yang membaca koran di kendaraan yang sedang berjalan. Organ keseimbangannya mencatat gerakan, tetapi matanya tidak. Maka terjadilah suatu *keadaan bertentangan (konflik sensoris)*, yang mendorong labirin untuk melepaskan isyarat-isyarat pada inti vestibuler. Sinyal-sinyal itu diteruskan ke pusat muntah dan dengan demikian timbul rasa mual dan kecenderungan untuk muntah. Proses ini terutama dikuasai oleh asetilkolin (M) dan histamin (H₁).

Tindakan pencegahan. Untuk menghindari mabuk darat, penting sekali untuk dalam mobil atau bus duduk di bagian depan, di samping pengemudi, agar mata dapat selalu diarahkan ke jalanan. Sebaiknya jendela dibuka agar hawa segar masuk dengan cukup. Selain itu tidak dianjurkan makan terlalu banyak atau merokok sebelum memulai perjalanan.

Obat-obat pencegah. Sebagai pencegah-an dapat digunakan *siklizin* untuk perjalanan singkat (sampai 4 jam) atau *meklizin*

dan *skopolamin* untuk perjalanan sampai 16 jam lamanya. *Dimenhidrinat* dan *prometazin* juga efektif, tetapi efek sampingnya terjadi lebih sering, terutama perasaan mengantuk (*sedatif*). Ternyata obat yang sangat efektif adalah kombinasi dari **sinarizin** 20 mg + **domperidon** 15 mg. *Sinarizin* 50 mg ternyata manjur untuk \pm 63% sebagai obat pencegah mabuk laut. **Jahe** sejak dahulu kala sudah digunakan sebagai *obat tradisional ampuh* untuk mencegah mabuk darat dan juga untuk mengatasi mual kehamilan. Efek baiknya berdasarkan kandungan *minyak atsiri* dengan *gingerol* dan *zingeron*. Dosis yang dianjurkan 1 g serbuk (= \pm 1 sendok teh) sebelum berangkat.

Apabila perjalanan relatif panjang sehingga diperlukan penggunaan lama dan anti-histaminika ingin dihindari, maka dapat digunakan *skopolamin transdermal*.

Pengobatan mabuk darat lebih sukar daripada *pencegahannya*, karena obat-obat tersebut tidak dapat diberikan secara oral berhubung akan segera dimuntahkan kembali. Lain halnya bila obat-obat tersebut diberikan sebagai injeksi atau suppositoria. Anti-psikotika ternyata tidak efektif terhadap mabuk darat.

2. Muntah kehamilan ("morning sickness")

Jenis muntah ini biasanya terjadi antara minggu ke-6 dan ke-14 dari masa kehamilan akibat kenaikan pesat dari HCG (*human chorion-gonadotropin*). Gejalanya pada umumnya tidak hebat dan hilang dengan sendirinya, maka sedapat mungkin jangan diobati agar tidak mengganggu perkembangan organ-organ janin. Pada kasus hebat sebaiknya diberikan *siklizin* 3 x sehari 50 mg, *meklizin* 1 x sehari 12,5-25 mg atau *proklorperazin* 2 x sehari 25 mg rektal. *Vitamin B6* (*piridoksin*) 3 x sehari 25 mg telah dibuktikan efektivitasnya sebagai obat tunggal atau bersamaan dengan suatu antihistamin. Pada kasus berat juga diperlukan penambahan cairan (rehidrasi) untuk menghindari gangguan terhadap keseimbangan air-elektrolit.

Prometazin pun memiliki efek *sedatif* kuat dan menurut data (terbatas) dianggap aman.

Jahe sejak dahulu kala digunakan di Cina untuk mengurangi muntah kehamilan. Pada dosis yang digunakan, obat-obat ini ternyata tidak mengganggu perkembangan janin.

3. Muntah akibat sitostatika

Sitostatika dapat menimbulkan muntah-muntah akibat rangsangan langsung dari CTZ, stimulasi dari *retroperistaltik* (= terbalik) dan pelepasan serotonin di saluran lambung-usus. *Emesis akut* timbul selama 24 jam pertama setelah kemoterapi dan muntah yang baru dimulai pada hari ke-2 sampai ke-6 disebut muntah terlambat (*delayed emesis*).

Terakhir ada pula sejenis reaksi terhadap sitostatika yang disebut *emesis terantisipasi*, khusus pada (20-40%) pasien yang pernah diterapi dengan sitostatika. Pada mereka gejala mual dan muntah sudah dapat timbul pada ingatan akan menjalani kemoterapi atau bila melihat rumah sakit (penanganan dengan antiemetika plus lorazepam).

Skala aktifitas emetogen akut dan frekuensi mual dari beberapa sitostatika tunggal adalah sebagai berikut.

- Berat >90: karmustin, sisplatin, siklofosfamida.
- Kurang berat 60-90: karboplatin, sitarabin, doksorubisin, metotreksat, prokarbazin
- Lebih ringan 30-60: ifosfamida, mitoksantron, topotekan
- Ringan 10-30: kapesitabin, dosetaksel, etoposida, 5-fluorourasil, gemitabin, merkaptopurin, mitomisin, paklitaksel
- <10: bleomisin, busulfan, klorambusil, melfalan, vinblastin, vinkristin

Kerja emetogen kuat dari beberapa sitostatika, terutama *senyawa-senyawa platina* dan *doksorubisin*, sering kali sukar ditangani, terlebih lagi dari bentuk '*delayed*' dan bila pasien sudah pernah diobati dengan sitostatika. Penanganan terbaik adalah prevensi mual melalui penggunaan suatu antiemetikum yang cocok *sejak permulaan terapi*. Karena bila sudah timbul muntah, maka jauh lebih sulit untuk menanggulunginya. Berhubung sitostatika biasanya diberikan

dalam kombinasi, maka untuk memperoleh hasil yang optimal juga perlu digunakan kombinasi dari beberapa jenis antiemetika. Bila penggunaan per oral tidak memungkinkan pada keadaan muntah berat, obat harus diberikan dalam bentuk supositoria atau per injeksi.

Suatu kebijakan untuk penanganan muntah akibat sitostatika adalah sebagai berikut.

a. pada obat-obat emetogen ringan/ sedang: *metoklopramida* oral 10-20 mg atau 50-100 mg i.v. sebelum permulaan terapi. Bila terjadi gejala ekstrapiramidal, obat ini dapat diganti dengan suatu *antagonis serotonin* (misalnya *ondansetron*) dikombinasi dengan *deksametason* (3-4 x sehari 4 mg) atau *lorazepam* 1-2 mg. Pada muntah terlambat metoklopramida sama efektifnya dengan zat antagonis serotonin atau malah lebih ampuh, sedangkan pada dosis tinggi menimbulkan efek-efek antikolinergik yang lebih kuat daripada haloperidol.

b. pada obat-obat emetogen kuat lebih dianjurkan kombinasi dari tiga obat (*triple therapy*), yakni suatu *antagonis serotonin bersama deksametason* dan *lorazepam*, yang diberikan secara intravena. Bila perlu pemberian antagonis serotonin dapat dilanjutkan 3 hari.

4. Muntah akibat radioterapi dan pasca-bedah

Dengan membagi secara merata (*fraksionasi*) dosis total dari penyinaran, maka frekuensi mual dan muntah dapat dikurangi. Penanganan preventif lebih efektif daripada penanganan gejala pasca bedah. Untuk ini dianjurkan menggunakan suatu antagonis 5-HT₃ dengan penambahan selang-seling deksametason atau droperidol.

Daerah lambung adalah paling sensitif dan radiasinya masih sering menimbulkan muntah yang tidak begitu hebat. Penanganan dapat dilakukan dengan *metoklopramida* i.v./i.m. 2-3 x sehari 10-20 mg atau secara rektal dengan dosis ganda. *Deksametason* dapat ditambahkan untuk memperkuat efeknya. Bila kur ini tidak memberikan efek, biasanya suatu *antagonis serotonin* lebih ampuh.

Muntah pasca bedah terjadi untuk sebagian besar tergantung dari anestetika yang digunakan dan jenis pembedahan. Yang digunakan adalah terutama zat-zat antagonis DA dan antagonis serotonin (metoklopramida atau droperidol). Muntah pasca bedah lebih banyak terjadi dan lebih parah pada wanita dibanding pria, mungkin disebabkan kadar gonadotropin wanita lebih tinggi. Obat-obat anestetika yang sekarang digunakan pada umumnya kurang mengakibatkan gejala mual.

5. Muntah anak-anak

Sering kali disebabkan oleh a.l. intoleransi atau alergi terhadap makanan, infeksi (saluran pencernaan, radang telinga tengah) cedera kepala. Di samping terapi kausal dan pemberian anti-emetika, juga penting rehidrasi oral (Oralit).

Antiemetikum domperidon sebaiknya tidak diberikan untuk menghindari efek samping ekstra-piramidal.

MONOGRAFI

1. Skopolamin: *hyoscine, Scopoderm TTS (transdermal)*

Alkaloid Belladonna ini digunakan sebagai spasmolitikum pada kejang-kejang saluran cerna dan urogenital, juga untuk premedikasi pada narkosa (lihat Bab 32, Kolinergika dan antikolinergika). Zat ini dianggap sebagai obat yang paling efektif untuk profilaksis dan penanganan **mabuk darat**. Sejak tahun 1960-an obat ini jarang digunakan lagi karena efek sampingnya. Sekitar tahun 1985, skopolamin telah dipasarkan kembali dalam bentuk ples-ter (*Scopoderm TTS*) yang mengandung 1,5 mg skopolamin. Lama kerjanya selama 3 hari.

Efek samping tersering adalah gejala antikolinergik umum: mulut kering, lebih jarang rasa kantuk, gangguan penglihatan, obstipasi dan iritasi kulit. Sampai 3 hari setelah penggunaan juga timbul mual dan muntah, nyeri kepala dan gangguan keseimbangan.

Dosis: 6 -15 jam sebelum berangkat ples-ter dilekatkan di belakang telinga (pada kulit tanpa rambut). Plester secara teratur

melepaskan $\pm 0,5$ mg obat selama 72 jam yang diserap baik oleh kulit. Karena pelepasan obat lambat, tidak akan terjadi efek-efek samping tersebut di atas. Bila perlu sesudah 3 hari dapat dilekatkan lagi 1 plester di belakang telinga lainnya.

2. Antihistaminika (lihat Bab 51, Anti-histaminika)

Obat ini terutama digunakan untuk mencegah dan mengobati mual dan muntah akibat mabuk darat, pada gangguan "tuh-jukeliling" (*vertigo*) dan pada kehamilan. Untuk jenis-jenis lain kurang efektif.

Penggunaan kombinasi dari beberapa antihistaminika tidak diperlukan karena tidak memberikan nilai tambah.

Siklizin dan dimenhidrinat diresorpsi baik, kerjanya cepat dan dapat bertahan 4-5 jam. Meklizin baru mulai bekerja setelah 1-2 jam, tetapi efeknya lebih lama, antara 12 dan 24 jam.

Efek sampingnya berupa perasaan mengantuk dan efek antikolinergik yang agak sering dilaporkan pada dimenhidrinat, jarang pada siklizin dan meklizine. Anak-anak di bawah usia 3 tahun sangat peka terhadap efek samping dimenhidrinat.

Dosis masing-masing obat adalah sebagai berikut:

- **siklizin** (*Marzin*): profilaksis 1-2 jam sebelum berangkat 50 mg, bila perlu diulang 5 jam kemudian.
- **meklizin** (*Suprimal*): profilaksis 1-2 jam sebelum berangkat 25-50 mg, bila perlu diulang setelah 12 jam.
- **dimenhidrinat** (*difenhidramin, Dramamine, Antimo*): profilaksis 1 jam sebelum berangkat 50-100 mg, bila perlu diulang 8 jam kemudian.
- **prometazin** (*Phenergan*): dewasa dan anak-anak >8 tahun: 25 mg 0,5-1 jam sebelum perjalanan, bila perlu diulang setelah 6-8 jam. Anak-anak 1-3 tahun 2,5 mg dan anak-anak 3-5 tahun 15 mg. Harus waspada terhadap prometazin yang bersifat sedasi kuat.
- *Mediamer-B₆*: pirathiazin theoklat + vit B6

3. Antipsikotika (lihat juga Bab 29).

Di samping kerja antipsikotiknya, sejumlah

neuroleptika juga berdaya anti-emetik, khususnya **derivat fenotiazin**, seperti *perfenazin, proklorperazin* dan *tietilperazin*, begitu pula **derivat butirofenon** (*haloperidol*). Pada proklorperazin dan terlebih pada tietilperazin, efek anti-emetisnya yang menonjol, sehingga digunakan khusus sebagai antiemetika pada kemo- dan radioterapi. Pada mabuk darat tidak efektif.

Efek samping yang terpenting adalah gejala ekstrapiramidal, efek antikolinergik dan sedasi, paling ringan pada tietilperazin.

Dosis masing-masing adalah sebagai berikut:

- **haloperidol** (*Haldol*): 2-3 x sehari 0,5-1 mg
- **perfenazin** (*Trilafon*): 3 x sehari 4-8 mg i.m. 5 mg
- **proklorperazin** (*Stemetil*): 2-4 x sehari 5-10 mg, rektal 1-2 x sehari 25 mg
- **tietilperazin** (*Torecan*): oral dan rektal 2-4 x sehari 6,5 mg, s.c./i.m. satu kali 6,5 mg

4. Metoklopramida: *Primperan, Opram, Vomitol*

Derivat aminoklorbenzamida ini (1964) berkhasiat anti-emetik kuat berdasarkan pertamanya **blokade reseptor dopamin** di CTZ. Di samping itu, zat ini juga **memperkuat pergerakan dan pengosongan lambung** (*propulsivum*). Efektif pada semua jenis muntah, termasuk akibat radio-/kemoterapi dan migrain; pada mabuk darat obat ini tidak ampuh. Lihat juga Bab 16, Obat-Obat lambung, Propulsiva.

Resorpsi dari usus cepat, mulai kerjanya dalam 20 menit, PP 20%, dan plasma- $t_{1/2}$ ± 4 jam. Ekskresi berlangsung 80% dalam keadaan utuh melalui urin.

Efek samping yang terpenting adalah sedasi dan gelisah karena metoklopramida dapat melintasi sawar (*barrier*) darah-otak. Efek samping lainnya berupa gangguan lambung-usus serta gangguan ekstrapiramidal, terutama pada anak-anak kecil. Gangguan ekstrapiramidal sering kali timbul pada usia di bawah 20 tahun, tetapi juga pada usia lebih lanjut dan terutama pada wanita, maka kelompok ini cenderung menggunakan domperidon.

Interaksi. Obat-Obat seperti digoksin, yang terutama diserap di lambung, dikurangi re-

sorpsinya bila diberikan bersamaan dengan metoklopramida. Resorpsi dari obat yang diserap di usus halus justru dapat dipercepat, a.l. alkohol, asetosal, diazepam dan levodopa.

Dosis: 3-4 x sehari 5-10 mg, anak-anak maks. 0,5 mg/kg/sehari. Rektal 2-3 x sehari 20 mg.

5. Domperidon: *Motilium*

Senyawa benzimidazolinon ini (1979) adalah *propulsivum* yang berkhasiat *menstimulasi peristaltik* dan pengosongan lambung. Di samping itu juga *berdaya anti emetik*. Digunakan pada refluks esofagitis dan pada mual dan muntah akibat kemoterapi dan pada migrain. Lihat juga Bab 16, Obat-Obat Lambung. Tidak melintasi sawar darah-otak dan jarang menimbulkan sedasi atau efek ekstrapiramidal.

Dosis: 3-4 x sehari 10-20 mg a.c.; anak-anak 3-4 x sehari 0,3 mg/kg; rektal anak-anak sampai 2 tahun 2-4 x sehari 10 mg; i.m./i.v. 0,1-0,2 mg per kg berat badan dengan maks. 1 mg/kg berat badan sehari. Lih. Bab 16, Domperidon dan QT interval.

6. Ondansetron: *Zofran, Dantroxal*

Senyawa karbazol ini (1990) adalah *antagonis reseptor serotonin-3* selektif (dari reseptor-5HT₃). Bekerja *anti-emetik kuat* dengan mementang refleks muntah dari usus halus dan stimulasi CTZ, yang keduanya diakibatkan oleh serotonin. Efeknya dapat diperkuat dengan pemberian dosis tunggal *deksametason* (20 mg per infus) sebelum kemoterapi dimulai.

Selain pada kemo- dan radioterapi juga sering diberikan untuk profilaksis setelah pembedahan ginekologi.

Resorpsi dari usus agak baik dengan BA rata-rata 75%, PP 73% dan plasma-t_{1/2} 3-5 jam. Sebagian besar zat ini dimetabolisasi di dalam hati dan metabolitnya diekskresi lewat feses dan urin.

Efek samping berupa nyeri kepala, obstipasi, rasa panas di muka (*flushes*) dan perut bagian atas, jarang sekali gangguan ekstra-piramidal dan reaksi hipersensitivitas.

Kehamilan dan laktasi. Menurut laporan terakhir ondansetron tidak berisiko terhadap abortus, kelainan kongenital, kelahiran prematur atau penyimpangan pertumbuhan anak.

1. NEJM, (2013; 368:814-23).
2. Maillette de Buy Wenniger; Ondansetron veilig bij zwangerschapsmisselijkheid; Ned Tijdschr Geneesk 2013;157:C1656

Selama menyusui tidak dianjurkan, karena zat ini masuk ke dalam air susu ibu.

Dosis: 1-2 jam sebelum menjalani kemoterapi 8 mg (garam HCl.2 aq), lalu tiap 12 jam 8 mg selama 5 hari. I.v. 4-8 mg (perlahan).

* **Granisetron** (*Kytril*) adalah derivat indazol (1991) dan juga antagonis reseptor-5HT₃ dengan khasiat anti-emetik kuat *long-acting*. Efektivitas, penggunaan dan efek samping sama dengan ondansetron. Antara kadar darah dan efek antiemetik tidak ada korelasi jelas.

Dosis: profilaksis 1 mg (garam HCl) dalam 1 jam sebelum kemoterapi dimulai, 12 jam kemudian 1 mg lagi.

* **Tropisetron** (*Navoban*) adalah juga derivat (1992) *long-acting* (t_{1/2} 8-45 jam) dengan khasiat dan penggunaan sama. Obat ini ternyata lebih efektif daripada kombinasi metoklopramida dengan deksametason.

Dosis: i.v. 5 mg (garam HCl) sebelum kemoterapi, disusul dengan oral 5 mg 1 jam sebelum makan pagi selama 5 hari.

OBAT-OBAT DIARE

Diare adalah keadaan buang-buang air dengan banyak cairan (mencret) dan merupakan gejala dari penyakit-penyakit tertentu atau gangguan lain, seperti diuraikan di bawah ini (Yun *diarrea* = mengalir melalui).

Kasus ini banyak terdapat di negara-negara berkembang dengan standar hidup yang rendah, di mana dehidrasi akibat diare merupakan salah satu penyebab kematian penting pada anak-anak.

FISIOLOGI

Dalam lambung makanan dicerna menjadi "bubur" (*chymus*), kemudian diteruskan ke **usus halus** untuk diuraikan lebih lanjut oleh enzim-enzim pencernaan. Setelah zat-zat gizi diresorpsi oleh *villi* ke dalam darah, sisa *chymus* yang terdiri dari 90% air dan sisa makanan yang sukar dicernakan, diteruskan ke **usus besar** (*colon*). Bakteri-bakteri yang biasanya selalu berada di sini (*flora*) mencernakan lagi sisa-sisa (serat-serat) tersebut, sehingga sebagian besar daripadanya dapat diserap lagi selama perjalanan melalui usus besar. Air juga diresorpsi kembali, sehingga lambat laun isi usus menjadi lebih padat dan dikeluarkan dari tubuh sebagai tinja.

Penyebab diare

Pada diare terdapat gangguan dari resorpsi, sedangkan sekresi getah lambung-usus dan motilitas usus meningkat.

Menurut teori klasik diare disebabkan oleh meningkatnya peristaltik usus sehingga **pe-lintasan chymus** sangat dipercepat dan masih mengandung banyak air pada saat meninggalkan tubuh sebagai tinja. Penelitian dalam tahun-tahun terakhir menunjukkan

bahwa penyebab utamanya adalah **bertumpuknya cairan di usus** akibat terganggunya resorpsi air atau/dan terjadinya hipersekresi. Pada keadaan normal proses resorpsi dan sekresi air dan elektrolit-elektrolit berlangsung pada waktu yang sama di sel-sel epitel mukosa. Proses ini diatur oleh beberapa hormon, yaitu resorpsi oleh **enkefalin** (morfin endogen, lihat Bab 22, Analgetika Narkotika) sedangkan sekresi diatur oleh **prostaglandin** dan **neurohormon V.I.P.** (*Vasoactive Intestinal Peptide*). Biasanya resorpsi melebihi sekresi, tetapi karena sesuatu sebab sekresi menjadi lebih besar daripada resorpsi maka terjadilah diare. Keadaan ini sering kali terjadi pada **gastroenteritis** (radang lambung-usus) yang disebabkan oleh virus, kuman dan toksinnya.

Di samping masalah resorpsi, diare juga dapat disebabkan oleh perubahan pergerakan (*motilitas*) usus, atau kombinasi dari keduanya.

Penggolongan mekanisme diare

Terdapat 4 kelompok sebagai berikut.

- diare osmotik: isi usus yang hipertonik menyebabkan air ditarik ke rongga usus;
- diare sekretik: sekresi air dan elektrolit di usus (oleh toksin kuman);
- diare yang disebabkan oleh gangguan motilitas usus yang disertai peningkatan kontraksi otot;
- diare yang disebabkan oleh peradangan mukosa usus yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas (mis. *colitis ulcerosa*).

Jenis-jenisnya

Berdasarkan penyebabnya dapat dibedakan beberapa jenis gastroenteritis dan diare sebagai berikut:

- a.- **diare akibat virus**, misalnya 'influenza perut' dan 'travellers diarrhoea' yang disebabkan antara lain oleh *rotavirus* dan *adenovirus*. Virus melekat pada sel-sel mukosa usus yang menjadi rusak sehingga kapasitas resorpsi menurun dan sekresi air dan elektrolit memegang peranan. Diare yang terjadi bertahan terus sampai beberapa hari sesudah virus lenyap dengan sendirinya, biasanya dalam 3-6 hari. Menurut taksiran 90% dari semua diare wisatawan disebabkan oleh virus atau kuman *E. coli spec.* (tak ganas) dari makanan. Penyebab lain adalah perubahan pola makan dan psikologis (stres, kekhawatiran).
- b.- **diare bakterial invasif** (*bersifat menyerbu*) agak sering terjadi, tetapi mulai berkurang berhubung semakin meningkatnya kesadaran mengenai hygiene dari masyarakat. Kuman pada keadaan tertentu menjadi *invasif* dan menyerbu ke dalam mukosa, di mana terjadi perbanyakan diri sambil membentuk toksin. **Enterotoksin** ini dapat diresorpsi ke dalam darah dan menimbulkan gejala hebat, seperti demam tinggi, nyeri kepala dan kejang-kejang. Selain itu mukosa usus yang telah dirusak mengakibatkan mencret berdarah dan berlendir. Penyebab terkenal dari pembentuk enterotoksin adalah bakteri *E. coli spec.*, *Shigella*, *Salmonella* dan *Campylobacter*. Diare ini bersifat "*self-limiting*", artinya akan sembuh dengan sendirinya dalam ± 5 hari tanpa pengobatan, setelah sel-sel yang rusak diganti dengan sel-sel mukosa baru.
- c. **diare parasiter** akibat protozoa seperti *Entamoeba histolytica* dan *Giardia lamblia*, yang terutama terjadi di daerah (sub) tropis. Yang pertama juga membentuk enterotoksin. Diare akibat parasit ini biasanya bercirikan mencret cairan yang intermiten dan bertahan lebih lama dari satu minggu. Gejala lainnya dapat berupa nyeri perut, demam, anoreksia, muntah-muntah dan rasa letih umum (*malaise*). Untuk amebiasis, lihat Bab 12, Obat-Obat Amebiasis.
- d. **akibat penyakit**, misalnya *colitis ulcerosa*, *penyakit Crohn*, *Irritable Bowel Syndrome (IBS)*, *kanker kolon* dan infeksi-HIV. Juga akibat gangguan-gangguan seperti **alergi** terhadap makanan/minuman, protein susu sapi dan gluten (*coeliakie*) serta **intoleransi** untuk laktosa karena defisiensi enzim laktase.
- e. **akibat obat**, yaitu digoksin, kinidin, garam Mg dan garam litium, sorbitol, beta-blocker, perintang ACE, reserpin, sitostatika dan antibiotik berspektrum luas (ampisilin, amoksisilin, sefalosporin, klindamisin, tetrasiklin). Semua obat ini dapat menimbulkan diare "baik" tanpa kejang perut dan perdarahan. Adakalanya juga akibat penyalahgunaan laksansia dan penyinaran dengan sinar-X (radioterapi).
- f. **akibat keracunan makanan** sering terjadi, misalnya pada waktu perhelatan anak-anak sekolah atau karyawan perusahaan dan biasanya disertai pula dengan muntah-muntah. Keracunan makanan didefinisikan sebagai penyakit yang bersifat infeksi atau toksik dan diperkirakan atau disebabkan oleh mengonsumsi makanan atau minuman yang tercemar. Penyebab utamanya adalah tidak memadainya kebersihan pada waktu pengolahan, penyimpanan dan distribusi makanan/minuman dengan akibat pencemaran meluas. Kuman-kuman Gram-negatif yang biasanya menyebabkan keracunan makanan dengan toksinnya adalah seperti yang tercantum dalam tabel berikut ini.

Dehidrasi

Pada diare hebat yang sering kali disertai muntah-muntah, tubuh kehilangan banyak air dengan garam-garamnya, terutama natrium dan kalium. Hal ini mengakibatkan tubuh kekeringan (*dehidrasi*), kekurangan kalium (*hipokaliemia*) dan adakalanya *acidosis* (darah menjadi asam). yang tidak jarang berakhir dengan *shock* dan kematian. Bahaya ini sangat besar khususnya bagi bayi dan

Tabel 18-1: Kuman-kuman penyebab keracunan makanan

| Kuman | Sumber | Masa inkubasi | Gejala | Pemulihan (recovery) |
|---------------------|--------------------------|---------------|------------------------------------|----------------------|
| Bacillus cereus | makanan | 1-6 jam | muntaber, dehidrasi | cepat |
| Clostrid. perfring. | makanan | 8-22 jam | diare, nyeri, kejang | 2-3 hari |
| E.coli | daging sapi, susu | 12-48 jam | diare darah | 10-12 hari |
| Campylob. jejuni | daging sapi/unggas, susu | 48-96 jam | diare dg darah, demam, nyeri perut | 3-5 hari |
| Clostrid. botulin. | makanan dl kaleng/botol | 18-24 jam | diare dan gangguan saraf | 10-14 hari |
| Salmon. | daging sapi/unggas, susu | 12-48 jam | muntaber, demam | 3-6 hari sp 2 minggu |
| Shigella. | makanan/air | 24-48 jam | diare dg darah | 7-10 hari |
| Staphyl. aur. | makanan/air | 2-4 jam | muntaber, dehidrasi | kurang dari 24 jam |

| Sumber | Gejala |
|--------------------|---------------------------|
| Ikan tuna, makerel | keracunan ikan (histamin) |
| Ikan snapper | diare, paresthesia |
| Shellfish | toksik bagi saraf |
| Jamur | macam-macam |

Tabel 18-2: Racun organik penyebab keracunan makanan

anak-anak karena organismenya memiliki cadangan *cairan intra-sel* yang hanya kecil sedangkan *cairan ekstra-selnya* lebih mudah dilepaskan dibanding tubuh orang dewasa.

Gejala pertama dari dehidrasi adalah perasaan haus, mulut dan bibir kering, kulit menjadi keriput (hilang *kenyalannya*), berkurangnya air seni dan menurunnya berat badan, gelisah, asidosis, hipokalemia dan kolaps. Kekurangan kalium terutama memengaruhi *sistem neuromuskuler* dengan gejala mengantuk (*letargi*), lemah otot dan sesak napas (*dyspnoea*).

Pencegahan, tindakan umum

Pencegahan diare pada dasarnya harus ditujukan pada tindakan hygiene yang cermat mengenai **kebersihan**, khususnya *cuci tangan dengan bersih* sebelum makan atau mengolah makanan. Begitu pula dengan *alat-alat dapur*

(talenan, handuk) dan *bahan-bahan makanan*, misalnya sayuran/lalap supaya dicuci dengan baik. Daging/ikan, bistik/barbecue hendaknya dimasak sampai matang dan hidangan perlu disimpan tertutup (lalat!) serta pada suhu rendah (lemari es, di bawah 7°C) untuk mencegah tumbuhnya kuman. **Air minum** di lokasi yang meragukan penting sekali untuk dimasak terlebih dahulu.

* **Diare wisatawan** (*travellers' diarrhoea*), Masalah medis yang paling sering (insidensi $\pm 30\%$) dijumpai oleh wisatawan ke daerah tropik adalah diare untuk jangka waktu singkat atau lebih lama.¹⁶ Biasanya disebabkan oleh infeksi (a.l. oleh sejenis *E. coli* atau *giardiasis*) dari makanan atau minuman dan terutama menyerang anak-anak.

Diare jenis ini pada dasarnya dapat dicegah dengan tindakan-tindakan preventif yang sama. Semboyan untuk wisatawan ke negara-negara berkembang harus berbunyi: "*Boil it, cook it, peel it or forget it*". Jadi, segala sesuatu yang tidak dimasak (air minum, makanan) atau dikupas (buah-buahan) janganlah dimakan!

Pada umumnya gangguan ini tidak serius dan akan sembuh dengan spontan (2-5 hari; self-limiting). Bila juga timbul demam perlu diobati dengan antibiotika (mis. siprofloksasin, kotrimoksazol), untuk meri-

ngankan gejala dan mempercepat penyembuhan. Bila tidak terdapat penyebab-penyebab infeksi lainnya (lih. di atas), gangguan ini mungkin disebabkan oleh gangguan yang disebut "tropical sprue." Penyakit diare kronis ini didefinisikan sebagai gangguan yang diperoleh di daerah tropik (khususnya Asia) tanpa diketahui dengan jelas penyebabnya.¹⁹

Gejalanya adalah kejang-kejang perut dan diare, kadangkala dengan demam dan malaise, malabsorpsi dan timbulnya kelainan-kelainan mukosa selaput lendir usus halus yang mengakibatkan berbagai kekurangan seperti defisiensi vitamin B₁₂ dan asam folat. Akibat selanjutnya adalah turunnya berat badan, timbulnya *glossitis* (radang lidah), *stomatitis aphthosa* (radang seriawan rongga mulut) dan anemi. Pengobatannya terdiri dari pemberian vitamin B₁₂, asam folat dan sediaan besi, juga antibiotik.

* **Profilaksis.** Pencegahan dengan *antibiotika* pada prinsipnya tidak dianjurkan berhubung risiko terjadinya resistensi. Pengecualian adalah bagi wisatawan-wisatawan di daerah berisiko infeksi tinggi, di mana makanan dan minuman yang "aman" tidak terjamin, juga bagi lansia atau orang yang kekurangan produksi asam lambung serta pasien jantung, bronchitis dan penyakit berisiko tinggi lainnya. Obat yang layak digunakan adalah **doksisisiklin 100 mg**, yang harus diminum setiap hari selama berada di daerah rawan.

Vaksinasi dapat dilakukan untuk **tifus** dengan vaksin oral (*Vivotif*, yang mengandung basil hidup yang tidak patogen lagi dan memberikan imunitas selama minimal 3 tahun) atau parenteral (*Typhim Vi*, dari basil mati). Untuk **kolera** tidak dianjurkan (lagi) karena menghasilkan imunitas ringan pada hanya 50% dari orang yang disuntik, lagi pula efektivitasnya sangat singkat. Hal yang sama berlaku bagi vaksin **disentri**. Lihat juga Bab 50, Sera dan Vaksin.

Pengobatan

Rehidrasi oral. Setiap tahun lebih kurang 5 juta anak-anak di bawah usia 5 tahun meninggal akibat diare, ± 65% di antaranya karena dehidrasi, terutama di negara-negara dengan

iklim panas. Oleh karena itu penting sekali untuk pertama-tama melakukan tindakan untuk mencegah atau mengatasi keadaan dehidrasi dan kehilangan garam, terutama pada bayi dan anak-anak (sampai usia lebih kurang 3 tahun) dan lansia (di atas 65 tahun). Untuk tujuan ini WHO menganjurkan **ORS** (= *oral rehydration solution*) yang berfungsi mengatasi kehilangan cairan dan elektrolit pada diare akut.

* **Garam rehidrasi oral.** **ORS** adalah suatu larutan dari campuran NaCl 3,5 g, KCl 1,5 g, Na-trisitat 2,5 g dan glukosa 20 g dalam 1 liter air matang (*Oralit*). Dasar ilmiah dari penggunaan ORS ini adalah penemuan ± 25 tahun lalu bahwa **glukosa** menstimulasi secara aktif transpor Na dan air melalui dinding usus. Dengan demikian resorpsi air dalam usus halus meningkat dengan 25 kali (*Sladen & Dawson*). Begitu pula bahan gizi lainnya (*asam amino, peptida*) memperlancar penyerapan air.

* **ORS beras.** Beberapa tahun lalu telah ditemukan bahwa **tepung beras** (atau tepung jagung, sorghum dan kentang) sebagai pengganti glukosa dalam campuran ORS memberikan beberapa keuntungan penting. Dalam usus tepung beras yang terutama berisi *pati* dicernakan dan menghasilkan dua kali lebih banyak *glukosa* daripada dalam ORS biasa.

Efeknya ialah bertambahnya penyerapan (kembali) air dan elektrolit. Mungkin *asam amino* dari protein beras memegang peranan aditif pada resorpsi Na dan air tersebut. Karena *osmolaritasnya* lebih rendah (*hipotonis*) daripada darah (masing-masing 220 dan 290 mmol/l), maka air dari ORS akan diabsorpsi dengan pesat sampai osmolaritas cairan usus sama dengan darah. Hal ini tidak terjadi dengan ORS biasa yang bersifat *hipertonis* ringan (331 mmol/l). Selain itu rasanya lebih enak dan kerjanya lebih cepat, **ORS-beras juga mengurangi kuantitas tinja dan lamanya fase diare dengan rata-rata 20%**, pada kolera malah sampai 30% lebih.

Kendala ORS beras adalah bahwa larutan ini harus dimasak (lebih kurang 7-10 menit)

yang membutuhkan waktu dan biaya lagi. Stabilitasnya juga terbatas berhubung kemungkinan timbulnya fermentasi dan kontaminasi kuman setelah 12-24 jam, terutama di daerah tropik. Lagipula anak-anak di bawah usia 3 bulan tidak dapat mencernakan pati beras dengan sempurna karena pankreasnya belum membentuk cukup enzim amilase. Namun berkat khasiat baik tersebut di atas, ORS beras dapat dianggap sebagai **obat diare efektif** yang berdaya mencegah memburuknya diare dan kematian.

Pembuatan sendiri. Dalam keadaan darurat **ORS beras** dapat dibuat sendiri dengan bahan-bahan yang ada di setiap rumah tangga. Tepung beras 50 g dimasak dengan lebih kurang satu liter air selama 7-10 menit, kemudian disaring, larutkan garam dapur 3,5 gram (= lebih kurang 1 sendok teh rata) dan tambahkan air matang lagi sampai volume 1 liter tepat. KCl dan sitrat dalam hal ini jauh kurang penting daripada garam dan pati yang esensial bagi penyerapan air. Kemungkinan lain yang dilaporkan sama efektifnya adalah larutan garam dapur 3,5 g dengan gula putih 20 g (= ± 1 sendok makan muncung) dalam 1 liter air matang.

Pentakaran ORS beras. Dosis untuk orang dewasa pada dehidrasi ringan adalah 50 ml/kg berat badan dalam 4 jam pertama, kemudian untuk pemeliharaan 100 ml/kg setiap hari *sampai diare berhenti*. Pada kasus dehidrasi lebih berat: 100 ml/kg dalam 4 jam pertama, disusul dengan 10-15 ml/kg tiap jam. Untuk anak-anak 20 ml/kg dalam 4 jam pertama dan seterusnya 10 ml/kg tiap jam hingga total mencapai 200 ml/kg sehari. Rehidrasi lengkap baru tercapai bila pasien mulai berkemih normal kembali.

Pada anak-anak larutan ORS sebaiknya diberikan sendok demi sendok (teh) sepanjang hari untuk mencegah mual dan muntah. Air susu ibu biasanya tidak memperburuk diare dan dapat diberikan bersamaan dengan ORS. Pasien dengan dehidrasi berat yang disertai muntah-muntah hebat perlu diberikan larutan elektrolit secara intravena (*larutan laktat Ringer, WHO*).

| susunan | ORS-WHO per liter | ORS-beras per liter |
|--------------------|----------------------|------------------------|
| NaCl | 3,5 g | 3,5 g |
| KCl | 1,5 g | 1,5 g |
| Na-trisitrat | 2,5 g | 2,5 g |
| Glukosa | 20 g | - |
| Tepung beras | - | 50 g |
| <i>Osmolaritas</i> | 331 mmol/l | 220 mmol/l |

Tabel 18-3: Susunan larutan ORS

Tindakan umum

Untuk mencegah terbukanya luka pada usus dan perdarahan, sebaiknya pasien diare harus istirahat lengkap (*bedrest*). Perlu pula dilakukan diet dengan bahan makanan yang tidak merangsang dan mudah dicerna. Diet yang baik adalah sebagai berikut: *pada hari pertama* bubur encer dengan beberapa tetes kecap dan minuman air teh agak pekat, *pada hari 2-5* nasi tim dengan kaldu ayam, sayur yang dihaluskan, garam dan beberapa tetes kecap. Menurut laporan diet ini dapat mempercepat penyembuhan diare.

Penanganan

Diare akut merupakan mekanisme pelindungan alamiah dari tubuh untuk mengeluarkan zat-zat yang merugikan dari saluran pencernaan dan kebanyakan berlangsung selewat (maksimal 1-2 minggu). Bila gejala ini disertai demam dan/atau darah dalam feses janganlah ditangani dengan obat diare.

Pada umumnya diare akut disebabkan oleh infeksi virus atau kuman, atau dapat pula akibat efek samping obat atau gejala dari gangguan saluran cerna (perubahan pola makan) dan bisa juga disebabkan oleh aktivitas fisik berlebihan. Umumnya gangguan ini bersifat *self-limiting* dan bila tanpa komplikasi tidak perlu ditangani dengan obat, kecuali *rehidrasi oral* bila ada bahaya dehidrasi. Hanya pada bentuk diare bakteriil yang sangat serius perlu dilakukan terapi dengan **antibiotik**. Pilihan utama adalah *amoksisilin*, *kotrimoksazol* dan senyawa *fluorkinolon*. **Loperamida** banyak digunakan untuk mengurangi frekuensi defekasi pada diare viral dan akut tanpa demam atau tanpa darah dalam tinja.

Diare akut pada balita selain dapat disebabkan oleh *gastro-enteritis*, dapat pula diakibatkan oleh infeksi non-enteral, misalnya infeksi telinga tengah (*otitis media*) atau meningitis. Bisa juga disebabkan oleh penggunaan antibiotika.

Diare kronis. Diare yang bertahan lebih dari 2 minggu (terus-menerus atau berselang-seling) umumnya disebut kronis dan harus selalu diselidiki penyebabnya a.l. melalui *sigmoidoscopy* dan biopsi rektal karena kemungkinan adanya tumor di usus besar atau penyakit usus beradang kronis (*Crohn, colitis ulcerosa*). Penyebab lain adalah intoleransi laktosa, radioterapi, penyakit infeksi, insufisiensi pankreas (diare lemak), *Irritable Bowel syndrome (IBS)* dan penggunaan laktasia yang berkelanjutan.

Untuk diare kronis ringan tanpa infeksi atau peradangan usus yang parah, dapat digunakan loperamida, terkecuali bila terdapat infeksi oleh mikroba invasif atau peradangan usus parah (darah dalam feses, demam).

Diare kronis pada anak-anak dapat pula diakibatkan oleh intoleransi atau alergi terhadap bahan makanan (misalnya susu sapi, gluten), *cystic fibrosis* dan IBS.

Diare pada bayi dan anak-anak kecil pada umumnya tidak ditangani dengan obat, tetapi yang utama adalah pemberian cairan dan elektrolit disertai diet.

Obat-obat diare

Diare viral dan diare akibat enterotoksin pada hakikatnya sembuh dengan sendirinya sesudah lebih kurang 5 hari, setelah sel-sel epitel mukosa yang rusak diganti oleh sel-sel baru. Maka pada dasarnya tidak perlu diberikan obat, hanya bila mencretnya hebat dapat digunakan obat (simtomatik) untuk mengurangnya, misalnya dengan **asam samak** (*tannalbin*), **aluminiumhidroksida** dan **karbo adsorbens** (arang halus yang sudah diaktifkan). Zat-zat yang menekan peristaltik sebetulnya tidak begitu layak untuk digunakan karena pada waktu diare pergerakan usus sudah banyak berkurang, lagi pula virus dan toksin perlu dikeluarkan secepat mungkin dari tubuh. Dari zat-zat ini

mungkin **loperamida** adalah pengecualian karena *berfungsi menormalisasi keseimbangan resorpsi-sekresi* dari sel-sel mukosa. Antibiotik pada diare jenis ini tidak berguna, karena tidak mempercepat sembuhnya penyakit.

Hanya **pada infeksi oleh bakteri invasif** perlu diberikan suatu obat kemoterapeutik yang bersifat mempenetrasi baik ke dalam jaringan, seperti **amoksisiklin, tetrasiklin** dan **sulfa usus**. Obat-obat ini sebaiknya jangan diberikan lebih dari 7-10 hari, kecuali bila setelah sembuh diarenya, pasien masih tetap mengeluarkan bakteri dalam tinja. **Pembawa basil** demikian perlu terus diobati hingga tinjanya bebas kuman pada dua penelitian berturut-turut, terutama bilamana yang bersangkutan bekerja di rumah makan, industri bahan makanan atau sebagai tukang daging! Zat pencahar **laktulosa** dapat mempersingkat jangka waktu "membawa" basil dengan beberapa minggu.

Kontra-indikasi

Penekanan diare dapat merugikan penderita bila diare disebabkan oleh zat beracun karena penghambatan pengeluaran zat tersebut dapat memperparah penyakit.

Penggolongan

Kelompok obat yang sering kali digunakan pada diare adalah:

1. **kemoterapeutika** untuk terapi kausal, yaitu memberantas bakteri penyebab diare, seperti antibiotika, sulfonamida dan senyawa kinolon.
2. **obstipansia** untuk terapi simtomatis, yang dapat menghentikan diare dengan beberapa cara, yaitu:
 - a. *zat-zat penekan peristaltik* sehingga memberikan lebih banyak waktu untuk resorpsi air dan elektrolit oleh mukosa usus, yaitu *candu dan alkaloidanya*, derivat petidin (*loperamida*) dan antikolinergika (*atropin, ekstrak belladonna*).
 - b. *adstringensia*, yang menciutkan selaput lendir usus, misalnya *asam samak (tanin)* dan *tannalbumin, garam-garam bismut dan aluminium*.

c. *adsorbensia*, misalnya *karbo adsorbens* yang pada permukaannya dapat menyerap (adsorpsi) zat-zat beracun yang dihasilkan oleh bakteri atau yang adakalanya berasal dari makanan (udang, ikan). Termasuk di sini adalah juga *mucilagines*, zat-zat lendir yang menutupi selaput lendir usus dan luka-lukanya dengan suatu lapisan pelindung, misalnya *kaolin*, *pektin* (suatu karbohidrat yang terdapat a.l. dalam buah apel) dan *garam-garam bismut serta aluminium*.

3. spasmolitika, yaitu zat-zat yang dapat melepaskan kejang-kejang otot yang sering kali mengakibatkan nyeri perut pada diare, a.l. *papaverin*.

Di bawah ini akan dibicarakan obat-obat khusus untuk mengobati penyakit infeksi usus terpenting yang sering kali menyebabkan diare, yaitu *obat kolera*, *disentri basiler*, *tifus*, *paratifus* dan *campylobacteriosis*. Begitu pula pengobatan dari *infeksi protozoa* penting, yaitu *Giardiasis*.

Pengobatan *disentri amuba* telah dibicarakan tersendiri dalam Bab 12, Obat-Obat Amebiasis. Selanjutnya akan dibahas obat-obat untuk menghentikan diare secara simptomatis (*obstipansia*).

1. Obat kolera

Kolera (*Yun. chole=empedu dan rhein= mengalir*) disebabkan oleh basil Gram-negatif *Vibrio cholerae*, yang berbentuk koma dan bergerak dengan benang cambuk (*flagellat*). Biotipe *El Tor* (= suatu tempat karantina di Saudi Arabia) telah mendesak suku klasik (*asiaticae*) sebagai penyebab utama dari epidemi kolera. Sebabnya ialah karena *El Tor* lebih ulet, sedangkan infeksiusnya sering berlangsung tak kentara berhubung gejalanya lebih lunak. Infeksi terutama terjadi melalui air yang terkontaminasi dengan tinja, terutama pada orang yang produksi asam lambungnya terganggu (lihat Seksi III, Obat-Obat Gangguan Saluran Cerna). Masa inkubasinya beberapa jam sampai 6 hari.

Gejalanya sering kali demikian ringan dan umum sehingga tidak dapat dibedakan

dari infeksi lainnya. Yang khas adalah *diare 'air beras'* (*ricewater stool*; adanya jonjot-jonjot lendir yang mengambang dalam feses cair), yang disertai muntah-muntah hebat. Bila tidak diobati akan timbul apati, gangguan sirkulasi (kulit dingin dan lengket, tachycardia, hipotensi dan *cyanosis*), juga dehidrasi (pengeluaran kemih berkurang, kulit hilang kelenturannya) dan kejang-kejang otot (hebat). Akhirnya terjadi gagal ginjal fatal.

Pengobatan. Rehidrasi pada kolera sangat penting. Karena tubuh kehilangan banyak cairan, maka pasien harus selalu diberi larutan ORS (-beras) sampai diare berhenti. Dengan rehidrasi layak angka kematian kini sudah menurun sampai 1%. **Antibiotik** sangat efektif untuk memusnahkan kuman, mengurangi diare dan mempersingkat lamanya keluhan. Yang dapat digunakan adalah **tetrasiklin** 4 dd 250 mg atau **doksisisiklin** 2 dd 100 mg selama 3 hari. *Sebagai profilaksis* dapat pula digunakan tetrasiklin 2 dd 500 mg selama 3 hari, sedangkan **vaksin kolera** tidak dianjurkan karena kurang efektif.

2. Obat disentri basiler

Disentri basiler atau **shigellosis** (*enteritis Shigella*) adalah penyakit infeksi usus yang diakibatkan oleh beberapa jenis basil Gram-negatif dari genus *Shigella* (*Yun. dys* = buruk, dikacau; *enteron* = usus; *-itis* = radang). Penyebaran diperlancar karena banyak infeksi sering berlangsung ringan dan tak kentara, lagi pula sesudahnya pasien menjadi *pembawa-basil* untuk jangka waktu lama dan tetap mengekskresi kuman. Masa inkubasinya 1-7 hari.

Gejalanya adalah demam sampai 39-40° C, menggigil, radang mukosa, terutama dari usus besar, dengan kejang-kejang dan nyeri perut, mulas hajat (*tenesmus*) serta diare berlendir dengan darah.

Terapi. Kebanyakan disentri bersifat *self-limiting* dan sembuh dengan sendirinya sesudah 2-7 hari. Pada anak-anak di bawah usia 2 tahun dan lansia infeksi dapat berakhir fatal bila terjadi dehidrasi. Tanpa pengobatan infeksi tidak jarang kambuh lagi (pada ± 10% dari penderita). Obat yang digunakan adalah **tetrasiklin** 4 dd 250 mg, **kotrimoksazol** 2

dd 960 mg atau **siprofloksazin** 2 dd 500 mg, semuanya selama 3-5 hari.

3. Obat tifus

Tifus perut (*Typhus abdominalis*, 'typhoid fever') disebabkan oleh a.l. *Salmonella typhi*, yang sering kali ditularkan pada manusia oleh basil ternak (telur itik). Tifus sebetulnya termasuk dalam golongan penyakit demam berhubung adanya beberapa gejala, seperti demam tinggi (dengan *bradycardia*) dan kepala sangat nyeri. Tetapi penyakit ini dibicarakan juga di sini karena infeksi pertama terjadi di usus. Kuman-kuman memperbanyak diri di situ, lalu menyebar melalui limfe dan darah ke sirkulasi besar dan hati. Melalui saluran empedu basil tiba lagi dalam usus, dengan demikian infeksi dipertahankan. Diagnosis dilakukan melalui persemiaan darah.

Gejalanya dapat sangat bervariasi. Semula terjadi demam dengan kenaikan suhu secara bertahap dalam tiga hari pertama, nyeri kepala terus-menerus yang menghebat, perut kembung dan nyeri, anoreksia, mual dan obstipasi. Kemudian sering kali disusul dengan diare sangat cair, juga bronchitis, perdarahan hidung, apati dan gejala psikis. Komplikasi berbahaya dapat terjadi, misalnya perdarahan usus dan perforasi usus akibat peritonitis.

Terapi. Sebagai pilihan pertama digunakan **kotrimoksazol** 2 dd 3 tablet (1440 mg), pilihan kedua adalah **amoksisilin** 6 dd 1 g selama 2 minggu, juga **kloramfenikol** 4 dd 750 mg sampai demam hilang, lalu 4 dd 500 mg, total juga 2 minggu. Pada kasus yang parah dengan shock dan kegelisahan dianjurkan penambahan **prednisolon** untuk membantu turunnya demam lebih cepat serta memberikan perasaan segar dan sembuh pada pasien. Pemberian ini maksimal selama 3 hari agar jangan memperbesar risiko perdarahan usus. Pada obstipasi tidak boleh diberikan **laksansia** berhubung bahaya perforasi dan perdarahan.

* **Pembawa-basil.** Meskipun semua gejala infeksi sudah lenyap, namun pasien baru dinyatakan sembuh tuntas bila selama tiga minggu tinjanya bebas basil. Bila sesudah

enam bulan tinja masih tetap positif, pasien dianggap sebagai pembawa basil kronis. Orang demikian tidak boleh bekerja di dapur maupun industri makanan. Menurut laporan pengobatan dengan jangka waktu yang cukup lama dengan **kotrimoksazol** atau **siprofloksasin** adalah efektif untuk membuat penderita bebas basil.

* **Paratifus** (*salmonellosis*). Paratifus adalah nama kuno untuk suatu bentuk **gastro-enteritis** akibat infeksi dengan salah satu dari ratusan jenis *Salmonella* lain, a.l.

S. paratyphi B. Bersifat kurang ganas dari tifus (yang pada hakikatnya merupakan peracunan darah masal dengan *Salmonella*), tetapi jauh lebih sering terjadi, ± 80% dari semua infeksi *Salmonella*. Penularan terjadi lewat makanan yang terinfeksi seperti daging, makanan hewani lainnya atau oleh orang pembawa basil. Masa inkubasinya 8-48 jam. Perbanyakannya juga terjadi dalam usus dengan siklus enterohepatik.

Gejala akibat radang mukosa usus yang dimulai akut dengan muntah, nyeri perut mirip kolik, diare dan jarang demam. Biasanya penyakit ini sembuh dengan spontan (*self-limiting*) sesudah 2-5 hari, jarang diare dan demam ringan yang bertahan sampai dua minggu.

Terapi cukup dengan pantangan makan dan hanya minum teh (atau **ORS** pada bayi dan lansia), pada diare hebat dapat diberikan **loperamida**. Pada kasus parah perlu diberikan **antibiotik**: *kotrimoksazol*, *amoksisilin* atau *kloramfenikol*, lihat di atas.

4. Obat infeksi campylobacter

Campylobacter jejuni adalah kuman Gram-negatif yang ditemukan di Inggris pada tahun 1976 dan khusus ditularkan melalui daging (ayam, kalkun) yang tidak dimasak cukup matang. Di negara-negara Barat infeksi ini terjadi tiga kali lebih sering daripada salmonellosis. Di negara-negara berkembang anak-anak kecil sering kali merupakan pembawa kuman asimtomatik. Masa inkubasinya 1-7 hari.

Gejalanya lebih hebat daripada infeksi *Salmonella* dan berupa demam tinggi, nyeri

kepala dan perut, diare berkolik dengan sering kali terdapat darah dalam tinja. Khususnya anak-anak kecil dan lansia peka terhadap basil ini.

Pengobatan. Campylobacteriosis juga bersifat "self-limiting" dan sembuh sendiri dalam 5-7 hari. Maka pengobatannya hanya simtomatis dengan **tanin/tannalbumin** atau **adsorbensia**. Sebaiknya jangan menggunakan **loperamida**. Hanya pada kasus yang parah atau yang berlangsung lama, ataupun pada anak-anak kecil sekali dan orang-orang yang sangat tua dapat diberikan **antibiotik**. Pilihan pertama adalah **eritromisin** 2 dd 500 mg, pilihan kedua **doksisisiklin** 2 dd 100 mg atau **kotrimoksazol** 2 dd 960 mg selama 6-10 hari.

Setelah gejala infeksi sembuh, ekskresi basil dalam tinja masih bisa berlangsung terus selama tiga minggu sampai tiga bulan.

5. Obat infeksi protozoa

Giardiasis

Giardia lamblia adalah protozoa dari kelompok *Flagellata* (memiliki benang-cambuk) seperti penyebab infeksi vaginal *Trichomonas*, penyebab penyakit tidur *Trypanosoma* dan *Leishmania* (*Kala-azar*). Paling sering menimbulkan infeksi di daerah tropik, terutama pada anak-anak melalui makanan dan tangan yang kotor. Berhubungan dengan berkembangnya kepariwisataan dan transmigrasi global dari banyak orang Asia-Afrika, kini di banyak negara Barat juga sudah sering terdapat penyakit ini dan di beberapa negara bahkan sudah menjadi endemis, a.l. di negeri Belanda. Penyakit ini merupakan penyebab penting dari '*traveller's diarrhoea*'. Di AS binatang liar *beaver* adalah pembawa kista (*cyste*) dari *Giardia*.

Seperti juga *Entamoeba histolytica*, parasit ini terdapat dalam bentuk-bentuk *trofozoit* dan *kista*. Penyebaran terjadi melalui kista, yang dapat dideteksi dalam tinja dengan cara pewarnaan khusus. Dalam usus halus protozoa memperbanyak diri dan dapat bermukim di lokasi ini tanpa menimbulkan gejala. Akhirnya jonjot-jonjot mukosa usus (*villi*) dirusak olehnya dengan berakibat *diare* dan *malabsorpsi*, yaitu terganggunya pencernaan dan penyerapan bahan-bahan gizi.

Gejala-gejala lain adalah anoreksia, nyeri perut dengan banyak gas, perasaan seperti terserang flu dengan lemah/nyeri otot dan keluhan kelenjar limfe. Pada fase lanjut timbul *keletihan kronis* dan *menurunnya berat badan*, sedangkan pertumbuhan anak-anak dapat terhambat.

Terapi. Paling efektif adalah **mepakrin** 3 dd 100 mg selama 5 hari, sebagai alternatif juga dapat digunakan **metronidazol** (*Flagyl*) 1 dd 2 g selama 3 hari berturut-turut atau dosis tunggal **tinidazol** (*Fasigyn*) 1 dd 2 g. Bila tinja belum bebas parasit maka kur harus diulang. Untuk uraian kedua obat tersebut, lihat Bab 12, Obat-Obat Amebiasis dan Trichomoniasis.

MONOGRAFI

1. ZAT PENGHAMBAT PERISTALTIK

1a. Candu: *opium, Pulvis opii*

Candu bekerja melalui otot-otot licin dan menekan peristaltik. Oleh karena itu berguna sebagai obstipan pada pengobatan disentri dan kolera. Berhubungan daya kerjanya terhadap SSP dan risiko adiksi, candu tidak boleh digunakan sembarangan (lihat Bab 22, Analgetika Narkotika).

Dosis lazim: 3 dd 50-100 mg.

1b. Loperamida: *Imodium*

Zat ini (1974) memiliki kesamaan mengenai rumus kimianya dengan opiat petidin dan **berkhasiat obstipasi kuat** dengan mengurangi peristaltik. Berbeda dengan petidin, loperamida tidak bekerja terhadap SSP, sehingga tidak mengakibatkan ketergantungan. Lagi pula zat ini mampu **menormalisasi keseimbangan resorpsi-sekresi** dari sel-sel mukosa, yaitu memulihkan sel-sel yang berada dalam keadaan hipersekresi ke keadaan resorpsi normal kembali. Maka banyak digunakan pada diare akut dan diare wisatawan bila tidak ada demam atau darah dalam tinja. Secara oral diabsorpsi untuk 65%, tetapi karena FPE besar BA-nya hanya $\pm 1\%$, masa paruhnya 7-15 jam. Dalam hati dirombak hampir tuntas melalui proses *konjugasi*, metabolitnya diekskresi dengan empedu, secara utuh melalui feses.

Efek sampingnya berupa mual, muntah, pusing, mulut kering dan eksantem kulit.

Dosis: pada diare akut dan kronis permulaan 2 tablet dari 2 mg, lalu setiap 2 jam 1 tablet sampai maks. 8 tablet seharinya. Anak-anak sampai 8 tahun: 2-3 dd 0,1 mg setiap kg bobot badan, anak-anak 8-12 tahun: pertama kali 2 mg, maks. 8-12 mg sehari. Tidak boleh diberikan pada anak di bawah usia 2 tahun, karena fungsi hatinya, khusus kemampuan konyugasi, belum berkembang dengan sempurna untuk dapat menguraikan obat ini.

* **Loperamida-oksida** (*Arestal*) adalah *pro-drug* (1996) yang dalam usus besar dirombak oleh kuman menjadi loperamida. Dalam usus hanya diserap untuk 20% (loperamida untuk 65%), $t_{1/2}$ -nya 1 jam. Menimbulkan lebih jarang konstipasi (Kok-Visser AS. *Pharma Selecta* 1998; 14: 8-10). *Dosisnya:* permulaan 2 mg, lalu 1 mg setelah setiap buang air encer, maks. 8 mg sehari.

2. ANTIBIOTIKA

Disini hanya dibicarakan secara singkat zat-zat yang dapat digunakan pada diare parah. Untuk data lebih lanjut lihat Bab 5, Antibiotika.

2a. Ampisilin dan amoksisilin

Bekerja agak lambat; setelah 5-6 hari demam hilang dibandingkan rata-rata 3 hari dengan kloramfenikol, juga menghasilkan "pembawa-basil".

Dosis: oral 3-4 dd 1 g.

2b. Kotrimoksazol: *Bactrim*, lihat Bab 8, Sulfonamida.

Mampu menghilangkan demam dalam 4 hari. Setelah terapi tinja tidak mengandung basil tifus, sehingga juga efektif untuk mengobati pembawa basil. Berhubung bahaya gangguan darah sebaiknya jangan digunakan lebih dari dua minggu.

Dosis: 2 dd 3 tablet à 480 mg sampai bebas demam, kemudian 2 dd 2 tablet selama 7 hari.

2c. Kloramfenikol

Obat ini merupakan obat yang paling unggul terhadap basil tifus. Keberatannya

adalah tidak berkhasiat mematikan kuman, sehingga sering kali timbul "pembawa basil", juga dapat mengakibatkan *anemia aplastis fatal*. Resistensi sudah sering kali dilaporkan.

Dosis biasa adalah 50 mg setiap kg bobot badan sehari. Setelah demam hilang (3-4 hari), pengobatan dilanjutkan selama 8-10 hari dengan dosis yang lebih rendah untuk menghindari kambuhnya penyakit. Pengobatan maksimal 14 hari atau total 30 g kloramfenikol.

2d. Tetrasiklin dan turunannya

Obat ini kurang berkhasiat terhadap *Salmonella*; walaupun basil tersebut akan hilang dari darah dan tinja, namun penyakit berlangsung terus tanpa perubahan. Obat ini juga tidak begitu efektif terhadap disentri basiler.

Dosis: 4-6 dd 250-500 mg.

3. OBAT LAINNYA

3a. Tanin (F.I.): asam samak, acidum tannicum

Tanin bersifat mengendapkan zat putih telur dan **berkhasiat adstringens**, yaitu dapat meringankan diare dengan menciutkan selaput lendir usus.

Oleh karena merangsang lambung (rasa mual, muntah-muntah), maka tanin hanya digunakan sebagai senyawanya yang tidak melarut, yaitu **tannalbumin**. Zat ini lebih efektif dan tidak memberikan efek-efek samping tersebut di atas.

* **Tannalbumin** (*Tannalbin*) adalah persenyawaan sukar-larut antara tanin dan albumin yang dalam saluran lambung-usus secara berangsur-angsur melepaskan tanin. Sering kali obat ini diberikan pada anak-anak sebagai obat tambahan pada pengobatan infeksi usus.

Dosis: 3 dd 0,5-1 g, anak-anak sesuai berat badan.

3b. Karbo adsorbens (F.I.): arang aktif, Norit, Bekarbon

Karbo adalah arang halus (nabati atau hewani) yang telah diaktifkan melalui suatu proses tertentu. Obat ini memiliki **daya serap pada permukaannya** (adsorpsi) yang kuat,

terutama terhadap zat-zat yang molekulnya besar, seperti alkaloida, toksin bakteri atau zat-zat beracun yang berasal dari makanan. Begitu pula banyak obat dapat diadsorpsi pada karbo in vivo, a.l. asetosal, parasetamol, fenobarbital, glutetimida, fenotiazin, antidepresiva trisiklis, digoksin, amfetamin, ferrosulfat, propantelin dan alkohol. Oleh karena itu obat-obat ini jangan diberikan bersamaan waktu, tetapi 2-3 jam setelah pemberian karbo.

Dosis biasa: 3-4 dd 0,5-1 g.

3c. Kaolin: *Bolus alba* (F.I.), *argilla*, **Kaopectate*

Kaolin (Cina: *kao ling* = bukit tinggi) adalah sebetulnya bahan untuk membuat porselin. Sejak dahulu aluminiumsilikat yang mengandung air ini, sudah digunakan sebagai adsorbens toksin pada diare.

Dosis biasa: 3 dd 50-100 g sebagai suspensi dalam air, biasanya dikombinasi dengan karbo adsorbens atau dengan *pektin*.

3d. Attapulgit: *Biodiar*

Attapulgit berbentuk sebagai serbuk tanah lempung dan terdiri dari magnesium-aluminiumsilikat. Digunakan dalam bentuk tablet atau suspensi sebagai adsorbens kuman dan toksin yang menyebabkan diare,

berfungsi mengurangi kehilangan cairan tubuh, mengurangi frekuensi diare dan memperbaiki konsistensi feses.

Wanita hamil dan selama laktasi dapat menggunakan obat ini karena tidak diabsorpsi.

Efek sampingnya yang umum adalah sembelit.

Dosis: 1,2-1,5 g setelah tiap kali buang air dengan maks. 9 g sehari.

**Entrostop:* attapulgit 650 + pektin 50 mg

3e. Bismut subkarbonat

Selain berkhasiat obstipasi, juga dapat membentuk suatu lapisan pelindung untuk menutupi luka-luka di dinding usus akibat peradangan. Senyawa bismut lainnya juga digunakan dalam pengobatan, misalnya **bismut subsalisilat**. Lihat juga Bab 16, Obat-obat Lambung, Antasida.

Dosis biasa: 3 dd 0,5-1 g.

DAFTAR PUSTAKA

16. Sankatsing S.U.C. et al. Inheemse of uitheemse spruw? NtvG 2005;42:2317-20
19. Farthing MJ. Tropical malabsorption. Semin Gastrointest Dis. 2002;13:221-31.

LAKSANSIA

Obat pencahar atau **laksansia** adalah zat-zat yang dapat menstimulasi gerakan peristaltik usus sebagai refleks dari rangsangan langsung terhadap dinding usus dan dengan demikian menyebabkan atau mempermudah buang air besar (*defekasi*) dan meredakan sembelit.

Menurut definisi ini, zat-zat yang menyebabkan efek defekasi karena memengaruhi susunan saraf pusat (*kolinergika* misalnya *nikotin* dan *asetilkolin*) atau obat *spasmolitik* (*papaverin*) tidak termasuk obat pencahar sejati.

Adakalanya obat pencahar digunakan secara berlebihan tanpa melihat kebutuhan yang sesungguhnya atau karena salah pengertian mengenai frekuensi defekasi. Tetapi sekarang kebiasaan demikian telah berkurang berdasarkan penggunaan yang lebih rasional.

OBSTIPASI

Sembelit atau obstipasi adalah suatu gejala proses defekasi yang bermasalah dan dapat didefinisikan sebagai berikut.

- defekasi tidak lancar dan tidak teratur (kurang dari 2 kali seminggu)
- mengedan, lebih dari 25% kasus
- defekasi keras dan tidak tuntas

Berdasarkan definisi ini, obstipasi dialami oleh lebih dari 20% penduduk.

Pada umumnya obstipasi terdiri dari dua tipe, yaitu

- *tipe transit lambat*: jarang timbul hasrat defekasi pada penderita;
- *tipe obstruktif*: penderita tidak berdefekasi dengan tuntas karena sebab-sebab penyakit/gangguan anorektal organik/fungsional, misalnya penyumbatan jalannya fe-

ses karena mis. *prolaps*, yaitu penjembutan selaput lendir dubur ke luar. Penge-luaran feces juga dapat dihambat secara paradoksial oleh kontraksi dan bukannya oleh relaksasi normal dari sfingter (otot melingkar) dubur pada saat mengedan.

Banyak orang, terutama lansia, menganggap dirinya menderita sembelit bila tidak buang air beberapa hari atau paling sedikit satu kali sehari. Mereka mulai menggunakan obat pencahar dan tidak jarang secara berlebihan. Sebetulnya keadaan demikian dapat dianggap masih cukup wajar karena ada orang yang buang air 2-3 kali sehari, tetapi ada pula yang hanya tiga kali seminggu.

Gejala lainnya berupa perasaan penuh di bagian lambung, mual, tinja keras serta defekasi sulit, sakit perut, kurang nafsu makan (anoreksia), juga sakit kepala, malaise dan perasaan tidak nyaman di mulut.

Diagnosis. Oleh karenanya, orang-orang dengan gejala sembelit yang bertahan perlu diperiksa dokter (menggunakan klisma-barium, colonoscopy) terhadap kemungkinan sebab-sebab organik, lihat di bawah. Begitu pula mereka yang mengalami perubahan dalam pola buang air (frekuensinya) dengan tinja terlalu sedikit atau terlalu keras (kemungkinan adanya tumor *colorectal*). Setelah dipastikan penyebab obstipasi, dokter bisa menentukan apakah obat pencahar betul-betul diperlukan. Untuk fisiologi dari proses defekasi, lihat Seksi III, Obat-obat Gangguan Saluran Cerna dan Bab 18, Obat-Obat Diare.

Penyebab

Ada berbagai penyebab sembelit, yang terpenting di antaranya adalah:

- a. kurang mengonsumsi serat gizi dan/atau kurang minum air. Serat dari sayur-

- sayuran dan buah-buahan memperbesar isi usus, sehingga meningkatkan peristaltik. Juga karena kurang bergerak.
- b. adanya penyakit organik, gangguan metabolik/endokrin, misalnya:
 - obstruksi dari usus (penyumbatan) akibat adanya *divertikel*, penyempitan, tumor, diabetes dan penyakit Parkinson;
 - gangguan motilitas, seperti terjadi pada penyakit-penyakit tertentu, a.l. hiperkalsemia, hipotirostosis, colitis, penyakit Crohn, diverticulosis, luka pada anus (*fisura*) dan IBS. IBS (*Irritable Bowel Syndrome*) bercirikan obstipasi dan diare berselang-seling dengan kejang-kejang dan sakit perut, kembung dan lambung berbunyi. Umumnya dapat ditangani dengan makanan yang kaya serat, bila perlu obat antikejang dan suatu sedativum.
 - c. sebagai efek samping dari penggunaan obat-obat tertentu, seperti morfin dan derivat-derivatnya, antikolinergika (a.l. atropin), Ca-channel blockers, antidepressiva dan beberapa garam logam (bismut, besi, kalsium), juga diuretika kuat dapat mencetuskan sembelit karena menarik air dan mengeringkan tinja.
 - d. ketegangan saraf dan emosi ("*stress*"), karena misalnya orang yang marah atau cemas mengalami kejang pada ususnya. Peristaltik usus terhenti dan usus besar dapat kesempatan untuk menyerap kembali terlalu banyak air dari isi usus.
 - e. kehamilan, di mana kadar progesteron yang meningkat menghambat kontraksi dari otot polos usus, sehingga peristaltik berkurang.

Penanganan

Prevensi. Sembelit lebih banyak terjadi pada lansia, terutama kaum wanita, disebabkan kurangnya pergerakan badan dan susunan diet yang kurang seimbang atau kurang minum. Tindakan pencegahan umum yang dapat dilakukan berupa **minum lebih banyak** (1-2 gelas air hangat sebelum sarapan pagi), **makan lebih banyak sayuran** (sebaiknya sebagai lalap, ± 200 g sehari) dan

olahraga secara teratur, misalnya berjalan-cepat $\frac{1}{2}$ -1 jam sehari. Penting pula untuk *jangan mengabaikan dorongan alamiah untuk buang air.*

Dahulu obat pencahar sering digunakan untuk berbagai jenis penyakit dan yang paling terkenal adalah *minyak kastor* sebagai obat '*pengucil perut*'. Ketika itu terutama anak-anak, meskipun dengan sangat segan, diharuskan secara periodik minum minyak kastor dengan tujuan untuk memelihara kesehatan. Dewasa ini di sementara kalangan alternatif *pengucilan usus* masih digunakan pada gangguan-gangguan tertentu.

Pengobatan. Pada umumnya pengobatan sembelit diarahkan pada *penyebabnya*, mis. perbaikan susunan diet sehari-hari seperti diuraikan di atas, gerak badan yang cukup, a.l. pada masa penyembuhan (*rekuperasi*) setelah mengalami pembedahan dan jangan menekan refleksi defekasi. Bila diperlukan penggunaan suatu obat pencahar, umumnya diberikan dengan dosis efektif yang serendah-rendahnya untuk jangka waktu singkat.

* **Obstipasi insidental** yang disebabkan oleh tinja keras sebaiknya ditangani dengan menggunakan suatu laksans dengan *daya melunakkan* dalam bentuk *suppositoria*, yakni **gliserol** atau **bisakodil**. Sembelit akibat sebab-sebab lain dapat diobati dengan **bisakodil per oral** untuk beberapa hari.

* **Obstipasi kronis** dapat diatasi dengan laksansia yang *memperbesar isi usus* (**laktulosa**, **Psyllium**). Sebagai pilihan kedua dapat digunakan *garam-garam anorganik, khususnya garam magnesium* seperti **MgSO₄** dan **Mg-oksida**. Obat ini adalah paling aman untuk digunakan selama waktu yang panjang. Baru setelah obat ini tidak memberikan hasil yang diinginkan, *zat-zat perangsang peristaltik* dapat diberikan, misalnya **bisakodil**. Bila obstipasi kronis tidak ditangani, akhirnya dapat mengakibatkan tinja "*membatu*", wasir, kerusakan di anus (*fisura*) dan bahkan inkontinensi tinja dan urin.

* **Obstipasi kehamilan** sebaiknya ditangani dengan **laktulosa**, begitu pula sembelit pada lansia dan anak-anak.

LAKSANSIA

Obat-obat pencahar dapat menstimulasi proses defekasi dengan menjaga agar supaya feses tidak mengeras, menghindari mendedan terutamanya lansia dan pasien penyakit jantung atau penderita hernia. Tujuannya adalah untuk memulihkan proses defekasi normal dan menghindari terjadinya ketergantungan pada obat pencahar.

Di samping sembelit, laksansia juga digunakan pada sejumlah keadaan tertentu, yaitu:

- *gangguan usus teriritasi (IBS)*, dengan keluhan sakit di bagian bawah perut tanpa adanya kelainan organik
- *untuk mengosongkan usus (diagnostis)* sebelum menjalani pembedahan atau sebelum pemeriksaan dengan sinar Röntgen dari saluran lambung-usus, kandung empedu dan sebagainya
- *pada peristiwa keracunan oral akut*, untuk mengeluarkan zat racunnya dari tubuh secepat mungkin. Dalam hal ini terutama digunakan sebagai pencahar *garam-garam anorganik* seperti $MgSO_4$ (= *garam Inggris*, 30 g) dan natriumsulfat (16 g). Obat pencahar yang merangsang harus dihindari.
- *terapi obat cacing*, sebelum atau sesudah penggunaan obat cacing, untuk mengekspose parasit-parasit terhadap obat cacing atau untuk mengeluarkan cacing dan sisa-sisa obat cacing bila diberikan sesudahnya.

Bahayanya

Sering kali obat pencahar dianggap sebagai obat yang tidak berbahaya dan dapat digunakan setiap waktu. **Penggunaan yang terlalu sering** dari obat-obat ini, pada hakikatnya akan merugikan kesehatan karena laksansia menimbulkan masalah-masalah berikut :

- a. *mengganggu absorpsi normal dari bahan-bahan gizi* di usus kecil. Sintesis vitamin K dan B-kompleks oleh flora usus besar juga akan dihambat. Elemen-elemen spura dan mineral-mineral penting, seperti *kalsium dan natrium*, tidak diserap kembali

di dalam usus besar, sehingga keseimbangan air dan elektrolit (Na dan K) maupun susunan flora usus akan kacau. Akibatnya adalah kemungkinan timbulnya kelemahan otot, kejang perut dan diare.

- b. *menimbulkan berbagai gangguan saluran cerna*, misalnya usus besar berkejang (*spastic colon*). Terutama laksansia kontak bila digunakan terus-menerus dapat mencetuskan diare cair dengan kehilangan air dan elektrolit, juga kerusakan jaringan saraf usus sehingga motoriknya menjadi lumpuh.
- c. *menimbulkan ketergantungan*, sehingga obat, terutama laksansia kontak, harus diminum terus menerus. Dosisnya pun harus terus ditingkatkan untuk mendapatkan hasil yang sama karena kepekaan usus telah menurun dan tidak lagi bereaksi terhadap rangsangan normal. Akibat rangsangan yang kontinu dan rusaknya saraf-saraf dinding usus, akhirnya timbul gejala yang lazim disebut '**usus malas**'.

Karena bahaya-bahaya itu, penggunaan obat pencahar secara terus-menerus harus dihindari, terutama *senyawa antrakinon dan parafin*.

Penyalahgunaan. Harus diwaspadai pula bahwa ada '**obat pengurus badan** yang mengandung pencahar. Jelas bahwa sediaan demikian membahayakan kesehatan karena di samping efek buruk tersebut di atas, juga dapat terjadi defisiensi vitamin dan elemen-elemen spura yang tidak diabsorpsi.

Kontra indikasi. Semua jenis laksansia tidak boleh diberikan kepada *orang yang mendadak nyeri perut* karena misalnya ileus, radang usus atau radang usus buntu (*appendicitis; appendix* bisa pecah). Begitu pula kepada mereka yang sakit perut hebat tanpa sebab yang jelas atau mereka yang menderita kejang, kolik, mual dan muntah-muntah. Wanita hamil pada hakikatnya jangan menggunakannya karena risiko keguguran.

Kepada *penderita penyakit kandung empedu* tidak boleh diberikan obat pencahar $MgSO_4$, karena garam ini dapat menyebabkan kontraksi hebat dari organ tersebut.

Penggolongan

Pada masa lalu obat pencahar digolongkan berdasarkan intensitas dari efeknya sesuai dengan urutan daya kerjanya yang meningkat sebagai berikut: *laksansia*, *katartika*, *purgativa* dan *drastika*. Ketiga kelompok obat terakhir bekerja sangat drastis dan sekarang sudah tidak digunakan lagi (obsolet). Lebih tepat dan rasional bila penggolongan obat pencahar didasarkan atas farmakologi dan sifat kimiawinya yaitu:

1. *laksansia kontak (zat perangsang)*.
2. *laksansia osmotik*
3. *zat-zat pembesar volume*
4. *zat-zat pelicin dan emollientia (pelembut)*

Ketiga kelompok terakhir meningkatkan jumlah air dalam rongga usus dengan memengaruhi keseimbangan antara absorpsi dan sekresi. Beberapa faktor memegang peranan dalam proses ini, yaitu *daya osmotik*, *daya mengikat air* dan *efek langsung terhadap sel-sel mukosa*. Mekanisme yang terlibat pada peningkatan cairan usus yang berefek pembesaran volume dan pelunakan *chymus* diperkirakan berdasarkan stimulasi sistem *adenilsiklase*, penghambatan enzim *natrium-ATP-ase* dan perubahan permeabilitas sel-sel mukosa.

1. Laksansia kontak: *derivat antrakinon (Rhamnus = Cascara sagrada, Senna, Rhei), derivat-derivat difenilmetan(bisakodil, pikosulfat, fenolfalein) dan minyak kastor.*

Zat-zat ini merangsang secara langsung dinding usus dengan akibat peningkatan peristaltik dan pengeluaran isi usus dengan cepat. Mekanisme kerjanya yang tepat tidak diketahui, walaupun terdapat perubahan morfologi dari epitel dinding usus dan perubahan transpor dari air dan elektrolit. *Senna, Rhei, fenolfalein dan minyak kastor* tidak begitu sering lagi penggunaannya. Pada akhir 1997 *fenolfalein* ditarik dari peredaran, karena percobaan pada tikus dengan dosis sangat tinggi menunjukkan sifat karsinogen.

2. Laksansia osmotik: *magnesium sulfat/sitrat dan natriumsulfat, gliserol, manitol dan sorbitol, juga laktulosa dan laktitol.*

Garam-garam anorganik dari ion-ion divalen, senyawa polialkohol dan disakarida ini berkhasiat pencahar berdasarkan *lambat absorpsinya* oleh usus, sehingga menarik air dari "luar" usus melalui dinding ke dalam usus via *proses osmosa*. Tinja menjadi lebih lunak dan volumenya diperbesar yang merupakan suatu rangsangan mekanis atas dinding usus. Peristaltik diperkuat yang mempermudah pengeluaran isi usus. Pada *disakarida* terbentuknya asam-asam yang merangsang dinding usus juga memegang peranan. *Gliserol* digunakan dalam bentuk suppositoria, karena dapat menimbulkan refleks defekasi di poros usus (*rektum*).

3. Zat-zat pembesar volume: *zat-zat lendir (agar-agar, metilselulosa, CMC) dan zat-zat nabati Psyllium, gom Sterculia dan katul.*

Semua senyawa *polysakarida* ini sukar dipecah dalam usus dan tidak diserap (dicernakan), a.l. serat-serat alamiah: *selulosa, hemiselulosa, pektin, lignin, gom-gom dan zat-zat lendir*. Zat-zat ini berdaya menahan air sambil mengembang. Di samping itu pada perombakan oleh kuman-kuman usus terbentuklah asam-asam organik dan gas-gas (CO_2 , O_2 , H_2 , CH_4), sedangkan massa bakteri juga meningkat; semua ini turut memperbesar volume *chymus*. Dengan demikian khasiat mencaharnya berdasarkan *rangsangan mekanis dan kimiawi* terhadap dinding usus ditambah dengan *pelunakan tinja*. Selama penggunaan zat-zat ini *penting sekali untuk minum banyak air*, sampai 3 liter sehari.

Sayur-mayur dan buah-buahan juga mengandung banyak *serat nabati* yang terdiri dari polisakarida tersebut di atas. *Kombinasi* dari zat-zat pembesar volume ini dengan *laksansia kimia lainnya* (mis. senyawa antrakinon) tidak dianjurkan, karena kegiatannya akan dihambat.

4. Zat-zat pelicin dan emollientia: *natriumdocusat, natriumlauryl-sulfo-asetat dan parafin cair.* Kedua zat pertama memiliki aktivitas permukaan (*detergensia*) dan mempermudah defekasi, karena melunakkan tinja dengan meningkatkan penetrasi air ke dalamnya. *Parafin* melicinkan penerusan tinja dan bekerja sebagai bahan pelumas.

Efek samping umum

Laksansia kontak, zat-zat pembesar volume dan *laktulosa/laktitol* dapat menimbulkan perasaan kembung dan banyak angin (*flatulensi*). Gejala ini dapat dikurangi dengan pentakaran awal rendah yang berangsur-angsur dinaikkan. *Laksansia kontak* bila digunakan kronis melumpuhkan motilitas usus. Bila zat-zat pembesar volume diminum dengan terlalu sedikit air, obstipasi justru bisa memburuk atau bahkan terjadi obstruksi usus! *Minyak kastor* dan *fenolftalein* menimbulkan sejumlah efek samping buruk, maka kini jarang digunakan lagi.

Kehamilan dan laktasi. Semua laksansia boleh digunakan oleh wanita hamil, kecuali *minyak kastor*, yang bisa memicu his. Sebaiknya berhati-hati dengan *bisakodil*, karena dapat menimbulkan kejang-kejang. *Laktulosa* dianggap sebagai laksans paling aman selama kehamilan. *Senyawa antrakinin*, *magnesiumsulfat* dan *fenolftalein* masuk ke dalam air susu ibu, sehingga tidak boleh diberikan selama menyusui.

MONOGRAFI

1. LAKSANSIA KONTAK

1a. Tumbuhan yang mengandung glikosida antrakinin

Laksansia ini juga dinamakan *pencahar emodin* dan baru menjadi aktif setelah *glikosida* dihidrolisis dalam usus menjadi bentuk *aglukonnya*. Efeknya tampak setelah 6 jam atau lebih, karena hidrolisis berlangsung lambat. Mekanisme kerjanya berdasarkan **stimulasi peristaltik usus besar.**

Efek samping. Pada penggunaan Senna dan Rhei Radix, ginjal akan mengeluarkan *asam krisofan* yang memberikan warna kuning-cokelat kepada air seni yang bereaksi asam atau merah-ungu bila alkalis.

Kehamilan dan laktasi. Penggunaannya tidak dianjurkan selama laktasi, karena dapat mencapai air susu ibu. Untuk uraian mengenai *Rhamni Cortex* (*Cascara sagrada* = Lat. kulit pohon yang kudus) yang kini tidak digunakan lagi, lihat Edisi IV.

1b. Sennae Folium

Daun-daun dari pohon *Cassia angustifolia* ini mengandung sebagai zat aktif terpening a.l. dua senyawa glikosida isomer: *senmosida A* dan *B*. Zat-zat ini memiliki daya laksatif terkuat dari semua zat *antrakinin* alamiah lainnya. Kacangnya (*Sennae folliculum*) juga dapat digunakan sebagai obat pencahar yang jarang menimbulkan efek samping kejang-kejang.

Sediaan yang dahulu dibuat dari tumbuhan ini adalah *Infusum Sennae Compositum* ('*Senna tea*'), yang pembuatannya harus menurut suatu prosedur tertentu untuk menghindari *anthranol bebas* yang dapat menyebabkan kejang-kejang dan sakit perut. Kini jarang digunakan lagi

1c. Rhei Radix

Akar tinggal dari tumbuhan *Rhei palmatum* (*kelembak*) yang berasal dari Cina merupakan suatu obat pencahar yang dahulu digunakan sebagai serbuk maupun sebagai ekstrak dan sirop. Dewasa ini akar Rhei jarang digunakan lagi dalam ilmu kedokteran resmi.

1d. Bisakodil: Dulcolax

Derivat difenilmetan ini adalah laksans kontak populer yang bekerja langsung terhadap dinding usus besar (*colon*) dengan memperkuat peristaltiknya. Tinja pun menjadi lunak. Di samping penggunaannya sebagai pencahar umum, juga sering digunakan untuk mengosongkan usus besar sebelum pembedahan atau pemeriksaan dengan sinar Röntgen.

Resorpsi. Dalam usus halus bisakodil diresorpsi sampai 50% dan setelah desasetilasi dalam hati sebagian dikeluarkan dengan empedu dan mengalami siklus enterohepatik. Metabolitnya juga aktif. Sisanya diekskresi melalui ginjal. Bagian yang tidak diserap berkhasiat terhadap dinding usus. Defekasi terjadi setelah ± 7 jam, pada penggunaan rektal setelah ± 30 menit. Karena resorpsi tidak diperlukan bagi khasiat mencaharnya dan supaya jangan membebani hati, tablet diberikan sebagai tablet e.c. tahan-asam yang baru pecah di bagian bawah usus halus. Dengan demikian resorpsi dibatasi sampai

sedikit mungkin, lagi pula iritasi terhadap dinding lambung dihindari.

Efek samping jarang terjadi dan berupa kejang-kejang perut; secara rektal obat ini dapat merangsang selaput lendir rektum. Tidak boleh digunakan bersamaan dengan susu atau zat-zat yang bereaksi alkalis (antasida) karena bisa merusak lapisan enteric-coating dari tablet.

Kehamilan. Obat ini dapat digunakan selama kehamilan, walaupun harus berhati-hati karena dapat menimbulkan kejang perut.

Dosis: sebelum tidur 1-2 tablet-salut dari 5 mg; suppositoria 10 mg (asetat) pada pagi hari. Sebagai klisma: larutan 10 mg/5 ml dalam polietilenglikol.

* **Natriumpikosulfat** (*Laxoberon*) adalah derivat sulfat sintetis dengan khasiat dan sifat yang sama. Zat ini baru aktif setelah dihidrolisis oleh enzim hidrolase (dari bakteri) di dalam colon dan coecum menjadi metabolit-metabolitnya. Daya kerjanya lambat, sesudah 10-12 jam dan sering kali digunakan sebagai laksans sebelum pembedahan.

Resorpsinya di usus ringan sekali dan dikeluarkan sebagai glukuronidanya melalui kemih dan feses. Secara rektal tidak efektif. *Dosis:* malam hari sebelum tidur 5-10 mg, anak-anak dari 4-6 tahun 2,5-5 mg.

1e. Fenoltalein: **Agarol*, **Laxadine*

Serbuk yang berwarna putih ini adalah derivat *difenilmetan* yang kerja laksatifnya berdasarkan terutama atas rangsangannya terhadap usus besar. Zat ini sukar larut dalam air, tidak ada rasanya dan tidak berbau. Jarang digunakan lagi sebagai laksans umum (bersama *agar-agar*). Dalam analisis kimia, fenoltalein digunakan sebagai indikator pada titrasi asam-basa.

Resorpsinya. Di dalam usus kecil, zat ini dilarutkan oleh kegiatan garam-garam dan empedu. Mulai kerjanya 4-8 jam setelah pemberian. Sebagian zat diserap dan masuk ke dalam sirkulasi untuk kemudian diekskresi dalam empedu. Disebabkan siklus enterohepatik kerjanya bisa bertahan sampai 2-3 hari.

Efek sampingnya serius dan berupa kolik, kolaps, *lupus erythematodes* dan reaksi kepekaan pada kulit, juga *pigmentasi* yang dapat bertahan selama beberapa waktu setelah pengobatan dihentikan. Zat ini **bersifat karsinogen** pada tikus dan di banyak negara telah dibatalkan registrasinya (1997).

Dosis: 50-200 mg (maks. 300 mg), diberikan pada malam hari sebelum tidur.

**Laxadine* = fenoltalein 55 + gliserin 378 mg dalam *paraff liq* 1200 ml

1f. **Oleum ricini:** minyak kastor, minyak jarak.

Minyak kastor diperoleh dari biji pohon jarak (*Ricinus communis*) dan mengandung trigliserida dari asam *risinoleat*, suatu asam lemak tak-jenuh. Di dalam usus halus sebagian zat ini diuraikan oleh enzim lipase dan menghasilkan asam *risinoleat* yang memiliki efek stimulasi terhadap usus halus. Setelah 2-8 jam timbul defekasi yang cair.

Efek sampingnya berupa kolik, mual dan muntah. *Oleum ricini* tidak boleh digunakan oleh *wanita hamil*.

Dosis: dewasa 15-30 ml; anak-anak 4-15 ml.

2. LAKSANSIA OSMOTIK

2a. **Magnesiumsulfat:** *garam Inggris*, *garam Epsom*

Mekanisme kerjanya di dalam usus berdasarkan penarikan air (*osmosis*) dari bahan makanan karena tigaperempat dari dosis oral tidak diserap. Akibatnya adalah **pembesaran volume usus** dan **meningkatnya peristaltik** di usus halus dan usus besar, di samping melunakkan tinja.

Resorpsi. Antara 15-30% dari dosis diserap oleh usus yang dapat mengakibatkan kadar magnesium darah terlampau tinggi, khususnya bila fungsi ginjal kurang baik (lansia). Oleh karena itu garam Inggris hendaknya jangan digunakan untuk waktu lama. Mulai kerjanya setelah 1-3 jam. Boleh digunakan *selama kehamilan*; obat ini masuk ke dalam air susu ibu.

Dosis: 15-30 g sekaligus di dalam segelas air hangat dan diminum pada perut kosong. Daya kerjanya cepat (2-4 jam) dan efektif.

Catatan: **magnesiumoksida (MgO)** pada dosis 2-5 g juga bekerja sebagai pencahar.

* *Laxasium* = suspensi $Mg(OH)_2$ 400 mg / 5ml

* **Magnesiumsitrata** dahulu digunakan sebagai sediaan *Magnesii citras effervescens* dan *Mixtura Magnesii Citratis (Limonade purgative)* yang terdiri dari campuran magnesium karbonat dan asam sitrat. *Efek samping*: gangguan ginjal serius.

2b. Natriumsulfat: *garam Glauber*

Dosis: 15 g dalam 150-500 ml air. Dosis lebih besar dapat mengakibatkan muntah-muntah.

2c. Laktulosa: *Duphalac*

Derivat sintetik dari laktosa ini adalah suatu disakarida yang terdiri dari 1 molekul **fruktosa** dan 1 molekul **galaktosa**. Di dalam usus halus laktulosa tidak diresorpsi karena tidak terdapat enzim yang tepat untuk menghidrolisisnya. Baru di dalam usus besar, zat ini diuraikan dengan cepat oleh bakteri-bakteri tertentu (*Lactobacillus*) dan menghasilkan *asam laktat* dan *asam asetat*. Asam-asam organik ini **menahan air** berdasarkan proses osmosis dengan efek **stimulasi peristaltik**, sehingga tinja menjadi lunak dan defekasi distimulasi. Efeknya baru tampak setelah 24-48 jam.

Penggunaannya selain sebagai laksans juga pada *coma hepaticum* yang sewaktu-waktu terjadi pada penderita *cirrhosis hati*, di mana amoniak dari usus masuk ke dalam peredaran darah dan otak. Klisma dengan laktulosa ternyata sama efektifnya dengan **neomisin**, berdasarkan pengikatan gas NH_3 dalam usus. Dalam keadaan normal, pengubahan amoniak menjadi ureum di dalam hati dapat terhambat bila fungsi hati terganggu.

Efek sampingnya berupa perut kembung dan banyak gas, terutama selama hari-hari pertama. Pada overdosis terjadi nyeri perut dan diare.

Dosis: permulaan 30 ml larutan 50% (pagi hari), dosis pemeliharaan 15 ml. Pada *coma hepaticum*: 3 dd 30 ml. Pada *salmonellosis*: 3 dd 15 ml minimal 14 hari, sampai hasil pembiakan tinja tiga kali berturut-turut negatif.

* **Laktitol** (*Importal*) adalah derivat sintetik dari laktosa (1989) dengan daya kerja dan penggunaan sama dengan laktulosa. Di samping itu, zat ini digunakan sebagai *zat pemanis*, daya manisnya 40% dari sakarosa.

Dosis: 1 dd 20 g d.c. pagi atau malam hari.

2d. Gliserol

Gliserol digunakan sebagai sediaan rektal untuk segera mengosongkan usus besar. Secara rektal zat ini praktis tidak diserap sedangkan daya kerjanya sudah tampak setelah 15-30 menit. Kadar yang tinggi dalam suppositoria dapat menimbulkan iritasi lokal.

Dosis: dewasa dan anak-anak usia 6 tahun ke atas 3 g dalam suppositoria (70% dalam gelatin) atau klisma (4-5 g untuk dewasa, anak-anak 2-3 g).

2e. Sorbitol: **Microlax, *Klyx*

Alkohol-gula ini ($C_6H_{14}O_6$) digunakan sebagai laksans secara oral maupun dalam klisma. Resorpsinya dari usus lambat dan tidak menentu. Dalam hati sorbitol lambat laun diubah menjadi **fruktosa** dan untuk sebagian kecil langsung menjadi **glukosa**. Daya manisnya 50% dari sakarosa; pasien diabetes boleh menggunakan sorbitol sebagai zat pemanis, maksimal 50 g sehari.

Efek samping pada dosis besar berupa diare dan flatulensi. Hati-hati pada penderita gangguan fungsi ginjal. Kontra-indikasi pada gangguan fungsi hati dan encok.

Dosis: 30-50 g; dalam klisma 120 ml dari larutan 250-300 mg/ml.

3. ZAT-ZAT YANG MENGEMBANG

3a. Agar-agar: **Agarol*

Agar-agar adalah zat lendir yang dilingkarkan dari tumbuhan genus *Gelidium* (Asia Timur) dan terutama terdiri dari *hemiselulosa* yang tidak dapat dicerna. Zat ini jarang digunakan tunggal, umumnya dalam sediaan kombinasi. Dalam industri juga digunakan sebagai stabilisator emulsi. Mulai kerjanya dalam waktu 24 jam.

Dosis: 1-2 dd 4-16 g dengan air tetapi kebanyakan dalam sediaan kombinasi.

3b. Metilselulosa: *Tylose, Methocel*

Metilselulosa adalah metileter dari selulosa yang terdapat dengan berbagai derajat viskositas. Zat ini banyak digunakan sebagai zat 'pengental' dalam industri pangan dan dalam sediaan farmasi, a.l. dalam tetes mata dan liur buatan pada kekurangan air mata dan liur, juga sebagai cairan untuk lensa kontak keras. Begitu pula sebagai zat pelekat untuk kertas dinding.

Efek sampingnya berupa kembung (*flatulensi*) dan bila digunakan tanpa cukup air dapat menimbulkan obstruksi esofagus.

Dosis: 4 dd 1-1,5 g dalam segelas air.

* **Carmellose** (*karboksimetilselulosa, C.M.C.*) adalah derivat karboksi yang viskositasnya tergantung dari tipenya. Di dalam tubuh carmellose sama sekali tidak bereaksi (*indifferen*). Efeknya tampak dalam waktu 24 jam. Kadangkala zat ini digunakan pada penanganan obesitas untuk menghilangkan perasaan lapar tetapi efektivitasnya diragukan.

Dosis: 4 dd 1-1,5 g (garam-Na) dalam segelas air.

3c. *Plantago*: *Psyllium, *Metamucil*

Benih-benih ini diperoleh dari berbagai jenis tumbuhan *Plantago ovata* yang mengandung *hemiselulosa* dan zat lendir (*mucilago*) dalam jumlah besar dan dapat membentuk suatu gel bila bersentuhan dengan air. Kulit benih juga digunakan sebagai laksanakan. Bulk-nya tidak dicernakan tetapi diekskresi dalam keadaan utuh. Obat ini terutama berguna untuk sembelit dengan tinja yang kering dan keras. Selain itu *plantago* digunakan pada diare cair kronis untuk memadatkan tinja. *Efek samping:* reaksi alergi (*rhinitis*).

Dosis: 1-3 dd 4-10 g dalam air.

3d. Gom *Sterculia*: *gom karaya, Normacol*

Gom ini diperoleh dari a.l. tumbuhan *Sterculia urens* dan terdiri dari suatu kompleks polisakarida yang mulai kerjanya dalam waktu 24 jam.

Dosis: 2 dd 5-10 g granulat (600 mg/g) p.c.

3e. Serat-serat nabati

Secara kimiawi serat-serat nabati merupakan kompleks polimer dari hidratarang

dan terdiri atas **selulosa, lignin dan/atau pektin**. Dalam tumbuhan, serat-serat khusus terdapat sebagai dinding sel dari beberapa jenis gandum, sayur-mayur dan buncis (*beans*), juga dalam buah-buahan (terutama sebagai pektin). Polisakarida tersebut tidak dapat dicerna, sehingga tidak dapat diserap oleh usus. Hemiselulosa untuk sebagian difermentasi oleh kuman-kuman usus besar dengan menghasilkan asam-asam organik dan gas..

Khasiat mencaharnya berdasarkan strukturnya yang terdiri atas rantai-rantai selulosa dan berupa bunga karang berlubang-lubang lembut (*porous*), yang berdaya menyerap dan mengikat molekul air dengan efek mengembang. Karenanya, isi usus diperbesar dan peristaltik distimulasi, sehingga defekasi lancar. Berdasarkan sifatnya yang dapat mengikat air dan zat-zat lainnya, selain sebagai laksanakan, serat-serat nabati juga digunakan untuk beberapa gangguan, yaitu:

- untuk menurunkan kadar kolesterol yang meningkat, dianjurkan diet dengan ± 200 g sayuran + 2-3 butir buah-buahan sehari. Menurut penelitian, diet tersebut dapat menurunkan kolesterol sekitar 10%. Lihat Bab 36, Antilipemika. Pengobatan hiperlipidemia.
- sebagai pencegah kanker usus besar berdasarkan kemampuan serat-serat untuk mengikat metabolit-metabolit karsinogen tertentu dari garam empedu dan kolesterol. Zat-zat ini dibentuk oleh kuman-kuman anaerob dari flora usus. Lihat Bab 14, Sitostatika, Makanan dan Kanker.
- sebagai zat pembantu pada kur menguruskan tubuh. Makanan yang kaya akan serat mengandung kalori rendah dan harus dikunyah lebih lama. Juga berdaya memperbesar volume isi lambung, sehingga lebih cepat menimbulkan perasaan kenyang dibandingkan zat-zat gizi yang berkalori tinggi; dengan kata lain, serat-serat memiliki nilai saturasi tinggi.

* **Katul** adalah selaput luar dari butir-butir beras (gandum) yang tertinggal pada proses penggilingan. Di samping banyak vitamin dan mineral, katul juga mengandung banyak serat dengan polisakarida tersebut di atas.

Efek sampingnya berupa perasaan lambung penuh dan flatulensi. Efeknya tampak dalam 24 jam. Perlu **minum minimal 1,5 liter air sehari**.

Dosis: 20-30 g sehari dalam 2-3 kali di-campur dengan makanan.

4. ZAT PELICIN DAN EMOLLIENTIA

4a. Parafinum cair: *Paraffinum liquidum (spissum)*, *Agarol

Parafinum terdiri atas campuran senyawa hidrokarbon cair jenuh yang diperoleh dari minyak bumi. Zat ini tidak dicerna dalam saluran lambung-usus dan hanya bekerja sebagai **zat pelicin** bagi isi usus dan tinja. Gunanya untuk melunakkan tinja, terutama setelah pembedahan rektal atau pada penyakit wasir. Penggunaannya dapat menimbulkan iritasi sekitar dubur. Zat ini digunakan sebagai emulsi yang kadang-kadang dikombinasi dengan *fenolftaleine*.

Keburukannya adalah sifatnya yang mengurangi penyerapan oleh tubuh dari zat-zat gizi, a.l. vitamin yang larut dalam lemak (A, D, E dan K). Bila diinhalasi (tersedak), zat ini dapat mengakibatkan sejenis radang paru-

paru berbahaya (*pneumonia lipoid*). Penggunaannya *selama kehamilan* tidak dianjurkan. Oleh karena masalah ini parafin cair praktis tidak digunakan lagi.

Dosis: 15-30 ml, diberikan pada malam hari sebelum tidur.

4b. Natrium dokusinat: *dioctyl-Na-sulfosuccinate*, *Klyx

Asam sulfonat yang berantai panjang (C₂₁) ini, memiliki aktivitas permukaan (*detergens*), sehingga mempermudah pemasukan air ke dalam chymus dan melunakkan tinja. Efeknya dimulai 1-3 hari setelah penggunaan peroral, secara rektal sangat cepat, sesudah 5-12 menit.

Efek samping jarang dan ringan, a.l. gangguan lambung-usus, ruam kulit dan iritasi tenggorok.

Dosis: oral malam hari 50 -360 mg, rektal 100 mg dalam suppositoria.

* **Natriumlaurylsulfoasetat** (**Microlax*) adalah derivat dengan sifat yang sama dan penggunaannya sebagai klisma (45 mg) bersama PEG-400 625 mg/5 ml.

SEKSI IV

**OBAT SUSUNAN
SARAF PUSAT**

Pada umumnya sistem saraf yang mengkoordinasi sistem-sistem lainnya di dalam tubuh dibagi dalam dua kelompok, yakni:

- a. **Susunan Saraf Pusat (SSP)**, yang terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang dan
- b. **Susunan Saraf Perifer** yang dapat dibagi lagi dalam dua bagian, yakni:
 - *saraf-saraf motoris* atau saraf **eferen** yang menghantarkan impuls (isyarat) listrik dari SSP ke jaringan perifer melalui neuron eferen (motorik);
 - *saraf-saraf sensoris* atau saraf **aferen** yang menghantarkan impuls dari periferi ke SSP melalui neuron aferen (sensory).

Saraf eferen dapat dibagi pula dalam 2 subsistem utama:

- c. **Sistem Saraf Otonom**, yang mengendalikan organ-organ dalam secara tidak sadar. Menurut fungsinya SSO ini dibagi dalam dua cabang, yakni **Sistem (Orto) Simpatis** dan **Sistem Parasimpatis** (SO dan SP)
- d. **Sistem Saraf Motoris**, yang mengendalikan fungsi-fungsi tubuh secara sadar.

Impuls eksogen diterima oleh sel-sel penerima (**reseptor**) untuk kemudian diteruskan ke otak atau sumsum belakang. Rangsangan dapat berupa perangsang (*stimuli*) nyeri, suhu, perasaan, penglihatan, pendengaran, dan lain-lain. Yang khusus akan dibahas dalam seksi ini adalah impuls saraf yang berhubungan dengan **pusat nyeri** (di otak), **pusat tidur** (di *hipotalamus*) dan **kapasitas mental**, yang menjadi fungsi kulit otak (*cortex*).

Kesadaran akan perasaan sakit terbentuk dari dua proses, yakni penerimaan perangsang nyeri di otak besar dan reaksi emosional dari individu terhadapnya. **Analgetika** memengaruhi proses pertama melalui peningkatan ambang kesadaran akan perasaan sakit, sedangkan **narkotika** menekan reaksi psikis yang diakibatkan oleh perangsang nyeri tersebut.

Di pihak lain, fungsi SSP dapat ditekan seluruhnya secara tidak spesifik oleh zat-zat pereda pusat seperti **hipnotika** dan **sedativa**. Sebagai akibatnya kesadaran untuk impuls eksogen diturunkan serta aktivitas fisik dan mental dikurangi. Obat-obat ini tidak memengaruhi tingkah laku (*behaviour*) secara spesifik, sebagaimana halnya dengan **tranquilizers**, yang di samping itu juga berkhasiat depresif terhadap SSP. Antagonis faali dari obat-obat tersebut adalah zat-zat yang berkhasiat menstimulasi seluruh SSP, yaitu **analeptika (wekamin)** dan **antidepresiva**. Kedua jenis obat ini memengaruhi semangat dan suasana jiwa berdasarkan kegiatan langsung terhadap otak.

Untuk praktisnya, obat yang bekerja terhadap SSP dapat dibagi dalam beberapa golongan besar, yang diuraikan di bab-bab tersendiri, yakni:

1. **psikofarmaka (psikotropika)**, yang meliputi:
 - a. *psikoleptika*: jenis obat yang pada umumnya menekan dan/atau menghambat fungsi-fungsi tertentu dari SSP, yakni **hipnotika**, **sedativa** dan **tranquilizers** (Bab 24), dan **antipsikotika** (Bab 29).
 - b. *psiko-analeptika*: jenis obat yang menstimulasi seluruh SSP, yakni **anti-depresiva** dan **psikostimulansia (wekamin)** (Bab 30).
2. jenis obat untuk gangguan neurologis, seperti **antiepileptika** (Bab 27), **MS (multiple sclerosis)**, **penyakit Parkinson** dan **demensia** (Bab 28).
3. jenis obat yang menghalau atau memblokir perasaan sakit: **analgetika**, **antiradang/rematik** dan **narkotika** (Bab 20, 21 dan 22), **anestetika umum** dan **lokal** (Bab 25 dan 26).
4. jenis **obat vertigo** dan **obat migrain** (Bab 52).

ANALGETIKA PERIFER

Analgetika atau **obat penghalang nyeri** adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (perbedaan dengan anestetika umum).

RASA NYERI DAN DEMAM

Definisi. Nyeri adalah *perasaan* sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan terdapatnya atau ancaman timbulnya kerusakan jaringan. Keadaan psikis sangat memengaruhi nyeri, misalnya emosi dapat menimbulkan sakit (kepala) atau memperhebatnya, tetapi dapat pula menghindari sensasi rangsangan nyeri. Nyeri merupakan suatu perasaan subyektif dan **ambang toleransi nyeri** berbeda-beda bagi setiap orang. Batas nyeri untuk suhu konstan, yaitu pada 44-45°C.

Hubungan antara nyeri akut dengan kerusakan jaringan mudah dideteksi, tetapi pada nyeri kronis hubungan ini sering kali kurang atau tidak jelas dan banyak dipengaruhi oleh aspek-aspek psikis dan sosial.

Nyeri kronis adalah nyeri yang berlangsung lebih lama dari 6 bulan, sedangkan nyeri subakut bila berlangsung dari 2 sampai 6 bulan. Nyeri akut bila kurang dari 2 bulan.

Rasa nyeri dalam kebanyakan kasus hanya merupakan suatu gejala yang berfungsi sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan di jaringan, seperti **peradangan** (rema, encok), **infeksi mikroorganisme** atau **kejang otot**. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanik, kimiawi, atau fisik (kalor, listrik) dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut **mediator nyeri**, antara lain histamin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin.

Semua mediator nyeri itu merangsang **reseptor nyeri** (*nociceptor*) di ujung-ujung saraf bebas di kulit, mukosa serta jaringan lain dan demikian menimbulkan antara lain reaksi radang dan kejang-kejang. Nosiseptor ini juga terdapat di seluruh jaringan dan organ tubuh, terkecuali di SSP. Dari tempat ini rangsangan disalurkan ke otak melalui jaringan lebat dari tajuk-tajuk neuron dengan sangat banyak sinaps via sumsum belakang, sumsum lanjutan dan otak tengah. Dari *thalamus* impuls kemudian diteruskan ke **pusat nyeri** di otak besar, di mana impuls dirasakan sebagai nyeri.

Nyeri berdasarkan nosiseptor memberikan respons baik terhadap analgetika seperti parasetamol, NSAID's dan analgetik narkotik. Sedangkan nyeri non-nosiseptor seperti nyeri neuropatik (saraf), kurang responsif terhadap analgetika.

* **Mediator nyeri** penting adalah amin **histamin** yang bertanggung jawab untuk kebanyakan reaksi alergi (bronchokonstriksi, pengembangan mukosa, pruritus) dan nyeri. **Bradikinin** adalah polipeptida (rangkaiannya asam amino) yang dibentuk dari protein plasma. **Prostaglandin** mirip strukturnya dengan asam lemak dan terbentuk dari *asam arakidonat*. Menurut penelitian zat-zat ini *meningkatkan kepekaan ujung saraf sensoris bagi rangsangan nyeri* yang diakibatkan oleh mediator lainnya. Zat-zat ini *berefek vasodilatasi* kuat dan *meningkatkan permeabilitas kapiler* yang mengakibatkan radang dan edema. Berhubung kerja serta inaktivasinya cepat dan bersifat lokal, maka zat-zat ini juga dinamakan **hormon lokal**. Mungkin sekali zat-zat ini juga bekerja sebagai **mediator demam**. Lihat juga Bab 21, Analgetika anti radang.

PROSTAGLANDIN (penemu Von Euler dan Goldblatt)

Nama prostaglandin (PG) diberikan pada sekelompok senyawa yang farmakologik sangat aktif dan pertama kali diekstraksi dari kelenjar vesikular kambing, kemudian diisolasi dari cairan semen manusia oleh Von Euler dan Goldblatt (1935). Tetapi ternyata bahwa prostaglandin mencakup suatu kelompok besar dari senyawa-senyawa yang secara kimiawi sangat dekat berkaitan dan terdapat di berbagai jaringan dan bukan hanya di prostat (Bergström et al., 1963).

Prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan merupakan kelompok asam lemak tidak-jenuh terhidrosilasi dengan rangkaian panjang, yang dalam kadar sangat rendah dapat mencetuskan sejumlah efek biologis yang sangat luas di berbagai jaringan. Dibentuk dari *asam arachidon* melalui a.l. enzim siklo-oksigenase.

Prostaglandin berperan pada banyak proses-proses fisiologi seperti vasodilatasi, vasokonstriksi, pengaturan suhu badan, aggrasi trombosit, kehamilan, proses peradangan, motilitas dan efek sitoprotektif saluran gastro-intestinal, neurotransmis otonom dan fungsi endokrin dari ginjal.

Tromboksan berperan pada reaksi peradangan dan permeabilitas mukosa lambung, mempertahankan tonus dari vena/arteri serta neurotransmisi.

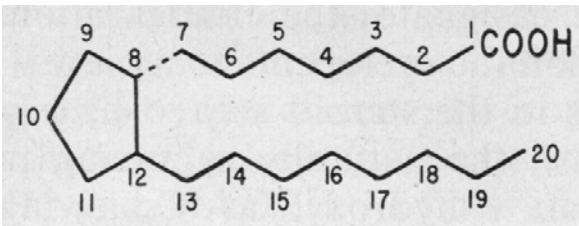
Prostasiklin (PGI_2 ; diketemukan tahun 1976) memiliki daya hambatan kuat terhadap vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Oleh karena itu digunakan sebagai vasodilator dan untuk menghindari agregasi trombosit.

Prostaglandin dibentuk dari precursor utamanya yaitu asam esensial arachidon sama seperti leukotrien (dahulu disebut SRS-A atau Slow Reacting Substance of Anaphylaxis), yang berperan pada pathogenesis penyakit alergi seperti asma.

Struktur kimia dan penamaan (*nomenclatuur*)

Semua prostaglandin dibentuk dari inti siklopentan dengan 2 cabang-sisi dari seluruhnya 20 atom karbon sehingga membentuk struktur seperti jepit rambut (*asam prostan*). Senyawa-senyawa ini dibagi dalam 2 golongan induk:

- prostaglandin E dengan gugusan satu —OH -(hidroksi)- dan satu =O -(okso)- ;
- prostaglandin F dengan 2 gugusan hidroksi pada cincin pentan.



Tiap tipe prostaglandin diberi huruf kelompok A, B, C, D, E atau F sesuai dengan struktur cincin siklopentan. Huruf kelompok diikuti oleh suatu nomor (= jumlah ikatan ganda), lalu indeks klasifikasi (alfa atau beta) berdasarkan konfigurasi stereo dari gugusan C_α -hidroksil.

Yang terutama terdapat dalam tubuh adalah prostaglandin E_2 dan $\text{F}_{2\alpha}$, yang disebut prostaglandin klasik.

Prostasiklin ditandai dengan huruf I, sedangkan tromboksan disingkat sebagai TXA dan TXB. Di bawah ini ikhtisar dari efek-efek fisiologi dan penerapan dari prostaglandin.

Efek terhadap organ-organ:

Otot licin (uterus, saluran darah, gastro-intestinal)

Trombosit: aggragasi

Hormon: produksi hormon

Susunan Saraf Pusat

Reaksi peradangan

Ginjal

Penerapan klinik:

Asma
Hipertensi
Trombosis
Penyakit pembuluh perifer
Sitoprotekti saluran gastro-intestinal
Ginekologi
Kehamilan (penghentian kehamilan, abortus)

* **Ambang nyeri** didefinisikan sebagai tingkat (*level*) pada saat nyeri dirasakan untuk pertama kalinya. Dengan kata lain, intensitas rangsangan yang terendah saat seseorang merasakan nyeri. Untuk setiap orang ambang nyerinya konstan.

Demam. Pada umumnya demam adalah suatu gejala dan bukan merupakan penyakit tersendiri. Kini para ahli bersepakat bahwa demam adalah suatu reaksi yang berguna dari tubuh terhadap infeksi. Pada suhu di atas 37° C limfosit dan makrofag menjadi lebih aktif. Bila suhu melampaui 40-41° C, barulah terjadi situasi kritis yang bisa menjadi fatal, karena tidak terkendalikan lagi oleh tubuh.

PENGGOLONGAN

Atas dasar kerja farmakologisnya, analgetika dibagi dalam dua kelompok besar, yakni:

- a. **Analgetika perifer (non-narkotik)**, yang terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral. Analgetika anti radang termasuk kelompok ini.
- b. **Analgetika narkotik** khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat, seperti pada fraktur dan kanker. Obat-obat ini dibahas di Bab 22.

PENANGANAN RASA NYERI

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

- a. **Analgetika perifer**, yang menghalangi terbentuknya rangsangan pada reseptor nyeri perifer

- b. **Anestetika lokal**, yang menghalangi penyaluran rangsangan di saraf-saraf sensoris
- c. **analgetika sentral (narkotika)**, yang memblokir pusat nyeri di SSP dengan anestesi umum
- d. **Antidepresif trisiklis**, yang digunakan pada nyeri kanker dan saraf, mekanisme kerjanya belum diketahui, misalnya amitriptilin
- e. **Antiepileptika**, yang meningkatkan jumlah neurotransmitter di ruang sinaps **pada nyeri**, mis. pregabalin, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin dan valproat.

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 jenis-jenis nyeri

Nyeri ringan dapat ditangani dengan obat perifer, seperti *parasetamol*, *asetosal*, *asam mefenamat*, *propifenazon* atau *aminofenazon*, begitu pula rasa nyeri dengan **demam**. Untuk **nyeri sedang** dapat ditambahkan *kafein* atau *kodein*. **Nyeri yang disertai pembengkakan** atau akibat trauma (jatuh, tendangan, tubrukan) sebaiknya diobati dengan suatu analgetika anti radang, seperti aminofenazon dan NSAID (*ibuprofen*, *asam mefenamat*, dan lain-lain). **Nyeri hebat** perlu ditanggulangi dengan morfin atau opiat lainnya (*Tramadol*). **Nyeri kepala migrain** dapat ditangani dengan obat-obat khusus, lihat Bab 52.

Nyeri pada kanker umumnya diobati menurut suatu skema bertingkat empat, yaitu pemberian:

1. Obat perifer (non-opioid) per oral atau rektal: parasetamol, asetosal.
2. Obat perifer bersama kodein, atau tramadol
3. Obat sentral (opioid) per oral atau rektal
4. Obat opioid parenteral.

Untuk memperkuat efek analgetik dapat ditambahkan suatu co-analgetikum, seperti psikofarmaka (amitriptilin, levopromazin) atau prednison.

Nyeri saraf kronis. Antara lain dikenal *nyeri saraf nosiseptif* yang disebabkan oleh saraf terluka atau terjepit, *nyeri neuropati perifer* dan *nyeri saraf yang berasal dari SSP*.

Neuropati perifer adalah suatu gangguan saraf perifer dengan perasaan seperti ditusuk-tusuk, lemah otot, mati rasa dan hilang refleksi yang diawali dari jari-jari, kemudian menimbulkan kelumpuhan pada kedua kaki atau tangan. Penyebab-penyebabnya adalah:

1. diabetes, penyebab terpenting akibat kerusakan sel saraf karena kadar gula darah yang tinggi; perasaan nyeri diawali dari kaki kemudian ke tangan;
2. infeksi misalnya herpes zoster (*neuralgi postherpetik*) dan HIV;
3. metabolisme, misalnya defisiensi vitamin (B₁, B₆, B₁₂);
4. gangguan imunologi (sindrom *Guillain-Barré*, hilang refleksi dan lumpuh otot);
5. berbagai jenis tumor (*myeloma*);
6. gangguan akibat keturunan;
7. saraf terjepit;
8. trauma;
9. minum alkohol berlebihan;
10. intoksikasi zat kimia dan logam berat;
11. obat-obat: sitostatika (senyawa platina karboplatin, cisplatin), taksan (docetaxel, paclitaxel), alkaloid vinca (vincristin), bor-tezumib, talidomida dan lenalidomida, antibiotika (nitrofurantoin, siprofloksasin, doksisisiklin), obat malaria (meflokuin), antimikotika (itraconazol), antiprotozoa (metronidazol), obat antiretroviral (NRTI didanosin), obat TB (isoniazida dapat menyebabkan defisiensi vitamin B₆), obat antihipertensi (amlodipin, enalapril, losartan, metoprolol), statin (atorvastatin,

simvastatin), perintang TNF-alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab), antidepressiva (paroksetin, mirtazapin, venlafaksin).

Ref. Geneesmiddelenbulletin perifer neuropathie. Geneesmiddelen bulletin 48, 4, 2014 (Ned Tijdschr geneeskde 2014).

Dasar keluhan-keluhan ini sangat bervariasi karena berbagai sistem reseptor memegang peranan. Oleh sebab itu umumnya digunakan kombinasi dari dua atau lebih obat. Nyeri ini sukar diatasi dengan analgetik klasik (parasetamol, NSAIDs dan opioid) karena tidak bersifat nosiseptif. Yang ternyata lebih efektif adalah *antidepressif trisiklis dan antiepileptik*, tunggal atau juga sebagai tambahan pada zat opioid seperti *tramadol* dan *fentanil*.

Dapat dibedakan antara polineuropati dan mononeuropati. Pada mononeuropati terdapat kerusakan pada satu saraf, misalnya akibat trauma, sedangkan polineuropati merupakan gangguan menyeluruh simetris dari saraf-saraf perifer termasuk saraf perifer sensibel, motorik, otonom atau bersamaan. Istilah perifer menyatakan bahwa Susunan Saraf Pusat (SSP), seperti otak dan sumsum tulang belakang, tidak termasuk dalam definisi ini.

Neuralgia postherpetik (setelah sembuh dari *Herpes zoster*) di sekitar bagian atas tubuh dan *neuralgia trigeminus* di wajah juga merupakan gangguan saraf perifer.

Untuk pengobatan umumnya digunakan *amitriptilin*, *karbamazepin*^{6,7} atau juga *gabapentin*, *fenitoin* dan *valproat*.

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

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

* **Pregabalin**⁸. Obat ini (2004) telah dipasarkan dengan indikasi khusus **nyeri neu-**

ropati. 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 berkurangnya nyeri. Efektivitasnya belum bisa dipastikan.

Efek samping utamanya adalah perasaan pusing hebat yang mirip keadaan mabuk dan 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 kadaluwarsa).

ANALGETIKA PERIFER

Penggolongan

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

- a. **Parasetamol**
- b. **Salisilat:** asetosal, salisilamida dan benorilat
- c. **Penghambat prostaglandin (NSAIDs):** ibuprofen, dan lain-lain
- 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 bukan menghilangkan perasaan nyeri, mis. **antidepresif trisiklis** (*amitriptilin*) dan **antiepileptik** (*karbamazepin, pregabalin, fenitoin, valproat*). Obat-Obat ini digunakan tunggal atau terkombinasi dengan analgetik lain pada keadaan-keadaan tertentu, seperti pada nyeri neuropatik.

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 **anti piretik** dan/atau

anti radang. Oleh karena itu tidak hanya digunakan sebagai obat anti nyeri, tetapi juga pada demam (infeksi virus/kuman, selesma, pilek) dan peradangan seperti rema dan encok. Obat-obat ini sering kali diberikan *untuk nyeri ringan sampai sedang*, yang penyebabnya beranekaragam, misalnya nyeri kepala, gigi, otot atau sendi (rema, encok), perut, nyeri haid (*dismenore*), 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.

* **Khasiat anti piretiknya** berdasarkan rangsangan terhadap *pusat pengatur kalor* di *hipotalamus*, yang mengakibatkan vasodilatasi perifer (di kulit) dengan bertambahnya pengeluaran kalor yang disertai keluarnya banyak keringat.

* **Khasiat anti radang (anti flogistik).** Kebanyakan analgetika memiliki daya anti-radang, khususnya kelompok besar dari *zat-zat penghambat prostaglandin (NSAIDs)*, termasuk asetosal), begitu pula benzidamin. Zat-zat ini banyak digunakan untuk rasa nyeri yang disertai peradangan dan akan dibahas lebih mendalam di Bab 21, Obat-obat Rema.

* **Kombinasi** dari dua atau lebih analgetik sering kali digunakan, karena terjadi efek *potensiasi*. Lagi pula efek sampingnya dapat berkurang, sehingga dosis masing-masing analgetik dapat diturunkan. Kombinasi analgetik dengan *kofein dan kodein* sering kali digunakan, khususnya dalam sediaan dengan parasetamol dan asetosal.

Efek samping

Yang paling umum terjadi adalah gangguan lambung 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 ini 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 dikombinasi dengan aman untuk waktu maksimal dua minggu.

Kehamilan dan laktasi

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

MONOGRAFI

1. Aminofenazon: *aminopirin (F.I.), amidopirin, Pyramidon*

Derivat *pirazolinon* ini (1887) **berkhasiat analgetik, anti piretik dan anti radang**. Resorpsi di usus cepat, mulai kerjanya sesudah 30-45 menit, plasma- $\frac{1}{2}$ 2-7 jam. Karena efek samping terhadap darah (*agranulositosis, leukopenia*) sering kali fatal, obat berbahaya ini 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: 3 x sehari 300-600 mg, maksimal 3 g/hari.

a. **Isopropilaminofenazon** (*isopirin *Pehazon, *Migran*) adalah derivat aminopirin dengan khasiat yang sama. Zat ini juga berefek **sedatif** dan pada dosis tinggi **hipnotik**. Toksisitasnya lebih ringan.

Dosis: oral, rektal atau i.v. 3 x sehari 400 mg selama 1 minggu, kemudian 600 mg/hari.

b. **Fenazon (F.I.)** (*antipirin*) adalah senyawa induk dari obat-obat tersebut di atas tanpa khasiat anti radang (1884). Karena berkhasiat lebih lemah dan lebih sering menimbulkan reaksi kulit, obat ini kini praktis sudah ditinggalkan. Adakalanya fenazon masih digu-

nakan dalam obat kumur pada nyeri tenggorok, berdasarkan **efek anestetik lokal** (lemah) dan kerja **vasokonstriksi**.

c. **Propifenazon** (*propilantipirin, *Saridon,*) adalah derivat fenazon (1951) tanpa khasiat anti radang dengan sifat kurang lebih sama. Plasma- $\frac{1}{2}$ 90 menit. Risiko *agranulositosis* lebih ringan.

Dosis: 1-3 x sehari 150-300 mg, biasanya terkomposisi dengan analgetik lain.

* **Metamizol** (*antalgin, dipiron, novaminsulfon, metampiron, *DoloNeurobion, Novalgin, *Unagen*) adalah derivat sulfonat dari aminofenazon yang larut dalam air (1946). Khasiat dan efek sampingnya sama. Obat tua ini dapat secara mendadak dan tidak terduga menimbulkan kelainan darah yang adakalanya fatal. Karena bahaya *agranulositosis*, obat ini sudah lama dilarang peredarannya di banyak negara, antara lain di Swedia, Inggris, Jerman, Belanda dan India. Di Amerika dan Inggris obat ini tidak pernah dipasarkan.

Walaupun berbahaya puluhan obat ini masih beredar di Indonesia sebagai zat tunggal maupun dalam kombinasi dengan obat lain misalnya dengan diazepam atau vitamin-vitamin.

Dosis: oral 0,5-4 g sehari dalam 3-4 dosis.

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

Asam asetilsalisilat atau Aspirin merupakan salah satu obat analgetik tertua (Bayer, 1899) dan sepanjang masa paling sukses, yang sampai kini terbanyak digunakan di seluruh dunia. Di tahun 2014 telah diproduksi di seluruh dunia sekitar 35.000 ton aspirin dan lebih dari 100 milyar tablet telah dikonsumsi. Obat ini telah dikembangkan oleh ahli kimia dari Bayer di tahun 1899, yaitu Felix Hoffmann, Arthur Eichengrün dan ahli farmakologi Heinrich Dreser.

Zat ini juga berkhasiat **anti demam** kuat dan pada dosis rendah sekali (40 mg) **berkhasiat menghambat agregasi trombosit**. Efek *anti trombotik* yang tidak reversibel ini bekerja berdasarkan *blokade enzim siklo-oksigenase (COX-1)* yang bertahan selama trombosit hidup. Dengan demikian, sintesis *tromboksan A2*

(TxA_2) – yang bersifat trombotik dan vaso-konstriktif – dihindari (lihat Bab 21, Mekanisme kerja NSAID's). Pada dosis lebih besar dari normal (di atas 5 g sehari) obat ini juga **berkhasiat anti radang** akibat gagalnya sintesis prostaglandin- E_2 (PGE_2).

Penggunaan. Selain merupakan analgetik, sekarang ini asetosal banyak digunakan sebagai alternatif dari antikoagulan *pecehah infark serangan kedua*. Hal ini berkat khasiat antitrombotiknya. Obat ini juga efektif untuk profilaksis serangan stroke kedua setelah menderita **TIA** (*Transient Ischaemic Attack*, serangan kekurangan darah sementara di otak), terutama pada pria. Akhir-akhir ini diberitakan kemungkinan penggunaannya untuk prevensi kanker usus dan prostat (2014).

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 hidrolisis selama resorpsi. Dimulai efek analgetik dan antipiretiknya cepat, yakni setelah 30 menit dan bertahan 3-6 jam; efek antiradanganya baru tampak setelah 1-4 hari. *Resorpsi dari rektum (supositoria)* lambat dan tidak menentu, sehingga dosisnya perlu digandakan. Dalam hati, zat ini segera dihidrolisis menjadi *asam salisilat* dengan efek anti nyeri lebih ringan. PP 90-95%, plasma- $t_{1/2}$ 15-20 menit, masa paruh asam salisilat adalah 2-3 jam pada dosis 1-3 g/hari.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah **iritasi mukosa lambung** dengan risiko tukak lambung dan perdarahan samar (*occult blood*) gastro-intestinal. Penyebabnya adalah sifat asam dari asetosal, yang dapat dikurangi melalui kombinasi dengan suatu antasid (MgO , aluminiumhidroksida, $CaCO_3$) atau digunakan *garam kalsiumnya(carbasalat)*. Pada dosis besar faktor lain memegang peranan, yaitu hilangnya efek pelindung dari *prostaglandin* (PgI_2) terhadap mukosa lambung, yang sintesisnya turut dirintangi akibat blokade siklo-oksigenase.

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

kejang bronki hebat, yang pada pasien asma dapat menimbulkan serangan, walaupun dalam dosis rendah. Anak-anak kecil yang menderita **cacar air** atau **flu/selesma** sebaiknya jangan diberi asetosal (tetapi parasetamol), karena berisiko terkena **Sindrom Reye** yang berbahaya. Sindroma ini ditandai muntah hebat, melamun, gangguan pernapasan, konvulsi, adakalanya koma dan kematian.

Wanita hamil tidak dianjurkan menggunakan asetosal dalam dosis tinggi, terutama pada triwulan terakhir dan sebelum persalinan, karena lama kehamilan dan persalinan dapat diperpanjang, juga kecenderungan perdarahan meningkat. Asetosal dikeluarkan melalui air susu ibu, tetapi ibu dapat diberikan obat ini selama laktasi, walaupun sebaiknya tidak terlalu sering.

Interaksi. Asetosal memperkuat daya kerja antikoagulansia, anti diabetika oral dan metotreksat. Efek obat encok *probenesid* dan *sulfonpirazon* berkurang, begitu pula diuretika furosemid dan spironolakton. Kerja analgetiknya diperkuat oleh antara lain kodein dan d-propoksifen. Alkohol meningkatkan risiko perdarahan lambung usus. Karena efek anti trombotiknya yang mengakibatkan risiko perdarahan, penggunaan asetosal perlu dihentikan satu minggu sebelum misalnya pencabutan gigi.

Dosis: pada *nyeri dan demam oral* 4 x sehari 0,5-1 g p.c., maksimal 4 g sehari, anak-anak sampai 1 tahun 10 mg/kg 3-4 kali sehari, 1-12 thn 4-6 x sehari, di atas 12 thn 4 x sehari 320-500 mg, maksimal 2 g/hari. *Rektal* dewasa 4 x sehari 0,5-1 g, anak-anak sampai 2 thn 2 x sehari 20 mg/kg, di atas 2 thn 3 x sehari 20 mg/kg sesudah makan. **Pada rema oral dan rektal** 6 x sehari 1 g, maksimal 8 g/hari, pada *serangan migrain* dosis tunggal dari 1 g, 15-30 menit sesudah minum domperidon atau metoklopramid. Untuk **prevensi sekunder infark jantung** 1 x sehari 100 mg dan setelah TIA 1 x sehari 40-100 mg dengan dosis awal 100 mg.

* Bentuk-bentuk asetosal yang larut dalam air:

– **karbasalatkalsium** (*Ascal*) adalah garam kalsium dari asetosal, yang air kristalnya

diganti dengan urea (1951). Garam ini tidak bereaksi asam dan kurang merangsang mukosa lambung (100 mg Ascal = 80 mg asetosal).

- **lisin-asetosal** adalah senyawa yang setelah larut terurai dalam bentuk asam amino lisin dan asetosal, yang kemudian dihidrolisis menjadi salisilat. Kombinasi (1620 mg) dengan metoklopramid (10 mg) dianjurkan terhadap migrain (*Migrafin*).

a. Diflunisal (*Diflonid*, *Dolocid*) adalah derivat difluorfenil (1980) dengan khasiat dan efek samping lebih kurang sama. Khasiatnya **analgetik**, **anti radang** dan **urikosurik** (mengeluarkan asam urat). Daya **menghambat agregasi** ringan dan baru tampak pada dosis tinggi, yaitu di atas 2 g/hari. PP-nya lebih tinggi (99%), $t_{1/2}$ -nya lebih panjang dan tergantung dari dosis: 8 dan 15 jam pada masing-masing 250 dan 1000 mg. Zat ini tidak dihidrolisis menjadi asam salisilat. Ekskresinya terutama melalui urin sebagai glukuronida. Jarang mengakibatkan perdarahan lambung usus.

Dosis: untuk nyeri, juga rema, permulaan 0,5-1 g, disusul dengan 2 x sehari 0,25-0,5 g, maksimal 1,5 g/hari.

b. Benorilat (*Bentum*, *Benortan*) adalah ester asetosal dengan parasetamol (1972). Setelah resorpsi segera dihidrolisis menjadi asam salisilat dan parasetamol. Plasma- $t_{1/2} \pm 1$ jam. Gangguan lambung usus lebih jarang terjadi dibanding dengan asetosal.

Dosis: maksimal 4 x sehari 0,5-1 g.

c. Salisilamida (F.I.) (*salamid*, **Neozep*, **Refagan*) adalah derivat salisilat dengan khasiat lebih lemah di semua bidang. Efeknya kurang dapat dipercaya. Di dinding usus mengalami FPE besar, sehingga dosisnya harus tinggi. Zat ini sering mengganggu pencernaan; perdarahan samar jarang timbul dibandingkan dengan asetosal. Pada overdosis dapat terjadi hipotensi, depresi SSS dan terhentinya pernapasan. Penggunaannya sudah dianggap kuno.

Dosis: 3-4 x sehari 0,5-1 g.

d. Natriumsalililat (F.I.) (**Nephrolit*, *Enterosalicyl*) lebih lemah khasiatnya dibandingkan

dengan asetosal. Efek sampingnya lebih kurang sama, kecuali tidak menghambat agregasi trombosit.

Dosis: 4-6 x sehari 1-1,5 g, maksimal 12 g/hari.

e. Metilsalisilat (*Wintergreen oil*, **Sloan's liniment*) adalah cairan berbau khas yang diperoleh dari daun dan akar tumbuhan akar wangi (*Gaultheria procumbens*). Zat ini juga dibuat sintetis. Khasiat analgetik 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, dan lain-lain*. Penggunaan oral sebanyak 30 ml sudah fatal, terutama anak-anak sangat peka terhadap obat ini.

* **Glikolsalisilat** (**Sloan's balsem*, *Mentho-nerurin*) adalah ester lain dari asetosal yang juga banyak digunakan dalam obat gosok untuk nyeri otot (1-16%).

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

Derivat *pyrazolidin* ini (1949) mirip rumus intinya dengan fenazon. Khasiat **anti radangnya** lebih kuat daripada daya kerja **analgetiknya**. Oleh karena itu obat ini khusus digunakan untuk jenis artritis tertentu, seperti derivatnya **oksifenilbutazon** (*Tanderil*). Lihat selanjutnya Bab 21, Analgetika Anti radang.

Penyalahgunaan. Kadangkala *fenilbutazon* dibubuhkan secara ilegal (tanpa dicantumkan pada etiket) pada produk dari pabrik-pabrik kecil asing (Hongkong) atau sering kali dalam minuman tonik (dengan Ginseng) untuk keadaan lesu, letih, nyeri otot dan perasaan lemah. Adakalanya obat ini dikombinasi dengan *kortikosteroid*, yang membuat obat-obat demikian sangat berbahaya karena efeknya merusak sel-sel darah dan efek melemahkan sistem imun.

Efek samping serius, antara lain terhadap darah dan lambung, sehingga di banyak negara Barat sudah ditarik dari peredaran sejak akhir tahun 1980-an. Kadangkala *fenilbutazon* masih digunakan untuk nyeri otot dalam bentuk krem 5%.

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

4. Glafenin: *Glaphen, Glifanan.*

Glafenin adalah suatu derivat 4-amino-kinolin (seperti obat rema klorokuin), yang terikat pada asam antranilat (1965). Pada dosis biasa obat ini *tidak* berdaya antipiretik atau anti radang; potensi kerja analgetiknya dapat disamakan dengan asetosal.

Resorpsi di usus cepat; di dalam hati zat ini dirombak menjadi **asam glafeninat**, yang mungkin berperan utama bagi efek anti nyerinya. Plasma- $t_{1/2}$ 1-2 jam dan daya kerjanya \pm 5 jam.

Efek sampingnya berupa gangguan lambung usus, mengantuk dan pusing. Yang lebih serius adalah **reaksi anafilaktik, kerusakan hati** dan **anemia hemolitik**, yang adakalanya berakibat **fatal**. Oleh karena itu sejak tahun 1992 di banyak negara Eropa, termasuk Belanda, glafenin sudah ditarik dari peredaran oleh produsennya.

Dosis: permulaan 400 mg, lalu 3-4 x sehari 200 mg, maksimal 1 g sehari.

* **Asam mefenamot** (*Ponstan*) adalah juga derivat antranilat dengan **khasiat analgetik, antipiretik** dan **anti radang** yang cukup baik. Obat ini banyak sekali digunakan sebagai obat nyeri dan rema. Efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan lambung usus.

Dosis: permulaan 500 mg, lalu 3-4 x sehari 250 mg sesudah makan.

5. Parasetamol: *asetaminofen, Panadol, Tylenol, Tempra, *Nipe, Dumin*

Derivat asetanilida ini adalah metabolit dari **fenasetin** yang dulu banyak digunakan sebagai analgetik, tetapi pada tahun 1978 telah ditarik dari peredaran karena efek sampingnya (nefrotoksik dan karsinogen). Khasiatnya **analgetik** dan **antipiretik**, tetapi tidak anti radang. Dewasa ini pada umumnya dianggap sebagai zat antinyeri yang paling aman, juga untuk swamedikasi (pengobatan mandiri). Efek analgetiknya diperkuat oleh kodein dan kofein dengan kira-kira 50%.

Dianjurkan untuk sebaiknya tidak menggunakan parasetamol pada anak-anak yang

hanya menderita demam karena mengganggu respons imun.

Ref.: E de Bont et al. Wel of geen paracetamol bij kinderen met koorts? NTvG 2014;158

Resorpsi dari usus cepat dan praktis tuntas, secara rektal lebih lambat. PP \pm 25%, plasma- $t_{1/2}$ 1-4 jam. Antara kadar plasma dan efek tidak ada hubungan. Dalam hati zat ini diuraikan menjadi metabolit-metabolit toksik yang diekskresi melalui urin sebagai konjugat 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 nekrosis hati yang tidak reversibel. Hepatotoksisitas ini disebabkan oleh metabolit-metabolitnya yang pada dosis normal dapat ditangani oleh **glutathion** (suatu tripeptida dengan gugus -SH). Pada dosis di atas 10 g persediaan peptida tersebut habis dan metabolit-metabolit mengikat protein dengan gugusan-SH di sel-sel hati dan terjadilah kerusakan irreversibel. Dosis 20 g sudah berefek fatal. *Overdosis* dapat menimbulkan a.l. mual, muntah dan anoreksia. Penanggulangannya 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 dikeluarkan melalui air susu ibu. *Interaksi.* Pada dosis tinggi dapat memperkuat efek antikoagulans tetapi pada dosis biasa tidak interaktif. Masa paruh kloramfenikol dapat sangat diperpanjang. Kombinasi dengan obat AIDS *zidovudin* meningkatkan risiko neutropenia.

Dosis: untuk nyeri dan demam **oral** 2-3 x sehari 0,5-1 g, maksimal 4 g/hari, pada penggunaan kronis maksimal 2,5 g/hari. Anak-anak: 4-6 x sehari 10 mg/kg, yaitu 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 x sehari 0,5-1 g, anak-anak usia 3-12 bulan 2-3 x sehari 120 mg, 1-4 thn 2-3 x sehari 240

mg, 4-6 thn 4 x sehari 240 mg dan 7-12 thn 2-3 x sehari 0,5 g.

- * *Saridon* = parasetamol 250 mg + propifenazon 150 mg + kofein 50 mg
- * *Sanalgin* = parasetamol 250 + propifenazon 250 + kofein 46 mg
- * *Finimal* = parasetamol 500 + vit C 100 + kofein 50 + aspartam 10 mg
- * *Artrosan* = parasetamol 500 + vit C 50 mg + sitrat Na 500 mg (sachet)
- * *Coldrex* = parasetamol 500 + vit C 30 mg + sitrat Na 500 mg (sachet)

6. Tramadol: *Tramal, Theradol*

Analgetik opiat (1977) ini tidak menekan pernapasan dan praktis tidak memengaruhi sistem kardiovaskuler dan motilitas lambung usus. Karena praktis tidak bersifat adiktif di kebanyakan negara termasuk Indonesia, obat ini tidak dimasukkan dalam Daftar Narkotika. Efek analgetik 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. Lihat selanjutnya Bab 22, Analgetik Narkotik. Tramadol tidak dianjurkan selama kehamilan dan laktasi.

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

* *Zaldiar, Ultracet** = tramadol HCl 37,5 + parasetamol 325 mg

7. Levomepromazin: *Nozinan*

Derivat fenotiazin ini berkhasiat analgetik pada nyeri sedang sampai hebat dan terutama diberikan sebagai obat tambahan pada pasien-pasien rawat, berefek antipsikotik, sedatif dan antikolinergik.

Absorpsi dari tablet 70-90% dan BA-nya 50% akibat FPE besar. Kadar maksimal dalam darah dicapai setelah 1-4 jam (per oral) dan setelah injeksi i.m 0,5-1,5 jam.

Dari dua metabolitnya hanya satu yang berkhasiat antipsikotik. Waktu paruhnya 15-78 jam, ekskresi melalui urin dan tinja.

Efek sampingnya berkaitan dengan kerja antipsikotik yaitu: hilang inisiatif dan emosi datar. Sering kali juga melamun dan rasa kantuk pada awal terapi, pada dosis lebih tinggi hipotensi ortostatik. Juga mulut kering, gangguan penglihatan, retensi urin, mausea dan muntah.

Dosis : nyeri hebat 2-5 x sehari 50 mg, bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai 300-500 mg sehari, parenteral i.m dalam 12,5-25 mg, setelah beberapa hari diganti dengan tablet. *Nyeri sedang* : 4-6 x sehari 12,5 mg dan i.m 3-4 x sehari 10-15mg.

DAFTAR PUSTAKA

6. Collins SL et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *J Pain Sympt Manage* 2000; 20:449-58
7. Jurg R et al. Citalopram, venlafaxine en mirtazapine bij de therapie van neuropathische pijn. *Ph Wkbl* 2002;137:65-
8. Croonen H. Pregabaline geen wondermiddel. *Pharm Wkbl* 2005; 140: 565 - 67

BAB 21

ANALGETIKA ANTIRADANG DAN OBAT-OBAT REMA

Artritis adalah nama gabungan untuk lebih dari seratus penyakit, yang semuanya bercirikan rasa nyeri dan bengkak, serta kakunya otot dengan terganggunya fungsi alat-alat gerak (sendi dan otot). Yang paling banyak ditemukan adalah **artrose** (*arthritis deformans*), umumnya tanpa peradangan, lalu **rematik** (*arthritis rheumatica*) dengan peradangan, **spondylosis** dengan radang tulang punggung, **sindroma Reiter** (dengan radang ginjal dan selaput mata) dan **encok**. Penyakit lainnya yang jarang ditemukan, antara lain **rema akut** (*septicarthritis*) dan **rema jaringan lembut** yang menghinggapi jaringan otot.

ARTROSE

Artrose (*arthritis deformans*) (Yun. *arthron* = sendi, Lat. *deformare* = cacat bentuk), disebut juga **osteoartrose** atau **osteoarthritis**. Bercirikan degenerasi tulang rawan yang menipis sepanjang progres penyakit, dengan pembentukan tulang baru, hingga ruang di antara sendi menyempit. Lazimnya **peradangan** hanya sementara dan berbeda dengan rema, **bersifat lokal** dan tidak sistemik. Artrose terutama sering menghinggapi sendi dengan pembebanan besar seperti lutut (pada orang gemuk) dan pinggul, tetapi sering pula tangan dan kaki berciri penonjolan-penonjolan keras (tulang) yang umumnya tidak nyeri. Menurut perkiraan, 20% penduduk suatu negara menderita artrose, termasuk 50% dari lansia di atas usia 50 tahun (kebanyakan wanita).

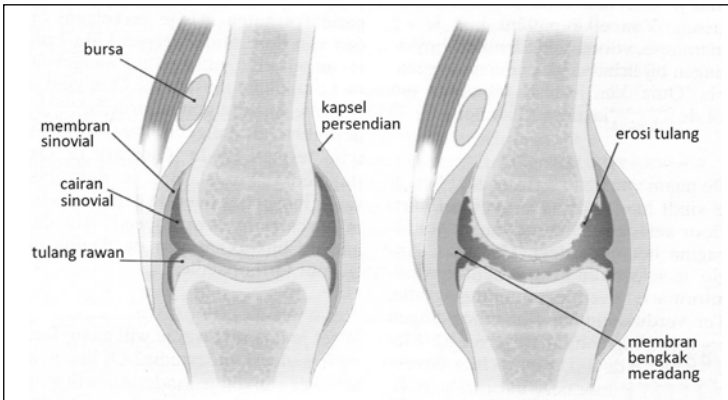
Penyebabnya dapat bermacam-macam, antara lain sendi yang dibebani terlalu berat dengan kerusakan mikro yang berulang-kali, seperti pada orang yang terlampau ge-

muk. Begitupula akibat artritis septis atau artritis lain dan tumbuhnya pangkal paha secara abnormal (*dysplasia*). Terdapat faktor keturunan kuat. Hanya sebagian kecil kasus yang disebabkan **keausan** akibat penggunaan terlalu lama dan berat.

Diagnosis. Berlainan dengan rema dan encok, artrose tidak dapat didiagnosis dengan jalan tes darah seperti laju endap eritrosit, kadar hemoglobin (Hb) dan faktor-faktor darah tertentu, karena nilai ini semuanya normal.

Terapi hanya berupa simptomatik dengan **analgetika antiradang** (NSAIDs) untuk melawan rasa nyeri, juga penggunaan kalor setempat bekerja meredakan. Di samping itu perlu terapi untuk mengendalikan berat badan dan sikap tubuh yang tepat, bergerak secara teratur, makan sehat dan menghindari cedera. Sejak beberapa tahun mulai digunakan kombinasi **glucosamin** dan **chondroitin** untuk penanganan artrose, kerap kali dengan tambahan **MSM** (*metilsulfonilmetan*). Obat-obat ini ternyata efektif untuk mengurangi rasa nyeri, memperbaiki fungsi sendi yang terganggu dan menstimulasi pembentukan tulang rawan baru. **Vitamin C** dan elemen spura **mangan** meningkatkan keampuhannya, juga antioksidansia lain seperti **vitamin A, C, E** dan **selenium**. Belum ada data mengenai berapa lama obat-obat ini harus diminum. Untuk pentakarannya lihat di bawah (Monografi).

Selain pengobatan juga fisioterapi dengan **latihan gerak** untuk memelihara tenaga otot dan kondisi tulang rawan penting sekali. Dewasa ini untuk kasus parah seperti sendi yang rusak (pinggul, lutut) sering kali diganti dengan protese buatan melalui pembedahan.



Gambar 21-1: Sendi normal dan osteoarthritis

SPONDILOSIS

Spondilosis (*spondylitis ankylopoetica*, *penyakit Bechterew*) adalah artrose dari tulang punggung. Penyebabnya adalah peradangan dari urat-urat dan jaringan yang dibutuhkan untuk pergerakan punggung. Akibatnya ruas-ruas (*discs*) melengkung dan tumbuhnya tulang berlebihan, yang dapat menimbulkan pertumbuhan menyatu. Akhirnya penderita menjadi bungkuk. Umumnya spondilosis dimulai antara usia 15-25 tahun dengan nyeri pinggang (“*low back pain*”) dengan peradangan dan kekakuan pada pagi hari (*morning stiffness*). Penyakit ini bersifat menurun dan sering kali diawali dengan peradangan di usus atau akibat infeksi veneris. Menurut perkiraan *suatu antigen mikrobial*, mungkin infeksi viral, disebarkan dari usus ke sendi-sendi, yang mengakibatkan aktivasi granulosit, produksi sitokin dan peradangan.

Darah dari kebanyakan penderita spondilosis mengandung *antigen lekosit* tertentu, yaitu **HLA-B27**, yang berperan melawan peradangan. Seperti diketahui HLA (*Human Leucocyte Antigen*) penting bagi pengenalan kelompok lekosit seseorang pada transplantasi organ dan dapat disamakan dengan golongan darah A, B, AB, dan O. Lihat Bab 49, Dasar-dasar imunologi.

Terapi ditujukan untuk mengurangi rasa nyeri dan peradangan dengan NSAIDs. Yang penting adalah **gerak badan** dan **perbaikan sikap** tubuh untuk meningkatkan kekuatan

dan kelenturan. Penderita dianjurkan tidur tengkurap untuk menghindari tulang punggung membengkok ke depan.

REMA JARINGAN LEMBUT

Rema “*soft tissue*” juga termasuk kelompok penyakit degeneratif seperti artrose, tetapi di sini bukannya tulang rawan (sendi) melainkan otot, urat dan jaringan ikat yang dihirup dan dirusak. Penyakit ini jarang berlangsung progresif dan kebanyakan bersifat *self-limiting*. Yang paling sering terdapat adalah **fibromyalgia**, **bursitis** dan **frozen shoulder**. Sebagai contoh dari **penyakit jaringan ikat** (*collagen*) autoimun dapat disebut **Systemic lupus erythematosus** (SLE) dan **polymyalgia**.

* **Fibromyalgia** (**fibromyositis**), suatu penyakit mutakhir, yang kerap kali juga dianggap bersifat auto-imun dan bercirikan peradangan kronis dari jaringan ikat dengan rasa penat terus-menerus. Juga nyeri otot dan urat dari alat gerak yang berselang-seling dan sering diperhebat oleh stres dan hawa dingin. Gangguan tidur lazim terjadi dengan tidak adanya tidur-REM (lihat Bab 24).

Diagnosisnya sukar dan hanya dengan jalan meniadakan gangguan lain (*rema*, artrose, penyakit otot), disebabkan tidak adanya gambaran penyakit yang khas, yaitu kelainan fisik yang menyebabkan sindromnya. Juga tidak terdapat marker biologik (darah). Gangguan mutakhir lain dengan diagnosis sulit ada-

lah **whiplash** (penyakit “sentakan”) dan **ME** (*Myalgic Encephalomyelitis*), lebih tepat disebut **CFS** (*Chronic Fatigue Syndrome*) yang kerap kali belum diakui sebagai penyakit “resmi” karena tidak terdapat bukti fisik. Baru pada awal 2012 ditemukan **suatu retrovirus** sebagai penyebab CFS dan telah dimulai penyelidikan untuk obat antiviralnya.

Terapi fibromyalgia terdiri atas latihan merentang (*stretching*), masase dengan penggunaan kalor untuk memperbaiki kondisi. Ritme tidur dapat diperbaiki dengan *amitriptilin*, nyeri dapat dilawan dengan *parasetamol* atau *NSAID*, bila perlu ditambahkan relaksansia otot dan anestetika lokal. Penanganan alternatif terhadap rasa penat guna meningkatkan energi tubuh terdiri dari asam amino **karnitin** atau **asetilkarnitin** (3 dd 500 mg) bersama **ubiquinon (koenzim Q10)**, 1x 100mg)

* **SLE** (*Systemic lupus erythematoses*) adalah sejenis rema jaringan ikat yang bercirikan nyeri sendi (*artralgia*), demam, malaise umum dan erythema dengan pola berbentuk kupu-kupu khas di pipi muka. Sebagai penyakit autoimun darah mengandung antibodies yang beredar terhadap IgG dan *imuno-kompleks*, yaitu kompleks antigen-antibodi-komplemen yang dapat mengendap dan mengakibatkan radang pembuluh darah (*vasculitis*) dan radang ginjal. Sama dengan rematik, SLE juga merupakan penyakit autoimun, tetapi jauh lebih jarang terjadi dan terutama timbul pada wanita. Sebabnya tidak diketahui, penanganannya dengan kortikosteroida atau alternatif dengan **sediaan enzim** (papain 200 mg + bro-melain 110 mg + pankreatin 100 mg + vitamin E 10 mg) 2 dd 1 kapsul.

* **Polymyalgia rheumatica**, juga disebut **rema otot** adalah juga penyakit autoimun yang diderita manula dengan nyeri otot pada bahu, tengkuk, punggung dan gelang panggul. Terapi standar yang ampuh terdiri dari *kortikosteroida*..

E N C O K

Encok (*arthritis urica, gout*) merupakan suatu gangguan pada metabolisme asam urat,

yang berakibat **mengendapnya kristal-kristal natriumurat** di sendi-sendi, jaringan lembut (*tophi*) dan ginjal (*batu ginjal*). Yang akan dibahas lebih lanjut di sini adalah obat terhadap khususnya arthritis rheumatica, artrosis dan encok.

1. OBAT-OBAT REMATIK

Arthritis rheumatica, singkatnya **AR** atau **RA, rematik** atau **rema** adalah penyakit sendi kronis dan sistemik yang termasuk kelompok **gangguan autoimun**. Bercirikan perubahan-perubahan beradang kronis dari sendi dan membrannya (*synovium*) dan kemudian *destruksi tulang rawan* dengan perubahan anatomis. Rema terutama timbul pada persendian tangan dan kaki, lutut, bahu dan tengkuk. Berlainan dengan artrose yang merupakan penyakit tulang rawan **tanpa faktor imun**, rema adalah **penyakit sendi** yang disebabkan peradangan auto-imun. RA sebagai penyakit inflamasi sendi dengan efek-efek sistemik meningkatkan risiko kardiovaskuler dengan hampir 2 kali.

Gejalanya yang khas berupa **bengkak** dan **nyeri simetris** di sendi-sendi tersebut. Nyeri ini paling hebat pada waktu bangun pagi dan umumnya berkurang setelah melakukan aktivitas. Nyeri di waktu malam dapat menyulitkan tidur. Sendi-sendi ini **menjadi kaku pada waktu pagi** (*morning stiffness*), sukar digerakkan dan kurang bertenaga, khususnya setelah bangun selama 1 jam lebih. Pada artrose sendi gejala kaku juga terjadi, tetapi umumnya hilang sesudah ± 15 menit. Gejala lainnya adalah **perasaan lelah** dan **malaise umum**. Pada $\pm 20\%$ dari penderita terdapat benjolan-benjolan kecil di bawah kulit (**noduli**), terutama di jeriji serta pergelangan tangan dan kaki.

Jalannya penyakit. Rema berlangsung dengan serangan bergelombang secara progresif, artinya berangsur-angsur bertambah berat akibat peradangan dan degenerasi tulang rawan. Sering kali penyakit ini mengakibatkan cacat –seperti pada artrose– akibat pertumbuhan sendi yang keliru, misalnya **jeriji dan tangan menjadi bengkak**. Pembengkakan muncul terlebih dahulu di *sendi jari pertama*, dekat buku jari, sedangkan

pada artrose *sendi jari ujung* yang terkena dahulu. Progres rema sukar diramalkan, kadang-kadang kerusakan hanya terbatas, tetapi adakalanya terjadi destruksi hebat setelah beberapa tahun atau puluhan tahun, yang dapat menyebabkan *invaliditas*. Selain itu sering kali terjadi komplikasi-komplikasi di luar sendi (*extra-articular*), misalnya di paru-paru, jantung, ginjal, kulit dan organ-organ lain.

Prevalensi. Sekitar 2% dari populasi menderita rema, baik di negara-negara tropik maupun di negara-negara berhawa dingin dan lembap seperti Eropa Barat. *Insidensinya* kira-kira tiga kali lebih sering pada wanita daripada pria, sebagaimana halnya dengan kebanyakan penyakit artritis. Rema dapat timbul sejak usia 10 tahun, tetapi paling sering antara 30-40 tahun; faktor keturunan memegang peranan yang nyata.

Pathogenesis. Rema merupakan suatu penyakit auto-imun, pada mana antibodi tubuh menyerang dan merusak sendi/jaringan sendi. Penyakit diawali dengan masuknya suatu **antigen** (entah mikro-organisme atau zat lain) ke dalam sirkulasi. Antigen ini dikelilingi oleh makrofag, tetapi tidak dimusnahkan atau dikeluarkan karena sebab-sebab yang tidak diketahui. Akibatnya adalah terbentuknya **antibodi** dari jenis **IgM**, yang disebut **faktor rema**. Antigen dan antibodi bergabung dengan *komplemen* dan menghasilkan suatu **imunokompleks**, yang kemudian menimbulkan serentetan reaksi peradangan. Akibat penggabungan ini antara lain terjadi pelepasan **zat-zat chemotactic**, dengan efek menarik lekosit tertentu (*neutrofil*) ke daerah peradangan (Yun. *taxis* = pergerakan, regulasi). Dalam 24 jam kira-kira satu miliar lekosit neutrofil menginvasi sendi bersangkutan. Sel-sel penangkis tersebut "memakan" imunokompleks (*phagocytosis*), lalu mati sambil melepaskan **enzim-enzim lisosomal** seperti (*gliko*)*protease* dan *fosfatase*. Semua enzim ini dapat merusak tulang rawan dan bahan dasar tulang (*matrix*), sehingga akhirnya sendi hilang penyangga kejutnya. Lihat Gambar 21 dan Bab 49, Dasar-Dasar Immunologi.

* **Tulang rawan** terdiri dari jaringan benang-

benang *kolagen* kuat dengan di antaranya molekul-molekul besar dari **proteoglikan** yang dapat menyerap air seperti spons. Kadar air di dalam tulang rawan adalah 80%. Fungsinya adalah sebagai penyangga kejut antara kedua kepala tulang dari sendi. **Proteoglycan** adalah molekul-molekul besar yang terdiri dari inti protein, tempat terikatnya zat-zat **glucosaminoglycan (GAG)**, seperti **chondroitinsulfat (CS)** dan **keratansulfat (KS)**. Fungsinya adalah untuk memelihara kelenturan dan melumasi tulang rawan.

Bila tulang rawan mengalami kerusakan, maka permukaannya yang semula sangat licin, menjadi kasar seperti ampelas. Jaringan pecah antar-hubungannya dan proteoglikan dapat lolos. Akibatnya, tulang rawan hilang kekuatan dan kelenturannya. Berhubung tidak memiliki pembuluh darah atau neuron, maka kerusakan sukar diperbaiki lagi. Bahan gizi dan oksigen hanya dapat diserap dari cairan *synovial* di ruang antara (lihat Gambar 21-1). Zat-zat perombakan dari tulang rawan terdiri atas **radikal-radikal bebas** yang dapat mengakibatkan cacat lebih lanjut dengan cara bekerja sebagai antigen baru dan siklus peradangan senantiasa berlanjut. Untuk menghentikan siklus ini dan menghindari kerusakan tulang (rawan) selanjutnya, maka perlu sekali demi kondisi sendi untuk melakukan **gerak badan** dan **pembebanan sendi** agar *cairan synovial* bersama zat sampahnya diperas keluar dari tulang rawan (*'sponge effect'*). Dengan demikian, akibat pergerakan ini, cairan sendi dipompa keluar-masuk yang berfungsi pemasukan gizi dan pengeluaran zat sampah, maka aktivitas ini penting sekali bagi pemeliharaan kondisi sendi.

Pada **rema** permukaan tulang rawan memperlihatkan bekas-bekas erosi akibat peradangan dan ruang antara sendi menyempit.

Diagnosis. Pertama-tama didasarkan atas gejala tersebut di atas yang dapat dipastikan melalui foto X-ray yang pada umumnya selama 6 bulan pertama belum memperlihatkan kelainan sendi. Selain itu di dalam darah dengan *Tes fiksasi latex* dapat ditentukan adanya **faktor rema (= IgM)**, juga kenaikan laju endap eritrosit dan turunnya kadar hemoglobin (*anemia*), yang semuanya

tidak spesifik bagi rema. Lebih khas adalah **tes endapan mucine** dalam cairan sinovial serta pemeriksaan mikroskopis dari noduli subkutan dan jaringan sinovial, yang memperlihatkan kelainan-kelainan tertentu. Progres penyakit ditentukan dengan **tes C-reactive protein (CRP)**, yang nilainya merupakan ukuran bagi hebatnya inflamasi.

Tindakan-tindakan umum. Tujuan pertama dari penanganan rema adalah menghindari memburuknya kekakuan sendi dan deformitas. Oleh karena itu **fisioterapi** dan **latihan-latihan** penting sekali untuk memelihara mobilitas sendi dan tenaga otot. Pembatasan bergerak terutama terjadi di bahu dan lutut. Di samping itu juga perlu untuk **menyesuaikan pola hidup** pada proses peradangan, hebatnya perubahan anatomis dan laju dari progres penyakit. Dengan demikian dapat dipelihara aktivitas sehari-hari sebanyak dan selama mungkin untuk dapat menjalani kehidupan normal.

Pengobatan ^{35,36}

Terapi ditujukan pada penekanan gejala-gejala, mengurangi kehilangan fungsi dan memperlambat progres destruktif, yaitu menghindari kerusakan sendi. Sejak beberapa tahun dianjurkan untuk sedini mungkin dimulai terapi dengan **DMARDs** (MTX atau sulfasalazin) untuk mencegah cacat sendi parah yang bersifat irreversibel selama beberapa tahun pertama. Bila efeknya kurang memuaskan dapat ditambahkan **kortikosteroid**. Untuk menanggulangi gejala nyeri, peradangan dan perasaan kaku dapat serentak diberikan **analgetika antiradang**.

Dalam dekade terakhir terdapat banyak kemajuan penting untuk pengobatan RA, terutama bagi pasien yang tidak berhasil dengan obat tradisional seperti DMARDs. Yang terpenting adalah pengembangan suatu golongan obat yang disebut **Biologic Response Modifiers** atau biologics (lihat Bab 14, MOABs), dalam mana termasuk obat-obat *Humira*, *Kineret*, *Remicade*, *Rituxan*, *Enbrel*, *Cimzia*, *Orencia*, *Actemra* dan *Simponi*. Berbeda dengan obat tradisional, biologics ini mentarget komponen-komponen **spesifik** dari sistem imun daripada memengaruhi

banyak sudut dari sistem ini.

1. **NSAIDs** (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) sebagai **analgetika antiradang** sangat bermanfaat terhadap gejala rema. Zat-zat ini lebih efektif daripada **analgetika perifer** (parasetamol, asetosal atau kombinasinya dengan obat lain). Respons individual untuk NSAIDs sangat bervariasi, maka sebaiknya dicoba beberapa obat untuk menentukan obat mana yang bekerja paling efektif bagi pasien tertentu. Setiap obat hendaknya diminum selama 1 minggu. Pilihan pertama adalah obat dengan relatif sedikit efek samping seperti **ibuprofen** (4 dd 600 mg), **naproksen** (2 dd 500 mg) dan **diklofenac** (3 dd 50 mg), atau juga obat selektif **nabumeton**, **meloxicam** atau **celecoxib**. Yang ternyata efektif untuk *morning stiffness* adalah zat-zat *long-acting* yang diminum sebelum tidur, misalnya **diklofenac retard** 75-100 mg. Sebagai obat tambahan kombinasi **parasetamol** dengan **kodein** adakalanya juga efektif.

Efek samping: gastro-intestinal (perforasi, tukak, perdarahan), kardiovaskuler (tromboemboli) dan ginjal.

Efek samping gastro-intestinal timbul lebih sedikit pada ibuprofen, diklofenak dan NSAID's COX-2-selektif, sedangkan gangguan kardio-vaskuler lebih ringan pada naproksen.

Penggunaan jangka panjang dari NSAID terutama bagi para lansia dianjurkan dengan penambahan suatu zat-pelindung lambung, untuk mencegah terjadinya komplikasi gastro-intestinal, misalnya tukak lambung. Untuk ini digunakan perintang pompa proton (protonpump inhibitors, PPI's) (**omeprazol**, **pantoprazol**) atau H₂-blocker (**kaptopril**, **enalapril**), atau juga zat pelindung mukosa **misoprostol**. Sebaiknya dilakukan eradikasi dari kuman *Helicobacter pylori* sebelum dimulainya pengobatan menahun dengan NSAIDs, lihat juga Bab 16, Obat-Obat Lambung.

* **Penghambat COX-2** adalah NSAID yang secara selektif menghambat enzim COX-2 maupun pembentukan PgE₂. Enzim COX-1 tidak dihambat, sehingga **prostacyclin (Pgl₂)** dengan efek protektif terhadap mukosa lambung tetap dibentuk. Karena itu obat-obat ini yang dipasarkan sejak tahun 1988

dianggap kurang toksik bagi lambung. Tetapi kemudian ternyata beberapa di antaranya meningkatkan risiko infark jantung akut dan kematian mendadak, sehingga dihentikan

peredarannya di seluruh dunia [rofecoxib (*Vioxx*) 9/2004 dan valdecoxib (*Bextra*) 4/2005]. Dari kelompok COX-2 dewasa ini masih tersedia celecoxib (*Celebrex*), etoricoxib

A. Biologicals.

Senyawa-senyawa biologik adalah obat-obat mutakhir yang dibuat sintetik dengan meniru zat-zat tubuh (alamiah, imunoglobulin) melalui cara-cara bioteknik rekombinan. Zat-zat ini seperti sitokin-sitokin (*abatacept*, *etanercept*), interferon dan penghambat interleukin, monoklonal antibodies (MOABs), faktor-faktor pertumbuhan dan *Tumor Necrosis Factor-blockers* memegang peranan penting pada reaksi-reaksi imun. Antibodi monoklonal termasuk dalam kelompok yang disebut "biological" ini dan merupakan protein-protein yang telah dimodifikasi dan dapat memengaruhi proses-proses imunologik.

Biologicals pada dekade terakhir semakin banyak disintesis dan meluas penggunaannya antara lain untuk penanganan gangguan-gangguan autoimun, terutama **penyakit usus beradang** (*bevacizumab* dan *cetuximab*), **rematik** (*infiximab*), **kanker payudara** (*trastuzumab*), **kanker darah (leukemia)** dan jenis-jenis neoplasma lain, juga untuk **penyakit kulit bersisik** (*psoriasis*), **degenerasi macula** (*ranibizumab*), **asma parah** (*omalizumab*) dan reaksi-reaksi transplantasi. Penggunaannya kebanyakan sebagai injeksi intravena dan mekanisme kerjanya melalui sejumlah cara, antara lain penghambatan berbagai reaksi imun dan penghentian efek peradangan dari zat-zat peradang seperti TNF dan Interleukin. Karena sintesisnya sulit dan dalam jumlah kecil, maka biaya pengobatan dengan menggunakan obat-obat ini sangat mahal, antara \$20.000 – 50.000 setahun. Inilah sebabnya mengapa biologicals bukan merupakan pilihan obat pertama, juga karena pengalaman penggunaannya relatif singkat.

Kadangkala pada tahap awal efeknya baik, tetapi lambat laun dapat menurun karena pembentukan antibodies terhadap biologicals menghambat efektivitasnya. Pembentukan antibodies ini dapat dihindari dengan cara mengkombinasikannya dengan **metotreksat** atau DMARD.

Dewasa ini biologicals tersebut di bawah terutama digunakan pada sejumlah penyakit, yaitu:

- a. **rematik dan penyakit usus beradang kronis** (*Crohn* dan *Colitis ulcerosa*): *infiximab*, *etanercept*, *tosilizumab*, *adalimumab* (*Humira*)
- b. **leukemia**: *interferon*, *rituksimab* dan *alembuzumab* (*Campath*). Obat terakhir juga digunakan terhadap penyakit autoimun Multiple Sclerosis (MS)
- c. **kanker payudara, ginjal, paru**: *trastuzumab* (*Herceptin*), *bevasizumab* (*Avastin*), *imatinib* (*Glivec*) dan *bortizomib* (*Velcade*)
Lihat juga Bab 14, Sitostatika
- d. **psoriasis**: *adalimumab*, *etanercept*, *infiximab* dan yang terbaru *ustekinumab* (*Stelara*)
- e. **asma alergi**: *omalizumab* (*Xolair*)

Biologicals kebanyakan digunakan sebagai injeksi intravena atau infus, dan selalu harus didahului dengan pemeriksaan penderita bahwa tidak menderita penyakit infeksi, seperti tuberkulosis tak aktif atau hepatitis A, B dan C, agar supaya infeksi jangan mendadak memburuk dengan hebat, karena menyusutnya daya tahan imun tubuh.

Juga harus waspada terhadap infeksi nokosomial.

Efek samping: antibodi monoklonal pada umumnya lama diekskresinya, sehingga efek sampingnya seperti sesudah injeksi vaksin anti-flu dapat berlangsung lama setelah pengobatan dihentikan. Efek samping dari cara pemberian i.v. adalah malaise total, demam dan kedinginan, terutama pada pemberian pertama kali. Efek samping dari pemberian s.k. atau i.m. merupakan berbagai reaksi kulit seperti memerah dan gatal.

Keizer RJ, et al. Farmacokinetiek van monoklonale antilichamen. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151: 683-688.

Wanita hamil atau yang menyusui sebaiknya jangan diberikan biological karena belum diketahui efeknya terhadap janin dan bayi.

Biological senantiasa dikombinasi dengan MTX atau DMARD klasik lain.

Dosis dari beberapa obat adalah:

- infliximab (*Remicade*) : 3 mg/kg, diulang setelah 2 dan 6 minggu, lalu setiap 8 minggu per infus
- etanercept : 2 x 25 mg/minggu atau 50 mg/minggu, i.v.
- adalimumab : 40 mg setiap 2 minggu, i.v.
- rituksimab : 2 x 500 mg per infus
- tosilizumab : 8 mg/kg (min 480 mg, maks 800 mg) setiap 4 minggu per infus

*** Nomenklatur dari antibodi monoklonal**

Semua antibodi monoklonal memiliki akhiran **-mab** (**monoclonal antibodies**) dengan sisipan yang menunjukkan asalnya: **-xi-** (*chimeer*) seperti cetuximab, infliximab;
-zu- (*humanized*) seperti bevacizumab, trastuzumab; **-u-** (*humane*) seperti adalimumab.

Sisipan lain menunjukkan jenis penyakit atau tujuan terapi:

- anib- seperti **ranibizumab** (perintang angiogenesis);
- ci- seperti **abciximab** (cardiovascular);
- li- seperti **infliximab, omalizumab** (imunomodulator);
- tu- seperti **cetuximab, trastuzumab** (tumor);
- vi- seperti **palivizumab** (viral)

| Nama generik | Nama merk | Indikasi |
|----------------------|-----------------|--|
| abciximab | ReoPro | prevensi komplikasi gangguan jantung pada intervensi koroner dan pada angina pectoris instabil |
| adalimumab | Humira | arthritis rematoid, penyakit Crohn |
| alemtuzumab | MabCampath | leukemia kronik |
| basiliximab | Simulect | prevensi penolakan organ pada transplantasi ginjal |
| bevacizumab | Avastin | penanganan metastasis pada kanker colon- dan rectum, kanker payudara, kanker paru, kanker sel ginjal |
| cetuximab | Erbitux | penanganan kanker colorectal bermetastasis |
| daclizumab | Zenapax | prevensi penolakan organ pada transplantasi ginjal |
| eculizumab* | Soliris | penanganan hemoglobinuri |
| efalizumab | Raptiva | penanganan psoriasis kronis |
| ibrutumomab tiutexan | Zevalin | penanganan limfoma non-Hodgkin |
| infliximab | Remicade | arthritis rematoid, penyakit Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis |
| muromonab CD3 | Orthoclone OKT3 | penanganan penolakan organ setelah transplantasi ginjal, hati dan jantung |
| natalizumab | Tysabri | penanganan multipel sclerosis |
| omalizumab | Xolair | penanganan asma parah (>12 jaar) |
| palivizumab | Synagis | prevensi gangguan saluran udara bagian bawah akibat virus pada anak-anak |
| panutumumab | Vectibix | penanganan kanker kolorektal bermetastasis |
| ranibizumab | Lucentis | penanganan degenerasi macula karena usia |
| rituximab | Mabthera | penanganan limfoma non-Hodgkin, penanganan arthritis rematoid parah |
| sulesomab | LeukoScan | khusus untuk diagnosis lokasi dan peradangan infeksi tulang pada dugaan osteomyelitis |
| trastuzumab | Herceptin | penanganan kanker payudara |

Tabel antibodi monoklonal dan indikasinya

B. TNF-alfa-blockers

Tumor necrosis factor adalah suatu *pro-inflammatory cytokin* yang menstimulasi peradangan dan berperan sentral pada proses peradangan dengan komponen imun (lihat Bab 14, Sitostatika dan Bab 49, Dasar-dasar imunologi). Dengan mengikat dan menginaktifkan TNF-a, gejala RA dan penyakit Crohn dapat dikurangi dengan efektif dan sangat meringankan penyakit.

Pengobatan dengan tumor necrosefactor (TNF)-alfa-blocker merupakan penanganan drastik dari penderita penyakit Crohn maupun penyakit artritis rematoid (RA). Kedua penyakit ini adalah gangguan peradangan kronis yang ditandai dengan selang-seling periode remisi dan kumat (eksaserbasi), yang mempunyai dampak besar terhadap keadaan fisik, sosial dan emosional pasien.

Pada rema dan penyakit Crohn terdapat kadar TNF meningkat di masing-masing sendi dan mukosa usus halus. Obat-obat ini menurunkan dengan kuat CRP (faktor inflamasi, aktivasi penyakit) dan mungkin juga meringankan risiko kardiovaskuler. Beberapa senyawa anti-TNF adalah **infliksimab**, **rituksimab** dan **tosilizumab** (*Actemra*).

Efek sampingnya bisa sangat hebat, terutama **supresi sumsum tulang** yang menimbulkan kelainan darah yang berbahaya dan terutama infeksi misalnya reaktivasi penyakit tuberkulosa. Oleh karena itu penggunaannya perlu disertai pemeriksaan hematologi, fungsi hati dan ginjal. Karena efek-efek yang merusak ini saling memperkuat, kombinasi perlu digunakan dengan berhati-hati.

(*Arcoxia*) dan **parecoxib** (*Dynastat*) di tnf

2. DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drugs*) dapat dibagi dalam **klasik** dan **biologis**. Berkhasiat **anti-erosif**, artinya dapat *menghentikan* atau *memperlambat* progres kerusakan tulang rawan. Di samping itu memiliki **khasiat antiradang kuat**. Karena tidak bekerja analgetik, biasanya dikombinasi dengan NSAIDs.

A.R. dianggap sebagai suatu gangguan yang relatif tidak ganas, sedangkan DMARDs adalah *toksik bagi darah dan ginjal*. Inilah sebabnya mengapa hingga sekitar tahun 1998 obat-obat ini baru diberikan pada rema aktif bila sudah tampak kerusakan sendi. Tetapi sejak beberapa tahun obat-obat ini diberikan sedini mungkin – yaitu bila pemberian NSAIDs selama 6–12 minggu tidak meringankan gejalanya – agar supaya progres penyakit ditekan sebelum sendi-sendi rusak secara struktural.

Mulai kerja obat-obat ini lambat sekali, baru setelah 2-3 bulan dan mencapai efek optimalnya sesudah 6 bulan. Setelah penggunaannya dihentikan efeknya masih bertahan beberapa waktu. Gejala terhadap sendi dapat diperbaiki secara dramatis dan disertai penurunan nilai IgM dan laju endap eritrosit. Berhubung efek sampingnya penggunaan DMARDs harus disertai monitoring fungsi sumsum tulang, hati dan ginjal secara periodik.

2a. DMARD's klasik: mekanisme kerjanya belum dipahami dengan jelas dan seperti pada NSAIDs sering kali perlu dicoba beberapa jenis obat untuk menentukan obat

mana yang paling efektif. Pada umumnya **metotreksat**, **imunosupresiva**, **TNF-blockers** dan **penisilamin** merupakan obat yang ternyata paling efektif. **Sulfasalazin**, **klorokuin** dan **auranofin** kurang efektif tetapi efek sampingnya relatif tidak begitu hebat.

2b. DMARD's biologis muncul di pasaran setelah tahun 90-an, lihat box Biologicals. Karena pengalaman dengan obat-obat ini masih terbatas dan harganya sangat mahal, maka hanya digunakan sebagai pilihan kedua bila DMARD's klasik tidak atau kurang memberikan efek. Begitu juga penggunaannya hanya bersamaan dengan obat lama seperti **MTX** atau **leflunomida** untuk mengurangi pembentukan antibodys yang dapat merintangi efektivitasnya. Mekanisme kerjanya sebagian melalui blokade TNF [**infliximab**, **etanercept**, **adalimumab** dan **golimumab** (*Simponi*)], atau melalui mekanisme lain, seperti **abatacept** (*Orencia*) melalui penghambatan aktivasi sel-T.

* **Pilihan DMARDs.** Di berbagai negara terdapat skema-skema berlainan untuk pemilihan obat, maka urutan di bawah ini tidaklah mutlak dan dapat berbeda dengan kebiasaan sesuatu negara.

- a. **Imunosupresiva: metotreksat (MTX), leflunomida, azatioprin dan siklofosfamid.** Sitostatika ini berkhasiat immunosupresif dan juga sangat efektif. Siklofosfamid umumnya diberikan sebagai obat cadangan pada kasus parah (*vasculitis*) yang mengancam jiwa.
- b. **Sulfasalazin** atau **hidroksiklorokuin** se-

ring kali dianggap sebagai pilihan pertama pada RA yang progresif parah, karena relatif lebih jarang menimbulkan efek samping pada penggunaan jangka panjang. **Klorokuin** juga dapat digunakan tetapi risiko *retinopati* lebih besar.

- c. **Emas (auranofin)** dan **penisilamin** digunakan bila obat-obat a) kurang memberikan hasil.
- d. **DMARDs biologis** baru digunakan sebagai tindakan terakhir bila obat klasik lain tidak ampuh (lagi) dan selalu dikombinasi dengan MTX atau DMARD lain.

3. Kortikosteroid sangat efektif tetapi sering kali mengakibatkan efek samping. Terapi perlu dihentikan dengan berangsur, oleh karena itu terutama digunakan bila penyakit menjadi parah (*exacerbatio*). Misalnya pada penderita lansia, kumatnya penyakit dapat diatasi dengan dosis rendah **prednisolon** (10 mg), yang sepanjang tahun dapat dikurangi sampai dosis pemeliharaan (5-2,5 mg sehari). Tetapi pada pasien yang lebih muda diperlukan dosis yang (jauh) lebih tinggi untuk waktu lama dengan risiko efek samping yang besar. Pada tahun-tahun terakhir telah dilaporkan kerusakan sendi lebih sedikit pada penggunaan 5 mg prednison sehari secara dini (Arch Int Med 2002; 136:1-12). Kadangkala kortikosteroida digunakan melalui injeksi intra-artikuler pada keadaan kaku dan nyeri hebat di sendi,

***Terapi kombinasi** pada waktu dini yang terdiri dari **sulfasalazin** (2 g/hari berangsur-angsur diturunkan sampai 500 mg) bersama **metotreksat** (1 x seminggu 7,5 mg) dan **prednisolon** (dosis diturunkan dari 60 mg sampai 7,5 mg sehari dalam 6 minggu) menghasilkan remisi cepat dan menekan gejala akut. Manfaat besar dari terapi dini ini adalah dihindarinya kerusakan irreversibel pada sendi.

4. Obat-obat alternatif: vit C, vit E, EPA/DHA, bromelain dan papain.

Vitamin C (1-2 dd 1 g p.c.) menghambat peradangan dan menginaktifkan radikal bebas (nyeri berkurang), seperti juga d-alfatokoferol (1 dd 2-400 U) dan EPA/DHA (2-3

x 500 mg) yang menghambat sintesis PgE2.

Protease bromelain/papain (2 dd 100/200 mg) berkhasiat terhadap peradangan melalui 'pelarutan' kompleks imun antibody-antigen. Obat-obat ini dapat diminum sebagai makanan tambahan (food supplement) pada terapi regular.

ANALGETIKA ANTIRADANG (NSAIDS)

NSAIDs berkhasiat analgetik, antipiretik serta antiradang (*antiflogistik*) dan banyak digunakan untuk **meredakan gejala penyakit rema** seperti A.R., artrosis dan spondylolysis. Obat-obat ini juga efektif terhadap peradangan akibat **trauma** (pukulan, benturan, kecelakaan), juga misalnya setelah pembedahan, atau pada memar akibat olahraga. Digunakan pula untuk **mencegah pembengkakan** bila diminum sedini mungkin dalam dosis yang cukup tinggi. Selanjutnya NSAIDs juga berkhasiat terhadap **kolik saluran empedu** dan **kemih**, serta **keluhan tulang pinggang** dan **nyeri haid** (*dysmenorroe*). Akhirnya NSAIDs juga bermanfaat pada **nyeri kanker** akibat metastasis tulang. Yang banyak digunakan untuk kasus ini adalah zat-zat dengan efek samping relatif kecil, yaitu **ibuprofen**, **naproksen** dan **diklofenak**.

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

- a. **salisilat:** asetosal dan diflunisal. Dosis anti radangnya 2-3 x lebih tinggi daripada dosis analgetiknya. Berhubung risiko efek sampingnya, jarang digunakan pada rema. Lihat selanjutnya Bab 20, Analgetika perifer.
- b. **asetat:** diklofenac dan indometasin. Indometasin termasuk obat yang terkuat daya antiradangnya, tetapi lebih sering menyebabkan keluhan lambung-usus.
Ketorolac (*Toradol*) adalah suatu derivat heterosiklik dari asam asetat yang memiliki khasiat analgesik kuat tetapi efek antiradangnya agak kurang.
- c. **propionat:** ibuprofen, ketoprofen dan naproksen
- d. **oxicam:** piroxicam, tenoxicam dan melo-

xicam.

- e. **pirazonol**: (oksi) fenilbutazon dan aza-propazon (*Prolixan*).
- f. **lainnya**: mefenaminat, nabumeton, benzydamin dan bufexamac (*Parfenac*). Benzydamin berkhasiat antiradang agak kuat, tetapi kurang efektif pada gangguan rematik.

Penggunaan lokal. Sejumlah NSAID digunakan topikal dalam krem atau gel, misalnya piroxicam 0,5%, naproxen 10% (gel), niflumic acid dan diklofenac (dietilamonium) 1%, juga benzydamin dan bufexamac (krem 5%).

Dalam praktik bedah mata digunakan 2 jenis obat perintang peradangan, yaitu kelompok kortikosteroid dan NSAID's. Sebagai tetes mata NSAID's digunakan untuk menghindari reaksi peradangan setelah bedah katarak, a.l. diklofenak, bromfenak (*Yellox*) dan nepafenak (*Nevanac*).

Sistem Prostaglandin dan Leukotriën

A. Prostaglandin, juga disebut *hormon jaringan*, memiliki rumus asam lemak tak-jenuh yang dihidroksilasi. Semula diduga sintesisnya 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.

Sintesisnya. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik atau mekanis, maka enzim *fosfolipase* diaktifkan untuk mengubah **fosfolipida** yang terdapat di situ menjadi **asam arachidonat**. Asam lemak poli-tak-jenuh ini (C_{20} , delta) kemudian untuk sebagian diubah oleh enzim *Cyclo-oxygenase* menjadi **asam endoperoksida** dan seterusnya menjadi zat-zat **prostaglandin**, **prostasiklin** dan **tromboksan**. Bagian lain dari arachidonat diubah oleh enzim *lipoxygenase* menjadi zat-zat **leukotriën**. Baik

prostaglandin maupun leukotriën bertanggung jawab untuk sebagian besar dari **gejala peradangan dan nyeri**. Peroksida melepaskan radikal bebas oksigen yang juga memegang peranan pada timbulnya rasa nyeri (lihat Bab 40, Obat-Obat Asma, boks Radikal-Radikal Bebas).

Cyclo-oxygenase merupakan enzim pusat pada proses ini dan terdiri dari dua iso-enzim, yakni **COX-1** dan **COX-2**, dengan berat molekul dan daya enzimatik yang sama. **COX-1** terdapat di kebanyakan jaringan, antara lain di pelat-pelat darah, ginjal dan saluran cerna. Zat ini berperan pada antara lain *pemeliharaan perfusi ginjal, perlindungan mukosa lambung* dengan membentuk bikarbonat dan lendir, serta juga *menghambat produksi asam*.

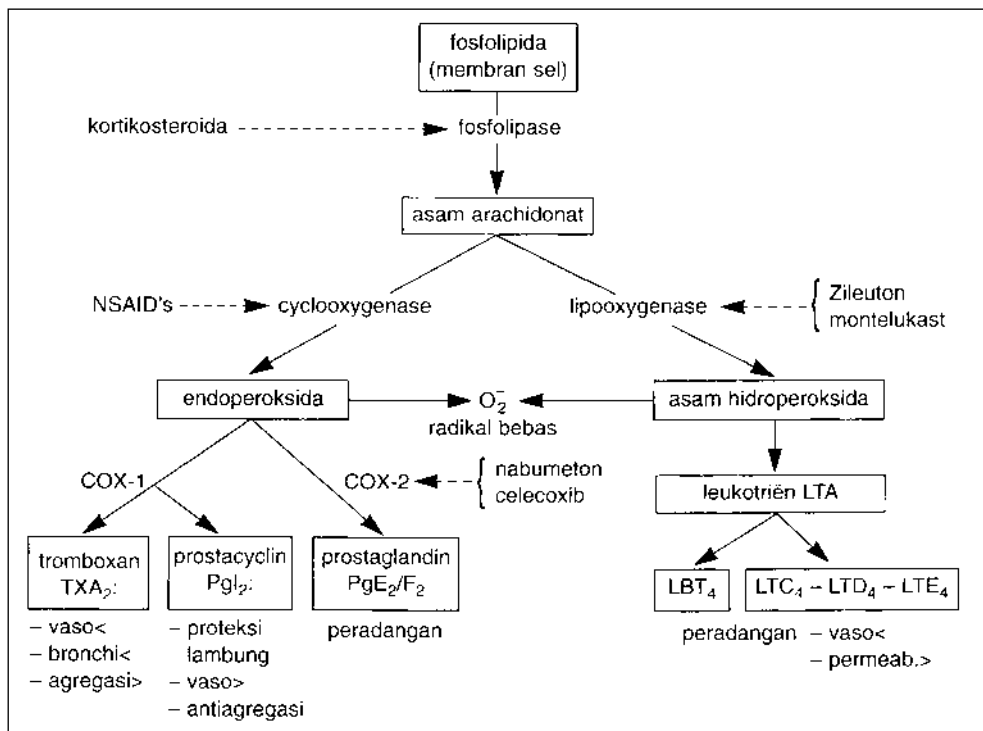
COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan, tetapi dibentuk oleh sel-sel radang selama proses peradangan; kadarnya dalam sel meningkat sampai 80 kali. Menurut perkiraan *penghambatan COX-2*-lah yang memberikan NSAIDs efek anti-radangnya.

Penghambatan COX-1 menghindari pembentukan **prostacyclin (PgI₂)** yang bekerja melindungi mukosa lambung dan ginjal, sehingga demikian bertanggung jawab untuk efek samping iritasi lambung-usus serta nefrotoksitasnya. Atas dasar ini telah dikembangkan NSAIDs selektif, yang terutama menghambat COX-2 dan kurang atau tidak memengaruhi COX-1, sehingga PgI₂ tetap dibentuk dan iritasi lambung-usus dihindari. Obat ini dinamakan **penghambat COX-2 selektif** dan yang kini dikenal adalah *senyawa-senyawa coxib* **rofecoxib, valdecoxib, celecoxib, etorixoxib** dan **parecoxib**. Dua obat dengan selektivitas lebih rendah adalah **nabumeton** dan **meloxicam**.

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

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, bila perlu dengan tambahan alfa atau beta tergantung dari posisi rantai sisinya dalam ruang. Misalnya, PgE_{2a} adalah stereoisomer-alfa dengan 2 ikatan tak-



Gambar 21-2: Diagram perombakan asam arachidonat

jenuh. Zat-zat ini **berefek meradang** melalui *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. Zat ini sendirinya tidak mengakibatkan nyeri.

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

b. Prostacyclin (Pgl₂) dibentuk terutama di dinding pembuluh. Berefek *vasodilatasi* (bronchi, lambung, rahim, dan lain-lain) dan

antitrombotik, juga memiliki *efek protektif* terhadap mukosa lambung. Pada perokok dan pasien tukak lambung produksi Pgl₂ menurun.

c. Tromboxan (TxA₂, TxB₂) khusus dibentuk dalam trombosit. Berefek *vasokonstriksi* (antara lain di jantung) dan *menstimulasi agregasi pelat darah (trombotik)*.

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

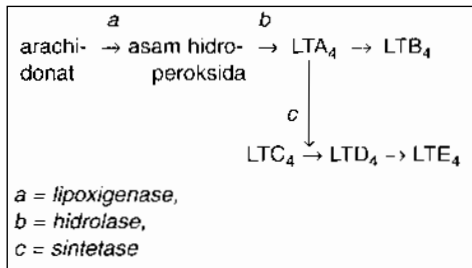
Di **rahim** Pg mengakibatkan *kontraksi* dengan menimbulkan kekurangan darah (*ischaemia*) dari otot rahim, yang mengakibatkan nyeri hebat. Keadaan ini timbul sewaktu gangguan haid (*dysmenorrea primer*), pada mana kadar Pg di endometrium sangat meningkat. Akibatnya reseptor nyeri di rahim disensibilisasi, yang menyebabkan kontraktilitas berlebihan dan nyeri seperti kolik.

Selain itu zat ini juga dapat mengakibatkan nyeri kepala, muntah, diare, yang intensitasnya berkaitan langsung dengan kadar Pg.

Berdasarkan efek kontraksinya di rahim, prostaglandin sudah banyak digunakan di kebidanan untuk menginduksi persalinan. Zat ini juga dapat menimbulkan abortus setelah bulan ketiga, misalnya pada kematian janin. Zat yang digunakan adalah **dinoprost** = $\text{PgF}_{2\alpha}$ (*Prostin*) dan **dinoproston** = PgE_2 (*Prostin E_2*).

B. Leukotriën

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



Gambar 21-3: Skema pembentukan zat-zat leukotriën

LTB_4 khusus disintesis di makrofag dan neutrofil alveoler dan **bekerja chemotaxis** (*taxis-bergerak*, terpengaruhi oleh *chemo*: zat kimiawi) yaitu menstimulasi migrasi leukosit dengan meningkatkan mobilitas dan fungsinya. Tertarik oleh leukotriën, leukosit dalam jumlah besar menginvasi daerah peradangan dan mengakibatkan banyak gejala radang. NSAIDs hampir tidak dapat merintang pembentukkan LT dan efek chemotaxis granulosit tersebut, oleh karena itu gejala radang tidak dapat dihilangkan dengan tuntas oleh

senyawa-senyawa ini. Sintesis LTB_4 melalui lipoksigenase dapat secara tak-langsung ditingkatkan oleh penghambatan COX.

LTC_4 , LTD_4 dan LTE_4 terutama dibentuk di mastcells dan granulosit eosinofil, **berkhasiat vasokonstriksi** di bronchi dan mukosa lambung, juga meningkatkan hiper reaktivitas bronchi dan permeabilitas pembuluh paru dengan menimbulkan **udema**. Berdasarkan peranannya sebagai **mediator peradangan** pada pathofisiologi asma, telah dikembangkan zat-zat yang bersifat antagonis leukotriën, a.l. **montelukast** (lihat Zat-zat anti-leukotriën) dan **anakinra** (*Kineret*). Anakinra adalah LT_1 -**receptorblocker**, yang dibuat via teknik rekombinan DNA dan digunakan dalam kombinasi dengan metotreksat pada kasus medis yang sulit. Pada pasien rema terdapat kadar LT_1 meningkat di cairan sinovial dan plasma (Ph Wkbl 2002;137:710). Leukotriën juga memegang peranan pada pathogenesis penyakit kulit *psoriasis*.

Mekanisme kerja NSAIDs dan kortikosteroid

Cara kerja NSAIDs untuk sebagian besar berdasarkan hambatan sintesis prostaglandin, pada mana kedua jenis siklo-oxygenase diblokir. NSAID ideal hendaknya **hanya menghambat COX-2** (peradangan) dan tidak COX-1 (perlindungan mukosa lambung), lagi pula menghambat lipooxygenase (pembentukan leukotriën). Meskipun sejak akhir tahun 1980-an telah diupayakan secara intensif, 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, yaitu **COX-2 inhibitors nabumeton** dan **meloxicam. Celecoxib** (*Celebrex*, 1999) diklaim tidak menghambat COX-1 sama sekali pada dosis biasa, tetapi efek klinik mengenai keamanannya terhadap mukosa lambung belum dipastikan dengan tuntas. **Diklofenac, naproksen** dan **ketoprofen** juga kurang lebih bekerja selektif, sedangkan **sulfasalazin** diperkirakan menghambat kedua enzim COX.

* **Antagonis leukotriën.** Banyak riset juga dilakukan untuk mengembangkan antagonis

leukotrien, yang dapat digunakan sebagai obat antiradang pada rema dan asma. Contohnya adalah LT-receptor blocker **mon-telukast** (*Singulair*) dan **zafirlukast** (*Accolate*). Lihat juga Bab 40, Obat-obat asma, Anti-leukotrien.

* **Kortikosteroid** berefek menghambat *fosfolipase*, sehingga pembentukan prostaglandin maupun leukotrien dirintangi. Oleh karena itu efeknya terhadap gejala rema lebih baik daripada NSAIDs. Keberatannya adalah efek sampingnya yang lebih berbahaya pada dosis tinggi dan penggunaan lama.

Efek samping. Sejumlah efek samping berkaitan dengan penghambatan sintesis prostaglandin yang terutama timbul pada lambung-usus, ginjal dan fungsi trombosit. Frekuensinya berbeda-beda untuk berbagai obat dan pada umumnya efek-efek ini meningkat dengan besarnya dosis dan jangka waktu penggunaan, terkecuali efeknya terhadap trombosit.

a. **efek ulcero-gen:** mual, muntah, nyeri lambung, gastritis, tukak lambung-usus dan perdarahan samar (*occult*) yang disebabkan oleh perintangan sintesis *prostacyclin* dan kehilangan daya pelindungnya. Karena perintangan ini bersifat sistemik, maka efek ini **juga terjadi pada penggunaan rektal!** Risikonya besar terutama pada mereka di atas 60 tahun, khususnya kaum wanita. Penggunaan serentak dari **kortikosteroid** meningkatkan risiko. Profilaksis dapat dilakukan dengan pemberian **misoprostol** sebagai substitusi Pgl_2 dengan efek protektif terhadap mukosa. Juga **antagonis reseptor-H2** (H2-blocker: *ranitidin*, *simetidin*) dan **penghambat pompa proton** (*omeprazol*, *pantoprazol*) banyak digunakan untuk maksud ini²⁸⁻²⁹.

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 **pirosikam**. Obat dengan jumlah keluhan sekitar 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 mengatur volume darah yang mengalir melalui ginjal (*perfusi*). Zat ini juga menghalangi vasokonstriksi dalam ginjal terlampaui kuat pada misalnya pasien gagal-jantung, cirrosis hati dan penyakit ginjal kronis. Karena terhambatnya sintesis Pg, maka perfusi dan laju filtrasi glomeruler berkurang dengan efek-efek tersebut. Para 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 perdarahan 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 aplastik

Wanita hamil tidak boleh diberikan NSAIDs selama triwulan terakhir karena menghambat his dan memperlambat persalinan. NSAID masuk ke dalam air susu, oleh karena itu sebaiknya jangan digunakan selama laktasi. Pengecualiannya adalah **ibuprofen**, **flurbiprofen**, **naproksen** dan **diklofenac**, yang pada dosis biasa hanya timbul sedikit dalam air susu ibu. 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 ekskresi dari asam-asam organik lain seperti penisilin, furosemda, HCT dan metotreksat diperlambat, sehingga obat-obat ini lebih lama kerjanya.

MONOGRAFI

A1. ANALGETIKA ANTIRADANG (NSAID)

A1. Asam mefenaminat: *mefenamic acid*, *Mefenamin*, *Ponstan*, *Mefinal*

Derivat anthranilat (=o-aminobenzoat) ini (1956) memiliki daya antiradang sedang, $\pm 50\%$ dari khasiat fenilbutazon. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 2-4 jam. Banyak sekali digunakan sebagai obat antinyeri dan antirema, walaupun dapat menimbulkan gangguan lambung-usus, terutama dispepsia dan diare pada orang-orang yang sensitif. Tidak dianjurkan untuk anak-anak.

Dosis: pada nyeri akut, pemula 500 mg d.c./p.c., kemudian 3-4 dd 250 mg selama maks. 7 hari.

A2. Celecoxib (*Celebrex*)

Derivat benzoilsulfonamida ini (1998) adalah NSAID pertama dengan khasiat menghambat selektif COX-2. Pada dosis biasa Cox-1 tidak dirintangi, oleh karena itu Pgl2 dengan khasiat protektifnya terhadap mukosa lambung-usus tetap dibentuk sehingga praktis tidak menyebabkan efek buruk pada lambung-usus. Setelah diserap mencapai kadar darah maksimal setelah 2-3 jam. PP 97%, masa paruh eliminasi 8-12 jam. Dalam hati diubah menjadi metabolit inaktif yang dikeluarkan dengan urin. Wanita hamil dan laktasi tidak dianjurkan minum obat ini. Flukonazol menghambat perombakannya, maka dosisnya perlu dikurangi dengan 50%.

Berkaitan dengan efek jantung yang berbahaya akibat senyawa coxib lainnya, maka 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.

* **Etoricoxib** (*Arcoxia*). Derivat ini (2002) sama khasiat dan efek sampingnya dengan celecoxib, begitu pula kontra-indikasinya. Efek samping khas dari obat ini adalah meningkatkan tekanan darah. Dapat digunakan 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.

A3. Diklofenac: *Voltaren*, *Cataflam*, *Flamar*, **Arthrotec*

Derivat fenilasetat ini (1974) termasuk NSAID yang terkuat daya antiradangnya tetapi dengan efek samping yang lebih lemah dibandingkan dengan obat lainnya (indometasin, piroxicam). Sering kali digunakan untuk berbagai jenis nyeri, juga pada migrain dan encok. Lagi pula melalui parenteral sangat efektif untuk menanggulangi **nyeri kolik hebat** (kandung kemih dan kandung empedu). Kerusakan hati fatal telah dilaporkan.

Resorpsi dari usus cepat dan lengkap, tetapi BA-nya **rata-rata** 55% akibat FPE besar. Efek analgetiknya dimulai setelah 1 jam, melalui rektal dan intramuskuler lebih cepat, masing-masing setelah 30 dan 15 menit. Penyerapan garam-K (*Cataflam*) lebih cepat daripada garam-Na. PP di atas 99%, plasma- $t_{1/2} \pm 1$ jam. Ekskresi melalui urin berlangsung untuk 60% sebagai metabolit dan untuk 20% dengan empedu dan feses.

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 0,1% tetes mata 3-5 x 1 tetes, juga dalam krem/gel 1%. Penggunaan diklofenak sebagai obat luar misalnya dalam bentuk gel pada osteoarthritis lutut dan tangan, ternyata sama efektifnya dengan penggunaan per oral. Terutama bagi lansia dengan risiko efek buruk bagi lambung (perdarahan lambung), penggunaan topikal lebih aman dibanding penggunaan secara sistemik.

A4. Fenilbutazon: *Butazolidin*, *Irgapan*, **Pehazon*, **New Skelan*

Derivat pyrazolidin ini (1949) sebagai penghambat sintesis prostaglandin, **berkhasiat antiradang** lebih kuat daripada **kerja analgetiknya**. Juga **berkhasiat urikosurik** lemah, tetapi kini tidak digunakan lagi dalam terapi encok. Karena 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*.

Resorpsi di usus baik, PP 98%, plasma- $\frac{1}{2}$ rata-rata 77 jam, dari oksifenbutazon 77 - 105 jam (pada lansia). Di dalam hati zat ini diubah menjadi metabolit aktifnya **oksifenbutazon** dan **hidroksifenbutazon**, yang dimetabolisasi lebih lanjut dan dikeluarkan terutama melalui urin.

Efek sampingnya timbul pada rata-rata 30% dari pasien dan tidak tergantung dari dosis. Yang terpenting adalah **supresi sumsum tulang parah**, dengan agranulositosis, anemia aplastik (dengan angka kematian tinggi!), leukopenia dan kelainan darah lainnya. Yang sering terjadi adalah keluhan lambung, pusing, reaksi alergi pada kulit dan edema akibat resorpsi kembali dari natrium dan air sehingga volume plasma meningkat. Gangguan fungsi hati, kerusakan ginjal dan memburuknya tukak lambung serta perforasi jarang terjadi. Pembesaran tiroid dengan hipotirostik telah dilaporkan.

Dosis: di atas 14 tahun oral 1 dd 300-400 mg d.c./p.c. selama 1 minggu, pemeliharaan 1 dd 100-200 mg. Pemantauan darah secara teratur mutlak dilakukan.

* **Oksifenilbutazon** (*Sponderil, Tanderil*) adalah metabolit hidroksi (1955) dengan khasiat dan sifat hampir sama, terkecuali tidak berdaya urikosurik. Pada tahun 1985, di kebanyakan negara Barat obat ini telah ditarik dari peredaran, karena banyak disalahgunakan sebagai analgetik umum.

Dosis: oral 1 dd 200-300 mg d.c./p.c. selama 1 minggu, pemeliharaan 1 dd 100 mg pagi hari.

* **Skelan** : Ca fenilbutazon 200 dan kariesoprodol 125 mg

A5. Ibuprofen: *Brufen, Arthrofen, Proris, Advil*

Obat dari kelompok propionat (1969) ini adalah NSAID pertama yang paling banyak digunakan, berkat efek sampingnya yang relatif ringan dan status OTC-nya di kebanyakan negara. Zat ini merupakan campuran rasemis, dengan bentuk dekstro yang aktif.

Khasiat analgetik dan antiradangnya cukup baik dan sudah banyak mendesak salisilat pada penanganan rema yang tidak begitu

hebat dan gangguan alat gerak. Ibuprofen 400 mg oral sama efeknya dengan 500 mg rektal. *Resorpsi* dari usus cepat dan baik ($\pm 80\%$), resorpsi rektal lebih lambat. PP 90-99%, plasma- $\frac{1}{2}$ ± 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 th 3-4 dd 50 mg, 4-8 th 3-4 dd 100 mg, 9-12 th 3-4 dd 200 mg. *Pada migrain single-dose* 600 mg, 15-30 menit sesudah diberikan domperidon atau metoklopramida.

Rektal: 3-4 dd 500 mg.

* **Ketoprofen** (*Profenid, Orudis, Oscorel*) adalah derivat benzoil (1973) yang sedikit lebih kuat khasiatnya. Sifat-sifat lainnya hampir sama dengan ibuprofen. Efek samping 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.

A6. Indometasin: *Confortid, Indocid*

Derivat indolilasetat ini (1963) berkhasiat sangat kuat, dapat disamakan dengan diklofenac, tetapi lebih sering menimbulkan efek samping, khususnya efek *ulcerogen* dan perdarahan *occult*. Penggunaannya 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% diberitakan efektif terhadap nyeri sendi (jari-jari).

Resorpsi dari usus cepat dan lengkap; via rektum tergantung basis suppositoria-nya (*Carbowax*) dan dapat menurun sampai 60%. *Efek samping* berupa gejala umum, terutama pada permulaan dan pada dosis tinggi sering kali terjadi gangguan lambung-usus dan efek sentral, seperti nyeri kepala, perasaan tidak teratur, 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, i.m. sebagai permulaan terapi 25-100 mg garam-Na. *Okuler untuk profilaksis edema*: 3-5x 1 tetes sebelum dan setelah pembedahan.

Dosis: oral 1-2 dd 100-200 mg d.c./p.c.

A7. Naproksen: *Naxen, Naprosyn*

Derivat 6-metoksi-2-naftil dari propionat (1973) ini berkhasiat 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 (seperti ibuprofen dan diclofenac).

Resorpsi dari usus cepat dan lengkap, mulai kerjanya setelah 1 jam dan bertahan 7 jam. PP lebih dari 99%, plasma- $t_{1/2}$ panjang (10-16 jam). Ekskresi terutama melalui urin sebagai konjugatnya.

Dosis: oral dan rektal 2 dd 375-500 mg (garam-Na) d.c./p.c., *nyeri haid* permulaan 500 mg, lalu 2-3 dd 250 mg. *Serangan encok*: permulaan 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 6-metoksi-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%, PP- tinggi ($\pm 98\%$), ekskresi untuk 80% melalui kemih. Dalam hati diubah menjadi metabolit aktif **6-MNA** (6-metoksi-2-naftilasetat) dengan masa paruh ± 25 jam. *Dosis*: 1 dd 1000 mg malam hari, maks. 2 dd 1000 mg; manula 500 – 1000 mg.

A8. Piroxicam: *Feldene, Pirofel, *Brexine*

Derivat benzothiazin ini (1979) berkhasiat analgetik, antipiretik, antiradang kuat dan bekerja lama (plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 50 jam). Kompleksnya dengan *betadex* (= *cyclodextrin*) (*Brexine*) lebih cepat resorpsinya dari usus, tetapi diperlambat oleh makanan. Obat ini sering digunakan 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.

* **Tenoxicam** (*Tilflam*) adalah juga derivat oxicam (1986) dengan khasiat dan sifat yang

mirip piroxicam. Plasma- $t_{1/2}$ lebih panjang, rata-rata 72 jam. *Dosis*: oral 1 dd 20 mg, pemeliharaan 1 dd 10 mg d.c.

* **Meloxicam** (*Movi-Cox*) adalah derivat oxicam (1995) yang **agak selektif menghambat COX-2** lebih kuat daripada COX-1, sehingga kurang merangsang mukosa lambung. Plasma- $t_{1/2}$ 20 jam. *Dosis*: oral 1 dd 7,5-15 mg d.c.

B . OBAT-OBAT BUKAN NSAID

B1. Benzidamin: *Tantum*

Struktur derivat imidazol ini (1964) mirip rumus indometasin, tetapi **mekanisme kerja antiradangnya** berlainan dari analgetika antiflogistik dan kortikosteroid. Oleh karena itu obat ini tidak digunakan sebagai obat rema, tetapi terhadap peradangan dan pembengkakan setelah pembedahan atau trauma, misalnya luka akibat olahraga (jatuh, keseleo, dan sebagainya), juga sebagai obat kumur pada radang mulut dan tenggorok (*stomatitis, pharyngitis*).

Resorpsi dari usus agak lambat, plasma- $t_{1/2}$ ± 2 jam, PP agak besar.

Efek samping agak ringan dan berupa gangguan lambung-usus, kadang-kala juga penglihatan ganda, tachycardia dan debar jantung (*palpitasi*). Pada penggunaan lokal (krem 3%) dapat terjadi iritasi.

Dosis: oral 2-3 dd 50 mg garam-HCl p.c., anak-anak 25-50 mg sehari. Sebagai obat kumur 0,15%: 6 dd 15 ml, juga sebagai krem 5%.

B2. Glucosamin dan chondroitin: *Oste, Osteotin*³⁰, *OsteoBiflex*

Kombinasi ini kini banyak digunakan pada artrose kronis dengan **efek menghilangkan atau meringankan nyeri** dan memperbaiki fungsi sendi. Pembentukan tulang rawan baru distimulasi sedangkan perombakannya dihindari, cacat tulang rawan juga diperbaiki. Dengan demikian kombinasi ini **berkhasiat menghentikan proses artrose**.

Belum tersedia data apakah monoterapi dengan salah satu zat tersendiri menghasilkan efek yang sama dengan kombinasinya. Suatu studi baru-baru ini telah menunjukkan bahwa kombinasi ini tidak efektif pada ar-

trofis lutut yang nyeri. Tetapi yang digunakan pada studi tersebut adalah garam HCl dari glukosamin dan bukan sulfatnya, yang pada banyak penelitian lain sudah membuktikan keampuhannya.

Ref. 1. Clegg DO et al. Glucosamin, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808

2. Timmerman H. Effectiviteit van voedings-supplementen bij artrose: de twijfel blijft. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1800-01).

* **Glucosaminsulfat (GS)** adalah zat alamiah yang terdapat dalam tubuh dan berbagai bahan makanan, khususnya daging hewan. Struktur kimianya terdiri dari glukosa dan glutamin yang sangat penting bagi pemeliharaan keseimbangan dari susunan tulang rawan. Hal ini dicapai antara lain melalui stimulasi pembentukan *proteoglycan* baru dan dengan demikian mencegah penyusutan tulang rawan. Di samping itu obat ini **berkhasiat menghilangkan rasa nyeri** dan memperbaiki fungsi sendi yang sudah terkena artrose. Glucosamin juga mampu "memperbaiki" tulang rawan yang sudah cacat.

Kinetik. Resorpsi 80%, di lambung terionisasi tuntas dan glucosamin bebas tersedia untuk diserap di usus kecil. BA hanya 25% karena FPE dalam hati dirombak menjadi CO₂, air dan urea.

* **Chondroitinsulfat (CS)** bersifat menarik air dan juga menstimulasi produksi *proteoglycan*, GAG dan kolagen, juga mendorong *proteoglycan* untuk mengikat air yang perlu bagi kelenturan sendi. CS juga berperan pada inaktivasi dari enzim-enzim tertentu yang merombak tulang rawan. Berhubung masa paruh kedua obat singkat, sebaiknya diminum minimal 3 kali sehari. Kombinasi kedua obat juga dianjurkan **untuk prevensi artrose** pada orang berisiko tinggi, yaitu orang gemuk atau dengan pembawaan/keturunan (genetik) atau mereka dengan profesi yang membebankan sendi seperti penari balet atau setelah cedera hebat pada sendi.

Dosis tergantung dari berat badan: antara 45-75 kg 3 dd 500 mg GS + 400 mg CS d.c.

Efek baru tampak setelah 3-4 minggu. Setelah gejala berkurang dosis dapat diturunkan sampai dosis pemeliharaan 1-2 x sehari.

B3. Misoprostol: *Cytotec*, **Arthrotec*

Ester metil dari prostaglandin-E₁ ini (1985) **berkhasiat menghambat produksi asam lambung dan melindungi mukosa** (*cytoprotective*). Selain itu meningkatkan sekresi mucus dan bikarbonat serta memperbaiki sirkulasi darah di mukosa lambung. Misoprostol khusus digunakan untuk prevensi tukak lambung selama penggunaan NSAIDs pada mana terdapat **kekurangan prostasiklin** yang berefek melindungi. Dibandingkan zat-zat penghambat asam (**H₂-blockers**) obat ini kurang efektif untuk prevensi tukak.

Resorpsi cepat dan baik. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit aktif *asam misoprostolat* dengan PP ±85% dan t_{1/2} 20-40 menit. Ekskresi berlangsung terutama lewat urin dan sebagian kecil dengan feses.

Efek samping sering kali berupa diare (selewat) dan gangguan lambung-usus lain (mual, dispepsi, nyeri perut, flatulensi), sakit kepala, pusing-pusing, dysmenorrea dan perdarahan antara ("*breakthrough*" *bleeding*). *Wanita hamil* tidak boleh diberikan obat ini karena risiko kontraksi uterus. Obat ini juga digunakan untuk terminasi kehamilan pada kasus-kasus tertentu. (*Am.J.Obstet.Gyne-col.* 2003; 189:710-13).

Dosis: sebagai pencegah tukak 2 dd 200-400 mcg, bersama suatu NSAID.

**Arthrotec* = diklofenac Na 50 + misoprostol 0,2 mg

B4. Metilsulfonilmetan: MSM³²

MSM adalah senyawa sulfur alamiah yang terdapat dalam semua organisme hidup, mis. daging, susu hewan, sayur-mayur dan buah-buahan segar (1-4 mg/kg). MSM adalah sumber **sulfur** terpenting bagi manusia untuk pembentukan a.l. tulang rawan, keratin (kulit, rambut dan kuku) dan beberapa asam amino esensial (sistein, metionin dan taurin). Digunakan dalam kedokteran alternatif terutama sebagai **zat antinyeri dan antiradang** pada rema dan artrosis, untuk menghambat degenerasi dan memelihara tulang rawan serta kelenturan sendi. MSM memper-

kuat efek dari kombinasi glukosamin dan chondroitin.

Kimia. MSM (DMSO₂) adalah produk oksidasi dari DMSO (dimetilsulfoksida) suatu jenis pelarut bagi SO₂ dan gas-gas lain dengan khasiat antioksidan, antiradang dan analgesik lebih kuat daripada MSM. MSM bersifat menguap, maka kadarnya menurun bila disimpan. lama atau diolah (pemanasan atau pendinginan).

Khasiatnya analgetik, antiradang, relaksasi otot dan vasodilatasi. Juga berkhasiat **mereparasi cross-linking** dalam kolagen, yang umumnya timbul pada parut luka, sehingga menjadi lentur dan tidak mengeras. Lagipula **mengurangi berbagai reaksi alergi** (makanan, inhalasi dan kontak) melalui pengikatan pada mukosa saluran cerna. Dengan demikian terjadi suatu lapisan protektif sehingga histamin yang dilepaskan mastcells tidak dapat menempati reseptor-reseptor mukosa lagi. Di samping ini MSM juga **berkhasiat antioksidans dan menstimulasi sistem imun.** Masa paruhnya 48 jam, efek sampingnya tidak dilaporkan, bahkan pada dosis tinggi sekali. Untuk rema dan artrosis MSM bermanfaat untuk meringankan rasa nyeri kronis dan juga memperkuat efek dari kombinasi glukosamin dan chondroitin.

Dosis: pertama kali 3 dd 750 – 1000 mg d.c, sesudah 4 -6 minggu atau bila keluhan sudah berkurang 2 dd 750-1000 mg, pemeliharaan 1 dd 1000 mg; dosis maks. 8 g sehari. Anak-anak di bawah usia 12 tahun diberikan dosis separuhnya. Berhubung efeknya (merangsang energi) sebaiknya jangan diminum pada waktu akan tidur.

C. DMARDs

C1. Sulfasalazin: *salazosulfapiridin, Sulcolon, Salazopyrin*

Senyawa dari **mesalazin (5-ASA)** dan **sulfapiridin** ini (1944) disintesis sebagai obat rema (*Dr Svarts, Swedia*), tetapi terdesak oleh obat lain seperti senyawa emas dan kortikosteroid. Setelah ditemukan efektivitasnya terhadap peradangan usus kronis (*Crohn, colitis*), obat ini banyak digunakan untuk terapi gangguan-gangguan tersebut. Akhir tahun 1970-an, sulfasalazin diselidiki lebih

lanjut dan segera digunakan kembali sebagai obat rema DMARD. Dewasa ini merupakan pilihan pertama bersama MTX untuk digunakan pada rema aktif. Efeknya agak cepat dan sudah nyata dalam waktu 4 minggu, dengan efek yang lebih ringan dibanding obat DMARD lainnya.

Efek antiradang dari **mesalazin** pada colitis diperkirakan berdasarkan efek langsung terhadap mukosa usus yang berakibat **penghambatan sintesis prostaglandin (dan leukotriën).** Pada proses ini pelepasan sitokin oleh limfosit dan inaktivasi radikal oksigen memegang peranan penting. Sulfasalazin sebagai molekul utuh berefek baik pada penyakit Bechterew (dan rema).

Kinetik. Dalam usus zat ini dirombak secara enzimatis menjadi kedua komponennya. Sulfapiridin diresorpsi hampir tuntas, sedangkan mesalazin hanya untuk 30%. Dalam hati dimetabolisasi untuk kemudian diekskresi melalui urin dan feses. Lihat juga Bab 8, Sulfonamida.

Efek samping agak sering terjadi dan berupa mual, muntah, anoreksia, nyeri kepala, demam dan erythema. Yang lebih serius adalah **kelainan darah dan supresi sumsum tulang**, juga oligospermia dan infertilitas (reversibel).

Dosis: 1 dd 500 mg d.c. selama 5-7 hari, dinaikkan setiap 5-7 hari dengan 500 mg sampai 2 g sehari, maksimal 3 g/hari.

C2. Klorokuin (F.I.) : *Resochin, Nivaquin.*

Selain pada rema, derivat 4-aminokuinolin ini (1934) digunakan juga terhadap malaria (terapi dan profilaksis), amebiasis hati dan S.L.E. Mekanisme kerjanya berdasarkan pengikatan pada DNA/RNA di inti sel, penghambatan sintesis protein dan antibodies-autoimun patologik. Obat ini ditimbun dalam kadar tinggi di hati, limpa, paru serta ginjal dan terikat pada sel-sel yang mengandung *melanin* (pigmen cokelat-hitam) seperti mata dan kulit. Lihat selanjutnya Bab 11, Obat-obat Malaria, Obat-obat tersendiri.

Kinetik. Sifat farmakokinetiknya yang terpenting adalah plasma-t_{1/2} yang sangat panjang, antara 3-6 hari. Pada penggunaan kronis **bahaya akumulasi** besar sekali dan dianjurkan untuk menghentikan pengobatan 2 hari se-

tiap minggu. Sifat penting lainnya adalah **afinitasnya untuk retina** dan berbagai jenis jaringan tubuh lain, antara lain sel-sel darah (granulosit, dan lain-lain).

Efek samping pada terapi lama berupa gangguan lambung-usus, reaksi kulit, sakit kepala dan pusing. Yang lebih serius adalah penglihatan menjadi guram akibat endapan di kornea (reversibel), juga **retinopati** akibat penggeseran pigmen yang dapat mengakibatkan kebutaan, ketulian irreversibel dan kelainan darah. Oleh karena itu kondisi mata dan gambaran darah harus selalu diawasi secara teratur. Overdosis dapat mengakibatkan konvulsi, berhentinya pernapasan dan jantung.

Dosis: pada rema permulaan 150-300 mg d.c. sehari (garam difosfat/sulfat) selama 7-10 hari, pemeliharaan 100-200 mg sehari.

* **Hidroksiklorokuin** (*Plaquenil*) adalah derivat dengan khasiat sama tetapi kurang toksik bagi mata, sehingga lebih banyak digunakan untuk terapi jangka panjang.

Dosis: permulaan oral 2 dd 200 mg (garam-sulfat), sesudah 1-3 bulan 1 dd 200 mg.

C3. Kortikosteroid

Glukokortikoid **berkhasiat antiradang kuat** dengan efek agak cepat; pada dosis yang lazim digunakan untuk A.R. tidak bekerja anti-erosif. Mekanisme kerjanya sebagian berdasarkan atas **hambatan fosfolipase** yang mengakibatkan rintangan sintesis prostaglandin maupun leukotrien. Mungkin juga berdasarkan **stabilisasi lisosom lekosit** dengan efek fagositosis dan berkurangnya aktivitas *cyclic GMP* (lihat Gambar 46-1). Keberatan obat-obat ini adalah bila digunakan kronis terjadi susut tulang (*osteoporosis*) akibat perombakan tulang yang meningkat dan pembentukannya berkurang dengan akibat bertambahnya risiko fraktur. Lihat juga Bab 46, Kortikosteroid.

Penggunaan pada umumnya peroral bersama suatu zat immunosupresif atau sebagai injeksi di sendi.

* *Per oral* terutama digunakan **deksametason**, **betametason** dan **prednisolon**, yang memiliki efek mineralokortikoid ringan (retensi garam dan air). Beberapa penelitian menunjukkan

bahwa **prednisolon** 7,5 mg/hari selama 6 bulan mengurangi nyeri, memperbaiki fungsi jari-jari tangan dan sangat menghambat proses pemburukan penyakit.

* Melalui **intra-artikuler** hanya digunakan di sendi-sendi besar yang membengkak, nyeri dan kebal terhadap terapi lain. Efek baiknya dapat bertahan bulanan. Berhubung dengan meningkatnya risiko infeksi dan kerusakan pada tulang rawan, injeksi intra-artikuler tidak boleh dilakukan lebih dari dua kali pada satu sendi.

Efek samping yang dikhawatirkan pada penggunaan prednison dalam dosis rendah untuk jangka waktu lama adalah penyusutan tulang, yaitu berkurang kepadatannya dengan risiko besar akan fraktur. Penyusutan ini dapat dihindari dengan kombinasi **vitamin D3** dengan **kalsium** 800UI/1000 mg sehari atau dengan senyawa bisfosfonat (**alendronat**, **risedronat**).

Dosis lazimnya dibatasi sampai oral 5-10 mg **prednisolon** sehari karena di atas 10 mg timbul supresi sistem H-H-A. Di atas 20 mg malah dapat timbul perubahan tulang (rawan). **Deksametason** (*Oradexon*) atau **betametason** (*Benoson*) oral 0,5-1 mg sehari. Intra-artikuler **triamsinolon** 2,5-15 mg (fosfat: *Kenacort A*) atau **deksametason** 4-12 mg (Nafosfat: *Oradexon*, *Fortecortin*).

C4. Penisilamin: *Cuprimin*, *Kelatin*, *Gerodyl*

Derivat penisilin ini adalah **zat chelasi**, yaitu dapat mengikat logam berat secara kimiawi (Cu, Pb, Hg) dan mempermudah pengeluarannya dari tubuh (1953). **Berkhasiat antiradang** serta **antierosif** dan dianggap sebagai obat slow-acting yang paling efektif. Mulai kerjanya baru tampak sesudah 4-8 minggu. Plasma- $t_{1/2}$ hanya ± 1 jam. Selain pada A.R. zat ini juga digunakan pada keracunan logam berat dan **penyakit Wilson** (degenerasi sel hati dengan endapan tembaga di kornea). *Efek samping* sering terjadi dan berupa gangguan lambung-usus dan cita-rasa, reaksi alergi dan yang lebih serius adalah kelainan darah, ginjal, paru dan saraf mata. Sering kali terjadi defisiensi vitamin B₆, yang dapat diatasi dengan pemberian piridoksin 25 mg/hari.

Dosis: 1 dd 125-250 mg a.c., bila perlu setiap 1-3 bulan dapat dinaikkan dengan 125-250 mg sehari, maks. 1,5 g sehari.

C5. Auranofin: *Ridaura*

Senyawa emas-glukosa ini (1982) berkhasiat **antiradang** dan **imunopresif**, juga menghambat produksi faktor rema (IgM). Dalam makrofag auranofin tidak mencegah pelepasan enzim-enzim lisosomal, tetapi merintangi efeknya. Efektivitasnya dapat disamakan dengan klorokuin, tetapi kurang ampuh dibandingkan sediaan emas parenteral **aurothioglukosa** (*Auromyose*) dan **aurothio-maleat** (*Tauredon*). Plasma- $t_{1/2}$ panjang, 17-26 hari.

Efek samping hebat terutama pada sediaan i.m sering kali mengakibatkan penghentian dan gagalnya terapi. Sangat berbahaya karena tidak jarang menimbulkan kematian disebabkan **aplasia sumsum tulang** dengan kelainan darah (*agranulositosis*, *leukopeni*, *anemia aplastik*) dan gangguan ginjal (*proteinuria*). Di samping itu timbul juga gangguan lambung-usus, reaksi kulit, pruritus, stomatitis dan conjunctivitis.

Dosis: oral 2 dd 3 mg, sebaiknya 1 dd 6 mg, maks. 9 mg/hari. Bila terjadi diare hebat 3 mg sehari.

C6. Leflunomida: *Arava*

DMARD ini adalah suatu prodrug yang berkhasiat imunopresif, antiproliferatif dan antiradang. Digunakan pada rema aktif dan psoriasis. Efeknya baru nyata setelah 4-6 minggu.

Absorpsinya baik, $\pm 90\%$, keadaan stabil dicapai sesudah 3 hari. Metabolisme berlangsung cepat di mukosa usus dan di hati mengalami FPE, eliminasinya lambat, lewat urin dan feses.

Efek sampingnya berupa imunodefisiensi parah dengan kemunduran fungsi sumsum tulang, leukopenia dan trombopenia, juga a.l. insufisiensi ginjal, gangguan lambung-usus, rambut rontok dan eksem.

D. IMUNOSUPRESIVA

Untuk mencegah sendi-sendi cepat aus, sitostatika imunopresif sekarang di diberi-

kan pada stadium dini dari rema aktif. Sebagai pilihan pertama digunakan **metotrexat** (atau **sulfasalazin**). Di samping khasiat **imunopresifnya (menekan imunitas seluler dan humoral)** obat-obat ini juga **berkhasiat antiradang**, yang mekanisme kerjanya belum diketahui dengan jelas. Semua sitostatika **bersifat teratogen** dan **karsinogen**, maka pada dasarnya tidak boleh diberikan pada wanita di bawah usia 40-50 tahun. Lihat selanjutnya Bab 14. Sitostatika.

***Metotrexat:** *MTX, Farmitrexat, Ledertrexat*

Metotrexat dapat merintangi radang sendi kronis dengan efek lebih cepat dan efektif daripada azatioprin. Efek samping terpenting adalah penurunan daya tahan tubuh sehingga sangat rentan terhadap infeksi, a.l. tbc. Obat ini juga toksik bagi hati.

Dosis: oral, i.m. atau i.v. 3 x seminggu 2,5-5 mg dengan interval 12 jam, atau 1 x 10 mg. Bila perlu dinaikkan setiap 6 minggu dengan 2,5 mg sampai maks. 25 mg seminggu.

***Azatioprin** (*Imuran*) *Dosis:* oral 1 mg/kg/hari dalam 1-2 dosis, bila perlu dinaikkan setiap 4 minggu dengan 0,5 mg/kg, maks. 2,5 mg/kg/hari

***Siklofosfamida** (*Endoxan*). *Dosis:* oral 1 mg/kg/hari, sering kali bersama prednison.

D1. Etanercept: *Enbrel*

Protein reseptor-TNF human ini (1998) merintangi secara kompetitif pengikatan TNF pada reseptornya di permukaan sel. Dilaporkan efektif pada rema parah untuk menghentikan erosi (efek DMARD). Masa paruh ± 70 jam dan BA $\pm 76\%$. Injeksi subkutan menghasilkan efek sesudah 2 minggu.

Efek samping berupa a.l. infeksi saluran pernapasan dan sinusitis, gangguan lambung-usus, sakit kepala dan pusing. Juga kelainan darah (anemia, leukopenia) dan gangguan saraf (*demyelinisasi* seperti pada MS).

Dosis: s.k. 2 x seminggu 25 mg.

D2. Infliximab: *Remicade*

Antibodi monoklonal *chimeric* (human-tikus) ini mengikat TNF dengan membentuk kompleks stabil (1998). Terjadi imunopresi yang tidak lengkap, tetapi infiltrasi leukosit ke bagian-bagian sendi yang meradang berkurang. Pada penyakit Crohn kadar TNF di usus

halus juga menurun. Biasanya digunakan sebagai obat tambahan pada MTX untuk mengurangi erosi sendi (efek DMARD) dan untuk memelihara remisi pada penyakit Crohn. Ternyata bahwa obat ini maupun *etanercept* lebih efektif daripada MTX pada rema parah untuk menghentikan kerusakan sendi lebih lanjut. (*Lipsky PE. Infliximab and MTX in the treatment of R.A. New Engl J Med 2000; 343: 1546-602*). Dalam percobaan infliximab ternyata juga ampuh terhadap penyakit kulit psoriasis dibanding *etanercept* ($\pm 76\%$ versus 40%). Masa paruhnya panjang sekali 8-9 hari dan efeknya baru nampak setelah 2-3 minggu.

Efek samping berkaitan dengan supresi TNF endogen: pasien mudah terkena infeksi, khususnya TBC akut. Bila hal ini terjadi pengobatan harus dihentikan. Yang sering kali timbul adalah gangguan lambung-usus dan hati, sesak napas, demam dan sakit kepala.

Dosis: pada RA dalam kombinasi dengan MTX melalui infus i.v. 3 mg/kg bobot badan, diulang sesudah 2 dan 6 minggu, lalu setiap 8 minggu. Pada penyakit Crohn hebat 5 mg/kg, bila perlu diulang sesudah 14 minggu. Colitis: juga 5 mg/kg infus 2 jam, diulang setelah 2 dan 6 minggu, kemudian setiap 8 minggu.

Dosis: awal 1 dd 100 mg selama 3 hari, lalu pemeliharaan 1 dd 10-20 mg

II. OBAT-OBAT ENCOK

Arthritis urica

Encok (*gout*) adalah nama sekelompok gangguan pada metabolisme **purin** dan **asam urat**, pada mana kadar berlebihan dalam plasma menimbulkan pengendapan kristal natrium-urat di sendi dan cairan synovialnya. Yang paling sering terdapat adalah **encok sendi** (*arthritis urica*). Selain sendi gangguan ini terutama juga timbul pada jaringan ikat kulit (*tophi*, *cellulitis*) dan ginjal (*nefropathy*, *batu kalsium-urat/fosfat*). Seperti rematik, encok berlangsung bergelombang dan bila tidak segera diobati akhirnya terjadi **artrose**, karena tulang rawan berangsur-angsur dirusak.

Faktor risiko. Dahulu di Eropa encok dianggap sebagai penyakit orang kaya dan terutama orang gemuk. Diperkirakan encok

disebabkan oleh makanan dan minum alkohol terlampau banyak. Pengidap encok termasyhur adalah antara lain Iskandar Besar, Michelangelo, Luther dan Darwin. Sampai sekarang tidak diketahui dengan tepat penyebab encok tetapi kini diketahui bahwa memang terdapat sejumlah faktor risiko selain kadar urat yang meningkat (**hiperurikemia**), yaitu keturunan, kelamin dan pola hidup dengan kurang aktivitas fisik. Ditemukan tanda-tanda kuat tentang adanya **hubungan antara penyakit jantung (hipertensi, gagal jantung)** dan encok. Penyelidikan kecil dalam suatu praktik dokter memperlihatkan bahwa pasien hipertensi lebih sering mengidap encok, masing-masing 43% dibanding 20% di kelompok kontrol. Anggapan umum bahwa diuretika dapat memicu serangan encok tidak dapat dibuktikan.

Dianjurkan untuk menghindari jeroan, otak, kaldu daging, bayam, kacang-kacangan, duren, salmon, ikan sardencis dan herring karena kandungan purinnya yang tinggi. Juga untuk mengurangi asupan ikan salem, tongkol, kalkun, daging merah, asparagus dan jamur.

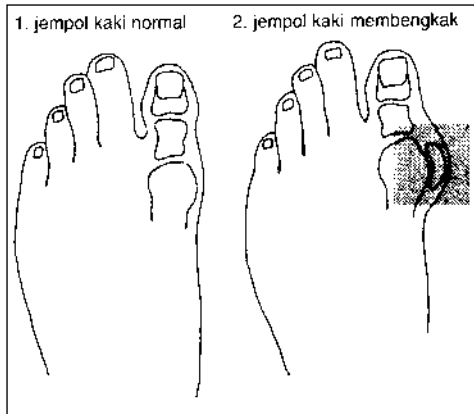
Juga alkohol harus dihindari, karena walaupun tidak mengandung purin tetapi menghambat ekskresi asam urat.

Prevalensinya di Eropa dan AS ditaksir 2,6 per 1.000 orang sampai 10% pada pria Maori di New Zealand. Penderita encok pria ± 10 kali lebih besar daripada wanita. Mulainya encok pada pria biasanya pada usia antara 40-60 tahun, sedangkan pada wanita kebanyakan sesudah menopause.

Pathogenesis. Serangan akut diprovokasi oleh endapan urat tinggi yang jarum-jarum kristalnya merusak sel dengan menimbulkan nyeri hebat. Sendi membengkak, menjadi panas, merah dan sangat sakit bila disentuh (*dolor*, *tumor*, *calor* dan *rubor*), tersering di jempol kaki atau pergelangan kaki-tangan dan bahu. Sering kali juga **demam tinggi** dan pada stadium lanjut timbul **tophi** (Lat. *tophus* = batu gunung berapi), yaitu benjolan keras di cuping telinga, kaki atau tangan dan jempol kaki.

Peradangan di sendi mengakibatkan pelepasan **zat-zat chemotactic** yang menarik

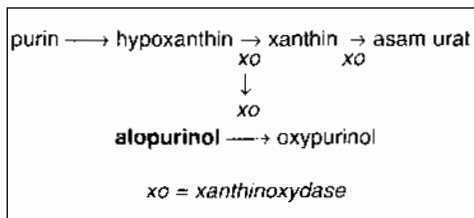
neutrofil ke cairan synovial. Granulosit ini «memakan» kristal urat melalui *fagositosis*, kemudian dengan sendirinya pun musnah sambil melepaskan beberapa zat, antara lain suatu *glikoprotein*, *radikal oksigen* dan *enzim-enzim lisosomal*(*protease, fosfatase*), yang bersifat destruktif bagi tulang rawan. Glikoprotein tersebut bila diinjeksikan intra-artikuler dapat menimbulkan serangan encok! Selain itu terbentuk pula asam laktat yang karena sifat asamnya mempermudah presipitasi urat selanjutnya. Mungkin terjadi pula aktivasi sistem prostaglandin. Dengan demikian proses peradangan diperkuat dan terpelihara terus menerus. Bandingkan patologi rematik.



Gambar 21-4: Pembengkakan jempol kaki karena encok

Fisiologi urat

Pada perombakan protein inti (DNA/RNA) terbentuk basa-basa purin **adenin** dan **guanin**. Adenin dirombak menjadi hypoxanthin, guanin menjadi xanthin. Hypoxanthin diubah menjadi xanthin oleh enzim xanthin-oxidyase dan selanjutnya menjadi asam urat. Lihat skema reaksi berikut ini.



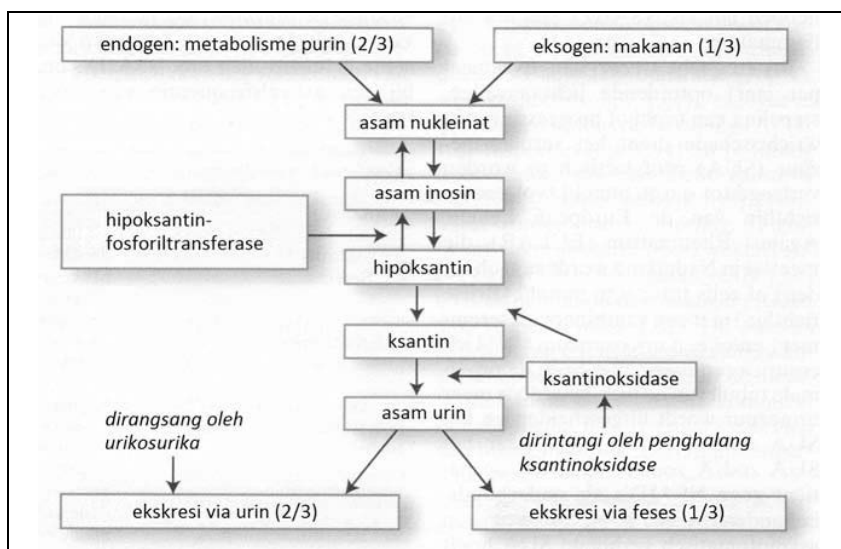
Seluruh asam urat dalam tubuh berjumlah ±1 g, sedangkan produksi dan ekskresinya seimbang. Sebagian kecil dari urat dipergunakan kembali untuk sintesis protein inti, tetapi sisanya diekskresi melalui ginjal (70%) dan usus (30%). Urat difiltrasi oleh glomeruli ginjal dan *di-resorpsi kembali* oleh *tubuli proximal* (bagian pertama), akhirnya baru diekskresi hingga 75% oleh *tubuli distal* (bagian jauh). *Diuretika* menghambat ekskresi di tubuli distal, begitu pula *alkohol* dalam jumlah tinggi, yang di samping itu juga menstimulasi produksi urat.

Nilai urat dalam darah yang dianggap normal bagi pria adalah 0,20-0,42 mmol/l, bagi wanita 0,15-0,36 mmol/l (*Jacobs JWG. De standaard 'jicht' van het NHG. NTvG 2002; 146:295-6*). Titik jenuh teoretis dari urat dalam plasma 37° C adalah 0,42 mmol/l (= 7 mg/100 ml). Pada umumnya bila nilai urat melebihi 6 mg/100 ml, risiko terkena serangan encok besar sekali. Oleh karena itu hiperurikemia di atas 0,55 mmol/l (= 9 mg/100 ml) sudah cukup serius untuk diobati.

Hiperurikemia/encok primer dapat disebabkan oleh berkurangnya ekskresi (pada 80-90% dari kasus) atau oleh produksi urat berlebihan (10-20%).

Hiperurikemia/encok sekunder dapat terjadi antara lain oleh hiperproduksi urat dengan perombakan masal dari protein inti, seperti selama terapi dengan sitostatika atau akibat berkurangnya ekskresi urat seperti pada insufisiensi ginjal, penggunaan lama dari diuretika dan setelah pembedahan. Obat TB (INH, pirazinamida dan ethionamida) juga dapat meningkatkan kadar urat dan memprovokasi encok. Menurut laporan **rifabutin** juga menimbulkan artritis.

Diagnosis. Kadar urat tinggi tidaklah spesifik bagi encok dan tidak begitu sering menimbulkan gejala. Penderita “tersembunyi” (dengan *hiperurikemiaasintomatik*) memiliki risiko besar akan kerusakan ginjal. Kristal urat dapat mengendap di jaringan tanpa diketahui dan hanya ±30% dari mereka menderita batu ginjal urat. Selama serangan pun, pada hampir separuh dari pasien, tidak ditemukan kadar urat tinggi. Oleh karena itu **hiperurikemia tidak selalu harus disertai**



Gambar 21-4a: Metabolisme asam urat (skematik)

Ref.: Ned Tijdschr Geneesk, 2008 oct;11(3)

encok. Namun, semakin tinggi kadar asam urat, semakin besar risiko akan gejalanya.

Arthritis kronis atau sering kambuh, pada akhirnya dapat merusak tulang rawan. Foto Röntgen memperlihatkan ruang sendi yang menyempit akibat susutnya tulang rawan. Diagnosis dapat dipastikan dengan jalan **penentuan kristal urat** dalam cairan synovial dan isi tofi melalui mikroskop polarisasi. Bila perlu juga dilakukan *punctio sendi*. Pada **pseudo-encok** tidak ditemukan kristal urat melainkan kristal kalsium-pyrophosfat (*Jacobs L. NTvG 2002 ; 146 : 295*).

Tindakan umum

Untuk prevensi kambuhnya serangan encok dapat dituruti suatu aturan hidup tertentu. Bila terdapat overweight, perlu menjalani diet menguruskan tubuh, banyak minum (minimal 2 l sehari), membatasi asupan alkohol (bir), menghindari stres fisik dan mental serta diet purin (daging merah, ikan tertentu). Penggunaan diuretika tiazida harus dihentikan dan diganti dengan obat (hipertensi) lain.

* **Diet yang miskin purin** dengan hanya sedikit daging atau ikan dan tanpa organ dalam

seperti otak, hati, ginjal dan juga terubuk. Tetapi kini diketahui bahwa kebanyakan purin menurunkan kadar urat dengan hanya 10-15% dan tidaklah mencukupi untuk menurunkannya sampai kadar ideal < 6 mg/dl, sehingga tidak dapat mengurangi timbulnya serangan encok, lagipula kesetiaan terapinya sulit. Tetapi diet ini bermanfaat sebagai tambahan dari terapi terhadap batu ginjal (urat). Usahakan untuk menghindari alkohol dan kopi.

Pengobatan

* **Terapi serangan akut: kolkisin dan NSAID.** Serangan encok dapat ditangani secara efektif dengan **kolkisin**. Efek yang berhasil dari obat encok tertua ini memberikan kepastian mengenai tepatnya diagnosis. Obat ini bersifat kumulasi yang perlu diperhatikan. Semua NSAID memiliki kemampuan yang sama, tetapi daya kerjanya lebih cepat dan kurang toksik daripada kolkisin. Yang sering kali digunakan adalah **diklofenac, naproksen, piroxicam dan indometasin**. Obat-obat ini paling bermanfaat bila diminum sedini mungkin. Bila tidak berhasil biasanya diberikan **kortikosteroid** sampai gejalanya mereda.

***Terapi prevensi dengan penghambat xantinoksidase.** Pasien yang menderita 3 serangan atau lebih dalam satu tahun, dapat melakukan **terapi interval** segera setelah serangan terakhir lewat. Maksudnya ialah untuk mengurangi frekuensi dan hebatnya serangan berikutnya serta mencegah kerusakan jangka panjang pada sendi dan ginjal. Terapi prevensi ini penting pula pada hiperurikemia asimtomatik dengan batu ginjal atau tofi bila kadar urat darah melebihi 6 mg/dl. Obat-obat yang digunakan untuk terapi prevensi adalah:

a. alopurinol dan febuxostat bila terdapat overproduksi urat. Obat ini menghambat sintesisnya dan menurunkan kadar urat darah. Sebaiknya dosis berangsur-angsur ditingkatkan sampai masing-masing maks. 800 mg dan 120 mg sehari.

b. urikosurika (benzbromaron, probenesid) bila terdapat ekskresi urat rendah tanpa produksi berlebihan. Obat ini menghindari resorpsi urat kembali di tubuli proksimal, sehingga ekskresinya ditingkatkan dan kadar darahnya menurun. Peningkatan kadar urat dalam urin dapat menimbulkan batu ginjal (Ca-urat/fosfat). Untuk menghindarinya perlu minum minimal 2 l/hari termasuk 2 gelas larutan *natriumsitrat/bikarbonat 1%* untuk membuat kemih alkalis dan membantu pelarutan asam urat (pH ca 6,5).

Urikosurika memobilisasi urat dari depotnya di jaringan, sehingga dapat memicu serangan. Guna mencegah hal ini selama 6 minggu pertama harus digunakan zat anti-radang (*NSAID*) dalam dosis rendah. Pentakaran juga perlu dimulai rendah dengan peningkatan berangsur-angsur, berdasarkan tuntunan kadar urat darah. Tindakan ini berlaku pula bagi alopurinol.

c. obat-obat alternatif: vitamin C, Ca-pantotenat dan EPA. Vitamin C (1-2 x 1 g p.c.) berkhasiat meningkatkan ekskresi asam urat; Ca-pantotenat (2 x 250 mg) perlu untuk perombakan urat menjadi urea dan amoniak sedangkan EPA/DHA (2 x 500 mg) berkhasiat menghambat peradangan. Senyawa-senyawa ini dapat digunakan sebagai makanan tambahan (*foodsupplement*) pada terapi regular.

Efek paradoksal. Pada dosis rendah alopurinol dan probenesid memperlihatkan efek kebalikannya, yaitu justru **menghambat ekskresi urat** dengan mekanisme yang belum jelas. Pengecualian adalah zat-zat benzofuran (benzbromaron).

Kehamilan dan laktasi. Berhubung kurangnya data mengenai keamanan obat-obat prevensi ini, wanita hamil dan selama laktasi tidak dianjurkan menggunakannya.

Lamanya terapi. Pada dasarnya terapi prevensi ini harus dilanjutkan seumur hidup. Tetapi sesudah satu tahun penggunaan alopurinol dapat dihentikan dengan pengawasan saksama kadar urat darah. Bila 3-6 bulan kemudian kadar naik lagi di atas 0,55 mmol/l, terapi dapat diulang.

Pembedahan dapat dilakukan untuk mengeluarkan tofi yang terlalu besar **dan mengganggu**.

MONOGRAFI

1. Kolkisin (colchicine)

Alkaloid ini diperoleh dari kembang dan biji tumbuhan *Colchicum autumnale* (*autumn crocus*), yang berasal dari India, Afrika Utara, dan Eropa. Zat ini sudah digunakan sebagai obat encok di abad ke-6 oleh dokter-dokter Arab.

Kolkisin **berkhasiat antiradang lemah** dengan efek baik pada serangan akut (efektivitas 90%) dan efeknya baru nyata setelah 12 jam. Tidak menurunkan kadar urat darah dan tidak berdaya analgetik. Mekanisme kerjanya diduga berdasarkan *penghambatan sekresi zat-zat chemotactic dan/atau glikoprotein* dari granulosit yang memegang peranan pada rangkaian proses peradangan, sehingga siklusnya dihentikan. Pengendapan urat berkurang, karena pembentukan laktat dan fagositosis dihambat. Di samping itu, kolkisin juga **berdaya antimitotik**, yaitu menghambat pembelahan sel (*mitosis*), tetapi sebagai obat kanker tidak efektif.

Penggunaannya terutama untuk mengatasi serangan akut (sebaiknya dalam 2 jam), tetapi juga pada terapi prevensi *bersama alopurinol atau urikosurika* untuk mencegah provokasi serangan (selama 6 minggu). Profilaksis de-

ngan kolkisin tunggal tidak dianjurkan berhubung kadar urat tetap tinggi dan penyakit dapat terus berlangsung. Obat ini tidak bermanfaat bagi gejala rema.

Resorpsinya dari usus cepat dan hampir lengkap, PP 30%, plasma- $t_{1/2}$ 30-60 menit. Kolkisin terutama menumpuk dalam lekosit dengan masa paruh panjang, ± 60 jam.

Efek samping sering terjadi karena efek terapeutiknya berdekatan dengan efek toksik dan berupa gangguan lambung-usus. Pada penggunaan lama dapat terjadi rambut rontok, neuritis, depresi sumsum tulang (agranulositosis, anemia aplastik) dan kerusakan ginjal. Bila timbul *gejala intoksikasi* (rasa terbakar di leher, kejang perut, diare dengan perdarahan, mual hebat), penggunaannya harus segera dihentikan.

Wanita hamil dan menyusui tidak dianjurkan menggunakan obat ini.

Dosis: pada serangan akut oral 1 mg, lalu 0,5 mg setiap 2 jam sampai maksimal 8 mg atau timbul diare. Kur tidak boleh diulang dalam jangka waktu 3 hari. Profilaksis (terapi kombinasi): 0,5-1,5 mg malam hari setiap dua hari.

2. Alopurinol: Zyloric, Urica

Derivat pirimidin ini (1967) efektif sekali untuk menormalkan kadar urat darah dan urin yang meningkat. Berkhasiat mengurangi sintesis urat atas dasar persaingan sub-strat dengan zat-zat purin berlandaskan **penghambatan enzim xanthinoksidase (XO)**. Purin seperti *hipoxanthin* dan *xanthin* dirombak oleh XO menjadi *asam urat*. Tetapi dengan adanya alopurinol, XO melakukan aktivitasnya terhadap obat ini sebagai ganti purin. Akibatnya perombakan hipoxanthin dikurangi dan sintesis urat menurun dengan $\pm 50\%$. Kadar urat berangsur turun, tofi menyusut dan batu urat tidak dibentuk lagi. Setelah 1-3 minggu kadar urat mencapai nilai normal. Untuk jelasnya lihat persamaan reaksi di atas. Guna menghindari tercetusnya serangan encok akut pada awal terapi dianjurkan untuk bersamaan digunakan kolkisin per oral atau suatu NSAID dosis rendah. Selain pada *terapi interval encok*, alopurinol juga digunakan sebagai **obat pencegah** selama kur **sitostatika** untuk jangka waktu minimal 4 minggu, pada

mana perombakan cepat dari jaringan tumor dapat menimbulkan hiperurikemia sekunder. *Resorpsi* dari usus baik (80%) dan cepat, tidak terikat pada protein darah. Di dalam hati, obat ini dioksidasi oleh XO menjadi **oksipurinol** (= *alloxanthine*) aktif, yang terutama diekskresi dengan urin. Plasma- $t_{1/2}$ 2-8 jam, pada oksipurinol melebihi 20 jam berhubung adanya resorpsi kembali di tubuli.

Efek samping agak sering terjadi, terutama reaksi alergi kulit, juga gangguan lambung-usus, nyeri kepala, pusing dan rambut rontok. Adakalanya timbul pula demam dan kelainan darah. Kerusakan hati dan ginjal pernah dilaporkan, begitu juga sindrom Stevens-Johnson⁴¹ pada dosis di atas 200 mg.

Untuk mewaspadai hipersensitivitas terhadap alopurinol dianjurkan untuk menggunakan dosis awal rendah dan lambat laun ditingkatkan, singkatnya sesuai anjuran "Start Low, Go Slow With Allopurinol".

Interaksi. Alopurinol menghambat enzim XO, maka perombakan zat-zat yang diubah oleh XO juga dirintangi, sehingga efeknya diperkuat. Contohnya adalah antagonis purin **azathioprin (Imuran)** dan **merkaptopurin**. Oleh karena itu, dosis sitostatika tersebut perlu diturunkan sampai 25-30%. Daya kerja **antikoagulansia** dan **klorpropamida** diperkuat. Pada penggunaan kombinasi **salisilat** dan **urikosurika** dosisnya perlu dinaikkan, karena ekskresi oksipurinol dipercepat oleh zat-zat tersebut.

Dosis: pada hiperurikemia 1 dd 100 mg p.c., bila perlu dinaikkan setiap minggu dengan 100 mg sampai maksimum 10 mg/kg/hari. Profilaksis pada penggunaan sitostatika: 600 mg sehari dimulai 3 hari sebelum terapi.

* **Febuxostat (Uloric)**.⁴⁰ Setelah jangka waktu 40 tahun kini telah dikembangkan lagi suatu obat baru terhadap encok (2010), yaitu febuxostat (dosis 40,80 dan 120 mg) dengan mekanisme kerja serupa dengan alopurinol, yaitu menurunkan kadar asam urat melalui **penghambatan selektif oleh ksantin-oksidadase**. Penyelidikan lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanannya telah selesai dan sejak 2006 obat ini beredar di USA dan banyak negara lain. Penggunaannya agak jarang karena harganya hampir 3 kali lebih

tinggi. Dosis dimulai rendah 1dd 40 mg dan berangsur-angsur dapat ditingkatkan sampai 80-120 mg. Untuk menghindari timbulnya serangan sebaiknya seperti pada alopurinol, diberikan bersamaan kolkisin atau NSAID dengan dosis rendah selama 4-6 minggu.

* **Pegloticase** (*Krystexxa*) adalah rekatan kimia dari PEG (polietilenglikol) dengan **urikase** (peptida). Enzim ini dapat mengubah asam urat menjadi **alantoin** yang jauh lebih mudah melarut daripada asam urat, sehingga menghindari pengendapannya. Dengan demikian kadar urat diturunkan dan deposit kristal urat di sendi dan jaringan lunak dikurangi. Pada tahun 2010 FDA mengizinkan peredaran obat baru ini untuk indikasi encok kronis parah yang tidak dapat diturunkan kadar asam uratnya dengan alopurinol. Obat ini memiliki $t_{1/2}$ panjang, sekitar 10-12 hari, oleh karena itu cukup diberikan intravena 1 kali setiap minggu sampai 4 minggu.

3. **Benzbromaron:** *Narcaricin, Desuric*

Derivat benzofuran ini (1970) **bersifat urikosurik** dengan merintanginya penyerapan kembali urat di tubuli proximal. Ekskresinya ditingkatkan dan kadar urat darah menurun. Tidak menimbulkan *efek paradoks* pada dosis rendah. Kerjanya panjang, maka pada penggunaan lama dapat dihentikan selama 2-3 minggu.

Resorpsi dari usus hanya untuk 50%, PP 99% dan $t_{1/2}$ 12-24 jam. Dalam hati obat ini dirombak menjadi metabolit aktif **bromaron** dan **brombenzaron**, yang untuk 90% lebih diekskresi melalui empedu dan feses. Sisanya dikeluarkan lewat urin sebagai glukuronida.

Efek samping berupa gangguan lambung-usus (diare), reaksi alergi kulit, nyeri kepala, kolik ginjal, sering berkemih dan provokasi serangan encok. Overdosis mengakibatkan mual dan muntah, hepatitis dan gangguan fungsi ginjal.

Dosis: oral permulaan 1 dd 50 mg d.c., berangsur dinaikkan sampai maksimal 300 mg; pemeliharaan 50-200 mg sehari. Selama 6 minggu pertama bersama kolkisin atau NSAID untuk menghindari serangan.

4. **Probenesid:** *Probenid, Benemid, Benuryl*

Derivat asam benzoat ini (1951) juga **bersifat urikosurik** dengan mekanisme sama seperti benzbromaron. Dengan meningkatnya kadar urat dalam urin, penderita harus banyak minum untuk mengurangi timbulnya batu ginjal. Juga dianjurkan untuk pada awal terapi menggunakan kolkisin atau obat NSAID untuk menghindari tercetusnya serangan encok, yang dapat timbul pada sekitar 20% penderita yang diobati hanya dengan probenesid saja.

Kini obat ini khusus digunakan pada terapi interval encok. Probenesid tidak efektif terhadap serangan akut. Pada dosis yang lebih rendah dari 500 mg/hari **berefek paradoks**, yakni justru menghambat ekskresi. Semula zat ini dipasarkan berdasarkan khasiatnya dapat **menghambat ekskresi tubuler dari penisilin**, sehingga kadar darahnya meningkat dan efeknya diperpanjang. Obat ini juga merintanginya ekskresi dari banyak obat lain, antara lain sefalosporin (kecuali sefaloridin), eritromisin, sulfonamida, diuretika thiazida dan furosemitida, indometasin, naproksen dan PAS sehingga kadar plasma dari obat-obat ini meningkat. Oleh karena itu dosisnya sering kali harus dikurangi.

Resorpsi di usus cepat dan tuntas, efek urikosurik sudah dimulai setelah 30 menit dan penghambatan ekskresi penisilin setelah 2 jam. PP \pm 90%. Ekskresi terutama sebagai metabolit melalui urin. Plasma- $t_{1/2}$ 4-17 jam dan tergantung dosis.

Efek samping tidak begitu sering terjadi dan berupa gangguan lambung-usus, sakit kepala, reaksi alergi kulit, sering berkemih dan kolik ginjal. Juga dapat terbentuk batu urat, yang dapat dihindari dengan membuat kemih alkalis sampai pH 6,5 (dengan natriumsitrat atau -bikarbonat). Jarang sekali menimbulkan kelainan darah atau nefritis.

Interaksi: Toksisitas MTX dapat meningkat, sehingga dosisnya harus diturunkan. **Salisilat** di atas 1,5 g/hari dapat mengurangi efeknya, oleh karena itu jangan digunakan selama terapi.

Dosis: oral 2 dd 250 mg d.c. selama 1 minggu, lalu 2 dd 500 mg dan bila perlu berangsur-

angsur dinaikkan sampai maksimal 2 g sehari. Untuk memperpanjang daya kerja penisilin: 4 dd 500 mg; sebagai adjuvans pada gonore single dose dari 1 g.

DAFTAR PUSTAKA

28. Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8
29. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 2001; 357:1222-3.
30. Reginster Jy et al. Longterm effects of glucosaminsulphate on osteoarthritis progression. *Lancet* 2001 ; 357 : 251-6
31. Klein Haneveld J Hartproblemen bij COX-2 remming. *Ph Wkbl* 2005;140:57
32. Jacob SW, M.D. The miracle of MSM, the natural solution for pain. Oregon H&Sc Univ
33. McCarey DW et al. Trial of atorvastatin in RA (TARA): double-blind, randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 2015-21
34. Wolfe F et al. Heartfailure in RA: rates, predictors and the effect of anti-TNF therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11
35. American College of Rheumatology Guidelines for the management of RA, update. *Arthr.Rheum* 2002; 46: 28-46
36. Standaard 'Reumatoide artritis' (eerste herziening) van het Ned Huisartsen Genootsch. *NTvG* 2004;148: 559-64
37. Nijhuis GJ et al. Behandeling van RA door blokkade van TNF met etanercept of infliximab. *NTvG* 2001; 145: 1880-5
38. Derksen RHW et al. DE behandeling van chronische ontstekingsziekten met monoklonale antistoffen tegenTNF. *NTvG* 2002; 146: 1165-8
39. Reinders MK et al. NHG-standaard Jicht, eerste herziening. *Ph Wkbl* 2005; 140: 260-62
40. Becker MA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N engl J Med*. 2005;353:2450-61.
41. Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 25–32)

ANALGETIKA NARKOTIK

Analgetika narkotik, kini disebut juga **opioida** (= mirip opiat) adalah obat-obat yang mekanisme kerjanya meniru (mimic) opioid endogen dengan memperpanjang aktivasi dari reseptor-reseptor opioid (biasanya μ -reseptor). Zat-zat ini bekerja terhadap reseptor opioid khas di SSP, hingga persepsi nyeri dan respons emosional terhadap nyeri berubah (dikurangi). Daya kerjanya dirintangi oleh a.l. **nalokson**. Minimal ada 4 jenis reseptor, yang pengikatan padanya menimbulkan *analgesia*. Tubuh dapat mensintesis zat-zat opioidnya sendiri, yaitu zat-zat *endorfin*, yang juga bekerja melalui reseptor opioid tersebut.

Endorfin (*morfin endogen*) adalah kelompok polipeptida yang terdapat di CCS dan dapat menimbulkan efek yang menyerupai efek morfin. Zat-zat ini dapat dibedakan antara β -endorfin, *dynorfin* dan *enkefalin* (Yun. *enkephalos* = otak), yang menduduki reseptor-reseptor berlainan. Secara kimiawi zat-zat ini berkaitan dengan hormon-hormon hipofisis dan berefek menstimulasi pelepasan *kortikotropin* (ACTH), juga *somatropin* dan *prolaktin*. Sebaliknya, pelepasan LH dan FSH dihambat oleh zat ini. β -endorfin pada hewan berkhasiat *menekan pernapasan*, *menurunkan suhu tubuh* dan *menimbulkan ketagihan*. Lagipula berefek analgetik kuat, dalam arti tidak mengubah persepsi nyeri, melainkan memperbaiki "penerimaannya". *Rangsangan listrik* dari bagian-bagian tertentu otak mengakibatkan peningkatan kadar endorfin dalam CCS. Mungkin hal ini menjelaskan **efek analgesia** yang timbul selama elektrostimulasi **pada akupunktur** atau pada stres, misalnya pada cedera hebat. Peristiwa **efek plasebo** juga dihubungkan dengan endorfin.

Penggolongan

Atas dasar mekanisme kerjanya, obat-obat ini dapat dibagi dalam 3 kelompok, yaitu:

- agonis opiat**, yang dapat dibagi dalam:
 - *alkaloida candu*: morfin, kodein, heroin, nikomorfin
 - *zat-zat sintetik*: metadon dan derivatnya (dekstromoramida, propoksifen, bezitramida), petidin dan derivatnya (fentanil, sufentanil) dan tramadol.

Mekanisme kerja obat-obat ini sama dengan morfin, hanya berlainan mengenai potensi dan lama kerjanya, efek samping dan risiko akan kebiasaan dengan ketergantungan fisik.

- antagonis opiat**: *nalokson*, *nalorfin*, *pentazosin* dan *buprenorfin* (*Temgesic*). Bila digunakan sebagai analgetik, obat-obat ini dapat menduduki salah satu reseptor.

- campuran**: *nalorfin*, *nalbufin* (*Nubain*). Zat-zat ini dengan kerja campuran juga mengikat pada reseptor opioid, tetapi tidak atau hanya sedikit mengaktivasi daya kerjanya. Kurva dosis/efeknya memperlihatkan plafon yang berarti sesudah dosis tertentu, peningkatan dosis tidak memperbesar lagi efek analgetiknya. Praktis tidak menimbulkan depresi pernapasan.

Potensi analgetik

Khasiat analgetik dari **morfin oral 30-60 mg** dapat disamakan dengan dekstromoramida 5-10 mg, metadon 20 mg, dekstropropoksifen 100 mg, tramadol 120 mg, pentazosin 100/180 mg dan kodein 200 mg.

Khasiat analgetik dari **morfin subkutan/i.m. 10 mg** adalah kurang lebih ekuivalen dengan fentanil 0,1 mg, heroin 5 mg, metadon

10 mg, nalbufin 10 mg, petidin 75/100 mg, pentazosin 30/60 mg dan tramadol 100 mg.

Undang-Undang Narkotik. Di kebanyakan negara, beberapa unsur dari kelompok obat ini, seperti *propoksifen*, *pentazosin* dan *tramadol*, tidak termasuk dalam Undang-undang Narkotik, karena bahaya kebiasaan dan adiksinya ringan sekali. Namun penggunaannya untuk jangka waktu lama tidak dianjurkan. Sejak tahun 1978 sediaan-sediaan dengan kandungan propoksifen di atas 135 mg di negeri Belanda dimasukkan dalam *Opiumwet* (Undang-Undang opiat). Lihat selanjutnya Bab 23, Drugs.

Mekanisme kerja

Endorfin bekerja dengan jalan menduduki reseptor-reseptor nyeri di SSP, hingga perasaan nyeri dapat diblokir. Khasiat analgetik opioidida berdasarkan kemampuannya untuk menduduki sisa-sisa reseptor nyeri yang belum ditempati endorfin. Tetapi bila analgetika tersebut digunakan terus-menerus, pembentukan **reseptor-reseptor baru** distimulasi dan **produksi endorfin** di ujung saraf otak dirintangi. Akibatnya terjadilah kebiasaan dan ketagihan.

Penggunaan

Rasa nyeri hebat (seperti pada kanker)

Ada banyak penyakit yang disertai rasa nyeri, yang terkenal adalah influenza dan kejang-kejang (pada otot atau organ), artrose dan rema (pada sendi) dan migrain. Untuk gangguan-gangguan ini tersedia obat-obat khas (a.l. parasetamol, NSAID's, sumatriptan). Tetapi yang paling hebat dan memcemasan adalah rasa sakit **pada kanker**, walaupun sebetulnya hanya kurang lebih dua per tiga dari penderita yang mengalaminya. Begitu pula hanya $\pm 70\%$ disebabkan langsung oleh penyakit ganas ini, di luar ini perasaan sakit memiliki etiologi lain, mis. artritis. Oleh karena itu prinsip untuk menghilangkan atau mengurangi rasa sakit berupa penelitian dengan saksama penyebabnya, obat-obat apa yang layak digunakan sesuai *tangga analgetika* (lih. di bawah) dan memantaunya secara

periodik untuk mendapatkan cara pengendalian rasa sakit yang optimal.

Rasa sakit merupakan suatu pengalaman yang rumit dan unik untuk tiap individu yang juga dipengaruhi oleh faktor-faktor psikososial dan spiritual dari ybs. Oleh karena itu untuk kasus-kasus perasaan nyeri yang tidak/sukar terkendalik adalah penting untuk memperhitungkan faktor-faktor tersebut. di atas.

Tangga analgetika (tiga tingkat). WHO telah menyusun suatu *program penggunaan analgetika* untuk *nyeri hebat*, seperti pada kanker, yang menggolongkan obat dalam tiga kelas, yaitu:

- a. *non-opioida*: NSAID's, termasuk asetosal, parasetamol dan kodein
- b. *opioida lemah*: d-propoksifen, tramadol dan kodein, atau kombinasi parasetamol dengan kodein
- c. *opioida kuat*: morfin dan derivatnya (heroin) serta opioidida sintetik

Menurut program pengobatan ini pertamanya diberikan 4 dd 1 g parasetamol, bila efeknya kurang, beralih ke 4-6 dd parasetamol-kodein 30-60 mg. Baru bila langkah kedua ini tidak menghasilkan analgesi yang memuaskan, dapat diberikan opioid kuat. Pilihan pertama dalam hal ini adalah **morfin** (oral, subkutan kontinu, intravena, epidural atau spinal).

Tujuan utama dari program ini adalah untuk **menghindari risiko kebiasaan dan adiksi** untuk opioidida, bila diberikan tanpa aturan.

Efek-efek samping umum

Morfin dan opioidida lainnya menimbulkan sejumlah besar efek samping yang tidak diinginkan, yaitu:

- **supresi SSP**, misalnya *sedasi*, *menekan pernapasan* dan *batuk*, *miosis*, *hipothermia* dan perubahan suasana jiwa (*mood*). Akibat stimulasi langsung dari CTZ (*Chemo Trigger Zone*) timbul mual dan muntah. Pada dosis lebih tinggi mengakibatkan menurunnya aktivitas mental dan motorik.

- **saluran pernapasan:** *bronchokonstriksi*, pernapasan menjadi lebih dangkal dan frekuensinya menurun
- **sistem sirkulasi:** vasodilatasi perifer, pada dosis tinggi *hipotensi* dan *bradycardia*
- **saluran cerna:** motilitas berkurang (*obstipasi*), kontraksi sfingter kandung empedu (*kolik batu empedu*), *sekresi pankreas*, *usus dan empedu berkurang*
- **saluran urogenital:** *retensi urin* (karena naiknya tonus dari sfingter kandung kemih), motilitas uterus berkurang (waktu persalinan di perpanjang)
- **histamin liberator:** urticaria dan gatal-gatal, karena stimulasi pelepasan histamin
- **kebiasaan** dengan risiko adiksi pada penggunaan lama. Bila terapi dihentikan dapat terjadi gejala abstinensi.

Kehamilan dan laktasi. Opioida dapat memlintasi plasenta, tetapi boleh digunakan sampai beberapa waktu sebelum persalinan. Bila diminum terus menerus, zat ini dapat merusak janin akibat depresi pernapasan dan memperlambat persalinan. Bayi dari ibu yang ketagihan menderita gejala abstinensi. Selama laktasi ibu dapat menggunakan opioida karena hanya sedikit yang masuk ke dalam air susu ibu.

Kebiasaan dan ketergantungan

Penggunaan untuk jangka waktu lama *pada sebagian pemakai* menimbulkan kebiasaan dan ketergantungan. Penyebabnya mungkin karena berkurangnya resorpsi opioid atau perombakan/eliminasi yang dipercepat, atau bisa juga karena penurunan kepekaan jaringan. Obat menjadi kurang efektif, sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai efek semula. Peristiwa ini disebut **toleransi** (menurunnya respons) dan bercirikan bahwa dosis tinggi dapat diterima tanpa menimbulkan efek intoksikasi.

Di samping **ketergantungan fisik** tersebut terdapat pula **ketergantungan psikis**, yaitu kebutuhan mental akan **efek psikotrop** (*euforia*, rasa nyaman dan segar) yang bisa menjadi sangat kuat, sehingga pasien seolah-olah terpaksa melanjutkan penggunaan obat. Lihat juga Bab 23, Drugs.

Gejala abstinensi (*withdrawal syndrome*) selalu timbul bila penggunaan obat dihentikan dengan mendadak dan pada awalnya bergejala menguap, berkeringat hebat dan air mata mengalir, tidur gelisah dan kedinginan. Lalu timbul muntah-muntah, diare, *tachycardia*, *mydriasis* (pupil membesar), *tremor*, *kejang otot*, peningkatan tensi, yang dapat disertai dengan *reaksi psikis hebat* (gelisah, mudah marah, kekhawatiran mati).

Efek-efek ini menjadi penyebab mengapa penderita yang sudah ketagihan sukar sekali menghentikan penggunaan opiat. Guna menghindari efek-efek tidak nyaman ini, mereka "terpaksa" melanjutkan penggunaannya.

Ketergantungan fisik lazimnya sudah hilang dua minggu setelah penggunaan obat dihentikan. **Ketergantungan psikis** sering kali sangat erat, oleh karena itu pembebasan yang tuntas sukar sekali dicapai.

Antagonis morfin

Antagonis morfin adalah zat-zat yang dapat melawan efek-efek samping opioida tertentu tanpa mengurangi kerja analgetiknya. Yang paling terkenal adalah **nalokson**, **naltrekson** dan **nalorfin**. Obat-obat ini terutama digunakan pada overdosis atau intoksikasi. Khasiat antagonisnya diperkirakan berdasarkan penggeseran opioda dari tempatnya di reseptor-reseptor otak. Antagonis morfin ini sendiri juga **berkhasiat analgetik**, tetapi tidak digunakan dalam terapi karena khasiatnya lemah dan efek samping tertentu mirip morfin (depresi pernapasan, reaksi psikotik).

MONOGRAFI

1. Morfin (F.I.): *MSTcontinus*, *MS Contin*, *Kapanol*

Candu atau **opium** adalah getah yang dikeringkan dan diperoleh dari tumbuhan *Papaver somniferum* (Lat., menyebabkan tidur). Morfin mengandung dua kelompok alkaloid yang secara kimiawi sangat berlainan. **Kelompok fenantren** meliputi *morfin*, *kodein* dan *tebain*; **kelompok kedua** adalah **kelompok isokinolin** dengan struktur kimiawi dan khasiat sangat berlainan (a.l. non-narkotik),

yaitu *papaverin*, *noskapiin* (= *narkotin*) dan *narsein*. Morfin **berkhasiat analgetik** sangat kuat, lagi pula memiliki banyak jenis **efek pusat lainnya**, a.l. **sedatif** dan **hipnotik**, **menimbulkan euforia**, **menekan pernapasan** dan **menghilangkan refleks batuk**, yang semuanya berdasarkan *supresi* susunan saraf pusat (SSP). Morfin juga menimbulkan **efek stimulasi SSP**, mis. **miosis** (penciutan pupil mata), *eksitasi* dan *konvulsi*. Efek stimulasinya pada CTZ mengakibatkan mual dan muntah-muntah sedangkan efek periferinya yang penting adalah **obstipasi**, **retensi urin** dan pelepasan histamin yang mengakibatkan **vasodilatasi** pembuluh kulit dan gatal-gatal (*urticaria*).

Penggunaannya khusus pada nyeri hebat akut dan kronis, seperti pasca-bedah dan setelah infark jantung, juga pada fase terminal dari kanker. Banyak digunakan sebagai **tablet retard** untuk memperpanjang efeknya.

Resorpsi di usus baik, tetapi BA hanya $\pm 25\%$ akibat FPE besar. Mulai kerjanya setelah 1-2 jam dan bertahan sampai 7 jam. Resorpsi dari suppositoria umumnya sedikit lebih baik, secara s.c./i.m. baik sekali. PP-nya 35%; dalam hati 70% dari morfin dimetabolisasi melalui senyawa konyugasi dengan asam glukuronat menjadi morfin-3-glukuronida yang tidak aktif dan hanya sebagian kecil (3%) dari jumlah ini terbentuk morfin-6-glukuronida dengan daya kerja analgetik lebih kuat dari morfin sendiri. Ekskresinya melalui urin, empedu dengan *siklus enterohepatik* dan feses.

Antidota. Pada intoksikasi digunakan antagonis morfin sebagai antidotum, yaitu **nalokson**, lihat nr 6.

Dosis: dewasa oral 3-6 dd 10-20 mg garam-HCl, s.c/i.m. 3-6 dd 5-20 mg. Anak-anak: oral 2 dd 0,1-0,2 mg/kg.

Sediaan:

- * **Pulv. Opii**: 10% morfin
- * **Pulv. Doveri**: 1% morfin + Radix *Ipecacuanhae* + K_2SO_4 .
- * **Acidov II**: pulvis Doveri 150 mg + salamid 350 mg.
- * **Heroin** (diamorfin, diasetilmorfin) adalah turunan semi-sintetik (Bayer, 1897) dengan kerja analgetik yang 2 x lebih kuat,

tetapi mengakibatkan adiksi yang cepat serta hebat sekali dan dianggap sebagai salah satu obat yang paling berbahaya di sejarah modern. Dengan alasan ini, heroin tidak digunakan lagi dalam terapi, tetapi sangat diminati oleh para pecandu drugs, lihat Bab 23. Drugs. Kelarutannya dalam lipid lebih baik daripada morfin, oleh karena itu mulai bekerjanya juga lebih pesat bila diberikan per injeksi.

2. Kodein (F.I.): metilmorfin, *Codipront

Alkaloid candu ini memiliki khasiat yang sama dengan induknya, tetapi lebih lemah, misalnya efek analgetiknya 6-7 x kurang kuat. Efek samping dan risiko adiksinya lebih ringan, sehingga sering kali digunakan sebagai **obat batuk**, **obat anti-diare** dan **obat antinyeri**, yang diperkuat melalui kombinasi dengan parasetamol/asetosal. Obstipasi dan mual dapat terjadi terutama pada dosis lebih tinggi (di atas 3 dd 20 mg). *Resorpsi* oral dan rektal baik; di dalam hati zat ini didemetilasi menjadi norkodein dan morfin (10%) yang memberikan sifat analgetiknya.

Ekskresi lewat urin sebagai glukuronida dan 10% secara utuh. Plasma- $t_{1/2}$ 3-4 jam.

Dosis: untuk nyeri, oral 3-6 dd 15-60 mg garam-HCl, anak-anak di atas 1 thn 3-6 dd 0,5 mg/kg. Untuk batuk 4-6 dd 10-20 mg, maks. 120 mg/hari, anak-anak 4-6 dd 1 mg/kg.

* **Etilmorfin** (*Dionin*) adalah derivat dengan khasiat analgetik dan hipnotik lebih lemah; penghambatannya terhadap pernapasan juga lebih ringan. Untuk menekan batuk, zat ini kurang efektif dibandingkan kodein, tetapi dahulu banyak digunakan dalam sediaan obat batuk.

* **Noskapiin** (narkotin, *Longatin*, *Mercotin*, *Neocodin*) adalah alkaloid candu lain, tanpa sifat narkotik, yang lebih efektif sebagai obat batuk, lihat selanjutnya Bab 41, Obat-obat Batuk. Noskapiin tidak termasuk dalam Daftar Narkotik karena tidak menimbulkan ketagihan. *Dosis*: pada batuk 2-3 dd 15-30 mg, maks. 200 mg/hari.

3. **Fentanil**: *Fentanyl*, *Durogesic*, **Thalamonal*
Derivat piperidin ini (1963) merupakan turunan dari **petidin** (*Dolantin*) yang jarang di-

gunakan lagi karena efek samping dan sifat adiksinya, lagi pula daya kerjanya singkat (3 jam) sehingga tidak layak untuk meredakan rasa sakit jangka panjang. Efek analgetik agonis opiat ini 80 x lebih kuat daripada morfin. Mulai kerjanya cepat, yaitu dalam 2-3 menit (i.v.), tetapi singkat, hanya ± 30 menit. Zat ini digunakan pada anestesi dan infark jantung.

Efek sampingnya mirip morfin, termasuk depresi pernapasan, bronchospasme dan kekakuan otot (*thorax*). Zat ini jarang menimbulkan penghambatan sirkulasi seperti penurunan *cardiac output* dan bradycardia.

Dosis: pada infark i.v. 0,05 mg + 2,5 mg droperidol (*Thalamonal*), bila perlu diulang setelah $\frac{1}{2}$ jam. Plester transdermal (*Durogesic*) melepaskan senyawa ini dengan konstan selama 72 jam dan digunakan pada nyeri parah kronik yang memerlukan zat opioid dan analgetika lain tidak dapat digunakan.

* **Sufentanil** (*Sufenta/forte*) adalah derivat (1982) dengan efek analgetik $\pm 10x$ lebih kuat. Sifat dan efek sampingnya sama dengan fentanil. Zat ini terutama digunakan pada anestesi dan pasca-bedah, juga pada waktu his dan persalinan (dikombinasi dengan suatu anestetikum).

Dosis: pada waktu his dan persalinan epidural 10 mcg bersama bupivakain, bila perlu diulang dua kali.

4. Metadon: *Amidon, Symoron*

Zat sintetik ini (1947) adalah suatu campuran rasemis, yang memiliki efek analgetik 2x lebih kuat daripada morfin dan juga **berkhasiat anestetik lokal**.

Resorpsi di usus baik, PP 90%, plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 25 jam dan efeknya dapat bertahan sampai 48 jam pada terapi pemeliharaan bagi para pecandu. Umumnya metadon tidak menimbulkan euforia, sehingga banyak digunakan untuk menghindari gejala abstinensi setelah penghentian penggunaan opioida lain. Khusus digunakan bagi para pecandu sebagai **obat pengganti heroin dan morfin** pada *terapi substitusi*.

Efek samping kurang hebat dari morfin, terutama efek hipnotik dan efek euforianya

lemah, tetapi bertahan lebih lama. Penggunaan lama juga menimbulkan adiksi yang lebih mudah disembuhkan. Lihat selanjutnya Bab 23, Drugs. Efek obstipasinya agak ringan, tetapi penggunaannya selama persalinan harus dengan berhati-hati karena dapat **menekan pernapasan**.

Dosis: pada nyeri oral 4-6 dd 2,5-10 mg garam-HCl, maks. 150 mg/hari. Terapi pemeliharaan bagi pecandu: permulaan 20-30 mg, setelah 3-4 jam 20 mg, lalu 1 dd 50-100 mg selama 6 bulan.

Dekstromoramida (*Palfium*) adalah opioid sintetik (1956) yang rumusnya mirip metadon. Khasiat analgetiknya sedikit lebih kuat daripada morfin. Mulai kerjanya cepat, efeknya setelah 20-30 menit dan bertahan lebih singkat, ± 3 jam. Depresi pernapasan lebih kuat dibandingkan morfin (pada dosis biasa dapat terjadi *apnoe*), begitu pula efek adiksinya. Tidak cocok untuk pengobatan nyeri kronis. Efek sedasi dan obstipasinya lebih ringan.

Dosis: oral, s.c. atau i.m. 3-4 dd 2,5-5 mg sebagai hidrogen tartrat. Dapat juga diberikan sublingual.

5. Tramadol: *Tramal*

Derivat sikloheksanol sintetik ini (1977) adalah campuran rasemis dari 2 isomer. **Khasiat analgetiknya sedang** dan berkhasiat **menghambat reuptake noradrenalin** dan bekerja **antitussif** (anti-batuk). Obat ini di sebagian negara dianggap sebagai **analgetikum opiat** karena bekerja sentral, yaitu melalui pendudukan reseptor μ -opioid oleh cis-isomernya. Tetapi zat ini tidak menekan pernapasan, praktis tidak memengaruhi sistem kardiovaskuler atau motilitas lambung-usus. Walaupun memiliki sifat adiksi ringan, dalam praktik ternyata risikonya hampir nihil sehingga **tidak termasuk Daftar Narkotika** di kebanyakan negara (AS, GB, BRD, Belanda, Swis, Swedia dan Jepang) termasuk Indonesia. Efek analgetik dari 120 mg tramadol oral setaraf dengan 30-60 mg morfin oral. Penggunaannya juga rektal dan parenteral untuk nyeri sedang sampai hebat, bila kombinasi parasetamol-kodein

dan NSAIDs kurang efektif atau tidak dapat digunakan. Untuk nyeri akut atau kanker umumnya morfin lebih ampuh.

Resorpsi di usus cepat dan tuntas dengan BA rata-rata 78%, PP 20%, plasma-t $\frac{1}{2}$ 6 jam. Efeknya dimulai sesudah 1 jam dan dapat bertahan 6-8 jam. Dalam hati sebagian besar diuraikan menjadi a.l. o-desmetil, metabolit dengan daya kerja 6 kali lebih kuat melalui pengikatan pada reseptor μ -opioid. Ekskresi berlangsung lewat urin, untuk 10% secara utuh.

Efek samping tidak begitu serius dan paling sering berupa termangu-mangu, berkeringat, pusing, mulut kering, mual dan muntah, juga obstipasi, gatal-gatal, rash, nyeri kepala dan rasa letih. Risiko habituasi, ketergantungan dan adiksi ringan, tetapi tidak dianjurkan penggunaannya oleh penderita dengan sejarah penyalahgunaan drugs.

Catatan. Semua reseptor μ -opioid agonis mengakibatkan gejala mual dan muntah melalui stimulasi langsung reseptor opioid di pusat muntah (lih. Bab 17, Antiemetika). Efek samping gastro-intestinal lainnya adalah obstipasi yang juga terkait dengan sifat opioid yakni penurunan peristaltik dan peningkatan absorpsi air dari usus.⁷

Wanita hamil dan menyusui. Opioida dapat melintasi plasenta dan selama ini diketahui tidak merugikan janin bila digunakan jauh sebelum partus. Hanya 0,1% dari dosis masuk ke dalam air susu ibu. Meskipun demikian tramadol tidak dianjurkan selama kehamilan dan laktasi.

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

6. Nalokson: *Narcan*

Antagonis morfin ini memiliki rumus morfin dengan gugus-alil pada atom-N (1969). Senyawa ini dapat meniadakan semua khasiat morfin dan opioida lainnya, terutama depresi pernapasan tanpa mengurangi efek analgetiknya. Penekanan pernapasan dari obat-obat depresi SSP lain (barbital, siklopropan, eter) tidak dihilangkan, tetapi juga tidak diperkuat seperti halnya dengan *nalorfin*. Juga tidak memiliki kerja agonistis (analgetik). Penggunaannya sebagai *antidotum* pada

overdosis opioida (dan barbital), pasca-bedah untuk mengatasi depresi pernapasan oleh opioida. Secara *diagnostik* untuk menentukan adiksi dimulai dengan penggunaan *naltrexon*.

Kinetik. Setelah injeksi i.v. sudah timbul efek setelah 2 menit, yang bertahan 1-4 jam. Plasma- $t\frac{1}{2}$ hanya 45-90 menit, lama kerjanya lebih singkat dari opioida, maka biasanya perlu diulang beberapa kali.

Efek samping dapat berupa tachycardia (setelah bedah jantung), jarang reaksi alergi dengan syok dan udema paru-paru.

Pada penangkalan efek opioida terlalu pesat dapat terjadi mual, muntah, berkeringat, pusing-pusing, hipertensi, tremor, serangan epilepsi dan terhentinya fungsi jantung.

Dosis: pada overdosis opioida, intravena permulaan 0,4 mg, bila perlu diulang setiap 2-3 menit.

* **Nalorfin** (*alilnormorfin*) adalah zat induk nalokson (1952) dengan khasiat sama, kecu-ali juga berkhasiat analgetik lemah di samping memperkuat depresi yang bersifat ringan. Zat ini mampu meniadakan depresi pernapasan yang hebat oleh opioida atau akibat opioida **dengan kerja campuran** (*agonistis* dan *antagonistis*) dan zat-zat sentral lain. Zat ini hanya digunakan pada overdosis opioida, bila nalokson tidak tersedia.

Dosis: pada overdosis s.c./i.m./i.v. 5-10 mg, bila perlu diulang setelah 10-15 menit sampai maks. 40 mg sehari.

* **Naltrekson** (*Nalorex*) adalah juga derivat nalokson, pada mana gugus-alil diganti dengan siklopropil (1985). Sifatnya *antagonis murni* yang tidak mengakibatkan toleransi atau ketergantungan fisik dan psikis. Dalam hati zat ini diubah menjadi a.l. metabolit aktif 6β -*naltreksol* yang terutama diekskresi melalui urin. Naltrekson mengalami siklus enterohepatik dengan masa paruh 4-12 jam.

Penggunaannya terutama untuk menghambat efek opioida berdasarkan pengikatan kompetitif pada reseptor opioid dan sebagai obat anti-ketagihan heroin. Pada pecandu opiat menimbulkan gejala abstinensi hebat dalam waktu 5 menit, yang dapat bertahan 48 jam. Obat ini hanya boleh diberikan setelah

penghentian heroin/morfin atau metadon minimal masing-masing 7 dan 10 hari. *Dosis*: permulaan 25 mg, bila tidak terjadi efek abstinensi setelah 1 jam diulang dengan 25 mg. Lalu 50 mg sehari selama 3 bulan atau lebih lama.

7. Pentazosin: *Fortral*

Zat sintetis ini merupakan turunan dari morfin (1964), pada mana cincin fenantren diganti oleh naftalen. Gugus-N-allil memberikan efek antagonis terhadap opioida lainnya. **Khasiatnya beragam**, yaitu di samping **antagonis lemah**, juga merupakan **agonis parsial**. Khasiat analgetiknya sedang sampai kuat, antara kodein dan petidin (3-6 x lebih lemah daripada morfin). Di AS sering kali disalahgunakan dalam kombinasi dengan antihistaminika dan nalokson.

Resorpsi di usus baik, tetapi BA hanya $\pm 20\%$ akibat FPE besar. Mulai kerjanya cepat, setelah 15-30 menit dan bertahan minimal 3 jam. Efek rektalnya sama dengan penggunaan oral. PP 60%, plasma- $t_{1/2}$ 2-3 jam. Dalam hati zat ini diubah menjadi metabolit yang diekskresi terutama lewat urin.

Dosis: pada nyeri sedang sampai kuat 3-4 dd 50-100 mg, maks. 600 mg sehari.

8. Kanabis: marihuana, *hashiz, weed, grass

Pucuk dengan kembang dan buah-buah muda yang dikeringkan dari bentuk wanita tumbuhan *Cannabis sativa* (Asia Barat). Kandungannya 0,3% minyak atsiri dengan zat-zat terpen, terutama **tetrahidrokanabinol (THC)**. Zat ini banyak khasiat farmakologisnya, yang terpenting di antaranya adalah **sedatif, hipnotik dan analgetik, antimual dan spasmolitik**.

Khasiat analgetik dari THC terjadi di *batang otak*, di mana juga terdapat titik kerja dari opioida. Hanya mekanisme kerjanya yang berlainan, reseptor morfin tidak memegang peranan dan *nalokson* tidak melawan efek analgesiknya. Di samping itu, ambang nyeri diturunkan (Lancet 1998; 352: 1040). Dahulu (meskipun jarang) kanabis digunakan sebagai *obat tidur, sedativum dan spasmolitikum* pada tetanus, umumnya dalam bentuk ekstrak 2-3 dd 30-50 mg. Sekarang kanabis

banyak disalahgunakan sebagai zat penyegar narkotik ("**drug**").

Penelitian akhir-akhir ini melaporkan efektivitas dan penggunaannya sebagai **antiemetikum (dan analgetikum)** pada kanker, **stimulans nafsu makan** pada penderita AIDS dan **obat relaksasi kejang/otot** pada MS. Lihat selanjutnya Bab 23, Drugs.

9. Alfentanil: *Rapifen*

Berdasarkan indikasinya senyawa ini penggunaannya di (poli) klinik terbatas. Agonis opiat sintetis ini memiliki daya kerja analgetik kuat dan bekerja maks. setelah 1 menit dengan lama kerja 10-20 menit. PP 92% dan dimetabolisasi dalam hati menjadi metabolit-metabolit tidak aktif yang diekskresi terutama via urin. $T_{1/2}$ di antara 80-220 menit. Digunakan sebagai zat analgetik pada anestesi singkat.

Efek samping sering kali ($>10\%$) nyeri pada lokasi injeksi, mual dan muntah, mengantuk, kaku otot, depresi pernapasan, pusing dan gangguan penglihatan.

Dosis: untuk penanganan lebih singkat dari 10 menit: i.v. 7-15 mcg/kg.

10. Buprenorfin: *Transtec, Butrans, Temgesic*

Agonis opiat semisintetis ini memiliki daya kerja analgetik kuat dan antara lain digunakan dalam bentuk plester yang melepaskan senyawa ini dengan kecepatan yang relatif konstan.

Kecepatan kerja: i.v. setelah 15-30 menit dan i.m./oromukosal setelah 30-50 menit selama 6 jam. Resorpsi setelah injeksi i.m. cepat tetapi lambat melalui oromukosal. PP 95% dan dimetabolisasi dalam hati menjadi a.l. *norbuprenorfin*.

Ekskresi 2/3 bagian utuh melalui feses dan sepertiga via urin. $T_{1/2}$ dari tablet oromukosal 3-4 jam dan dari plester ± 20 jam. Digunakan terhadap nyeri pasca bedah dan nyeri akibat kanker. Jangan digunakan oleh wanita hamil dan yang menyusui.

Efek samping tergantung dari bentuk pemberiannya. Pada pemberian parenteral mengantuk dan apathi. Melalui plester sering kali mual, eritem dan gatal di tempat injeksi, juga muntah, obstipasi, sakit perut, mulut kering, sakit kepala dan pusing.

Dosis: untuk nyeri pasca bedah permulaan i.m. 0,3-0,6 mg. Lansia 1-4 dd 0,2 mg. Nyeri karena kanker: oromukosal 3-4 dd 0,2-0,4 mg

11. Hidromorfon: *Paladon*

Merupakan alkaloid candu dengan khasiat analgetik kuat yang efektif dalam 5 menit setelah injeksi i.v., atau 5 – 10 menit setelah injeksi s.k. dan 30 menit setelah pemberian per oral yang berlangsung untuk 4 jam. Daya kerjanya berlangsung selama 12 jam pada pemberian per oral dari sediaan time released.

Di dalam hati dimetabolisasi melalui konyugasi menjadi terutama glukuronida. Ekskresi via urin terutama sebagai hidromorfon terkonyugasi. $T_{1/2}$ 2-4 jam. Digunakan pada nyeri kanker hebat dan nyeri pasca bedah.

Dosis: untuk nyeri kanker permulaan 1,3-2,6 mg tiap 4-6 jam dan tergantung dari hebatnya nyeri dosis dapat ditingkatkan 25-50% per 24 jam. I.v. permulaan 1-1,5 mg tiap 3-4 jam. Injeksi s.k. 1-2 mg tiap 3-4 jam. Untuk lansia dosis awal dianjurkan untuk dikurangi.

12. Oksikodon: *OxyContin, OxyNorm*

Khasiat farmakologiknya tidak banyak berbeda dari morfin, yaitu analgetik, ansiolitik dan sedatif. Resorpsi fase cepat ± 37 menit dan fase lambat ± 6 jam. Di metabolisasi terutama menjadi metabolit senyawa noroksikodon dan senyawa oksimorfon. Sifat analgetik dari noroksikodon adalah $\pm 1\%$ dari oksikodon sedangkan dari oksimorfon 14 kali lebih kuat. $T_{1/2}$ ± 3 jam (kapsul, tablet) dan 3,5 jam

(larutan injeksi). Digunakan terhadap nyeri hebat a.l. pasca bedah.

Efek samping sering kali (>10%) sedasi, obstipasi, mual, muntah dan sakit kepala. Juga anoreksia, diare, pusing, tremor, tidak bisa tidur, perasaan kacau-balau dan depresi.

Dosis: tergantung dari taraf nyeri dan analgetika yang sudah digunakan. Nyeri kronis hebat: awal oral 5 mg tiap 4-6 jam dan dapat ditingkatkan sampai rasa nyeri diatasi. 10 mg oksikodon hampir setara dengan 20 mg morfin.

13. Remifentanil

Agonis opiat dengan sifat analgetik kuat, bekerja cepat dan sangat singkat. Dimetabolisasi dalam darah dan jaringan menjadi metabolit yang praktis tidak aktif. Ekskresi terutama via urin. $T_{1/2}$ 3-10 menit. Digunakan sebagai analgetik pada taraf induksi dan/atau taraf pemeliharaan anestesi total.

Efek samping sering kali (>10%) kaku otot, hipotensi, mual dan muntah. Juga sering kali bradikardi, hipertensi pasca bedah, depresi pernapasan dan apneu.

Dosis: sebagai analgetik pada anestesi i.v. 0,5-1 ug/kg berat badan.

DAFTAR PUSTAKA

7. Kabel JS, Puijenbroek EP van, Bijwerkingen van tramadol: 12 jaar ervaring in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149(14):754-7.

DRUGS

Drugs didefinisikan sebagai zat-zat yang memengaruhi keadaan jiwa (*psyche*) dan yang tidak digunakan untuk pengobatan. Sejak dahulu manusia telah menggunakan obat-obatan yang memengaruhi suasana jiwa, pikiran dan perasaan. Masalah penyalahgunaannya sama tuanya seperti peradaban itu sendiri. Pemicu penyalahgunaan obat yang mengakibatkan ketergantungan terdiri dari 3 faktor bersamaan, yaitu tersedianya obat-obat tersebut, sifat kepribadian yang mudah terpengaruh dan tekanan-tekanan sosial.

Istilah "*drugs*" pada awalnya bersumber dari bahan-bahan obat yang dikeringkan, tetapi kemudian diperluas sampai obat pada umumnya. Sekarang ini istilah tersebut terutama terbatas pada obat-obat yang tercakup dalam definisi tersebut di atas.

Sejak tahun 1969, kecenderungan penyalahgunaan *drugs* atau obat-obat narkotika dan zat adiktif semakin bervariasi. Dari **morfin** dan **ganja/hashish** menjadi berturut-turut **obat penenang (psikotropika golongan IV)**, **heroin (*putaw*)**, **ecstasy** dan **shabu-shabu**. Yang terakhir ini adalah drug dengan dasar amfetamin.

Istilah dan Pengertian. Narkoba adalah singkatan dari narkotika dan obat/bahan berbahaya. Selain "narkoba", istilah lain yang diperkenalkan khususnya oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia adalah Napza yang merupakan singkatan dari Narkotika, Psikotropika dan Zat Adiktif.

Narkotika adalah zat atau obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semi-sintetis, yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan

kesadaran, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri dan menimbulkan ketergantungan, yang dibedakan ke dalam golongan sebagaimana terlampir dalam Undang-Undang No. 35 tahun 2009 atau yang kemudian ditetapkan dengan Keputusan Menteri Kesehatan.

Yang termasuk jenis narkotika adalah:

- Tanaman papaver, opium mentah, opium masak (candu, jicing, jicingko), opium, morfina, kokaina, ekgonina, tanaman ganja, dan damar ganja.
- Garam-garam dan turunan-turunan dari morfina dan kokaina, serta campuran-campuran dan sediaan-sediaan yang mengandung bahan tersebut di atas.

Beberapa istilah yang berkaitan dengan narkotika adalah sebagai berikut.

- **Peredaran gelap Narkotika** adalah setiap kegiatan atau serangkaian kegiatan yang dilakukan secara tanpa hak dan melawan hukum yang ditetapkan sebagai tindak pidana narkotika.
- **Pecandu** adalah orang yang menggunakan atau menyalahgunakan a dan dalam keadaan ketergantungan pada narkotika, baik secara fisik maupun psikis.
- **Ketergantungan narkotika** adalah gejala dorongan untuk menggunakan narkotika secara terus menerus, toleransi dan gejala putus narkotika apabila penggunaan dihentikan.
- **Penyalahgunaan** adalah orang yang menggunakan narkotika tanpa sepengetahuan dan pengawasan dokter.

Psikotropika adalah zat atau obat, baik aliamiah maupun sintetik bukan narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan pada aktivitas mental dan perilaku (Undang-Undang No. 5/1997). Terdapat empat golongan psikotropika menurut undang-undang tersebut, namun setelah diundangkannya UU No. 35 tahun 2009 tentang narkotika, maka psikotropika golongan I dan II dimasukkan ke dalam golongan narkotika. Dengan demikian saat ini apabila bicara masalah psikotropika hanya menyangkut psikotropika golongan III dan IV sesuai Undang-Undang No. 5/1997.

Jumlah penyalahgunaan narkoba di Indonesia berjumlah sekitar 130.000 orang dari 200 juta penduduk dengan peredaran ±Rp. 390 miliar per hari! Angka 130.000 ini merupakan hanya bagian dari fenomena gunung es, jadi angka sebenarnya adalah jauh lebih besar.

Obat-obat terlarang ini umumnya diselundupkan ke Indonesia dari jalur distribusi yang terkenal dengan sebutan Segitiga Emas (*Golden Triangle*) yang terletak antara Thailand, Myanmar, Laos dan Cina (heroin dan candu). Ecstasy dipasok dari kawasan Eropa, seperti Belanda yang merupakan tempat penghasil dan pengeksport ecstasy terbesar. Beberapa waktu yang lalu di Indonesia juga telah terbongkar pabrik pembuat ecstasy terbesar di Asia. Dengan demikian sekarang ini Indonesia bukan saja “pengimpor” tetapi juga merupakan produsen dan eksportir ilegal dari obat psikotropik.

Shabu-shabu didatangkan dari propinsi Guangdong (Cina) dan kokain (juga disebut *crack*, *coke* atau *rock*) dari Peru. Ganja (*Cannabis*, *marijuana*) berasal dari daerah Aceh, yang tumbuhannya terdapat di hutan-hutan.

Obat bius (narkotika)

Istilah Indonesia untuk “*drugs*” adalah *obat bius* atau *narkotika*. Namun bila ditinjau dari sifat-sifat farmakologinya, yaitu sifat membiusnya, istilah ini hanya tepat untuk suatu kelompok dari zat-zat ini (**opioida**), termasuk **morfina** dan **opium**.

Sejak berlakunya *Undang-undang RI No. 9/1976* tentang Narkotika, istilah *obat bius* telah diganti dengan *narkotika*.

Istilah “*drugs*” pada umumnya tidak terbatas hanya pada **opiat-opiat** ini saja, tetapi terutama digunakan untuk zat-zat yang memiliki sifat merangsang terhadap keadaan jiwa seseorang. Misalnya **marihuana**, **wekamin** dan **lain-lain**, yang kebanyakan dalam dosis tinggi bisa mengakibatkan pembiusan. Dalam kelompok “*drugs*” ini pada umumnya dikategorikan juga **obat-obat perangsang jiwa** (*psikostimulansia*) dengan khasiat “*pembebasan jiwa*” (“*high*”, *widening of the mind*). Dalam uraian selanjutnya akan digunakan istilah yang resmi di Indonesia, yakni **narkotika**. Lihat juga Bab 25, Anestetika Umum.

Keruntuhan moral dan jasmani yang diakibatkan oleh narkotika mendorong pemerintah untuk mengadakan pengawasan yang sangat ketat terhadap penyalahgunaan obat-obatan ini. Masalah ini merupakan suatu masalah sosial dan kesehatan masyarakat yang mutlak perlu ditanggulangi dengan seluruh kekuatan yang ada. Karena kebutuhan akan uang untuk memperoleh narkotika, maka secara tidak langsung penggunaan drug juga menginduksi kriminalitas.

Masalah narkotika. Ancaman bahaya narkotika dihadapi oleh seluruh dunia dan hampir semua negara bertekad meningkatkan usaha untuk menanggulangi bahaya ini. Dalam konperensi Jenewa pada awal tahun 1977 utusan dari semua negara sepakat untuk mengadakan pengawasan yang lebih ketat terhadap arus lalu-lintas bahan-bahan narkotika dari negara “*Golden Triangle*” di Asia, yang merupakan sumber utama dari narkotika yang beredar di pasaran dunia. Mengingat bahwa operasi kelompok pengedar narkotika gelap beredar secara “*transnasional*”, maka PBB perlu meningkatkan usaha-usahanya untuk memberantas penyebaran bahaya “*penyakit masyarakat*” ini yang menyebabkan kesengsaraan bagi para penderita dan keluarganya.

Upaya Indonesia

Badan Narkotika Nasional (disingkat **BNN**)

adalah sebuah Lembaga Pemerintah Non Kementerian (sejak 2010) yang berkedudukan di bawah dan bertanggung jawab langsung kepada Presiden, mempunyai tugas melaksanakan tugas pemerintahan di bidang pencegahan, pemberantasan penyalahgunaan dan peredaran gelap narkotika dan prekursorinya, psikotropika dan bahan adiktif lainnya.

Dasar hukum BNN adalah Undang-Undang Nomor 35 tahun 2009 tentang Narkotika. Sebelumnya, BNN merupakan lembaga nonstruktural yang dibentuk berdasarkan Keputusan Presiden Nomor 17 Tahun 2002, yang kemudian diganti dengan Peraturan Presiden Nomor 83 Tahun 2007.

Hard dan soft drugs

Dalam kepustakaan ilmiah sering kali kelompok "drugs" ini dibagi lagi dalam "hard" dan "soft drugs". Pemisahan yang betul-betul ilmiah dalam *hard dan soft drugs* sukar sekali dilakukan, misalnya pada *LSD* dan *kokain*. Sudah jelaslah bahwa *hard drugs* jauh lebih berbahaya daripada *soft drugs* berdasarkan sifat-sifat dan cara penggunaannya.

1. Hard drugs: *opium, morfin, heroin, kokain dan dekstromoramida (Palfium)*.

Hard drugs adalah zat-zat yang pada penggunaan kronis menyebabkan perubahan-perubahan di dalam tubuh pemakai, sehingga penghentian pemberiannya mengakibatkan gangguan serius bagi fisiologi tubuh, yang disebut *gejala penarikan* atau *gejala abstinensi*. Gejala ini mendorong pencandu ("addict") untuk terus-menerus menggunakan zat-zat ini untuk menghindari timbulnya gejala tidak nyaman itu. Di lain pihak dosis yang digunakan lambat-laun harus ditingkatkan untuk memperoleh efek sama yang dikehendaki (*toleransi*). *Hard drugs* mengakibatkan suatu *ketergantungan fisik* (ketagihan) yang hebat dan menyebabkan toleransi terhadap dosis yang digunakan. *Hard drugs* dapat digunakan melalui injeksi (parenteral), sedangkan *soft drugs* tidak disuntikkan.

Penggunaan drug secara intravena merupakan suatu masalah internasional yang sangat serius. Kebiasaan menggunakan ta-

bung dan jarum injeksi bersama-sama para pencandu lainnya merupakan sebab utama penyebaran virus HIV, virus hepatitis (B,C) yang merusak hati dan lain-lain. Di seluruh dunia dewasa ini terdapat sekitar 16 juta pengguna drug intravena dan ± 3 juta di antaranya terinfeksi HIV terutama di Asia dan Eropa Timur.

2. Soft drugs: *LSD, kanabis (marihuana, hashiz), XTC, meskalin, jamur (psilosibin), alkohol dan inhalansia*. Zat-zat ini pada penggunaan kronis (hampir) tidak menyebabkan ketergantungan fisik atau toleransi. Ketergantungan psikis dapat terjadi.

* **Stepping-stone-theory.** Suatu hipotesis menyatakan bahwa penggunaan *soft drugs* lambat laun mengakibatkan kecenderungan seseorang untuk beralih ke penggunaan *hard drugs (eskalasi)*. Alasannya adalah bahwa penggunaan *soft drugs* lambat atau cepat akan menjerus ke obat-obat yang dapat memberikan efek *euforia* (perasaan nyaman) dan pengkhayalan yang lebih kuat. Namun para ahli belum seluruhnya sepakat dengan teori ini.

a. Eco-drugs. Pada permulaan tahun 1990-an, timbul suatu gerakan yang disebut *New Age* yang memberikan perhatian baru bagi spiritualitas dan masalah kerohanian. Akibatnya banyak pemuda mulai menggunakan *drugs* tidak hanya untuk tujuan rekreatif. Kemudian di seluruh dunia orang melakukan eksperimen dengan bahan-bahan yang dapat meningkatkan kesadaran lahir dan batin (*body and mind awareness*). Tumbuh-tumbuhan dan jamur dengan efek psiko-aktif (*psikedelika*) menjadi sangat populer dan didatangkan dari negar-negara tertentu (Amerika Tengah/Selatan, Somalia dan Yemen), di mana bahan-bahan itu sudah lazim digunakan oleh rakyatnya. Yang terpenting adalah **drugs alami** (eco-drugs) seperti: *qat* (Afrika Utara-Timur), *meskalin* (kaktus dari Meksiko), *psilo-sibin* (sejenis jamur), *guarana* (hutan rimba Brasil) dan *Kava* (kepulauan Polinesia).

Karena efek toksik bagi hati pengguna, kava-kava di negeri Belanda telah dilarang peredarannya per 1 Sept. 2002..

1. **Q a t** (pelafalan: *kat*) terdiri dari batang muda yang harus dikunyah berjam-jam lamanya untuk melepaskan zat-zat aktifnya, yaitu *cathinon* dan *cathine*. Qat sangat populer di Somalia, Yemen dan Etiopia, yang digunakan dalam pergaulan sosial saat misalnya, minum kopi. Efeknya menyegarkan dengan daya halusinogen ringan. Risiko ketagihan kecil sekali. Penggunaan intensif dapat menimbulkan iritasi lambung-usus, konstipasi kronis dan peradangan.
2. **Jamur halusinasi**²⁵ (“*psilo’s*”, “*paddo’s*”). Jamur dari genus *Psilocybe* (bah Indian: kepala gundul), misalnya *Psilocybe semilanceata* (= “*Liberty cup*”), yang terdapat di Eropa/Amerika dan *Stropharia Cubensis* (dari pegunungan Meksiko) dewasa ini sangat populer di kalangan remaja. “Jamur-jamur sihir” ini (*magic mushrooms*) mengandung *psilosibin* dan *psilosin*, yang memengaruhi neurotransmitter *serotonin*. Zat-zat ini memberikan **efek halusinogen** (“*trip*”) yang berlangsung selama 4-6 jam tergantung dari dosisnya. Jamur ini dimakan dalam keadaan segar atau dikeringkan, tidak menimbulkan ketagihan dan juga tidak mengakibatkan ‘efek samping’ buruk bila tidak dimakan berlebihan. Khasiat halusinogennya dibeberatkan 100 kali lebih lemah daripada LSD (pada dosis yang sama). Pada dosis tinggi dapat terjadi gejala intoksikasi (*bad trip*) dengan kecenderungan bunuh diri. Pada suku Indian Maya di Amerika Tengah dan Amerika Selatan sejak berabad-abad, *syamannya* (*curanderos*), yaitu “dukun” yang dapat menjalin kontak dengan para dewa, sudah menggunakan jamur itu untuk mencapai keadaan kesurupan (*trance*). Di Meksiko jamur halusinasi disebut *teonanacatl* (bah. Aztek: daging Allah) dan sejak dahulu digunakan pada berbagai ritual rakyat. Tetapi sejak tahun 1973 pemerintah melarang penggunaannya oleh umum, kecuali oleh *curanderos*. Psilosibin dan psilosin termasuk dalam Daftar Narkotika di kebanyakan negara, sedangkan jamurnya sendiri tidak.
- b. Alkohol.** Sebagai variasi dari masalah *drug abuse* dapat disebut bahwa alkohol merupakan zat yang paling umum disalahgunakan berhubung fungsinya sebagai unsur sosial dan rekreasi. Sebagai sedativum yang bersifat short-acting, alkohol dalam dosis ke-cil mampu mengurangi atau menghilangkan kecanggungan atau ketegangan dan menambah keluwesan dalam pergaulan, di samping menimbulkan perasaan euforia. Namun penggunaan alkohol yang di negara Barat sangat umum, sering kali menghasilkan *peminum alkohol kronis* (*physical dependence, alcoholism*) dalam jumlah yang sangat besar dan merupakan masalah sosial serius.
- c. Rokok dan nikotin.** Ketagihan merokok disebabkan oleh *nikotin* di dalam tembakau, yang memiliki sifat merangsang (lemah) terhadap SSP dan menyebabkan euforia serta menghilangkan perasaan mengantuk.
- d. Obat-obat.** Pada umumnya *setiap obat yang memengaruhi kesadaran* dapat disalahgunakan, bahkan obat untuk penyakit Parkinson, misalnya *levo-dopa* dan *antikolinergika*. Oleh karena itu, pemerintah mengeluarkan *Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 213/1985 tentang Obat Keras Tertentu (OKT)*, yang mencakup antara lain **obat-obat psikotropika** seperti hipnotika/sedativa dari kelompok **barbiturat**, juga **tranquillizers**. Maksudnya adalah pengendalian dan pengawasan yang lebih ketat terhadap impor, produksi dan distribusi beberapa obat keras tertentu yang bila digunakan di luar tujuan pengobatan sangat membahayakan kesehatan manusia serta berpengaruh kepada masyarakat.
Undang-undang tersebut di atas kemudian disusul dengan Undang-undang RI Nomor 5 tahun 1997 tentang Psikotropika. Lihat juga Bab 1, sub 4, Peraturan perundang-undangan di bidang farmasi.
- 1. Senyawa benzodiazepin.** Kelompok *tranquillizer*, terutama benzodiazepin (*diazepam, klordiazepoksida, flunitrazepam*) menimbulkan masalah besar di negara-negara Barat. Menurut taksiran, pencandu benzodiazepin di negara-negara ini berjumlah lebih besar daripada yang keta-

gihan alkohol dan drugs. Setelah digunakan 4-8 minggu, pemakai sudah menunjukkan toleransi dan ketergantungan, sedangkan penghentiannya menimbulkan gejala penarikan yang mirip keluhan semula, tetapi bersifat lebih hebat (*rebound/kick off symptoms*). Oleh karena itu ketagihan benzodiazepin sering kali tidak dikenali dan penggunaannya dilanjutkan. Semakin lama penggunaannya, semakin hebat gejalanya, a.l. rasa takut, sukar tidur, tremor, kontraksi otot tak terkendali serta hipersensitivitas bagi cahaya, bunyi-bunyian dan sentuhan. Pada umumnya gejala ini tidak sehebat hard drugs, tetapi masa pengobatannya sering kali lebih panjang daripada ketagihan alkohol dan drugs seperti heroin. Lihat selanjutnya Bab 24. Sedativa dan Hipnotika.

2. **GHB** (*gamma-hydroxybutyric acid*) adalah suatu cairan yang dahulu digunakan sebagai obat narkosa (induksi anestesi) untuk "menidurkan" pasien yang akan dibedah. Secara keliru juga dinamakan "**XTC cairan**". Disebabkan efeknya sukar diramalkan, obat ini sudah lama tidak digunakan lagi (kecuali di Prancis) karena terdapatnya obat-obat yang lebih cocok dengan risiko efek samping (mual dan muntah) lebih rendah. Akhir tahun 1998, penggunaannya sebagai *party drug* dilaporkan lagi dan sering kali juga untuk membius wanita ("*date-rape-drug*"). Senyawa ini sangat berbahaya, karena do-sis stimulasi dan menyegarkan (eufori) berdekatan dengan dosis menidurkannya. Terdapat risiko besar untuk menimbulkan koma dengan mual dan muntah yang dapat berakibat fatal.

GHB adalah derivat dari neurotransmitter **GABA** dan berlainan dengannya dapat menembus barier darah-otak. GHB memiliki $t_{1/2}$ yang sangat singkat (21 menit)²¹ dan absorpsinya dari saluran pencernaan luar biasa cepat dengan efek maksimal setelah 30-60 menit. Berdasarkan perkiraan efek anabolnya, GHB dahulu banyak digunakan oleh olahragawan bina raga^{21,22} sebagai penguat otot.

Ketergantungan, adiksi dan habituasi

Sebelum dilanjutkan dengan pembahasan penyalahgunaan obat (*drug abuse*), terlebih dahulu akan diuraikan definisi beberapa istilah yang berhubungan dengan hal ini.

"**Drug abuse**" (*penyalahgunaan*) berarti penggunaan berlebihan yang terus-menerus ataupun kadang-kadang dari suatu obat secara tidak layak, yaitu menyimpang dari indikasi pengobatan yang lazim.

Adiksi ("*addiction*", *ketagihan*, *compulsive drug taking*) dan **habituasi** ("*habituation*", *kebiasaan*) adalah istilah yang berhubungan erat dengan *abuse*. Untuk kedua istilah ini, WHO dalam laporan ke-18-nya (1970) menggunakan istilah "*drug dependence*" (*ketergantungan*). Namun dalam praktik masih sering digunakan istilah **adiksi** untuk melukiskan ketergantungan yang sangat hebat.

Ketergantungan ("*drug dependence*") adalah suatu keadaan fisik dan/atau psikis, yang diakibatkan oleh interaksi antara makhluk hidup dan satu atau lebih obat. Keadaan ini ditandai oleh perilaku yang terdorong oleh suatu *hasrat kuat* untuk terus-menerus atau periodik menggunakan obat tertentu. Tujuannya adalah untuk menyelami efek-efek psikisnya atau untuk menghindari gejala abstinensi, karena bila penggunaannya dihentikan segera akan muncul efek "*withdrawal*" yang sangat tidak nyaman. *Hasrat* ini menguasai seluruh pikiran dan tingkah laku si pencandu dan keinginannya untuk memperoleh obat tersebut sangat kuat sehingga melebihi kebutuhannya akan makan, tidur, seks dan membuatnya bertindak asosial atau kriminal.

Kemungkinan timbulnya ketergantungan berdasarkan beberapa faktor seperti jenisnya obat/drug, cara penggunaan dan individunya. Kecepatan absorpsi oleh tubuh, misalnya pemberian melalui injeksi intravena atau menghisapnya sebagai rokok (kokain, heroin) meningkatkan potensi ketergantungan.

Berlainan dengan ketergantungan, pada **habituasi** seseorang dapat menghentikan kebiasaannya (misalnya minum kopi) tanpa menimbulkan konsekuensi yang parah.

Ada dua jenis *dependence*, yakni *ketergantungan fisik* dan *ketergantungan psikis*, juga fenomena *ketergantungan silang*.

1. Ketergantungan fisik bercirikan terjadinya *gejala abstinensi* bila penggunaan obat yang berulang kali dihentikan dan yang kadang-kadang menimbulkan efek "*rebound*" yang berlebihan. SSP menggunakan zat sejenis morfin (**endorfin**) sebagai neurotransmitter yang produksinya oleh tubuh dihentikan, bila misalnya diberikan suatu opiat. Bila kemudian pemberian opiat ini mendadak dihentikan, segera timbul kekurangan endorfin tersebut dan terjadilah gejala abstinensi, yang dapat berlangsung sampai berminggu-minggu. Pada jenis *dependence* ini, terjadinya *toleransi* berperan penting.

a. Ketergantungan silang (*cross-dependence* atau *cross tolerance*). Dengan istilah ini dimaksudkan kemampuan suatu obat untuk *menekan gejala ketergantungan fisik* dari lain obat. Dengan lain kata, efek penarikan dari satu obat dapat dikurangi oleh pemberian obat lain. Misalnya, kebanyakan sedativa-hipnotika memiliki ketergantungan silang satu dengan yang lain, juga terhadap alkohol dan senyawa benzodiazepin. Bila suatu long-acting drug, seperti *metadon*, disubstitusikan bagi morfin selama beberapa hari (maks. 150 mg/hari) dan kemudian dihentikan secara mendadak, maka *sindrom withdrawal* yang timbul adalah khas dari metadon dan bukannya dari morfin. Aspek dari ketergantungan silang ini mempunyai implikasi klinik penting, karena gejala *withdrawal* yang timbul dari obat dengan masa paruh yang lebih panjang (metadon, fenobarbital, diazepam) pada umumnya tidak begitu hebat walaupun berlangsung lebih lama. Hal inilah merupakan dasar dari terapi substitusi terhadap ketergantungan fisik dari opioida dan obat-obat depresan SSP lainnya.

b. Toleransi, yang sering kali berkaitan dengan ketergantungan, dimaksudkan kecenderungan untuk secara progresif meningkatkan dosis dari suatu obat untuk mencapai efek semula. Singkatnya istilah

toleransi dapat didefinisikan sebagai penurunan respons terhadap suatu obat setelah pemberian berulang kali. Dengan lain kata, efek obat berkurang setelah penggunaan (lama) dalam dosis yang sama, sehingga diperlukan dosis yang semakin besar untuk mencapai efek yang sama (misalnya *euforia*) sehingga dapat menimbulkan efek toksik. Penyebabnya antara lain *meningkatnya kecepatan metabolisme (toleransi farmakokinetik)* dari suatu obat, tetapi penyebab utamanya sebagai respons biokimiawi adalah terjadinya adaptasi dari sel-sel sistem saraf (*neuroadaptif*) terhadap daya kerja obat. Toleransi terhadap opioida dapat timbul dengan cepat sekali, misalnya pencandu morfin dapat menerima dosis harian dari 500 mg morfin hanya dalam waktu 10 hari! Singkatnya, ketergantungan fisik maupun toleransi merupakan mekanisme adaptasi sel-sel tubuh sebagai akibat didudukinya reseptor opiat secara terus-menerus.

Toleransi silang (*cross-tolerance*) dapat terjadi antara zat-zat dari kelompok kimiawi yang sama, tetapi kadang-kadang juga dari kelompok yang berlainan, misalnya *barbital*, *alkohol* dan *benzodiazepin*.

c. Sindrom penarikan ("*withdrawal symptoms*"). Penghentian secara mendadak dari penggunaan narkotika mengakibatkan timbulnya suatu rangkaian gejala hebat yang adakalanya dapat mematikan. Misalnya pada *morfin* dan *derivat-derivatnya*, '**sindrom abstinensi**' dapat berbentuk ketakutan, berkeringat, mata berair, gangguan saluran cerna, sakit perut dan punggung, tidak bisa tidur dan kadangkala psikosis atau konvulsi. Gejala ini hanya dapat diatasi dengan memberikan obat bersangkutan atau yang sejenis. Kekhawatiran yang mendalam akan timbulnya gejala abstinensi ini mendorong pencandu untuk kembali menggunakan narkotika. Pada obat-obat yang menyebabkan *ketergantungan fisik* ini, tubuh lambat laun menyesuaikan diri (*toleransi*) terhadapnya bila digunakan secara

ra kontinu. *Gejala withdrawal* juga akan timbul bila efeknya dihambat oleh suatu obat antagonis.

Gejala-gejala penarikan merupakan kebalikan dari efek obat aslinya (“originalnya”). Timbulnya sindrom gejala *withdrawal* bila pemberian drug/narkotika dihentikan merupakan bukti nyata dari ketergantungan fisik.

***Toleransi dan ketergantungan fisik** tidak saja timbul pada *opioida*, *alkohol* dan *hipnotika*, tetapi pada penggunaan lama juga timbul pada *antikolinergika*, *antagonis dopamin* dan *imipramin*. Begitu juga dapat timbul pada penghentian mendadak dari beta-blocker, antagonis-Ca atau agonis-alfa-adrenergik.

2. Ketergantungan psikis bercirikan terjadinya *gejala abstinensi psikis* bila pemberian obat dihentikan, karena telah terjalin suatu ikatan psikis yang kuat antara pemakai dan obat.

Penggunaan drugs dapat menciptakan suatu keadaan seolah-olah seseorang dapat melepaskan diri dari keadaan konflik dan melarikan diri dari kesulitan. Namun, begitu penggunaannya dihentikan, segala masalah dan kesulitan akan timbul kembali, sehingga untuk dapat melupakannya penggunaan harus dilanjutkan. Dengan perkataan lain, *secara mental ia tergantung dari penggunaan drug*. Hasrat kuat akan obat dapat menimbulkan gejala mudah tersinggung dan kegelisahan, tetapi dapat pula meningkat menjadi kelakuan asosial dan tindakan kriminal untuk memperoleh obat. Pada drugs yang bersifat sangat adiktif, ikatan psikis demikian kuat sekali dan dapat bertahan lama (sampai bertahun-tahun), juga setelah obat dihentikan.

Faktor-faktor penyebab. Singkatnya, ketergantungan psikis didasarkan atas hasrat untuk terus-menerus menggunakan drug dengan tujuan kenikmatan atau untuk menghilangkan ketegangan dan perasaan tidak nyaman. Obat-obat yang menimbulkan ketergantungan psikis pada umumnya bekerja terhadap otak dan menimbulkan antara lain efek sebagai berikut:

- menghilangkan/mengurangi ketegangan dan kecemasan
- memberikan perasaan nyaman (eufori) dan
- menimbulkan perasaan meningkatnya kemampuan fisik maupun mental.

Batasan antara ketergantungan fisik dan psikis tidak selalu jelas, misalnya menghentikan merokok dapat mengakibatkan suatu beban mental bagi seorang perokok berat yang dapat menimbulkan gejala fisik, seperti gangguan pencernaan dan gemetar (tremor).

Mekanisme adiksi

Ada indikasi kuat bahwa terjadinya toleransi dan ketergantungan berkaitan erat dengan **aktivasi dari sistem dopaminerg** di otak. Semua zat yang bersifat adiksi berkhasiat meningkatkan jumlah **dopamin** secara akut, yang dihubungkan dengan efek *eufori*, *labilitas emosional*, *kekacauan* dan *histeri*. Misalnya heroin, amfetamin, marihuana, alkohol, nikotin dan kofein mencetuskan pelepasan dopamin (berlebihan), sedangkan kokain menghambat re-uptakenya. Lebih dari sepuluh neurotransmitter lain, antaranya **noradrenalin** dan **serotonin** memegang peranan pula pada adiksi, tetapi pengaruhnya jauh lebih ringan. Kadar dopamin yang terlalu tinggi dapat mengakibatkan halusinasi dan psikosis akut, seperti pada schizofrenia. Lihat juga Bab 29, Antipsikotika.

Pengobatan adiksi

Pengobatan ketagihan terutama ditujukan pada dua aspek, yaitu *penghentian penggunaan (withdrawal)* dan *rehabilitasi sosial* pasien. Pada pengobatan harus diperhatikan beberapa faktor, yaitu:

1. taraf ketergantungan fisik penderita harus ditelaah
2. penderita harus diberikan drug lain (metadon atau agonis- α_2 -adrenerg seperti klonidin) untuk menekan gejala abstinensi serius sambil lambat-laun mengurangi dosisnya (*terapi substitusi*).

Gejala *withdrawal* dari narkotika juga dapat diringankan dengan pemberian obat hipertensi/migrain **klonidin** (*Catapres, Dixarit*). Obat ini dapat memberikan efek samping

seperti turunnya tekanan darah, pusing-pusing, gelisah, tidak bisa tidur, mudah tersinggung, detak jantung yang lebih cepat dan sakit kepala.

* **Antagonis opiat.** Lihat juga Bab 22, Analgetika Narkotika.

Secara farmakoterapeutik, suatu jenis pengobatan yang lebih spesifik untuk menghilangkan ketagihan terhadap opiat didasarkan pada teori bahwa bila reseptornya di SSP sudah dihambat oleh *zat-zat antagonis narkotika*, maka penggunaan opiat tidak akan menyebabkan suatu ketergantungan fisik. Dalam hal ini, antagonis opiat spesifik **nalokson** telah dicoba secara klinik, tetapi hasilnya jauh lebih kurang memuaskan dibandingkan terapi metadon. **Naltrekson** adalah suatu antagonis morfin murni (tanpa kerja agonis) yang dapat menghindari efek opioidida, seperti euforia. Obat ini digunakan sebagai obat pembantu selama proses menanggulangi adiksi untuk mendukung "*to stay clean*". Hanya boleh diberikan pada pencandu yang sudah tidak menggunakan drug selama 7-10 hari. Bila opiat digunakan lagi, dalam waktu 15 menit akan muncul gejala abstinensi akut yang serius dan dapat bertahan 48 jam. Daya kerja naltrekson berlangsung selama 24 sampai 72 jam. *Dosisnya* 50 mg tiap hari atau 3 kali seminggu.

Penanganan ketagihan adikalanya dilakukan dengan *metode "cold turkey"* pada mana pemberian zat narkotika kepada penderita dihentikan dengan serentak, walaupun timbul gejala-gejala penarikan yang hebat seperti kejang-kejang perut, diare, muntah, sakit otot, hidung meler, mata berair, berkeringat dingin dan merinding ("*gooseflesh*") yang berlangsung sekitar satu minggu.

Kebanyakan pasien memiliki risiko/kecenderungan untuk kembali menggunakan narkoba, sehingga perlu mendapatkan terapi jangka panjang. (McLellan et al., *Drug dependence, a chronic medical illness*.

Ref.: JAMA, 2000, 13:1689-1695; O'Brien CP, Treatment of alcoholism as a chronic disorder, EXS, 1994, 71:349-359).

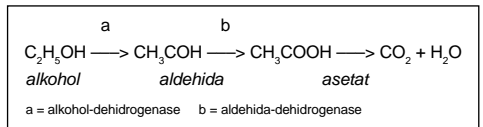
Medikasi berkelanjutan dapat efektif pada ketergantungan opioid (metadon) dan pada

ketagihan alkohol (disulfiram atau akamprosot). Prosedur ini juga dapat memperbaiki keadaan fisik, maupun fungsi mental dan sosial pencandu.

Obat-obat alkoholisme

Untuk mengobati ketagihan alkohol tersedia *disulfiram* dan *akamprosot* yang mengakibatkan konsumsi alkohol sangat tidak nyaman, karena menyebabkan akumulasi *asetaldehida*. *Kloridiazepoksida* dan *diazepam* adakalanya juga digunakan untuk pengobatan substitusi terhadap alkoholisme.

***Disulfiram** (*Antabus, Refusal*) menghambat enzim *aldehida-dehidrogenase*, sehingga penguraian alkohol terhenti pada tingkat *asetaldehida*, lihat persamaan reaksi di bawah ini.



Dengan demikian, kadar metabolit ini dalam darah meningkat dan mengakibatkan suatu kompleks gejala tidak nyaman seperti mual, muntah-muntah, flushing, hipotensi, sakit kepala berat, pusing dan debar jantung (*palpitasi*). Semua ini timbul hanya dalam beberapa menit setelah seseorang minum alkohol. Kerjanya panjang sekali ($t_{1/2}$ 25 jam). Efek sampingnya berupa rasa lelah, mengantuk, sakit kepala dan gangguan alat cerna.

Dosis: permulaan 800 mg sehari selama 2-3 hari, kemudian 2 x seminggu 400-800 mg.

***Akamprosot** (*Campral*) adalah obat kedua (1998) yang ternyata lebih efektif sebagai obat pembantu penanganan psikososial untuk menghindari terpuruknya kembali si pencandu pada kebiasaan minum alkohol. Obat ini khusus bagi para alkoholis yang sudah tidak ketagihan lagi, tetapi tidak sebagai obat untuk menghentikan. Efeknya baru nampak setelah 2-3 minggu.

Efek samping yang terpenting adalah diare dan gatal-gatal, juga mual, muntah dan sakit perut. Akamprosot dapat digunakan pada gangguan hati, sedangkan antabus tidak.

Dosis pagi 2 tablet e.c. dari 333 mg, malam hari 1 tablet.

PENGGOLONGAN DRUGS

Zat-zat dengan efek psikoaktif yang dapat menimbulkan ketergantungan dan/atau ketagihan pada umumnya dikelompokkan berdasarkan perubahan yang diakibatkannya terhadap fungsi SSP dan keadaan jiwa seseorang. Berdasarkan efek psikotropnya dapat dibedakan empat kelompok sebagai berikut.

A. Psikodepresiva

Zat-zat ini berefek menekan SSP dengan ketergantungan fisik dan psikis yang kuat sekali. Pada alkohol sangat lambat terjadinya, sedangkan pada heroin cepat sekali. Toleransi sering kali terjadi. Gejala penarikannya hebat.

1. Opioida: opium, morfin, heroin, metadon, petidin dan deksstromoramida

Zat-zat ini memiliki khasiat analgetik kuat (lihat Bab 20, Analgetika Perifer), memberikan perasaan nyaman dan suatu perasaan khayal yang bebas dari kesulitan maupun frustrasi yang mencekam pikiran. Perasaan eufori demikian lebih nyata pada keadaan jiwa yang tertekan, cemas dan tegang, sehingga mudah sekali berkembangnya suatu *ketergantungan psikis* terhadap zat-zat ini. *Ketergantungan fisik* maupun silang juga timbul pada morfin, heroin, kodein dan senyawa opioida sintetik maupun semi-sintetik seperti metadon dan petidin.

Setelah penggunaan kronis, penghentian dengan mendadak dapat menimbulkan suatu *sindrom abstinensi* hebat yang terdiri dari ketakutan, ketegangan, tidak bisa tidur, menggigil, diare dan perasaan sakit yang hebat. Dalam keadaan demikian, penderita berusaha dengan segala daya upaya, kadangkala secara kriminal, untuk memperoleh

| | Ketergantungan | | Toleransi |
|-------------------|----------------|-------|-----------|
| | Psikis | Fisik | |
| * Psikodepresiva | | | |
| opioida | +++ | +++ | ++ |
| benzodiazepin | ++ | +++ | + |
| alkohol | +++ | +++ | +++ |
| inhalansia | ++ | - | ++ |
| | | | - |
| *Psikostimulansia | | | |
| amfetamin | +++ | - | +++ |
| kokain | +++ | - | - |
| nikotin | + | + | + |
| kafein | + | - | + |
| * Halusinogen | | | |
| LDS/meskalin | + | - | + |
| Psilocybin | + | - | + |
| Kanabis | + | - | - |
| Fensiklidin | ++ | + | ++ |
| Ecstasy | ++ | - | ++ |
| +++: | kuat | ++: | sedang |
| | | + | lemah |

Tabel 23-1: Ketergantungan dan toleransi zat adiktif

zat yang dianggap dapat menghilangkan penderitaannya.

Khasiatnya. Opioida berkhasiat **analgetik**, mengurangi perasaan nyeri, sifat agresif dan hasrat seksual. Zat ini juga menimbulkan **depresi pernapasan, miosis, bradycardia, turunnya tensi, obstipasi, perasaan pusing dan turunnya suhu badan.** Timbulnya **perasaan nyaman** (eufori) kadang-kadang disebabkan oleh karena hilangnya perasaan sakit yang hebat. *Gejala withdrawal/abstinensi* pada umumnya merupakan kebalikan dari efek obat, seperti meningkatnya kewaspadaan, pernapasan yang cepat di samping berkeringat, meningkatnya denyut jantung, gemetar, pupil melebar, diare dan demam. Gejala ini sudah dapat timbul 4 sampai 6 jam setelah penghentian pemberian narkotika dan mencapai puncaknya dalam 27-36 jam. Sifat dan kehebatan gejala abstinensi ini tergantung dari banyak faktor, seperti jenis drug, dosis per hari, jangka waktu penggunaan dan status kesehatan pecandu. Karena narkotika dikeluarkan dari tubuh dengan kecepatan yang berbeda-beda, gejala withdrawalnya juga berbeda bagi setiap obat.

Penggunaan. Opioida digunakan dalam ilmu pengobatan sebagai obat-obat penghalang nyeri yang kuat, lihat Bab 22, Analgetika Narkotika. *Heroin*, yang merupakan obat ilegal, adalah narkotikum yang terkuat. Penggunaan secara injeksi i.v. dari suatu opioid (misalnya heroin) menghasilkan perasaan hangat pada kulit dan sensasi seksual. Perasaan ini berlangsung ± 45 detik dan disebut 'rush', 'kick' atau 'thrill'. Sama dengan kokain, heroin oleh pecandu juga digunakan melalui inhalasi uapnya setelah dipanaskan, yang merupakan cara yang paling banyak digunakan di negeri Belanda.

Toleransi timbul setelah suatu jangka waktu tertentu yang tergantung dari pola penggunaannya, yaitu cara intermitten atau terus menerus. Setelah pengobatan withdrawal, sebagian besar dari toleransi ini hilang. Segera setelah menyelesaikan terapi withdrawal banyak pecandu kembali menggunakan drug dengan dosis semula, sehingga mengalami overdosis yang fatal.

Antidotum terhadap keracunan adalah pemberian **nalokson** sebagai injeksi intravena (0.8-2 mg) yang perlu diulang beberapa kali, karena daya kerjanya yang singkat.

Dengan meningkatnya overdosis fatal, sebagai penanganan baku (*standard treatment*) sekarang tersedia injeksi nalokson hidroklorida melalui auto-injector (*Evzio*) yang pada keadaan darurat dapat diberikan secara s.k. atau i.m. untuk opioid overdosis yang ditandai dengan menurunnya fungsi pernapasan atau heart rate atau hilangnya kesadaran.

FDA News Release April 2014

Pecandu opiat memiliki derajat mortalitas relatif tinggi yang disebabkan oleh antara lain mudahnya overdosis karena kekhilafan dan juga cenderung terinfeksi parah akibat jarum suntik yang digunakan bersamaan, a.l. AIDS, TBC dan endokarditis. Infeksi lain seperti tetanus, malaria, hepatitis B dan C juga dapat timbul.

2. Depresiva SSP umum: *senyawa benzodiazepin, barbital dan mepobramat.*

Obat-obat ini juga dapat menimbulkan ketergantungan psikis maupun fisik. Taraf ketergantungan dan toleransinya berbeda-beda, karena masing-masing memiliki mekanisme kerja sendiri. Pada umumnya ketergantungan sudah dapat timbul setelah 2 minggu penggunaan kontinu. Gejala withdrawal serius terutama timbul pada barbiturat, lebih ringan pada benzodiazepin. Insidensi penyalahgunaan senyawa barbiturat, benzodiazepin dan sejenisnya melampaui opioida. Lihat Bab 24, Sedativa dan Hipnotika.

* **Benzodiazepin** termasuk kelompok obat yang paling banyak dipreskripsikan di dunia Barat sebagai tranquilizer dan ansiolitik, dengan efek menghalau kecemasan, frustrasi, ketegangan dan stress yang banyak terdapat dalam masyarakat maju. Zat seperti *klordiazepoksida* memiliki efek euforia minimal, lambat kerjanya dan pada umumnya tidak disalahgunakan. Sebaliknya, derivat-derivat yang bersifat lebih lipofil, seperti *diazepam*, *alprazolam* dan *lorazepam*, yang juga lebih cepat bekerjanya, sering kali digunakan

untuk tujuan non-medikal. Populer di kalangan tertentu adalah hipnoticum *flunitrazepam* (*Rohypnol*) berkat efeknya terhadap SSP dan *temazepam* bagi pencandu opiat dengan tujuan mengurangi gejala withdrawal.

Ketergantungan fisik, psikis dan toleransi dapat terjadi bila digunakan lebih lama dari 2-4 minggu. Sindrom abstinensi terutama dapat timbul pada zat-zat dengan masa paruh singkat yang digunakan dalam dosis tinggi. Juga bila penggunaannya dihentikan secara mendadak.

Di tahun 1970-an dan 1980-an, sedativa non-barbiturat telah banyak disalahgunakan, seperti *meprobamat*, *glutetimida* dan *metakualon*, begitu pula *paraldehida* dan *kloralhidrat*.

B. Psikostimulansia

Ketergantungan fisik tidak begitu kuat, sedangkan ketergantungan psikis bervariasi dari lemah (kofein) sampai sangat kuat (amfetamin, kokain). Toleransi dapat terjadi, misalnya pada amfetamin. Selain *amfetamin* dan *kokain*, juga *nikotin* dan *kofein* termasuk kelompok ini.

***Senyawa amfetamin:** *amfetamin*, *metamfetamin* (*"speed"*), *MTA* dan *ecstasy* (*XTC*).

Pada waktu perang dunia ke-II, senyawa ini banyak digunakan untuk efek stimulansinya, antara lain meningkatkan daya tahan prajurit dan penerbang, menghilangkan rasa letih, menghilangkan rasa kantuk maupun lapar dan meningkatkan kewaspadaan dan akti-vitas. Lihat juga Bab 31, Adrenergika. Di samping ini, berdasarkan efek simpatomimetik periferalnya zat ini juga **meningkatkan tekanan darah** dan denyut **jantung**, yang dapat mengakibatkan stroke maupun serang-an jantung. Zat ini juga berefek melepaskan dopamin dan norepinefrin dari ujung-ujung saraf, yang menyebabkan efek-efek tersebut di atas. **Kokain** memblokir penarikan kembali dopamin ke ujung-ujung saraf, sehingga memberikan *efek sama seperti amfetamin*.

Sesuai perang zat-zat ini yang juga disebut *"pep-pills"*, sering kali disalahgunakan oleh a.l. mahasiswa dan pengemudi mobil truk untuk memberikan perasaan *euforia* serta

menghilangkan rasa kantuk dan letih. Juga di kalangan atlet sering kali digunakan sebagai *"doping"* untuk meningkatkan prestasi yang melampaui kemampuan normalnya. Keadaan ini tidak wajar dan berbahaya karena *perasaan letih merupakan suatu peringatan*, suatu pertanda, telah tercapainya batas maksimal kemampuan seseorang. Paksaan untuk berprestasi melebihi batas ini dapat mengakibatkan keadaan *"exhaustion"*, yang membahayakan kesehatan. Lihat Bab 43, Hormon-hormon pria, Doping.

Overdosis dapat menimbulkan kecacauan pikiran, delirium, halusinasi, perilaku ganas dan juga aritmia jantung, yang dapat merupakan masalah serius. Untuk mengatasi gejala ini digunakan *sedativa*, misalnya diazepam.

Ketergantungan psikis maupun fisik dan toleransi dapat terjadi dengan cepat pada pengguna kronis. Bila penggunaan dihentikan dengan mendadak, timbul *gejala withdrawal*, seperti perasaan letih dan mengantuk yang berlangsung sampai 2-3 hari. Mereka yang semula menggunakan zat ini sewaktu mengalami depresi, setelah menghentikan pemakaian akan menjadi lebih parah depresinya sampai menjurus ke percobaan bunuh diri. Oleh karena itu pengguna kronis harus dirawat di rumah sakit untuk menghentikan penggunaan zat-zat ini.

C. Zat-zat halusinogen

Termasuk kelompok ini adalah *LSD*, *kanabis* (*THC*), *ecstasy*, *peyote* (*meskalin*), *psilosibin* (*dalam jamur*), *fensiklidin*, *ketamin* dan *DOM* (*dimetoksिमethylamphetamin*) (*STEP*, *2,5-dimetoksi-4-amfetamin*). Zat-zat ini yang juga dinamakan **psikedelika**, bekerja halusinogen (kuat) dengan risiko besar akan ketergantungan psikis, sedangkan ketergantungan fisik lazimnya ringan sekali. Toleransi dapat terjadi tetapi penghentian penggunaannya tidak menyebabkan gejala abstinensi. Zat-zat ini menyebabkan distorsi penglihatan dan pendengaran, antara lain mampu menimbulkan *efek khayalan*, seperti halusinasi dan penglihatan warna-warni (*meskalin*), juga mengakibatkan ketegangan dan depresi. Perlu diperhatikan bahwa **senyawa am-**

fetamin (XTC, dan lain-lain) juga dapat menimbulkan halusinasi.

Salah satu kekhususan zat-zat dari kelompok ini adalah pengaruhnya terhadap akal budi (*ratio*), dengan menghilangkan daya seleksi dan kemampuan mengkoordinasi persepsi dan rangsangan dunia luar. Dengan demikian timbul perasaan seolah-olah daya penampungan psikis lebih luas ("*widening of the mind*") dan daya asosiasi menjadi lebih cepat. Pemakai tergantung sekali pada lingkungan dan keadaan jiwa saat sebelum menggunakan suatu halusinogen, maka efeknya bisa merupakan suatu keadaan *euforia* ("*high*") atau justru kemurungan (depresi). Dalam dosis lebih tinggi dapat mengakibatkan perasaan ketakutan, kebingungan dan panik, yang biasanya disebut "*bad trip*" atau "*flip*". Senyawa dari satu kelompok memiliki banyak kesamaan dalam daya kerjanya, walaupun juga ada perbedaan. Biasanya obat-obat ini jarang digunakan sebagai drug tunggal, misalnya pencandu opioda pada umumnya juga merupakan perokok berat dan pengguna alkohol, kanabis, sedativa, stimulansia serta kokain.

D. Inhalansia

Inhalansia sebetulnya termasuk kelompok **psikodepresiva**, karena menekan fungsi otak dengan kuat (*brain depressants*). Zat ini banyak terdapat sebagai zat pelarut/minyak yang mudah menguap, pada bahan pembersih keperluan rumah tangga seperti perekat, aerosol (hair spray, deodorant spray, penyegar udara), nailpolish remover (*thinner*) dan bahan pembersih (*dry cleaning fluid*).

Praktik menginhalasi *uap pelarut organik* ini, terutama oleh para remaja, merupakan masalah umum. Yang banyak disalahgunakan adalah cairan pelarut seperti **toluen** dalam perekat ("*glue sniffing*"), **etilasetat**, **aseton**, **amilnitrit**, **metiletiketone** dan **ksilen**, begitu pula **gas "tertawa"**, **butan**, **propan** dan **fluorokarbon**. Ciri-ciri pencandu inhalansia merupakan antara lain luka-luka atau peradangan di sekitar hidung dan mulut.

Intoksikasi timbul cepat dengan gejala pusing-pusing, perasaan bingung, bicara tidak lancar dan berdiri maupun berjalan limbung.

Kematian dapat terjadi akibat gangguan jantung (aritmia) atau akibat tertekannya pernapasan (engap), karena penyaluran oksigen ke peredaran darah dihambat akibat sel paru-paru tertutup oleh uap pelarut. Penyalahgunaan kronis dapat merusak otak, jantung, ginjal, hati, paru dan sumsum tulang dengan mengganggu pembentukan sel darah merah (*anemia*).

MONOGRAFI

A. PSIKODEPRESIVA

1. Morfin

Morfin adalah alkaloid terpenting yang terdapat dalam **candu**, yaitu getah yang dikeringkan dari tumbuhan *Papaver somniferum*. Sebagai zat psikotrop, morfin memiliki tiga kelompok khasiat penting, yaitu:

- *menekan SSP*: analgetik, hipnotik, supresi pernapasan dan kadangkala menimbulkan euforia
- *menstimulasi SSP*: miosis, mual, muntah, eksitasi dan konvulsi
- *efek perifer* : obstipasi dan retensi urin

Di permulaan abad ke-20 candu lazim digunakan sebagai drug di banyak negara Asia, terutama Cina dan negara sekitarnya. Di jaman *Nederlands Indië*, pemerintah kolonial telah mengesahkan penjualan opium berdasarkan pertimbangan ekonomi dan pencandu opium kurang lebih dilegalisasikan. Sekarang ini para pencandu lebih menyukai heroin karena efeknya lebih kuat. Lihat selanjutnya Bab 22, Analgetika narkotika.

***Heroin** (*diasetilmorfin*, *diamorfin*) adalah derivat semi-sintetik dengan khasiat sentral 2 kali lebih kuat. Resorpsinya dari usus dan selaput lendir baik. Dalam darah heroin dideasetilasi menjadi *6-monoasetilmorfin* (yang juga farmakologik aktif) dan lalu menjadi morfin. Kedua metabolit ini melintasi barrier darah-liquor dengan cepat. Adiksi dapat timbul cepat sekali, sehingga tidak digunakan lagi dalam terapi.

Kombinasi dari heroin dan kokain disebut "*speedball*" di antara pencandu.

Substitusi dengan obat oral yang memiliki daya kerja panjang, seperti *metadon* atau *buprenorfin*, mengurangi efek heroin yang dahsyat dan dapat merupakan cara proses detoksifikasi. Cara ini dapat juga dilakukan dengan pemberian *lofeksidin*, suatu agonis- α_2 pusat yang dapat menekan beberapa gejala withdrawal, terutama mual, muntah dan diare.

2. Flunitrazepam: Rohypnol

Derivat fluor/metil ini dari kelompok benzodiazepin berkhasiat *hipnotik sangat kuat* (1974). Mulai kerjanya cepat, dalam 30 menit. Toleransi dapat terjadi setelah digunakan lebih dari 2-3 minggu. Masa paruhnya panjang (19 jam), distribusi dan ekskresinya cepat. Pada dosis lebih dari 2 mg sering kali timbul hilang ingatan pada hal-hal yang baru terjadi (*amnesia anterograde*) dan adakalanya digunakan sebagai **anestetik premedikasi pembedahan**. Sangat diminati oleh pencandu narkotika, walaupun keracunan serius dapat timbul bila dikombinasi dengan alkohol atau obat penekan SSP lainnya. Lihat juga Bab 24. Sedativa dan Hipnotika, benzodiazepin.

3. Alkohol: etilalkohol, etanol

Etanol bersifat **bakterisid, fungisid dan virusid**, yang banyak digunakan untuk desinfeksi kulit dan sebagai zat pembantu dalam farmasi, lihat Bab 15. Desinfektansia.

Pada penggunaan oral, etanol **memengaruhi SSP**, yaitu **semula merangsang** untuk kemudian **menekan fungsi otak**, juga **menyebabkan vasodilatasi** (muka menjadi merah dan perasaan panas). Efek vasodilatasi ini dapat memperkuat khasiat hipotensif dari obat hipertensi. Bila diminum pada perut kosong, etanol **menstimulasi produksi getah lambung** (tonikum, *aperitif*, sherry).

Efek atas psike. Minum sedikit alkohol merangsang semangat, semua hambatan terlepas dan peminum mulai berbicara banyak, karena fungsi inhibisi dari otak telah dibius. Daya reaksi berkurang, pergerakan menjadi kurang terkendali. Bila minum terlampau cepat dan banyak, hati tidak dapat mengolahnya lagi (lihat kinetik) dan orang menjadi mabuk sampai pingsan. Overdosis

dapat langsung mematikan. Penggunaan alkohol dalam jumlah banyak secara teratur mengakibatkan hati "berlemak", fungsinya terganggu dan akhirnya sel-selnya mengeras (*cirrhosis*). Organ-organ lain dapat dirusak, terutama pankreas dan otak. Minum banyak alkohol juga menyebabkan orang menjadi gemuk, karena 1 g menghasilkan 7 kkal (= 30 kJ).

Kadar alkohol darah (KAD) tinggi mengakibatkan berkurangnya daya prestasi, daya kritik dan efisiensi, juga mabuk. Efek ini tergantung dari *jumlah cairan tubuh*. Oleh karena itu, orang gemuk lebih tahan terhadap efek buruk alkohol daripada yang kurus. Begitu pula KAD pada pria naik lebih lambat daripada pada wanita, karena volume darahnya lebih besar (masing-masing ± 5 dan 4,5 liter). Pada KAD tinggi terjadi letargi, amnesia, supresi medulla dan pernapasan, hipothermi, hipoglikemia (pada anak-anak), stupor dan koma.

Perasaan sakit dan pikiran keruh setelah minum alkohol (*hang-over*, *kater*) mungkin dapat dihindari dan diatasi dengan a.l. *vitamin-B kompleks*.

Adiksi. Penggunaan dalam jangka waktu lama meningkatkan kapasitas tubuh untuk metabolisasi alkohol (*toleransi*). Kemampuan ini menurun kembali setelah abstinensi selama beberapa minggu. Mereka yang toleran terhadap alkohol, juga menunjukkan toleransi silang untuk berbagai obat lain, misalnya untuk *anestetika umum* dan *sedativa-hipnotika*, termasuk benzodiazepin. Alkohol **menimbulkan ketergantungan fisik maupun psikis**, juga **adiksi**, yang menurut perkiraan disebabkan karena alkohol mencetuskan *pelepasan dopamin* dan memengaruhi neurotransmitter lain.

Toleransi silang untuk *depresiva SSP* lain juga terjadi, seperti untuk barbital dan benzodiazepin, sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan.

Gejala penarikan berupa gemetar, mual, malaise, hiperaktivitas dan sukar tidur.

Juga mengakibatkan "hangover", serangan epileptik (*epileptic fits*) sampai suatu keadaan yang disebut "*delirium tremens*", pada mana

penderita menjadi sangat terangsang (*agitated*), bingung dengan gangguan kesadaran dan halusinasi visual dan akustik, serta desorientasi. Untuk mengatasi kejang-kejang dapat antara lain digunakan diazepam.

Mengonsumsi minuman beralkohol, seperti **bir**, **anggur**, **sherry** dan **whisky**, sudah termasuk pada pola hidup dan pergaulan sosial, sehingga sudah diterima umum. Bahkan adakalanya dianggap sebagai peningkatan gengsi (*status*) seseorang. Dengan demikian timbulnya ketagihan biasanya secara tak terasa. Alkohol (dan juga nikotin) merupakan zat-zat psikoaktif yang penyalahgunaannya mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi, terutama di negara Barat.

Bertambah banyaknya kasus **ketagihan alkohol (alkoholisme)** di banyak negara Barat merupakan suatu masalah yang meresahkan, karena insidensinya jauh lebih besar daripada kasus kecanduan drugs. Alkoholisme merusak banyak jenjang karier pencandu beserta keluarganya, karena menyebabkan kesengsaraan yang luar biasa. Di banyak negara terdapat klinik-klinik (*Alcohol Anonymous*) untuk mengobati penderita ketagihan alkohol, yang sering kali dibiayai oleh pemerintah. Oleh IOC (Komite Olimpik Internasional) alkohol dimasukkan dalam daftar zat-zat doping yang hanya dapat diminum dengan restriksi ketat.

Kinetik. Etanol diserap dengan cepat dari usus halus ke dalam darah untuk kemudian disebarkan melalui cairan tubuh. Kadarnya dalam darah meningkat dengan cepat, karena absorpsinya lebih cepat daripada pengeluaran dan ekskresinya dari tubuh. Makanan dalam lambung, terutama protein dan lemak, memperlambat resorpsinya sehingga minum alkohol pada lambung kosong memberikan efek (*samping*) lebih cepat dan kuat dari pada sesudah makan. Dalam hati sebagian besar zat ini diuraikan oleh *alkoholdehidrogenase* menjadi **asetaldehida**, yang bertanggungjawab atas efek *samping* yang tidak nyaman. Kemudian aldehida dirombak menjadi **asam asetat**, yang dikembalikan lagi ke cairan tubuh, di mana perombakan diakhiri sampai karbondioksida dan air. Untuk persaa-

maan reaksinya, lihat di atas pada *disulfiram*.

Waktu rata-rata untuk metabolisme ini adalah 1-1,5 jam bagi satu gelas minuman beralkohol (bir, anggur, sherry, arak) dengan ± 10 g etanol. Hanya sebagian kecil etanol yang diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin, keringat dan pernapasan.

Defisiensi dehidrogenase.* Banyak orang Asia dan Afrika memiliki kekurangan enzim *aldehid-dehidrogenase*, sehingga perombakan asetaldehida tidak bisa berlangsung dengan sempurna. Penumpukan zat toksik ini dapat menimbulkan efek seperti muka merah, sakit kepala hebat, mual, muntah-muntah, rasa haus, sesak napas, *tachycardia* dan berkejang. Efek ini yang juga disebut **efek disulfiram, merupakan penyebab mengapa mereka tidak suka minuman beralkohol.

Efek samping. Penggunaan lama dalam jumlah berlebihan merusak banyak organ tubuh, terutama **hati**, **otak** dan **jantung**. Etanol dapat menimbulkan gastritis dan perdarahan lambung (terutama bila sekaligus menggunakan obat-obat salisilat dan NSAID). Kerusakan pada hati berakhir dengan matinya sel-sel dan pengerasan (*cirrhosis*), sehingga kemampuan organ ini untuk menghalau zat-zat toksik menurun dan menyebabkan *koma hepatic fatal*. Alkohol juga **bersifat neurotoksik**: alkoholisme kronis dengan kerusakan otak mengakibatkan **sindrom Korsakoff** (suatu gangguan neuropsikiatrik yang gejalanya mirip *demensia Alzheimer*) dan *ensefalopati Wernicke*. Gejalanya diperkuat oleh defisiensi tiamin (vitamin B₁).

Kehamilan dan laktasi.* Alkohol juga **bersifat teratogen dan penggunaannya dalam jumlah besar selama kehamilan dapat menyebabkan kelainan kongenital (*alkoholsindrom fetal*). Dosis kecil pun dapat menimbulkan abortus dan gangguan psikis maupun terhambatnya perkembangan bayi yang dilahirkan. Alkohol masuk ke dalam air susu ibu. Oleh karena itu mengonsumsi minuman beralkohol secara insidental juga tidak dianjurkan sekitar pembuahan dan selama kehamilan dan laktasi. Ref.: Wiersma Tj. et al. NTvG 2005;149:1830-2).

Interaksi. Alkohol memperkuat efek obat-obat berikut:

- * vasodilatansia seperti nitrat dan nitrit, serta efek antihipertensi dari metildopa dan guanetidin
- * antidiabetika oral; pada biguanida risiko acidosis laktat meningkat
- * obat-obat yang menekan SSP, risiko bunuh diri meningkat

Efek alkohol dikurangi akibat induksi enzim oleh doksisisiklin, fenitoin dan kumarin.

Efek alkohol diperkuat oleh simetidin, akibat terhambatnya perombakan alkohol dalam hati dan/atau peningkatan absorpsinya di usus.

* *Efek buruk.* Selain itu alkohol menimbulkan efek buruk terhadap obat-obat berikut ini:

- asetosal dan NSAID: risiko perdarahan lambung meningkat
- parasetamol dan MTX: toksisitasnya terhadap hati meningkat
- menimbulkan *efek disufiram* bila dikombinasi dengan tolbutamida, sefalosporin, griseofulvin, ketokonazol, metronidazol, tinidazol dan prokarbazin, lihat di bawah.

* *Efek baik.* Penyelidikan pada dasawarsa terakhir menunjukkan, bahwa minum alkohol secara moderat sehari (2-3 gelas anggur, sherry dan sebagainya) memberikan *perlindungan preventif* terhadap penyakit jantung dan pembuluh (PJP). Efek baik ini mungkin berkaitan dengan **efek meningkatkan HDL-kolesterol** dan/atau terdapatnya banyak antioksidansia (*flavonoida*) dalam anggur merah.

Peminum berat berisiko lebih tinggi mengidap kanker hati dan usus besar, juga PJP (hipertensi, aritmia, perdarahan otak dan kelemahan otot jantung (*myocard*)).

B. PSIKOSTIMULANSIA

4. d-Amfetamin: *Dexedrin*

Obat-obat dari kelompok amfetamin terutama memicu pelepasan *noradrenalin* dan

menghambat re-uptakenya. Akibatnya antara lain peningkatan frekuensi jantung dan tekanan darah. Euforia terutama disebabkan oleh **meningkatnya dopamin bebas** yang disusul dengan perasaan lelah serta depresi dan dapat berlangsung berminggu-minggu. Peningkatan DA juga bertanggung jawab atas gejala ketagihan dan perubahan perilaku.

Masa paruh **amfetamin** dan **metilamfetamin** (*“speed”*) masing-masing 10 dan 5 jam. Ketergantungan lebih bersifat psikologis daripada fisiologis.

Party-drug **MTA** (*4-methylthioamfetamin*, *“flatliner”*) telah dipasarkan (1997) sebagai drug antidepresi dan pep-pill. MTA berbahaya dan telah mengakibatkan sejumlah kematian di Inggris, mungkin akibat dikombinasi dengan alkohol atau XTC. Lihat selanjutnya Bab 31. Adrenergika, Amfetamin.

5. Kokain: *“crack”, “snow”, “gold dust”*

Alkaloid ini dikandung daun pohon *Erythroxylon coca* (lihat juga Bab 26, Anestetika Lokal) dan terutama terdapat pada lereng gunung di Bolivia dan Peru. Kedua negara ini dianggap sebagai penghasil kokain dalam bentuk *pasta koka mentah* terbesar di seluruh dunia, sedangkan negara tetangganya Kolumbia, dengan *“jungle labs”*-nya, memurnikan pasta ini menjadi serbuk kokain murni. Equador dan Brasil mengkultivasi tanaman sejenis tumbuhan koka, yang dinamakan *epadu* dan mengandung 40% lebih sedikit alkaloid aktif daripada varietas koka yang biasa dikultivasi di pegunungan Andes. Dengan demikian usaha kokain ini menjerat praktis tiap negara Amerika Selatan.

Dalam dunia drugs kokain diberi pelbagai nama (*“cake”, “snow”, “gold dust”, “lady”*) dan dijual dalam bentuk serbuk yang bervariasi dalam kemurniannya. Sering kali zat ini dipalsu melalui *“pengenceran”* dengan *prokain*. Serbuk kokain biasanya digunakan dengan cara menyedotnya melalui lubang hidung (*“sniffing”, intranasal*), tetapi sering kali diinjeksikan melalui vena. Penggunaannya melalui lubang hidung dapat menyebabkan komplikasi lokal di hidung (perforasi septum hidung) maupun sistemik pada praktis semua organ.

| | LAMA PENGGUNAANNYA | | CATATAN PENTING |
|---|---|---|--|
| | Singkat | Lama/Intensif | |
| Kafein | Kewaspadaan meningkat, perasaan letih ditekan. | Insomnia, gelisah | Dalam jumlah besar risiko untuk jantung dan saluran darah |
| Nikotin | Stimulasi, perasaan nyaman | Kemungkinan gangguan jantung dan saluran darah, bronchitis, tukak lambung, emfisema paru, kanker paru | Jangan di-inhalasi, gunakan filter, bahaya diperkecil bila kadar nikotin dan ter dikurangi |
| Kokain | Stimulasi, perasaan letih dan lapar ditekan | Bobot badan menurun, insomnia, perasaan takut, halusinasi | Pada penggunaan terus menerus merusak selaput lendir hidung. |
| Amfetamin (wekamin) | Kewaspadaan meningkat, perasaan letih ditekan, nafsu makan hilang, perasaan kemampuan diri berlebihan, insomnia | Gelisah, mudah tersinggung, bobot badan terus menurun, psikosis, halusinasi | Kemungkinan degenerasi badan, risiko jarum injeksi tercemar. |
| Tranquillizer | Perasaan tak terkendali, acuh tak acuh, merasa kemampuan diri berlebihan | Bobot badan bertambah, lamban, kadang-kadang lemah otot | Kombinasi dengan alkohol berbahaya |
| Alkohol | Menurunkan kemampuan menilai, kecepatan reaksi, koordinasi dan pengendalian diri | Merusak hati dan otak, obesitas, gejala abstinensi serius | Kombinasi dengan obat-obat tertentu berbahaya |
| Hipnotika | Acuh tak acuh, menurunkan kemampuan menilai, kecepatan reaksi, koordinasi dan pengendalian diri | Bobot badan menurun, mudah tersinggung, kelakuan membingungkan, gejala abstinensi sangat serius | Kombinasi dengan alkohol berbahaya, dosis efektif meningkat tetapi dosis letalis tetap |
| Opiat | Mengurangi fungsi intelektual dan koordinasi | Sembelit, aktivitas seksual menurun, gejala abstinensi serius | Malnutrisi, risiko jarum injeksi tercemar. |
| LSD dll | Halusinasi, ketakutan, mual, koordinasi terpengaruh | Psikosis | Ketidakkampuan menilai keadaan |
| Kanabis | Khayal waktu, kehilangan ingatan sementara | Kerusakan fisik dan mental dapat terjadi | Kombinasi dengan alkohol berbahaya |
| Zat-zat terbang yang dihisap (glue-sniffing, pelarut cat) | Mengurangi koordinasi dan kemampuan menilai | Kerusakan pada hati, ginjal dan otak | Overdose tidak terkendalkan |

Tabel 23-2: Beberapa drugs dengan khasiat dan efek sampingnya

Ref.

1. Trimarchi M, Nicolai P, Lombardi D, et al. Sinonasal osteocartilaginous necrosis in cocaine abusers: experience in 25 patients. *Am J Rhinol.* 2003;17:33-43
2. Smith JC, Kacker A, Anand VK. Midline nasal and hard palate destruction in cocaine abusers and cocaine's role in rhinologic practice. *Ear Nose Throat J.* 2002;81:172-7

Daya kerja faali. Berlainan dengan opium, morfin dan heroin yang memiliki sifat menenangkan terhadap jasmani dan rohani, kokain betul-betul merupakan suatu **obat perangsang**, sama dengan psikostimulansia golongan **amfetamin**, tetapi jauh lebih kuat. Zat ini **memacu jantung** (bahaya serangan jantung), **meningkatkan tekanan darah** dan **suhu badan**, juga **menghambat perasaan lapar** dan **menurunkan perasaan letih** serta **kebutuhan tidur**. Sifat-sifat inilah yang merupakan dasar bagi kebiasaan rakyat Indian miskin di Amerika Selatan untuk mengunyah daun Coca.

Mekanisme kerjanya masih belum jelas, mungkin berdasarkan perintangannya *re-uptake neurotransmitter noradrenalin* di ujung neuron, yang memelihara penyaluran impuls dari SSP di otak. Dalam larutan dengan kadar rendah, kokain menghambat penyaluran ini, sehingga digunakan untuk anestesi lokal. Lihat juga Bab 26, Anestetika Lokal. Sebaliknya, dalam konsentrasi tinggi, kokain merangsang penyaluran impuls listrik. Teori baru menyimpulkan bahwa **dopamin** bertanggung jawab bagi banyak efek kokain, termasuk khasiat stimulasi dan perasaan nyamannya. Kokain **memelihara kadar DA tinggi** di ujung-ujung saraf dengan merintangi zat-zat transpor yang berfungsi mengangkut kembali dopamin ke sel-sel produksinya. Sebaliknya, **amfetamin** menstimulasi produksi dan pelepasan dopamin di sel-sel ujung saraf tertentu.

Efaknya sebagai drug. Sifat-sifat yang didambakan oleh pecandu adalah kemampuannya untuk *meningkatkan suasana jiwa* dan *kewaspadaan yang tinggi* serta *perasaan percaya diri akan kapasitas mental dan fisik*. Dalam dosis kecil kokain yang dihisap melalui lubang hidung menimbulkan *eufori*, tetapi segera disusul oleh depresi berat, yang menimbulkan keinginan untuk memperbesar lagi

dosisnya. Dengan demikian timbullah suatu *ketergantungan psikis* yang kuat, *toleransi* untuk efek pusat, tetapi untuk efek SSP lainnya justru timbul sensitasi. Pada umumnya kokain diperkirakan tidak menimbulkan *ketergantungan fisik, toleransi atau sindrom penarikan*. Perkiraan bahwa kokain dapat menimbulkan rangsangan seksual tidak pernah terbukti. Malah sebaliknya, kokain dapat menyebabkan kegagalan seksual dan impotensi.

“Crack”. Akhir-akhir ini di Amerika dibuat pula sejenis kokain (“crack”) yang merupakan *alkaloid basa bebas* yang lebih mudah menguap dan diperoleh dengan memasak garam HCl-nya dengan natriumbikarbonat. Berlainan dengan kokain (-HCl) yang *disedot melalui lubang hidung, crack dihisap seperti rokok* yang diabsorpsi dengan cepat dan efisien dari paru. Dalam waktu hanya beberapa detik setelah inhalasi, zat ini sudah memengaruhi otak dan menghasilkan efek psikotropiknya (*euforia*) untuk waktu yang singkat (*“rush”*) dan segera disusul dengan halusinasi serta keinginan kuat sekali untuk menghisapnya lagi. *“Crack”* mampu membuat seseorang menjadi pencandu hanya dalam waktu beberapa minggu.

Dahulu kokain hanya digunakan di kalangan orang berada sebagai suatu *status symbol* dan membutuhkan waktu kurang lebih 12 tahun untuk mempenetrasi ke semua lapisan penduduk. Sebaliknya, *“crack”* membutuhkan waktu hanya 1 tahun untuk mencapai keadaan demikian.

Efek buruk yang dapat timbul pada penggunaan kokain dapat berupa sembelit, perasaan sangat gugup, kerusakan pada urat saraf, konvulsi, halusinasi, tidak bisa tidur dan perilaku ganas. Pada dosis tinggi timbul perasaan ketakutan yang sangat kuat, destruksi dari selaput lendir hidung dan tenggorok, kehilangan berat badan sampai ambruknya jasmaniah total. Pada penelitian terhadap hewan, ternyata kokain pada akhirnya *mematikan sel-sel otak tertentu* dan mengganggu fungsi neuron di otak. Overdosis dapat menimbulkan kematian karena antara lain infark jantung dan aritmia. Kokain

dan metabolitnya bekerja vasokonstriktif terhadap arteri otak, di samping meningkatkan agregasi trombosit. Mekanisme ini diperkirakan berperan dalam timbulnya stroke.^{28,29}

Kehamilan. Ibu-ibu pencandu narkoba terutama metadon, kokain dan heroin dapat menyebabkan berkembangnya sindrom abstinensi neonatal pada bayi yang dilahirkan. Peristiwa ini disebabkan narkotika tersebut dapat melintasi plasenta untuk kemudian masuk ke dalam peredaran darah bayi. Gejala khas sindrom ini meliputi eksitasi SSP (85-100%), rangsangan saluran cerna (50%) dan pemapasan (10%), diiringi dengan konvulsi.²⁶ Abortus dapat terjadi pada ibu-ibu yang sedang hamil dan saraf janin dapat terganggu perkembangannya, karena kokain mudah memasuki peredaran darahnya.

Dosis: tracheal, tetes hidung/telinga: 0,1-1% larutan HCl, dalam tetes mata 0,1-0,4%.

6. Tembakau dan nikotin

Bahaya merokok sudah banyak sekali ditulis dan lambat laun mulai disadari oleh sebagian besar orang. Meskipun demikian di beberapa negara seperti Jepang dan juga Indonesia, kebiasaan merokok masih merupakan fenomena yang umum sekali. Beberapa negara (a.l. AS, Belanda, Spanyol, Singapura dan juga Indonesia) sudah melarang merokok di tempat-tempat umum, seperti di restoran, toko dan kantor-kantor umum. Maskapai penerbangan juga sudah tidak mengizinkan penumpang merokok. Hal ini didasarkan atas penelitian bahwa *asap rokok* bukan saja berbahaya bagi perokoknya sendiri, tetapi *mengisap rokok sekunder* ("merokok secara pasif") juga merupakan bahaya bagi orang-orang yang berada di sekitarnya. Terutama bagi anak-anak¹⁷ dan ibu-ibu yang sedang mengandung, karena dapat mengakibatkan penurunan berat badan bayi yang dilahirkan dan meningkatkan mortalitas prenatal.

Efek-efek negatif dari menghisap asap rokok oleh non-smoker terdiri dari penurunan fungsi endotel¹⁸ dan meningkatkan kadar fibrinogen darah yang mengakibatkan naiknya daya pembekuan darah. Besar kemungkinan bahwa merokok pasif menyebabkan lebih banyak kematian akibat penyakit jan-

tung koroner dibandingkan dengan kanker paru.¹⁹

Absorpsi dan eliminasi. Asap rokok mengandung banyak sekali unsur kimia dan salah satu yang terpenting adalah senyawa **nikotin** dan **ter** yang bersifat *karsinogen*. Dalam asap sigaret nikotin ini tersuspendir pada partikel-partikel ter untuk kemudian diserap dari paru ke dalam darah dengan cepat sekali. Daya absorpsi ini hampir sama efektifnya seperti pemberian injeksi i.v. Dalam hati nikotin dioksidasi menjadi metabolit utamanya, yaitu *kotinin*, dengan $t_{1/2} \pm 19$ jam. Setelah diserap nikotin mencapai otak dalam waktu hanya 8 detik setelah inhalasi dan merupakan unsur yang bersifat sangat adiktif.

Nikotin dari **asap sigaret** bersifat *agak asam* dan tidak diabsorpsi dengan baik di mulut, berlainan dengan **asap pipa** dan **cerutu** yang *lebih alkalis* (pH 8,5) dan mungkin lebih baik absorpsinya. Tetapi kadar nikotin dalam plasma dari mereka yang tidak menginhali (cerutu) lebih rendah dibandingkan mereka yang menginhali asapnya. Perbedaan antara penghisap sigaret, pipa dan cerutu terletak pada tidak/kurangnya inhalasi pada pipa dan cerutu, sehingga menyebabkan lebih kecil risikonya terhadap kandungan asap.

Merokok sigaret merupakan penyebab timbulnya gangguan COPD (80-90%) yang menempatkannya di posisi ke-empat sebagai penyebab kematian di dunia.²⁰

Ada peribahasa Prancis yang mengatakan "*Au bout de chaque cigarette, toujours le meme filtre: vos poumons*", berarti di ujung setiap rokok selalu terdapat filter yang sama, ialah paru-paru Anda.

Efeknya terhadap SSP. Nikotin meningkatkan tekanan darah (singkat) dan frekuensi jantung, merangsang agregasi trombosit dan menurunkan produksi *prostaglandin* oleh endotel.

Nikotin yang diabsorpsi dapat menimbulkan tremor tangan dan kenaikan kadar berbagai hormon dan **dopamin** di dalam plasma. Berdasarkan rangsangannya terhadap "*chemoreceptor trigger zone*" (CTZ) dari sumsum tulang (*medulla oblongata*) dan stimulasinya dari refleks vagal, nikotin menye-

babkan mual dan muntah. Di lain pihak nikotin *meningkatkan daya ingat, perhatian dan kewaspadaan*, mengurangi sifat mudah tersinggung dan agresi, serta *menurunkan berat badan* akibat penekanan nafsu makan dan meningkatnya pengeluaran energi.

Toksisitas kronis. Merokok dikaitkan dengan berbagai penyakit serius, dari *gangguan arteri koroner* dan penyakit *vaskular perifer* sampai *kanker paru*. Kecenderungan mendapatkan penyakit-penyakit ini meningkat dengan *derajat eksposuranya*, yang diukur dari jumlah sigaret yang dihisap sehari atau diekspresikan dalam "*pack years*". Perbandingan mortalitas keseluruhan dari perokok pria terhadap non-perokok adalah $\pm 1,7:1$. Ratio ini menjadi 2,0 bagi mereka yang menghisap 2 pak sehari dan lebih tinggi lagi pada mereka yang menginhulasi dibandingkan dengan yang non-inhalasi. Mortalitas juga meningkat bila menghisap cerutu, tetapi tidak demikian tinggi dibandingkan yang menghisap sigaret. *Perokok wanita* yang menghisap satu pak sehari mempunyai risiko mendapatkan penyakit jantung koroner fatal yang lima kali lebih tinggi.

Penghentian merokok menimbulkan suatu sindrom yang berlangsung selama 2-3 minggu dan terdiri dari keinginan keras untuk kembali merokok, mudah tersinggung, perasaan lapar dan sering kali bertambahnya berat badan. Masalah *withdrawal* ini dapat diatasi dengan pemberian wejangan mengenai bahayanya merokok, di samping terapi penggantian nikotin (*nicotine replacement therapy* atau *NRT*) dengan mis. mengunyah permen (karet) atau pemberian obat anti-depresi *amfetamon (bupropion)* kepada pencandu rokok berat. Juga dapat dicoba obat pembantu menghentikan merokok (*vareniklin*, lihat di bawah). Intervensi farmakologi mempunyai efek samping mulut kering, obstipasi dan sukar tidur.

Interaksi dengan obat-obat. Perokok memetabolisasi berbagai jenis obat lebih cepat daripada non-perokok, yang disebabkan oleh *induksi enzim-enzim* di mukosa usus atau hati oleh komponen dalam asap tembakau. Dengan demikian, efek obat-obat tersebut berkurang, misalnya *teofilin*, *imipramin* dan

kofein. Para perokok membutuhkan dosis yang lebih tinggi dari analgetika (*opioida*), ansiolitik (okszazepam) dan obat-obat anti-angina (nifedipin, atenolol, propranolol dan lain-lain).

***Vareniklin** (*Champix*) tablet 0,5 dan 1 mg. Obat ini digunakan untuk membantu berhenti merokok. *Dosis* awal 1 dd 0,5 mg selama 3 hari, kemudian 2 dd 0,5 mg selama 4 hari; pemeliharaan 2 dd 1 mg selama 12 minggu. Penanganan dengan vareniklin merupakan alternatif ketiga setelah bupropion dan nortriptilin.

7. Kofein: trimetilsantin

a. **K o p i.** Kofein adalah alkaloid yang terdapat dalam biji kopi (*Coffea arabica/robusta*) yang berasal dari Arab dan Etiopia. Sekitar tahun 1.000, orang-orang Arab menemukan rahasia cara mengolah biji kopi dan menggunakannya sebagai minuman yang menyegarkan. Di Eropa kebiasaan minum kopi diintroduksi \pm tahun 1615, ketika muatan kopi pertama dari Turki tiba di pelabuhan Venezia. Kemudian tumbuhan kopi diselundupkan ke Brasilia yang kini menjadi produsen kopi terbesar di dunia.

Kopi mengandung ± 24 zat, yang terpenting adalah **kofein** (1-2,5%), hidrat arang (7%), zat-zat asam (*chlorogenic acid, caffeic acid*), tannin, zat-zat pahit, lemak ($\pm 10\%$) dan minyak terbang (zat-zat aroma). Minum kopi terlalu banyak meningkatkan risiko penyakit jantung, karena meningkatkan kadar *homosistein* darah, lihat Bab 37, Obat-obat Jantung, Faktor-faktor risiko.

b. **T e h.** Kofein juga terdapat dalam daun dari tanaman teh (*Thea sinensis*) dari Cina Selatan, yang kini dibudidayakan di Jawa, Sri Lanka, Rusia Selatan, Brasilia dan Pulau Natal.

* **Teh hitam** dibuat dengan jalan memfermentasi daun-daun yang telah digiling, pada mana enzim-enzim dibebaskan dan mengubah secara oksidatif flavonoida (polifenol) dari tipe *katechin* menjadi *tanin (thearubigin)* yang memberikan warna hitam padanya. Teh hitam mengandung rata-rata 3%

kofein, derivat-derivat ksantin lainnya, yaitu *teofilin* dan *teobromin*, antara 7-15% tannin, polifenol, *flavonoida* (katechin, dan lain-lain) dan 0,5-1% zat-zat aroma (minyak terbang, a.l. *geraniol*).

Kadar kofein. 1 cangkir kopi (± 100 ml) mengandung 80-100 mg kofein, tergantung dari banyaknya kopi yang digunakan; 100 ml teh ± 60 mg dan 100 ml cola ± 20 mg kofein.

* **Teh hijau** terdiri atas daun dari *Camellia sinensis* yang tidak difermentasi dan dipanaskan dengan uap panas sebelum digiling. Oleh karenanya, enzim yang mengubah flavonoida diinaktifkan, sehingga pembentukan **thearubigin** dihindari. Teh hijau mengandung relatif sedikit kofein dan banyak **katechin** yang, antara lain *berefek antitumor* dan *anti-aterosklerosis*. Teh hijau banyak diminum di Jepang ("*Japan green sencha*") dan juga di Asia Tenggara. Sekarang ini digunakan sebagai ekstrak pada penanganan alternatif semua jenis kanker, juga pada pencegahan dan penanganan aterosklerosis. Lihat selanjutnya Bab 14, Sitostatika, Ekstrak teh hijau dan Bab 53, Vitamin dan Mineral, 4. Bioflavonoida.

Khasiatnya. Kofein **berkhasiat menstimulasi SSP**, dengan efek menghilangkan rasa letih, lapar dan mengantuk, juga daya konsentrasi dan kecepatan reaksi ditingkatkan serta prestasi otak dan suasana jiwa diperbaiki. Kerjanya terhadap kulit otak lebih ringan dan singkat daripada amfetamin. Kofein juga **berefek inotrop positif** terhadap jantung (memperkuat daya kontraksi), **vasodilatasi perifer** dan **diuretik**. Juga bersifat *menghambat enzim fosfodiesterase*.

Penggunaannya sebagai zat penyegar yang bila digunakan terlampau banyak (lebih dari 20 cangkir sehari) dapat bekerja adiktif. Minum kopi lebih dari 4-5 cangkir sehari meningkatkan kadar homosistein dalam darah dan dengan demikian juga risiko akan PJP. Bila dihentikan sekaligus dapat mengakibatkan sakit kepala sebagai gejala penarikan. Kofein sering dikombinasi dengan **parasetamol** atau **asetosal** untuk memperkuat efek analgetiknya, juga dengan **ergotamin** untuk memperlancar absorpsinya.

Resorpsinya di usus baik, PP-nya $\pm 17\%$, plasma- $t_{1/2}$ 3-5 jam. Dalam hati kofein diuraikan hampir tuntas dan dikeluarkan lewat urin.

Efek samping. Minum lebih dari 10 cangkir kopi sehari dapat menimbulkan debar jantung, gangguan lambung, tangan gemetar, gelisah, ingatan berkurang dan sukar tidur. Sebaiknya jangan minum lebih dari 3-4 cangkir kopi sehari.

Dosis: pada keadaan letih 1-3 dd 100-200 mg, sebagai adjuvans bersama analgetika 50 mg sekali, bersama ergotamin pada migrain 100 mg.

C. ZAT-ZAT HALUSINOGEN

8. LSD: *lysergic acid diethylamide*

LSD adalah suatu alkaloid ergot semi-sintetik (Hoffmann, 1943) dengan asam lisergat sebagai inti molekul, sama dengan ergotamin (lihat Bab 31, Adrenergika dan Adrenolitika). LSD bekerja sebagai anti-serotonin dan antikolinesterase. Efek halusinogennya terhadap otak mungkin sebagian berdasarkan sifat ini, yaitu timbulnya persepsi lingkungan yang berubah secara dramatis dan perasaan luar biasa yang menggairahkan (*extasy*). Kadangkala timbul efek-efek yang tidak diinginkan seperti perasaan ketakutan dan panik ("*bad trip*"). $T_{1/2}$ ± 3 jam dan daya kerja dari 1 dosis ± 8 jam.

Ketergantungan psikis dan *tachyphylaxia* (lihat Bab 4, Prinsip-prinsip Farmakodinamika) dapat terjadi, tetapi tidak timbul ketergantungan fisik. Efeknya diperkuat oleh amfetamin.

Efek samping yang serius adalah antara lain reaksi psikotik (kadang-kadang terlambat timbulnya) dengan kecenderungan bunuh diri. Mungkin juga bersifat teratogen dan mutagen.

Dosis: oral ± 30 mg sudah efektif untuk menimbulkan halusinasi.

9. Ecstasy: XTC, MDMA (*3,4-metilendioksi-metamfetamin*)

Derivat fenilisopropilamin semisintetik ini memiliki sifat-sifat halusinogen dan stimulasi. Dipasarkan pada tahun 1914 sebagai *obat penekan nafsu makan* dan pada tahun 1970-

an, obat ini digunakan di AS sebagai obat tambahan pada psikoterapi yang kemudian dilarang pada tahun 1985. Ecstasy (nama "jalanan" bagi MDMA) sekarang banyak digunakan oleh para pencandu di banyak negara, juga di Indonesia untuk sifat stimulasi dan halusinogennya akibat *pembebasan 5-HT*. Penggunaan lama dari MDMA merusak saraf terminal 5-HT dan meningkatkan risiko gangguan kejiwaan. Sering kali drug ini dalam berbagai bentuk tablet diselundupkan dari Eropa, terutama Belanda, ke wilayah Indonesia yang kemudian melalui saluran-saluran tertentu diperdagangkan di diskoteka dan klub-klub malam. Akhir-akhir ini (2005) secara ilegal diproduksi dalam jumlah besar di Indonesia, sampai kegiatan ini dihentikan oleh aparat negara.

Drug ini juga disebut *partydrug* atau *dancedrug*, karena memungkinkan si pengguna berjoget sepanjang malam tanpa merasakan dirinya letih.

Efek awalnya berupa simpatomimetik dan dapat terjadi *tachyarrhythmia* serta peningkatan suhu tubuh (*hiperpireksia*, *hipertermi*), gerakan klonis dan konvulsi. Efeknya agak singkat (4-6 jam). Mekanisme kerjanya berdasarkan gangguan *re-uptake serotonin* di otak, yang sebagai neurotransmitter berperan penting pada suasana jiwa (*mood*), proses berpikir, makan dan tidur. Tidak menimbulkan ketergantungan fisik atau ketagihan. Merupakan agonis serotonin indirek dan juga memiliki efek-efek dopaminerg dan noradrenerg.

Efek buruk yang terpenting adalah gagal hati dan gagal ginjal akut, serta kerusakan irreversibel pada saraf-saraf yang melepaskan serotonin (*neurotoksik*) akibat pembentukan radikal bebas yang merusak membran sel. Penggunaannya dapat mengakibatkan komplikasi potensial serius yang mengancam jiwa. Adakalanya tablet-tablet XTC dicampur dengan obat lain dengan tujuan memperkuat efeknya, misalnya *atropin*. Hal ini sangat berbahaya karena toksisitasnya juga meningkat. Pengobatan intoksikasi terdiri dari cuci lambung, pemberian klorpromazin dan α/β -blocker secara intravena. *Dosis* sebagai drug: oral 75-150 mg.

***METAMFETAMIN** (*shabu-shabu*, *SS*, *Ice*) bekerja lebih lama dibanding MDMA (dapat mencapai 12 jam) dan efek halusinasinya lebih kuat.

***MDA** (metilendioksiamfetamin) seperti juga MDMA, adalah senyawa feniletilamin yang memiliki efek stimulan dan psikodelik.

* **MDEA** (*metilendioksietilamfetamin*, "*Eve*") adalah derivat dengan sifat-sifat yang sama dengan XTC dan juga sangat populer di *house parties*.

Akhir-akhir ini di negeri Belanda telah disynalir 2 obat psikotropik yang mirip sekali dengan ecstasy.²⁷ Pertama adalah *methylon* dengan zat aktif *metilendioksimethkathinon* dan terkenal di pasaran sebagai "*eksplosi*". Yang kedua adalah *mCCP* dengan zat aktif *metaklorofenilpiperazin*. Kedua obat ini memengaruhi sistem monoaminerg.

10. Kanabis: ganja, marihuana

Kanabis adalah pucuk-pucuk berbunga dari tumbuhan "*hemp*" *Cannabis L. sativa* (Asia Tenggara) dan mengandung ± 420 zat yang termasuk dalam 18 kelompok. Yang terpenting adalah antara lain, minyak terbang dengan 103 jenis senyawa terpen (*kanabinoid*), seperti *kanabidiol*, *kanabinol* dan *tetrahidrokanabinol* (THC). THC terdapat dalam berbagai bentuk dan yang paling aktif adalah **delta-9-THC** yang terutama memberikan efek farmakologi khusus dari marijuana. Zat-zat lainnya termasuk kelompok glikosida, flavonoida, protein dan asam amino, karbohidrat, steroida dan vitamin K. Efeknya terdiri dari **penekanan kegiatan otak** dengan menimbulkan situasi seperti bermimpi, **meredakan** dan **memberikan perasaan nyaman**. Di samping itu kanabis **berdaya analgetik** berdasarkan mekanisme yang menyerupai efek antinyeri dari morfin di otak, tetapi tanpa kaitan dengan reseptor opiat (*Ph Wkbl* 1998, 133: 1624). Daya komunikatif dan mobilitas menurun, sehingga mengoperasikan peralatan berat maupun mengendarai kendaraan bermotor dapat menimbulkan bahaya, seperti juga semua drugs lainnya.

Sifat psikotrop. Efek pertamanya adalah **euforia** yang kemudian disusul dengan rasa kantuk (*drowsiness*) dan tidur. Mulut menjadi kering, konjungtiva menjadi merah dan pupil membesar. Efek ini terutama disebabkan oleh THC (juga dibuat sintetis, 1965), tetapi *sifat halusinogennya* lebih lemah daripada LSD. **Efek psikisnya** tergantung pada dosis, cara penggunaan, pengalaman dari pemakai dan kepekaan individual. Sifat-sifat farmakologi lainnya adalah terutama terhadap SSP dan sistem kardiovaskuler misalnya:

- *meredakan SSP*, sama seperti barbital
- *terhadap jantung*: permulaan tachycardia, setelah penggunaan lama justru bradycardia dengan penurunan tekanan darah
- *terhadap mata*: penurunan tekanan dalam bola mata dan pelebaran pembuluh konjungtiva
- *terhadap pertukaran zat*: membangkitkan nafsu makan, terutama makanan manis

Gejala withdrawal berupa meningkatnya aktivitas otot dan sukar tidur. Berhubung marihuana lambat ekskresinya dari tubuh (sampai beberapa minggu), gejala ini ringan dan hampir tidak terasa.

Penggunaan. Di Amerika tumbuhan ini juga dinamakan "*grass, weed, pot*" dan merupakan narkotika yang paling umum digunakan, biasanya dalam bentuk rokok yang dibuat dari batang, daun dan pucuk berbunga dari tumbuhan yang dipotong halus-halus dan dikeringkan. Atau, kanabis juga digunakan sebagai **hashish**, yaitu getah yang dikeringkan dari pucuk berbunga dan yang mengandung konsentrasi kanabinoid terbesar. Sering kali kanabis juga dimakan, tetapi diperlukan dosis oral THC yang 3x lebih tinggi daripada bila digunakan sebagai rokok (hashish atau marihuana) untuk mencapai efek psikotropik yang sama.

Secara terapeutik zat ini digunakan sebagai **analgetikum** (pada rema) dan **anti emetikum** pada terapi dengan sitostatika (*kemoterapi*) untuk menghindari mual dan muntah bila antiemetika lain kurang efektif. Untuk ini tersedia zat sintetis **dronabinol** (*delta-9-THC, Marinol*).

THC ternyata juga efektif *terhadap anoreksi* pada pasien **AIDS** untuk menstimulasi nafsu makan. Lihat juga Bab 22, Analgetika

Narkotika. Pada **multiple sclerosis (MS)** sering kali berguna untuk meringankan kejang-kejang otot dan rasa nyeri. Suatu ekstrak terstandarisasi dari kanabis telah diregistrasi di Canada dengan nama *Sativex* untuk penanganan simtomatik dari nyeri neuropatik pada multiple sclerosis.^{23,24} Juga mampu menurunkan tekanan intraokular yang meningkat pada glaukoma.

Suatu penelitian pada 12 pasien Alzheimer menunjukkan THC berkhasiat **meningkatkan nafsu makan** serta **memperbaiki suasana jiwa (mood)** dan masalah-masalah perilaku. Marihuana sebagai rokok berguna untuk **meredakan serangan migrain** setelah 20 menit.

Tetapi disebabkan efek-efek psikoaktifnya, tidak ada benefit medis nyata dari penggunaan marihuana bagi indikasi-indikasi tersebut dibandingkan dengan penanganan konvensional.

Efek samping dapat berupa efek sentral (rasa *'high'*, pusing, melantur dan rasa kan-tuk) yang lewat setelah 1-3 hari. Bila efek ini tidak lalu, sebaiknya jangan diminum sebelum makan, tetapi sebelum tidur. Pada lansia kanabis dapat memicu halusinasi dan gejala paranoid. Zat ini tidak mengakibatkan efek adiktif yang membahayakan, tetapi dapat menyebabkan toleransi dan suatu ketergantungan yang tidak begitu kuat. Tetapi sejak beberapa waktu diketahui bahwa ada hubungan antara penggunaan kanabis dan timbulnya schizofreni. Penggunaan kronis dapat menimbulkan suatu sindrom yang terdiri dari muntah-muntah tanpa henti, mual dan nyeri kolik lambung.

Kehamilan. Ibu hamil yang menggunakan marihuana pada umumnya akan melahirkan bayi-bayi yang lebih kecil dari normal. Karena zat aktif dari marihuana, yaitu delta-9-THC, menembus plasenta dan masuk ke dalam air susu ibu, maka bayi pun akan turut terpengaruh oleh drug ini.

Dosis: untuk stimulasi nafsu makan 2 dd 2,5-5 mg sebelum makan pagi dan makan siang (atau a.n.), antinausea 3-4 dd 5 mg THC dalam minyak wijen (*Oleum sesami*).

| Sediaan | kadar THC |
|--|-----------------|
| hashish (Mesir, Eropa, AS) = getah dari pucuk pohon | 4-5%, maks. 10% |
| minyak hash (Eropa, AS) | 40-80% |
| ganja (India, Indon.)= pucuk yang berbunga | 2-3% |
| bhang (India, Timur Tengah) = daun yg dikeringkan | 1-2% |
| marihuana/"weed" (AS, Eropa) = seluruh tanaman (daun+pucuk berbunga) | 0,5-1% maks. 3% |

Tabel 23-3: Sediaan-sediaan kanabis dengan kadar THC-nya

11. Fensiklidin: PCP, HOG, Angel dust, "superweed"

Drug ini sekelompok dengan petidin dan memiliki **khasiat analgetik** yang baik (1957). Efek psikotropiknya kuat; dosis yang sangat rendah sudah mencetuskan suatu keadaan „high“, yang menyerupai psikosis dan berlangsung 4-6 jam. Pada dosis tinggi, fensiklidin menyebabkan **konvulsi**, sedangkan dosis yang lebih rendah bersifat **meredakan**. Sebagai injeksi (1-5 mg) **bekerja anestetik**, walaupun tidak digunakan lagi berhubung efek sampingnya (*delirium*) yang bertahan lama.

Fensiklidin digunakan *sebagai rokok* 50-100 mg (dicampur dengan daun peterselie, mint, tembakau atau marihuana) dan *sebagai obat hisap* (5 mg zat murni) atau oral sebagai tablet (2-6 mg). Di banyak negara, a.l. Belanda, fensiklidin termasuk dalam Undang-undang Narkotika.

Efek overdosis. Dosis yang terlampau tinggi dapat mengakibatkan keracunan serius dengan koma yang berlangsung lama (sampai 5 hari!). Lagi pula depresi kuat dari pernapasan, meningkatnya tekanan darah dengan kemungkinan timbulnya stroke, konvulsi dan hiperthermia yang sering kali menyebabkan kematian. Zat penawarnya adalah *fenotiazin* (sama halnya pada intoksikasi-LSD), juga dapat digunakan *fisostigmin* atau *haloperidol*, serta obat-obat antikonvulsif dan penurun tekanan darah.

* **Ketamin** (*Ketalar, Ketaset, "special K", vitamin K*) adalah derivat sikloheksil (1966) yang rumusnya mirip dengan fensiklidin. Dikem-

bangkan dan diregistrasi sebagai obat anestesi kerja singkat, bila relaksasi otot tidak diperlukan. Berguna untuk meringankan **nyeri saraf** seperti nyeri wajah (*trigeminus neuralgia*) dan *nyeri postherpetik* (setelah penyembuhan *sinnanaga*), lihat juga Bab 25, Anestetika Umum. Sejak tahun 1997 anestetikum umum ini mulai banyak digunakan sebagai „obat rekreasi“ drug-disco terbaru di „pop culture“ AS berkat **daya halusinogennya** yang kuat, bahkan beberapa minggu setelah dieliminasi dari tubuh masih dapat menimbulkan „flashbacks.“ Penggunaan ketamin menimbulkan keadaan seperti **mabuk berat (alkohol)** dengan impian dan khayalan. Intoksikasi berat menimbulkan a.l. kejang epilepsi, depresi pernapasan dan berhentinya jantung. Pada umumnya ketamin dianggap tidak bersifat adiktif, walaupun dapat menimbulkan habituasi kuat. Mekanisme kerjanya berdasarkan blokade dari neurohormon tertentu di otak yang meneruskan impuls-impuls di neuron indra. Lihat juga Bab 25, Anestetika Umum.

12. Peyote: peyotl

Peyote adalah sejenis kaktus (*Peyote*), yang pucuk-pucuk keringnya digunakan sebagai obat suci pada upacara keagamaan di Meksiko. Peyote mengandung alkaloid **meskalin** dengan **efek halusinogen** lebih lemah dari LSD dan dapat dimakan atau diminum seperti teh. Zat ini menghasilkan efek „trip“ visual hebat, yang dapat bersifat baik atau buruk, tergantung pada suasana jiwa dan lingkungan. Meskalin dapat menyebabkan suatu ketergantungan lemah dan tercantum di Daftar Narkotik kebanyakan negara, tetapi kaktusnya tidak.

Dosis: halusinasi 400-700 mg.

13. Miristisin: trimyristin, glyceryl trimyristate

Zat lemak ini terdapat sampai 25% dalam minyak terbang (*Oleum myristicae, myristicin*) yang diekstrak dari biji pala (*Myristica fragrans*). Juga terdapat dalam kadar rendah di daun peterseli (sejenis selder, *parsley; Petroselinium hortense*) dan wortel. Miristisin dapat menimbulkan halusinasi, suasana ketakutan dan ketegangan. Lama kerjanya 48-60 jam.

Dosis halusinasi: 14 g serbuk (menyebabkan dahaga yang sangat kuat).

D. INHALANSIA

14. Amil- dan butilnitrit: "poppers"

Cairan ini dengan bau tajam dahulu digunakan pada *angina pectoris* berkat **khasiat vasodilatasi** dan **relaksasi ototnya** yang kuat, juga berefek **hipotensif**. Banyak digunakan di kalangan homoseksual sebagai obat hisap yang menimbulkan keadaan mabuk yang hanya singkat. Poppers menimbulkan nyeri kepala hebat dan pingsan; penggunaan berlebihan mengakibatkan anemia dan memperlemah sistem imun. Ketagihan belum pernah dilaporkan.

15. Gas tertawa: dinitrogenmonoksida, N_2O

Pada mulanya gas "tertawa" digunakan sebagai obat anestesi, antara lain oleh dokter gigi, juga dalam industri makanan, dalam botol semprotan sebagai gas pendorong (*drifgas*). Sebagai drug dijual dalam balon berisi gas ini. Setelah diinhalasi, dalam 30 detik sudah menghasilkan euforia yang hebat, tetapi sangat singkat (± 2 menit), yang dapat disamakan dengan *trip LSD*, sehingga sangat populer pada pesta, festival dan disco. Risikonya berupa pusing-pusing dan terjatuh. Bila digunakan intensif ada risiko gangguan neurologik, impotensi dan kemandulan. Gas ini tidak bersifat adiktif.

DAFTAR PUSTAKA

- 17 Volksgezondheidsschade door passief roken. Publicatienr 2003/21, Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
- 18 Bonneux L, et al. Sterfte door roken in Nederland. NTvG 2003;147:917-21.
- 19 Weel van C. et al. Richtlijn „Behandeling van Tabaksverslaving“. NTvG 2005; 149;17-21.
- 20 Sethi JM, Rochester CL Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Clin Ches Med 2000;21:67-86.
- 21 Mason PE et al. Gamma hydroxybutyric acid (GBH) intoxication. Acad Emerg Med 2002;9: 730-9.
- 22 Smith KM et al. Club drugs: methylenedioxy-methamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. Am J Health Syst Pharm 2002;59:1067-76.
- 23 Metz L, Page S. Oral cannabinoids for spasticity in multiple sclerosis. Lancet, 2003; 363:1513.
- 24 Scholten WK. Het werkingsmechanisme van cannabis en cannabinoiden. NTvG 2006;150: 128-31.
- 25 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), June 2006.
- 26 Leeuwenburg-Pronk WG et al. Multidisciplinaire benadering nodig bij neonataal abstinentiesyndroom. NTvG 2006;150:761-5
- 27 Bossong MG et al. Methylone and mCCP, two new drugs of abuse? Addict Biol.2005;10:321-3.
- 28 Hoebert M. et al. Herseninfarct na cocainegebruik. NTvG 2006; 150:2789-93.
- 29 Konzen JP et al. Vasospasm and thrombus formation as possible mechanisms of stroke related to alkaloidal cocaine. Stroke,1995;26: 1114-8
- 30 Artikel narkoba di Indonesia media
- 31 InfoNarkoba.com - Gerbang Informasi dan Solusi Masalah Narkoba
- 32 Brink W van den, Ree JM van. Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13: 476-87.
- 33 Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med 2003; 348: 1786-95.
- 34 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD000031.
- 35 Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2008: CD000146.
- 36 Amato L, Daroli M, Minozzi S, et al. Methadone as tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD003409.
- 37 Mattick RP, Kimber J, Breen C, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2008: CD002207.
- 38 Abdala N, Stephens PC, Griffith BP, Heimer R. Survival of HIV-1 in syringes. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1999;20:73-80 Medline. doi:10.1097/00042560-199901010-00011
- 39 Iskandar S, Basar D, Hidayat T, et al. High risk behavior for HIV transmission among former injecting drug users: a survey from Indonesia. BMC Public Health. 2010;10:472 Medline. doi:10.1186/1471-2458-10-472

SEDATIVA DAN HIPNOTIKA

Hipnotika atau **obat tidur** (Yun: *hypnos* = tidur) adalah zat-zat yang dalam dosis terapi digunakan untuk meningkatkan keinginan tidur normal dan mempermudah atau menyebabkan tidur. Lazimnya obat ini diberikan pada malam hari. Bilamana zat-zat ini diberikan *pada siang hari* dalam dosis yang lebih rendah untuk tujuan menenangkan, maka dinamakan **sedativa** (*obat-obat pereda*). Oleh karena itu, tidak ada perbedaan yang tajam antara kedua kelompok obat ini.

Hipnotika menimbulkan rasa kantuk (*drowsiness*), mempercepat tidur dan sepanjang malam mempertahankan keadaan tidur yang menyerupai tidur alamiah berdasarkan sifat-sifat EEG-nya. Selain sifat-sifat ini, secara ideal obat tidur tidak memiliki aktivitas sisa pada keesokan harinya.

Hipnotika/sedativa, seperti juga **antipsikotika** termasuk dalam kelompok **psikodepresiva** yang mencakup obat-obat yang menekan atau menghambat fungsi-fungsi SSP tertentu.

Sedativa berfungsi menurunkan aktivitas, mengurangi ketegangan dan menenangkan penggunaannya. Sedasi dapat didefinisikan sebagai keadaan yang diciptakan oleh sedativa yang menurunkan kesadaran dan refleks-refleks. Keadaan ini, dengan atau tanpa penambahan analgetika, digunakan pada prosedur-prosedur diagnostik atau terapi singkat yang nyeri dan pada pasien-pasien yang ketakutan atau tidak cukup kooperatif. Tujuannya adalah untuk mengurangi nyeri dan ketidaknyamanan dan menciptakan sekadar *amnesi*, sehingga prosedur dapat dilakukan dengan aman dan tanpa masalah. Yang penting adalah bahwa fungsi-fungsi vital tetap terpelihara, seperti pernapasan, sirkulasi

dan refleks-refleks yang melindungi saluran pernapasan.

Keadaan sedasi juga merupakan efek samping dari banyak obat yang khasiat utamanya tidak menekan SSP, misalnya *antikolinergika*.

Sejarah

Sedativa-hipnotika telah digunakan sejak tahun 1853 dengan diintroduksinya **bromida** dan pada dasarnya berikutnya disusul oleh a.l. *kloralhidrat* dan *paraldehida*. Di tahun 1903, **barbital** (*Veronal*) dipasarkan sebagai obat pereda dan obat tidur pertama dari **kelompok barbiturat**. *Fenobarbital* menyusul di tahun 1912 dan sekitar limapuluh barbiturat lainnya sampai tahun 1950-an. Awal tahun 1950 *klorpromazin* dan *meprobamat* telah diintroduksi sebagai obat penenang jiwa yang baru. Pada tahun 1957 **klordiazepoksida** disintesis sebagai zat pertama dari kelompok sedativa canggih, yaitu **senyawa benzodiazepin**. Derivat lainnya seperti *diazepam* dan *lorazepam*, segera menyusul, juga *nitrazepam* sebagai obat tidur di tahun 1973. Pada tahun 1975 *klonazepam* diperkenalkan sebagai *zat anti-konvulsi* untuk mengobati epilepsi dan disusul oleh banyak turunan lainnya. Hingga kini tersedia lebih dari 35 senyawa benzodiazepin. Kelompok obat ini disebut (*minor*) **tranquillizers** sedangkan **antipsikotika** termasuk golongan **major tranquillizers**.

Perbedaan sedativa-tranquillizers

Pengertian mengenai kedua kelompok obat tersebut sering kali dicampur-baurkan, terutama sebagai akibat promosi, karena sebetulnya ada beberapa perbedaan prinsipil, yaitu:

a. **Sedativa-hipnotika** *berkhasiat menekan SSP*. Bila digunakan dalam dosis yang meningkat, suatu sedativum, misalnya **barbiturat**, akan menimbulkan efek secara berturut-turut peredaan, tidur dan pembiusan total (*anestesia*). Pada dosis yang lebih besar lagi terjadi koma, depresi pernapasan dan kematian. Bila diberikan berulang kali untuk jangka waktu yang lama, senyawa ini lazimnya menimbulkan *ketergantungan* dan *ketagihan*, lihat juga Bab 23. Drugs.

* **Tranquillizers**, disebut juga **ataraktika** atau **anksiolitika**, khususnya zat-zat **benzodiazepin**, juga dapat menekan SSP dengan *khasiat sedatif dan hipnotik*, tetapi selain itu juga *berkhasiat anksiolitik, antikonvulsif dan relaksasi otot*. Khasiat anksiolitik (menghalau rasa takut dan kegelisahan) tidak tergantung dari efek sedatif, bahkan tranquillizer yang ideal hendaknya berefek sedatif seringan mungkin. Pada penggunaan jangka panjang benzodiazepin juga dapat menimbulkan *kebiasaan dan ketergantungan*, tetapi lebih ringan daripada hipnotika lainnya. Pada *overdosis (besar)* jarang sekali menimbulkan depresi pernapasan dan kardiovaskuler atau koma fatal, jika tidak dikombinasi dengan obat lain yang menekan SSP (misalnya alkohol). Karena keamanannya yang tinggi, maka obat-obat ini praktis sudah mendesak dengan tuntas barbiturat sebagai obat tidur dan penenang pada keadaan neurotik, seperti gelisah, takut dan stress (Lat. *tranquillus* = tenang, *anxios* = kuatir/cemas, *lysis* = menguraikan, menghilangkan; Yun. *ataraktos* = ketenangan).

1. Fisiologi tidur

Kebutuhan akan tidur dapat dianggap sebagai suatu perlindungan dari organisme untuk menghindari pengaruh yang merugikan tubuh karena kurang tidur. Tidur yang baik, cukup dalam dan lama, adalah mutlak *untuk regenerasi sel-sel tubuh* dan memungkinkan pelaksanaan aktivitas pada siang hari dengan baik. Efek terpenting yang memengaruhi kualitas tidur adalah penyingkatan waktu menidurkan, perpanjangan masa tidur dan

pengurangan jumlah periode terbangun. **Pusat tidur** di otak (sumsum lanjutan) mengatur fungsi fisiologi ini yang sangat penting bagi kesehatan tubuh.

Pada waktu tidur, aktivitas *saraf parasimpatis* meningkat, dengan efek penyempitan pupil (*myosis*), perlambatan pernapasan dan sirkulasi darah (bronchokonstriksi dan menurunnya kegiatan jantung) serta stimulasi aktivitas saluran cerna dengan penguatan peristaltik dan sekresi getah lambung-usus. Singkatnya, **proses-proses pengumpulan energi dan pemulihan tenaga** dari organisme diperkuat, lihat juga Bab 32, Kolinergika dan Antikolinergika.

* **Stadia tidur**. Pada umumnya selama satu malam dapat dibedakan 4 sampai 5 siklus tidur dari kira-kira 1,5 jam. Setiap siklus terdiri dari dua stadia, yakni *tidur non-REM dan tidur-REM*.

a. **Tidur non-REM**, juga disebut **Slow wave sleep (SWS)**, berdasarkan registrasi aktivitas listrik otak (*EEG = elektro-encefalogram*). Non-REM bercirikan denyutan jantung, tekanan darah dan pernapasan yang teratur serta relaksasi otot tanpa gerakan otot muka atau mata. SWS ini berlangsung lebih kurang satu jam lamanya dan meliputi berturut-turut 4 fase, di mana fase 3 dan 4 merupakan **ben-tuk tidur yang terdalam**, dengan melepaskan hormon-hormon *anabolik dan sitokin*. Peristiwa ini penting untuk daya tahan tubuh, metabolisme dan reparasi alamiah sel-sel tubuh. Berdasarkan hal ini SWS menjadi lebih panjang pada keadaan-keadaan yang membutuhkan pertumbuhan atau konservasi, mis. pada kehamilan, pertumbuhan dan *thyrotoxicosis*. Kemudian fase ini disusul oleh stadium tidur-REM.

b. **Tidur-REM (Rapid Eye Movement)** atau **tidur paradoksal**, dengan aktivitas EEG yang mirip keadaan sadar dan aktif, bercirikan gerakan mata cepat ke satu arah. Di samping itu, jantung, tekanan darah dan pernapasan turun-naik, aliran darah ke otak bertambah dan otot-otot sangat relaks. Selama tidur REM yang pada kedua siklus pertama berlangsung 5-15

menit lamanya, timbul banyak impian, sehingga disebut juga **tidur mimpi**. Berangsur-angsur fase mimpi ini menjadi lebih panjang, hingga pada siklus terakhir (pada pagi hari) dapat berlangsung rata-rata antara 20-30 menit lamanya.

***4-5 siklus-tidur.** Siklus pertama ini secara bergiliran disusul oleh 3-4 siklus lainnya dengan fase *tidur-delta* dari kira-kira 60 menit dan fase tidur-REM dari kira-kira 15 menit. Dalamnya dan nyenyaknya tidur pada jam-jam pertama bersifat paling lelap yang lambat-laun menjadi lebih dangkal, lihat gambar di bawah ini.

Lansia juga mengalami perubahan demikian, tidur menjadi lebih dangkal dengan hilangnya "tidur dalam" (stadia 3 dan 4), sedangkan tidur-mimpi menjadi lebih panjang.

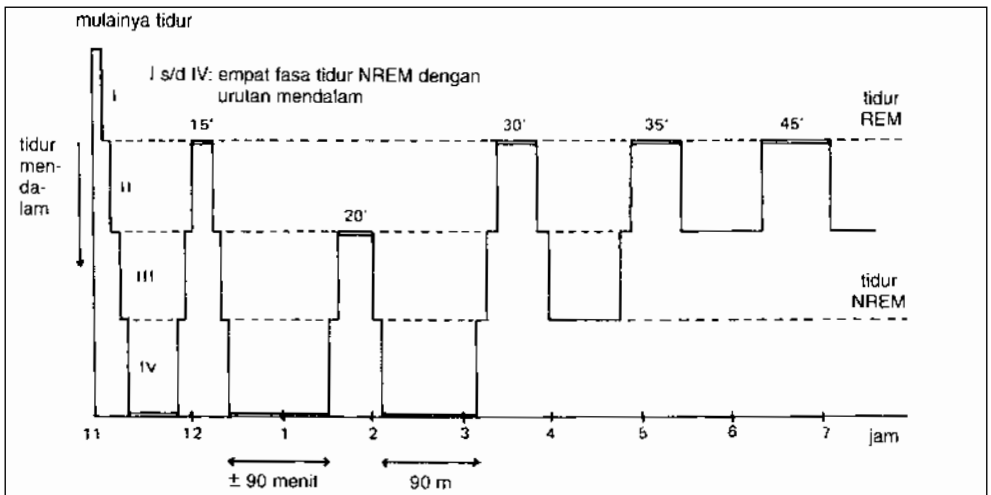
Bayi yang baru lahir memerlukan tidur 16 jam, *orang dewasa* lebih kurang 8 jam, sedangkan *di atas usia 50 tahun* rata-rata 6 jam sudah cukup. Tidur-REM pada bayi merupakan 50% dari tidur seluruhnya dan menurun sampai 20-25% pada usia 6 tahun, yang selanjutnya kurang lebih konstan untuk seumur hidup.

Bila tidur-REM dirintangi dan menjadi lebih singkat, misalnya akibat obat tidur, pasien akan mengalaminya sebagai tidur tidak nyenyak dan merasa tidak segar-sehat. Hal ini akhirnya dapat menimbulkan gangguan psikis dan gangguan kesehatan.

Pelepasan hormon sewaktu tidur

Hormon pertumbuhan (*growth hormone, GH*) penting sekali bagi pertumbuhan tubuh, sintesis protein dan stimulasi resorpsi asam amino oleh jaringan. Ternyata bahwa sekresi GH terutama terjadi sewaktu tidur, yaitu pada fase 3 dan 4 dari SWS dan sewaktu tidur-REM. Sebaliknya, banyak *hormon katabol* yang menstimulasi proses perombakan dalam tubuh - justru dibentuk terutama pada siang hari, a.l. **adrenalin**, **noradrenalin** dan **kortikosteroida**. Telah dibuktikan bahwa perasaan takut, ketegangan dan kegelisahan memperbesar sekresi hormon katabol ini, sehingga metabolisme tubuh juga ditingkatkan. **Fase non-REM** memegang peranan penting dalam pertumbuhan dan restorasi jaringan tubuh, sedangkan **fase REM** berkaitan dengan kegiatan restorasi jaringan otak.

Obat tidur pada umumnya menekan fase 3 dan 4 dari SWS serta tidur-REM, sehingga sekresi GH menurun. Walaupun pada penggunaan kronis, penekanan tidur-REM bersifat sementara, tetapi bila terapi dihentikan akan terjadi *REM-rebound* sebagai kompensasi. Senyawa **benzodiazepin** ternyata hanya menekan fase 4 dari SWS tanpa mengganggu sekresi GH dan proses rehabilitasi, sedangkan tidur-REM juga praktis tidak diganggu.



Gambar 24-1: EEG tidur dengan fase tidur-REM dan non-REM

2. Insomnia

Insomnia atau **sukar tidur** dapat diakibatkan oleh banyak gangguan fisik, misalnya batuk, rasa nyeri (rematik, keseleo, encok), migrain, *restless legs*, dan sebagainya) atau sesak napas (asma, bronkitis). Insomnia juga dapat disebabkan oleh penggunaan alkohol berlebihan dan terutama kafein yang terdapat dalam kopi, teh, coklat dan minuman kola. Juga beberapa jenis obat bisa mengganggu fisiologi tidur, mis. analgetika (yang mengandung kafein), anoreksiansia, glukokortikoida, agonis dopamin, beta-blocker dan beberapa obat psikotropik (fluoksetin, risperidon, sindrom penarikan benzodiazepin).

Sepertiga dari orang dewasa mengalami peristiwa insomnia. Gangguan tidur ini dapat lebih diperinci lagi sebagai berikut.

- *insomnia awal* (kesulitan masuk tidur) disebabkan a.l. oleh faktor-faktor kejiwaan seperti emosi, kecemasan, ketegangan dan depresi;
- *insomnia menengah* (terjaga di tengah malam) timbul pada peristiwa-peristiwa medik seperti penghentian pemapasan sementara selama tidur (*sleepapnoe*) dan gangguan prostat (*nocturia*);
- *insomnia terlambat* (late insomnia) terbanyak di waktu subuh, disebabkan a.l. oleh depresi dan malnutrisi (*anoreksia nervosa*).

Penanganan

Tindakan umum. Di samping meniadakan faktor-faktor penyebab insomnia tersebut di atas, juga perlu diperbaiki cara hidup yang keliru, misalnya melakukan kegiatan psikis yang melelahkan sebelum tidur. Dianjurkan pula untuk melakukan gerak badan secara teratur, jangan merokok dan minum kopi atau alkohol pada malam hari, karena dapat mengganggu pola tidur. Obat-obat tertentu, kualitas kasur dan bantal yang buruk, ruangan yang berisik, cahaya yang terang-benderang, ventilasi yang jelek serta suhu kamar yang tidak nyaman juga dapat menyulitkan tidur. Gerak jalan, melakukan kegiatan yang rileks, masuk tidur secara rutin pada waktu tertentu, mandi air panas, minum segelas susu hangat dengan *cereal*

sebelum tidur, ternyata dapat mempermudah dan memperdalam tidur yang normal.

Di samping itu, pasien dianjurkan *mengembangkan kebiasaan tidur yang tetap* dengan a.l. waktu tidur yang tertentu setiap malam. Perlu juga menghilangkan kekhawatiran pasien tertentu yang hanya mampu tidur 4-6 jam sehari. Mereka perlu diyakinkan bahwa hal ini sama sekali tidak merugikan kesehatan. Lagi pula kebutuhan tidur setiap orang bervariasi sesuai dengan "*lonceng biologi*" individualnya. Lansia pada umumnya membutuhkan waktu tidur $\pm 4-5$ jam dalam semalam, tetapi hal ini sangat individuil.

Pengobatan. Dalam usaha mengatasi insomnia, pertama-tama penyebab utamanya di-tanggulangi dengan obat yang layak serta tepat dan bukan ditangani dengan obat tidur. Misalnya dengan obat batuk, analgetika (obat rema atau encok), relaksans otot, vasodilator, antidepresiva atau tranquillizer.

Obat tidur baru digunakan bila semua tindakan itu tidak berhasil dan sebaiknya hanya secara insidental atau untuk waktu singkat selama maks. 2 minggu. Lazimnya diberikan suatu **benzodiazepin** dengan masa paruh singkat dan dengan dosis serendah mungkin. Obat tidur juga dapat dibenarkan penggunaannya pada insomnia yang selewat, misalnya pada keadaan stres ringan, seperti perubahan status pekerjaan, meninggalnya anggota keluarga dan bila perlu juga pada jet-lag. Penggunaannya hendaknya dibatasi sampai 1-3 malam dan *tidak lebih lama dari 1-2 minggu* untuk memperkecil *risiko toleransi dan ketergantungan*. Pemberian obat secara bertahap dihentikan setelah pasien dapat tidur kembali dengan nyenyak. Sering kali penggunaan yang intermitten (tidak lebih sering dari tiap malam ketiga) sudah mencukupi.

Akhir tahun 1980-an telah dipasarkan obat tidur non-benzodiazepin (*zopiclon, zolpidem*) yang juga bekerja terhadap reseptor benzodiazepin, tetapi diperkirakan *tidak menimbulkan toleransi dan ketagihan*.

Beberapa jenis antihistamin (mis. prometazin) dan obat anti-depresif (mis. amitriptilin, imipramin, trazodon) *tidak mengakibatkan ketagihan* dan dalam dosis rendah dapat

digunakan sebagai obat tidur yang juga dapat memperpanjang SWS.

Sekarang ini pilihan pertama adalah obat tidur dengan efek singkat seperti temazepam, zolpidem, lormetazepam dan zopiklon dalam dosis rendah.

Kadang kala pemberian suatu *plasebo* ("obat-tipu") berguna untuk menidurkan pasien insomnia.

Plasebo didefinisikan sebagai suatu obat tanpa daya kerja farmakologi dan diberikan untuk menyenangkan pasien. Dalam hal demikian plasebo seolah-olah berfungsi sebagai vehiculum (pembawa) efek psikoterapi.

3. Hipnotika-sedativa

Kriteria. Pada penilaian kualitatif dari obat tidur, perlu diperhatikan *faktor-faktor kinetik* berikut ini:

- a. lamanya bekerja obat dan berapa lama tertinggalnya di dalam tubuh (masa paruh), yang berkaitan erat dengan butir b.
- b. pengaruhnya pada kegiatan keesokan harinya
- c. kecepatan mulai bekerjanya
- d. bahaya timbulnya ketergantungan (ketagihan)
- e. efek "rebound" insomnia bila pemberian obat dihentikan dengan mendadak
- f. pengaruhnya terhadap kualitas tidur
- g. interaksi dengan obat-obat lain
- h. toksisitas, terutama pada dosis berlebihan («*suicide-proofness*»)

Pilihan obat tidur

Hipnotikum yang ideal sebetulnya tidak ada, tetapi obat-obat yang paling layak digunakan adalah suatu obat dari kelompok **benzodiazepin**. **Prometazin** 50 mg sering kali efektif, lihat Bab 51, Antihistaminika.

Benzodiazepin hendaknya jangan diberikan pada anak-anak untuk periode panjang, karena dapat memengaruhi perkembangan psikisnya. Obat ini efektif untuk mempercepat tidur, memperpanjang waktu tidur dengan mengurangi frekuensi terbangun, serta memperbaiki kualitas (dalamnya) tidur. Di pihak lain, obat tersebut memiliki keberatan-keberatan yang paling ringan dibandingkan hipnotika lainnya (lihat di bawah).

Lansia. Pada umumnya lansia menggunakan relatif banyak obat tidur. Malam hari mereka sering dan mudah terbangun dan tidurnya lebih singkat, tetapi siang hari lebih sering terangguk-angguk. Kadangkala obat tidur menimbulkan **efek paradoks** pada mereka, yaitu bukan menjadi mengantuk tetapi menjadi gelisah dan tegang, lihat di bawah *Keberatan-keberatan*. Di samping ini, ada bahaya potensial, misalnya terjatuh dengan kemungkinan fraktur ketika turun dari pembaringan untuk (sering) buang air kecil bila di bawah pengaruh obat tidur pada malam hari.

Para lansia dianjurkan untuk lebih banyak bergerak yang lebih aman untuk mengatasi kesulitan tidur daripada minum obat-obat tidur yang dapat menyebabkan ketergantungan dan toleransi.

Efek samping umum

Industri obat telah menghasilkan ribuan jenis zat kimia dengan berbagai sifat kimiawi dan farmakologi yang mampu menekan SSP secara *tidak-spesifik* dan *reversibel*. Berhubung dengan efek sampingnya, hanya sebagian kecil dari obat-obat ini telah disalurkan sebagai obat tidur.

Efek samping umum hipnotika mirip dengan efek samping morfin, yaitu:

- a. **depresi pernapasan**, terutama pada dosis tinggi (hati-hati pada pasien asma!). Sifat ini paling ringan pada flurazepam dan benzodiazepin lainnya, demikian pula pada kloralhidrat dan paraldehidra.
- b. **tekanan darah menurun**, terutama oleh barbiturat
- c. **sembelit** pada penggunaan lama, terutama barbiturat
- d. **<hang-over>**, yaitu efek-sisa pada keesokan harinya berupa mual, perasaan ringan di kepala dan termangu-mangu. Hal ini disebabkan karena banyak hipnotika bekerja panjang (plasma- $t_{1/2}$ panjang), termasuk juga zat benzodiazepin dan barbiturat yang disebut short-acting (lihat di bawah). Kebanyakan obat tidur bersifat lipofil, mudah melarut dan berkumulasi di jaringan lemak.

Gejala abstinensi

Gejala penarikan (*withdrawal symptoms*) dapat berupa menghebatnya keluhan semula (insomnia, rasa takut), juga tangan gemetar, pusing, berkeringat, mual-muntah, anoreksia, debar-jantung, sesak napas dan gangguan penglihatan. Kadang kala gejalanya sangat menyedihkan, karena menyerupai perasaan takut yang semula diderita pasien. Gejala ini terutama timbul bila **obat dengan kerja-singkat** dihentikan dengan mendadak, misalnya *lormetazepam*, *zopiklon* dan *zolpidem* (*Stilnoct*). Begitupula pada **obat ultra-short acting** *midazolam*, *triazolam* dan *brotizolam* (*Lendormin*). Gejala abstinensi dapat ditangani dengan *propranolol* (3 dd 20 mg), tetapi sering kali hanya efektif untuk sebagian.

* **REM-rebound.** Kebanyakan hipnotika berkhasiat memperpanjang waktu tidur, tetapi *mempersingkat fase tidur-REM*, misalnya *barbiturat*, juga *meprobamat*, *alkohol*, *morfin* dan *antidepresiva*. Selain itu, zat-zat ini menghasilkan tidur dengan aktivitas listrik yang berlainan sekali dari EEG tidur normal. Bila penggunaan jangka panjang dihentikan, selain *gejala abstinensi* sering kali timbul gangguan pola tidur. Seolah-olah *sebagai kompensasi* dari kekurangan tidur REM selama terapi, fase tidur ini diperpanjang dengan gejala yang tidak nyaman. Tidur menjadi gelisah dan tidak tenang, timbul perasaan takut, tertekan dan sering kali dipenuhi dengan impian-impian buruk yang hebat. Efek ini sering kali keliru diinterpretasikan sebagai gejala semula pada saat terapi diberikan. Hipnotika yang paling sedikit atau **tidak memengaruhi tidur REM** adalah senyawa *benzodiazepin*, *zopiklon* dan *kloralhidrat*.

* **Efek paradoks** adalah efek yang berlainan sekali dengan yang diinginkan, yang sewaktu-waktu dapat terjadi pada anak-anak dan lansia. Gejalanya bisa berupa *night-mare*, *halusinasi*, *agitasi* dan *agresi*, yang agak sering timbul pada *nitrazepam* (selama minggu pertama), juga pada *flurazepam*.

Toleransi dan ketergantungan

Setelah digunakan selama ± 2 minggu, sering kali hipnotika **tidak efektif lagi** mengenai

kecepatan menidurkannya, karena terjadinya **toleransi** dan **ketergantungan**. Sifat ini sama dengan obat narkotika, walaupun tidak begitu hebat. Akibatnya adalah diperlukan dosis yang lebih besar untuk mencapai efek yang sama. Pengecualian adalah *benzodiazepin* yang tidak kehilangan efektivitasnya setelah penggunaan beberapa minggu. Namun dalam praktiknya, sesudah 4-8 minggu sering kali obat tidak bekerja lagi dan jika dihentikan dapat menimbulkan *gejala penarikan*, lihat di bawah.

Ketergantungan (*dependence*) didefinisikan oleh WHO sebagai "desakan batin menggunakan suatu obat untuk mencapai efek psikis atau karena terjadi efek tidak nyaman bila obat tidak diminum lagi". Dapat pula dibedakan *ketergantungan fisik* dan *ketergantungan psikis*.

a. **Ketergantungan fisik.** Bila penggunaan (lama) obat dihentikan, biasanya timbul **gejala abstinensi**, misalnya kambuhnya keluhan semula tetapi dengan lebih hebat (*rebound insomnia*, *nightmares*, dan lain-lain). Tubuh seolah-olah memprotes dengan jelas terhadap penghentian. Gejala-gejala ini dapat dihindari dengan mengurangi dosis obat secara berangsur dan umumnya akan hilang setelah beberapa hari.

Efek ini mungkin disebabkan oleh kekurangan zat-zat endogen (misalnya *endorfin* dan zat-zat yang mirip benzodiazepin) untuk menempati reseptor bagi zat ini di otak. Pada ketergantungan kronis, diperkirakan obat berfungsi memenuhi kekurangan akan zat endogen tersebut.

b. **Ketergantungan psikis.** Lazimnya gejala tersebut di atas disertai gejala psikis, seperti perasaan takut dan gelisah, depresi atau reaksi psikotis. Untuk melawan perasaan buruk itu, pasien terdorong oleh keinginan untuk mempertahankan perasaan nyaman yang diberikan oleh obat.

* **Ketagihan** (*adiksi*) adalah bentuk ketergantungan, pada mana pasien merasa tidak nyaman tanpa zat-zat tertentu yang memiliki *kegiatan psikis*, dapat menimbulkan *euforia* (keadaan gembira berlebihan) dan dapat *mela-*

wan perasaan tidak nyaman. Zat-zat yang dapat mengakibatkan adiksi adalah a.l. kafein, nikotin, alkohol, marihuana, amfetamin, kokain, morfin, heroin, LSD dan XTC. Lihat selanjutnya Bab 23, Drugs.

Dalam daftar di bawah ini, sifat-sifat terpenting dari hipnotika dibandingkan satu dengan yang lain.

Interaksi

Pada umumnya, **alkohol** memperkuat efek hipnotika, tranquillizer dan psikofarmaka lainnya. Efek **antikoagulansia** diperkuat oleh obat tidur berdasarkan penggeseran dari tempat-tempat ikatannya pada protein darah, kecuali senyawa barbiturat yang justru memperlambat khasiatnya karena induksi enzim. Senyawa **benzodiazepin** tidak memengaruhi efek antikoagulansia.

Barbiturat memperlambat khasiat *kortikosteroid*, *tetrasiklin*, *antidepresiva trisiklis* dan *kinidin*, juga berdasarkan dipercepatnya perombakan enzimatis.

Kloralhidrat tidak dapat dikombinasi dengan *furosemida*, karena akan terjadi vasodilatasi atau konstiksi.

Sticker peringatan

Selama pengobatan dengan hipnotika-sedativa, pasien sebaiknya jangan mengemudikan kendaraan bermotor atau menjalankan mesin, sama halnya bila menggunakan tran-

quillizer dan obat-obat lain dengan sifat sedatif, seperti psikofarmaka dan antihistaminika. Sebabnya adalah karena obat-obat ini dapat membuat termangu-mangu serta mengurangi kecepatan reaksi (refleks) maupun daya perkiraan. Di Belanda, pemberian obat-obat demikian oleh apotik harus disertai sticker kuning dengan peringatan: "*Obat ini dapat mengurangi keterampilan mengemudi kendaraan*".

Penggolongan hipnotika-sedativa

Hipnotika dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu *senyawa barbiturat* dan *benzodiazepin*, *obat-obat lainnya* dan *obat kuno*.

a. Barbiturat: *fenobarbital*, *butobarbital*, *siklobarb* dan lain-lain. Penggunaannya sebagai sedativa-hipnotika kini praktis sudah ditinggalkan berhubung tersedianya senyawa benzodiazepin yang jauh lebih aman. Dewasa ini hanya beberapa barbiturat masih digunakan untuk indikasi tertentu, misalnya **fenobarb** dan **mefobarb** sebagai anti-epileptika dan **pentotal** sebagai anestetikum.

b. Benzodiazepin: *temazepam*, *nitrazepam*, *flurazepam*, *flunitrazepam*, *triazolam*, *estazolam* dan *midazolam*. Obat-obat ini pada umumnya kini dianggap sebagai **obat tidur pilihan pertama** karena toksisitas dan efek sampingnya yang relatif paling ringan. Obat ini juga menimbulkan lebih sedikit interaksi dengan obat lain, lebih ringan menekan pernapasan dan

| | barbiturat | nitrazepam | triazolam | flurazepam | kloralhidrat + turunan | metaqualon + turunan | glutetimida + turunan |
|-----------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| Efektivitas pada | | | | | | | |
| Hari-hari pertama | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Setelah 2 minggu | - | +++ | +++ | +++ | - | - | - |
| Perintangan REM | +++ | + | + | - | + | ++ | +++ |
| REM re-bound | +++ | + | + | - | + | ++ | +++ |
| Toleransi | +++ | + | + | + | + | +++ | +++ |
| Ketergantungan | +++ | + | + | + | ++ | ++ | +++ |
| Bahaya bunuh diri | +++ | - | - | - | ++ | +++ | +++ |
| Bahaya interaksi dengan obat lain | +++ | - | - | - | + | +++ | +++ |

Tabel 24-1: Sifat-sifat terpenting hipnotika

kecenderungan penyalahgunaan yang lebih sedikit.

Sejumlah benzodiazepin lain khusus digunakan sebagai **tranquillizer**, yakni *klordiazepoksid*, *klorazepat* (*Tranxene*), *bromazepam* (*Lexotan*), *diazepam*, *lorazepam*, *prazepam*, *medazepam*, *oksazepam* dan *oksazolam* (*Serenal*).

c. Lain-lain: *Morfin* juga berkhasiat hipnotik kuat, tetapi terlalu berbahaya untuk digunakan sebagai obat tidur, begitu pula *alkohol*. *Meprobamat*, *opipramol*, *buspiron* (*Buspar*) dan *zopiklon* (*Imovane*) digunakan sebagai **tranquillizer**. **Kloralhidrat** termasuk obat tidur yang paling tua dan kadangkala masih digunakan dalam pediatri dan geriatri untuk jangka waktu singkat.

d. Obat-obat kuno: *senyawa brom K/Na/NH₄Br* serta turunan-turunan urea *karbromal* dan *bromisoval*. Obat-obat ini hanya berkhasiat hipnotik lemah dan dahulu hanya digunakan sebagai obat pereda (*Sol. Charcot*). Bahaya kumulasi dan toksisitasnya besar (*bromisme*), sehingga tidak digunakan lagi dalam terapi modern. Lihat Obat-obat Penting, Edisi 4, halaman 266.

* **Meprobamat** (**Deparon*) adalah tranquillizer pertama (1955) yang dahulu sering digunakan. Namun karena efek sampingnya banyak dan agak sering terjadi *tentamen suicidi* (*percobaan bunuh diri*) dan intoksikasi, kini obat ini tidak dianjurkan lagi bagi pasien baru.

* **Opipramol** (*Insidon*) adalah senyawa trikslik seperti antidepresivum *amitriptilin* (1962), tetapi tidak menghambat reuptake serotonin. *Opipramol* *berkhasiat hipnotik* dan *anksiolitik lemah* yang mulai kerjanya lambat, sehingga dianjurkan sebagai obat tambahan pada keadaan ketegangan dengan perasaan takut. Berhubung ratio efektivitas dan efek sampingnya relatif lebih buruk, kini penggunaannya sudah berkurang.

Mekanisme kerja

Di tahun 1977 ditemukan *reseptor benzodiazepin spesifik* di permukaan membran neuron,

terutama di kulit otak dan lebih sedikit di otak kecil dan sistem limbis. *Barbiturat* dan *benzodiazepin* pada dosis terapi terutama bekerja dengan jalan pengikatan pada reseptor tersebut. Efeknya adalah potensiasi **penghambatan neurotransmisi oleh GABA** (*gamma-aminobutyric acid*) di sinaps semua saraf otak dan **blokada pelepasan muatan listrik**. GABA adalah salah satu **neurotransmitter-inhibisi** otak, yang juga berperan pada timbulnya serangan epilepsi, lihat Bab 27, Anti-epileptika.

Neurodepresi oleh *benzodiazepin* bersifat *self-limiting*, karena tergantung pada pelepasan GABA endogen. Sebaliknya, pada dosis lebih besar, *barbiturat* berefek meniru efek inhibisi dari GABA dan dengan demikian dapat mengakibatkan depresi SSP kuat. Perbedaan ini bertanggungjawab atas keamanan benzodiazepin pada overdosis. Lagipula efek barbiturat lebih umum, yaitu merintangi proses-proses lain di otak hingga lebih cepat menyebabkan penurunan kesadaran.

Meprobamat, *senyawa alkohol*, *aldehida* dan sedativa lainnya tidak bekerja melalui pendudukan reseptor spesifik, tetapi langsung terhadap membran sel.

*Peristiwa talidomid (Softenon)

Pada awal tahun 1960-an timbul kehebohan besar yang diakibatkan oleh suatu obat tidur baru (akhir 1950), yaitu **talidomid**. Obat tidur ini yang semula dianggap tidak toksik, digunakan oleh ribuan wanita dari lebih dari 40 negara pada permulaan masa kehamilannya terhadap morning sickness dan sebagai obat penenang. Namun ternyata obat ini yang terburu-buru dipasarkan tanpa testing yang adekuat, **bersifat teratogen** (*Yun. teratos = monster; genesis = produksi*) akibat **khasiat anti-angiogenesis**, yaitu merintangi pembentukan pembuluh baru (*Yun. angio = pembuluh*). Akibatnya adalah lahirnya di seluruh dunia 8000 sampai 12000 bayi cacat, terutama pada tangan dan kaki, yang disebut *phocomelia* atau *seal extremities* (kaki tangan singa laut).

Di Amerika obat ini dihindari penyalurannya berkat tindakan ketat dari F.O. Kelsey, pejabat FDA.

Peristiwa tragik ini memberikan pelajaran betapa kita harus berhati-hati dalam penggunaan obat-obat (paten) baru, walaupun pihak pabrik menyatakan obatnya „tidak toksik“ dan aman. Dengan S.K. Menteri Kesehatan R.I. No. 682/Ph/63/b per 1 Januari 1963 obat-obat yang mengandung *talidomid*, *meklizin* (*Travel-on*, *Postafene*) dan *fenmetrazin* (*Preludin*) dilarang penggunaannya di seluruh wilayah Indonesia. Obat-obat yang mengandung *siklizin* dan *buklizin* (S.K. Men. Kes. R.I. No. 4890/Dir.Jen/SK/68) juga telah dilarang. Namun di banyak negara lain, termasuk Belanda, siklizin dan meklizin dianggap aman dan masih tetap digunakan.

Sejak tahun 1990-an talidomid telah tersedia lagi tetapi untuk indikasi lain, yaitu gangguan kulit tertentu berkat *khasiat immunosupresif* dan *antiradangnyanya*, antara lain pada reaksi lepra, sindroma dari Behcet dan penyakit auto-imun S.L.E., lihat juga Bab 10. Obat-obat lepra.

1. BARBITURAT

Barbiturat sejak lama digunakan sebagai hipnotika dan sedativa, tetapi penggunaannya sejak tahun 1980-an telah sangat menurun karena tersedianya obat-obat dari kelompok benzodiazepin yang lebih aman. Yang merupakan pengecualian adalah *fenobarbital*, yang memiliki sifat antikonvulsif dan *tiopental*, yang masih banyak digunakan sebagai anestetikum i.v.

Dosis sedativa-hipnotika. Barbiturat digunakan sebagai obat pereda untuk siang hari dalam dosis yang lebih rendah dari dosisnya sebagai obat tidur, yakni $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{6}$ kalinya. Misalnya fenobarbital dalam dosis 15-30 mg bekerja sebagai sedativum dan 100 mg atau lebih sebagai obat tidur.

Keberatan. Faktor-faktor yang membatasi penggunaan barbiturat dan menyebabkan penggunaannya terdesak oleh benzodiazepin, adalah:

- *toleransi* dan *ketergantungan* yang cepat timbul; bila penggunaan dilanjutkan untuk jangka waktu panjang, sifat toleransinya diperkuat oleh *induksi-enzim*

- *stadium REM* (dengan mimpi) dipersingkat, yang berefek pasien mengalami tidur kurang nyaman
- *efek paradoks* dapat terjadi dengan dosis rendah pada keadaan nyeri; yaitu justru eksitasi dan kegelisahan
- *overdosis barbiturat* menimbulkan depresi sentral, dengan penghambatan pernapasan yang berbahaya, koma dan kematian.

Interaksi. Akibat induksi-enzim barbiturat juga mempercepat perombakan obat-obat lain, yang metabolisasinya berlangsung oleh sistem enzim yang sama, misalnya *derivat kumarin*, *antikonseptiva oral* dan *siklosporin*. Sebaliknya, efek barbiturat diperkuat oleh *asam valproat*, lihat Bab 27. Antiepileptika.

Selanjutnya dapat dibaca Obat-obat Penting, Edisi ke-4, p 254-7.

2. BENZODIAZEPIN

Pada hakikatnya, semua senyawa benzodiazepin memiliki empat daya kerja tersebut di atas, yaitu *khasiat ansiolitik*, *sedatif-hipnotik*, *antikonvulsif* dan *relaksasi otot*. Setiap efek ini dapat berbeda-beda kekuatannya pada setiap derivat, yang juga memperlihatkan perbedaan jelas mengenai kecepatan resorpsi dan eliminasinya.

Penggunaan. Pada umumnya benzodiazepin menimbulkan hasrat tidur bila diberikan dalam dosis tinggi pada malam hari dan memberikan efek menenangkan (sedasi) dan mengurangi kecemasan pada pemberian dalam dosis rendah pada siang hari. Empat jenis daya kerja benzodiazepin berdasarkan pengaruh GABA pada SSP.

Zat-zat yang bersifat sedatif-hipnotik relatif lebih kuat dibandingkan sifat-sifat lainnya, digunakan terutama sebagai *obat tidur*. Sebaliknya, zat-zat yang sifat ansiolitiknya menonjol lebih cocok digunakan sebagai *tranquillizer* pada keadaan takut dan tegang. Penggunaan lainnya adalah sebagai *spasmolitikum* (zat pelepas kejang), misalnya pada tetanus (khususnya **klonazepam** dan **diasepam**) dan sebagai *premedikasi* sebelum pembedahan (khususnya **midazolam**), di mana sifat amnesianya bermanfaat sekali (lihat Efek

samping), karena pasien tidak mengingat lagi kesan-kesan mencemaskan sewaktu pembedahan. Beberapa zat dengan efek antikonvulsif kuat digunakan pada epilepsi, khususnya *klonazepam*, juga *diazepam* dan *nitrazepam*. Benzodiazepin juga bermanfaat pada pengobatan alkoholisme yaitu terhadap gejala abstinensi.

Keuntungan obat-obat ini dibandingkan dengan barbital dan obat tidur lainnya adalah tidak atau hampir tidak merintangai tidur-REM. Dahulu obat ini diperkirakan tidak menimbulkan toleransi, tetapi ternyata bahwa efek hipnotiknya semakin berkurang setelah pemakaian 1-2 minggu, seperti kecepatan menidurkan, juga panjang dan dalamnya tidur berkurang. Lagi pula toksisitasnya rendah sekali (dosis letal sangat tinggi), hingga sukar sekali disalahgunakan untuk bunuh diri. Namun jika digunakan terus-menerus untuk jangka waktu lama (lebih dari 2-4 minggu) dapat pula mengakibatkan ketergantungan fisik dan psikis, bahkan adiksi. Oleh karena itu, di beberapa negara, termasuk Belanda, semua senyawa benzodiazepin dimasukkan ke dalam Undang-undang Narkotik (*Opium Wet*).

Namun demikian **benzodiazepin** bila digunakan untuk hanya beberapa minggu, oleh banyak ahli dianggap sebagai obat tidur yang relatif aman dan merupakan **hipnotika pilihan pertama**.

Farmakokinetik. Berkat sifat lipofilnya, resorpsi di usus berlangsung baik (80-90%) dan cepat, sedangkan kadar maksimal dalam plasma tercapai dalam waktu 1/2 - 2 jam. *Klordiazepoksida*, *oksazepam* dan *lorazepam* bersifat kurang lipofil, sehingga baru mencapai puncaknya dalam plasma setelah 1-4 jam. Distribusi dalam tubuh juga baik, terutama di otak, hati, otot jantung dan lemak. PP tinggi (80-90%) dan beberapa di antaranya mengalami siklus enterohepatik, misalnya *diazepam*, *nitrazepam* dan *bromazepam*. Resorpsi melalui suppositoria agak lambat, misalnya baru setelah 2 jam (oral $\pm 1/2$ jam). Tetapi bila diberikan sebagai larutan dalam bentuk rektiole khusus (*rektiole*), penyerapannya cepat sekali, yaitu ± 10 menit. Oleh karena itu rektiole banyak digunakan untuk keadaan

darurat, misalnya pada kejang anak (*stuiip, fever seizures*), lihat Bab 27. Antiepileptika.

Penggolongan benzodiazepin

Berdasarkan kecepatan metabolismenya dapat dibedakan tiga kelompok, yaitu zat-zat *long-acting*, *short-acting* dan *ultra short-acting*.

a. Zat long-acting: a.l. *klordiazepoksida*, *diazepam*, *nitrazepam* dan *flurazepam*, dengan $t_{1/2}$ masing-masing 5-30 (-200), 20-54 (42-120), 18-34 dan (47-100) jam (dalam kurung adalah $t_{1/2}$ dari metabolit-metabolit aktifnya). Obat-obat ini dirombak a.l. dengan jalan demetilasi dan hidroksilasi menjadi metabolit aktif *desmetildiazepam* dan *hidroksidiazepam*. Kedua metabolit kemudian dirombak lagi menjadi *oksazepam* yang akhirnya dikonyugasi dan menghasilkan *glukuronida* tak aktif. Zat ini mudah melarut dan diekskresi lewat urin. Lihat Gambar Skema biotransformasi benzodiazepin.

Diazepam memiliki plasma- $t_{1/2}$ dari 20-54 jam, sedangkan $t_{1/2}$ derivat desmetilnya sampai 120 jam, sehingga efeknya sangat diperpanjang. Oleh karena itu zat ini lebih layak digunakan sebagai obat ansiolitik daripada sebagai obat tidur. Pertimbangan ini juga berlaku bagi **klordiazepoksida**. Ternyata bahwa pada umumnya semua derivat desmetil khusus bersifat ansiolitik, walaupun pada zat induknya khasiat sedatif-hipnotik yang berkuasa. Bahaya kumulasi juga sangat diperbesar olehnya.

* **Nitrazepam** (*Mogadon*) dan **flurazepam** (*Dal madorm*), meskipun masa paruhnya panjang, lama kerjanya hanya 6-8 jam. Flurazepam lebih sering menimbulkan hang-over.

* **Flunitrazepam** (*Rohypnol*), lama kerjanya juga hanya ± 8 jam. Hal ini dapat dijelaskan oleh distribusinya yang berlangsung pesat sekali, sedangkan pada penggunaan berturut-turut hanya berkumulasi secara tidak berarti. Namun obat ini tidak dianjurkan berhubung risiko besar akan penyalahgunaan sebagai 'drug', serta efek psikiatris dan intoksikasi hebat pada overdosis.

b. Zat short-acting: *oksazepam* ($t_{1/2}$: 5-15 jam), *lorazepam* (12-16), *lormetazepam* (10), *temaze-*

Efek samping

Pada permulaan terapi dapat terjadi efek samping, tetapi biasanya hilang dengan sendirinya setelah beberapa waktu.

Yang sering terjadi adalah *rasa kantuk*, *ataksia*, *letih-lesu* dan *reaksi psikis* (pikiran kacau, daya reaksi diperlambat). Efek samping lainnya adalah pusing-pusing dan nyeri kepala, mulut kering, rasa pahit di mulut, gangguan lambung-usus dan penglihatan berganda karena otot mata mengendur. Pusing dan kelemahan otot dapat menyebabkan jalan kurang stabil, terjatuh dan patah tulang, khususnya pada lansia. Adakalanya berat badan bertambah karena meningkatnya selera makan, juga hilangnya libido.

Efek samping penting lainnya berupa:

a. *hangover* sebagai akibat sisa-sisa metabolit di dalam darah dengan kerja panjang, yang diperkuat oleh kumulasi pada penggunaan yang berulang. Gejalanya adalah termangu-mangu dan berkurangnya daya konsentrasi, daya reaksi, kewaspadaan serta koordinasi antara mata dan tangan, terutama pada lansia. Pengemudi kendaraan bermotor yang menggunakan benzodiazepin mempunyai risiko 5 kali lebih besar untuk mengalami kecelakaan.

b. *amnesia anterograde* adalah hilangnya ingatan (sementara) pada hal-hal yang terjadi setelah menderita penyakit penyebab amnesia, khusus pada lansia, serta berkurangnya fungsi belajar dan daya memahami sesuatu. *Obat long-acting* seperti *diazepam* dan *flunitrazepam*, lebih sering menimbulkan efek ini daripada derivatnya dengan kerja singkat, kecuali *triazolam*, *midazolam* dan *lorazepam*, yang juga dapat meng-akibatkannya!

c. *gejala paradoks*al adakala dapat terjadi pada anak-anak serta lansia dan dapat berupa eksitasi, gelisah, marah-marah, mudah terangsang dan kejang-kejang. Kadangkala timbul pada *nitrazepam* dan *flurazepam*.

d. *toleransi dan ketergantungan*. Pada umumnya benzodiazepin kurang menimbulkan

kan induksi-enzim, meskipun demikian *toleransi* untuk efek hipnotis sudah timbul setelah 1-2 minggu. Toleransi untuk efek ansiolitiknya mungkin baru terjadi setelah beberapa bulan dan bersifat lebih ringan.

e. *sindrom abstinensi* (*gejala penarikan*). Pada penggunaan benzodiazepin diperkirakan produksi endogen dari zat-zat yang mirip benzodiazepin - yang biasanya menempati reseptor-reseptor di otak - akan tertekan, seperti yang terjadi pada penggunaan hormon. Bila penggunaannya *dihentikan dengan mendadak*, maka produksi endogen tidak dapat memenuhi dengan sekaligus kekurangan yang terjadi sampai tingkat semula. Pada derivat short-acting, kadar plasma menurun lebih cepat dibandingkan senyawa efek-panjang, yang metabolit aktifnya masih bersirkulasi selama 3-5 hari. Akibatnya adalah timbul efek penarikan ("*withdrawal effects*") 1-5 hari setelah penghentian obat, tergantung pada besarnya dosis dan jangka waktu penggunaan. Inilah sebabnya mengapa efek abstinensi lebih mudah timbul pada obat-obat short-acting.

Gejala abstinensi berupa keluhan yang mirip sebelum obat diberikan, tetapi bersifat lebih kuat, misalnya sukar tidur dengan bermimpi buruk ("*nightmares*"), perasaan takut, cemas dan ketegangan yang hebat, sedangkan tidur-REM dapat meningkat. Di samping "*rebound insomnia*" ini dapat terjadi gejala somatis ringan selewat, misalnya berkeringat, gemetar dan jantung berdebar. Karena efek inilah pasien cenderung meneruskan medikasi tanpa bisa menghentikannya, sehingga timbul ketergantungan. Ada beberapa indikasi bahwa gejala abstinensi bersifat lebih hebat pada *triazolam*, *midazolam*, *lorazepam* dan *flunitrazepam*.

Kehamilan dan laktasi

Penggunaan kronis selama kehamilan dapat menimbulkan sindroma "*floppy infant*" yang bergejala hipotonia, hipothermia dan gangguan pernapasan, juga ketergantungan fisik dan efek penarikan pada neonatus. Oleh karena itu, obat ini *jangan diberikan secara kontinu*, melainkan dengan selang-seling dan

sebaiknya dipilih obat dengan masa paruh singkat, bersifat lipofil ringan dan tanpa metabolit aktif, misalnya *oksazepam*. Begitu pula agar dihindarkan selama laktasi, karena obat-obat lipofil kuat (*diazepam*) mencapai kadar tinggi dalam air susu ibu.

Interaksi. *Pil antihamil* dan *simetidin* merintangi enzim-enzim hati, sehingga perombakan *diazepam* dan derivat long-acting lainnya diperlambat dan efeknya berlangsung lebih lama. Sebaliknya karena induksi enzim, bio-transformasinya berjalan lebih cepat pada orang yang banyak merokok. *Diazepam* juga mengurangi atau meniadakan efek **disulfiram**, suatu obat anti-alkohol yang menghentikan perombakan alkohol pada tingkat asetaldehida. Zat-zat short-acting tanpa perombakan enzimatis tidak memperlihatkan interaksi tersebut.

Akhirnya semua benzodiazepin memperkuat efek barbiturat, alkohol, opiat dan zat-zat lain yang menekan SSP, sehingga penggunaan kombinasi dengan zat-zat demikian harus dilakukan dengan hati-hati.

Pilihan hipnotikum

Obat penidur. Pilihan utama adalah zat short-acting yang resorpsi dan mulai kerjanya cepat, antara 20 menit dan 1 jam, yaitu **estazolam**, **triazolam** dan **temazepam** (sebagai larutan dalam kapsul lunak). Obat medium-acting **nitrazepam**, **flurazepam**, **lorazepam** dan **lormetazepam** dapat digunakan untuk waktu singkat, maksimal 2 minggu. Pada keesokan harinya separuh dari kadar di dalam plasma sudah diekskresikan. Sisanya mencegah kemungkinan akan efek penarikan, tetapi kadarnya terlalu rendah untuk menimbulkan kumulasi dan hang-over.

Obat memperpanjang tidur. Untuk memperpanjang dan memperdalam masa tidur, tersedia **oksazepam** dan **lorazepam**. Obat-obat ini lebih lambat resorpsinya dan hanya cocok untuk memperpanjang masa tidur, tidak untuk mempercepatnya.

Penggunaan

Pentakaran. Lansia dan anak-anak adakalanya sangat peka terhadap dosis rendah sekali, sehingga *sebagai obat tidur* sebaiknya

dimulai dengan dosis serendah mungkin dan hendaknya untuk maksimal 2 minggu. Bila digunakan *sebagai tranquillizer*, sebaiknya **jangan diberikan 3 x sehari** berhubung sifat long-acting dari banyak obat. Pada umumnya 1 atau 2 x sehari sudah bisa memberikan efek baik dan maksimal untuk 1-2 bulan lamanya.

Penghentian. Untuk menurunkan risiko akan sindrom abstinensi, sebaiknya terapi jangan dihentikan mendadak setelah penggunaan lama, tetapi dengan mengurangi dosisnya sedikit demi sedikit selama 1-2 minggu. Bagi pasien baru dianjurkan agar benzodiazepin *sebagai obat tidur* jangan diberikan lebih lama dari 2 minggu, *sebagai tranquillizer* maksimal selama 8 minggu. Setelah masa-masa tersebut, sebaiknya pengobatan dilanjutkan *secara intermiten* (selang-seling) bila masih diperlukan.

Kontra-indikasi. Benzodiazepin tidak boleh diberikan pada pasien *myasthenia gravis* (MS, penyakit lemah otot). Walaupun (praktis) tidak mendepresi pernapasan, *pasien CARA* (asma, bronchitis dan sebagainya) hendaknya menggunakan obat-obat ini dengan hati-hati. Efek hang-over disebabkan oleh pembentukan metabolit dengan kerja panjang, sedangkan penggunaan yang berulang dapat menimbulkan efek kumulatif.

Di bawah ini diberikan beberapa data dari zat-zat benzodiazepin yang digunakan sebagai obat tidur.

MONOGRAFI

A. SENYAWA BENZODIAZEPIN

1. Nitrazepam: *Mogadon, Dumolid*

Senyawa nitro ini (1965) di samping berkhasiat hipnotik-sedatif, juga memiliki kerja *antikonvulsif* (anti-kejang) dan meredakan otot (*relaksans*) yang baik, sehingga berguna sebagai obat epilepsi, lihat Bab 27.

Nitrazepam menyebabkan perintangan tidur-REM dan REM-rebound yang ringan, sedangkan efektivitasnya agak berkurang setelah digunakan beberapa minggu. Pada penggunaan lama dapat terjadi kumulasi dengan efek sisa (*hang-over*) dan efek sam-

Tabel 24-2: Beberapa data benzodiazepin yang digunakan sebagai hipnotika dan tranquillizer

| | spesialite | Plasma t½ | Metabolit aktif dan plasma t½nya | | Dosis (mg) |
|---------------|-------------------|--------------|-------------------------------------|--------|---------------|
| triazolam | Halcion | 3-4 jam | (metil) hidroksitr. | 8 jam | ¼ - 1 |
| estazolam | Esilgan | 3-4 | hidroksi-estaz | 8 | 1-2 |
| loprazolam | Dormonoco | 8 | - | - | 0,5-2 |
| midazolam | Dormicum | 2 | α hidrosi-m | 1 | 7,5-15 |
| oksazepam | Seresta | 10-14 | - | - | 10-30 |
| temazepam | Normison | 8 | oksazepam* | - | 10-30 |
| lorazepam | Ativan, Temesta | 12 | - | - | 1-2 |
| lormetazepam | Noctamid, Loramet | 12 | - | - | 1 |
| diazepam | Valium.. Diazepin | 20-40 | desmetildiazepam | 42-96 | 5-10 |
| nitrazepam | Mogadon. Sedatin | 25 | - | - | 5-10 |
| flunitrazepam | Rohypnol | 19 | amnioflunitr | 34 | |
| | | | desmetilflunitr. | 23 | 1-2 |
| flurazepam | Dalmane | 5 menit | Desalkilfluraz. | 47-100 | 15-30 |

ping sentral seperti gangguan koordinasi dan melantur, yang terutama sering kali terjadi pada orang-orang di atas 65 tahun. Pada beberapa pasien, *secara paradoksal* dapat terjadi ketegangan dan agresi. Tidur dapat timbul dalam waktu 30 menit, plasma- t½-nya panjang (30 - 40 jam), namun pada gangguan tidur efeknya hanya selama 6-8 jam. Pada dosis rendah (2,5-5 mg) dan penggunaan sesekali, zat ini tidak mengganggu kewaspadaan dan daya konsentrasi pada keesokan harinya. Untuk lansia dosis dari 2,5 mg sering kali sudah mencukupi.

Dosis: 2,5-10 mg setengah jam sebelum tidur, pada epilepsi dimulai dengan 1 dd 5 mg, lambat-laun dinaikkan sampai 10-30 mg sehari.

* **Flunitrazepam (Rohypnol)** adalah derivat fluor dan -metil yang **berkhasiat hipnotik sangat kuat** (1974), afinitasnya terhadap reseptor benzodiazepin hampir sekuat *lormetazepam*. Mulai kerjanya juga sama cepatnya, kurang dari 1/2 jam. Pada dosis biasa praktis tidak mengganggu tidur-REM dan tidak hilang efektivitasnya setelah digunakan beberapa minggu. Walaupun t½-nya panjang (16-35 jam), distribusi dan ekskresinya cepat sekali, sehingga kumulasi dapat diabaikan. Pada dosis lebih dari 2 mg sering kali timbul *amnesia anterograde*, yakni hilangnya ingatan mengenai hal-hal dan peristiwa yang terjadi setelah minum obat.

Senyawa ini sering kali disalahgunakan oleh pecandu narkotika (*drug addicts*) dan keracunan serius telah dilaporkan bila dikombinasi dengan alkohol atau obat psikotrop lainnya yang meningkatkan efek sedatifnya. *Dosis* sebagai obat tidur 1-2 mg 1/2 jam a.n.

2. Flurazepam: *Dalmadorm*

Derivat klor-fluor ini (1968) juga tidak memengaruhi tidur-REM dan masih aktif sesudah beberapa minggu. Plasma- t½-nya sangat singkat (1 jam), tetapi dari metabolit aktifnya sangat panjang, yaitu 40-100 jam. Oleh karena ini, risiko kumulasi dan efek hang-overnya besar sekali. Lama kerjanya 7-8 jam. Sebaliknya pada penghentian terapi jarang menimbulkan *rebound insomnia*. Sebaiknya jangan digunakan secara terus-menerus, tetapi secara intermiten. Karena efeknya yang panjang, sebaiknya jangan diberikan pada pasien non-ambulan atau lansia.

Dosis: 15-30 mg 1 jam sebelum tidur.

3. Triazolam: *Halcion*

Derivat triazolo ini (1978) mungkin memiliki daya hipnotik yang terkuat dari semua benzodiazepin dan kerjanya paling singkat (t½ 3-4 jam), dari metabolitnya lebih kurang 8 jam, tetapi aktivitasnya sangat lemah. Oleh karena itu tidak berkumulasi dan tidak menimbulkan efek-sisa, seperti menurunnya daya prestasi dan kewaspadaan. Terapi hendaknya dihentikan setelah penggunaan 2

minggu dan sebaiknya dosis diturunkan secara bertahap untuk menghindari efek rebound.

Dosis: 0,25-1 mg sebelum tidur.

* **Estazolam** (*Esilgan*) adalah juga derivat triazolo yang relatif lebih lemah khasiatnya, karena hilangnya atom klor dan gugusan metil. Sifat-sifat lainnya mirip triazolam. *Dosis:* 1-2 mg sebelum tidur.

* **Midazolam** (*Dormicum*) adalah derivat dengan gugusan triazolo diganti oleh gugusan oksimidazol (1982). Mulai kerjanya cepat, yaitu dalam 30 menit dan bertahan sampai 5-7 jam. Plasma- $t_{1/2}$ -nya sangat singkat, ± 2 jam, dari derivat aktifnya 60-80 menit. Zat ini berguna sebagai premedikasi pada operasi-THT kecil yang singkat berhubung timbulnya sedasi, anksiolysis dan amnesia anterograde yang menguntungkan.

Dosis: sebagai obat tidur 7,5-15 mg (maleat) a.n.; premedikasi anestesia lokal oral 25 mg 45 menit sebelumnya, i.m. 5 mg (klorida). Lihat selanjutnya Bab 25, Anestetika Umum.

* **Loprazolam** (*Dormonox*) adalah juga derivat imidazol (1983). Khasiat hipnotiknya kuat dengan afinitas besar untuk reseptor benzodiazepin di otak. Efeknya singkat ($t_{1/2}$ 7 jam), sehingga tidak berkumulasi dan kemungkinan timbulnya hang-over juga berkurang. *Dosis:* malam hari 1 mg (mesilat).

4. Oksazepam: *desmetilhidroksidiazepam, Seresta*

Metabolit diazepam ini (1964) bersifat agak poler (hidrofil), maka resorpsinya di usus agak lambat. Puncak plasma baru tercapai setelah 2-4 jam, sehingga tidak begitu cocok sebagai obat penidur. Senyawa ini banyak digunakan sebagai tranquillizer karena efek ansiolitiknya yang baik. Plasma- $t_{1/2}$ relatif singkat, rata-rata 10 jam, karena enzimatik tidak dirombak seperti derivat-derivat tersebut di atas. Risiko kumulasi dan hang-over hampir tidak ada, tetapi risiko efek reboundnya lebih besar, seperti pada zat-zat short-acting lainnya.

Dosis: malam hari 20-30 mg; sebagai tranquillizer 2-3 dd 10-50 mg.

* **Temazepam** (*metiloksazepam, Normison*) adalah turunan metil (1969), yang resorpsi dan mulai kerjanya cepat sekali (kurang dari 30 menit) bila diberikan sebagai larutan dalam kapsul lunak. Sebagai serbuk dalam kapsul keras (*Levanxol*), mulai kerjanya lebih lambat dan digunakan untuk efek ansiolitiknya.

Dosis: 10-30 mg sebelum tidur; sebagai tranquillizer 3 dd 5-10 mg. Dosis untuk lansia separuhnya.

* **Lorazepam** (*kloroksazepam, Ativan, Temesta*) lebih kuat daya kerjanya karena adanya atom klor yang meningkatkan afinitasnya untuk reseptor otak. Zat ini bersifat kurang lipofil, sehingga resorpsinya agak lambat dan kecepatan melintasi membran juga berkurang. Oleh karena itu mulai kerjanya baru setelah ± 1 jam. Khasiat ansiolitiknya setaraf dengan diazepam dan lebih kuat daripada benzodiazepin lainnya. Plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 14 jam.

Dosis: sebagai tranquillizer 2-3 dd 0,5-1 mg, sebagai obat tidur malam hari 1-2,5 mg a.n. Dosis untuk lansia separonya.

* **Lormetazepam** (*metil lorazepam, Loramet, Noctamid*) lebih kuat lagi aktivitasnya berkat masuknya gugusan metil pada posisi N_1 (1980). Zat ini juga lebih lipofil dengan resorpsi dan mulai kerja yang cepat sekali (kurang dari 30 menit). Pada dosis di atas 2,5 mg dapat timbul efek rebound. Plasma- $t_{1/2}$ ± 10 jam. *Dosis:* 1-2 mg $\frac{1}{2}$ jam sebelum tidur, lansia 0,5-1 mg.

* **Medazepam** (*Nobrium*) adalah derivat yang masa paruhnya singkat (± 2 jam) dengan banyak metabolit aktif, a.l. diazepam dan oksazepam (1968).

Dosis: 2-3 dd 5-10 mg

5. Klordiazepoksid: *Cetabrium, Librium, *Librax*

Khasiat ansiolitik benzodiazepin tertua ini (1961) tidak sekuat diazepam, kurang lebih setaraf dengan oksazepam. Tetapi khasiat sedatifnya lemah, hingga bahaya efek sisanya juga ringan. Zat ini termasuk tranquillizer yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Penggunaannya selain pada keadaan

takut dan tegang, juga pada keadaan eksitasi akut dan terhadap efek abstinensi alkohol.

Resorpsi di usus baik dan cepat dengan mencapai kadar darah maksimal setelah 1 jam. PP ±95%, plasma-t½ 5-30 jam. Dalam hati diubah menjadi metabolit *desmetil* dan *demoksepam* aktif dengan masa paruh panjang, sampai 200 jam.

Dosis: 3-4 dd 5-10 mg, pada kasus serius sampai 100 mg sehari.

B. OBAT LAINNYA

6. Kloralhidrat

Secara kimiawi zat ini (1869) adalah aldehida (*kloral*) yang di dalam tubuh terikat dengan air dan membentuk trikloretranol yang merupakan obat tidur sintetik pertama yang efektif, sesuai persamaan reaksi berikut:

Efektif bagi pasien yang gelisah, juga sebagai obat pereda pada penyakit saraf *hysteria*. Berhubung cepat terjadinya toleransi dan risiko akan ketergantungan fisik dan psikis (serupa barbital), obat ini hanya digunakan untuk waktu singkat (1-2 minggu). Penggunaannya kini sudah sangat berkurang.

Resorpsi di usus cepat, mulai kerjanya pesat dan bertahan agak singkat, ±5-6 jam. Dalam darah dan hati zat ini diubah oleh enzim *alkoholdehidrogenase* menjadi a.l. *trikloretranol* aktif. Metabolit ini berkhasiat hipnotik panjang (t½ 8 jam) dan akhirnya dirombak dalam hati dan ginjal menjadi triklorasetat inaktif dan diekskresi melalui ginjal sebagai glukuronida. [alkoholdehidrogenase adalah enzim yang memegang peranan pada perombakan alkohol menjadi asetaldehid].

Efek samping ringan, a.l. reaksi kulit alergi, ataksia dan eksitasi. Hampir tidak merintangti tidur-REM dan tidak menimbulkan REM-rebound, juga efek sisa pada keesokan harinya (*hang-over*) tidak parah. Keberatannya adalah sifat merangsangnya terhadap muko-

sa saluran cerna serta rasanya yang sangat buruk. Obat ini memperkuat efek antikoagulasi berdasarkan penggeseran ikatan proteinnya.

Dosis: oral 0,25-1 g sebelum tidur sebagai larutan (zat padat bersifat terbang!), atau rektal dalam basis hidrofil (misalnya *Carbowax*). Sebagai sedativum 3 dd 250 mg. Hati-hati terhadap overdosis, 10 g sudah bisa fatal!

7. Zopiclon: Imovane

Derivat cyclopyrrolon ini (1985) adalah hipnotikum yang berkhasiat **anksiolitik, anti-agresi, antikonvulsif** dan **merelaksasi otot**. Zat ini terikat pada reseptor benzodiazepin dengan memperlancar neurotransmisi oleh GABA, tetapi mekanisme kerjanya berlainan dengan benzodiazepin. Praktis tidak memengaruhi tidur-REM atau kedalaman tidur. Plasma -t½-nya singkat, ±5 jam. Rasa obat ini pahit sekali.

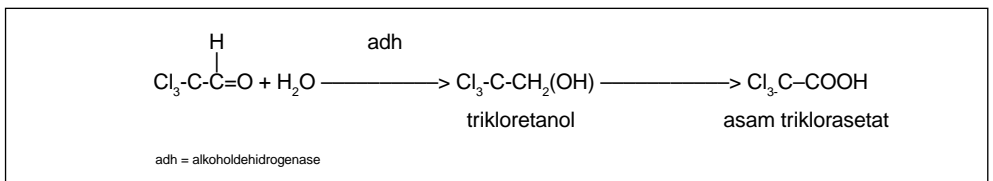
Efek samping yang paling serius berupa sejumlah reaksi neuropsikiatrik yang agak hebat (halusinasi, hilang ingatan dan gangguan perilaku). Risiko akan amnesia dan efek rebound lebih ringan daripada benzodiazepin (Fava GA. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 509). Harus diperhatikan bahwa obat ini dapat memengaruhi kewaspadaan berkendara sampai 14 jam (efek residual).

Dosis: 7,5 mg malam hari, maks. 15 mg
Ref. Tijdink, Z.; Zopiclon in het verkeer. NTvG 2014;158:A7623

8. Prometazin: Phenergan

Antihistaminikum ini memiliki **khasiat sedatif** dan **hipnotik** dan sering kali digunakan sebagai pereda bagi anak-anak yang gelisah dan batuk. Efek sampingnya a.l. mulut kering dan penglihatan kabur. Lihat juga Bab 51, Antihistaminika.

Dosis: 15-20 mg untuk anak-anak dari 1-5 tahun.



9. Meprobatam

Derivat propandiol ini (1955) merupakan tranquillizer pertama yang digunakan dalam terapi. Zat ini berkhasiat **anksiolitik**, **sedatif** dan **antikonvulsif**; khasiat hipnotik dan merelaksasi ototnya ringan sekali. Plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 10 jam, pada penggunaan kronis dapat meningkat sampai 24-48 jam. Sering kali menimbulkan efek samping umum dan ketergantungan, serta koma pada overdosis, sehingga tidak banyak digunakan lagi pada ketegangan dan perasaan takut.

Dosis: 3-4 dd 200-400 mg, maks. 2,4 g sehari dengan minum banyak air.

10. Buspiron: Buspar

Derivat piperazinil ini (1985) memiliki **khasiat anksiolitik selektif** tanpa kegiatan sedatif, hipnotik, antikonvulsif atau merelaksasi otot. Mekanisme kerjanya belum diketahui, obat tidak terikat pada reseptor benzodiazepin, tetapi pada reseptor serotonin (5HT) di otak, juga bersifat anti dopamin. Obat ini untuk jangka waktu agak singkat khusus digunakan terhadap kecemasan, tetapi efek anksiolitiknya lambat, baru setelah 2-4 minggu.

Resorpsi di usus cepat dan tuntas, tetapi BANYAK hanya 5% akibat FPE tinggi. PP $\pm 95\%$, $t_{1/2}$ antara 2 - 33 jam. Dalam hati dirombak oleh enzim CYP3A4 menjadi a.l. metabolit aktif *pirimidinil-piperazin* dengan $t_{1/2}$ rata-rata 8 jam. Ekskresi melalui urin dan feses, terutama dalam bentuk metabolitnya.

Efek samping dapat berupa pusing, sakit kepala, mual, nervositas dan eksitasi, pada dosis lebih tinggi juga sedasi, perasaan tidak nyaman dan peningkatan kadar prolaktin dan GH dalam darah. Bila digunakan bersama obat yang juga dirombak oleh CYP3A4, kadar darah buspiron bisa meningkat dengan kuat. Oleh karena itu pada penggunaan serentak dengan *ketokonazol*, *eritromisin*, *protease inhibitor* atau zat penghambat CYP3A4 lain-nya, dianjurkan untuk menurunkan dosis buspiron. Kombinasi dengan (*sari*) *grapefruit* harus dihindari, karena merintangai enzim CYP.

Dosis: permulaan 3 dd 5 mg, bila perlu dinaikkan setiap 2-3 hari dengan 5 mg, maks. 50 mg sehari.

11. Brotizolam: Lendormin

Memiliki efek sama seperti benzodiazepin dengan sifat anksiolitik, sedatif dan relaksansi otot. PP 90%, $T_{1/2}$ 3-8 jam dan dimetabolisasi dalam hati menjadi metabolit dengan aktivitas lemah. Ekskresi 2/3 via urin dan sisanya melalui feses.

Penggunaan sebagai obat tidur singkat.

Efek samping pada permulaan terapi mengantuk pada siang hari, kelemahan otot, pusing, bingung, perasaan letih dan gangguan penglihatan. Juga gangguan alat pencernaan, sakit kepala dan gangguan fungsi hati. Pada anak-anak dan lansia timbul reaksi paradoksial seperti kegelisahan dan perasaan kacau. Untuk menghindari gejala penarikan atau rebound, dosis harus dikurangi secara bertahap pada waktu penghentian pengobatan.

Dosis: 0,25 mg sehari sebelum tidur.

12. Zolpidem: Stilnoct

Senyawa imidazolpiridin ini mirip benzodiazepin dan memiliki khasiat sedatif pada dosis rendah. Efeknya cepat dan selama 6 jam.

PP 92% dan dimetabolisasi menjadi metabolit tidak aktif. Ekskresi 56% melalui urin dan 37% via feses. $T_{1/2}$ sampai 10 jam. Digunakan sebagai obat tidur dengan efek singkat.

Efek samping pada awal terapi mengantuk, lalu sakit kepala, lemah otot, gangguan koordinasi gerakan (ataksia), pusing, gangguan penglihatan dan alat cerna, serta gangguan kulit. Gejala paradoksial sama seperti brotizolam. Lansia harus hati-hati jangan sampai terjatuh bila minum obat ini. Dalam 8 jam setelah minum obat ini dianjurkan untuk tidak mengendarai mobil atau melakukan kegiatan yang memerlukan perhatian mental.

Dosis: maks. 10 mg sehari sebelum tidur dan dosis agar dikurangi sampai 5 mg sehari bagi lansia dan yang fungsi hatinya menurun.

Dianjurkan untuk menggunakan dosis paling rendah yang masih efektif sekali sehari sebelum tidur.

13. Valerian: Valdispert, Nerviplant

Merupakan ekstrak kering dari akar tumbuhan valerian dengan sifat menenangkan, dapat memperbaiki waktu menidurkan dan

kualitas tidur. Bekerja dalam waktu 30 menit selama 4 jam.

Digunakan terhadap nervositas, ketegangan dan gangguan tidur.

Jangan digunakan oleh wanita hamil dan yang menyusui maupun oleh anak-anak di bawah usia 12 tahun.

Efek samping: mual dan kejang perut.

Dosis: untuk gejala ketegangan 3 dd 1-3 tablet Valdispert; untuk gangguan tidur 1

tablet Nerviplant $\frac{1}{2}$ -1 jam sebelum tidur. maks. 4 tablet sehari.

14. Melatonin: *Circadin*

Hanya memiliki efek terbatas pada lansia di atas 55 tahun.

Lihat Bab 30 Antidepresiva, Bab 42 Hormon-hormon hipofisis dan Bab 54 Dasar-dasar diet sehat.

ANESTETIKA UMUM

PUTTING PATIENS TO SLEEP.

"Oh, what delight to every feeling heart to find the new year ushered in with the announcement of this noble discovery of the power to still the sense of pain, and veil the eye and memory from all the horrors of an operation." WE HAVE CONQUERED PAIN. *The people's Journal of London*, 1847.

Anestetika umum adalah obat-obat yang dapat menimbulkan *anestesia* atau *narkosa* (Yun. *an* = tanpa, *aisthesis* = perasaan), yakni suatu keadaan depresi umum dari berbagai pusat di SSP yang bersifat reversibel, padamana seluruh perasaan dan kesadaran ditadakan, sehingga mirip keadaan pingsan.

Anestetika digunakan pada pembedahan dengan maksud *mencapai keadaan pingsan, merintangai rangsangan nyeri (analgesia), memblokir reaksi refleks terhadap manipulasi pembedahan serta menimbulkan pelemasan otot (relaksasi)*. Anestetika umum yang kini tersedia tidak dapat memenuhi tujuan ini secara keseluruhan, maka pada anestesia untuk pembedahan umumnya digunakan kombinasi **hipnotika, analgetika dan relaksansia otot**.

Istilah **narkotikum** yang dahulu digunakan untuk anestetika umum, sudah lama ditinggalkan karena dapat menimbulkan kekeliruan dengan istilah hukum '*narcotic drug*' (= *obat narkotik*, yang dulu disebut *obat bius*).

Taraf-тарaf narkosa

Anestetika umum dapat menekan SSP secara bertingkat dan berturut-turut menghentikan aktivitas bagiannya. Ada 4 taraf narkosa, yaitu:

a. **analgesia**: kesadaran berkurang, rasa nyeri hilang dan terjadi *euforia* (rasa nya-

man) yang disertai impian yang mirip *halusinasi*. *Eter* dan *nitrogenmonoksida* memberikan analgesia baik pada taraf ini, sedangkan *halotan* dan *tiopental* baru pada taraf berikut

- b. **eksitasi**: kesadaran hilang dan timbul kegelisahan. Kedua taraf ini juga disebut **taraf induksi**
- c. **anestesia**: pernapasan menjadi dangkal, cepat dan teratur, seperti pada keadaan tidur (pernapasan perut), gerakan mata dan refleks mata hilang, sedangkan otot menjadi lemas
- d. **kelumpuhan sumsum**: kegiatan jantung dan pernapasan terhenti. Taraf ini sedapat mungkin dihindarkan.

Pada hakikatnya, kembalinya kesadaran atau siuman (*recovery*) berlangsung dalam urutan terbalik, dari d ke a.

Premedikasi dan posmedikasi

Kriteria analgetika yang baik adalah a.l. mulai kerja cepat tanpa efek samping (seperti kegelisahan) dan tidak merangsang mukosa. Begitu pula pemulihannya harus cepat tanpa efek sisa, seperti perasaan kacau, mual dan muntah, juga tidak boleh meningkatkan perdarahan kapiler selama pembedahan. Karena tidak dikenal obat yang memiliki semua sifat ini, biasanya anestetikum dikombinasi dengan *obat-obat pembantu* yang diberikan pada pasien sebagai *premedikasi*, lebih kurang 1 jam sebelum induksi dimulai.

Premedikasi dilakukan dengan maksud:

- **meniadakan kegelisahan**: sering digunakan *morfin* atau *petidin*, juga sedativa seperti klorpromazin, diazepam atau tiopental

- **menghentikan sekresi ludah dan dahak** yang dapat mengakibatkan kejang-kejang berbahaya di tenggorok. Yang banyak digunakan adalah *atropin* dan *skopolamin* (bersama *morfin*)
- **memperkuat efek anestetik**, sehingga anestetikum bekerja lebih “dalam” dan/ atau dosisnya dapat diturunkan
- **memperkuat relaksasi otot** selama nar-kosa dapat dicapai dengan pemberian **relaksansia otot**, seperti *tubokurarin* dan *galamin* (*Flaxedil*).

Posmedikasi diberikan untuk menghilangkan efek samping, seperti perasaan gelisah dan mual. Untuk maksud ini digunakan *klorpromazin* atau *anti-emetikum* lain, misalnya *ondansetron*, lihat Bab 29, Antipsikotika.

Penggolongan

Berdasarkan cara penggunaannya, anestetika umum dapat dibagi dalam lima kelompok dan di sini hanya dibicarakan dua yang terpenting, yaitu:

1. Anestetika inhalasi: gas “tertawa” (N_2O), halotan, enfluran, isofluran dan sevofluran.

Obat-obat ini diberikan sebagai uap melalui saluran napas. Keuntungannya adalah resorpsi yang cepat melalui paru-paru seperti juga ekskresinya melalui gelembung paru (*alveoli*) dan biasanya dalam keadaan utuh. Pemberiannya mudah dipantau dan bila perlu setiap waktu dapat dihentikan. Obat-obat ini terutama digunakan untuk memelihara/mempertahankan anestesi. Dewasa ini senyawa kuno *eter*, *kloroform*, *trikloretilen* dan *siklopropan* praktis tidak digunakan lagi karena efek sampingnya.

2. Anestetika intravena: tiopental, diazepam dan midazolam, ketamin dan propofol.

Obat-obat ini juga dapat diberikan dalam sediaan suppositoria secara rektal, tetapi resorpsinya kurang teratur. Terutama digunakan untuk mendahului (*induksi*) anestesi total, atau memeliharanya, juga sebagai anestesi pada pembedahan singkat.

Mekanisme kerja

Sebagai anestetika inhalasi digunakan gas dan cairan terbang yang masing-masing sa-

ngat berbeda dalam kecepatan induksi, aktivitas, sifat melemaskan otot maupun menghilangkan rasa sakit. Untuk mendapatkan reaksi yang secepat-cepatnya, obat ini pada permulaan harus diberikan dalam dosis tinggi, yang kemudian diturunkan sampai hanya sekadar memelihara keseimbangan antara pemberian dan pengeluaran (*ekshalasi*). Keuntungan *anestetika inhalasi* dibandingkan dengan *anestetika intravena* adalah kemungkinan untuk dapat lebih cepat mengubah *kedalaman* anestesi dengan mengurangi konsentrasi dari gas/uap yang diinhalasi.

Kebanyakan anestetika umum tidak dimetabolisasi oleh tubuh, karena tidak bereaksi secara kimiawi dengan zat-zat faali. Oleh karena itu teori yang menjelaskan khasiatnya selalu didasarkan atas sifat fisiknya, misalnya tekanan parsial dalam udara yang diinhalasi, daya difusi dan kelarutannya dalam air, darah dan lemak. Semakin besar kelarutan suatu zat dalam lemak, semakin cepat difusinya ke jaringan lemak dan semakin cepat tercapainya kadar yang diinginkan dalam SSP.

Mekanisme kerjanya berdasarkan perkiraan bahwa anestetika umum di bawah pengaruh protein SSP dapat membentuk hidrat dengan air yang bersifat stabil. Hidrat gas ini mungkin dapat merintang transmissi rangsangan di sinaps dan dengan demikian mengakibatkan anestesia.

Efek samping

Hampir semua anestetika inhalasi mengakibatkan sejumlah efek samping dan yang terpenting adalah:

- **menekan pernapasan** yang pada anestesi dalam terutama ditimbulkan oleh halotan, enfluran dan isofluran. Efek ini paling ringan pada N_2O dan eter
- **menekan sistem kardiovaskuler**, terutama oleh halotan, enfluran dan isofluran. Efek ini juga ditimbulkan oleh eter, tetapi karena eter juga merangsang SS simpatis, maka efek keseluruhannya menjadi ringan
- **merusak hati (dan ginjal)**, terutama senyawa klor, misalnya kloroform

- *oliguri*(reversibel) karena berkurangnya pengaliran darah di ginjal, sehingga pasien perlu dihidratasi secukupnya
- *menekan sistem regulasi suhu*, sehingga timbul perasaan kedinginan (menggigil) pasca bedah

Teknik pemberian obat inhalasi

Di antara banyak cara pemberian anestetika inhalasi, ada beberapa cara yang paling sering digunakan, yaitu:

- a. **sistem terbuka.** Cairan terbang (eter, kloroform, trikloretilen) diteteskan tetes demi tetes ke atas sehelai kain kasa di bawah suatu kap dari kawat yang menutupi mulut dan hidung pasien. Ekshalasinya langsung ke luar, sehingga banyak zat inhalasi ini terbuang. Di samping kurang ekonomis, gas yang diekshalasi juga mengganggu lingkungan, antara lain dapat menyebabkan abortus pada perawat hamil yang bekerja di ruang bedah.
- b. **sistem tertutup.** Suatu mesin khusus menyalurkan campuran gas dengan oksigen ke dalam suatu kap, di mana sejumlah CO₂ dari ekshalasi dimasukkan kembali. Fungsinya adalah untuk mengisi kembali kebutuhan oksigen basal, sedangkan fungsi CO₂ adalah untuk memperdalam pernapasan dan mencegah timbulnya *apnoea* (terhentinya pernapasan), seperti dapat terjadi pada sistem terbuka. Untuk menghindarkan meningkatnya kadar CO₂ berlebihan, perlu diinstalasi suatu "*soda-lime absorber*" yang terdiri dari campuran Ca(OH)₂ + KOH atau KOH + NaOH. Sistem ini memungkinkan pentakaran yang lebih tepat dan pengawasan jalannya anestesia yang lebih baik. N₂O, siklopropan dan halotan biasanya diberikan dengan cara ini.
- c. **insuflasi.** Gas atau uap ditiupkan ke dalam mulut atau tenggorok dengan perantara suatu mesin. Cara ini berguna pada pembedahan yang tidak menggunakan kap, misalnya pada pembedahan pengeluaran amandel (*tonsillectomia*).

MONOGRAFI

1. Eter (F.I.): *diethylether, Ether ad narcosin.*

Cairan dengan bau khas yang sangat mudah menguap, menyala dan juga eksplosif (1842). Khasiat analgesia dan anestetiknya kuat dengan relaksasi otot baik. Eter digunakan pada berbagai jenis pembedahan, terutama bila diperlukan relaksasi otot. Sebagian besar eter yang diinhalasi, dikeluarkan melalui paru-paru dan sebagian kecil dimetabolisasi di hati. Batas keamanannya (*indeks terapi*) lebar. Eter mudah melewati plasenta.

Efek samping. Keberatannya di samping *mudah menyala* adalah merangsang mukosa saluran napas, hingga perlu diberikan premedikasi berupa *morfin-atropin* 10-0,25 mg. Berhubung dengan kelarutannya yang baik dalam darah, induksi berjalan dengan lambat dan sering kali disertai ketegangan. Efek samping lain adalah meningkatnya sekresi ludah dan sekret bronchi, sedangkan pengeluaran urin berkurang. Pemulihannya lambat dan disertai efek tidak nyaman. Biasanya digunakan campuran 6-7% dengan udara melalui sistem terbuka atau tertutup.

2. Trikloretilen: *Trilene, Cl₂C=CCl.*

Cairan dengan bau dan rasa seperti kloroform (CHCl₃), tidak berwarna atau berwarna biru muda (diberi zat warna guna identifikasi), tidak dapat menyala dan tidak eksplosif (1911). Khasiat anestetiknya lemah dan lebih ringan daripada kloroform dan kerjanya lebih lambat. Tetapi sifat analgetiknya lebih kuat dan toksisitasnya lebih ringan. Sekarang obat ini tidak banyak digunakan lagi, kecuali sebagai anestetikum bantuan pada pembedahan singkat di kedokteran gigi dan kebidanan. Lazimnya dikombinasikan dengan gas tertawa dan oksigen dengan sistem terbuka, karena dengan CO₂ bereaksi menjadi *fosgen* yang sangat beracun (Cl₂C=O).

Efek samping berupa bradycardia dan penghambatan fungsi hati dan ginjal. Setelah siuman sering kali timbul mual, muntah, sakit kepala dan pikiran kacau. Obat ini juga melewati plasenta.

3. Nitrogenoksida: *gas tertawa*.

N₂O adalah gas tak berwarna dengan bau yang khas, rasanya kemanis-manisan dan ca 1,5 kali lebih berat dari pada udara. Tidak bersifat merangsang dan tidak dapat menyala (1844). Induksinya cepat setelah melewati taraf eksitasi (tertawa, "*the end of pain*"), begitu pula pemulihannya. **Khasiat analgetiknya kuat**, tetapi **khasiat anestetiknya lemah** dan tidak memiliki sifat merelaksasi otot, maka hanya kadang-kadang digunakan untuk anestesi singkat dalam obstetri dan ilmu kedokteran gigi, atau juga sebagai anestetikum lanjutan setelah induksi dengan anestetikum injeksi.

Resorpsi setelah inhalasi cepat dan sebagian besar diekskresi dengan cepat pula dalam keadaan utuh melalui paru-paru. Obat ini digunakan sebagai campuran dengan 30% oksigen dan disimpan dalam silinder hitam dan biru.

Efek samping yang terpenting adalah timbulnya *hipoksia* dan setelah penggunaan lama dapat timbul *anemia megaloblaster*, akibat oksidasi dari atom kobal dalam vitamin B₁₂. Dibandingkan dengan anestetika lainnya, obat ini bekerja jauh lebih kurang depresif terhadap pernapasan dan sistem kardiovaskuler, di samping tidak memengaruhi SSP. Pasca bedah timbul mual dan muntah pada ±15% dari pasien.

Dosis: tracheal 50-66 v% bersama oksigen

4. Halotan: *Fluothane*

Cairan dengan sifat-sifat fisika, seperti kloroform, lebih kurang sama berat jenis, bau dan rasanya, juga tidak dapat menyala dan tidak eksplosif (1956). Khasiat anestetiknya sangat kuat (2 kali kloroform dan 4 kali eter), tetapi khasiat analgetiknya rendah dan daya relaksasi ototnya ringan, yang baru memadai pada anestesi dalam. Sebaiknya halotan digunakan dalam dosis rendah dan dikombinasi dengan suatu **relaksan otot**, seperti *galamin* atau *suksametonium*. Kelarutannya dalam darah relatif rendah, maka induksinya lambat, juga mudah digunakan dan tidak merangsang mukosa saluran napas, bahkan bersifat menekan refleks dari *pharynx* (tekak) dan *larynx* (pangkal tenggorok), melabarkan bronchioli dan mengurangi sekresi

ludah dan sekresi bronchi. Pemulihannya juga lancar, sehingga banyak digunakan sebagai **anestetikum pokok** atau **anestetikum pembantu** pada narkosa dengan obat yang bekerja lemah atau *short-acting*, seperti N₂O. Halotan digunakan dengan sistem tertutup dalam kadar 1,5-3% tercampur dengan oksigen. Cairan mengandung *timol* 0,01% sebagai stabilisator, sama dengan trikloretilen.

Kinetik. Sebagian dimetabolisasi dalam hati menjadi antara lain bromida dan klorida anorganik serta *asam trifluoasetat*. *Ekskresi* dalam keadaan utuh melalui paru-paru 60-80%, rata-rata 24 jam setelah pemberian.

Efek samping yang penting adalah menekan pernapasan dan kegiatan jantung (*aritmia*), juga hipotensi. Seperti senyawa klor lainnya halotan membuat jantung lebih peka terhadap adrenalin dan toksik bagi hati berdasarkan suatu reaksi hipersensitasi. Pada penggunaan berulang dilaporkan kerusakan hati.

Dosis: tracheal 0,5-3 v%.

5. Enfluran: *Enthrane, Alyrane*

Senyawa klor-pentafluor ini (1972) adalah **anestetikum inhalasi** kuat, yang digunakan pada berbagai jenis pembedahan, juga **sebagai analgetikum** pada persalinan. Berdasarkan struktur eternya senyawa ini memiliki **daya relaksasi otot** dan **analgetik** baik, disamping **menidurkan**. Dibandingkan dengan halotan zat ini tidak begitu menekan SSP.

Resorpsi setelah inhalasi cepat dengan waktu induksi 2-3 menit. Sebagian besar (80-90%) diekskresi melalui paru-paru dalam keadaan utuh dan hanya 2,5-10% diubah menjadi ion fluorida bebas, di samping metabolit organik.

Efek sampingnya berupa hipotensi, menekan pernapasan, aritmia dan merangsang SSP. Pasca bedah dapat timbul hipotermi (menggigil) serta mual dan muntah. Berdasarkan efeknya yang melemaskan otot uterus, zat ini dapat meningkatkan pendarahan pada saat persalinan, *sectio caesarea* dan abortus.

Dosis: tracheal 0,5-4 v%.

* **Isofluran** (*Forane, Aerrane*) adalah isomer (1971) dari enfluran yang baunya tidak enak dan juga merupakan anestetikum inhalasi

kuat dengan sifat analgetik dan relaksasi otot baik. Kebanyakan digunakan dalam kombinasi dengan anestetika intravena untuk menginduksi anestesi. Daya kerja dan penekanannya terhadap SSP sama dengan enfluran. Tidak menyala dan tidak eksplosif. Walaupun molekulnya mengandung 5 atom fluor, kadar fluorida dalam ginjal sangat rendah, sehingga tidak menimbulkan gangguan terhadap fungsi ginjal.

Efek samping berupa hipotensi, aritmi, menggigil, konstiksi bronchi dan meningkatkan jumlah leukosit. Pasca bedah dapat timbul mual, muntah dan keadaan tegang pada $\pm 10\%$ pasien.

Dosis: tracheal 0,5-3v% dalam oksigen atau bersama oksigen dan N₂O.

6. Propofol: *Diprivan*

Derivat isopropilfenol ini (1987) digunakan untuk induksi dan melanjutkan anestesi umum. Setelah injeksi i.v., propofol dengan cepat disalurkan ke otak, jantung, hati dan ginjal, yang kemudian disusul dengan redistribusi yang sangat cepat ke otot, kulit, tulang dan lemak. Redistribusi ini menyebabkan kadar dalam otak menurun dengan cepat. Di hati, propofol dirombak menjadi metabolit-metabolit inaktif yang diekskresi melalui urin.

Efek samping agak serius, antara lain sesak napas (*apnoe*) dan depresi sistem kardiovaskuler (hipotensi, bradycardia), eksitasi ringan dan *tromboflebitis*. Setelah siuman timbul mual, muntah dan nyeri kepala.

Dosis: i.v./infus 2-12 mg/kg bobot badan.

7. Ketamin: *Ketalar*, "special K", "street K"

Derivat sikloheksanon ini (1966) digunakan pada pembedahan singkat yang menimbulkan perasaan sakit, untuk penenang dan induksi anestesi.

Ketamin terdiri adalah campuran rasemis dari S(+)-ketamin (efek analgetik) dan R(-)-ketamin (efek halusinogen). Untuk pengobatan hanya S(+)-ketamin yang digunakan (nama generik esketamin), misalnya sebagai pereda rasa sakit untuk menggantikan opiat. Memiliki efek simpatikomimetik tidak langsung dengan peningkatan tekanan darah dan frekuensi jantung.

Metabolismenya melalui konyugasi di hati dan diekskresi melalui urin. Metabolitnya memiliki **efek analgetik** ($t_{1/2} \pm 2$ jam) yang berlangsung lebih lama daripada efek hipnotiknya. Ketamin menimbulkan analgesi yang dalam, pada saat mana pasien "tertutup" bagi rangsangan yang mencapai otak. Sejak beberapa tahun ketamin disalahgunakan sebagai **drug** (*special/street K*), yang dapat menimbulkan halusinasi dan penglihatan kacau. Efek ini disebabkan oleh blokade dari beberapa neurotransmitter tertentu di otak. Lihat juga Bab 23, Drugs.

Efek samping berupa hipertensi, kejang-kejang, banyak sekresi ludah dan peningkatan tekanan intrakranial dan intraokuler, juga mengurangi kegiatan jantung dan paru-paru. Gangguan psikis (halusinasi) dapat timbul pada periode pemulihan.

Dosis: i.m. 10 mg/kg, i.v. 2 mg/kg bobot badan.

8. Tiopental (F.I.): *thiopentone*, *penthiobarbital*, *Pentothal*

Ultra-shortacting barbital ini (1948) digunakan sebagai anestetikum injeksi; efeknya baik, tetapi sangat singkat ($t_{1/2} \pm 5$ menit), lihat juga Bab 24, Hipnotika dan Sedativa. Mulai kerjanya cepat (tanpa taraf eksitasi), begitu pula pemulihannya, tetapi efek analgetik dan relaksasi ototnya tidak cukup kuat. Oleh karena itu hanya digunakan untuk induksi dan narkosa singkat pada pembedahan kecil (antara lain di mulut) atau sebagai anestetikum pokok bersamaan dengan suatu anestetikum lanjutan dan suatu zat relaksans otot.

Kinetik. Tiopental terikat pada protein plasma sebanyak 80%. Di dalam hati, zat ini dirombak dengan sangat lambat menjadi 3-5% *pentobarbital* dan sisanya menjadi metabolit tidak aktif yang diekskresi melalui urin. Kadarnya dalam jaringan lemak adalah 6-12 kali lebih besar daripada kadar dalam plasma.

Efek samping terpenting adalah depresi pernapasan (*apnoea*), terutama saat injeksi yang terlampau cepat dan dosis berlebihan. Zat ini tidak dapat digunakan pada insufisiensi sirkulasi, jantung atau hipertensi. Tiopental juga menyebabkan sering menguap, batuk dan kejang pangkal tenggorok (*larynx*) pada

taraf awal anestesi. Hipotensi dapat timbul pada pasien tertentu. Zat ini dapat menembus plasenta dan juga masuk ke dalam air susu ibu.

Dosis: i.v. 100-150 mg larutan 2,5-5% (perlahan-lahan), rektal 40 mg/kg maksimal 2 g.

9. Midazolam: *Dormicum*

Derivat benzodiazepin ini (1982) **berkhasiat hipnotik, anksiolitik, relaksasi otot dan antikongvulsi**. Selain sebagai obat tidur, zat ini juga digunakan pada taraf induksi dan untuk mempertahankan anestesi. Per oral resorpsinya agak cepat, BA 40-50% karena FPE. Melalui injeksi i.m. BA-nya 90%, diikat pada protein plasma sebanyak 96%. Perombakannya cepat dan sempurna, untuk 60-80% menjadi metabolit aktif *1-hidroksimetil-midazolam* yang diekskresi melalui urin dalam bentuk glukuronida. Masa paruhnya 1,5-2,5 jam, sedangkan metabolit hidroksinya 60-80 menit.

Efek samping pada dosis di atas 0,1-0,15 mg/kg berat badan berupa hambatan pernapasan yang bisa fatal. Nyeri dan *tromboflebitis* dapat timbul pada tempat injeksi.

Dosis: sebagai premedikasi oral 25 mg 45 menit sebelum pembedahan, i.v. 2,5 mg (HCl). Lihat juga Bab 24, Hipnotika.

10. Droperidol: **Thalamonal*

Derivat benzimidazolinon ini (1963) **berkhasiat antidopamin kuat dan antisero-tonin lemah**. Droperidol digunakan sebagai *antipsikotikum* dan untuk premedikasi atau induksi anestesi. Biasanya dikombinasi dengan analgetikum opioid *fentanyl* (**Thalamonal*). Dalam darah sebagian besar zat terikat pada protein plasma. Perombakan terjadi di hati dan diekskresi melalui urin (10%) dan feces dalam keadaan utuh dan metabolitnya.

Efek samping berupa eksitasi, hipotensi ringan dan pada dosis tinggi timbul gejala ekstrapiramidal dengan kaku otot. Droperidol juga dapat melewati plasenta.

Dosis: oral pada nyeri kronis 2,5-20 mg sehari, pada keadaan eksitasi hebat

i.v. 25-50 mg, untuk induksi anestesi i.v. 15-20 mg.

DAFTAR PUSTAKA

1. Informatorium Medicamentorum 2005, 8-19. KNMP, Den Haag.
Farmacotherapeutisch Kompas, 2005, 189-190. CMPC Ziekenfonds-raad.

ANESTETIKA LOKAL

Anestetika lokal atau **zat penghilang rasa setempat** adalah obat yang pada penggunaan lokal merintangikan secara reversibel penerusan impuls saraf ke SSP dan dengan demikian menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri, gatal-gatal, rasa panas atau dingin. Banyak persenyawaan lain juga memiliki daya kerja demikian, tetapi efeknya tidak reversibel dan menyebabkan kerusakan permanen pada sel-sel saraf. Misalnya cara mematikan rasa setempat juga dapat dicapai dengan pendinginan yang kuat (*freezing anaesthesia*) atau melalui keracunan protoplasma (*fenol*).

Anestetika lokal pertama adalah **kokain**, yaitu suatu alkaloid yang diperoleh dari daun suatu tumbuhan alang-alang di pegunungan Andes (Peru). Sejak berabad-abad penduduk aslinya mempunyai kebiasaan mengunyah daun ini yang memberikan suatu perasaan nyaman dan meningkatkan daya tahan tubuh (lihat juga Bab 23, Drugs). Alkaloid ini pertama kali digunakan sebagai penghilang rasa nyeri pada pengobatan mata, kemudian pada kedokteran gigi (*Hall*, 1884). Berdasarkan kemampuannya merintangikan transmisi dalam batang saraf (*nerve trunk*), kokain juga digunakan untuk anestesia blokade saraf pada pembedahan (*Halstad*, 1885) maupun pada anestesia spinal (lihat Bab 25, Anestetika umum).

Sejak tahun 1892 dikembangkan pembuatan anestetika lokal secara sintetik dan yang pertama adalah **prokain** dan **benzokain** pada tahun 1905, yang disusul oleh banyak derivat lain seperti **tetrakain** dan **cinchokain**. Kemudian muncul anestetika modern seperti **lidokain** (1947), **mepivakain** (1957), **prilokain** (1963) dan **bupivakain** (1967).

Persyaratan

Ada beberapa kriteria yang harus dipenuhi untuk suatu jenis obat yang digunakan sebagai anestetikum lokal, antara lain:

- tidak merangsang jaringan
- tidak mengakibatkan kerusakan permanen terhadap susunan saraf
- toksisitas sistemik yang rendah
- efektif dengan jalan injeksi atau penggunaan setempat pada selaput lendir
- mulai kerjanya sesingkat mungkin, tetapi bertahan cukup lama
- dapat larut dalam air dan menghasilkan larutan yang stabil, juga terhadap pemanasan (sterilisasi)

Penggolongan

Struktur dasar anestetika lokal pada umumnya terdiri dari tiga bagian, yakni suatu *gugus amino hidrofil* (sekunder atau tersier) yang dihubungkan oleh suatu ikatan ester (alkohol) atau amida dengan suatu *gugus aromatik lipofil*. Semakin panjang gugus alkohol-nya, semakin besar efek anestetiknya, tetapi toksisitasnya juga meningkat.

Anestetika lokal dapat digolongkan secara kimiawi dalam beberapa kelompok sebagai berikut.

- Senyawa ester:** kokain dan ester PABA (benzokain, prokain, oksibuprokain, tetrakain)
- Senyawa amida:** lidokain dan prilokain, mepivakain, bupivakain dan cinchokain
- lainnya:** fenol, benzilalkohol dan etilklorida

Semua obat tersebut di atas adalah sintetik, kecuali kokain yang alamiah.

Mekanisme kerja

Anestetika lokal mengakibatkan kehilangan rasa melalui beberapa cara. Antara lain dengan menghindari sementara pembentukan dan transmisi impuls melalui sel saraf dan ujungnya.

Pusat mekanisme kerjanya **terletak di membran sel**. Seperti juga alkohol dan barbital, anestetika lokal menghambat penerusan impuls dengan *menurunkan permeabilitas membran sel saraf untuk ion natrium*, yang perlu bagi fungsi saraf yang layak. Hal ini disebabkan adanya persaingan dengan ion kalsium yang berada berdekatan dengan saluran-saluran natrium di membran neuron. Pada waktu bersamaan, akibat turunnya laju depolarisasi, ambang kepekaan terhadap rangsangan listrik lambat-laun meningkat, sehingga akhirnya terjadi kehilangan rasa setempat secara reversibel.

Diperkirakan bahwa pada **proses stabilisasi membran** tersebut, *ion kalsium* memegang peranan penting, yaitu molekul lipofil besar dari anestetika lokal mungkin mendesak sebagian ion kalsium di dalam membran sel tanpa mengambil alih fungsinya. Dengan demikian membran sel menjadi lebih padat dan stabil, serta dapat lebih baik menghadapi segala sesuatu perubahan mengenai permeabilitasnya.

Penghambatan penerusan impuls dapat pula dicapai dengan pendinginan kuat (etil-klorida) atau dengan meracuni protoplasma sel (fenol).

Efek-efek lain

Selain khasiat anestetik, anestetika lokal memiliki sejumlah efek seperti mengganggu fungsi semua organ di mana terjadi konduksi/transmisi dari beberapa impuls, mis. terhadap ganglia otonom, cabang-cabang neuromuskular dan semua jaringan otot, lagipula yang lebih penting *menekan SSP dan sistem jantung* serta *vasodilatasi*.

a. Menekan SSP. Setelah resorpsi pertamanya timbul **stimulasi**, kemudian eksitasi, gemetar dan konvulsi. Stimulasi pusat ini disusul oleh **depresi** dan **terhambatnya pernapasan**, yang dapat mengakibatkan kema-

tian. Dibandingkan *kokain*, anestetika lokal sintetik kurang kuat sifat merangsangnya terhadap pusat-pusat kegiatan di otak, di samping tidak bisa menimbulkan adiksi.

b. Menekan sistem kardiovaskuler. Pemberian sistemik anestetika lokal pada kadar tinggi terutama memengaruhi otot jantung dan mengakibatkan antara lain penurunan kepekaan untuk rangsangan listrik, kecepatan penerusan impuls dan daya kontraksi jantung. Sifat-sifat ini menyerupai *kinidin*. Kekurangannya adalah cepatnya perombakan oleh metabolisme tubuh. Berdasarkan *kerja kardiodepresif* ini, *lidokain* dan *prokainamida* digunakan sebagai obat antiaritmia, lihat Bab 37. Obat-obat Jantung.

c. Vasodilatasi. Pada dosis agak besar anestetika mencapai peredaran darah dan *menimbulkan vasodilatasi umum* sebagai akibat langsung dari blokade saraf adrenergik. Sifat ini nyata sekali pada *prokain*, *tetrakain*, *cinchokain* dan *bupivakain*, sertameningkatkan risiko efek toksik. Pengecualian adalah *kokain* yang justru *berkhasiat vasokonstriksi*.

Kinetik

Resorpsi dari kulit dan selaput lendir dapat berlangsung sangat cepat dan baik, misalnya pada kokain, lidokain, prilokain dan tetrakain. Distribusi juga berlangsung dengan pesat ke semua organ dan jaringan. Sebaliknya, resorpsi prokain di kulit buruk, sehingga tidak berguna dalam sediaan lokal. Kecepatan daya kerja dan lamanya ditentukan oleh lipofilitas, pKa, derajat pengikatan pada protein dan derajat vasodilatasi.

Perombakan. Kebanyakan anestetika lokal *kelompok ester* didegradasi di dalam hati (sebagian kecil) melalui hidrolisis oleh enzim *esterase* dan di dalam plasma oleh enzim *kolinesterase*. *Zat-zat amida* dirombak dengan lambat oleh *amidase* di hati dan diekskresi terutama melalui ginjal. Oleh karena itu perlu dihindari penggunaan anestetika lokal pada penderita kerusakan hati.

Toksitas anestetika lokal tergantung pada keseimbangan antara kecepatan resorpsi dan kecepatan degradasi. Kecepatan resorpsi dan

juga toksisitasnya dapat sangat diperkecil dengan pemberian **suatu vasokonstriktor** pada waktu bersamaan. Keuntungan lain dari penambahan ini adalah diperpanjangnya daya kerja dan berkurangnya kehilangan darah di tempat luka bedah. Vasokonstriktor yang sering digunakan adalah **epinefrin** 1:200.000 atau **norepinefrin** 1:100.000 yang memberikan lebih sedikit efek samping. Namun perlu diperhatikan bahwa kombinasi demikian tidak boleh digunakan pada bagian-bagian tubuh tertentu (jari tangan atau kaki, hidung, telinga, penis), karena kemungkinan timbulnya *ischemia* dan *gangrena* (jaringan mati).

Efek samping

Efek sampingnya adalah akibat *efek depresi terhadap SSP* dan *efek kardio-depresifnya* (menekan fungsi jantung) dengan gejala penghambatan pernapasan dan sirkulasi darah. Anestetika lokal dapat pula mengakibatkan **reaksi hipersensitasi** yang sering kali berupa *eksantema*, *urtikaria* dan *bronchospasme alergik* sampai adakalanya *syok anafilaktik* yang dapat mematikan. Yang terkenal dalam hal ini adalah zat-zat kelompok ester *prokain* dan *tetrakain*, yang karena itu tidak digunakan lagi dalam sediaan lokal. Reaksi hipersensitasi tersebut diakibatkan oleh **PABA** (*para-amino-benzoic acid*), yang terbentuk melalui hidrolisis. PABA dapat meniadakan efek antibakteriil dari sulfonamida, berdasarkan antagonisme persaingan (lihat Bab 8. Sulfonamida). Oleh karena itu terapi dengan sulfa tidak boleh dikombinasi dengan penggunaan ester-ester tersebut.

Penggunaan

1. **Secara parenteral** anestetika lokal sering kali digunakan pada pembedahan untuk mana anestesia umum tidak perlu atau tidak diinginkan. Jenis anestesia lokal yang paling banyak digunakan melalui injeksi adalah sebagai berikut.

a. **Anestesia infiltrasi.** Di sini beberapa injeksi diberikan pada atau sekitar jaringan yang akan dianestetisir (*patirasa*), sehingga mengakibatkan hilangnya rasa

di kulit dan di jaringan yang terletak lebih dalam, misalnya pada praktik THT (Telinga, Hidung, Tenggorok) atau gusi (pada pencabutan gigi);

b. **Anestesia konduksi** (juga disebut **blokade saraf perifer**), yaitu injeksi di tulang belakang pada lokasi terkumpulnya banyak saraf, hingga tercapai anestesia dari suatu daerah yang lebih luas, terutama pada operasi lengan atau kaki, juga bahu. Lagi pula digunakan terhadap rasa nyeri hebat.

c. **Anestesia spinal (intrathecal)**, yang disebut juga **injeksi punggung** ("*ruggenprik*"). Obat disuntikkan di tulang punggung yang berisi cairan otak. Dengan demikian injeksi melintasi *selaput luar dari sumsum belakang (dura mater)*, biasanya antara ruas lumbal ketiga dan keempat (L3-L4), sehingga dalam beberapa menit dapat dicapai pembiusan dari bagian bawah tubuh, dari kaki sampai tulang dada. Kesadaran penderita tidak hilang dan sesuai pembedahan kurang menimbulkan perasaan mual.

d. **Anestesi epidural**, juga termasuk **injeksi punggung**. Obat disuntikkan di ruang epidural, yakni ruang antara kedua selaput luar sumsum belakang. Anestesia dicapai setelah sekitar setengah jam. Tergantung pada efek yang dikehendaki, injeksi diberikan di lokasi yang berbeda-beda, misalnya *secara lumbal* untuk persalinan (*sectio caesarea*), obstetri dan pembedahan perut bagian bawah. *Secara cervical* untuk mencapai hilang rasa di daerah tengkuk; *secara thoracal* untuk pemotongan di paru-paru dan perut bagian atas. Bila digunakan melalui kateter, cara ini layak pula untuk pembedahan yang memakan waktu lama atau pasca-bedah untuk penanganan rasa nyeri.

e. **Anestesia permukaan** melalui *suntikan* banyak digunakan sebagai penghilang rasa oleh dokter gigi untuk mencabut gigi geraham atau oleh dokter keluarga untuk pembedahan kecil seperti menjahit luka pada kulit. Anestesia permukaan juga digunakan sebagai persiapan untuk

prosedur diagnostik, seperti bronkoskopi, gastroskopi dan sitoskopi.

2. Cara penggunaan lain. *Per oral* anestetika lokal digunakan dalam bentuk *larutan* untuk nyeri di mulut atau dalam sediaan *tablet isap* (sakit tenggorok). Juga sebagai *tetes mata* untuk mengukur tekanan intraokuler atau mengeluarkan benda asing, begitu pula sebagai *salep* untuk gatal-gatal atau nyeri luka bakar dan dalam suppositoria terhadap wasir.

Senyawa ester sering kali menimbulkan reaksi alergi kulit, oleh karena itu sebaiknya digunakan suatu senyawa amida yang lebih jarang mengakibatkan hipersensitasi.

Catatan: anestetika lokal dianggap sebagai obat «*doping*», sehingga dikenakan restriksi tertentu. Misalnya, **kokain** merupakan obat doping yang merangsang.

Pengaruh pH. Karena basa bebasnya sukar larut dan tidak stabil, pada umumnya digunakan garam klorida yang mudah larut dalam air. Garam-garam ini yang bersifat asam, di dalam jaringan tidak aktif dan setelah dinetralisasi barulah bentuk basanya yang bersifat lipofil dapat menembus jaringan dan menimbulkan efek anestetiknya.

Penambahan vasokonstriktor. Untuk memperpanjang efek anestetika lokal, sering kali ditambahkan suatu obat yang memciutkan pembuluh, seperti adrenalin (1 : 2-400.000). Keuntungan lainnya adalah resorpsi anestetikum diperlambat dan toksisitasnya berkurang, mulai kerjanya lebih cepat dan lebih kuat, sedangkan lokasi pembedahan praktis tidak berdarah. Lih. juga di atas Kinetik.

MONOGRAFI

A. SENYAWA ESTER

1. Kokain: *benzoylmetilekgonin*

Derivat tropan ini (1884) dengan struktur **atropin** terdapat secara alamiah di daun tumbuhan *Erythroxylon coca* (Peru, Bolivia) dengan kadar 0,8-1,5%. Berbeda dengan anestetika lain, anestetikum dari **kelompok ester** ini *berkhasiat vasokonstriksi* dan be-

kerjanya lebih lama, mungkin karena merintangi re-uptake noradrenalin di ujung neuron adrenergik sehingga kadarnya di daerah reseptor meningkat. Selain itu, kokain juga memiliki efek simpatomimetik sentral dan perifer. *Efek stimulasinya terhadap SSP (cortex)* menimbulkan beberapa gejala, seperti gelisah, ketegangan, konvulsi, eufori, di samping meningkatkan kapasitas dan tenaga, sehingga mampu bekerja lama karena hilangnya perasaan lelah. Berdasarkan *efek sentral* ini, kokain sering kali disalahgunakan sebagai **drug**, yang mengakibatkan toleransi dan ketergantungan psikis hebat, lihat Bab 23, Drugs, adiksi kokain. Stimulasi sentral yang kuat kemudian disusul dengan depresi dan berhentinya pernapasan (pada dosis tinggi). Kokain juga **ber efek melebarkan pupil mata (midriasis)**.

Penggunaannya hanya untuk anestesia permukaan pada pembedahan di hidung, tenggorok, telinga atau mata. Sebagai tetes mata tidak digunakan lagi karena risiko cacat cornea dan sifat midriasisnya. Untuk penggunaan sistemik, kokain terlalu toksik, karena dapat menimbulkan angina pectoris dan infark jantung. Penggunaannya yang terlalu sering dengan konsentrasi tinggi dapat mengakibatkan *necrosis* (mati jaringan) akibat vasokonstriksi setempat. Misalnya, *necrosis mukosa hidung* para pecandu kokain, yang menyedyotnya dalam bentuk serbuk yang dewasa ini sangat populer di kalangan junkies.

Resorpsi dari selaput lendir baik dan efeknya sudah nampak setelah 1 menit dan dapat berlangsung selama \pm 1 jam. Daya kerjanya relatif singkat dengan $t_{1/2}$ 50 menit. Zat ini dirombak oleh kolinesterase di hati dan diekskresi terutama lewat urin.

Kehamilan. Kokain dapat meningkatkan risiko abortus dan cacat pada janin, terutama pada saluran urin.

Dosis: kedokteran mata: larutan (HCl) 1-4%; anestesia hidung, telinga dan tenggorok 1-10%.

2. Benzokain: *anestesis, etilaminobenzoat, *Benzomid, *Rako.*

Ester PABA ini (1900) merupakan derivat dari asam p-aminobenzoat yang resorpsinya

lambat. Khasiat anestetik lemah, sehingga hanya digunakan pada anestesi permukaan untuk menghilangkan rasa nyeri dan gatal-gatal (*pruritus*). Benzokain digunakan dalam suppositoria (250-500 mg, *Rako) atau salep (2%) anti wasir (**Borraginol*), juga dalam salep kulit, bedak tabur 5-20% dan lotion anti sunburn (3%, **Benzomid*).

Karena kemungkinan besar timbulnya *sensibilisasi*, sebaiknya sediaan demikian jangan digunakan. Adakalanya juga secara oral untuk mematikan rasa di mukosa lambung, misalnya bersamaan dengan sediaan antasida pada borok lambung.

3. Prokain: *Novocaine, etokain*

Derivat benzoat ini yang disintesis pada tahun 1905 (*Einhorn*) tidak begitu toksik dibandingkan kokain. Anestetik lokal dari *kelompok ester* ini bekerja singkat. Dalam tubuh dengan cepat dan sempurna dihidrolisis oleh kolinesterase menjadi dietilaminoetanol dan PABA (asam para-aminobenzoat), yang merupakan antagonis dari sulfonamida. Resorpsi di kulit buruk, maka hanya digunakan sebagai injeksi dan sering kali bersamaan dengan adrenalin untuk memperpanjang efeknya. Sebagai anestetik lokal, prokain sudah banyak digantikan oleh lidokain dengan efek samping lebih ringan.

Efek samping yang serius adalah hipersensitasi, yang kadang-kadang pada dosis rendah sudah dapat mengakibatkan kolaps dan kematian. Efek samping yang juga harus diperhatikan adalah reaksi alergi terhadap sediaan kombinasi prokain-penisilin. Berlainan dengan kokain zat ini tidak mengakibatkan adiksi.

Dosis: anestesia infiltrasi 0,25-0,5%, blokade saraf 1-2%.

* **Oksibuprokain** (*benoksinat, Novesine*) adalah derivat oksibutil (1954) yang tidak bersifat merangsang dan terutama digunakan pada kedokteran THT dan mata. Tetapi penggunaannya harus berhati-hati bila terdapat selaput lendir yang rusak atau adanya peradangan setempat. Mulai kerjanya cepat dan kuat (dalam 1 menit) dan bertahan ± 10 menit. Toksisitasnya ringan dan menurut

laporan tidak menimbulkan reaksi alergi. Dibandingkan tetes mata tetrakain, kurang merangsang tetapi efeknya lebih lemah. Juga memiliki khasiat bakteriostatik lemah. *Dosis*: tetes mata 0,1-0,4%, untuk THT 10 mg/ml dan dalam salep 1%.

* **Tetrakain** (*ametokain*) adalah derivat benzoat dengan gugus metil pada atom-H (1941). Khasiatnya ± 10 kali lebih kuat daripada prokain, tetapi juga beberapa kali lebih toksik. Mulai kerjanya cepat dan berlangsung lama, sedangkan resorpsi dari mukosa jauh lebih baik daripada prokain. Terikat $\pm 76\%$ pada plasma protein. Setelah injeksi efeknya timbul dalam waktu 15 menit dan berlangsung 2-3 jam. Pada penggunaan lokal efeknya bertahan selama 45 menit. Hidrolisisnya oleh kolinesterase lebih lambat dibandingkan anestetika ester lain.

Karena daya kerjanya kuat, sebaiknya jangan digunakan untuk anestesia infiltrasi maupun konduksi.

Dosis: Dalam tetes mata 0,5-1%, khasiatnya lebih kuat daripada tetes mata oksibuprokain, tetapi lebih merangsang. Tetes telinga tetrakain kurang efektif, karena perasaan nyeri pada umumnya berlokasi di telinga bagian tengah (*mid-ear*), yang tidak dicapai oleh obat ini. Campuran kokain, tetrakain dan epinefrin (*TAC*) digunakan untuk anestesi permukaan pada kulit. Dalam tablet hisap 60 mg.

4. Lidokain: *lignokain, Xylocaine, *Emla*

Derivat asetanilida ini (1947) termasuk *kelompok amida* dan merupakan obat pilihan utama untuk anestesia permukaan maupun infiltrasi. Zat ini digunakan pada selaput lendir dan kulit untuk nyeri, perasaan terbakar dan gatal. Dibandingkan prokain, khasiatnya lebih kuat dan lebih cepat kerjanya (setelah beberapa menit), juga bertahan lebih lama (plasma- $t_{1/2}$ 1,5-2 jam, lama kerjanya 60-90 menit).

Penggunaan. Berhubung tidak mengakibatkan hipersensitasi, lidokain digunakan dalam banyak sediaan topikal. Lidokain juga digunakan setelah infark jantung sebagai obat pencegah *aritmia ventrikular* dan pada

bedah jantung. Lihat Bab 37C, An-tiaritmika.

Resorpsinya melalui kulit ke dalam saraf juga berlangsung cepat.

Sekitar 90% zat ini dirombak di hati menjadi metabolit aktif *monoetilglisin-ksilidida* (MEGX) dan *glisin-ksilidida* (GX). Masa paruh kedua metabolit ini masing-masing 2 dan 10 jam. Ekskresi melalui urin dalam keadaan utuh (10%) dan sisanya sebagai metabolit.

Efek samping mengantuk, pusing-pusing, sukar bicara, hipotensi dan konvulsi; semua efek SSP yang terutama timbul pada overdosis. Penggunaannya harus hati-hati pada gangguan fungsi hati, *decompensatio cordis*, depresi pernapasan dan syok.

Dosis: larutan injeksi 0,5-5% dengan atau tanpa adrenalin, dalam suppositoria 50-100 mg dan salep 2,5-5%, untuk tenggorok 2-4%, larutan semprot 100 mg/ml, tetes mata 4% dan tetes telinga 5 mg/g atau 6,3 mg/ml dalam gliserol. Sebagai tetes telinga, obat ini jangan digunakan pada perforasi selaput gendang dan pada congek.

***Prilokain** (*Citanest*, **Emla*) adalah derivat yang mulai kerja dan kekuatannya sama dengan lidokain (1963). Toksisitasnya lebih rendah daripada lidokain, karena efek vasodilatasi lebih ringan resorpsinya juga lebih lambat dan perombakannya lebih cepat. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi *o-toluidin* dan metabolit lain. Ekskresi melalui kemih (kurang dari 1%). Obat ini digunakan pada anestesia permukaan (4%) dan parenteral 1-1,5% dengan atau tanpa adrenalin.

Efek samping berupa *methemoglobinemia* dan *sianosis*, terutama pada dosis besar yang disebabkan oleh metabolit *o-toluidin*.

Dosis: maksimum 400 mg sekaligus, 600 mg bersama vasokonstriktor.

**Emla cream*: lidocain 2,5% + prilocain 2,5%

5. Mepivakain: *Scandicaine*, **Estradurin*

Derivat piperidin ini juga termasuk kelompok amida (1957), yang mulai kerja dan kekuatannya mirip lidokain, tetapi bertahan sedikit lebih lama. *Tidak berkhasiat vasodilatasi*, sehingga tidak perlu ditambahkan vasokonstriktor. Obat ini terutama digunakan sebagai anestesia infiltrasi dan

jenis anestesia parenteral lainnya sebagai larutan 1-2% pada pembedahan dental, mata dan THT. Efeknya tampak setelah ± 4 menit dan berlangsung 1-4 jam. Zat ini terikat pada protein plasma 60-85% dan dimetabolisasi melalui N-demetilasi menjadi *pipekoloksilidin* (PPX). Ekskresi melalui urin dalam keadaan utuh (5-10%) dan sisanya sebagai metabolit, juga $\pm 5\%$ diekskresikan melalui paru-paru sebagai CO₂. Plasma-t_{1/2} 2-3 jam.

Dosis: parenteral 350-400 mg, maksimum 1 g per 24 jam sebagai larutan 5-30 mg/ml.

* **Bupivakain** (*Marcaine*) adalah derivat butil (1967) yang ± 3 kali lebih kuat dan bersifat long-acting (5-8 jam). Obat ini terutama digunakan untuk anestesi daerah luas (larutan 0,25-0,5%) dikombinasi dengan adrenalin 1:200.000. Derajat relaksasinya terhadap otot tergantung pada kadarnya.

PP-nya sebesar 82-96%. Melalui N-dealkilasi zat ini dimetabolisasi menjadi *pipekoloksilidin* (PPX). Ekskresi melalui urin 5% dalam keadaan utuh, sebagian kecil sebagai PPX dan sisanya metabolit-metabolit lain. Plasma-t_{1/2} 1,5-5,5 jam.

Kehamilan. Sama dengan mepivakain, zat ini dapat digunakan selama kehamilan dengan kadar 2,5-5 mg/ml. Dari semua anestetika lokal, bupivakain adalah yang paling sedikit melintasi plasenta.

***Levobupivacain**: *Chirocaine*

Anestetikum lokal dari tipe amida ini adalah *enantiomer* dari bupivakain dengan mekanisme kerja sama. Efeknya dalam 10-15 menit dan berlangsung 6-9 jam pada penggunaan epidural. Dimetabolisasi sebagian besar di dalam hati dan ekskresinya sebagai metabolit via urin 71% dan melalui feses 24%. T_{1/2} rata-rata 80 menit.

Digunakan sebagai anestesi pada pembedahan besar, termasuk bedah Caesar, juga untuk pembedahan kecil a.l. bedah mata.

Efek samping a.l. hilang perasaan pada lidah, pusing, penglihatan guram, konvulsi dan gangguan jantung. Juga sering kali hipotensi, mual dan muntah.

B. SENYAWA AMIDA.

6. Cinchokain: *dibukain*, **Proctosedyl*, **Sche-riproct*

Derivat kinolin dari tipe amida ini (1929) beberapa kali lebih kuat daripada lidokain, tetapi juga lebih toksik. Efeknya bertahan lebih lama dan juga bersifat vasodilatasi. Obat ini banyak digunakan sebagai anestetikum permukaan, antara lain dalam suppositoria anti wasir (1-5 mg) atau dalam salep (0,5-1%) untuk nyeri dan gatal-gatal. Tidak menimbulkan hipersensitasi. Efeknya tampak setelah \pm 15 menit dan berlangsung 2-4 jam.

7. Artikain: *articaine*, **UltracainD-S*, **Septanest*

Derivat tioen ini merupakan zat anestetik lokal dari kelompok amida dengan kerja panjang (1976). Terikat pada protein plasma \pm 95% dan dimetabolisasi seluruhnya di dalam hati. Ekskresi terutama via urin.

Efeknya timbul setelah 3 menit dan berlangsung agak lama, \pm 45-90 menit. Obat ini digunakan untuk pembedahan kecil dan juga di kedokteran gigi, karena artikain memiliki daya penetrasi tulang yang lebih baik dibandingkan lidokain.

Efek samping. Pada orang yang alergi terhadap amalgam (zat pengisi lubang gigi) dan artikain dapat timbul keluhan serius. Sering kali (1-10%) angio-udem (muka, lidah, bibir dan kerongkong), hilang daya rasa dan agitasi, pusing dan tachycardi.

Artikain tidak boleh digunakan per injeksi i.v. karena dapat menimbulkan gejala toksik.

Dosis: dewasa sekali 400 mg.

* *Ultracain D-S*, * *Septanest:* per ml artikain 40 mg dan epinefrin 5 mcg (1:200.000)

8. Ropivakain: *Naropin*

Anestetikum lokal dari tipe amida yang bekerja setelah 10-20 menit epidural dan 1-15 menit sebagai blokade perifer.

Resorpsi bifasis dengan $t_{1/2}$ masing-masing 14 menit dan 4 jam pada orang dewasa. Di metabolisasi di dalam hati dan 80% diekskresi via urin.

Digunakan untuk blokade epidural pada pembedahan a.l. bedah Caesar dan nyeri akut (persalinan).

Efek samping sering kali (>10%) hipotensi dan mual, sakit kepala, parestesia, tachycardi dan retensi urin.

Dosis: epidural 7,5 mg/ml; lumbal 15-25 ml; bedah Caesar lumbal 15-20 ml.

Terhadap nyeri akut: epidural 2 mg/ml

C. LAINNYA

9. Etilklorida: *kloretan*, *kloretil*

Gas yang mudah menyala dan eksplosif ini menjadi cair di bawah tekanan ringan (1893). Baunya seperti eter, rasanya pedas dan biasanya dijual dalam ampul gelas besar atau dalam sediaan aerosol. Khasiatnya kuat tetapi singkat, hanya \pm 1 menit. Karena toksik bagi hati dan jantung, obat ini hanya digunakan lokal untuk *anestesia pembekuan* cepat pada pembedahan kecil (spray kulit), misalnya untuk mengangkat kutil. Kerjanya berdasarkan menguapnya kloretil dengan cepat berkat titik didihnya yang rendah bila disemprotkan ke atas kulit.

Efek samping nyeri dan kejang otot, bila pendinginannya terlampau kuat. Jangan digunakan pada kulit yang tidak utuh atau pada selaput lendir.

10. Fenol: *asam karbol*, *acidum carbolicum*, **Calamine lotion*

Di samping khasiat anestetik dan anti-gatalnya, fenol juga berkhasiat bakterisid dan fungisid pada konsentrasi di atas masing-masing 1% dan 1,3%. Oleh karena itu, fenol sering digunakan untuk gatal-gatal, misalnya pada biang keringat (*prickly heat*) 1-2% dalam *lotio calamine*. Larutan air dengan kadar >2% dapat merusak kulit, karena bersifat kaustik (membakar). Penggunaan lain adalah sebagai konservans larutan injeksi.

11. Benzilalkohol

Berbentuk cairan yang melarut dalam air dan berkhasiat anestetik dan antigatal lemah, begitu pula bakteriostatik terhadap terutama kuman Gram-positif, serta virus-tatik dan fungistatik lemah. Efeknya optimal dalam lingkungan asam. Berhubung tidak merangsang dan tidak toksik, obat ini

sering kali digunakan dalam krem (10%) terhadap gatal-gatal atau terhadap 'sunburn', juga pada sakit gigi (1-2 tetes). Dalam larutan injeksi i.m. atau s.k., benzilalkohol juga sering digunakan sebagai konservans dan anestetikum (10 mg/ml).

DAFTAR PUSTAKA

1. Informatorium Medicamentorum 2005 ,19-30. KNMP, Den Haag.
2. Farmacotherapeutisch Kompas, 2012, CMPC Ziekenfonds-raad.

ANTIEPILEPTIKA

Epilepsi (Yun. = serangan) atau **sawan/penyakit ayan** adalah suatu gangguan saraf yang timbul secara tiba-tiba dan berkala, biasanya dengan perubahan kesadaran. Penyebabnya adalah aksi serentak dan mendadak dari sekelompok besar sel-sel saraf di otak. Aksi ini disertai *pelepasan muatan listrik yang berlebihan* dari neuron-neuron tersebut. Lazimnya pelepasan muatan listrik ini terjadi secara teratur dan terbatas dalam kelompok-kelompok kecil, yang memberikan ritme normal pada *elektroencefalogram (EEG)*. Serangan ini kadangkala bergejala ringan dan (hampir) tidak kentara, tetapi ada kalanya bersifat demikian hebat sehingga perlu dirawat di rumah sakit.

Insidensi epilepsi relatif tinggi pada anak-anak dan lansia.

Pada **serangan parsial**, hiperaktivitas terbatas pada hanya satu bagian dari kulit otak, sedangkan pada **serangan luas** (*'generalized'*) hiperaktivitas menjalar ke seluruh otak.

Sekitar 30% dari pasien epilepsi mempunyai keluarga dekat yang juga menderita gangguan konvulsi.

Penderita baru disebut pasien epilepsi bila mengidap minimal 2 serangan kejang (*konvulsi*) dalam kurun waktu 2 tahun.

Penyebabnya. Separuh dari kasus epilepsi disebabkan oleh cedera otak seperti gegar otak berat atau infeksi (*meningitis/encefalitis*). Juga infark otak dan perdarahan otak (*beroerte*), kekurangan oksigen selama persalinan serta abses atau tumor dapat menimbulkan cacat dan epilepsi. Epilepsi adakalanya juga dapat dicetuskan oleh obat seperti *petidin, asam nalidiksat, klorpromazin, imipramin dan MAO-blocker*. Begitupula akibat penyalahgunaan alkohol dan *drugs*. Faktor provokasi lainnya

adalah bila penggunaan obat antikonvulsi dan *tranquillizers* dihentikan secara tiba-tiba. Serangan juga dapat dipicu oleh faktor-faktor khas seperti kilatan cahaya dengan frekuensi tertentu (disco, TV, videogames, sinar matahari) atau juga musik keras yang berdentum-dentum, stres dan kurang tidur. Mengetahui trigger-trigger ini bermanfaat untuk diwaspadai. Sekitar 20% dari kasus epilepsi tidak diketahui penyebabnya, tetapi keturunan memegang peranan.

* **Konvulsi demam** (kejang-kejang pada anak). Tidak semua serangan kejang berdasarkan epilepsi. Misalnya kejang-kejang singkat pada anak-anak berusia 0,5 - 5 tahun, yang dipicu oleh demam tinggi (di atas 39°C). Serangan khas ini biasanya timbul pada awal infeksi virus, terutama dari saluran pernapasan. Risiko untuk residif terletak antara 30-50%.

Jenis epilepsi

Dikenal sejumlah jenis epilepsi dan yang paling lazim adalah bentuk **serangan luas** (*grand mal, petit mal, absence*) pada mana sebagian besar otak terlibat dan **serangan parsial** (sebagian) pada mana pelepasan muatan listrik hanya terbatas sampai sebagian otak. Terdapat pula sejumlah bentuk campurannya.

1. **Grand mal** (Prancis = penyakit besar) atau **serangan tonis-klonis 'generalized'**. [Yun.tonis = kontraksi otot otonom yang bertahan lama, klonos = gerakan liar hebat, klonis = kontraksi ritmis]. Bercirikan kejang kaku bersamaan dengan kejutan-kejutan ritmis dari anggota badan dan hilangnya untuk sementara kesadaran dan tonus. Pada umumnya serangan demikian diawali

oleh suatu perasaan alam khusus (*aura*). Hilangnya tonus menyebabkan penderita terjatuh, berkejang hebat dan otot-ototnya menjadi kaku. *Fase tonis* ini berlangsung kira-kira 1 menit untuk kemudian disusul oleh *fase klonis* dengan kejang-kejang dari kaki-tangan, rahang dan muka. Penderita kadang-kadang menggigit lidahnya sendiri dan juga dapat terjadi *inkontinensia* urin atau feces. Selain itu dapat timbul *hentakan-hentakan klonis*, yakni gerakan ritmis dari kaki-tangan secara tak sadar, sering kali dengan jeritan, mulut berbusa, mata membelalak dan gejala lainnya. Lamanya serangan berkisar antara 1 dan 2 menit yang disusul dengan keadaan pingsan selama beberapa menit dan kemudian sadar kembali dengan perasaan kacau serta depresi.

* **Serangan myoclonis** (*Yun. myo = otot*) adalah bentuk grand mal lainnya dan bercirikan kontraksi otot-otot simetris dan sinkron yang tidak ritmis dari terutama bahu dan tangan (tidak dari muka). Adakalanya berlangsung berurutan dengan jangka waktu singkat sekali, kurang dari 1 detik.

* **Status epilepticus** adalah serangan yang bertahan lebih dari 30 menit dan berlangsung beruntun dengan cepat tanpa diselingi keadaan sadar. Sesudah 30 menit mulai terjadi kerusakan pada SSP. Situasi gawat ini bisa fatal (mortalitas 10-15%), karena kesulitan pernapasan dan kekurangan oksigen di otak. Pada umumnya dapat disebabkan oleh ketidakpatuhan penderita minum obat, menghentikan pengobatan secara tiba-tiba atau timbulnya demam.

2. Petit mal (Prancis = penyakit kecil) atau **absencea** (Prancis = tak hadir). Bercirikan serangan yang hanya singkat sekali, antara beberapa detik sampai setengah menit dengan penurunan kesadaran ringan tanpa kejang-kejang. Seperti grand mal, petit mal juga bersifat *serangan luas* di seluruh otak. Gejalanya berupa keadaan termangu-mangu (pikiran kosong; kehilangan respons sesaat), muka pucat, pembicaraan terpotong-potong atau mendadak berhenti bergerak, terutama

anak-anak. Setelah serangan, anak kemudian melanjutkan aktivitasnya seolah-olah tidak terjadi apa-apa. Bila serangan singkat tersebut berlangsung berturut-turut dengan cepat, maka dapat pula timbul suatu *status epilepticus*. Serangan *petit mal* pada anak-anak dapat berkembang menjadi *grand mal* pada usia pubertas.

3. Parsial (epilepsi psikomotor). Bentuk **serangan parsial** umumnya berlangsung dengan kesadaran hanya menurun untuk sebagian tanpa hilangnya ingatan. Penderita memperlihatkan kelakuan otomatis tertentu seperti gerakan mengunyah dan/atau menelan atau berjalan dalam lingkaran.

Diagnosis

Elektroencefalogram (EEG). Tes paling terpercaya untuk mendiagnosis jenis epilepsi adalah melalui pemeriksaan EEG. Kegiatan listrik dari otak pertama kali dikemukakan pada abad ke-19, tetapi baru dianalisis secara saksama oleh seorang ilmuwan Jerman (*Dr Hans Berger*). Psikiater ini memperkenalkan istilah *elektroencefalogram*, yang dapat mencatat variasi-variasi potensial dari aktivitas listrik di otak. Pencatatan ini berguna untuk antara lain melokalisasi dan mendiagnosis proses-proses patologis di otak. Misalnya luka di *cortex* menimbulkan gelombang khusus yang dapat dideteksi melalui EEG.

Serangan grand mal yang diawali oleh aura dan kemudian disusul oleh konvulsi umum dengan kontraksi otot dan gerakan klonis, memiliki pola EEG yang khusus. **Serangan petit mal** juga memiliki EEG yang khas. Dengan demikian EEG memungkinkan penentuan jenis epilepsi yang diderita pasien, yang ditunjang oleh gejala klinik khusus. Berdasarkan analisis ini dapat dipilih obat antikonvulsi yang tepat bagi penderita. *Penentuan jenis epilepsi* dan pilihan obat adalah *penting sekali*, karena obat yang efektif terhadap petit mal bisa bekerja berlawanan pada grand mal dan sebaliknya.

Penanganan

Tindakan utama. Selalu diusahakan untuk meniadakan penyebab penyakit (misalnya

tumor otak) dan menjauhkan faktor yang dapat memicu serangan (alkohol, stres, kelelahan, demam, imunisasi, gejala emosi).

Tindakan darurat. Pada waktu serangan hendaknya diusahakan jangan sampai penderita melukai dirinya sendiri, misalnya menggigit lidah. Perlu diperhatikan pula bahwa saluran pernapasannya bebas dan tidak tersumbat. Bila ada kecurigaan mengenai *hipoglikemia*, yang juga dapat memicu konvulsi, kadar gula darahnya harus ditentukan dan bila perlu harus diberikan glukosa secara intravena.

Tujuannya. Serangan epilepsi dapat merusak sel-sel otak, terutama serangan grand mal dan menjadi suatu beban sosial dan psikologis bagi penderita. Oleh karena itu perlu sekali terapi yang bertujuan utama **mencegah timbulnya kejang** atau mengurangi sebanyak mungkin jumlah serangan tanpa mengganggu fungsi normal tubuh. Ini berarti bahwa antiepileptika harus digunakan terus menerus. Dengan pengobatan dan dosis yang tepat serangan epilepsi dapat ditekan, yaitu frekuensinya dikurangi pada 70-80% penderita. Syukurlah bahwa bentuk epilepsi tertentu kadangkala hilang secara spontan, sehingga pasien menjadi bebas serangan untuk rentang waktu panjang, bahkan adakalanya permanen. Namun pada umumnya penyembuhan tuntas sukar dicapai.

Terapi serangan¹⁶

Lamanya serangan pada umumnya kurang dari 5 menit dan berhenti dengan sendirinya tanpa pengobatan. Bila berlangsung lebih lama, barulah harus diberi obat sebagai berikut.

- a. **diazepam rektal**, sebagai larutan dalam *rectiole*. Jika belum menghasilkan efek sesudah 5 – 10 menit, pemberian dapat diulang atau diberi **midazolam/klonazepam** secara oromucosal. Lihat selanjutnya dibawah *Penggunaan*.
- b. **diazepam intravena** untuk efek cepat atau **klonazepam i.v** atau **midazolam i.m.** Umumnya serangan berhenti dalam 5 – 15 menit Dosis tidak boleh terlalu tinggi karena risiko depresi pernapasan! Bila penanganan ini belum berhasil juga dan

terjadi **status epilepticus**, terapi mutlak harus segera dilanjutkan di rumah sakit untuk penanganan berikutnya, yaitu:

- c. **benzodiazepin** atau **fenitoin** sebagai **infus** kontinu dengan monitoring pernapasan dan sirkulasi. Pasien biasanya diberi **di-azepam** 10 mg i.v., disusul dengan infus i.v. dari 200 mg per liter selama 24 jam. .

Terapi pemeliharaan¹⁶

Pada dasarnya **monoterapi** (dengan satu obat) adalah efektif pada kebanyakan penderita epilepsi, misalnya *karbamazepin* atau *valproat*.

Pentakarannya harus dimulai dengan dosis rendah yang lambat laun ditingkatkan sampai dosis pemeliharaan yang serendah mungkin. Juga penghentian tidak boleh dengan tiba-tiba. Bila ternyata obat ini tidak ampuh untuk mengurangi serangan, maka dapat dicoba obat lain. Baru setelah 2-3 jenis obat dicoba tanpa hasil memuaskan, dapat ditambahkan obat lain sebagai **politerapi**. Obat dinyatakan efektif bila dapat menurunkan frekuensi serangan dengan $\pm 50\%$.

a. **Epilepsi luas ('generalized')** Pilihan pertama pada grand mal adalah **valproat**. Pada grandmal **dengan serangan myoclonis** dapat digunakan kombinasi dengan klonazepam. Karbamazepin, fenitoin dan vigabatrin tidak cocok, karena justru dapat meningkatkan frekuensi serangan. Etosuksimida dan valproat sama efektifnya pada **absence luas**. Kombinasi dari klonazepam + klobazam, karbamazepin + valproat dan lamotrigin + valproat juga sering kali efektif. Pada **bentuk tonis-klonis**, karbamazepin, valproat atau fenitoin memberikan efek baik. Fenobarbital juga banyak digunakan, tetapi efek sampingnya (sedasi, kantuk) membatasi penggunaannya.

b. **Epilepsi parsial** biasanya ditanggulangi dengan pilihan pertama **karbamazepin, valproat** atau **fenitoin**. Obat-obat lainnya yang juga efektif adalah benzodiazepin, lamotrigin, topiramid dan vigabatrin Pada umumnya efektivitas obat-obat ini tidak sempurna sehingga sering kali diperlukan kombinasi dari 2 jenis obat.

c. **Kortikosteroida** yang diberikan secara berangsur-angsur sangat efektif, maka terutama digunakan bila penyakit menjadi parah (*exacerbatio*). Misalnya pada penderita lansia, *exacerbasi* dapat diatasi dengan dosis rendah prednison (10 mg), yang sepanjang tahun dapat dikurangi sampai dosis pemeliharaan. Tetapi pada pasien yang lebih muda diperlukan dosis (jauh) lebih tinggi untuk waktu yang lama dengan risiko efek samping besar. Pada tahun-tahun terakhir telah dilaporkan lebih sedikit kerusakan sendi dengan penggunaan 5 mg prednison sehari secara dini (Arch Int Med 2002; 136:1-12). Suatu penelitian muktahir menunjukkan bahwa dosis awal tinggi dari kortikosteroid (metilprednisolon 1000 mg i.v.) berselang 3 hari menghasilkan kerusakan tulang yang lebih ringan daripada penggunaan metilprednisolon 16 mg peroral setiap hari (NTvG 2004;148: 261-2). Melalui injeksi intra-artikuler kortikosteroida digunakan pada keadaan kaku dan nyeri hebat di sendi.

Penderita epilepsi anak-anak

Sepuluh dari semua kasus epilepsi dimulai sebelum usia 20 tahun; risiko untuk epilepsi pada anak-anak adalah $\pm 1 : 400$. Khususnya pada mereka penanganan tidak terbatas pada terapi dengan obat-obat saja, tetapi yang penting **manajemen secara keseluruhan**. Hal ini menyangkut seluruh keluarga, terutama orang tua, sekolah dan lingkungannya.

Kerjasama dengan orang tua adalah mutlak, terutama pada awal terapi sehingga dapat memberikan informasi untuk menentukan obat dan dosisnya yang paling tepat bagi anak untuk kelak melaporkan efek sampingnya. Perlu pula ditekankan kepada pasien dan orang tua bahwa obat **harus diminum secara teratur setiap hari, sebaiknya pada saat yang sama**, mis. pada waktu makan atau sesudahnya.

Penyuluhan bagi orang tua dan guru mengenai sifat penyakit ini dapat membantu untuk bisa lebih baik menerima penderita anak ini di rumah, di sekolah maupun di masyarakat. Tujuannya adalah menciptakan suatu suasana di mana anak dapat menjalani hidupnya senormal mungkin dan juga da-

pat mengembangkan potensinya semaksimal mungkin. Dalam hal ini perlu diperhatikan beberapa pedoman untuk menjamin keselamatan anak, misalnya menghindari berenang sendiri atau melakukan olahraga berbahaya, seperti panjat tebing. Yang juga sangat penting dan mempunyai dampak sosial dan hukum adalah kapan seorang penderita epilepsi diperbolehkan mengemudikan kendaraan bermotor.

Konvulsi demam pada anak-anak kecil (*'stuiip'*, *'febrile seizures'*) yang bertahan lama dapat diatasi dengan **diazepam** 5-10 mg rektal (larutan dalam rektiole). Demamnya harus dikendalikan dengan **parasetamol**. Penanganan profilaktik tidak dianjurkan lagi.

Obat-obat epilepsi

Pada hakikatnya obat-obat ini bertujuan **melawan gejala** epilepsi, dengan menghindari pelepasan mendadak (*hipersinkron*) dari sejumlah (jaringan) neuron atau minimal menghindari penyebaran dari aktivitas berlebihan ke bagian-bagian lain dari otak.

Obat anti-epilepsi pertama adalah bromida yang digunakan pada akhir abad ke 19. Obat sintetik pertama yang memiliki sifat anti-kejang adalah fenobarbital, tetapi terbatas pada kejang tonik-klonik umum, tanpa efek terhadap kejang absence.

Obat anti-kejang ideal adalah yang dapat mengendalikan segala jenis kejang tanpa efek samping yang tidak diinginkan. Sayangnya obat-obat yang sekarang digunakan adakalanya tidak memberikan respons baik pada sebagian penderita dan sering kali juga mengakibatkan efek samping terhadap SSP yang bersifat ringan sampai kematian akibat anemia aplastik atau gagal ginjal. Juga kecenderungan bunuh diri dapat meningkat. Antiepileptika adalah obat yang dapat menanggulangi serangan epilepsi berkat **khasiat antikonvulsinya**, yaitu meredakan *konvulsi* (kejang klonus hebat). Semua obat antikonvulsi memiliki masa paruh panjang, dieliminasi dengan lambat dan berkumulasi dalam tubuh pada penggunaan kronis.

Penggolongan. Obat-obat ini dapat dibagi dalam beberapa kelompok kimiawi, yaitu:

1. Obat generasi pertama.

- **Barbital:** *fenobarbital* dan *mefobarbital* memiliki sifat antikonvulsif khusus yang terlepas dari sifat hipnotiknya. Yang digunakan terutama senyawa kerja-panjangan untuk memberikan jaminan yang lebih kontinu terhadap serangan grand mal. Lihat juga Bab 24, Sedativa dan Hipnotika.
- **Fenitoin.** Struktur kimia obat ini mirip barbital, tetapi dengan cincin lima hidantoin (lihat rumus bangun di bawah ini). Senyawa hidantoin ini terutama digunakan pada grand mal.
- **Suksinimida:** *etosuksimida* dan *mesuksimida*. Senyawa ini memiliki kesamaan dalam susunan gugus cincinnya dengan fenitoin. Terutama digunakan pada petit mal.
- **Lainnya:** asam *valproat*, *diazepam* dan *klonazepam*, *karbamazepin* dan *okskarbazepin*.

2. Obat generasi ke-2: vigabatrin, lamotrigin dan gabapentin (Neurontin), juga felbamat, topiramate dan pregabaline. Obat-obat ini umumnya tidak diberikan tunggal sebagai monoterapi, tetapi sebagai tambahan dalam kombinasi dengan obat-obat klasik (generasi ke-1). Keberatan obat-obat yang agak baru ini adalah pengalaman penggunaannya yang masih relatif singkat dibandingkan dengan obat-obat generasi pertama, yang sudah membuktikan kemampuan dan keamanannya. Lagi pula harganya jauh lebih tinggi.

Mekanisme kerja

Mekanisme kerja anti-epileptika dapat dijelaskan berdasarkan dua prinsip. Pertama berdasarkan pemblokiran terhadap transpor elektrokimia oleh saluran-saluran ion natrium atau kalsium. Kedua adalah peningkatan penghambatan dari neurotransmitter GABA, atau penurunan transmisi glutamat.

GABA (*gamma-aminobutyric acid*). Di otak terdapat dua kelompok neurotransmitter, yaitu zat-zat seperti *noradrenalin* dan *serotonin* yang *memperlanjar* transmisi rangsangan listrik di sinaps sel-sel saraf. Selain itu juga terdapat zat-zat yang *menghambat* neuro-

transmisi, antara lain *GABA* dan *glisin*. Lihat juga Bab 54, Dasar-dasar diet sehat. Asam amino GABA memiliki efek *dopamin*(= *PIF*, *prolactin inhibiting factor*) lemah, yang berefek menghambat produksi prolaktin oleh hipofisis. GABA terdapat di praktis seluruh otak dalam dua bentuk, **GABA-A** dan **GABA-B** yang mekanisme kerjanya berhubungan erat dengan **reseptor benzodiazepin**. Ternyata pula bahwa terdapat hubungan langsung antara serangan kejang dan GABA. Zat-zat yang memicu timbulnya konvulsi diketahui bersifat mengurangi aktivitas GABA. Di lain pihak zat-zat yang **memperkuat sistem penghambatan yang diatur oleh GABA** berdaya antikonvulsi, antara lain *benzodiazepin* (*diazepam*, *klonazepam*). Ini merupakan salah satu mekanisme kerja dari obat-obat epilepsi, lihat di bawah.

Cara kerja antiepileptika belum semuanya jelas. Namun dari sejumlah obat terdapat indikasi mengenai mekanisme kerjanya, yaitu:

- a. *memperkuat efek GABA:* **valproat** dan **vigabatrin** bersifat menghambat perombakan GABA oleh transaminase, sehingga kadarnya di sinaps meningkat dan neurotransmisi lebih diperlambat. Juga **topiramate** bekerja menurut prinsip memperkuat GABA, sedangkan **lamotrigin** meningkatkan kadar GABA. **Fenobarbital** juga menstimulasi pelepasannya.
- b. *menghambat kerjanya aspartat dan glutamat.* Kedua asam amino ini adalah neurotransmitter yang merangsang neuron dan menimbulkan serangan epilepsi. Pembebasannya dapat dihambat oleh **lamotrigin**, juga oleh **valproat**, **karbamazepin** dan **fenitoin** (*NTvG 2006;150:977-9*);
- c. *memblokir saluran-saluran (channels) Na, K dan Ca* yang berperan penting pada timbul dan perbanyakan muatan listrik. Contohnya adalah **etosuksimida**, **valproat**, **karbamazepin**, **okskarbazepin**, **fenitoin**, **lamotrigin**, **pregabalin** dan **topiramate**;
- d. *meningkatkan ambang-serangan* dengan jalan menstabilkan membran sel, antara lain **felbamat**;

- e. *mencegah timbulnya pelepasan muatan listrik abnormal di pangkalnya (focus) dalam SSP, yaitu fenobarbital dan klonazepam;*
- f. *menghindari menjalarnya hiperaktivitas (muatan listrik) tersebut pada neuron otak lainnya, seperti klonazepam dan fenitoin.*

Penggunaan

Pada penggunaan awal dari suatu anti-epileptikum harus diperhitungkan pengaruh penggunaan bersamaan dari anti-epileptikum lain (*co-medikasi*). Kombinasi demikian dapat menyebabkan *induksi enzim* (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) atau *inhibisi enzim* oleh obatnya sendiri (felbamat, topiramate, valproate). Berdasarkan hal ini adakalanya dosis harus dinaikkan untuk memberikan perlindungan secukupnya, atau penurunan dosis untuk mengurangi efek samping.

Pada terapi kombinasi sebagian pasien hanya membutuhkan dosis lebih rendah dari masing-masing anti-epileptikum.

Antiepileptika sering kali memiliki indeks terapi yang sempit, seperti **fenitoin**, maka untuk efek optimal perlu ditentukan pentakaran yang saksama agar kadar darah terpelihara pada rentang kadar terapi yang sekonstan mungkin. Banyak obat (**primidon, karbamazepin, klonazepam dan valproat**) menimbulkan mual dan pusing. Untuk menghindari gejala ini, pada permulaan obat diberikan tunggal dalam dosis rendah yang berangsur-angsur dinaikkan sehingga efek maksimal tercapai dan kadar plasma menjadi tetap (*'steady state'*). Bila terjadi kegagalan harus diganti dengan obat lain dan penting sekali untuk selalu menurunkan dosis obat pertama dengan perlahan-lahan sambil berangsur-angsur menaikkan dosis obat baru untuk mencegah timbulnya *status epilepticus*. Pengecualian adalah **fenitoin** dan **etosuksimida** yang dapat langsung diberikan dalam dosis pemeliharaannya. Akan tetapi sering kali juga terapi dilanjutkan dengan kedua obat bersama, bahkan ditambah lagi dengan obat ketiga bila belum tercapai hasil yang diinginkan.

Pada usia lanjut CVA merupakan sebab penting pada timbulnya epilepsi. Serangan

parsial paling sering terjadi. Pada tahun pertama serangan kedua lebih sering (80%) timbul dibandingkan dengan orang muda. Oleh karena itu penanganan pada lansia agar lebih cepat dimulai setelah serangan pertama dan tidak menunggu-nunggu lagi.

* **Kombinasi.** Bagi orang yang resisten terhadap monoterapi ($\pm 30\%$ dari pasien) diperlukan kombinasi dari 2 atau 3 jenis obat sekaligus. Terapi kombinasi ini sebetulnya tidak dianjurkan karena kemungkinan timbulnya interaksi dan bertambahnya efek samping. Namun ketidakpatuhan pasien dalam minum obat akan berkurang, yang merupakan penyebab utama kegagalan terapi (85%). Penelitian dengan **fenitoin, karbamazepin** dan **valproate** menunjukkan bahwa pada kebanyakan pasien serangan dapat dikendalikan dengan hanya satu jenis obat bila diberikan dalam dosis yang cukup tinggi. Dalam hal ini terapi perlu dipantau melalui penentuan kadar obat dalam darah.

Pada **kasus resisten** baru dapat digunakan kombinasi dengan antiepileptika generasi ke-2 **felbamat, vigabatrin, lamotrigin**, dalam dosis serendah mungkin, yang berangsur-angsur dinaikkan. Penggunaan *sediaan kombinasi tetap* harus dihindari, kecuali pada kasus resistensi tersebut di atas.

* Penggunaan lain.

Selain untuk epilepsi obat-obat ini juga sering kali digunakan *off label* (artinya di luar indikasi resmi) pada antara lain keadaan-keadaan sebagai berikut.

- gangguan bipolar: karbamazepin, valproate, lamotrigin
- trigeminus neuralgie: karbamazepin
- nyeri neuropatis perifer: gabapentin, pregabalin
- nyeri neuropati sentral: pregabalin
- perasaan ketakutan: pregabalin
- gejala akibat penghentian minum alkohol: karbamazepin
- aritmia: fenitoin
- profilaksis migren: topiramate, valproate
- diabetes insipidus: karbamazepin (mengurangi jumlah urin dan perasaan dahaga).

* **Pentakaran.** Kebanyakan obat epilepsi memiliki plasma- $t_{1/2}$ yang agak panjang (10-50 jam lebih) sehingga seyogyanya dosis dapat diberikan 1 kali sehari. Namun pada umumnya obat diberikan 2 atau 3 kali sehari untuk meniadakan kemungkinan terjadinya serangan akibat terlupanya satu dosis.

* **Jangka waktu terapi.** Lamanya pengobatan sukar untuk dapat ditentukan terlebih dahulu. Hal ini tergantung antara lain dari usia, frekuensi serangan dan faktor yang dapat memicu serangan. Pada umumnya terapi diberikan selama bertahun-tahun dan dalam kebanyakan kasus malahan seumur hidup. Di lain pihak bila dalam kurun waktu 5 tahun tidak terjadi lagi serangan (pada hanya $\pm 25\%$ pasien), dosis dapat berangsur-angsur diturunkan. Bila serangan tidak terjadi lagi, akhirnya terapi dapat dihentikan sama sekali. Pada bayi pengobatan pada umumnya sudah bisa dihentikan beberapa minggu sampai beberapa bulan sesudah serangan terakhir, pada anak-anak sampai 6 tahun kebanyakan setelah 1 tahun. Risiko kambuh pada anak-anak sampai ± 16 tahun hanya $\pm 25\%$.

Perlu pula diperhatikan sekali lagi bahwa **penghentian terapi** tidak boleh secara tiba-tiba, karena dapat memicu serangan. Pencegualian adalah bila timbul efek-efek samping serius seperti toksisitas hati dan sindrom Stevens-Johnson.

Sekitar 30% dari penderita epilepsi yang menjalani pengobatan tetap tidak terlepas dari serangan-serangan. Epilepsi yang sukar ditangani demikian disebut **epilepsi "refraktair."** Pengobatan mutakhir untuk menghentikan serangan adalah dengan cara pembedahan (epilepsie chirurgie).¹⁷

Efek samping

Efek samping yang paling sering timbul berupa gangguan saluran pencernaan (nausea, muntah, obstipasi, diare dan hilang cita rasa). Begitu pula efek SSP (rasa kantuk, pusing, ataxia, nystagmus, mudah tersinggung) sering kali terjadi. Selain itu juga reaksi hipersensitivitas (dermatitis, ruam, urticaria, sindrom Stevens-Johnson, hepatitis), rontok rambut, *hirsutisme*, kelainan psikis, gangguan

darah dan hati, serta perubahan berat badan. Valproat, gabapentin, pregabalin dan adakalanya vigabatrin meningkatkan berat badan, sedangkan topiramamat justru menu-runkannya.

Okskarbazepin, gabapentin dan lamotrigin memperbaiki suasana jiwa, sedangkan vigabatrin dan topiramamat memperbesar risiko akan psikosis. Juga kemungkinan meningkatnya kecenderungan bunuh diri (0,43%), terutama pada penggunaan gabapentin, klonazepam dan levitirasetam.

Kebanyakan antiepileptika memengaruhi *sistem endokrin*, misalnya metabolisme vitamin D, dengan akibat penurunan kadar kalsium dan fosfat dalam darah. Oleh karena itu penderita yang menggunakan antiepileptika untuk jangka waktu lama, perlu periodik diperiksa kadar kalsium dan fosfatnya.

Kehamilan

Efek teratogen. Antiepileptika dapat menyebabkan gangguan kongenital yang $\pm 2-3$ kali lebih besar daripada keadaan normal, khususnya **asam valproat** dan **karbamazepin**. Efek teratogen ini - terutama *spina bifida* - ditimbulkan oleh toksisitas langsung terhadap sel-sel janin dan juga karena **defisiensi asam folat**. Penyebabnya adalah karena di satu pihak obat-obat ini (**valproat** dan **karbamazepin**) menghambat dengan kuat resorpsi asam folat dan di lain pihak meningkatkan ekskresinya karena *induksi enzim* di hati. Penurunan kadar asam folat juga dapat menyebabkan *anemi makrositer*, maka dianjurkan pemberian suplesi dari vitamin ini (1 dd 0,5 mg). **Fenobarbital**, **fenitoin** dan **valproat** a.l. juga dapat menimbulkan ke-lainan jantung dan bibir sumbing.

Untuk mengurangi risiko serangan pada wanita hamil dan memperkecil risiko cacat pada janin, dianjurkan pemberian obat dengan **dosis yang serendah mungkin** (diss B. Samren, Univ Rotterdam, April 1998).

***Penghentian** pengobatan epilepsi dapat menimbulkan serangan pada sang ibu dengan akibat dapat menimbulkan penyimpangan pada janin akibat hipoksia atau perdarahan intrakranial.

* **Penggunaan kombinasi** sebaiknya di-
ganti dengan obat tunggal, karena risiko
penyimpangan pada janin lebih kecil pada
monoterapi dibandingkan dengan politerapi.
Penggunaan **asam valproat** supaya dihin-
dari.

Interaksi

Beberapa antiepileptika menyebabkan (*auto*)
induksi enzim hati (sistem-oksidasi P450),
seperti **karbamazepin**, **fenitoin**, **fenobarbi-
tal** dan **primidon**. Oleh karena itu obat-
obat ini dapat saling menurunkan kadar-
nya dalam darah dengan peningkatan eks-
kresinya. Kadar dari *antikoagulansia*, zat-zat
anti-HIV dan *steroida (antikonseptiva)* ditu-
runkan. Akibatnya induksi enzim ini telah
menimbulkan kehamilan pada wanita yang
menggunakan *pil antihamil*.^ˆ

Sebaliknya beberapa obat menyebabkan
penghambatan enzim melalui kompetisi un-
tuk titik pengikatan yang sama. Misalnya **val-
proat** mampu meningkatkan kadar fenobarb
dengan kuat, sedangkan efek valproat diku-
urangi oleh **fenitoin**.

Interaksi tersebut hampir tidak terjadi pa-
da **vigabatrin** dan **gabapentin** karena zat-
zat ini praktis tidak dimetabolisasi dan pada
okskarbazepin karena dipecah oleh enzim-
enzim jenis lain di hati. Tetapi dapat memicu
perombakan *pil antihamil* yang mengandung
kurang dari 50 mcg estrogen dengan risiko
perdarahan-antara dan kehamilan.

Pada lansia induksi enzim dapat mening-
katkan kecenderungan osteoporosis (fenitoin
dan fenobarbital).

MONOGRAFI

1. GENERASI PERTAMA

1a. Asam valproat: *asam dipropilasetat, DPA, Depakene, Leptilan (Na-)*.

Khasiat antikonvulsi dari derivat asam
valerian ini diketemukan secara kebetulan
(*Meunier, 1963*) dan dianggap sebagai obat
pilihan pertama pada *absences*. Dalam kom-
binasi dengan obat-obat lain juga efektif
pada grand mal dan serangan psikomotor.
Mekanisme kerjanya diperkirakan berda-

sarkan hambatan enzim yang menguraikan
GABA, sehingga kadar neurotransmitter ini
di otak meningkat.

Resorpsinya di usus cepat, setelah 15 menit
sudah tercapai kadar plasma maksimal. PP
lebih kurang 90%, plasma- $t_{1/2}$ ±10 jam dan
diekskresi sebagai glukuronida, terutama
melalui urin. Resorpsi dari suppositoria juga
baik, tetapi bersifat merangsang bagi selaput
lendir, juga pada penggunaan sebagai injeksi.
Efek rangsangan lokal ini dapat banyak di-
kurangi dengan menggunakan tablet *enteric-
coated* dan tablet *slow-release*. Yang terakhir
juga menguntungkan karena memberikan
kadar plasma yang lebih merata. Antara
kadar plasma dan efek terapi (terhindarnya
serangan) tidak terdapat hubungan langsung,
berbeda dengan antiepileptika lainnya. Ada
indikasi bahwa pentakaran 1 kali sehari sama
efektifnya dengan 2 atau 3 kali sehari.

Efek samping yang sering terjadi adalah
gangguan saluran cerna yang bersifat se-
mentara, adakalanya juga sedasi, ataksia,
udema pergelangan kaki dan rambut rontok
(*reversibel*). Efek lainnya adalah kenaikan
berat badan, terutama pada remaja puteri.

Kehamilan. Senyawa ini bersifat teratogen
pada hewan, maka tidak boleh diberikan
pada wanita hamil.

Interaksi. Karena DPA dapat meningkatkan
kadar fenobarbital dan fenitoin, maka
berdasarkan penelitian kadarnya di dalam
darah, dosisnya harus dikurangi (sampai 30-
50%) untuk menghindari sedasi berlebihan.
Sebaliknya, khasiat DPA juga diperkuat oleh
antiepileptika lainnya.

Dosis: oral semula 3-4 dd 100-150 mg d.c.
dari garam natriumnya (tablet e.c.) untuk
kemudian berangsur-angsur dalam waktu
2 minggu dinaikkan sampai 2-3 dd 300-500
mg, maksimal 3 g sehari. Anak-anak 20-30
mg/kg/sehari. Asam bebasnya memberikan
kadar plasma yang 15% lebih tinggi (lebih
kurang sama dengan persentase natrium
dalam Na-valproat), tetapi lain daripada itu
tidak lebih menguntungkan.

1b. Karbamazepin: *Tegretol*

Senyawa trisiklis (1964) yang mirip imi-
pramin ini (lihat Bab 30, Antidepresiva)

selain bekerja antikonvulsi, juga **berkhasiat antidepresif** dan **antidiuretik**, mungkin berdasarkan peningkatan sekresi di hipofisis atau penghambatan perombakannya.

Penggunaannya di berbagai bidang, yaitu:

- *epilepsi grand mal* dan *bentuk parsial* sama efektifnya dengan fenitoin, tetapi efek sampingnya lebih sedikit. Fenobarbital dan valproat memperkuat efeknya. Tidak efektif pada *absences*.
- *neuralgia trigeminus*: merupakan obat yang paling efektif terhadap nyeri urat saraf hebat di bagian muka, juga terhadap nyeri **sinannaga** (*Herpes zoster*)
- *depresi manis*: efektifitasnya dapat disamakan dengan litium, lihat Bab 30 Anti-depresiva.
- *diabetes insipidus* (polyuria akibat kekurangan ADH): khusus terhadap bentuk sentral dari gangguan ini. Lihat Bab 47, Antidiabetika.

Resorpsi lambat dan kadar maksimal dalam plasma dapat tercapai setelah 4-24 jam. Pengikatan proteinnya tinggi, $\pm 80\%$, sedangkan plasma- $t_{1/2}$ sangat variabel (7-30 jam). Di dalam hati karbamazepin dioksidasi menjadi *metabolit epoksida* yang juga berefek antikonvulsi.

Efek samping yang paling sering terjadi berupa sedasi, sakit kepala, pusing, mual, muntah dan ataxia, yang umumnya bersifat sementara (± 2 minggu). Sekitar 40% dari pengguna masih mengalami rasa kantuk setelah 1 tahun. Reaksi kulit (*rashes*) juga agak sering terjadi. Efek lainnya adalah anoreksia, mengantuk, radang kulit dan gangguan psikis. Karena dapat terjadi gangguan darah, hepatitis dan *lupus erythematodes*, harus dilakukan pemeriksaan darah setiap minggu/bulan. Kombinasi dengan antara lain fenobarbital dan fenitoin dapat menyulitkan terapi. Selama penggunaan karbamazepin tidak boleh minum alkohol dan pengendara bermotor harus waspada.

Kehamilan dan laktasi. Zat ini dapat menembus plasenta, berkumulasi di jaringan janin dan dapat mengganggu pertumbuhan janin. Oleh sebab itu tidak dianjurkan penggunaannya selama kehamilan. Dalam ke-

adaan utuh maupun metabolitnya dapat masuk ke dalam air susu ibu, walaupun tidak banyak.

Dosis: permulaan sehari 200-400 mg di bagi dalam beberapa dosis yang berangsur-angsur dapat dinaikkan sampai 800-1200 mg dibagi dalam 2-4 dosis. Pada manula setengah dari dosis ini. Dosis awal bagi anak-anak sampai usia 1 tahun 100 mg sehari, 1-5 tahun 100-200 mg sehari, 5-10 tahun 200-300 mg sehari dengan dosis pemeliharaan 10-20 mg/kg berat badan sehari dibagi dalam beberapa dosis.

* **Okskarbazepin** (*Trileptal*) adalah derivat (1991) yang sama efektifnya dengan karbamazepin pada dosis yang 50% lebih tinggi. Kedua obat ini tidak bersifat induktor enzim, maka pada penggunaan lama tidak menimbulkan *auto-induksi* (= stimulasi dari metabolisme sendiri). Efek sampingnya lebih ringan, khususnya rash. Okskarbazepin terutama digunakan pada serangan toniklonis '*generalized*' dan pada epilepsi parsial. *Resorpsi* cepat dan hampir sempurna (95%) untuk kemudian diubah menjadi *dihidroksikarbamazepin* aktif dengan plasma- $t_{1/2}$ 10-25 jam. Lebih dari 95% diekskresi melalui urin sebagai konjugat dan 0,3% dalam bentuk utuh. *Efek sampingnya* berupa perasaan letih, pusing dan ataksia, hiponatriemia, gangguan tidur, tremor dan radang kulit.

Kehamilan dan laktasi. Data untuk ini belum cukup, tetapi zat ini masuk ke dalam air susu ibu dan dapat mencapai kadar sampai 50% dari kadar plasma sang ibu.

Dosis: monoterapi 1 dd 300 mg d.c. atau p.c., lambat laun dinaikkan sampai dosis pemeliharaan 2-3 dd 200-400 mg; politerapi pada epilepsi gawat dan yang resisten: 1 dd 300 mg dan lambat laun ditingkatkan sampai dosis pemeliharaan 2-3 dd 300-1000 mg.

1c. **Fenobarbital**: *fenobarbiton, Luminal*.

Senyawa hipnotik ini (1912) terutama digunakan pada serangan grand mal dan status epilepticus berdasarkan sifatnya yang dapat memblokir pelepasan muatan listrik di otak. Untuk mengatasi efek hipnotiknya, obat ini dapat dikombinasi dengan kofein. Tidak bo-

leh diberikan pada *absences* karena justru dapat memperburuknya.

Resorpsi di usus baik (70-90%) dan $\pm 50\%$ terikat pada protein; plasma- $t_{1/2}$ panjang, $\pm 3-4$ hari, maka dosisnya dapat diberikan sehari sekaligus. Sekitar 50% dipecah menjadi *p-hidroksifenobarbital* yang diekskresi lewat urin dan hanya 10-30% dalam keadaan utuh.

Efek samping berkaitan dengan **efek sedasinya** (lihat Bab 24, Sedativa dan Hipnotika), yaitu pusing, mengantuk, ataksia dan pada anak-anak mudah terangsang. Efek samping ini dapat dikurangi dengan penambahan obat-obat lain.

Interaksi. Bersifat **menginduksi enzim** dan antara lain mempercepat penguraian *kalsiferol* (*vitamin D₂*) dengan kemungkinan timbulnya *rachitis* (penyakit Inggris) pada anak kecil.

Penggunaan bersama valproat harus hati-hati, karena kadar darah fenobarbital dapat ditingkatkan. Di lain pihak kadar darah fenitoin dan karbamazepin serta efeknya dapat diturunkan oleh fenobarbital.

Dosis: 1-2 dd 30-125 mg, maksimal 400 mg (dalam 2 kali); pada anak-anak 2-12 bulan 4 mg/kg berat badan sehari; pada status epilepticus dewasa 200-300 mg.

* **Metilfenobarbital** (*mefobarbital*, *Prominal*) juga digunakan pada petit mal (1932). Dibandingkan dengan fenobarbital, resorpsi di usus kurang baik (50%). Di dalam hati zat ini dengan cepat diubah seluruhnya menjadi fenobarbital. Efek sedasi dan hipnotiknya lebih ringan, begitu pula khasiat anti-epilepsinya, maka tidak banyak digunakan lagi. *Dosis:* 2 dd 100-200 mg.

1d. Primidon: Mysoline

Struktur kimia obat ini (1952) sangat mirip fenobarbital, tetapi bersifat kurang sedatif. Sangat efektif terhadap serangan grand mal dan psikomotor. Di dalam hati terjadi biotransformasi menjadi *fenobarbital* dan *feniletilmalonamida* (PEMA), yang juga bersifat anti-konvulsi. Penggunaan lainnya adalah pada *neuralgia trigeminus*, lihat di atas (1b).

Efek samping pusing, mengantuk, ataksia dan anoreksia (sementara), juga anemia tertentu yang dapat diatasi dengan asam folat. Pada anak-anak: mudah terangsang.

Dosis: dimulai dengan 4 dd 500 mg (= 2 tablet), pada hari ke-4 dikurangi sampai 4 dd 250 mg dan pada hari ke-11 125 mg dan seterusnya.

1e. Fenitoin: difenilhidantoin, Diphantoin, Dilantin

Senyawa imidazolidin ini (1938) tidak bersifat hipnotik seperti senyawa barbital dan suksinimida. Fenitoin terutama efektif pada grand mal dan serangan psikomotor, tetapi tidak boleh diberikan pada petit mal, karena dapat memprovokasi absences. Sediaan tablet dari dua pabrik yang berlainan dapat sangat berbeda kesetaraan biologis (*BA*) dan kadar darahnya, maka selama terapi sebaiknya jangan mengganti pabrik.

Fenitoin merupakan anti-epileptikum dengan indeks terapi yang sangat sempit. Efek terapi yang optimal terletak pada kadar serum total antara 8-20 mg/L. Di dalam tubuh 90% dari zat ini terikat pada protein plasma. Kadar albumin dalam serum yang rendah (*hipoalbuminemia*) mengakibatkan peningkatan kadar **fenitoin bebas** melampaui kadar terapi (0,5-2 mg/L) dan dapat menyebabkan intoksikasi. Keseimbangan antara fraksi fenitoin total dan fraksi fenitoin bebas juga dapat terganggu oleh penyakit fungsi hati atau ginjal, usia lanjut dan juga oleh obat-obat seperti digoksin, aspirin, derivat kumarin, antidiabetika oral dan asam valproat.

Kemper E.M. et al., Ernstige fenytoïne-intoxicatie bij patiënten met hypoalbuminemie. Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:138-41

Pentakaran obat ini agak sulit karena perubahan sedikit dalam dosis harian dapat mengakibatkan perubahan kuat dalam plasma darah, oleh karena pada kadar terapeutik farmakokinetiknya tidak linear.

Resorpsi di usus cukup baik, persentase pengikatan pada protein tinggi, $\pm 90\%$. Setelah mengalami siklus enterohepatik, akhirnya fenitoin diekskresi melalui ginjal dalam bentuk glukuronida (60-75%). Plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 22 jam (sangat variabel).

Efek samping yang sering kali timbul adalah *hiperplasia gusi* (tumbuh berlebihan) dan

obstipasi. Efek lainnya a.l. pusing, mual dan bertambahnya rambut/bulu badan (*hypertrichosis*). *Wanita hamil* tidak boleh menggunakan fenitoin karena bersifat teratogen.

Dosis: permulaan sehari 2-5 mg/kg berat badan dibagi dalam 2 dosis dan dosis pemeliharaan 2 dd 100-300 mg (garam Na) pada waktu makan dengan minum banyak air (alkalis!). Pada anak-anak 2-16 tahun, permulaan sehari 4-7 mg/berat badan dibagi dalam 2 dosis dan dosis pemeliharaan sehari 4-11 mg/berat badan. Bila dikombinasi dengan fenobarbital, dosisnya dapat diperkecil.

* **Fosfenitoin** (*Cerebyx*) adalah ester fosfat dari pro-drug fenitoin yang cepat dan lengkap diuraikan menjadi fenitoin, formaldehida dan fosfat. Digunakan sebagai injeksi i.m./infus.

1f. Diazepam: *Valium, Stesolid, Mentalium*

Di samping khasiat ansiolitik, relaksasi otot dan hipnotiknya (lihat juga Bab 24, Sedativa dan Hipnotika), senyawa benzodiazepin ini (1961) juga berkhasiat antikonvulsi. Berdasarkan khasiat ini, diazepam digunakan pada epilepsi dan dalam bentuk injeksi i.v. terhadap status epilepticus. Pada penggunaan oral dan dalam klisma (*rectiole*), resorpsinya baik dan cepat tetapi dalam bentuk suppositoria lambat dan tidak sempurna. Sekitar 97-99% diikat pada protein plasma.

Di dalam hati diazepam dibiotransformasi menjadi antara lain *N-desmetildiazepam* yang juga aktif dengan plasma- $t_{1/2}$ panjang, antara 42-120 jam. Plasma- $t_{1/2}$ diazepam sendiri berkisar antara 20-54 jam. *Toleransi* dapat terjadi terhadap efek antikonvulsinya, sama seperti terhadap efek hipnotiknya.

Efek sampingnya lazim bagi kelompok benzodiazepin, yaitu mengantuk, termengemung, pusing dan kelemahan otot.

Dosis: 2-4 dd 2-10 mg dan i.v. 5-10 mg dengan perlahan-lahan (1-2 menit), bila perlu diulang setelah 30 menit; pada anak-anak 2-5 mg. Pada *status epilepticus* dewasa dan anak di atas usia 5 tahun 10 mg (*rectiole*); pada anak-anak di bawah usia 5 tahun sekali 5 mg. Pada konvulsi demam: anak-anak 0,25-0,5

mg/kg berat badan (*rectiole*), bayi dan anak-anak di bawah 5 tahun 5 mg, setelah 5 tahun 10 mg, juga preventif pada demam (tinggi).

* **Klonazepam** (*Rivotril*) adalah derivat klor (1973) dari nitrazepam dengan kerja antikonvulsif yang lebih kuat. Khasiatnya diperkirakan berdasarkan perintangannya langsung dari pusat epilepsi di otak dan juga merintangi penyebaran aktivitas listrik berlebihan pada neuron lain. Klonazepam terutama digunakan pada *absences* anak-anak dan merupakan obat pilihan utama (i.v.) pada *status epilepticus* karena khasiatnya lebih kuat dan 2-3 kali lebih cepat daripada diazepam.

Kinetik. Sekitar 87% zat ini diikat pada protein plasma dan dimetabolisasi dalam hati menjadi senyawa metabolit tidak aktif. Plasma- $t_{1/2}$ 18-50 jam, peroral kadar darah maksimalnya dicapai sesudah 1-3 jam, melalui i.v. setelah 1 menit. *Toleransi* juga dapat terjadi sesudah beberapa minggu sampai beberapa bulan.

Efek samping yang agak sering terjadi berupa sedasi, mengantuk, pusing dan cupetnya pikiran, juga kelemahan otot dan sekresi ludah berlebihan (*hipersalivasi*), yang dapat membahayakan pernapasan terutama pada anak-anak. Selama penggunaan klonazepam dilarang minum alkohol, karena memengaruhi efek obat. *Dosis*: oral anak-anak 3 dd 0,5-2 mg; dewasa permulaan 0,5 mg sehari, lambat laun dinaikkan sampai 3 dd 1-5 mg (maksimal 20 mg sehari); dosis harus dinaikkan dengan berangsur-angsur. Pada *status epilepticus* i.v. 1 mg (perlahan-lahan), sesudah 30 menit diulang 1 mg; anak-anak 1 dd 0,5 mg.

* **Klobazam** (*Frisium*) adalah derivat 1,5-benzodiazepin (1982) yang dipasarkan sebagai tranquillizer, tetapi memiliki khasiat antikonvulsi yang sama kuatnya dengan diazepam. Klobazam digunakan sebagai obat tambahan pada *absences* yang resisten terhadap klonazepam. Tidak dapat dikombinasi dengan valproat. Lihat selanjutnya Bab 24, Sedativa dan Hipnotika. Setelah penggunaan oral minimal 87% diresorpsi dan $\pm 85\%$ diikat pada protein plasma. Metabolit utamanya

adalah *N-desmetilklobazam* yang memiliki sifat antikonvulsi lemah. Plasma- $t_{1/2}$ 18-30 jam dan diekskresi (81-97%) melalui urin. *Dosis*: oral sehari 5-15 mg, dapat lambat laun ditingkatkan sampai maksimal 80 mg sehari.

1g. Etosuksimida: *etilmetilsuksinimida, Zartontin*

Derivat pirolidin ini (1958) sangat efektif terhadap serangan *absence*. Efeknya panjang dengan plasma- $t_{1/2}$ 2-4 hari. Praktis tidak terikat pada protein, ekskresi melalui ginjal, yaitu 50% sebagai metabolit dan 20% dalam keadaan utuh.

Efek samping berupa sedasi, antara lain mengantuk dan termenung-menung, sakit kepala, anoreksia dan mual, juga bersendawa. Leukopenia jarang terjadi tetapi di samping pemeriksaan hematologi, fungsi hati dan urin perlu dimonitor secara teratur.

Dosis: 1-2 dd 250-500 mg sebagai tablet e.c.(enteric-coated) karena rasanya tidak enak dan bersifat merangsang.

* **Mesuksimida** (*Celontin*) adalah derivat metil (1954) dengan sifat dan penggunaan yang kurang lebih sama. *Dosis*: 1 dd 300 mg, maks. 1,2 g sehari.

2. GENERASI KEDUA

2a. Felbamate: *Taloxa, Felbatol*

Analogon meprobamat ini (1993) digunakan sebagai obat tambahan, bila karbamazepin atau fenitoin tunggal kurang berkhasiat.

Resorpsi cepat dengan kadar plasma maksimal tercapai dalam 1-4 jam, plasma- $t_{1/2}$ 12-16 jam. Sekitar 15-30% dari suatu dosis diekskresikan melalui urin dalam keadaan utuh. Diperkirakan bahwa mekanisme khasiatnya berdasarkan peningkatan ambang serangan.

Efek samping serius berupa *anemia aplastis* dan gangguan fungsi hati. Juga mual, muntah, gangguan penglihatan, pusing dan reaksi alergi pada kulit (Eke T et al. BMJ 1997; 314: 180-1).

Dosis: permulaan 0,6-1,2 g dibagi dalam 3-4 dosis, berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 3,6 g sehari.

2b. Gabapentin: *Neurontin, Alpentin, Gabexal*

Senyawa sikloheksilasetat ini (1999) memiliki struktur kimiawi yang berkaitan dengan GABA, tetapi mekanisme kerjanya berlainan. Obat ini digunakan sebagai obat tambahan pada epilepsi parsial dan untuk penderita pada siapa antiepileptika biasa kurang memberikan efek. Di samping itu juga digunakan pada *depresi manis* bersama *litium* dan pada *nyeri neuropati* dengan efek setelah 1-3 minggu

Resorpsi: peroral dalam waktu 2-3 jam sudah tercapai kadar plasma maksimal. BA \pm 60%, PP ringan sekali dan dapat diabaikan, masa paruhnya 5-7 jam. Diekskresi lengkap melalui urin dalam bentuk utuh.

Efek samping mengantuk, pusing, ataksia, perasaan letih dan meningkatnya berat badan.

Dosis: permulaan 1-3 dd 100-200 mg dan lambat laun ditingkatkan sampai 3 dd 300-400 mg. Pada nyeri neuropati: 3 dd 600 mg.

2c. Lamotrigine: *Lamictal*

Senyawa triazin ini (1991) berkhasiat anti-convulsi berdasarkan stabilisasi membran sel saraf, sehingga menghambat pembebasan neurotransmitter glutamat, yang berperan penting pada timbulnya serangan epilepsi. Obat ini digunakan antara lain pada epilepsi grand mal dan parsial. Terdapat indikasi bahwa juga efektif pada depresi manis.

Resorpsi cepat dan sempurna dengan kadar plasma maksimal tercapai dalam waktu 2,5 jam dan plasma- $t_{1/2}$ sekitar 29 jam. Zat ini diuraikan dalam hati menjadi dua metabolit *N-glukuronida* yang tidak aktif dan seluruhnya diekskresi melalui urin, 8% dalam keadaan utuh.

Efek samping berupa radang kulit (2-3%) yang biasanya timbul dalam waktu 3 minggu setelah terapi dimulai dan hilang sendirinya setelah pengobatan dihentikan.

Dosis: 2 dd 100 mg dan dapat berangsur-angsur ditingkatkan sampai 400 mg sehari, pemeliharaan 1-2 dd 100 mg.

2d. Pregabalin (*Lyrica*)

Obat ini (2004) adalah analogon dari GABA dan diindikasikan pada terapi tambahan epi-

lepsi parsial dan untuk penanganan nyeri neuropatis perifer.

Bekerja dengan memengaruhi secara langsung saluran kalsium (Ca channel) dari sel.

Efek samping terpenting adalah rasa kantuk dan vertigo reversibel ($\pm 25\%$), yang hilang setelah penggunaan selama 3-4 minggu. Selain itu juga gangguan ingatan dan konsentrasi, mudah tersinggung, tremor dan gangguan lambung usus. Berat badan meningkat.

Dosis: 2-3 dd 75 – 200 mg .

2e. Topiramate: *Topamax*

Monosakarida (fructopyranose) ini (1995) terutama digunakan sebagai adjuvans pada epilepsi parsial dan/atau epilepsi luas toniklonis. Diserap baik dalam usus ($> 80\%$) dengan BA $\pm 50\%$.

Dalam hati sebagian (20%) dirombak menjadi beberapa metabolit inaktif, PP $\pm 15\%$ dengan masa-paruh di atas 20 jam. Eliminasi melalui urin untuk 65% dalam bentuk utuh.

Efek samping mirip pregabalin, kecuali menurunkan berat badan.

Dosis: permulaan 1 dd 25 mg a.n. selama 1 minggu, lalu dinaikkan dengan 25 mg/minggu sampai 1 dd 200 mg (= dosis efektif minimal). Kemudian bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 2 dd 500 mg a.n. Pemeliharaan 2 dd 100-200 mg a.n.

2f. Vigabatrin: *Sabril*

Senyawa heksen ini (1989) juga termasuk generasi kedua dan merupakan derivat sintetik dari GABA. Berkhasiat menghambat secara spesifik enzim *GABA-transaminase* yang berfungsi menguraikan GABA. Dengan demikian kadar neurotransmitter ini meningkat dengan efek antikonvulsi. Obat ini digunakan sebagai obat tambahan pada pengobatan epilepsi yang kurang responsnya terhadap antiepileptika lain.

Resorpsi cepat (minimal 70%), kadar plasma maksimal tercapai dalam 1-2 jam, $t_{1/2}$ 5-8 jam. Tidak terikat pada protein plasma, praktis tidak dimetabolisasi dan diekskresi dalam keadaan utuh melalui urin (70% dalam 24 jam).

Efek samping mengantuk, letih, pusing dan sakit kepala, juga gangguan psikis. Seperti

dari pengguna mengalami **gangguan penglihatan serius** dan irreversibel setelah digunakan lama (1-3 tahun), maka perlu untuk menjalani pemeriksaan mata selama pengobatan.

Kehamilan & laktasi. Pada hewan percobaan terjadi kelainan pada janin. Obat ini masuk ke dalam air susu ibu

Dosis: permulaan 1 dd 1 g, lambat-laun dinaikkan sampai dosis pemeliharaan dari 2 dd 1 g – 2 dd 2 g. Anak-anak sehari 40-80 mg/kg berat badan.

2g. Zonisamida¹⁸: *Zonegran*

Adalah suatu derivat dari benzisoksazol-sulfonamida yang termasuk dalam kelompok anti-epileptika baru. Mekanisme kerjanya adalah memblokir pencetusan reaksi saraf via saluran (channel) Na serta Ca dan dengan demikian mengurangi menjalarnya serangan epilepsi. Digunakan sebagai obat tambahan pada epilepsi parsial.

Efek samping berupa reaksi terhadap SSP, hipersensitivitas dan pembentukan batu ginjal.

Dosis: sebagai monoterapi pada minggu pertama dan kedua 1 dd 100 mg dan selanjutnya sampai maksimal 1 dd 500 mg. Dosis pemeliharaan 1 dd 300 mg.

Obat-obat baru

1. Levetirasetam: *Keppra*

Adalah suatu senyawa pirolidin yang digunakan sebagai terapi pembantu terhadap kejang-kejang mioklonik dan kejang-kejang tonik-klonik pada orang dewasa dan anak-anak semuda 4 tahun.

Ref. Andermann E. et al., Seizure control with levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsia*, 2005, 46(suppl 8):205

Mekanisme kerja anti-kejangnya tidak diketahui. Setelah penggunaan oral hampir seluruhnya diabsorpsi dengan cepat dan tidak terikat pada protein plasma. Ekskresi melalui urin 65% dalam bentuk utuh dan 24% sebagai metabolit yang tidak aktif.

Efek samping berupa somnolensi (kantuk), astenia (tidak bertenaga) dan pusing.

Dosis: sebagai monoterapi oral dan i.v. permulaan 2 dd 250 mg sampai maksimal 2 dd 1500 mg.

2. **Tiagabin:** Gabitril

Derivat dari asam *nipekotin* ini digunakan sebagai obat tambahan pada kejang-kejang parsial orang dewasa. Dapat melintasi barriere otak-darah.

Mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan transpor GABA dan dengan demikian mengurangi uptakenya pada neuron dan glia.

Pada pemberian oral diabsorpsi dengan cepat dan terikat pada protein serum atau plasma dan dimetabolisasi terutama di hati.

Efek samping timbul cepat pada awal terapi dan berupa pusing-pusing, somnolensi dan gemetar.

3. **Lakosamida:** Vimpat

Asam amino ini digunakan sebagai obat pembantu (2008) terhadap serangan parsial orang dewasa. Juga dapat diberikan dalam bentuk injeksi.

Dosis: oral dan i.v. permulaan 2 dd 50 mg sampai maksimal 2 dd 200 mg.

4. **Rufinamida:** *Banzelm Inoveron*

Senyawa triazol ini juga digunakan terhadap serangan parsial (2008) sebagai obat pembantu.

Dosis: permulaan 2 dd 100 mg pc; maks. 2 dd 500 mg.

DAFTAR PUSTAKA

16. Deckers CLP et al. Antiepileptica, therapie-keuze sinds de komst van nieuwe middelen. *Geneesm.Bull* 2003; 37: 47-56
17. Boon, PAJM. Electrodeatjes beschikbaar om patienten met refractaire epilepsi te selecteren voor epilepsie- chirurgie. *NtvG* 2006;150:2353-4.
18. Cohen AF en Bronswijk H. van. Nieuwe geneesmiddelen; zonisamide. *NTvG* 2006;150: 2313

OBAT-OBAT PARKINSON DAN DEMENSIA

Dengan meningkatnya populasi manusia lanjut usia (*the greying of the world*) beberapa dari penyakit neurodegeneratif, seperti Parkinson dan Alzheimer, merupakan masalah global yang semakin meningkat. Namun sampai sekarang tidak tersedia obat-obat ampuh yang dapat menghindari, menghentikan atau membalik keadaan ini dan hanya gejala-gejalanya saja yang dapat ditangani.

Dikenal sejumlah penyakit otak (*neurodegenerative disorders*) yang disebabkan fungsi saraf otak terganggu dan berangsur dirusak, yang umumnya berakhir fatal. Di bawah ini akan dibicarakan tiga penyakit penting yaitu **penyakit Parkinson**, **multiple sclerosis (MS)**, dan **demensia Alzheimer** berikut pengobatannya. Dibahas pula secara ringkas **penyakit prion (penyakit sapi gila, BSE)** dan penyakit **Creutzfeldt-Jakob**—meskipun belum ada obatnya—karena merupakan isu hangat.

A. PENYAKIT PARKINSON

Penyakit Parkinson (PD) adalah suatu penyakit neurodegeneratif progresif yang memengaruhi kemampuan motorik dan non-motorik.

Penyakit gemetar ('palsy') ini merupakan suatu sindrom penyakit yang disebabkan terganggunya keseimbangan neurohormon di *sistem ekstrapiramidal* otak. Sistem ini mengendalikan dua sistem berseimbang yang bekerja dengan masing-masing neurohormon *asetilkolin (ACh)* dan *dopamin (DA)*, suatu zat-antara pada sintesis *noradrenalin (NA)*. Pada penyakit ini terdapat **kekurangan do-pamin** (dan *glutathion = GSH*) di ganglia otak, terutama di 'sel-sel hitam' (*substantia*

nigra). Diagnosis dapat dipastikan dengan mendeteksi secara mikroskopis *unsur-unsur tertentu* dalam sel-sel inti hitam, yaitu *badan dari Lewy*, yang merupakan ciri khas pula dari suatu bentuk demensia.

Penyakit Parkinson (dari nama seorang dokter Inggris *James Parkinson*, 1817) merupakan suatu penyakit yang umum dan terdapat di seluruh dunia. Jumlah penderitanya meningkat dengan drastis sesuai usia sampai kira-kira 1 per 200 pada usia di atas 70 tahun. Pada umumnya, penyakit berlangsung progresif (memburuk) secara berangsur selama bertahun-tahun dan pada 40-70% dari penderita disusul dengan keruntuhan mental dan suatu bentuk **demensia** yang agak berlainan dengan Alzheimer, lihat di bawah. Setelah rata-rata 10-15 tahun, penyakit selalu berakhir dengan kematian.

Penyebabnya adalah **degenerasi progresif** dari sel-sel saraf dopaminerg di otak, sehingga produksi DA berkurang dan keseimbangan dalam ganglia basal terganggu karena sistem ACh berkuasa. Peningkatan aktivitas kolinergik ini memperkuat rangsangan berlebihan pada SSP yang menyebabkan gerakan-gerakan yang tidak terkendali (*tremor*). Di samping itu, terjadi pula kelisutan sel-sel yang membentuk neurohormon lain, sehingga berkurangnya *noradrenalin* dan *serotonin (5HT)*. Apa yang menyebabkan kerusakan sel-sel saraf tersebut sampai kini belum diketahui.

Diperkirakan bahwa *faktor keturunan* memegang peranan penting pada terjadinya penyakit Parkinson. Risikonya 3 kali lebih besar bila salah satu orang tua atau saudara menderitanya penyakit ini.

* **Parkinsonisme** adalah semua keadaan yang menyerupai penyakit Parkinson termasuk penyakit itu sendiri dan didefinisikan sebagai kombinasi dari bradikinesia (lambat gerakan), kekakuan dan gemetar (tremor). Dengan lain kata **parkinsonisme** atau **gejala ekstrapiramidal** adalah istilah yang digunakan bagi *sindrom kekakuan hipokinetik* dengan *ciri-ciri penyakit Parkinson*, yang diakibatkan oleh kelainan di sistem ekstrapiramidal. Gejala ini dapat timbul akibat penggunaan obat (antagonis-DA) yang masuk ke dalam SSP, seperti **psikofarmaka** dalam dosis tinggi, terutama fenotiazin, butirofenon, haloperidol, thiorazine, antidepresiva trisiklis, reserpin dan juga obat-obat anti-emetik seperti proklorperazin dan metoklopramida. Sebabnya adalah blokade dari dopamin, begitu pula setelah *stroke*, *gangguan neurologik* serta *intoksikasi CO, Hg, Mn, HCN* dan *barbital*. Parkinsonisme dapat ditanggulangi secara efektif oleh antiko-linergika, tetapi tidak oleh levodopa atau amantadin.

Faktor-faktor risiko bagi parkinsonisme yang dicetuskan oleh efek samping *metoklopramida* adalah jenis kelamin (wanita), usia lanjut, polifarmasi dan diabetes. Oleh karena itu alternatif penggunaan metoklopramida sebagai anti-emetikum bagi pasien yang menderita mual dan muntah-muntah adalah domperidon. Perbedaan antara parkinsonisme yang diinduksi oleh obat sebagai efek samping dan penyakit Parkinson adalah antara lain awalnya yang subakut pada parkinsonisme.

Mekanisme kerja dari metoklopramida adalah kompleks dan berdasarkan blokade dari reseptor dopaminerg D2 yang berada di pusat muntah (*chemoreceptor triggerzone*) dan di lambung-usus. Blokade dari reseptor-reseptor ini di bagian lain dari otak, terutama di *corpus striatum*, dapat mengakibatkan gangguan gerakan seperti parkinsonisme.

Sebetulnya domperidon juga merupakan suatu penghambat dopaminerg D2, tetapi hanya sedikit sekali yang dapat menembus barriere darah-otak, sehingga gangguan terhadap gerakan jauh berkurang.

Ref.: De Ronde et al., Ernstig parkinsonisme

door metoklopramide, Ned Tijdschr Geneeskde 2013.

Gejala ^{29,30,31}

Empat gejala utama penyakit Parkinson adalah **kakunya anggota gerak** (*rigor, hipertonia*), mobilitas hilang atau berkurang secara abnormal (*bradykinesia*), gemetar (*tremor*) dan *gangguan keseimbangan tubuh*. Bradykinesia adalah menjadi lambatnya semua gerakan, sukar bangun dari posisi duduk dan sukar naik-turun dari pembaringan. Pasien juga berjalan setindak-demi-setindak (*shuffle*) yang dapat diperbaiki melalui fisioterapi. Ciri-ciri lainnya adalah sikap tubuh bongkok, kejang otot, tulisan tangan menjadi halus (*micrographia*) dan seperti laba-laba (*spidery*). Sebagai akibat dari kakunya otot muka, penderita berwajah seperti topeng (*mask face*). Bicaranya menjadi monoton dan tidak jelas, juga sekresi air liur (*salivatio*) berlebihan dan muka berlemak. Gejala pada saluran cerna berupa rasa terbakar dalam lambung (*heartburn*), kesulitan menelan (*dysphagia*), sembelit dan menurunnya berat badan. Gejala-gejala ini baru menjadi nyata pada stadium lanjut, yaitu pada waktu $\pm 80\%$ dari sel-sel dopaminerg telah dirusak. Sebetulnya kehilangan neuron dopaminerg adalah gejala normal dari usia lanjut, tetapi pada umumnya kehilangan ini tidak sampai 70-80%. Tanpa pengobatan setelah 5-10 tahun PD menyebabkan penderita tidak berdaya (*akinetic state*), pada saat penderita tidak dapat lagi merawat diri sendiri. Akibat turut lisutnya pula *sel-sel serotoninerg* di otak dan berkurangnya *serotonin* penyakit ini juga memengaruhi banyak bagian dari struktur otak (Braak and Del Tredici, 2008)³⁵, yang mengakibatkan gejala PD "non-motor", termasuk **depresi**, gangguan tidur dan gangguan daya ingat. **Gejala "non-motor"** ini sukar diobati dengan antidepresiva karena dapat menimbulkan efek samping ekstrapiramidal dan merupakan penyebab *disability* penting dari penderita (Langston, 2006)³⁶

Banyak penderita penyakit Parkinson mengalami rasa kaku berkurang dan juga lebih mobil setelah bangun tidur dibandingkan siang hari. Mekanisme manfaat tidur ini

mungkin disebabkan oleh karena meningkatnya penimbunan dopamin selama tidur (Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156).

Penggolongan

Obat-obat Parkinson pada garis besarnya dapat dibagi dalam empat golongan, yaitu *agonis-DA (dopaminergika)*, yang menstimulasi pelepasan dopamin dan *antikolinergika*, yang memblokir transmisi kolinergik.

1. **Agonis-DA (dopaminergika):** *levodopa*, *ropinirol*, *pramipeksol*, *bromokriptin*, *lisurida*, *pergolida*, *apomorfin* dan *amantadin*. Obat-obat ini meningkatkan kadar DA di otak atau meningkatkan transmisinya dan dengan demikian berefek **meringankan hipokinesia** dan **kekakuan**, tetapi jarang sekali mengurangi tremor. Dopaminergika digunakan sebagai monoterapi atau juga terkombinasi dengan antikolinergika. Cara kerja obat-obat ini berdasarkan beberapa mekanisme, yakni:
 - a. *meningkatkan sintesis/kadar DA di SSP*, misalnya *levodopa* dan *apomorfin*;
 - b. *stimulasi reseptor DA secara langsung dan selektif ropirinol, pramipeksol dan alkaloid ergot semisintetik bromokriptin, kabergolin, lisurida, pergolida dan juga apomorfin*;
 - c. *menghentikan penguraian DA oleh enzim monoaminoksidase B (MAO-B): selegelin*;
 - d. *stimulasi pelepasan DA di ujung saraf dan menghambat penarikan kembalinya (re-uptake inhibition) di ujung saraf: amantadin*.

2. **Inhibitor MAO-B:** rasagilin, selegilin. Zat-zat ini menghambat secara selektif enzim MAO-B, sehingga penguraian DA di otak dihalangi. Biasanya digunakan pada awal penyakit, sehingga penggunaan dopa dapat diundur. Ditambahkan pada dopa memperkuat dan memperpanjang daya kerja dopa.

3. **Penghambat-COMT (catechol-o-methyltransferase):** antara lain **entakapon** (1998) dan **tolkapon**. Enzim ini menghambat perombakan levodopa, maka menghasilkan peningkatan resorpsi dan masa paruhnya.

Sering kali ditambahkan pada kombinasi dopa dengan karbidopa atau benserazida.

4. **Antikolinergika (parasimpatolitika):** amin tersier sintetik triheksifenidil, biperiden, prosiklidin, deksetimida dan orfenadrin.

Obat-obat pengganti sintetik dari alkaloid Belladonna ini terutama efektif terhadap semua bentuk parkinsonisme dengan gejala **tremor, kekakuan ringan dan salivasi** (berliur berlebihan), tetapi terhadap hipokinesia kurang ampuh. Obat ini bekerja langsung di SSP. Untuk bentuk penyakit yang lebih serius, perlu dikombinasikan dengan levodopa.

Terapi

Penanganan non-obat ditujukan pada memperbaiki atau memelihara keadaan fisik agar pasien dapat berfungsi mandiri selama mungkin. Untuk ini perlu dilakukan *latihan fisioterapi* yang berperan penting dalam mendukung medikasi. Di samping itu, *bantuan psikis* juga sangat berguna.

Pengobatan hanya bersifat *simtomatis*, karena sel-sel otak yang sudah rusak tidak bisa diperbaiki lagi dan progres penyakit pun tidak bisa dihentikan. Terapi diarahkan pada pemulihan kembali keseimbangan hormon yang terganggu. Hal ini dapat dilakukan dengan cara *mengurangi ACh* dengan **antikolinergika**, atau dengan cara *meningkatkan jumlah dopamin* dengan **dopaminergika**. Tujuan akhir dari terapi ini, di samping memungkinkan penderita berfungsi seoptimal mungkin, adalah untuk mengurangi atau memperlambat komplikasi-komplikasi jangka panjang yang sukar ditanggulangi (a.l. diskinesia).

Terapi standar bagi Parkinson tidak ada, pengobatan harus ditentukan secara individual bagi setiap pasien atas dasar gejala dan faktor lainnya.

Harapan baru bagi penderita penyakit ini adalah sedang diselidikinya *terapi gen* untuk memacu produksi dari dopamin secara kontinu dalam otak. Obat untuk terapi dopamin ini adalah *ProSavin* yang masih dalam taraf penelitian mengenai keamanan, efektivitas dan toleransinya.

Ref.: Okun M.S.; A new Gene Therapy for Parkinson Disease; Lancet 2014 Jan 10.

1 Agonis dopamin (dopaminergika) merupakan *pilihan pertama* karena bekerja lebih lama ($t_{1/2}$ panjang) dan lebih ampuh terhadap komplikasi jangka panjang. Lazimnya pada pasien di bawah 65 tahun di stadium dini pengobatan dimulai dengan suatu **agonis-DA** (*amantadin* atau *selegelin*) sebagai *monoterapi*. Bila kurang efektif, obat dapat diganti atau ditambahkan dengan agonis-DA lain, misalnya *ropinirol*, *pramipeksol* atau *bromokriptin*. **Levodopa** baru ditambahkan, bila efek kliniknya belum memuaskan, walaupun pentakaran agonis-DA sudah optimal. Sebabnya ialah pada orang muda terdapat risiko lebih besar untuk berkembang komplikasi jangka panjang tersebut. Pada penderita di atas 65 tahun umumnya justru dimulai dengan **levodopa tunggal**; risiko mereka akan komplikasi lebih rendah dan secara teoretis lebih mudah menimbulkan kekacauan bila fungsi kognitifnya berkurang. **Kombinasi** dari dua obat, misalnya kombinasi dari *levodopa* dengan *amantadin*, *selegelin* atau *pergolida* menghasilkan efek lebih baik dan lebih panjang daripada monoterapi, terutama bila ada komplikasi motorik.

* **Levodopa** merupakan **obat yang paling efektif** terhadap gejala Parkinson, terutama terhadap bradykinesia dan rigiditas, sedangkan agonis-DA lainnya kurang efektif dan efek sampingnya seperti rasa kantuk dan halusinasi lebih sering timbul. Lama kerjanya dopa dapat diperpanjang dengan meningkatkan frekuensi pentakarannya, menggunakan sediaan retard atau penambahan penghambat-COMT **entakapon**.

* **Apomorfina** adalah obat Parkinson tertua dan **agonis-DA paling kuat**. Dapat digunakan pada kasus dengan '**on-off effect**' yang resisten terhadap levodopa (*infus s.c. atau rektal*) dan pada *distonia* pagi hari pada waktu bangun tidur (*injeksi s.c.*). Apomorfina juga menstimulasi reseptor DA perifer dan pusat muntah, maka perlu dikombinasi dengan **domperidon** sebagai obat antimual.

Perhatian: Awal 2013 dilaporkan kehebohan di Prancis dan Belanda mengenai domperidon karena menurut sementara penyelidikan telah terjadi sejumlah (sebelas) kematian mendadak akibat gagal jantung pada penderita jantung, terutama yang menggunakan dosis tinggi (30 mg). Efek samping ini telah "didiadakan" oleh produsen karena kekhawatiran menurunnya penjualan.

Berhubung dengan kekhawatiran mengenai kemungkinan efek samping terhadap jantung (gangguan ritme jantung) terutama pada pasien dengan QT-interval meningkat atau bila digunakan bersamaan dengan obat-obat tertentu, sejak tahun 2014 di negeri Belanda sediaan-sediaan yang mengandung domperidon hanya dapat diberikan atas resep.

2. Antikolinergika seperti *trihexifenidil* dan *biperiden* atau *klozapin* dalam dosis rendah ternyata kurang efektif dan hanya dianjurkan untuk tremor hebat pada pasien muda. Untuk tremor ringan dapat ditambahkan suatu beta-blocker (*propranolol*).

Penderita lansia atau tanpa gejala tremor dan pada demensia, sebaiknya jangan diberikan antikolinergika karena efek-efek pusatnya, seperti memburuknya fungsi kognitif, kekacauan dan hilang ingatan.

Terapi eksperimental adalah dengan injeksi i.v. glutathion (2 dd 600 mg) untuk melindungi neuron di *substantia nigra* terhadap kerusakan oksidatif oleh radikal bebas. *Glutathion* (GSH), suatu tripeptida yang mengandung belerang, adalah antioksidans alamiah kuat yang ketersediaannya berkurang pada pasien Parkinson.

Pentakaran obat. Berhubung dengan efek sampingnya, obat-obat ini harus ditakarkan secara berangsur, begitu pula terapi tidak boleh dihentikan dengan mendadak karena dapat memperburuk penyakit (*exacerbatio*). *Toleransi* dapat terjadi pada kebanyakan obat sesudah beberapa waktu.

Efek samping

Gejala ekstrapiramidal (*Parkinsonisme*) dapat ditangani sama seperti penyakit Par-

kinson, bila neuron dopamin post-sinaptik masih utuh. Bila saraf-saraf ini sudah memperlihatkan kerusakan, maka obat-obat Parkinson tidak berkhasiat lagi. Parkinsonisme sebagai efek samping pada penggunaan antipsikotika lazimnya dapat ditanggulangi secara efektif dengan antikolinergika, misalnya *triheksifenidil*, *biperiden* dan *orfenadrin*.

Agonis-dopamin dapat menimbulkan *kesulitan tidur* akibat eksitasi, karena naiknya kadar DA di otak. Untuk meringankan efek ini, sebaiknya dosis terakhir diminum sebelum tidur. Efek kejiwaan juga dapat terjadi pada overdosis, seperti rasa takut, depresi dan gejala psikosis. Obat-obat ini juga bekerja terhadap hipotalamus dan hipofisis, oleh karena itu menghambat produksi prolaktin. Risiko akan efek samping tersebut dapat dikurangi dengan pentakaran berangsur, artinya dimulai dengan dosis rendah yang kemudian dinaikkan secara perlahan-lahan.

Antikolinergika. Efek samping terutama diakibatkan oleh blokade sistem kolinergik dan berupa efek perifer umum, seperti mulut kering, retensi urin, tachycardia, mual, muntah dan sembelit. Begitu pula efek sentral seperti kekacauan, agitasi, halusinasi, gangguan daya ingat dan konsentrasi, terlebih-lebih pada manula.

Kehamilan dan laktasi Kebanyakan obat Parkinson belum memiliki cukup data mengenai keamanannya selama kehamilan dan laktasi. Diketahui efek buruk **amantadin** terhadap janin, di samping dikeluarkannya melalui air susu ibu. Levodopa juga mencapai air susu, sedangkan **bromokriptin**, **lisurgida** dan **pergolida** menghambat laktasi. Karena penyakit Parkinson kebanyakan dimulai setelah usia 45 tahun, maka masalah ini sebetulnya kurang penting.

Interaksi. Obat Parkinson dapat melawan atau meniadakan efek antipsikotika dan dapat mencetuskan gejala psikosis pada pasien yang ditangani dengan kedua jenis obat. Oleh karena itu dianjurkan untuk menurunkan dosis obat Parkinson. Sebaliknya, *antipsikotika* dapat memperburuk gejala Parkinson, sedangkan *antidepresiva* dapat memperkuat efek kognitif dari antikolinergika.

B. DEMENSIA ALZHEIMER

"Everyone with Alzheimer's will get dementia; not everyone with dementia has Alzheimer's."

Betty Weiss *"Alzheimer's & Dementia: Through the Looking Glass."*



Alois Alzheimer (1864-1915)

Demensia^{29,30}

Demensia adalah satu **gejala**, sedangkan Alzheimer's adalah suatu **penyakit**.

Dewasa ini demensia dianggap sebagai suatu gangguan terpenting dari manula. Berkat perbaikan keadaan hidup dan kesehatan populasi sedunia yang semakin menua (*the greying of the world*), menurut dugaan demensia akan meningkat dengan drastis di masa depan terutama di negara Barat. Prevalensinya pada orang di atas 65 tahun adalah $\pm 5\%$ dan menurut taksiran akan bertambah sekitar 10% setahunnya. Orang yang lebih muda lebih jarang menderita demensia, dalam hal ini *faktor keturunan* sering kali berperan.

Bentuk. Demensia adalah gangguan neurodegeneratif dari cortex otak yang bercirikan pemburukan berangsur-angsur dan progresif dari fungsi kognitif, seperti pengenalan, ingatan, disorientasi mengenai lingkungan dan waktu, menurunnya daya membedakan, ketidakmampuan mengerjakan tugas rutin sehari-hari, tidak dapat merawat diri sendiri dan akhirnya keruntuhan mental total. Penyebab demensia bermacam-macam a.l. tumor otak, stroke, cedera di kepala, infeksi, reaksi terhadap obat, kurangnya penyaluran oksigen ke otak, defisiensi nutrisi, dan lain-lain. Adalah penting untuk mencari tau apa yang menjadi penyebabnya karena sebagian dari gejala ini dapat di-balikkan (*reversed*) sedangkan penyakit Alzheimer tidak dapat di-balikkan.

Dikenal beberapa jenis demensia, lebih dari 50% dari kasus berdasarkan **penyakit Alzheimer** yang belum diketahui penyebabnya, lihat di bawah.

Suatu bentuk penting lain adalah **demensia vaskuler (VD)**, yang diakibatkan oleh gangguan sirkulasi darah di otak dengan musnahnya sel-sel otak, misalnya setelah mengidap **CVA** (*cerebrovascular accident* = *infark* atau perdarahan otak, 'stroke'). Di samping bentuk campuran dari kedua jenis masih terdapat suatu bentuk langka yang bercirikan badan-badan berwarna di otak, yang disebut **Lewy bodies**. **Lewy bodies disease (LBD)** ini sukar diagnosis-nya karena gejalanya mirip Alzheimer, tetapi dengan gangguan kekakuan hebat sejak dini dan pemburukannya yang cepat. Demensia bisa juga timbul akibat penyakit lain, antara lain penyakit Parkinson (**demensia Parkinson, PD**), bahkan karena sebab-sebab di luar otak seperti AIDS, sifilis, penyalahgunaan alkohol, depresi, gangguan tiroid dan kekurangan vitamin B₁₂.

* **Bentuk demensia akibat defisiensi vitamin B₁₂.** Pada manula sering kali terjadi kekurangan vitamin B₁₂ karena konsumsi pangan yang tidak memadai atau absorpsinya dari usus terganggu. Hal ini dapat menimbulkan suatu bentuk demensia yang reversibel. Kadar kobalamin dapat ditentukan

di laboratorium, sebaiknya dengan cara mikrobiologis. Melalui pengobatan suplesi dengan hidroksokobalamin per injeksi i.m. 2 x seminggu 1000 mcg selama beberapa minggu, sindroma defisiensi B₁₂ ini dapat disembuhkan dengan tuntas.

Defisiensi vitamin B₃ dan folat dapat pula menimbulkan sejenis demensia, tetapi hanya lebih jarang terjadi.

Ref.:Werbach MR. Vitamin B-complex en dementie, Orthomol Koerier 2005;20:3132).

Alzheimer

Penyakit ini dapat menyerang orang pada usia di antara 30 sampai 50 tahun, tetapi kebanyakan penderita berusia di atas 65 tahun.

Pada awal gejalanya berupa apati, hilangnya inisiatif, konsentrasi lemah, kelambatan berpikir dan bergerak. Sering kali juga dimulai dengan depresi yang berlangsung lebih dari 2 minggu, juga gejala psikis lain (*psikosis*). **Ingatan jangka singkat** hilang total dan muncul **perubahan perilaku** dengan timbulnya perasaan curiga. Setelah beberapa tahun terjadi defek ingatan lainnya, desorientasi dan hilangnya daya abstraksi. Dalam jangka waktu 5-10 tahun, penyakit memburuk dan berakhir dengan kehilangan kesopanan (*decorum*), *hipokinesia*, kekakuan motorik, tidak mengenali orang lagi dan menjadi invalid total.

Pada **demensia vaskuler**, penyakit memburuk tidak dengan berangsur-angsur, tetapi secara melonjak.

Penyebabnya. Menurut perkiraan, demensia Alzheimer diakibatkan oleh *gangguan neurotransmisi pada sistem kolinergik* di otak akibat kerusakan saraf. Dengan memburuknya penyakit pada pasien Alzheimer, kadar **asetilkolin (ACh)** di otak semakin menurun. Begitu pula pada pasien ditemukan kehilangan sel-sel otak dan timbulnya banyak **plak (plaque)** di sel-sel saraf, yang terdiri dari endapan zat-zat protein. **Amiloid** ini berasal dari perombakan protein dinding sel otak, berbentuk serat dan karena struktur khasnya tidak dapat dilarutkan oleh enzim (*proteolisis*). Di samping itu juga ditemukan

suatu zat putih telur **Apo-E4** (*apolipoprotein*) dalam jumlah yang kira-kira 3 kali lebih banyak daripada orang sehat (lihat juga Bab 36, Antilipemika). Diperkirakan bahwa Apo-E4 ini menstimulasi penggumpalan amiloid yang merusak neuron. Namun sebab-musabab tepat dari proses ini belum diketahui.

Di samping terganggunya metabolisme amiloid yang menimbulkan endapan plak-plak amiloid di otak, juga **faktor-faktor vaskuler** memegang peranan pada terjadinya Alzheimer. Ditemukan bahwa hipertensi, diabetes, kadar kolesterol dan homosistein yang tinggi (sama dengan faktor-faktor risiko untuk PJP) meningkatkan risiko akan demensia dengan dua kali.³³ Terapi hipertensi dapat mengurangi risiko ini dan penggunaan *atorvastatin* secara sekunder (setelah infark primer) ternyata juga bermanfaat.³⁴ Terdapat indikasi bahwa kadar homosistein darah yang tinggi juga meningkatkan risiko akan Alzheimer.²⁶ Ada kemungkinan bahwa risiko ini dapat dihindari dengan asam folat + vitamin B6. Oleh karena itu ternyata bahwa faktor risiko bagi Alzheimer juga sama dengan faktor risiko untuk PJP.

Teori lain menghubungkannya dengan **intoksikasi aluminium, infeksi dengan suatu 'slow virus'**, atau suatu proses autoimun.

Pencegahan. Suatu riset (*diss. dr Sandra Kalmijn, Rotterdam, November 1997*) menunjukkan efek pelindung dari diet dengan ikan : lansia yang 1-2 kali/minggu mengonsumsi ikan menurunkan risikonya akan *demensia vaskuler* dengan 70% berkat kandungan minyak dengan **asam lemak omega-3** (PUFA). Efek baik ini berkaitan dengan **khasiat antiradang** dari asam lemak itu. Sebaliknya diet dengan **banyak lemak jenuh** meningkatkan risiko dengan 3 kali. Senyawa antiradang **NSAIDs**, bila digunakan untuk jangka waktu panjang, melindungi terhadap Alzheimer.²⁵ Begitupula penggunaan obat penurun kolesterol **senyawa statin** ternyata menurunkan risiko dengan $\pm 79\%$! (*BMJ 2002; 324:926*). Dilaporkan bahwa **Curcumin (ekstrak kunir)** mampu melindungi terhadap demensia dan menghambat progresnya, lihat Bab 16.

Penanganan. Demensia akibat gangguan di luar otak dapat disembuhkan atau dihentikan progresnya, bila ditangani sedini mungkin. Tetapi demensia Alzheimer adalah penyakit yang penyebabnya dewasa ini belum diketahui (sebagian karena keturunan) dan juga belum dapat ditanggulangi serta pemburukannya juga belum dapat dihentikan.

Catatan: Sejak lama diperkirakan bahwa pada usia lanjut orang kehilangan neuron (sel otak) sehingga mengalami kemunduran fungsi mental dan kognitif. Penelitian baru mengenai fungsi otak mengungkapkan bahwa kemunduran mental dari lansia bukannya tidak dapat dihindari. Disimpulkan bahwa orang dengan pola hidup aktif kurang berisiko menderita Alzheimer pada usia lanjutnya. Bahkan peneliti dari Universitas Princeton di US melaporkan bahwa neuron sebetulnya dapat diregenerasi, bertentangan dengan pendapat selama seabad yll.

Semboyannya adalah **"Use it, or you will lose it."** yang merupakan suatu "hukum" universal. Agar supaya otak tetap aktif dibutuhkan latihan fisik dan mental selama hidup sehingga penurunan daya ingat dan kognitif sedapat mungkin diminimalisir. "Brain exercise to maintain brain fitness".

Obat-obat demensia

Kebanyakan obat yang digunakan pada demensia termasuk **golongan parasimpatikomimetika (kolinergika)** yang bekerja melalui *perintangan enzim kolinesterase* untuk menghambat degradasi asetilkolin di otak. Di samping ini tersedia hanya satu obat lain, yakni **memantin**.

a. Kolinesterase inhibitor: galantamin, takrin, donepezil dan rivastigmin. Berdasarkan penemuan bahwa kadar ACh di otak berkurang pada penderita demensia, terapi ditujukan untuk meningkatkan ACh dengan cara mencegah penguraian. Obat-obat ini agak terbatas efeknya terhadap pemburukan penyakit. Obat pertama takrin efeknya hanya lemah dan sangat toksik bagi hati, oleh karena itu sekarang jarang digunakan lagi. Obat lainnya menunjukkan efektivitas yang juga tidak begitu besar, misalnya donepezil,

sedangkan rivastigmin mampu memperlambat progres penyakit dengan ± 6 bulan, tetapi hanya pada kasus yang ringan sampai sedang, dengan efek samping lebih serius dari pada memantin (The Times, 28 Maret 1997).

Akhir-akhir ini dilaporkan bahwa penggunaan kolinesterase inhibitor (a.l. galantamin) dapat meningkatkan risiko efek samping serius seperti aritmia dan infark jantung. Oleh karena ini diperlukan kewaspadaan bagi penderita yang mulai menggunakan obat-obat ini melalui screening terhadap peningkatan risiko gangguan ritme jantung. Lagi pula efek terapi dari kelompok obat ini rendah.

b. NMDA-reseptor antagonis: memantin merupakan obat satu-satunya yang agak efektif terhadap bentuk Alzheimer sedang dan hebat dengan profil efek samping relatif ringan.³² Khasiatnya berdasarkan peniadaan rangsangan berlebihan oleh glutamat dari reseptor NMDA. (*N-metil-D-aspartat*). Glutamat adalah neurotransmitter terpenting di bagian otak yang berperan pada kognisi dan ingatan. Terdapat indikasi bahwa gangguan-gangguan neurodegeneratif mungkin mempunyai penyebab yang sama, yaitu stimulasi kronis berlebihan dari reseptor NMDA. Oleh karena itu pemasukan kalsium ke dalam saraf otak meningkat, yang akhirnya mengakibatkan matinya neuron tersebut.

c. Obat-obat alternatif yang menurut laporan mampu menghambat pemburukan demensia Alzheimer adalah *asam liponat*, *vitamin E* dan *Ginkgo biloba*.

- **Asam liponat** (*lipoic acid*) di kalangan alternatif dilaporkan dapat menghasilkan efek baik pada penyakit neurodegeneratif, a.l. Parkinson dan Alzheimer, juga pada *polineuropati diabetes*, lihat Bab 47.
- **Vitamin E** dalam dosis sangat tinggi (2000 IE/hari) selama dua tahun ternyata dapat menghambat progres penyakit. Lihat Bab 53.
- **Ekstrak Ginkgo biloba** (*EGB 761*, *Tebokan*, *Tebonin forte*) dilaporkan juga mampu memperbaiki gejala-gejala kognitif dan

fungsi sosial dari penderita Alzheimer. Kajian resen menggunakan 3×40 mg EGB terstandarisasi selama 1 tahun. Lihat Bab 35.

Tetapi penyelidikan akhir-akhir ini (*Lancet Neurology*, September, 2011) melaporkan bahwa ekstrak Ginkgo biloba tidak memiliki efek protektif terhadap progres penyakit Alzheimer selama 5 tahun pada lansia dengan keluhan memori. Juga tidak menghindari demensia pada lansia dengan atau tanpa keluhan memori.

C. MULTIPLE SCLEROSIS (MS)

MS (Lat. multiple = banyak, sclerosis = pengerasan) adalah suatu penyakit autoimun dengan peradangan di jaringan saraf otak dan sumsum lanjutan. Sistem imun menyerang dan merusak secara reversibel *myelin*, yakni lapisan pelindung dari lipoprotein yang mengisolasi saraf tersebut. Kerusakan itu tampak pada foto *scan* sebagai daerah yang penuh dengan parut/bercak (*plak*) keras. Akibat terjadinya plak ini, transmisi dari impuls saraf diperlambat atau dihambat, yang mengakibatkan gejala penyakit. Penyebabnya tidak diketahui, mungkin sekali akibat infeksi *slow-virus* pada usia anak-anak. Dalam darah terdapat kadar antibodi (**IgG**) yang meningkat, khususnya terhadap campak (*measles*, *Morbilli*). Penyelidik DeJager dan Hafler (2007)³⁷ telah menyusun suatu ikhtisar mengenai etiologi, perkembangan dan terapi dari MS.

Telah diketahui bahwa di negara-negara Utara prevalensi MS jauh lebih besar dibanding dengan daerah tropik, semakin jauh dari katulistiwa semakin banyak kasusnya. Dewasa ini terdapat sejumlah indikasi, **bahwa cahaya matahari** dan **vitamin D** bekerja melindungi terhadap risiko MS dan juga terhadap penyakit jantung dan pembuluh. Di kawasan Utara matahari bersinar lebih singkat daripada di negara tropik dan dapat mengakibatkan kekurangan vitamin D. Defisiensi ini memicu produksi suatu zat yang

meningkatkan tekanan darah serta risiko PJP.^{27,28} Penyakit dimulai antara usia 20-40 tahun, sekitar tiga kali lebih sering pada wanita daripada pria. Faktor keturunan juga memegang peranan pada MS yang merupakan suatu penyakit genetik kompleks.

Gejalanya beraneka ragam yang tergantung dari lokalisasi sumber penyakit, antara lain jalan limbung, berbicara gagap, lesu dan rasa penat pada kaki-tangan, *neuritis* dengan gangguan penglihatan (melihat double) dan *nystagmus*. Juga kesemutan (*paresthesia*), hipertonia (kejang di tungkai), gangguan berkemih dan efek psikis, antara lain *euforia*. Penyakit kronis ini berlangsung progresif selama 10 tahun atau lebih dan selalu berakhir dengan kelumpuhan dan kematian.

Prevensi. Kebanyakan penderita MS tidak menyukai panas matahari dan menghindari cahayanya, sehingga memungkinkan kekurangan vit D₃. Menurut perkiraan vitamin D, selain berefek melindungi terhadap timbulnya MS, juga menghambat memburuknya penyakit. Penggunaan alternatif setiap hari dari 400-4000 U vit D₃ dapat menurunkan risiko bagi MS dengan 40%.²⁹

Penanganannya berupa menghindari stress fisik dan psikis, dalam fase akut istirahat total (*bedrest*), kemudian *fisioterapi*. Pengobatan kausal tidak ada, pada saat eksaserbasi umumnya diberikan **prednison (metilprednisolon 1 g sehari secara i.v. selama 3-5 hari)**, yang untuk sementara efektif meringankan gejala. Terhadap bentuk MS tertentu (*RR dan SP*) dapat diberikan terapi imunomoduler dengan **β-1 interferon (Betaferon)** yang berkhasiat *mengurangi* frekwensi dan hebatnya serangan. Obat-obat yang ternyata juga memberikan efek positif adalah **copolymer-1** dan **immunoglobulin** (*Lancet* 1997; 349: 586, 589-93), begitupula immunosupresiva seperti **mitoksantron, azatioprin dan siklofosfamid**.

Terapi imunomoduler lainnya yang digunakan terhadap MS adalah:

* **Glatiramer asetat** (copolymer 1, *Copaxone*) adalah polipeptida sintetik dari 4 asam amino (alanin, glutamat, lisin dan tyrosin) yang bekerja immunosupresif. Zat ini a.l. memblokir

secara spesifik sifat merusak dari limfo-T terhadap protein myelin. Oleh karena itu efek sampingnya ringan. Mekanisme kerjanya yang tepat tidak diketahui. *Dosis:* 1 dd 20 mg s.c. sebagai asetat.

* **Mitoxantron** (*Novantrone*) adalah sitostatikum yang digunakan *off-label* pada MS berat. Berkhasiat memperlambat progres invaliditas dengan nyata dan mengurangi frekuensi eksaserbasi. Efek sampingnya neutropeni, kecenderungan infeksi dan alopecia.

Penggunaan obat-obat tersebut dibatasi oleh efek sampingnya, a.l. bila ada infeksi (glukokortikoid), penyakit jantung (mitoxantron), hipersensitivitas dan kehamilan. Untuk meningkatkan efektivitas dari obat-obat ini terhadap kambuhnya penyakit, dianjurkan untuk menggunakannya sedini mungkin.

D. PENYAKIT PRION

Prion

Prion (*proteinaceous infectious particle*) adalah partikel protein abnormal (prion protein) tanpa DNA/RNA yang dibentuk oleh setiap hewan menyusui di berbagai jaringannya, terutama dalam otak dan sumsum belakang. Penemu dari unsur infeksi yang sama sekali baru ini adalah *dr. Stanley Prusiner* (Science, 1982), seorang biolog Amerika. Fungsi fisiologinya belum jelas, mungkin turut berperan pada komunikasi antar-sel. Prion bersifat menular dan resisten terhadap penyinaran sinar-X dan UV, juga tahan terhadap suhu 100° C dan desinfektansia, oleh karena itu sangat sukar dimusnahkan.

Bentuk prion. Molekul prion terdapat dalam 2 bentuk ruang, yaitu bentuk *prion-baik* dan bentuk *prion-salah*, yang dapat saling berubah secara spontan.

Pada otak sehat, protein prion hanya berada dalam satu bentuk (baik), struktural sebagai *alfa-helix*. Akibat mutasi pada suatu gen tertentu timbul perubahan dalam urutan asam aminonya dan terjadi struktur ruang berlainan (*bentuk abnormal betahelix*). Bila diinfeksi oleh suatu prion-salah, ber-

angsur-angsur prion-baik ditransformasi menjadi bentuk prion-salah.

Penyakit-penyakit prion ditimbulkan oleh prion-prion yang berbentuk salah demikian. Pada manusia dan hewan tampak gangguan-gangguan di otak, demensia dengankontraksi otothebat (*myoclonus*). Pada hewan sapi timbul gangguan koordinasi dan penurunan berat badannya.

Penyakit prion (*spongiform encephalopathy*). Prion menyebabkan sejumlah penyakit neurodegeneratif otak fatal pada ternak maupun manusia yang bersifat menular, yaitu **scrapie**, **BSE**, **kuru** dan **CJD**. Penyakit-penyakit ini semuanya ditandai oleh penimbunan protein prion yang mengakibatkan matinya neuron-neuron otak dan terjadinya banyak ruang kosong (*vakuolisasi*, lubang) antara sel-sel otak, mirip bunga karang (*sponge*, *spongiform*), yang dapat ditentukan pada otopsi. Hingga kini belum tersedia obat untuk mengobati atau menghambat progres penyakit ini.

* **Scrapie** sudah dikenal sejak abad ke-18 dan khusus menyerang domba yang setelah infeksi menderita gatal-gatal hebat, gangguan gerakan dan akhirnya mati. Dapat ditularkan pada binatang lain (tikus, kera, babi dan mungkin juga sapi), tetapi tidak kepada manusia.

* **Penyakit sapi gila** (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, **BSE**) khusus terdapat pada sapi. Pertama kali terdeteksi di Inggris pada tahun 1986 dan terjadi epidemi di tahun 1992, yang menurut perkiraan disebabkan oleh makanan yang mengandung sisa-sisa pembantaian dari domba yang terinfeksi dengan scrapie. Penyakit ini dapat ditularkan pada hewan lain dan semula dikira tidak bisa ditularkan kepada manusia. Kini diketahui bahwa manusia juga dapat terinfeksi dengan memakan daging yang tercemar.

* **Kuru** (*bah. Papua = mati tertawa*) adalah penyakit prion pada manusia, yang khusus terdapat pada suku Fore di Irian Jaya. Penyakit ini bercirikan gangguan keseimbangan, kaki-tangan gemetar dan serangan tertawa tak terkontrol. Penyakit disebarkan oleh

ritual kanibalisme, di mana otak orang mati dimakan oleh sanak-saudaranya. Kuru kemudian ternyata identik dengan penyakit Creutzfeldt-Jakob.

* **Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)** diuraikan di tahun 1920 oleh dua neurolog Creutzfeldt dan Jacobs. CJD muncul untuk pertama kalinya di Eropa pada awal tahun 1980-an, terutama pada orang berusia di atas 60 tahun yang umumnya meninggal dalam waktu 8 bulan. Karena diduga ada hubungannya dengan BSE, ±160.000 ekor sapi yang dicurigai terinfeksi telah dimusnahkan dan penjualan otak serta sumsum sapi dilarang. Namun, pada tahun 1996, di Inggris terjadi lagi lebih dari 20 kematian akibat CJD, juga pada orang muda yang sejak 1985 makan secara vegetaris. Hal ini memberikan indikasi kuat bahwa BSE dapat ditularkan pada manusia dengan mengonsumsi daging, otak, sumsum (dan mungkin organ lainnya) dari sapi yang sudah terinfeksi BSE, tetapi belum memperlihatkan gejala penyakit. Untuk mencegah penyebaran infeksi BSE, lebih dari 1 juta sapi dimusnahkan, termasuk di Belanda, Belgia, dan Prancis.

Di bulan Oktober 2006 dilaporkan korban BSE kedua (16 tahun) di negeri Belanda, 4 bulan setelah didiagnosis melalui scan otak. Sampai sekarang jumlah korban sedunia berjumlah 170 orang dan kebanyakan orang muda sekitar 30 tahun, yang kerap kali meninggal dalam 2 tahun setelah diagnosis. Masa tunas CJD panjang sekali, antara 10 - 20 tahun.

Varian baru vCJD. Jenis semula yang disebut bentuk sporadis (sCJD) hanya dapat ditularkan pada hewan percobaan dan khususnya oleh sel-sel otak atau sumsum belakang yang disuntikkan langsung ke dalam otak. Varian baru (vCJD) dapat ditularkan melalui darah, sehingga organ-organ lainnya (antara lain tonsil) juga mudah terinfeksi. Varian ini yang ditemukan pada tahun 1996 memiliki gejala klinik dan neuropatologi berbeda dengan sCJD, tetapi ternyata berkaitan dengan BSE dan dapat ditulari kepada manusia melalui transmisi daging sapi yang tercemar BSE. Penyakit

ini dapat menyerang orang lebih muda (± 30 tahun) dan jangka waktu penyakit lebih lama, rata-rata 14 bulan.

Gejala vCJD mirip demensia Alzheimer (lihat di atas), tetapi berlangsung lebih cepat akibat pemusnahan neuron di otak yang juga relatif cepat. Pada awalnya terjadi gangguan ingatan dan perilaku (fungsi kognitif mundur), gangguan pusat (rasa takut, halusinasi), lalu kesulitan koordinasi (sukar jalan dan berbicara) dan akhirnya kejang-kejang hebat dan invaliditas. Umumnya pasien meninggal dalam waktu 8 bulan.

Diagnosisnya dipersulit oleh masa inkubasi yang panjang sekali, 10-20 tahun. Infeksi mungkin sekali terjadi karena makan daging sapi yang sudah terinfeksi, tetapi belum memperlihatkan gejala penyakit. Variant baru dapat didiagnosis dengan pemeriksaan tonsil (*amandel*), di mana terdapat penumpukan prion, juga melalui scan otak. Dalam otak dapat dilihat penumpukan protein-prion yang terlihat seperti bunga karang (*sponge*).

Pengobatan. Pada saat ini belum tersedia obat terhadap vCJD. Obat demikian mutlak harus dapat melintasi CCS untuk masuk ke otak, oleh karena itu harus bersifat lipofil. Sampai sekarang telah diselidiki hanya tiga obat, yaitu obat malaria **mepakrin**, **pentosanpolisulfat** dan **flupirtin**, suatu analgetikum eksperimental.

Ref.: Weissman C et al. Approaches to therapy of prion diseases. *Ann Rev Med* 2005;56:321-44.

Dari ketiga obat ini hanya mepakrin yang memberikan harapan terbaik. Pada percobaan dengan tikus ternyata mepakrin mampu menghindari perubahan prion sehat menjadi prion cacat. Penelitian masih berlangsung dan belum lengkap. Suatu penelitian lain akan dilakukan dengan kombinasi mepakrin dan flupirtin.

MONOGRAFI

A. OBAT PARKINSON

A1. Levo-dopa²⁸: *l-dopa*, *Larodopa*, **Madopar*, **Sinemet*, **Stalevo*

Zat pelopor (*precursor*) dari dopamin ini (1969) bersama dengan suatu zat penghalang dekarboksilase ekstra-serebral selektif (karbidopa atau benserazida) merupakan terapi paling efektif bagi kebanyakan penderita penyakit Parkinson. Bila levodopa digunakan sebagai obat tunggal, sebagian besar dari obat ini diuraikan oleh enzim dekarboksilase, sehingga hanya sebagian kecil obat utuh dapat memasuki sirkulasi otak dan kurang dari 1% menembus susunan saraf sentral. Penghambatan oleh enzim ini meningkatkan jumlah levodopa yang tidak terurai dan dapat menembus barrier darah-otak. Lihat selanjutnya di bawah.

Levodopa terutama **berkhasiat meningkatkan kadar DA** di otak, dengan efek mengurangi gejala kekakuan dan hipokinesia. Kurang atau tidak efektif terhadap tremor dibandingkan dengan antikolinergika, yang dapat dikombinasi dengannya (efek aditif). Efek terapi baru nyata sesudah 6-8 minggu. Levodopa adalah *obat Parkinson yang paling efektif*, tetapi tidak berkhasiat terhadap gangguan ekstra-piramidal yang disebabkan oleh obat.

Penghambat-COMT **entakapon**, yang sendirinya tidak memiliki khasiat anti-Parkinson, memperlambat eliminasi levodopa dan dengan demikian memperpanjang dan memperkuat daya kerjanya. Juga mengurangi waktu "off" pada taraf lanjut dari penyakit.

Resorpsi di usus kurang teratur dan dikurangi oleh makanan, terutama oleh asam-asam amino (persaingan absorpsi dari saluran cerna). Masa paruhnya singkat ± 30 menit, dan lama kerjanya hanya 2-4 jam, sehingga perlu diberikan 5 kali sehari atau lebih. *Ekskresi* terutama berlangsung lewat urin dalam bentuk metabolitnya.

Kombinasi dengan **dekarboksilase-bloker** menghambat perombakan-DA perifer. Terapi silih ganti (replacement therapy) dengan dopamin pada penyakit Parkinson tidak mungkin, sebab zat ini tidak dapat menembus rintangan darah otak. Berbeda dengan dopamin, levo-dopa mudah menembus rintangan CCS dan memasuki SSP. Di otak dopa didekarboksilasi oleh enzim-enzim dan menjadi dopamin aktif; dengan demikian

seolah-olah menggantikan dopamin yang hilang.

Dari suatu dosis oral hanya 5% tiba di otak karena di saluran cerna dan darah sudah diubah oleh enzim *dekarboksilase* menjadi dopamin yang tidak bisa memasuki otak. Guna mencegah perubahan tersebut di luar otak, maka ditambahkan suatu **penghambat-dekarboksilase** perifer, yang sendirinya tidak memasuki SSP. Dengan demikian, lebih banyak levodopa mencapai otak sehingga dosisnya dapat dikurangi sampai 25%, sedangkan efek sampingnya juga berkurang. Dekarboksilase-blockers yang digunakan untuk maksud itu adalah **benserazida** dan **karbidopa**.

Kombinasi dengan selegilin, yang merintangi perombakan dopamin oleh MAO-B di otak (lihat di bawah) memperkuat efeknya, begitu pula kombinasi dengan **lisurgida** atau **pergolida**. Efek samping periferinya (mual) dikurangi.

Toleransi. Setelah 3-5 tahun, efek pengobatan dengan levo-dopa akan menurun, karena penyakit bertambah buruk dan reseptor dopamin berkurang kepekaannya, atau karena adanya fluktuasi kuat dari kadar levodopa di otak.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah mual, muntah dan anoreksia, yang disebabkan oleh dopamin yang sudah terbentuk di lambung-usus (15% dari pasien). Pada permulaan terapi juga dapat timbul hipotensi ortostatik dan *gangguan pusat* ringan, seperti gelisah, rasa takut, bingung, halusinasi dan pikiran kacau. Pada dosis tinggi gejala pusat ini meningkat, di samping mendadak timbul rasa kantuk. Efek samping psikis ini merupakan faktor terutama yang membatasi terapi dengan levodopa. Mual dan muntah, sebagai akibat rangsangan terhadap

CTZ yang memiliki reseptor-reseptor DA, dapat antagonis diatasi dengan **domperidon**, yaitu antagonis dopamin yang memiliki khasiat antiemetik dan secara selektif menduduki reseptor dopamin di saluran cerna. Efek samping ini juga dapat dikurangi dengan mempersingkat interval pemberian levodopa dan penurunan dosisnya.

'On-off effect'. Pada penggunaan lama timbul *diskinesia* dengan gerakan abnormal tidak teratur. **Sindrom levodopa** ini juga ditandai efek pengobatan yang sangat tidak menentu, turun-naik, bahkan adakalanya dalam waktu beberapa menit, oleh karena itu disebut efek 'on-off'.

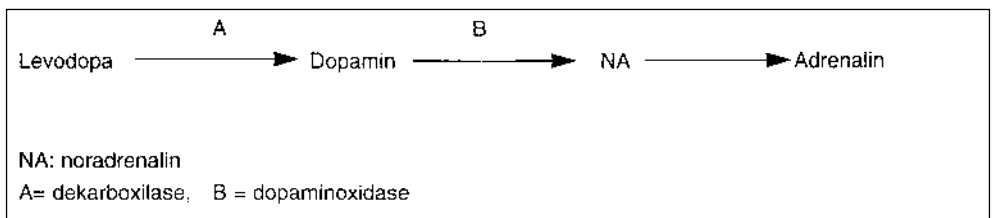
Interaksi. **Piridoksin**, sebagai ko-enzim, walaupun dalam dosis kecil mempercepat perombakan perifer levodopa (di luar otak) melalui peningkatan daya kerja dekarboksilase. Oleh karena itu, levodopa tidak boleh dikombinasi dengan **multivitamin**, **buah avokad**, **ubi rambat** dan **hati**, yang semuanya mengandung banyak vitamin B6. **Antagonis dopamin** mengurangi efek levodopa, misalnya antipsikotika (fenotiazin, butirofenon), fenitoin, papaverin, reserpin, metoklopramida dan senyawa benzodiazepin.

Dosis: oral semula 2-3 dd 125 mg d.c. dan dinaikkan setiap 2-4 hari dengan 125-250 mg sampai tercapai dosis pemeliharaan dari 2,5-7 g sehari. Untuk mengurangi kemungkinan fluktuasi 'on-off' dianjurkan obat diminum sebelum makan (Contin M. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54:303-8).

* *Madopar* = levodopa 200 mg + benserazida 50 mg;

* *Sinemet* = levodopa 250 mg + karbidopa 25 mg.

* *S talevo* = levodopa 100 + karbidopa 25 + entakapon 200 mg



Gambar 28-1: Hubungan antara dopa, dopamin dan noradrenalin

A2 Apomorfina: *Uprima, Apokyn*

Derivat morfin ini bekerja sentral, tetapi tidak memiliki sifat opiat (misalnya analgetik, obstipasi, depresi pernapasan, adiksi). Berkhasiat emetik (menimbulkan mual) dan dopaminerg. Oleh karena itu senyawa ini efektif terhadap Parkinson yang tidak mempan terhadap obat-obat lain atau dengan fluktuasi 'on-off'. Apomorfina dapat dikombinasi dengan dopa, yang dosisnya dapat dikurangi. Penggunaannya perlu diawali dengan pemberian antagonis-DA **domperidon** sebagai antiemetikum dengan dosis 3 dd 20 mg (Editorial. BMJ 1998; 316: 641).

Resorpsi dari usus rendah disebabkan FPE yang besar. Melalui injeksi subkutan efeknya tampak setelah ± 10 menit dan rektal setelah 20 menit. Efeknya bertahan 20-40 menit dan secara nasal lebih lama 0,5 - 1 jam. Plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 25 menit.

Efek samping berupa mual, muntah, hipotensi, bradycardi dan mengantuk, adakalanya gangguan psikis (halusinasi, agitasi dan perasaan kacau).

Dosis: s.c.(infus) 25-40 mg sehari atau 6 dd 1-7 mg, disusul pemberian nasal *spray* (semprotan hidung) 2-4 dd 1-10 mg (HCl). Lihat juga Bab 43, hormon pria, boks Disfungsi ereksi.

A3. Pramipeksol: *Sifrol, Mirapexin*

D₂-dopamin-agonis ini 1997 absorpsinya cepat serta tuntas dan mencapai kadar maksimalnya dalam waktu 3 jam. Ekskresi utuh dengan urin, $t_{1/2}$ 8 jam pada orang muda dan 12 jam pada orang lebih tua. Sebagai monoterapi pada awal penyakit Parkinson atau bersamaan dengan dopa pada taraf lebih lanjut. Juga digunakan terhadap Restless Leg Syndrome (RLS) dengan mekanisme kerja yang tidak diketahui (lihat boks dibawah)

Efek samping tersering mual, muntah dan hipotensi ortostatik, juga sering kali obstipasi, rasa kantuk, lelah, gatal dan ruam. Wanita hamil dan yang menyusui tidak dianjurkan minum obat ini

Interaksi dengan obat yang menghambat atau diekskresi melalui sistem ini dapat memengaruhi efek pramipeksol, misalnya amantadin, verapamil, ranitidin, digoksin dan tri-

metoprim. Alkohol dan sedativa lain meningkatkan terjadinya serangan kantuk mendadak.

Dosis: minggu pertama 3 dd 0,125 mg dc, minggu ke-2 3 dd 0,25mg, minggu ke-3 3 dd 0,5 mg dari garam diHCl-monohidrat. Bila perlu ditingkatkan dengan 0,75 mg sampai maks. 4,5 mg, tetapi risiko mengantuk akan meningkat. Dosis pemeliharaan : 0,375 - 4,5 mg sehari.

RLS: 1 dd 0,125 mg 2-3 jam sebelum tidur, bila perlu ditingkatkan dengan 0.125mg setiap 4-7 hari.

A4. Selegilin: *Deprenaline, Eldepryl*

Derivat fenetilamin ini (1989) adalah **penghambat-MAO-B selektif** di otak sehingga perombakan dopamin dihalangi. Kadar dopamin di otak meningkat, khasiat levodopa diperpanjang dan diperkuat sehingga dosisnya dapat diturunkan dengan sepertiganya, begitu pula dengan efek sampingnya. Pada dosis tinggi juga merintangi pengukuran serotonin dengan efek antidepresi. Tetapi selegilin tidak digunakan sebagai antidepresivum berhubung risiko akan efek sampingnya. Senyawa ini digunakan sebagai monoterapi pada awal penyakit Parkinson. Kombinasi obat ini dengan levodopa menjadi kurang efektif. Selegilin berkhasiat menghambat progres demensia Alzheimer berdasarkan sifat antioksidansinya, Lihat di atas.

Resorpsi berlangsung cepat dan sempurna dengan PP 94% dan plasma- $t_{1/2}$ 39 jam. Senyawa ini mengalami FPE (*first pass effect*) besar dan diuraikan menjadi amfetamin, metamfetamin dan N-desmetilselegilin. *Ekskresi* melalui urin.

Efek samping berupa kesulitan tidur (akibat efek amfetamin), mulut kering dan pusing. Kombinasi dengan levodopa menimbulkan beberapa gejala, seperti sakit kepala, pusing, perasaan cemas, diskinesia, hipotoni, edema dan sembelit. Kombinasi dengan *mepiridin* dapat menimbulkan reaksi fatal.

Dosis: sebagai monoterapi 1-2 dd 5 mg (HCl); bila dikombinasi dengan levodopa 1-2 dd 5-10 mg p.c.

* **Rasagilin** (*Azilect*) juga suatu inhibitor MAO-B dan derivat fenil, seperti selegilin menghambat penguraian dari dopamin di otak berdasarkan penghambatan enzim monoaminoksidase-B. Dapat digunakan sebagai monoterapi pada stadium awal dengan efek terbatas atau bersamaan dengan levodopa meningkatkan khasiatnya. Hasil penguraian dalam hati sebagai metabolit aktif diekskresi via urin 63% dan via feses 22%. $T_{1/2}$ 0,6-2 jam.

Efek samping sering kali sakit kepala (>10%) pada monoterapi. Juga rhinitis, conjunctivitis, demam, malaise, sakit otot dan artritis, alergi, kanker kulit, depresi dan halusinasi. Efek samping levodopa diperkuat oleh rasagilin dan sangat sering (>10%) juga gangguan gerakan (*diskinesia*), gangguan saluran cerna dan keseimbangan.

Tidak boleh digunakan oleh pasien dengan gangguan hati, karena rasagilin dimetabolisasi di dalam hati oleh enzim CYP 1A2 (*cytochrom P 450*). Daya kerja enzim ini juga dihambat oleh antara lain siprofloksasin, simetidin atau fluvoksamin. Oleh karena itu obat-obat ini tidak boleh digunakan bersamaan dengan rasagilin. *Dosis*: 1 mg sehari, bersama atau tanpa levodopa.

A5. Bromokriptin: *Parlodel*

Alkaloid ergot semi-sintetik dari kelompok ergotoksin ini (1975) memiliki **khasiat stimulasi langsung terhadap reseptor dopamin** di otak. Peningkatan sekresi dopamin, yang identik dengan hormon PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*), menyebabkan berkurangnya sekresi prolaktin. Oleh karena itu bromokriptin digunakan untuk **mencegah laktasi secara primer** (pada abortus) dan pada **galaktorroea** (keluar air susu berlebihan setelah persalinan). Pada akromegalia (ujung-ujung anggota badan membesar), zat ini digunakan untuk menghambat sekresi hormon pertumbuhan *somatropin*.

Sebagai **agonis-DA₂** kuat (dan agonis-DA₁ lemah), obat ini pada awalnya diberikan pada pasien Parkinson yang setelah beberapa tahun menjadi semakin kurang peka terhadap dopa, sedangkan efek sampingnya meningkat (*diskinesia*). Tetapi sejak beberapa tahun obat ini juga digunakan sebagai **mono-**

terapi pada pasien 'baru'. Bila dalam waktu 3-6 bulan efeknya belum memuaskan, baru-lah diberi tambahan **dopa** yang dosisnya berangsur-angsur dinaikkan. Keuntungan terapi kombinasi ini ialah bahwa dosis dari masing-masing obat dapat lebih rendah, sehingga efek sampingnya berkurang.

Resorpsi dari usus $\pm 28\%$; plasma- $t_{1/2}$ singkat, hanya ± 3 jam; PP 90-96%. Karena mengalami FPE besar, maka BA rendah: hanya 6% mencapai sirkulasi dalam keadaan utuh. Efeknya lebih konstan daripada levodopa. Di dalam hati, senyawa ini mengalami biotransformasi. *Ekskresi* terutama melalui empedu dan hanya $\pm 7\%$ melalui urin.

Efek samping yang sering terjadi adalah gangguan saluran cerna, tetapi hanya pada permulaan terapi. Efek lainnya terjadi hipotensi ortostatik, edema pergelangan kaki dan pigmentasi jari-jari tangan. Pada dosis yang lebih tinggi dapat timbul gangguan pusat berupa psikosis, halusinasi, bicara tanpa arah dan diskinesia. **Antipsikotika** dan **metoklopramida** sebagai antagonis dopamin dapat mengurangi efeknya, sedangkan alkohol dapat menimbulkan **efek disulfiram**.

Dosis: permulaan oral 1-2 dd 1,25 mg (mesilat) d.c., berangsur-angsur dinaikkan sampai 20-40 mg sehari. Untuk menekan laktasi 2 dd 2,5 mg selama 2-3 minggu.

***Kabergolin** (*Dostinex*) adalah juga derivat ergot dengan khasiat dan penggunaan sama dengan bromokriptin, yaitu menekan atau menghindari laktasi post partum atau setelah keguguran. Juga pada penyakit Parkinson dikombinasi dengan levodopa untuk memperbaiki mobilitas dalam dosis 1 dd 1 mg, yang berangsur ditingkatkan sampai 1 dd 2-6 mg.

A6. Lisurida: *Dopergin*

Derivat ergolin ini (1979) memiliki struktur inti alkaloid ergot (lihat Bab 52, Obat migraine) dan sifatnya mirip bromokriptin. Lisurida bekerja langsung terhadap reseptor dopamin (DA₂) dan sebagai agonis-DA₂ kuat dapat menghambat sekresi prolaktin. Penggunaannya juga mirip dengan bromokriptin, yaitu sebagai obat Parkinson dan pada galak-

torroea dan akromegali. Adakalanya obat ini juga digunakan sebagai profilaktik migrain, berdasarkan efek antihistamin mau-pun anti-serotoninnya.

Resorpsi cepat dan sempurna. Sesuai dengan bromokriptin, zat ini juga mengalami FPE besar sehingga BA-nya hanya 10-20%. Plasma- $t_{1/2}$ 3-4 jam.

Efek samping pada awal pengobatan berupa pusing, rasa letih, sakit kepala, mual dan sembelit, jarang timbul muntah atau hipotensi ortostatik. Pada dosis tinggi obat ini dapat menimbulkan gangguan pusat, seperti halusinasi, diskinesia, mulut kering, kejang otot kaki dan tampilan jari-jari tangan/kaki menjadi pucat.

Dosis: minggu pertama malam hari 0,1 mg, kemudian tiap minggu dosis dinaikkan 0,1 mg sampai tercapai dosis optimal 0,6-2 mg seharinya. Untuk menekan laktasi 2-3 dd 0,2 mg selama 14 hari.

* **Pergolida** (*Permax*) adalah juga derivat ergolin dengan khasiat agonis-dopamin kuat

(1991). Pergolida digunakan dalam kombinasi dengan levodopa pada penyakit Parkinson. Obat ini berkhasiat menurunkan kadar prolaktin dalam darah dan meningkatkan kadar somatotropin (GH). *Resorpsi* praktis sempurna dengan PP sebesar 90%. *Ekskresi* dalam bentuk metabolitnya melalui urin (55%) dan feses. *Efek samping* berupa mual, sembelit, diare, hipotensi ortostatik, diskinesia, halusinasi, pusing dan udem perifer. *Dosis:* permulaan oral 1 dd 0,05 mg, berangsur dinaikkan sampai 3 dd 0,5 mg (mesilat) dalam waktu 30 hari. Juga dapat dikombinasi dengan levodopa.

A7. Amantadin: *Symmetrel*

Obat antiviral dan anti-influenza-A ini (1964, lihat Bab 7, Virustatika) secara kebetulan ditemukan khasiat anti-Parkinsonnya, yang menurut perkiraan di dasarkan atas **stimulasi pelepasan DA dari ujung saraf atau blokade dari re-uptake DA di ujung saraf presinaptis**. Khasiatnya menyerupai levodopa, tetapi jauh lebih lemah. Karena

Restless Legs Syndrome (RLS) adalah gangguan dengan kegelisahan motorik, yang ditandai perasaan tidak nyaman di tungkai dalam keadaan sadar maupun sewaktu istirahat. Gejalanya mencakup rasa seperti terbakar, gatal-gatal, nyeri atau kejang-kejang di tungkai, kadangkala juga di tubuh dan lengan. Gejala ini umumnya timbul segera bila penderita duduk atau berbaring dan memburuk pada malam hari sehingga dapat mengganggu pola tidur. RLS dapat menyerang orang dari semua usia, bahkan anak-anak, tetapi tersering manula dan lebih sering wanita daripada pria. Sering kali RLS diakibatkan oleh penyakit lain (diabetes, hipotireoidi, uremia), atau akibat penggunaan obat. Terdapat indikasi bahwa ada kaitan dengan perubahan fungsi dopaminerg di SSP. Juga berkurangnya penyerapan unsur besi di otak (*anemia ferriprive*) dihubungkan dengan RLS, misalnya pada $\pm 19\%$ dari wanita hamil dalam trimester terakhir.

Penanganan yang dianjurkan pada serangan akut terdiri dari masase, bergerak-gerak, melakukan latihan meregang dan relaksasi, seperti yoga dan biofeedback.

Pengobatan. Banyak obat digunakan terhadap gangguan ini, a.l. *levodopa* + inhibitor dekarboksilase, **agonis dopamin** (ropinirol, pramipeksol, pergolida), **anti-epileptika**(karbamazepin, fenitoin, gabapentin), **benzodiazepin** (klonazepam), **derivat kinin** (kinidin, hidrokinin = *Inhibin*). Telah dilakukan banyak penelitian mengenai efektivitas dari obat-obat ini dan ternyata bahwa kebanyakan tidak bermanfaat. Hanya dari agonis-DA dapat dipastikan secara ilmiah (untuk sebagian efektivitasnya), khususnya **ropinirol** yang di beberapa negara sudah resmi diregistrasi untuk pengobatan RLS, a.l. di Prancis.

Ref.: Geneesm Bull 2004, 38:73-77, Drug & Ther Bull 2003;41:81-83).

Penggunaan "off-label"

Obat-obat tersebut sebetulnya digunakan secara "off-label" terhadap RLS, artinya di luar indikasi resmi yang telah diregistrasi oleh pemiliknya (pabrik farmasi) dan atas tanggung-jawab dokter yang mempreskripsinya. Pada kasus penyakit berat lazimnya dokter memberitahukan hal ini pada pasien, yang perlu memberikan persetujuan tertulis untuk menggunakan obat bersangkutan ("*informed consent*"). Pada kasus RSL dan gangguan-gangguan lain yang relatif ringan protokol resmi ini umumnya tidak dilakukan.

efeknya lebih cepat, yaitu sesudah 2-3 hari, obat ini digunakan bila diperlukan efek yang segera. Amantadin memperkuat khasiat levodopa dan antikolinergika (*adisi*). Digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasi dengan obat-obat Parkinson lainnya. *Resorpsi* di usus berlangsung cepat dengan kadar maksimal dalam darah dicapai sesudah 1-4 jam dan masa paruhnya ± 15 jam. *Ekskresi* berlangsung melalui urin dalam keadaan utuh.

Efek samping lebih ringan daripada levodopa dan pada dosis biasa jarang terjadi. Oleh karena itu obat ini bermanfaat bagi penderita yang tidak tahan terhadap dosis penuh dari levodopa. Amantadin dapat menimbulkan rasa letih, mulut kering, gangguan penglihatan, gangguan buang air kecil, hipotensi ortostatik dan juga efek sentral, seperti pusing, insomnia dan halusinasi. Kadang-kadang timbul pula udem pada pergelangan kaki dan pigmentasi kelabu pada jari-jari tangan. **Toleransi** dapat timbul sesudah 3-6 bulan, pada saat mana peningkatan dosis tidak efektif lagi.

Dosis: permulaan oral 1 dd 100 mg (HCl atau sulfat) sesudah makan pagi; setelah 1 minggu 2 dd 100 mg dan maksimal 400 mg sehari.

***Memantin** (*Ebixa*) adalah derivat amantadin (1983) yang berkhasiat memblokir stimulasi berlebihan dari glutamat, sehingga pemasukan kalsium berlebihan ke dalam sel dihindari (dapat mematikan sel). Resorpsinya dari usus baik dengan BA $\pm 100\%$, PP 45% dan dalam hati dirombak menjadi 2 metabolit inaktif, yang untuk 75-90% diekskresi melalui urin. Masa paruhnya panjang, 60-100 jam. Efektif pada $\pm 29\%$ dari kasus Alzheimer hebat dan sangat parah, untuk memperbaiki atau menstabilisasi fungsi kognitif, aktivitas sehari-hari dan keadaan umumnya. Juga digunakan pada penyakit Parkinson. *Efek samping* yang paling sering dilaporkan adalah halusinasi, perasaan kacau, pusing dan sakit kepala.

Dosis: permulaan 1dd 5 mg, berangsur-angsur ditingkatkan dalam waktu 4 minggu sampai 2 dd 10 mg.

A8. Triheksifenidil: *benzheksol, Artane, Arkine*

Senyawa piperidin ini adalah prototipe dari **antikolinergika sintetik**, yang digunakan sebagai obat Parkinson (1949). Khasiat antikolinergik dan efek pusatnya menyerupai atropin, tetapi lebih lemah; efek sampingnya pun lebih ringan. Seperti antikolinergika lainnya obat ini dapat **memperbaiki tremor**, tetapi kurang efektif terhadap akinesia dan kekakuan. Triheksifenidil berkhasiat terhadap *salivatio* (keluar air liur berlebihan). Toleransi dapat terjadi dan bila dikombinasi dengan levodopa sering kali bermanfaat. *Resorpsi* dari usus cepat, lama kerjanya 6-12 jam. *Ekskresi* melalui urin dan kemungkinan dalam keadaan utuh.

Efek samping jarang terjadi dan berupa umum, yaitu gangguan saluran cerna, mulut kering, gangguan penglihatan dan efek pusat (gelisah, pikiran kacau, sukar tidur dan halusinasi).

Dosis: permulaan oral 1 dd 1 mg d.c., bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai dosis pemeliharaan 6-12 mg sehari dan maksimal 15 mg sehari. Pada gejala ekstrapiramidal maksimal 15 mg sehari.

***Biperiden** (*Akineton*) adalah derivat (1954) yang terutama efektif terhadap akinesia dan kekakuan tetapi kurang efektif terhadap tremor.

Resorpsi cepat dan praktis sempurna, ekskresi melalui urin sebagai metabolit. Plasma- $t_{1/2}$ 18 jam.

Efek samping kurang lebih sama.

Dosis: oral 2 dd 1 mg d.c. yang berangsur-angsur dapat dinaikkan sampai 3-4 dd 1-4 mg. Pada gejala ekstrapiramidal 1-3 dd 2-6 mg.

B. OBAT ALZHEIMER

B1. Ropinirol: *Requip*

Derivat indolinon ini (1995) bekerja **selektif terhadap reseptor dopamin (D_2)** postsinaptik. Sama dengan lisurida dan pergolida, ropinirol **juga menghambat sekresi prolaktin**. Dianjurkan penggunaannya pada awal penyakit atau pada fase lebih lanjut bersama levodopa untuk memperkuat efeknya.

Ropinirol, seperti juga DA-agonis lain **pramipexsoldan pergolida**, dapat digunakan dengan efektif untuk pengobatan “*restless legs sindrom*”²⁷ yang mungkin ada hubungannya dengan kekurangan DA, lihat boks. Penghentian penggunaan obat ini harus secara berangsur-angsur dikurangi dosisnya dalam waktu 1 minggu.

Efek samping yang sering terjadi mual dan muntah, nyeri perut, juga mengantuk dan edema pada kaki. Seperti pada semua agonis-DA adakalanya muncul rasa kantuk pada siang hari yang tak tertahan dan pasien tiba-tiba bisa jatuh tertidur.

Kombinasinya dengan levodopa juga menyebabkan diskinesia, halusinasi dan berbicara rancu.

Dosis: minggu pertama 3 dd 0,25 mg, minggu kedua 3 dd 0,5 mg, minggu ketiga 3 dd 0,75 mg dan minggu keempat 3 dd 1 mg. Bila perlu berangsur-angsur dapat dinaikkan sampai maksimal 3 dd 3 mg.

B2. Tacrin: *tetrahydroaminoacridine, THA, Aricept, Cognex*

Derivat acridin ini (1993) berkhasiat menghambat secara reversibel **kolinesterase** di SSP. Tacrin digunakan pada bentuk ringan atau sedang dari demensia Alzheimer, berdasarkan penemuan bahwa pada pasien demikian terdapat kehilangan selektif dari neuron kolinergik di otak. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan harus secara berangsur berhubung risiko timbulnya gangguan perilaku dan fungsi kognitif. Efektivitasnya rendah, maka tidak banyak digunakan lagi.

Pada pasien Alzheimer masa paruhnya 3 jam. Obat ini juga digunakan sebagai *stimulans pernapasan dan antidotum kurare*.

Efek samping berupa gangguan saluran cerna, pusing, nyeri sendi, konvulsi dan *gangguan serius fungsi hati*.

Dosis: permulaan oral 40 mg/hari selama 6 minggu, lalu dinaikkan dengan 40 mg setiap 6 minggu, maksimal 160 mg.

B3. Donepezil: *Aricept*

Obat ini (1997) adalah enzim inhibitor berdasarkan pembentukan suatu kompleks stabil

dengan asetilkolinesterase, yang dihidrolisis dalam beberapa menit. Donepezil hanya digunakan pada kasus ringan sampai sedang demensia Alzheimer dengan efek terbatas pada fungsi kognitif otak.

Resorpsi dari usus lengkap (hampir 100%), PP 94%, $t_{1/2}$ 70-100 jam. Donepezil dimetabolisasi di hati untuk kemudian diekskresi lewat urin.

Efek samping berupa gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare, anoreksia, dispepsi, konstipasi), kejang otot dan tidak bisa tidur.

Dosis: 1 dd 5 mg a.n. (sebelum tidur), sesudah 4 minggu 1 dd 10 mg.

B4. Rivastigmin: *Exelon*

Obat ini (1997) menghambat kolinesterase selama lebih dari 10 jam setelah mengikatnya. Pada Alzheimer ringan hanya memperbaiki fungsi kognitif pada hanya sejumlah kecil pasien, kurang dari 10% (NTvG 2002;146:24-27). *Resorpsi* dari usus cepat dan lengkap, tetapi BA hanya $\pm 35\%$ akibat FPE besar. PP 40%, plasma- $t_{1/2} \pm 1$ jam. Di dalam hati senyawa ini dirombak total dengan cepat.

Efek samping berupa perasaan lemah dan malaise, pusing, gangguan saluran cerna dan mengantuk. Begitu pula efek pusat (agitasi, perasaan kacau, tremor dan depresi), berkecenderungan dan menurunnya berat badan.

Dosis: permulaan 2 dd 1,5 mg d.c, setelah itu setiap 2 minggu dapat dinaikkan sampai 2 dd 3 - 6 mg.

B5. Asam liponat: *alpha-lipoic acid, thioctic acid*

Derivat dithiolan (cincin-lima dengan 2 atom S) dari asam valerat ini **berkhasiat antioksidan broad-spectrum kuat**, sebagai faktor pertumbuhan untuk banyak kuman dan protozoa. Fungsinya di dalam sel adalah sebagai **pelindung mitochondria** terhadap kerusakan oksidatif, juga berperan penting pada produksi energi aerob, karena merupakan ko-faktor dalam sistem enzim di *siklus asam sitrat (Krebs' cyclus)*.

Dalam mitochondria (pusat energi dari sel), liponat diubah menjadi **dihidroliponat (DHL)** yang juga aktif sebagai antioksidan terhadap berbagai radikal oksigen reaktif.

DHL mampu memulihkan sifat antioksidan asli dari **molekul vitamin C** dan **vitamin E** yang sudah digunakan, sehingga mampu mereduksi kembali (regenerasi) antioksidansia yang sudah dioksidasi. Begitu juga DHL dapat meregenerasi antioksidan intraseluler penting **glutathion**. DHL bekerja baik di lingkungan intraseluler maupun ekstraseluler. Lagi pula obat ini mampu mengchelasi (mengikat) Fe, yang menstimulasi pembentukan radikal hidroksil yang berbahaya.

Penggunaan. Di kalangan alternatif liponat kini digunakan untuk menangani gangguan sistem saraf, antara lain pada *penyakit Parkinson* dan *Alzheimer*, serta *infark otak (beroerte)*. Liponat juga digunakan untuk meringankan gejala *neuropati diabetes (Diab Care 1995;18: 1160-7)*. Mekanisme kerja dari **khasiat neuroprotektif** tersebut tidak diketahui dengan pasti, tetapi diduga berdasarkan *daya antioksidannya* yang kuat. Liponat bersifat lipofil, maka dengan mudah melintasi rintangan darah-otak. Dalam otak dan saraf terdapat banyak asam lemak ganda tak jenuh (PUFA), oleh karena itu bersifat sangat peka bagi kerusakan oksidatif oleh radikal bebas (FR), yang terbentuk akibat aktivitas neurotransmitter tertentu. Khasiat antioksidan dari liponat sangat bermanfaat dalam hal ini. Liponat juga terkenal sebagai **antidotum** terhadap intoksikasi jamur beracun *Amanita muscaria*, alkohol (berkat efek menghambatnya terhadap pembentukan asetaldehida), logam-logam (Hg) dan zat pelarut (tetraklor dan sebagainya). Lihat juga Bab 47, Insulin, 6. Asam Liponat.

Dosis: 3 dd 100 mg.

C. MULTIPLE SCLEROSIS

C1. Interferon beta-1b: IFN- β 1b, Betaferon

Protein ini dengan 165 asam amino yang dibuat berdasarkan teknik DNA-rekombinan oleh *E. coli* (1993), mengandung *serin* pada C₁₇ sebagai pengganti *sistein* (pada IFN- β 1 alamiah). Obat ini **berkhasiat antiviral dan imunomodulator**, antara lain **menstimulasi T-supressor cell (CD8+)** yang jumlahnya ternyata sangat rendah dan bersama pening-

katan **produksi kortisol** menghasilkan penurunan aktivitas proses imun. Senyawa ini juga menekan efek imunologi dari *IFN-gamma*, yang dihubungkan dengan pemburukan gejala penyakit MS. Tetapi belum diketahui jelas mekanisme mana yang memiliki peranan terpenting bagi daya kerjanya pada **MS**. Berkhasiat mengurangi frekuensi serangan (dengan 30%), mengurangi hebatnya residif serta jumlah kerusakan myelin pada gambaran-MRI dari bentuk MS tertentu. Lagipula progres penyakit dapat diperlambat (*Lancet 1998 ;352 :1491-7*). Masa paruhnya ± 5 jam dan hanya dapat diberikan parenteral.

Efek sampingnya berupa gejala flu dengan demam menggigil, nyeri otot, berkeringat dan malaise umum, juga reaksi alergi serius dengan kadangkala urticaria, bronchospasme dan anafilaksis, serta efek sentral (rasa takut, kekacauan dan depresi).

Dosis: s.c. 8 MIU (= 250 mcg/ml) setiap 2 hari. Lihat juga **interferon-alfa** dan **interferon-gamma** di masing-masing Bab 14, Sitostatika dan Bab 49, Imunomodulansia, juga Bab 7, Virustatika.

***Interferon beta-1a (IFN- β 1a, Avonex)** adalah suatu protein *terglikolisasi* yang terdiri dari 166 asam amino, identik dengan IFN- β human. Pembuatan, khasiat dan penggunaannya sama dengan IFN- β 1b. Progres penyakit dapat dipengaruhi secara positif.

Dosis: i.m. 6 MIU (= 30 mcg/ml) 1-3 kali seminggu.

C2. Natalizumab: Tysabri

Merupakan monoklonal antibody (MOAB) recombinant sebagai perintang *integrin* yang di-ekspresikan dengan kuat pada permukaan semua lekosit, kecuali neutrofil. Pengikatan pada *integrin* mencegah migrasi lekosit ke jaringan yang beradang dan mungkin juga menekan reaksi peradangan. Digunakan sebagai monoterapi pada fase awal '*relapsing remitting*' MS (RRMS). Masa paruhnya panjang 6 jam dan dapat diperpanjang lagi tiga kali bila terdapat antibodi yang bertahan.

Wanita hamil dan yang menyusui tidak boleh diberikan obat ini.

Dosis: infus intravena selama 1 jam 300 mg setiap 4 minggu

DAFTAR PUSTAKA

25. Breitner JCS. Do NSAID's reduce the risk of Alzheimer's disease? *N Engl J M.*2001;345:1567-8 - Ph Wkbl 2001, 52.
26. *N Engl J Med* 2002, 14-2-2002
27. Aramideh W. en de Weerd A.W. Het "restless legs"-syndroom te behandelen met dopamineagonisten. *NTvG* 2006;150:2173-7.
28. Levodopa en de progressie van de ziekte van Parkinson. *NTvG* 2005;149:1129.
29. Vijver DAMC et al. De ziekte van Parkinson I. Therapie van motorische complicaties. *Geneesk Bull* 2003, 37. 63-70
30. Schulte PFJ. De Ziekte van Parkinson II. Therapie van neuropsychiatrische stoornissen. *Geneesk Bull* 2004, 38. 49-56
31. Nussbaum RL et al. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:: 1356-64
32. Reisberg B et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 2003: 1333-41
33. Leeuw, FE de et al. Alzheimer en behandeling van vasculaire risicofactoren. *NTvG* 2005;149:2844-49).
34. Sparks, DL et al. Atorvastatine for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol* 2005; 62: 753-7
35. Leentjens AFG et al. Totaal atrioventriculairblok tijdens behandeling met galantamine. *NTvG* 2006;150:563-6.
36. Richard E en van Gool WA. Cholinesterase remmers bij dementie: een wankel evenwicht tussen werkzaamheid en veiligheid. *NTvG* 2006;150:530-2.
37. Manger KL et al. Vit D and the incidence of MS. *Neurology* 2004;62: 60-65
38. Bos PJ vd. Nieuwe inzichten van de relatie tussen MS en vitamin D₃. *Orthom Koer* 2004;19: 21-23)
39. Hayes CE. Vitamin D, a natural inhibitor of MS. *Proceed of the Nutr Soc* 2000;59:531-5
40. Braak H, Del Tredici K.: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 2008,70 1916-1925.
41. Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*, 2006,59:591-596
42. DeJager PL, Hafler DA. 2007. New therapeutic approaches for multiple sclerosis. *Ann Rev Med*, 2007,58:417-432.

ANTIPSIKOTIKA

PSIKOFARMAKA

Obat penyakit jiwa adalah obat-obat yang bekerja terhadap SSP dengan memengaruhi fungsi-fungsi psikis dan proses-proses mental. Dari banyak kelompok obat yang memenuhi definisi ini, hanya psikofarmaka sejati yang akan dibicarakan di bab ini, khususnya **antipsikotika** (dan **antidepresiva** di Bab 30). Yang lainnya seperti sedativa, *tranquillizers*, hipnotika dan anti-epileptika, telah dibahas di Bab-bab tersendiri.

Sejarah. Di masa lampau penyakit jiwa diobati dengan sedativa seperti **candu**, **bromida** dan **skopolamin**, kemudian dengan **barbital**. Pengobatan ini sering kali dilengkapi dengan beberapa cara lain, misalnya kerja kreatif, kur tidur (1922) atau cara-cara yang agak drastis (shock insulin, 1933 dan shock/kejang listrik, 1937). Pada **schizofrenia** parah bahkan dilakukan operasi otak (*leukotomia*, 1935) untuk mengeluarkan sebagian otak. Cara-cara ini menghasilkan efek yang cukup baik, terutama *electroshock* (*Electro Convulsive Therapy*, ECT), tetapi pelaksanaannya dengan gejala yang hebat (serangan epilepsi, kerusakan otak, hilangnya ingatan), telah menemui perlawanan dari baik pasien maupun perawat.

Revolusi dalam farmakoterapi *psikosis* telah dimulai dengan introduksi **klorpromazin** pada tahun 1952. **Antipsikotikum** pertama ini disusul oleh *alkaloida Rauwolfia* **reserpin** (1954), yaitu suatu obat hipertensi yang dewasa ini dianggap kuno. Kemudian banyak antipsikotika lain dipasarkan yang efektif dalam menanggulangi banyak gejala psikosis. Kemajuan selanjutnya dicapai di akhir tahun 1980-an dengan ditemukannya antipsikotika baru yang mampu menyembuhkan *gejala-*

gejala negatif, yang kebal terhadap obat-obat terdahulu.

Obat generasi kedua itu tidak mampu menyembuhkan 100% gangguan jiwa, namun banyak gejalanya dapat dihilangkan atau dikurangi. Keadaan pasien dapat diperbaiki, hingga dapat melanjutkan kehidupannya secara bebas dengan kualitas hidup yang baik. Lagi pula obat-obat ini tidak saja lebih efektif daripada obat-obat dan cara-cara lama, melainkan mengubah drastis dan mempermudah perawatan pasien di rumah sakit gangguan jiwa. Mereka menjadi lebih terbuka dan bersedia berkomunikasi dengan para dokter, perawat dan terapisnya. Masa perawatannya di rumah sakit pun dapat dipersingkat, karena sering kali pengobatannya dapat *secara ambulan*, artinya *poliklinis*, di rumahnya sendiri. Resosialisasinya dalam masyarakat juga berlangsung lebih lancar. Meskipun demikian, psikofarmaka ternyata tidak dapat menggantikan seluruhnya terapi klasik, seperti ECT pada keadaan depresi tertentu.

Penggolongan

Psikofarmaka dalam arti sempit, yang terutama digunakan untuk penanganan gangguan jiwa, dapat digolongkan dalam dua kelompok besar, yakni:

- a. **antipsikotika** (dahulu disebut **neuroleptika** atau **major tranquillizers**) yang bekerja antipsikotik dan sedatif. Obat ini digunakan khusus untuk berbagai jenis *psikosis* (*a.l. schizofrenia*) dan *mania*;
- b. **antidepresiva**, yang berdaya memperbaiki suasana murung dan putus asa yang terutama digunakan pada *keadaan depresi*, *panik* dan *fobia*. Lihat selanjutnya Bab 30, Antidepresiva.

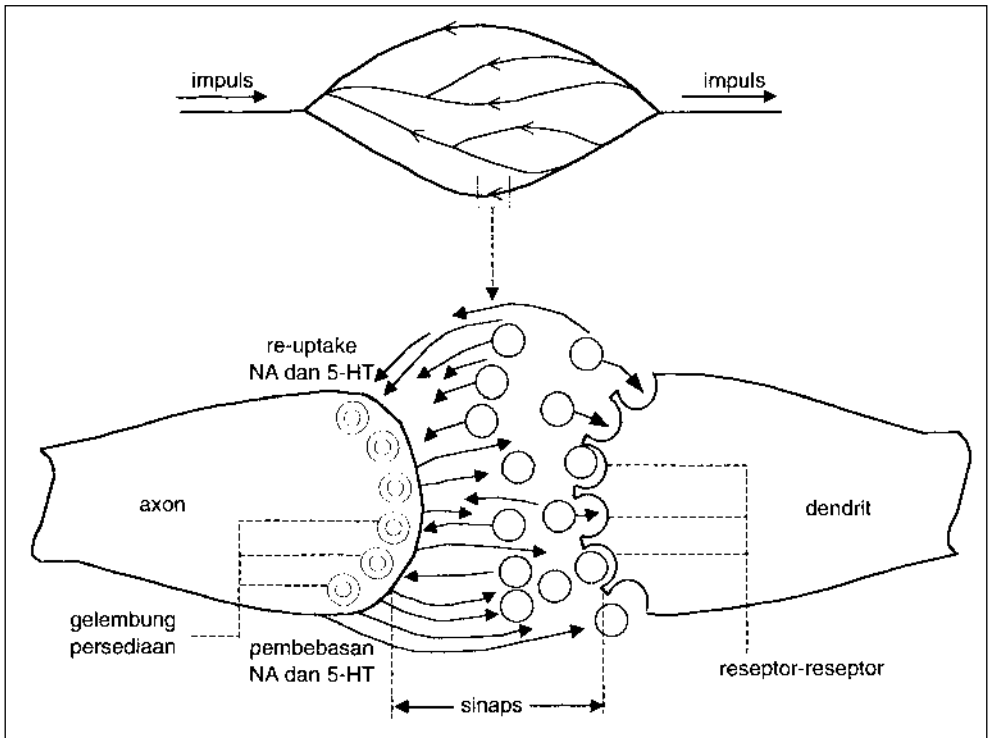
Neurotransmitter

Di otak terdapat ± 30 neurotransmitter atau neurohormon yang bertanggungjawab atas penerusan impuls listrik antara sel-sel saraf secara kimiawi. Dari tajuk (*neurit, axon*) di ujung suatu neuron, neurohormon melintasi *sinaps* (celah di antara dua sel saraf) ke tajuk (*dendrit*) di bagian depan neuron berikutnya (*saraf post-sinaptis*). Ada sejumlah sistem neurotransmitter, antara lain *sistem adrenergik* dan *sistem kolinergik* dengan zat-zatnya tersendiri, lihat juga Seksi V, Penerusan impuls.

a. Sistem adrenergik. Neurohormon terpenting di otak adalah zat-zat monoamin **noradrenalin (NA)**, **serotonin (5-HT = 5-hidroksitriptamin)** dan **dopamin (DA)**, yang menentukan kegiatan otak dengan antar-keseimbangannya. Zat-zat ini khusus terdapat dalam gelembung-gelembung kecil di ujung *axon* (*presinaptis*), yang letaknya dekat sinaps. Se-

telah impuls listrik mencapai axon, gelembung depot melepaskan neurohormonnya. Sebagian besar neurohormon segera diserap kembali secara aktif oleh gelembung tersebut (*re-uptake*), sisanya melintasi sinaps dan mencapai reseptor-reseptor di ujung dendrit di seberangnya. Setibanya di situ neurohormon menstimulasi reseptor untuk melepaskan suatu impuls kedua, yang mengakibatkan "melompatnya" impuls asli melalui sinaps. Enzim **MAO (monoaminoksidase)**, yang juga terdapat di ujung-ujung neuron, berfungsi menguraikan monoamin sesudah aktivitasnya selesai.

Obat-obat yang mengurangi kadar **dopamin** di sel-sel saraf otak memiliki *daya kerja antipsikotik*, sedangkan obat-obat yang meningkatkan kadar **DA** digunakan pada penyakit Parkinson. Obat-obat yang memperbesar kadar **serotonin** dan **noradrenalin** di celah sinaptis dengan jalan menghambat *re-uptake*-nya memiliki *daya kerja antidepressi*.



Gambar 29-1: Proses transmisi impuls saraf secara kimiawi melalui sinaps di otak

b. Sistem kolinergik. Neurohormon **asetilkolin (ACh)** dari sistem kolinergik tidak diresorpsi kembali, melainkan langsung diuraikan oleh *kolinesterase*. Obat-obat antikolinesterase yang meningkatkan kadar ACh di otak, antara lain *tacrin*, digunakan untuk *demensia Alzheimer*, lihat Bab 28 C, Obat-obat demensia.

Antipsikotika

Antipsikotika (**major tranquillizers**) adalah obat-obat yang dapat menekan fungsi-fungsi psikis tertentu tanpa memengaruhi fungsi umum seperti berpikir dan berkelakuan normal. Obat ini dapat meredakan emosi dan agresi dan dapat pula menghilangkan atau mengurangi gangguan jiwa seperti impian buruk dan pikiran khayali (**halusinasi**) serta menormalisasikan perilaku yang tidak normal. Oleh karena itu antipsikotika terutama digunakan pada **psikosis**, penyakit jiwa hebat tanpa keinsafan sakit oleh pasien, misalnya penyakit *schizophrenia* («gila») dan *psikosis mania-depresif*.

* **Minor tranquillizers** adalah ansiolitika yang digunakan pada gangguan kecemasan dan pada gangguan tidur, seperti *hipnotika*. Lihat Bab 24, Sedativa dan Hipnotika.

Gangguan jiwa

Klasifikasi. Ada ratusan penyakit jiwa dan gangguan perilaku, yang tidak mudah didiagnosis. Untuk memudahkan dan menstandardisasi diagnosis, lazimnya digunakan klasifikasi dari **APA** (*American Psychiatric Association*) dalam buku pedomannya **DSM-5** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edisi ke-5, 2013*), yang merupakan otoritas universal mengenai diagnosis psikiatri. Dalam pedoman ini diberikan definisi dan kriteria saksama dari semua gangguan psikiatri dan rekomendasi untuk terapi.

Di bawah ini diberikan ringkasan singkat dari sejumlah gangguan jiwa terpenting yang berkaitan dengan psikosis. **Gangguan depresi** dan **gangguan makan** akan dibicarakan di Bab 30 dan Bab 31, sedangkan **ketagihan/drugs** telah dibahas dalam Bab 23, Drugs.

a. Psikosis didefinisikan sebagai gangguan jiwa yang sangat merusak akal budi dan pengertian (*insight*), timbulnya pandangan yang tidak realistis atau bizar (aneh), memengaruhi kepribadian dan mengurangi fungsinya penderita. *Gejala psikotis* mencakup waham (pikiran khayal, *delusio*), halusinasi dan gangguan berpikir formal (tidak dapat berpikir riil), yang sering kali disebabkan oleh **schizophrenia**. Psikosis dapat diobati dengan *antipsikotika*.

b. Neurosis termasuk gangguan konstitusi jiwa tanpa kerusakan organik dan tanpa gejala psikotis. Kepribadian pasien relatif kurang terganggu dan kontak dengan realitas juga tidak terganggu. Gangguan jiwa ini (termasuk *hysteria* dan *neurastenia*) dapat dianggap sebagai bentuk berlebihan dari reaksi normal terhadap situasi dan kejadian dengan penuh stress. Gejalanya dapat berupa kegelisahan, kecemasan, murung, mudah tersinggung dan berbagai perasaan tidak nyaman pada tubuh. Pasien *neurosis* dapat ditangani dengan *tranquillizers*.

c. Sindroma Borderline, lengkapnya **Borderline Personality Disorder (BPD)**, yang gejalanya terletak antara neurosis, psikosis dan depresi. Sejak tahun 1987 sindroma ini diakui sebagai penyakit jiwa dan dalam DSM 1996 dimuat kriteria untuk diagnosisnya. Gejalanya banyak sekali dan yang utama adalah *impulsivitas* (minuman keras /narkotika, penyalahgunaan, mengendarai mobil secara membahayakan, hasrat kuat untuk membeli), *instabilitas emosional* dengan *perubahan suasana secara mendadak* dan percobaan bunuh diri, kesulitan bersosialisasi karena menganggap segala sesuatu sebagai hitam-putih. Ciri-ciri lainnya adalah ketakutan ditinggalkan dan sukar hidup sendiri, juga kecurigaan kuat dengan hilangnya hubungan antara daya berpikir dan perasaan (disosiasi), masa-masa psikosis singkat dan masa-masa depresi. Akibat gejala-gejala ini penderita BPD mengalami banyak kesulitan dalam pergaulan dan cenderung menarik diri dari kehidupan sosial.

Pengobatan dilakukan poliklinis dengan kombinasi dari suatu bentuk psikoterapi

khusus dan psikofarmaka (antipsikotika, anti-depresiva atau obat-obat yang meregulasi suasana, seperti *litium*).

d. Mania didefinisikan sebagai kecenderungan patologis untuk suatu aktivitas tertentu yang tidak dapat dikendalikan, misalnya mengutil (*kleptomania*). Suasana jiwa pasien riang tetapi seolah-olah ada paksaan untuk bertindak/melakukan aktivitas berlebihan, kegelisahan dan perilaku tak terkendali. Bila masa-masa mania diselingi masa-masa depresi, gangguan ini disebut **depresi manis**, lihat Bab 30, Antidepresiva. Penanganan mania dilakukan dengan *antipsikotika*, khususnya *klorpromazin*, *halo-peridol* dan *pimozida*.

Schizofrenia

Schizofrenia merupakan gangguan jiwa yang dalam kebanyakan kasus bersifat sangat serius, berkelanjutan dan dapat mengakibatkan kendala sosial, emosional dan *kognitif* (pengenalan, pengetahuan, daya membedakan; Lat. *cognitus* = dikenali). Tetapi ada pula *banyak varian* yang kurang serius. Schizofrenia adalah penyebab terpenting **gangguan psikotik**, pada mana periode psikotik diselingi dengan periode 'normal', saat pasien dapat berfungsi baik. Sering kali penyakit diawali secara « menyelinap », adakalanya juga dengan mendadak. Pada pria biasanya timbul antara usia 15-25 tahun, jarang di atas 30 tahun, sedangkan pada wanita antara 25-35 tahun.

Penyebabnya masih belum diketahui, mungkin berkaitan dengan *terganggunya keseimbangan sistem kimiawi* yang rumit di bagian otak. Sekarang ini hanya ditetapkan adanya *faktor keturunan* dengan *faktor lingkungan* sebagai pemeran penting. Menurut suatu teori *infeksi virus* selama perkembangan janin pada kehamilan telah menghambat pertumbuhan dari antara lain neuron dopaminergik ke bagian-bagian tertentu dari otak.

Teori dopamin mengatakan bahwa schizofrenia disebabkan oleh hiperaktivitas sistem dopamin di bagian limbis otak. Hal ini yang menimbulkan *gejala psikotik positif*. Di bagian lain dari otak (*cortex frontal*) aktivitas dopamin justru berkurang, yang me-

nimbulkan *gejala negatif*. Sejumlah obat juga dapat mengakibatkan psikosis, misalnya **drugs** (*LSD*, *XTC* dan *meskalin*), juga *metronidazol*, *fenitoin*, *karbamazepin* dan *glikosida digitalis*.

* **Dopamin**. Dapat dibedakan minimal 5 reseptor-dopamin: D_1 s/d D_5 , yang dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu *kelompok D_1* ($= D_1 + D_5$) dan *kelompok D_2* ($= D_2, D_3$, dan D_4). Obat-obat klasik terutama menghambat kelompok D_2 , sedangkan obat-obat atypis menghambat kelompok D_1 .

Gejalanya berupa *simtom-simtom positif* dan *simtom-simtom negatif*, yang selalu terdapat bersamaan, tetapi dengan aksen berlainan pada berbagai pasien.

a. Simtom positif berupa waham-waham (seolah-olah mendengar suara orang yang memerintahkannya berbuat sesuatu), halusinasi (keinsafan realitas terganggu), pikiran janggal dan desorganisasi kognitif (daya asosiasi terganggu, tidak dapat berpikir jelas). Prognosa dari pasien dengan gejala-gejala dominan ini, dianggap agak baik.

b. Simtom negatif berupa *kemiskinan psikomotorik* (berkurangnya bicara dan pergerakan, pemerataan emosional). Pasien mengelak hubungan sosial, menjadi apatis dan kehilangan inisiatif. Simtom-simtom ini menunjukkan bahwa pasien berfungsi sosial buruk, prognosanya kurang baik.

Diagnosisnya diterapkan berdasarkan gejala dan petunjuk sejumlah kriteria yang berlaku universal.

Progresnya penyakit. Fase akut (*psikosis*) dengan *simtom positif* bertahan minimal satu bulan dan adakalanya diawali oleh *fase prodromal*, yaitu menurunnya fungsi pasien di bidang sosial dan komunikasi. Kemudian fase ini disusul oleh fase dengan terutama *simtom negatif*, yang mirip fase prodromal. Dengan pengobatan khusus di rumah sakit jiwa, fase akut ini setelah 1-2 bulan umumnya disusul oleh *masa remisi* (gejala penyakit hilang atau sangat berkurang).

Sekitar 25% dari pasien tidak mengalami residif lagi dan dianggap sembuh. Kira-kira

50% pasien hanya sembuh sebagian (besar) dan terkadang kambuhnya masa psikosis, yang dapat diselingi periode panjang di mana pasien dapat berfungsi lebih kurang normal dengan kualitas hidup baik. Sisa 25%-nya membutuhkan pengobatan jangka panjang, karena penyakit cenderung sering kambuh lagi. Sekitar 10% dari kelompok terakhir meninggal karena bunuh diri.

Antipsikotika

Antipsikotika biasanya dibagi dalam dua kelompok besar, yaitu *obat typis* atau *klasik* dan *obat atypis*.

A. Antipsikotika klasik, terutama efektif mengatasi *simtom positif*; pada umumnya dibagi lagi dalam sejumlah kelompok kimiawi sebagai berikut:

- a. *derivat fenotiazin*: klorpromazin, levomepromazin dan triflupromazin (*Siquil*), thioridazin dan periciazin, perfenazin dan flufenazin, perazin (*Taxilan*), trifluoperazin, proklorperazin (*Stemetil*) dan thiethylperazin (*Torecan*)
- b. *derivat thioxanthen*: klorprotixen (*Truxal*) dan zuklopentixol (*Cisordinol*)
- c. *derivat butirofenon*: haloperidol, bromperidol, pipamperon dan droperidol
- d. *derivat butilpiperidin*: pimozida, fluspirilen dan penfluridol

B. Antipsikotika atypis (*sulpirida*, *klozapin*, *risperidon*, *olanzapin* dan *quetiapin*) bekerja efektif melawan *simtom negatif*, yang praktis kebal terhadap obat klasik. Lagi pula efek sampingnya lebih ringan, khususnya gangguan ekstrapiramidal dan dyskinesia tarda. Tetapi lansia sebaiknya menghindari penggunaan antipsikotika atypis karena risiko kerusakan ginjal akut.

Ref.: AnnInternMed.2014;161:242-8.

Sertindol (*Serdolect*) setelah dipasarkan hanya satu tahun lebih, akhir 1998 ditarik dari peredaran di Eropa, karena beberapa kali dilaporkan terjadinya aritmia dan kematian mendadak. Obat atypis lainnya yang sudah tersedia di negara lain sejak 1988 adalah **zotepin** (*Zoleptil*) dan **ziprasidon** (*Zeldox*).

Khasiat dan penggunaan

Antipsikotika memiliki sejumlah kegiatan fisiologi, yakni:

- a. **antipsikotik**. Obat-obat ini digunakan untuk gangguan jiwa dengan gejala psikotis, seperti *schizofrenia*, *mania* dan *depresi psikotik*. Di samping itu, antipsikotika digunakan untuk menangani *gangguan perilaku* serius pada pasien dengan handikap rohani dan pasien demensia, juga untuk keadaan gelisah akut (*excitatio*) dan penyakit lata (*penyakit Gilles de la Tourette*);
- b. **anksiolitik**, yaitu mampu meniadakan rasa bimbang, takut, kegelisahan dan agresi yang hebat. Oleh karena itu adakalanya obat ini digunakan **dalam dosis rendah** sebagai *minor tranquillizer* pada kasus-kasus serius, di mana benzodiazepin kurang efektif, misalnya *pimozida* dan *thioridiazin*. Disebabkan efek sampingnya, penggunaan antipsikotika dalam dosis rendah sebagai anksiolitika tidak dianjurkan.
- c. **antiemetik** berdasarkan perintangannya neurotransmisi dari **CTZ** (*Chemo Trigger Zone*) ke pusat muntah dengan jalan blokade reseptor dopamin, lihat Bab 17, Antiemetika. Karena sifat inilah obat ini sering digunakan terhadap mual dan muntah hebat seperti pada terapi dengan sitostatika; tetapi terhadap mabuk jalan tidak efektif. Obat dengan daya antiemetik kuat adalah *proklorperazin* dan *thiethylperazin*. Obat lain dengan daya anti-mual yang baik dalam dosis rendah adalah *klorpromazin*, *perfenazin*, *triflupromazin*, *flufenazin*, *haloperidol* (dan *metoklopramida*).
- d. **analgetik**. Beberapa antipsikotika memiliki khasiat analgetik kuat, antara lain *levomepromazin*, *haloperidol* dan *droperidol* (**Thalamonal*). Tetapi obat ini jarang digunakan sebagai obat antinyeri, kecuali droperidol. Obat lainnya dapat memperkuat efek analgetika dengan jalan meningkatkan ambang-nyeri, misalnya klorpromazin.

Klorpromazin dan *haloperidol* adakalanya juga digunakan pada *sedu* (*hiccup*) yang *tak henti-henti* dan *gangguan keseimbangan* bila obat lain tidak ampuh.

Mekanisme kerja

Semua psikofarmaka bersifat lipofil dan mudah masuk ke dalam CCS (*cairan serebrospinal*), memungkinkan obat-obat ini melakukan kegiatannya secara langsung terhadap saraf otak. Mekanisme kerjanya pada taraf biokimiawi belum diketahui dengan pasti, tetapi ada petunjuk kuat bahwa mekanisme ini berhubungan erat dengan kadar neurotransmitter di otak atau antar-keseimbangannya.

Antipsikotika menghambat (agak) kuat reseptor dopamin (D_2) di sistem limbis otak dan di samping itu juga menghambat reseptor D_1 / D_4 , α_1 (dan α_2)-adrenerg, serotonin, muskarin dan histamin. Tetapi pada pasien yang kebal terhadap obat-obat klasik juga ditemukan blokade tuntas dari reseptor D_2 . Riset baru mengenai otak menunjukkan bahwa blokade- D_2 saja tidak selalu cukup untuk menanggulangi schizofrenia secara efektif. Untuk ini neurohormon lainnya seperti serotonin ($5HT_2$), glutamat dan GABA (*gamma-butyric acid*), juga perlu dilibatkan.

Mulai kerjanya blokade- D_2 cepat, begitu pula efeknya pada keadaan gelisah. Sebaliknya efek terhadap gejala psikosis lain, seperti waham, halusinasi dan gangguan pikiran baru nyata setelah beberapa minggu. Mungkin efek lambat ini (*masa latensi*) disebabkan sistem reseptor-dopamin menjadi kurang peka.

* **Antipsikotika atypis** memiliki afinitas lebih besar untuk reseptor- D_1 dan D_2 , sehingga lebih efektif daripada obat-obat klasik untuk melawan simtom negatif. Lagi pula obat ini lebih jarang menimbulkan GEP dan *dyskinesia tarda*.

a. Sulpirida terutama menghambat reseptor- D_2 dan praktis tanpa afinitas bagi reseptor lain. Pada dosis rendah (di bawah 600 mg/hari) terutama bekerja antagonistik terhadap reseptor presinaptis, dan pada dosis lebih tinggi (di atas 800 mg/hari) juga terhadap reseptor- D_2 postsinaptis, seperti halnya obat-obat klasik. Efek antipsikotik terutama dicapai pada dosis lebih tinggi sedangkan dosis rendah bermanfaat pada psikosis dengan terutama simtom negatif.

b. Klozapin: ikatannya pada reseptor- D_2 agak ringan ($\pm 20\%$) dibandingkan obat-obat klasik (60-75%). Tetapi efek antipsikotiknya kuat, yang dapat dianggap paradoksal. Juga afinitasnya bagi reseptor lain dengan efek antihistamin, antiserotonin, antikolinergik dan antiadrenergik relatif tinggi. Menurut perkiraan efek baiknya dapat dijelaskan oleh blokade kuat dari reseptor- D_2 , $-D_4$, dan $-5HT_2$. Blokade reseptor muskarin dan reseptor- D_4 diperkirakan mengurangi GEP, sedangkan blokade $5HT_2$ meningkatkan sintesis dan pelepasan dopamin di otak. Hal ini meniadakan sebagian blokade D_2 , tetapi mengurangi risiko GEP.

c. Risperidon juga terutama menghambat reseptor- D_2 dan $-5HT_2$, dengan perbandingan afinitas 1 : 10, juga dari reseptor- α_1 , $-\alpha_2$ dan $-H_1$. Blokade α_1 dan α_2 dapat menimbulkan masing-masing hipotensi dan depresi, sedangkan blokade H_1 berkaitan dengan sedasi.

d. Olanzapin menghambat semua reseptor dopamin (D_1 s/d D_5) dan reseptor H_1 , $-5HT_2$, adrenergik dan -kolinergik, dengan afinitas lebih tinggi bagi reseptor $5-HT_2$ dibandingkan D_2 .

e. Reboksetin (Edronax) yang dipasarkan di Inggris pada tahun 1997, secara selektif menghambat reuptake noradrenalin (SNRI).

Efek samping

Sejumlah efek samping serius dapat membatasi penggunaan antipsikotika dan yang paling sering terjadi adalah:

a. gejala ekstrapiramidal (GEP), yang bertalian dengan *daya antidopamin* dan bersifat lebih ringan pada senyawa *butirofenon*, *butilpiperidin* dan *obat atypis*. GEP terdiri dari beberapa bentuk, yaitu sebagai:

- **parkinsonisme** (*gejala penyakit Parkinson*), yaitu *hipokinesia* (daya gerak berkurang, berjalan langkah demi langkah) dan anggota tubuh kaku, kadang-kadang tremor tangan dan keluar liur berlebihan. Gejala lainnya "*rabbit-syndrom*" (mulut membuat gerakan mengunyah, mirip kelinci),

- yang dapat muncul setelah beberapa minggu atau bulan. Terutama pada dosis tinggi dan lebih jarang pada obat dengan kerja antikolinergik. Insidensinya 2-10%.
- **distonia akut**, yakni kontraksi otot-otot muka dan tengkuk, kepala miring, gangguan menelan, sukar bicara dan kejang rahang. Guna menghindarinya dosis harus dinaikkan dengan perlahan, atau diberikan antikolinergika sebagai profilaksis;
 - **akathisia**, yaitu selalu ingin bergerak, tidak mampu duduk diam tanpa menggerakkan kaki, tangan atau tubuh (Yun. *kathisis* = duduk, *a* = tidak, tanpa). Gejala ketiga GEP di atas dapat dikurangi dengan menurunkan dosis dan dapat ditangani dengan antikolinergika. Akathisia juga dapat diatasi dengan *propranolol* atau *benzodiazepin*;
 - **dyskinesia tarda**, yaitu gerakan abnormal tidak-sengaja, khususnya otot-otot muka dan mulut (menjulurkan lidah), yang dapat menjadi permanen. Gejala ini sering muncul setelah 0,5-3 tahun dan berkaitan antara lain dengan dosis kumulatif (total) yang telah diberikan. Risiko efek samping ini meningkat *pada penggunaan lama dan tidak tergantung dari dosis*, juga lebih sering terjadi pada lansia; insidensinya tinggi (10-15%). Gejala ini hilang dengan menaikkan dosis, tetapi kemudian timbul kembali dengan lebih hebat. Antikolinergika juga dapat memperhebat gejala tersebut. Pemberian vitamin E dapat mengurangi efek samping ini.
 - **sindroma neuroleptika maligne** berupa demam, otot kaku dan GEP lain, kesadaran menurun dan kelainan-kelainan SSO (tachycardia, berkeringat, fluktuasi tekanan darah, inkontinensi). Gejala ini tidak tergantung pada dosis dan terutama timbul pada pria muda dalam waktu 2 minggu dengan insidensi 1%. Diagnosis sukar, tetapi bila tidak ditangani dapat berakhir fatal.
- b. galaktorrea** (banyak keluar air susu), juga akibat blokade dopamin, yang identik dengan **PIF**(= *Prolactine Inhibiting Factor*). Sekresi prolaktin tidak dirintangi lagi, kadarnya meningkat dan produksi air susu bertambah banyak. Lihat Bab 42, Hormon Hipofisis.
- c. **sedasi** yang bertalian dengan *kehasiat anti-histamin*, khususnya *klorpromazin*, *thioridazin* dan *klozapin*. Efek samping ini ringan pada zat-zat difenilbutilamin.
 - d. **hipotensi ortostatik** akibat blokade reseptor α_1 -adrenergik, misalnya *klorpromazin*, *thioridazin* dan *klozapin*.
 - e. **efek antikolinergik** akibat blokade reseptor muskarin, yang bercirikan antara lain mulut kering, penglihatan guram, obstipasi, retensi kemih dan tachycardia, terutama pada lansia. Efeknya terutama kuat pada *klorpromazin*, *thioridazin* dan *klozapin*.
 - f. **efek antiserotonin** akibat blokade reseptor-5HT, yang merupakan stimulasi nafsu makan dengan akibat naiknya berat badan dan hiperglikemia.
 - g. **gejala penarikan** dapat timbul, walaupun obat-obat ini tidak bersifat adiktif. Bila penggunaannya mendadak dihentikan dapat terjadi sakit kepala, sukar tidur, mual, muntah, anoreksia dan perasaan takut. Efek ini terutama timbul pada obat-obat dengan kerja antikolinergik. Oleh karena itu penghentiannya selalu perlu secara berangsur.
 - h. **efek lainnya**. Akhirnya masih ada beberapa efek samping yang khas bagi obat-obat tertentu, yaitu:
 - *fenotiazin*: sering kali reaksi imunologis, seperti fotosensibilisasi, hepatitis, kelainan darah dan dermatitis alergis, tetapi jarang pada senyawa **thioksanten**. Efek lainnya berupa kelainan mata dengan endapan pigmen di lensa dan kornea, serta retinopati pada **thioridazin** (dosis di atas 800 mg/hari);
 - *klozapin*: dapat menimbulkan agranulositosis (1-2%), juga bradycardia, hipotensi ortostatik dan berhentinya jantung;
 - olanzapin dan risperidon pada lansia yang menderita Alzheimer dapat mengakibatkan kerusakan serebrovaskuler, yang

meningkatkan mortalitas dengan lebih dari dua kali dan tidak tergantung dari lama dan besarnya dosis penggunaan. W. Garenfeld, Pharm.Wkbl. 2004;139:1021-3

Kehamilan dan laktasi. Penggunaan obat-obat ini selama kehamilan dan laktasi sedapat mungkin harus dihindari berhubung toksisitasnya bagi janin dan bayi. Karena psikosis yang tidak ditangani dengan tepat dapat sangat merusak kesehatan ibu dan janin, risiko penggunaan antipsikotika bagi tiap pasien perlu dipertimbangkan secara individual. Bila sangat perlu hendaknya diberikan dalam dosis serendah mungkin untuk waktu singkat. Periode kehamilan dengan risiko tinggi adalah minggu ke-4 sampai ke-10 dan 2-4 minggu terakhir; selama periode tersebut, hendaknya jangan diberikan medikasi. Obat pilihan pertama untuk keadaan darurat adalah **haloperidol**.

Interaksi. *Beta-blocker* dan *antidepresiva trisiklis* dapat saling memperkuat efek antipsikotika dengan menghambat metabolisme masing-masing. *Levodopa* dan *bromokriptin* dapat dikurangi kerja dopaminerginya. *Barbital* menurunkan kadar darah antipsikotika berdasarkan induksi enzim.

Klorpromazin dan *garam litium* masing-masing saling menurunkan kadarnya dalam darah.

Obat-obat tambahan

Bila penggunaan antipsikotika kurang memberikan hasil yang diinginkan adakalanya ditambahkan *adjuvansia*, misalnya suatu benzodiazepin, garam litium, antidepresiva atau karbamazepin.

* **Benzodiazepin** dengan kerja agak panjang seperti **diazepam**, dapat untuk sementara ditambahkan pada antipsikotika dengan efek sedatif ringan untuk menanggulangi rasa takut dan gelisah. Penggunaannya tidak boleh dihentikan dengan mendadak, tetapi harus secara berangsur untuk menghindari psikosis dan konvulsi reaktif (*rebound*).

* **Litium** berguna sebagai obat tambahan bila terdapat komponen mania. Efeknya yang baik berupa berkurangnya gejala psikosis,

kegelisahan dan perbaikan hubungan sosial dapat tercapai setelah 2-4 minggu. Dosis antipsikotikum biasanya dapat dikurangi.

* **Antidepresiva trisiklis**, misalnya **amitriptilin**, adakalanya dapat ditambahkan pada depresi yang timbul sesudah psikosis. Berhubung kombinasi saling memperkuat daya kerja dan toksisitas kedua obat, harus diwaspadai meningkatnya efek antikolinergik, seperti *ileus paralyticus* dan *delirium*.

* **Karbamazepin** adakalanya bermanfaat sebagai adjuvans bila terdapat kegelisahan dan gangguan kelakuan parah. Obat epilepsi ini menurunkan kadar antipsikotika dalam darah.

Penanganan schizofrenia

Kesulitan utama pada penanganan semua gangguan jiwa adalah *tidak adanya keinsafan sakit* pada kebanyakan pasien. Mereka menganggap halusinasi dan pikiran khayalnya sebagai sesuatu yang sejati/riil dan selalu berpikir dirinya tidak sakit, sehingga sering kali menolak minum obat. Lagi pula undang-undang yang ketat di banyak negara tidak memungkinkan pengobatan/perawatan dipaksakan bagi seseorang tanpa persetujuannya. Pemaksaan hanya diperbolehkan bila pasien membahayakan dirinya sendiri atau orang lain. Dengan demikian tidak jarang penderita psikosis parah tidak bisa ditolong. Penderita umumnya tidak bisa memelihara kebutuhan dasar dirinya dan berakhir sebagai gelandangan di jalan-jalan kota.

Jelaslah bahwa setelah masa psikosis lewat, juga *kesetiaan terapinya (drug compliance)* kurang besar, yang tidak jarang mengakibatkan gagalnya pengobatan.

Schizofrenia tidak dapat disembuhkan, penanganannya bersifat simptomatis, yaitu meniadakan gejalanya dan kemudian mencegah kambuhnya lagi. Di samping itu rehabilitasi psikososial sangat penting untuk reintegrasi pasien dalam masyarakat.

Psikoterapi. Dewasa ini para ilmuwan sepaham bahwa penanganan schizofrenia pa-

ling efektif terdiri atas **kombinasi** dari **farmakoterapi** bersama **psikoterapi**, termasuk *terapi kelakuan kognitif*, yang juga disebut “*terapi wicara*”. Dokter/psikiater berusaha membangun hubungan baik dengan pasiennya dan memperoleh kepercayaan mereka, juga mencoba membantu mengatasi problema psikis mereka, serta memberikan petunjuk bagaimana menghadapi masalah. Di samping itu penting sekali untuk secara moral juga menunjang keluarganya yang lazimnya sangat berfrustasi mengenai hubungannya yang sering kali sangat sulit dengan pasien.

* **Obat-obat klasik.** Umumnya dimulai dengan suatu obat klasik, terutama *klorpromazin* bila diperlukan efek sedatif, *trifluoperazin* bila sedasi tidak dikehendaki atau *pimozida* jika pasien justru perlu diaktifkan. Efek antipsikotika baru menjadi nyata setelah terapi 2-3 minggu. Bila sesudah *masa laten*, obat tersebut kurang efektif, perlu dicoba obat lain dari kelompok kimiawi lain. *Flufenazin dekanolat* digunakan sebagai profilaksis untuk mencegah kambuhnya penyakit. *Thioridazin* bermanfaat bagi lansia untuk mengurangi GEP dan gejala antikolinergik. Obat klasik terutama efektif untuk meniadakan *gejala positif* yang efeknya baru nampak setelah beberapa bulan. Pengobatan perlu dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan lebih rendah untuk mencegah residif, selama minimal 2 tahun dan tidak jarang seumur hidup.

* **Obat-obat atypis.** Obat atypis lebih ampuh untuk *simtom negatif* kronis, mungkin karena pengikatannya pada reseptor $-D_1$ dan $-D_2$ lebih kuat. *Sulpirida*, *risperidon* dan *olanzapin* dianjurkan bila obat klasik tidak efektif (lagi) atau bila terjadi terlalu banyak efek samping. Karena *klozapin* dapat menimbulkan agranulocytosis hebat (1-2% dari kasus), selama terapi perlu dilakukan penghitungan lekosit setiap minggu.

* **Obat-obat tambahan**, yaitu antikolinergika (*triheksifenidil*, *orfenadrin*) dan beta-blocker (*propranolol*). Obat ini sering ditambahkan untuk menanggulangi efek samping antipsikotika, terutama gejala extrapiramidal (GEP). *Ben-*

zodiazepin diberikan untuk mengatasi kegelisahan dan kecemasan.

Penanganan alternatif

Sejumlah psikiater (*C.Pfeiffer, A.Hoffer*) telah berhasil baik dengan mengkombinasi vitamin dan mineral tertentu dalam megadose sebagai terapi. **Penanganan ortomolekuler** ini berdasarkan penemuan bahwa pasien schizofreni mengalami defisiensi nutrien-nutrien bersangkutan. Cara ini terdiri dari *pemberian nutrien tepat dengan antar-perbandingan yang tepat ke sel-sel tubuh* (Yun. *Orthos = lurus, tepat, sehat*), lihat selanjutnya boks di Bab 53, Vitamin. Yang diberikan adalah *vitamin C* (3 x 1 g), *niacinamida* (3 x 1-2 g), *piridoksin* (2-3 x 250 mg) dan *vitamin E* (1x 400 mg). Pilihan ini didasarkan pada sering ditemukannya kekurangan vitamin-vitamin tersebut di otak penderita schizofrenia.

Mekanisme kerja. Menurut perkiraan hal ini disebabkan oleh terhambatnya perubahan asam amino *triptofan* menjadi *niacinamida* dalam otak, sehingga terjadi kekurangan vitamin B_3 dan kelebihan *triptofan bebas*. Lihat Bab 54, Dasar-dasar diet sehat: asam amino, *triptofan* dan Bab 53, Vitamin. *Triptofan* berlebihan dapat mendorong pembentukan zat-zat halusinogen tertentu (yang menimbulkan khayalan) dan dapat menimbulkan kelainan pada suasana jiwa dan pengamatan. Halusinogen ini dapat dirombak oleh enzim **MAO** (*monoaminooksidase*) yang justru memerlukan *niacinamida* (dan vitamin C) untuk kerjanya. Lagi pula pada schizofrenia terdapat kekurangan *co-enzim NAD* (*nicotinamide-adenine-dinucleotide*) di otak yang dibentuk di bawah pengaruh *niacinamida* dan berperan penting pada reaksi redoks (reduksi dan oksidasi) di dalam sel. *Vitamin B₃* ini dan *piridoksin* mutlak diperlukan untuk reaksi perubahan *triptofan* karena merupakan koenzim bagi hidroksilase.

Zat-zat tambahan. Di samping vitamin itu diberikan pula sejumlah elemen tertentu, yaitu *magnesium* (250 mg), *zinc* (50 mg), *selenium* (220 mcg) dan *mangan* (25 mg) sehari. Lihat juga Bab 53, Vitamin. Dianjurkan pula diet tanpa bahan makanan yang mengandung asam amino, yang dapat meningkatkan ka-

dar atau aktivitas dopamin di otak, yaitu *kacang-kacangan* (dari genus *Flava*), *gluten* (suatu protein dalam *gandum*) dan *kacang tanah* (mengandung banyak glisin dan serine).

Dengan pemberian kombinasi ini gejala penyakit ternyata dapat sangat dikurangi, sehingga banyak pasien dapat berfungsi sosial lebih baik bahkan dapat bekerja secara lebih kurang normal.

MONOGRAFI

1. Klorpromazin (F.I.): *Largactil*

Antipsikotikum tertua ini (1951) merupakan turunan dari *prometazin* dan memiliki *rantai sisi alifatis*. Khasiat antipsikotiknya lemah, sedangkan efek antihistamin dan alfa-adrenergiknya lebih kuat. Obat ini memperkuat efek analgetika, sehingga membuat pasien lebih tak-acuh pada rasa nyeri. Selain pada keadaan psikosis dan sebagai obat tambahan pada analgetika, klorpromazin juga digunakan untuk mengobati sedu yang tak henti-henti (*singultus, hiccup*).

Resorpsi di usus baik, tetapi BA hanya $\pm 30\%$ akibat FPE besar. PP tinggi, sekitar 95%, $t_{1/2}$ 16-37 jam. Zat ini mudah melintasi barrier darah-CCS; kadarnya dalam cairan otak lebih tinggi daripada dalam darah. Ekskresi lewat urin sebagai metabolitnya.

Efek samping yang terpenting adalah terhadap hati dan darah, mungkin akibat suatu reaksi alergi. Zat ini dapat menyumbat saluran empedu sesudah 2-4 minggu dan kerusakan ini tidak selalu reversibel. Kelainan darah (*agranulositosis, 1:300*) agaksering dilaporkan. Efek samping umum lainnya adalah efek sedatif yang kuat dan GEP yang sering kali terjadi.

Dosis: pada psikosis oral, i.m. atau i.v. 3 dd 25 mg garam-HCl selama 3-4 hari, bila perlu dinaikkan sampai 1 g sehari. Pada sedu: 3-4 dd 25-50 mg, sebagai adjuvans pada nyeri sedang/hebat 2-4 dd 25 mg.

* **Levomepromazin** (*Nozinan*) adalah derivat yang atom klornya digantikan dengan -OCH₃. Khasiat antipsikotiknya sama dengan klorpromazin. Khasiat analgetiknya lebih ku-

at, $\pm 60\%$ dari morfin, sehingga bermanfaat terhadap nyeri hebat, antara lain pada kanker dan sinannaga (*herpes zoster*). Plasma- $t_{1/2}$ lebih panjang, sampai 78 jam. Efek samping penting lainnya adalah hipotensi dan mengantuk. *Dosis*: pada nyeri hebat i.m. 12,5-25 mg, oral 4-6 dd 12,5-50 mg (garam-hidrogenmaleat).

2. Thioridazin: *Melleril*

Salah satu fenothiazin pertama ini dengan *rantai sisi piperidin* (1958) memiliki khasiat antipsikotik dan sedatif yang baik, sehingga sering kali digunakan pada pasien yang sukar tidur. Obat ini digunakan pula pada neurosis hebat dengan depresi, rasa takut dan ketegangan, serta depresi dengan kegelisahan. **Efek anti-adrenergiknya** lebih kuat, juga efek antihistamin, antikolinergik dan antiserotonin.

Resorpsi di usus baik dan lengkap, tetapi BA hanya 65% akibat FPE besar. PP di atas 95%, $t_{1/2}$ 10-24 jam. Ekskresi sebagai metabolit lewat feses (50%) dan urin (30%).

Efek samping yang terpenting adalah gejala antikolinergik kuat dan hipotensi ortostatik, GEP dan hepatitis jarang terjadi.

Dosis: oral 2-4 dd 25-75 mg (garam-HCl), maksimal 800 mg sehari, sebagai tranquillizer 2-3 dd 15-30 mg.

* **Periciazin** (*Neuleptil*) adalah derivat piperidin dengan efek antipsikotik agak ringan dan efek antiadrenergik dan antiserotonin kuat. *Dosis*: oral 2-3 dd 10-20 mg (garam-tartrat), maksimal 90 mg/hari, pada manula dimulai dengan 5 mg/hari, yang berangsur-angsur dinaikkan sampai 20-30 mg/hari.

3. Perfenazin: *Trilafon, *Mutabon-D/M*

Derivat fenotiazin dengan *rantai sisi piperazin* ini (1957) **berkhasiat antipsikotik** kuat dengan efek antiadrenergik dan antiserotonin relatif lemah. Efek antikolinergiknya ringan sekali. Obat ini juga **berkhasiat antiemetik** kuat. GEP sering timbul.

Resorpsi di usus baik, BA hanya $\pm 35\%$ karena FPE tinggi. PP di atas 90%, $t_{1/2} \pm 9$ jam. Dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit yang kurang aktif. Perfenazin mengalami siklus enterohepatik.

Dosis: oral 2-3 dd 2-4 mg, maks 24 mg sehari, i.m. 100 mg (dekanoat/enanthat, preparat depot) setiap 2-4 minggu.

* **Trifluoperazin** (*Stelazin, Terfluzin*) adalah derivat pada mana atom-Cl digantikan -CF₃ dengan efek yang lebih kurang sama dengan perfenazin (1958). *Dosis:* oral permulaan 5 mg sehari, dinaikkan setiap 2-3 hari dengan 5 mg sampai maksimal 90 mg. Sebagai obat antimual dan tranquillizer 2 dd 1-3 mg.

* **Flufenazin** (*Modecate, Moditen*) adalah turunan -CH₂OH dari trifluoperazin (1959) dengan sifat hampir sama. Khasiat antimual dan sedatifnya ringan. Flufenazin terutama digunakan sebagai injeksi kerja panjang untuk menjamin pengobatan. Plasma-t_{1/2} dari senyawa -HCl, -enantat dan -dekanoat masing-masing rata-rata 8 jam, 3,6 hari dan 8 hari. GEP sering kali terjadi, efek anti-kolinergik dan sedatifnya ringan. Esternya dapat mengakibatkan depresi serius.

Dosis: pada psikosis akut i.m. 1,25 mg (HCl), lalu setiap 4-8 jam 2-5 mg sampai gejala terkendali, pemeliharaan 25 mg enantat setiap 2 minggu, atau 25 mg dekanoat setiap 3-4 minggu.

4. Haloperidol: *Haldol, Serenace*

Senyawa butirofenon adalah suatu antagonis D₂ selektif yang memiliki khasiat antipsikotik dan anti-emetik kuat (1959) dan hingga kini digunakan sebagai obat referensi untuk antipsikotika baru. Efeknya terhadap reseptor lain relatif lemah. Obat ini digunakan pada schizofrenia dan pada berbagai bentuk gerakan spontan dari otot kecil ("*tic*") yang diperkirakan akibat hiperaktivitas sistem dopamin di otak. Merupakan pilihan pertama untuk *delier*, tetapi dianjurkan dosisnya serendah mungkin dan untuk waktu sesingkatnya, 0,5-1,5 mg maksimal selama 1 minggu. Pada penggunaan lebih lama dapat timbul efek samping serius seperti Parkinsonisme dan diskinesia tardif.

Lansia khususnya peka sekali terhadap obat ini, sehingga pentakarannya harus hati-hati. *Dystonia* dan *akathisia* sering kali terjadi dan pada dosis tinggi menimbulkan ke-

jang-kejang. Efek antikolinergiknya jarang dilaporkan.

Bila perlu obat ini dapat diberikan pada wanita hamil dengan persyaratan-persyaratan tertentu, lihat di atas.

Resorpsi di usus baik, BA ±60% akibat FPE besar. PP 92%, plasma-t_{1/2} ± 20 jam. Ekskresi sebagai metabolit dan secara utuh melalui urin (40%) dan feses (15%).

Dosis: psikosis oral 2-4 dd 1,5-5 mg, manula (pemeliharaan) 2-4 mg sehari. Pada sedu 5-10 mg sehari, untuk muntah-muntah 2 dd 0,5-1 mg, sebagai adjuvans pada nyeri sedang-hebat 2-4 dd 0,5 mg.

Ref. Pharm Weekbl 2014,149-17.

* **Bromperidol** (*Impromen*) adalah turunan brom sebagai ganti klor (1981) dengan khasiat khusus terhadap halusinasi dan pikiran khayal. Bromperidol kurang efektif terhadap kegelisahan dan mania. Plasma-t_{1/2} panjang, kira-kira 24 jam.

Dosis: oral, i.m., i.v. 1 dd 1,5 mg, bila perlu berangsur dinaikkan sampai maks. 15 mg sehari, pemeliharaan 5-10 mg/hari. Di atas 8 mg sehari selalu timbul GEP!

* **Droperidol** (*dehidrobenzperidol, *Thalamonal*) adalah derivat dengan khasiat analgetik kuat (1963). Digunakan sebagai antipsikotikum pada keadaan gelisah akut, sebagai premedikasi pada induksi anestesia dan sebagai adjuvans pada nyeri infark jantung (bersama zat narkotik *fentanyl*).

Dosis: kegelisahan akut i.m./i.v. 5-10 mg, pada infark i.v. perlahan 2,5 mg (bersama *fentanyl* 0,05 mg).

5. Pimozida: *Orap*

Derivat difenilbutilpiperidin ini merupakan turunan dari droperidol (1969) dan memiliki khasiat antipsikotik kuat dan panjang. Efek terapi baru nyata sesudah beberapa waktu, tetapi bertahan agak lama (1-2 hari). Obat ini tidak layak diberikan pada keadaan eksitasi dan kegelisahan akut, yang memerlukan sedasi langsung. Lagi pula efek sedasinya lebih ringan dibandingkan obat lain. Pimozida khusus digunakan pada psikosis kronis jangka panjang.

Resorpsi di usus lambat dan variabel.

Plasma- $t_{1/2}$ panjang: 55-150 jam; pada pasien schizofrenia rata-rata 55 jam. Sifatnya sangat lipofil dan hanya sedikit dirombak dalam hati. Ekskresi sangat lambat karena selalu diresorpsi kembali oleh tubuli. Akhirnya $\pm 40\%$ dikeluarkan lewat urin terutama sebagai metabolit dan 15% secara utuh dengan feses.

Efek samping berupa umum, GEP sering terjadi, adakalanya nampak perubahan jantung (ECG) dan aritmia.

Dosis: oral 1 dd 1-2 mg, dinaikkan secara berangsur setiap 2 minggu sampai maks. 6 mg sehari.

* **Penfluridol** (*Semap*) adalah juga derivat piperidin (1971) dengan kerja sangat panjang (± 7 hari) dan terutama berkhasiat antidopaminerg kuat. Efeknya dimulai relatif cepat, sesudah 1-2 hari. GEP sering terjadi. *Dosis*: 1 x seminggu 10-20 mg, berangsur dinaikkan sampai maksimal 60 mg seminggu.

* **Fluspirilen** (*Imap*) adalah derivat piperidin long-acting, yang harus diberikan parenteral i.m. 1 x seminggu 1-10 mg.

6. Sulpirida: *Dogmatil*

Derivat sulfamoyl ini dianggap sebagai **obat atypis** pertama (1968) dan khusus memiliki khasiat antidopamin. *Resorpsi* per oral dalam waktu 5 jam, BA 25-35%, PP kurang dari 40%. Dalam hati hampir tidak dirombak, ekskresi secara utuh untuk 92% melalui urin. Plasma- $t_{1/2}$ 7 jam. *Efek samping* adakalanya dilaporkan galaktorea, amenorrea dan perintang ovulasi, lebih jarang menyebabkan GEP dan sedasi.

Dosis: pada psikosis oral permulaan 1 dd 200 mg, sesudah 3 hari berangsur dinaikkan sampai 3-4 dd 200 mg, pemeliharaan 100-200 mg sehari. Pada pusing-pusing (vertigo) 150-300 mg sehari. I.m. 200-300 mg sehari selama 10 hari.

7. Klozapin: *Leponex, Clozaril*

Senyawa dibenzodiazepin ini (1969) juga termasuk kelompok obat atypis. Khasiat antipsikotiknya lemah dan bekerja noradrenolitik, antikolinergik dan anti-histamin ku-

at. Efek sedatif cepat dimulainya, efek antipsikotiknya setelah 1-6 bulan. Plasma- $t_{1/2}$ 6-14 jam. Efektivitasnya terhadap simtom positif dan negatif dari psikosis akut lebih baik daripada obat lain. Lagi pula tidak menimbulkan GEP dan dyskinesia, jarang sekali akathisia dan dystonia. Tetapi penggunaannya dibatasi oleh risiko *agranulositosis* berbahaya (1-2%). Oleh karena itu gambaran darah/hematologi harus dimonitor selama 5-6 bulan pertama dari terapi.

Dosis: oral, i.m. 25-50 mg sehari, berangsur dinaikkan sampai maks. 600 mg sehari. Pemeliharaan 1 dd 200 mg malam hari.

* **Olanzapin** (*Zyprexa*) adalah derivat long-acting (1995) dengan khasiat menghambat reseptor D_1 s/d D_5 dan reseptor neurotransmitter lainnya. Plasma- $t_{1/2}$ ± 30 jam. Olanzapin terutama digunakan pada schizofrenia dan sama ampuhnya dengan haloperidol tetapi kurang menimbulkan GEP. Efek samping tersering ($>10\%$) adalah mengantuk dan naiknya berat badan. *Agranulositosis* belum dilaporkan.

Dosis: permulaan 1 dd 10 mg, pemeliharaan 7,5-17,5 mg sehari.

8. Risperidon: *Risperdal*

Derivat benzisoksazol ini (1993) **berkhasiat antipsikotik dan antiserotonin (5-HT₂) kuat**, efek blokade- α_1 -nya cukup baik. Dalam hati zat atypis ini diubah menjadi antara lain metabolit aktif *hidroksi-risperidon* dengan plasma- $t_{1/2}$ ± 24 jam ($t_{1/2}$ zat induk 3 jam). Pada dosis rendah (4-8 mg/hari) GEP lebih jarang terjadi, sedangkan pada dosis lebih tinggi sama frekuensinya dengan obat klasik. Dianjurkan untuk psikosis schizofrenia kronis untuk menangani *simtom negatif*, khususnya bila obat lain kurang efektif. Suatu penelitian telah mengungkapkan bahwa dibandingkan dengan haloperidol, risperidon menghasilkan ± 2 kali lebih sedikit residif dalam masa 1 tahun (*Csernansky, N Eng J Med 2002;343:16-22*)

Efek samping bersifat umum dan yang paling sering terjadi adalah sukar tidur, gelisah, rasa takut dan nyeri kepala.

Dosis: oral 2 dd 1 mg, maks. 2 dd 5 mg

9. Quetiapin: *Seroquel*

Derivat thiazepin ini (1997) bekerja antido-paminerg terhadap reseptor-D₁ dan -D₂, yang dapat disamakan dengan khasiat klopazin. Juga memiliki khasiat antiserotonin dan anti-histamin, tidak bersifat antikolinerg. Efektif terhadap gejala positif dan negatif. Risiko terhadap efek samping ekstrapiramidal tampaknya lebih ringan dari pada obat-obat klasik. *Resorpsi* dari usus baik, PP ±83%, dalam hati didegradasi dan menghasilkan banyak metabolit inaktif, yang diekskresi melalui urin dan feses. Masa paruh eliminasinya ±7 jam. *Efek samping* utama berupa mengantuk (selama 2 minggu pertama), rasa penat, pusing, hipotensi ortostatik dan peningkatan berat badan.

Dosis: hari pertama 2 dd 25 mg, hari kedua 2 dd 50 mg, hari ketiga 2 dd 100 mg, hari keempat 2 dd 150 mg, lalu bila perlu dinaikkan lagi sampai dosis pemeliharaan maks 450 mg seharinya.

10. Aripiprazol: *Abilify*

Merupakan obat antipsikotik atipis dan agonis parsial bagi reseptor dopamin (-D₂) dan serotonin (-5-HT_{1a}), serta memiliki aktivitas antiserotoninerg (5-HT₂).

Resorpsi baik dengan PP >99% dan dimetabolisasi di hati menjadi metabolit aktif dehidro-aripiprazol. Ekskresi via urin (25%) dan feses (60%). T_{1/2} ± 75 jam. Digunakan untuk schizofreni pasien dewasa dan yang meningkat dewasa (>15 tahun).

Efek samping sering kali (1-10%) gangguan tidur, pusing, gangguan ekstrapiramidal, gemetar, mual dan muntah.

Dosis: untuk agitasi dan perilaku terganggu, parenteral 9,75 mg i.m. yang dapat diulang setelah 2 jam, maks. 3 injeksi dalam 24 jam, atau maks 30 mg aripiprazol sehari. Untuk schizofreni oral permulaan dan sebagai dosis pemeliharaan 15 mg sekali sehari dan maks 30 mg sehari. Bagi lansia dosis awal dikurangi.

11. Paliperidon: *Invega, Xeplion*

Adalah metabolit aktif dari risperidon

dan merupakan antipsikotika atipis dengan khasiat antiserotoninerg (5-HT₂) dan antidopaminerg (-D₂) kuat. Memiliki khasiat memblokir alfa-1 dan alfa-2 dan daya kerja antihistaminerg (-H₁) lemah. Ekskresi terutama melalui ginjal (utuh 59%) dan t_{1/2} dari 23 jam (oral); setelah injeksi i.m. 25-49 hari! Berdasarkan kerja panjang pada penggunaan parenteral, obat ini digunakan sebagai terapi pemeliharaan setelah pasien distabilisasi melalui pengobatan per oral dengan paliperidon atau risperidon.

Efek samping sering kali sakit kepala (>10%) dan infeksi saluran napas bagian atas, berat badan meningkat, gejala ekstrapiramidal, pusing, sedasi, mengantuk, mual, muntah dan retensi urin. Pada penggunaan parenteral sering kali timbul insomnia, hiperlipidemia, hipertensi, vertigo dan diare.

Dapat mengurangi daya reaksi dan konsentrasi (hati-hati mengendarai mobil) dan pada penggunaan lama dapat menyebabkan gangguan daya gerak lambat (*diskinesia tardif*).

Jangan diberikan kepada pasien demensi dengan riwayat CVA, TIA, hipertensi atau diabetes, karena risiko besar untuk efek samping kardiovaskuler.

Dosis: 1 dd 6 mg dengan jarak dari 3-12 mg

12. Lurasidon: *Latuda*

Antagonis dari reseptor alfa-adrenergik ini digunakan sebagai monoterapi atau bersamaan dengan litium atau valproat untuk penanganan schizofreni dan depresi bipolar.

Metabolisasi dalam hati melalui enzim CYP3A4, oleh karena itu tidak boleh digunakan bersamaan dengan perintang enzim ini (ketokonazol atau jus grapefruit) karena dapat meningkatkan kadar obat dalam plasma dan bertambahnya efek samping.

Efek samping umum berupa hipotensi ortostatik, pusing, mual, otot kaku dan *akathisia* (bergerak-gerak).

Dosis: per oral 1 dd 20-40 mg dan tidak melebihi 120 mg sehari.

ANTIDEPRESIVA

Antidepresiva atau **obat antimurung** adalah obat-obat yang mampu memperbaiki susasana jiwa (“*mood*”) dengan menghilangkan atau meringankan gejala murung, yang tidak disebabkan oleh kesulitan sosial-ekonomi, obat-obatan atau penyakit. Antidepresiva tidak bekerja terhadap orang sehat dan efek baiknya tidak bertambah dengan meningkatkan dosisnya melewati nilai optimal. Depresi adalah gangguan jiwa yang paling umum di dunia dan menurut taksiran terdapat 340 juta penderitanya. Prevalensinya antara wanita adalah rata-rata 25%, pria 10% dan remaja 5%.

Gangguan ini dapat terjadi pada segala usia dan merupakan suatu reaksi emosional normal yang paling sering timbul pada usia dewasa muda, dewasa dan lansia. Pada lansia gejala depresi adalah kronis dan ternyata hanya 25-50% dapat sembuh setelah jangka waktu lama.

Pada sekitar 75% dari penderita lansia timbulnya depresi lambat (*late onset*), yaitu gejala pertama baru timbul pada usia lanjut (55 tahun) dengan gejala utama seperti apathie, hilangnya perhatian dan energi serta pelambatan psikomotor.

Penyebabnya. **Teori/hipotesis monoamin** menunjukkan sebagai penyebab depresi adalah terganggunya keseimbangan antara neurotransmitter di otak. Terutama akibat **kekurangan serotonin (= 5HT)** dan/atau **noradrenalin** di saraf-saraf otak. Beberapa gangguan psikiatri lain yang mempunyai hubungan dengan kadar serotonin rendah, adalah a.l. penyakit demensia Alzheimer, penyakit Parkinson dan juga migrain. Pada demensia di samping kekurangan ACh, juga terdapat penyusutan reseptor 5HT. Begitu

pula pada Parkinson yang selain kekurangan DA, juga terdapat penurunan fungsi serotoninerg. Selain faktor neurotransmitter juga **keturunan** merupakan pemeran penting pada terjadinya depresi.

Di samping ini kadar sitokin juga memegang peranan pada depresi yaitu meningkat pada depresi. Sitokin merupakan zat isyarat yang dapat memperparah reaksi peradangan (pro-inflamasi) atau mengurangi (anti-inflamasi) (hipotesa peradangan pada depresi).

Maas D.W. et al Ned. Tijdschr Geneesk. 2008;152:1413-16.

Serotonin

Serotonin atau **5-hidroksitriptamin (5HT)** berfungsi sebagai neurotransmitter pada komunikasi antara neuron-neuron otak, lihat juga Bab 31, Adrenergika. Zat ini a.l. berkhasiat **memperbaiki suasana jiwa, menghambat nafsu makan, juga meningkatkan rasa mengantuk dan ambang nyeri**, sehingga rasa sakit lebih mudah diatasi. Banyak karbohidrat dalam makanan meningkatkan produksi insulin dan juga sekresi serotonin, yang ber efek *turunnya nafsu makan* dan timbulnya rasa kantuk. Bila kadar 5HT di otak menurun seperti setelah penggunaan zat antiserotonin, nafsu makan pun bertambah, lihat di bawah. *Kinetik Serotonin* disintesis secara enzimatik dari triptofan, terutama di sel-sel tertentu dari saluran cerna. Di samping itu dalam jumlah ringan juga di saraf otak dan saraf perifer, mastcells dan jaringan ginjal. Dari usus serotonin diserap ke dalam darah dan untuk sebagian besar dirombak di dalam hati. Sisanya yang sedikit diserap oleh sel-sel endotel paru-paru dan diinaktifkan oleh *metiltransferase* dan *MAO-A (monoaminoksidase-A)*

menjadi 5-hydroxy-indoleacetaldehyde. Zat ini dioksidasi menjadi terutama asam 5-HIAA (= *hydroxyindoleacetic acid*), yang diekskresi lewat urin sebagai konyugatnya. Kadar normal dalam urin adalah 2-10 mg 5-HIAA sehari. Nilai lebih tinggi merupakan indikasi adanya tumor yang mensekresinya! Transpornya dalam darah berlangsung di dalam granula dari trombosit. Dengan demikian hanya sedikit 5HT beredar bebas dalam darah. Tetapi bila trombosit menggumpal, banyak 5HT dibebaskan. Serotonin tidak dapat melintasi sawar darah-otak (*blood-brain barriere*) dan harus disintesis di dalam otak dari **triptofan**. Untuk sintesis ini mutlak diperlukan *piridoksin*, lihat di bawah nr 7. Triptofan.

Reseptor serotonin dapat dibagi dalam 3 kelompok utama, yaitu reseptor serotoninerg 5HT₁, 5HT₂ dan 5HT₃, yang dapat dibagi lagi dalam sejumlah sub-tipe, misalnya 5HT_{1A}. **Reseptor 5HT₁** terdapat a.l. di sel-sel endotel dinding pembuluh dan mungkin sekali juga di sel-sel otot polos dalam arteriole kecil. **Reseptor 5HT₂** terdapat di trombosit dan sel-sel otot polos dari arteri, arteriole besar, kapiler dan vena. Tergantung dari tipe reseptor yang berada di pembuluh, 5HT menimbulkan vasodilatasi atau konstiksi.

***Reseptor 5HT₁** berkaitan dengan *vasodilatasi* (dan turunnya tensi), juga dengan *absorpsi 5HT oleh trombosit*. Untuk arteri dan arteriole besar konstiksi adalah lebih dominan daripada dilatasi. Untuk penurunan tensi dengan efektif perlu dikombinasi dengan blokade reseptor- α 1. Lihat juga Bab 31, Adrenergika.

***Reseptor 5HT₂** bertanggungjawab atas *vasokonstriksi* serta *agregasi trombosit* dan dapat dihambat oleh *ketanserin* dan antagonis selektif lain dari 5HT₂.

Agonis serotonin dapat memengaruhi neurotransmisi serotoninerg dan yang terpenting adalah a.l. *senyawa amfetamin* (dengan meningkatkan pelepasan 5HT dalam sela sinaps), *triptofan* (dengan memperbesar produksinya di neuron presinaptis), *penghambat-MAO* (dengan merintangangi perombakan presinaptis), *sumatriptan* dan *metoklopramida* (dengan

stimulasi reseptor 5HT post-sinaptis), *litium* (dengan peningkatan respons reseptor post-sinaptis) dan *SSRIs* (dengan menghambat penyerapan kembali dari 5HT yang telah dilepaskan).

Antagonis serotonin adalah zat-zat yang melawan efek serotonin, terutama terhadap otot polos. Berkhasiat antara lain *meningkatkan nafsu makan* dengan memengaruhi pusat-pusat tertentu di hipotalamus. Obat dengan khasiat ini adalah antihistamin **siproheptadin** (*Periactin, Ennamax*) dan obat migrain **pizotifen** (*Litec, Sandomigran*) serta **methysergida** (*Deseril*). Beberapa antidepresiva juga memiliki efek ini, antara lain **trazodon**, begitu juga obat hipertensi **ketanserin**.

Efek makanan atas suasana jiwa

Asam amino **triptofan** merupakan precursor dari serotonin dan untuk mengasup secukupnya bagi sintesis serotonin dianjurkan untuk makan sebanyak mungkin protein (daging, ikan, telur, tahu, dan lain-lain). Tetapi ternyata bahwa banyak asam amino yang diserap dari protein tersebut dikonsentrasi terutama di otot dan hanya sedikit masuk ke dalam otak. Oleh karena itu lebih baik *mengasup banyak karbohidrat dengan sedikit protein*. Pada pembakaran karbohidrat berlangsung suatu proses pada mana triptofan tidak disalurkan ke otot melainkan ke otak. Diet demikian telah dibuktikan dapat memperbaiki suasana jiwa dan di samping itu juga mempermudah serta memperpanjang waktu tidur dan mengurangi rasa nyeri (pada rema).

Keadaan depresif lazimnya diiringi dengan daya tahan tubuh yang berfungsi buruk, sehingga terdapat risiko besar timbulnya berbagai penyakit. Di pihak lain perasaan gembira dan bersemangat berkaitan dengan kesehatan yang baik.

Efek baik dari gerak badan. Triptofan diinaktifkan oleh enzim *triptofan-pyrrolase*, oleh karena itu penting untuk menghambat sintesis enzim ini. Pada keadaan stress yang penuh ketegangan, anak ginjal melepaskan banyak **kortisol**, yang menstimulasi sintesis pyrrolase dan dengan demikian meng-

akibatkan menurunnya kadar serotonin di otak. Efek kortisol dihambat oleh hormon anak ginjal lain, yaitu *adrenalin*. Pada aktivitas fisik seperti gerak badan dan olahraga terbentuk banyak adrenalin, sehingga sintesis pyrrolase relatif sedikit dan lebih banyak triptofan beredar dalam darah. Hal ini menyebabkan kadar serotonin di otak meningkat dan depresi diperbaiki. Suatu eksperimen pada orang-orang yang menderita depresi telah membuktikan ini.

JENIS-JENIS GANGGUAN DEPRESI

Keadaan murung. Setiap orang yang mengalami suatu *kekecewaan berat* (kematian, perceraian, kepailitan) atau *kehilangan pribadi* (kematian kekasih) dengan sendirinya menjadi murung. Jiwanya tertekan dengan perasaan sangat sedih, putus asa dan hilangnya kegembiraan, merasa letih, tidak bernafsu makan dan sukar tidur. Mental juga terganggu dengan sering termenung dan berpikiran khayal, konsentrasi berkurang, bimbang dan sukar mengambil keputusan.

Pada umumnya, orang murung demikian lambat laun mampu mengatasi sendiri keadaan sendunya tanpa obat atau mungkin hanya dengan bantuan obat pereda. Gejala hilang dengan sendirinya sesudah dua atau tiga minggu.

Depresi normal pada umumnya tidak memerlukan pengobatan dan dapat memperlihatkan remisi spontan. Tetapi sebaiknya tetap dimonitor untuk menghindari menjadi patologik dan sebaiknya juga tetap diberikan pengobatan untuk mempersingkat dan meringankan gejalanya. Sering kali timbul gejala on-off, yaitu period-periodo perbaikan yang diselingi dengan kemunduran.

Gangguan Depresi Utama (*Major Depressive disorder*) adalah nama internasional yang sekarang digunakan untuk keadaan murung yang setelah 2-3 minggu masih juga bertahan atau bahkan memperburuk. Kriteria untuk *depresi sedang/hebat* yang kini berlaku menurut **DSM IV**** adalah *terdapatnya minimal lima*

gejala dari daftar berikut pada waktu hampir setiap hari selama minimal 2 minggu.: Kedua gejala a dan b adalah esensial dan salah satu dari padanya harus terdapat dalam lima gejala tersebut.

- a. *suasana jiwa murung hampir sepanjang hari;*
- b. *hilangnya perasaan gembira dan perhatian untuk hampir semua aktivitas;*
- c. *perasaan bersalah dan tak berharga;*
- d. *pikiran atau percobaan bunuh diri;*
- e. *tidak dapat mengambil keputusan atau timbul masalah konsentrasi;*
- f. *agitasi (perasaan dikejar, cepat tersinggang) atau penghambatan (segala sesuatu terkesan berlangsung lambat);*
- g. *lelah dan hilangnya enersi;*
- h. *gangguan tidur;*
- i. *perubahan nafsu makan atau perubahan berat badan.*

**** DSM IV** (*Diagnostic and Statistical Manual, Edisi IV* dari *American Psychiatric Association*) merupakan klasifikasi dari gangguan-gangguan psikiatri, yang memberikan uraian dari golongan-golongan diagnostik untuk memungkinkan dokter mendiagnosis, mempelajari dan menangani orang-orang dengan berbagai gangguan mental.

***Hamilton depression rating scale (HDRS)** terdiri dari sebuah daftar gejala yang lebih luas lagi dan sering kali digunakan sebagai pedoman untuk mengukur parahnya depresi.

Depresi kronis adalah depresi yang bertahan lebih lama dari 2 tahun dan setelah dipastikan tidak adanya penanganan yang kurang tepat atau resistensi untuk obat.

a. Depresi manis (*mania*) bercirikan *bipoler*, artinya terdiri dari dua fase, masa depresif dan masa manis. *Pada masa depresif*, pasien mengalami segala sesuatu sebagai hitam atau kelabu dan perasaannya seperti mati. Fase ini diselingi dengan suatu *periode manis*, yang bercirikan suasana jiwa berbunga-bunga, hipereksitasi dan aktivitas berlebihan.

Pengobatan dapat dilakukan dengan anti-psikotika *klorpromazin*, *haloperidol* dan *pimozida* selama 2-3 bulan. Sebagai *prevensi* digunakan *litiumkarbonat/sitrat*, yang 60% efek-

tif untuk mencegah serangan baru. Keberatan obat ini adalah efek samping dan toksisitasnya bagi ginjal dan tiroid pada overdosis, sedangkan luas terapinya sempit. *Karbamazepin* digunakan sebagai pilihan kedua untuk penanganan dan profilaksis, bila litium kurang efektif, atau bersamaan sebagai kombinasi.

b. Depresi vital adalah suatu bentuk depresi berat, yang memiliki ciri-ciri berikut (DSM IV):

- *gangguan tidur khas*. Pasien tidur dengan mudah tetapi tengah malam atau sangat pagi sudah terbangun dengan merasakan dirinya sangat letih, sendu, apatis, takut atau gelisah dan tidak bisa tidur lagi.
- *bervariasinya suasana sepanjang hari*. Pasien seakan-akan memiliki dua kehidupan, aktivitas dan perasaannya sangat berlainan pada pagi hari dan waktu tengah-hari atau malam.
- *hilangnya perhatian dan kegembiraan* dalam praktis semua aktivitas, tidak adanya reaksi terhadap rangsangan, perasaan nyaman, agitasi atau terhambatnya motorik, anoreksia atau turunnya berat badan. *Antidepressiva* ternyata paling ampuh pada depresi dengan ciri-ciri vital tersebut.

c. Depresi musim dingin (*Seasonal Affective Disorder, SAD*) adalah suatu bentuk depresi yang spesifik terjadi pada musim dingin di negara-negara Utara akibat kekurangan sinar matahari.

Di Eropa dan AS selama *musim dingin* $\pm 3\%$ dari penduduk mengalami depresi; pada wanita (usia 15-50 tahun) 4 x lebih sering dari pada pria. Letak geografis berperan pada insidensinya: semakin utara semakin banyak penderita, misalnya di Alaska dekat kutub utara sampai 10% dari penduduk! Keadaan murung ini berkaitan dengan meningkatnya hari dan berkurangnya cahaya matahari yang menyusut sampai ± 8 jam sehari dibandingkan ± 16 jam di musim panas. Sebagai akibat **produksi melatonin meningkat, suhu tubuh menurun serta metabolisme dan semua proses faal berkurang** (lihat Bab 42, Hormon-hormon Hipofisis) Pada hewan tertentu (beruang, bajing, rubah dan lain-lain)

hari-hari yang menyingkat ini mendorongnya untuk *tidur musim dingin*. Manusia tidak mengenal *wintersleep* sejati demikian. Tetapi pada orang yang peka, pukulan jantung juga menurun dan kebutuhan tidur meningkat, **suasana jiwa menjadi murung** (*winterblues*), enersi berkurang, sangat mudah tersinggung, merasa letih dan - berbeda dengan depresi 'normal'- *nafsu makan justru sangat meningkat*. Selain pola makan juga timbul perubahan pada pola tidur. Semua gejala ini diakibatkan oleh "**lonceng biologis**" yang terganggu.

Terapi. Depresi musim dingin sering kali dapat diatasi **secara efektif dengan terapi cahaya**, yang mampu memperbaiki lonceng biologis yang terganggu. Caranya adalah memperpanjang hari secara artifisial. Untuk ini penderita harus duduk 2 kali sehari selama 1 jam di bawah 4-5 lampu TL dari 40 W [minimal 2.500 Lux; 1 Lux = kekuatan cahaya dari 1 lilin (*candle*) pada jarak 1 m]. Metoda terbaru menggunakan intensitas cahaya dari 10.000 Lux, 30 menit sehari selama 5 hari. Mata pasien tidak boleh ditutup, karena perlu terkena cahaya yang —berbeda dengan sinar-UV— tidak berbahaya bagi mata. Dengan demikian produksi **melatonin** - yang juga dinamakan '*hormon tidur alamiah*'- oleh epifisis dihambat dan sintesis **serotonin** yang memperbaiki suasana, distimulasi. Efeknya adalah suasana sendu lewat lebih cepat.

Terapi cahaya ini pada sebagian pasien SAD kurang ampuh dan perlu diberi anti-depresiva, misalnya fluoksetin (*Prozac*) yang dilaporkan efektif. Terapi ini tidak boleh dikombinasi dengan penggunaan antidepressiva trisiklis, antipsikotika dan antibiotik tertentu, karena senyawa-senyawa ini membuat retina lebih peka bagi cahaya.

Terapi cahaya juga dapat digunakan **pada depresi biasa** dengan dosis 1,5 jam/hari 6.000 Lux (pagi hari) selama minimal 3 minggu (Arch General Psychiatry 1998; 55:861-96). Risiko akan residif setelah terapi dihentikan cukup besar (50%).

Ada laporan bahwa terapi cahaya juga dapat digunakan untuk lebih cepat mengatasi **jetlag** sebagai akibat dari penerbangan melintasi banyak zone waktu.

***Depresi selama kehamilan** sering kali terjadi dan bila tidak ditangani dapat membawa risiko seperti residif depresi pada si ibu, kelahiran prematur dan berat badan bayi yang rendah.

1. Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun.* 2005 Jul;19(4):296-308.
2. Boyd RC, Zayas LH, McKee MD. Mother-infant interaction, life events and prenatal and postpartum depressive symptoms among urban minority women in primary care. *Matern Child Health J.* 2006 mrt;10(2):139-48.

***Depresi postnatal** dialami oleh $\pm 10\%$ dari wanita nifas selama 6 pekan sesudah persalinan, sehingga sebetulnya lebih tepat disebut **depresi post-partum** (Lat. *natalis* = kelahiran, *partus* = persalinan). Depresi ini disebabkan oleh *menurunnya kadar progesteron* akibat berkurangnya absorpsi hormon ini oleh reseptornya. Begitu pula pada **depresi postmenopausal** pada wanita sesudah berhentinya haid. Keadaan ini dapat diobati dengan dosis tinggi *progesteron*, tetapi sering kali dalam beberapa bulan akan hilang sendiri tanpa pengobatan. Secara alternatif juga sering kali dapat disembuhkan dengan piridoksin 100-150 mg sehari selama beberapa minggu-bulan.

***Depresi eksogen** (reaktif) dapat dianggap sebagai efek samping obat, misalnya antihipertensiva, adakalanya kortikosteroida, pil antihamil dan benzodiazepin *long-acting*. Penyebab lain adalah penyakit parah seperti penyakit auto-imun atau *defisiensi piridoksin*. Depresi demikian biasanya dapat diatasi dengan menghentikan pemberian obat yang menjadi penyebab atau penyebabnya penyakit ditangani. Faktor eksogen juga dapat berupa *pemicu luar*, suatu kejadian pribadi misalnya pemecatan dari pekerjaan atau isolasi sosial.

* **Depresi endogen**(biologis) sering kali terjadi secara mendadak tanpa adanya sesuatu penyebab yang nyata. Pembagian dalam ke-

dua jenis depresi tersebut sekarang ini tidak banyak digunakan lagi karena dianggap kurang tepat.

Gangguan suasana lainnya

***Gangguan panik** bercirikan serangan mendadak dari perasaan takut hebat, misalnya takut menjadi gila atau takut mati. Peristiwa ini disertai berbagai gejala, seperti berkeringat, sesak napas, pusing, mual, debar jantung dan gemetar. Adakalanya terdapat pula *agorafobia* dan *kecenderungan menjauahkan diri*, yakni perasaan gamang untuk melalui tanah lapang atau jalanan terbuka (Yun. *agora* = tanah lapang). Gejala ini dapat ditangani efektif (setelah 3-5 minggu) dengan *imipramin*, *klomipramin* atau *fluvoksamini*, yang mungkin berkaitan dengan penghambatan re-uptake serotonin. Tetapi bila terapi dihentikan, gangguan sering kali kambuh lagi. Benzodiazepin *alprazolam* (*Xanax*), yang diklaim berdaya antidepressif, ternyata juga efektif untuk gangguan panik.

***Neurose paksaan** (*Obsessive Compulsive Disorder, OCD*). Menurut klasifikasi DSM IV, OCD bercirikan perbuatan (*compulsio*) atau pikiran paksaan (*obsessio*). Hal ini menimbulkan kesengsaraan pada pasien dan dialami dirinya sebagai tidak berguna, sehingga pasien berusaha menekannya. Sebagian pasien juga menderita depresi. Penanganan dilakukan dengan terapi perilaku bersama pengobatan dengan *klomipramin*, *fluvoksamini* atau *fluoksetin*. Efeknya baru nyata sesudah 4-12 minggu.

Penanganan

Gangguan depresi yang tidak ditangani dapat sembuh dengan sendirinya pada $\pm 80\%$ dari kasus setelah rata-rata 6-12 bulan, tetapi dengan risiko kambuh kembali dengan cepat dan penyakit menjadi kronis. Masalahnya di sini pun sama seperti pada schizofrenia, yaitu sering kali **tidak adanya keinsafan sakit** pada pasien. Penderita depresi tidak menyadari akan gangguan ini dan menganggap perubahan-perubahan dalam perasaannya sebagai akibat dari kelainan-kelainan

somatik. Untuk keluhan-keluhan depresi yang tersamar ini dicari pertolongan medis, tanpa menghiraukan sebab-sebab kejiwaan yang menyertai keluhan somatik ini. Oleh karena itu pengobatan hanya ditujukan kepada penyebab-penyebab somatik saja.

Melalui psikoterapi dan antidepresiva progres penyakit bisa membaik dan separuh dari penderita sembuh dalam 3-4 bulan. Adalah penting untuk jangan membebaskan diri terlalu berat, mempertahankan pola aktivitas setiap hari dengan gerak badan secukupnya di samping menjalani kontak sosial, bahkan kalau bisa tetap melakukan pekerjaan rutin.

Pilihan obat. Pada umumnya ATC (Antidepresiva TriCyclis) sebaiknya digunakan bila terdapat gejala ekstrapiramidal atau jika serentak minum obat antipsikotika atau NSAIDs. Obat-obat generasi ke-2 (SSRIs) sebaiknya diberikan bila ada keluhan jantung (setelah infark, jantung lemah, aritmia), sukar buang air kecil dan glaucoma.

Depresi hebat terutama yang bersifat keturunan dan yang menunjukkan gejala vital selalu harus ditangani dengan *dukungan sosial* dan *psikoterapi*, di samping pemberian *antidepresiva*. Tujuan *psikoterapi* adalah merubah pikiran dan sikap negatif pasien dengan pandangan yang lebih realistis mengenai dirinya sendiri dan dunia luar. Terutama *terapi perlakuan kognitif* ternyata efektif, yaitu suatu bentuk penanganan psikologis, pada mana pasien dipelajari menemukan pola-pola negatif dari permasalahan kognitif dan merubahnya. Juga menganalisis pikiran-pikiran negatif yang dari sudut psikologis merupakan inti dari depresi, seperti misalnya keluhan 'saya memang orang yang selalu gagal' atau 'segala sesuatu yang saya berbuat senantiasa salah' dan 'semua orang benci pada saya'. Kini sudah dapat dipastikan bahwa penanganan dengan hanya antidepresiva adalah kurang efektif dibandingkan penanganan yang sama tetapi dalam kombinasi dengan psikoterapi.⁹

Bila depresi disertai **perasaan takut** atau **kegelisahan**, pada pengobatannya sering kali ditambahkan suatu *benzodiazepin* untuk ± 4 minggu. Setelah waktu itu, efek ansiolitik

dari obat antidepresi sudah menyadi nyata dan tranquillizer tidak diperlukan lagi. Bila ATC dan SSRIs kurang memberikan hasil, dapat ditambahkan *litium* atau diganti seluruhnya dengan *moclobemida*.

Dosis dari ATC perlu dinaikkan secara berangsur-angsur, dimulai dengan dosis rendah yang setiap 2-3 hari dinaikkan sampai tercapai dosis pemeliharaan efektif. Sering kali digunakan dosis amitriptilin, nortriptilin atau imipramin di atas 150 mg sehari, tetapi dalam praktik ternyata dosis rendah dari 100 mg/hari atau kurang sering kali sudah efektif.¹⁵

SSRIs seperti *fluoxetin*, *paroxetin*, *sertraline* dan *moclobemida* dapat langsung dimulai dengan dosis standar. Kebanyakan antidepresiva dapat diberikan sebagai **dosis tunggal pada malam hari** berdasarkan masa paruhnya yang panjang. Pengecualian adalah *paroxetin* dan *desipramin* dengan sifat stimulasi, yang harus diberikan pada **pagi hari**. Pada penggunaan obat terakhir perlu sekali ke-waspadaan terhadap percobaan bunuh diri selama 2-3 minggu pertama. Depresi merupakan penyebab *suicidium* yang paling umum!.

* **Efek antidepresif** dan **efek sedatif** dari antidepresiva pada umumnya baru nampak 2-4 minggu setelah permulaan terapi, yang pada lansia adakalanya baru setelah 6 minggu. Bila setelah 8 minggu belum ada perbaikan, terapi perlu diganti dengan obat lain dengan menurunkan dosis secara perlahan dan dimulai dengan obat baru secara berangsur-angsur.

* **Lamanya terapi.** Setelah depresi hilang, pengobatan *perlu dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan selama 4-9 bulan* untuk menghindari atau meringankan residif. Pada depresi hebat yang sering kali kambuh, masa terapi perlu diperpanjang.

Terapi elektroshock (*Electroconvulsive therapy*, ECT, atau *kejang listrik*) dilakukan sebagai tindakan terakhir pada depresi sangat hebat yang resisten terhadap berbagai antidepresiva atau adanya kemungkinan bunuh diri.

Meskipun tindakan ini mungkin memberikan kesan kekerasan dan reputasinya buruk berubah pengalaman di masa lampau, dewasa ini dengan tindakan pencegah khusus untuk keamanan pasien, ECT dianggap sangat efektif dan mulai agak banyak digunakan lagi.

Penanganan ini terdiri dari menimbulkan suatu serangan epilepsi melalui pemberian aliran listrik singkat pada penderita yang dibius total.

Efek samping terutama terdiri dari kehilangan daya ingat, sakit kepala, sakit otot, mual dan perasaan kacau yang berlangsung singkat.

Pada umumnya penanganan dengan ECT adalah efektif dan dapat diterima oleh penderita. Insiden fatal maupun kerusakan otak permanen belum pernah terjadi.

Ref.:

1. Van Niel M.C. et al. Elektroconvulsie-therapie bij depressieve adolescenten. Ned Tijdschr Geneesk. 2007; 32: 1765-9.
2. Annemiek Dols en Max L. Stek. Elektroconvulsiotherapie, indicaties, effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen. Ned Tijdschr Geneesk. 2009; 41: 2012-5.
3. Rey JM, Walter G. Half a century of ECT use in young people. Am J Psychiatry, 1997;154:595-602.
4. Wijkstra J, Nolen WA. Succesful main-tenance electroconvulsive therapy for more than seven years. J ECT. 2005;21:171-3

ANTIDEPRESIVA

Sekitar tahun 1957, obat-obat antidepresi pertama mulai diintroduksi, yaitu obat tuberkulosa *iproniazida*, juga *imipramin*. Kemudian disusul dengan sejumlah besar antidepresiva lain (dengan lebih sedikit efek samping) yang secara efektif berdaya mengatasi keadaan sendu. Pada periode ini juga dikembangkan **tranquillizer modern**, yang pertama *meprobamat* kemudian disusul oleh serangkaian *senyawa benzodiazepin (diazepam, klordiazepoksida, dan lain-lain)*.

Lazimnya obat-obat antidepresi dibagi dalam 4 kelompok besar, yaitu:

1. antidepresiva klasik: Obat-obat ini menghambat resorpsi kembali dari serotonin dan noradrenalin dari sela sinaps di ujung-ujung saraf. Pengecualian adalah *desipramin* yang menghambat re-uptake NA secara lebih selektif. Oleh karena itu obat ini berefek mengaktifkan dengan akibat timbulnya risiko bunuh diri pada minggu-minggu pertama terapi.

a. *senyawa trisiklik: amitriptilin, doksepin, doxepin, imipramin, desipramin dan klomipramin.* Obat-obat ini memiliki struktur dasar cincin-tiga, mirip dengan struktur antipsikotika kelompok fenotiazin dan tioksanten. Obat-obat antidepresiva trisiklik klasik (TCA) ini juga disebut Non-selective Mono-amin reuptake Inhibitors dan terdapat paling lama di pasaran.

b. *senyawa tetrasiklik: maprotilin, mianserin (dan mirtazapin)* dengan struktur tetrasiklis, tetapi dengan sifat yang hampir sama. Maprotilin dan desipramin menghambat secara selektif re-uptake dari NA (*Selective NA Re-uptake Inhibitor*), begitu pula mianserin (lemah). Mirtazapin termasuk generasi ke 2.

2. obat generasi ke 2 dengan struktur kimiawi berlainan yang menimbulkan lebih sedikit efek samping, khususnya berkurangnya efek jantung dan antikolinergik. Oleh karena itu lebih aman pada overdosis dan bagi pasien lansia. Tetapi ternyata bahwa obat-obat modern ini tidak terbukti lebih unggul daripada obat klasik, khusus terhadap gejala-gejala dari depresi.

a. **SSRI's** (= *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*): *fluvoxamin (Luvox, Fevarin), fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram dan venlafaxin.*

Trazodon (Trazolan) juga menghambat re-uptake serotonin, tetapi di samping itu juga bekerja anti-serotonin.

b. **NaSA (Noradrenalin and Serotonin Antidepressants):** *mirtazapin dan venlafaxin (Efexor).*

Obat-obat ini tidak berkhasiat selektif, menghambat re-uptake dari baik serotonin maupun noradrenalin. Terdapat beberapa indikasi bahwa obat-obat ini lebih efektif daripada obat SSRI.

3. MAO-blocker: *fenelzin* dan *tranylcypromin* (*Parnate*). Obat ini menghambat enzim monoamin-oksidadase (MAO), yang menguraikan zat-zat monoamin setelah selesai aktivasinya. Enzim ini terdapat dalam dua bentuk: *MAO-A* dan *MAO-B*. Kedua obat di atas menghambat kedua bentuk secara irreversibel dan hanya digunakan bila obat-obat lain tidak ampuh (lagi). Obat baru *moclobemida* menghambat terutama MAO-A secara reversibel, tetapi pada overdosis selektivitasnya hilang. Obat tanaman *tingtur Hyperici* bekerja melalui perintangan MAO. Obat Parkinson *selegilin* memblokir secara selektif MAO-B dan hanya bekerja antidepresif pada dosis tinggi dengan risiko efek samping. Oleh karena itu tidak digunakan lagi sebagai antidepresivum.

4. lainnya: *tryptofan*, *okstriptan*, *piridoksin*, *tingtur Hyperici*, *litium*, *agomelatine*, *bupropion*, *trazodon* dan *vortioxetine*.

Mekanisme kerja

Antidepresiva bekerja melalui *penghambatan re-uptake serotonin* dan *noradrenalin* di ujung-ujung saraf otak dan dengan demikian memperpanjang masa waktu tersedianya neurotransmitter tersebut. Di samping itu antidepresiva dapat memengaruhi reseptor postsinaptis. Tetapi mekanisme kerjanya yang tepat belum diketahui. Misalnya, mengapa penghambatan re-uptake dari 5-HT dan NA berlangsung dengan cepat, sedangkan efek antidepresifnya baru nyata *setelah 2-6 minggu*. Menurut perkiraan masa laten ini berkaitan dengan berkurangnya jumlah dan kepekaan dari reseptor postsinaptis tertentu, yang baru terjadi sesudah beberapa minggu. Demikian di samping peningkatan kadar serotonin, diperkirakan masih terdapat mekanisme lain untuk efek antidepresifnya.

Efek samping

Antidepresiva dapat menimbulkan banyak efek samping yang tidak diinginkan dan mirip dengan efek samping antipsikotika. Kebanyakan efek ini bersifat sementara dan hilang dengan sendirinya sesudah beberapa waktu.

1. **Obat klasik (ATC)** dapat memperlihatkan efek samping berikut:

- a. **efek jantung**, yang mirip *efek kinidin* dan dapat menimbulkan gangguan penerusan impuls jantung dengan perubahan ECG. Pada overdosis dapat terjadi *aritmia berbahaya*.
- b. **efek antikolinergik** akibat blokade reseptor muskarin dengan menimbulkan a.l. mulut kering, obstipasi, retensi urin, tachycardia serta gangguan potensi dan akomodasi. *Hiperhidrosis* (keringat berlebihan) dapat terjadi sebagai *efek paradoks*. Efek ini terutama kuat pada amitriptilin, klomipramin serta doksepin dan ringan pada desipramin. Perlu diketahui bahwa mulut kering dan obstipasi pada hakikatnya merupakan gejala depresi. Obat generasi ke-2 jarang menyebabkan efek antikolinergik dan efek terhadap jantung.
- c. **sedasi** berdasarkan penghambatan reseptor antihistamin postsinaptik, yang terutama kuat pada amitriptilin, doksepin dan dosulepin (dan mianserin), tetapi kurang kuat pada imipramin, klomipramin serta maprotilin dan ringan sekali pada desipramin. Bila diperlukan sedasi di samping efek antidepresi, sebaiknya ditambahkan suatu benzodiazepin selama 2-3 minggu pertama sampai efek antidepresifnya menjadi nyata.
- d. **hipotensi ortostatik** dan pusing serta mudah terjatuh merupakan akibat dari *efek anti-noradrenalin* (blokade reseptor α 1-adrenergik). Hal ini sering kali terjadi, terutama pada lansia. Blokade- α 1 juga dapat menimbulkan berkurangnya fungsi seksual (libido, gangguan potensi, dan lain-lain).
- e. **efek antiserotonin** akibat blokade reseptor-5HT postsinaptik dengan bertambahnya nafsu makan dan berat badan dan umumnya pasien menjadi gemuk.
- f. **kelainan darah** seperti agranulositosis dan leukopenia, yang mungkin berdasarkan reaksi hipersensitivitas tetapi jarang terjadi. Reaksi alergi juga menjadi penyebab dari **gangguan kulit**.

g. **gejala penarikan** dapat terjadi, meskipun antidepresiva tidak bersifat adiktif. Pada penghentian terapi dengan mendadak dapat timbul a.l. gangguan lambung-usus, agitasi, sukar tidur serta nyeri kepala dan otot.

2. **Obat generasi ke-2 (SSRIs)** memiliki profil berlainan dengan obat klasik (ATC), khusus efek jantungnya sangat berkurang dan efek serotoninerginya lebih nyata.

a. **efek serotoninerg** berupa mual, muntah, malaise umum, nyeri kepala, gangguan tidur (juga gejala depresi!) dan nervositas, agitasi atau kegelisahan (sementara), juga disfungsi seksual dengan ejaculatio dan orgasme terlambat.

b. **sindroma serotonin** timbul akibat stimulasi berlebihan dari reseptor-reseptor-5HT_{1a} dalam inti-inti otak tertentu, sering kali akibat kombinasi dari suatu perintang MAO dan suatu zat serotoninerg SSRI (antidepresivum duloksetin-Cymbalta/Xeristar). Gejala psikis, otom dan neurologik berupa a.l. tachycardi, kegelisahan, demam dan menggigil, konvulsi, gejala kekakuan parah, tremor, diare dan gangguan koordinasi, yang tidak jarang berakhir fatal. Kebanyakan timbul *pada penggunaan kombinasi* dari obat generasi ke-2 bersama obat serotoninerg lainnya, yaitu obat klasik (ATC), perintang-MAO, litium, triptofan, amfetamin dan sumatriptan, dan biasanya dalam waktu beberapa jam sampai 2-3 minggu. Gejala ini dapat diatasi dengan antagonis serotonin (*metisergida, propranolol*).

c. **efek antikolinergik dan antiadrenergik** lemah atau sama sekali tidak ada, misalnya **efek jantung**.

Gejala penarikan (withdrawal symptoms)

Walaupun bukan obat-obat adiktif seperti narkotika dan obat-obat tidur, gejala penarikan atau gejala abstinensi juga dapat timbul pada antidepresiva, baik antidepresiva klasik (antidepresiva trisiklik dan penghambat MAO), maupun senyawa-senyawa modern seperti SSRI's, venlafaksin dan mirtazapin.

Gejala penarikan didefinisikan sebagai gejala fisik dan psikis yang timbul akibat penghentian atau penurunan dosis yang terlampau cepat dari suatu obat setelah penggunaan yang cukup lama. Gejala penarikan dari antidepresiva dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu gejala griep, gejala psikis, gejala gastro-intestinal, gejala tidur dan keseimbangan, gejala sensoris serta ekstrapiramidal (GEP) dan lain-lain gejala. Merupakan sesuatu yang khas adalah bahwa gejala-gejala tersebut timbulnya 1-4 hari setelah dosis dikurangi atau dihentikan. Timbulnya gejala tersebut dapat dihindari dengan menurunkan dosisnya secara lambat laun dan tidak sekaligus.

Sering kali telah terbukti bahwa anti-depresiva yang memiliki $t_{1/2}$ singkat seperti paroksetin dan fluvoksamin, lebih kerap menunjukkan gejala penarikan daripada senyawa-senyawa dengan $t_{1/2}$ panjang seperti fluoksetin.

Ref.: Vlamincq J.J.D. et al. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149: 698-701.

Gejala penarikan yang diuraikan di atas juga berlaku bagi psikofarmaka. Lih. Bab 29 Antipsikotika.

Efek-efek samping lainnya akan dibicarakan tersendiri pada monografi obat-obat bersangkutan.

Kehamilan dan laktasi

Meskipun belum ditentukan adanya hubungan antara antidepresiva dan kerusakan janin, namun dari beberapa obat diketahui efek teratogennya pada binatang percobaan. Beberapa obat mencapai air susu ibu.

Interaksi

- *Fluoxetin* dan *SSRIs lain* dapat meningkatkan kadar darah dari antidepresiva trisiklis, mungkin karena penghambatan metabolismenya di dalam hati.
- *Zat-zat serotoninerg* dalam kombinasi dengan ATC (terutama imipramin dan klomipramin) atau SSRIs dapat menimbulkan *sindroma serotonin*, lihat di atas. Untuk menghindarinya obat-obat ini baru dapat diberikan setelah antidepresiva dihentikan minimal 2 minggu.

- *Adrenergika* diperkuat daya kerjanya oleh ATCs, terutama efeknya terhadap jantung dengan hipertensi dan aritmia.

Penggunaan

Antidepresiva selain pada depresi tertentu, juga digunakan untuk sejumlah indikasi lain, yaitu:

- depresi, khususnya yang bercirikan vital.* Pada depresi parah adakalanya dikombinasi dengan litium atau dengan moclobemida. Pada depresi dengan psikosis, bersama dengan antipsikotika. Pada periode depresi *gangguan bipoler (mania)*, adakalanya bersama litium sebagai obat pencegah.
- gangguan panik (dengan agorafobia) dan gangguan obsesif-compulsif:* imipramin, klomipramin, juga SSRIs (fluvoxamin, citalopram).
- ngompol malam (enuresis nocturna)* dari anak-anak di atas 5 tahun (imipramin, amitriptilin), mungkin berdasarkan khasiat antikolinergiknya.
- sebagai analgetikum*, pada terapi *nyeri kronis hebat* (kanker) dan nyeri saraf (sesudah *herpes zoster/shingles*). Khusus digunakan *imipramin* dan *amitriptilin* bersamaan dengan analgetika lain tetapi *desipramin* dan *klomipramin* juga dapat digunakan.
- bulimia nervosa*, juga dinamakan *hyperorexia* (Yun. *orexi* = nafsu makan), pada mana nafsu makan meningkat secara patologis. Bulimia, bersama *anorexia nervosa*, merupakan **gangguan makan** yang bercirikan “serangan” makan tanpa batas yang diselingi muntah-muntah buatan (dan penggunaan laksansia) agar tidak menjadi gemuk. *Fluoxetin*, *imipramin* dan *desipramin* mampu dalam waktu singkat mengurangi frekuensi makan.
- terapi interval migrain*, mungkin berdasarkan blokade reseptor 5HT₂ di pembuluh dan neuron otak, khususnya *amitriptilin*.

Catatan: Dipertimbangkan untuk antidepresiva hanya diberikan kepada penderita depresi berat (melankolik atau psikotik) dan

kepada penderita depresi ringan yang lebih lama dari 3 bulan.

Ref.: Doornbos B. et al. Ned. Tijdschr Geneesk. 2008;152:1406-8.

MONOGRAFI

A. OBAT-OBAT KLASIK (ATC)

1. Imipramin: Tofranil

Antidepresivum trisiklis pertama ini (1958) menghambat *re-uptake* dari NA dan 5HT, lagi pula berkhasiat antiadrenergik, antikolinergik dan antihistamin agak kuat. Zat ini memiliki efek *sedatif* cukup baik, tetapi pada umumnya jangan diberikan pada pasien yang mudah terangsang dan agresif. Imipramin digunakan pada depresi dengan ciri-ciri vital, pada gangguan panik dan ngompol malam pada anak-anak di atas 5 tahun.

Resorpsi dari usus cepat dan lengkap, PP ±86%, plasma- $t_{1/2}$ bervariasi antara 6-34 jam. Di dalam hati zat ini didemetilasi menjadi metabolit aktif **desipramin** dengan $t_{1/2}$ 12-76 jam. Ekskresi terutama melalui urin.

Dosis: pada depresi oral 3 dd 25 mg garam HCl, bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai maks. 300 mg sehari. Pada gangguan panik: 10-25 mg sehari; pada enuresis anak-anak 5-8 tahun: 20-30 mg a.n.; pada nyeri kronis: 25-150 mg sehari.

* **Desipramin** (*Pertofran*) adalah metabolit aktif dari imipramin dengan khasiat menghambat *re-uptake* dari terutama *noradrenalin*. Obat ini *bersifat mengaktifkan*, maka waspada akan kemungkinan bunuh diri. Mulai kerjanya agak cepat, masa paruh ±18 jam.

Dosis: oral 3-4 dd 25-50 mg.

* **Klomipramin** (*klorimipramin, Anafranil*) adalah derivat klor dengan efek antidepresif lebih kuat. *Klomipramin* menghambat *re-uptake* serotonin lebih kuat daripada NA. Zat ini selain pada depresi juga digunakan pada gangguan panik dan obsesif-konvulsif.

Dosis: pada depresi dan OCD: 2-3 dd 25 mg garam HCl, maks. 250 mg sehari. Pada gangguan panik: 1 dd 25 mg, dinaikkan sampai maks. 200 mg selama 6 bulan. Pada *lansia* permulaan 10 mg sehari, maks. 50 mg sehari.

* **Opipramol** (*Insidon*) adalah derivat piperazinyll yang sebetulnya bukan obat anti-depresi. Obat ini *berkhasiat antiserotonin dan antidopamin (lemah)* serta tidak menghambat re-uptake serotonin atau NA. Opipramol digunakan sebagai obat tambahan (*minor tranquillizer*) pada ketegangan dan keadaan takut. *Dosis*: oral 1-3 dd 50 mg selama minimal 2 minggu, lansia dosis separuhnya.

2. Amitriptilin: Tryptizol, Laroxyl, *Limbitrol,* Mutabon-D

Senyawa trisiklik ini (1961) rumusnya mirip dengan imipramin, hanya dalam cincin-tiga ikatan >NC diganti dengan >C=C. *Menghambat re-uptake noradrenalin dan serotonin* di otak. Berkhasiat antihistamin dan antikolinergik, juga *sedatif kuat*, maka cocok untuk diberikan pada pasien agresif. Selain pada depresi, amitriptilin juga digunakan pada terapi interval migrain, pada ngompol malam anak-anak di atas 5 tahun dan sebagai analgetikum pada nyeri kronis.

Resorpsi dari usus cepat, BA \pm 40%. PP di atas 90%, plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 15 jam. Dalam hati sebagian besar didemetilasi menjadi metabolit aktif **nortriptilin** dengan khasiat sedatif lebih ringan, $t_{1/2}$ rata-rata 36 jam. Ekskresi terutama lewat urin.

Dosis: pada depresi 3 dd 25 mg garam HCl atau 50-100 mg a.n., bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai 150-300 mg. I.m./i.v 4 dd 20-30 mg. Lansia: 1 dd 25 mg, maks. 150 mg sehari. Ngompol malam: anak-anak 5-10 tahun 10-25 mg a.n. Nyeri kronis: 25-75 mg a.n., prevensi migrain: 25-150 mg a.n.

*Mutabon-D = amitriptilin 25 + perfenazin 2 mg

* **Doksepin** (*Sinequan*) adalah derivat dengan atom-O dalam cincin trisikliknya (1964). *Berkhasiat sedatif kuat* dengan plasma- $t_{1/2} \pm 17$ jam. *Dosis*: oral 75-150 mg a.n. (garam-HCl) atau 3 dd 25-50 mg.

* **Dosulepin** (*Prothiaden*) adalah derivat dengan atom-S dalam cincin trisikliknya (1969). Berkhasiat menghambat *re-uptake NA* dan mungkin juga serotonin. Khasiat antihistamin dan antikolinergiknya kuat. *Dosis*: 3 dd 25 mg

garam HCl atau 75 mg a.c., bila perlu maks. 225 mg sehari, lansia maks. 75 mg sehari.

3. Maprotilin: Ludiomil

Senyawa tetrasiklik ini (1972) memiliki sejumlah sifat dasar dari obat-obat trisiklik. Berkhasiat *menghambat kuat re-uptake noradrenalin* dan hanya ringan *re-uptake serotonin*. Obat ini juga bekerja antihistamin kuat. Efek antikolinergik dan antiadrenergiknya cukup baik. Pada dosis rendah juga *bersifat sedatif dan ansiolitik*. Kombinasi dengan klomipramin memberikan efek baik pada pasien yang hanya resisten untuk ATC. Khusus digunakan pada depresi dengan ciri-ciri vital. *Resorpsi* dari usus lambat tetapi lengkap, PP 88%, $t_{1/2}$ rata-rata 43 jam, sedangkan ekskresinya berlangsung sebagai metabolit melalui urin (70%) dan feses (30%).

Efek samping yang terutama pada hari-hari pertama sering terjadi adalah sedasi, rasa lelah, sakit kepala, pusing, berkeringat dan mulut kering. Jarang efek samping umum lainnya.

Dosis: 1-3 dd 25 mg garam HCl atau 25-75 mg sekaligus sebelum tidur. Lansia 25 mg a.n.

4. Mianserin: Tolvon

Senyawa tetrasiklik ini (1975) tidak memiliki rantai sisi alkalis dari ATC, yang dianggap sebagai penyebab efek antikolinergiknya. Berkhasiat lemah *menghambat re-uptake NA* dan *meningkatkan tersedianya NA*, karena blokade reseptor- α_2 adrenergik presinaptik. Di samping itu berkhasiat antihistamin dan anti-noradrenalin (blokade- α_1) kuat, maka **berdaya sedatif dan ansiolitik**. *Resorpsi* dari usus cepat, BA hanya 20% akibat FPE besar, PP \pm 95% dan $t_{1/2}$ antara 20-60 jam. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit aktif, yang terutama dikeluarkan melalui urin.

Efek sampingnya lebih ringan daripada zat-zat trisiklik. Yang utama adalah sedasi, mengantuk dan termangu-mangu, oleh karena itu sebaiknya diminum malam hari sebagai dosis tunggal. Efek samping ini berlalu setelah beberapa minggu. Hipotensi ortostatik (blokade- α_1), peningkatan berat badan dan efek kolinergik jarang terjadi.

Efek samping serius adalah *supresi sumsum tulang* yang berbahaya dengan a.l. *agranu-*

lositosis dan anemia aplastis (reversibel) yang dapat timbul setelah 4-6 minggu.

Dosis: permulaan 1 dd 30-40 mg malam hari (garam HCl), bila perlu dinaikkan sampai 90 mg sehari.

* **Mirtazapin** (*Remeron*) adalah derivat mianserin (1994) dengan atom-N ketiga di cincin-6, dengan efek **antihistamin kuat**. Berkhasiat *memperkuat pelepasan NA* melalui blokade reseptor α_2 presinaptis dan oleh karena ini *pelepasan serotonin ditingkatkan*. Di samping itu obat ini *menghambat re-uptake serotonin* (blokade reseptor 5HT₂ dan 5HT₃), sedangkan reseptor 5HT₁ distimulasi secara selektif. Tidak memblokir re-uptake NA. Obat ini ternyata lebih efektif daripada SSRI lain (fluoxetin) untuk mengatasi depresi, terutama efeknya lebih cepat. Plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 30 jam.

Efek samping mirip mianserin dan juga berupa sedasi selama 2-3 minggu pertama, bertambahnya nafsu makan dan berat badan. Supresi sumsum tulang dapat terjadi setelah 4-6 minggu. Efek antikolinergik dan hipotensi ortostatik jarang sekali terjadi, juga retensi urin. *Dosis:* permulaan 15 mg malam hari, bila perlu dinaikkan sampai 45 mg sehari.

B. OBAT-OBAT GENERASI KE-2 (SSRI's)

5. Fluoxetine: Prozac, Oxipres

Senyawa fenoksipropilamin dengan gugus-CF₃ (1986) *menghambat* secara spesifik *re-uptake serotonin*. Tidak atau hanya ringan ber-efek sedatif. Berkat iklan besar-besaran, obat ini menjadi sangat terkenal di seluruh dunia dan merupakan antidepresan yang paling banyak dijual di AS dan negara Barat lainnya. Obat ini juga disalahgunakan untuk keadaan murung ringan yang sebetulnya tidak perlu diobati. Di samping untuk depresi parah dengan ciri-ciri vital, juga diindikasikan pada gangguan obsesi konvulsif dan pada *bulimia* (dengan dosis tinggi). Fluoxetin dan SSRI lain ternyata juga efektif terhadap nyeri haid (*premenstrual syndrome, PMS*); *N Engl J Med*, 8-6-1995).

Resorpsi dari usus baik, makanan menghambat resorpsi, tetapi jumlah totalnya tidak

dipengaruhi. PP $\pm 94\%$. Di dalam hati zat ini diubah menjadi metabolit aktif **norfluoxetin**, yang terutama diekskresi lewat urin. Plasma- $t_{1/2}$ 2-3 hari (norfluoxetin 7-9 hari).

Efek samping tersering berupa mual, nyeri kepala dan nervositas. Lebih jarang gangguan tidur dan gangguan saluran pencernaan, mulut kering, perasaan takut, tremor, hiperhidrosis dan turunnya berat badan. Juga jarang reaksi kulit (rash, gatal-gatal), rasa lelah, debar jantung, berkurangnya libido dan gejala flu.

Dosis: pada depresi dan OCD oral 20 mg sehari (garam HCl), bila perlu dinaikkan setiap 2 minggu sampai maks. 60 mg sehari dalam 2 dosis.

Pada bulimia 1 dd 60 mg.

6. Sertraline: Zoloft, Antipres

Senyawa naftylamin ini (1990) *menghambat re-uptake serotonin* dalam neuron dan terutama digunakan pada depresi dengan gejala vital. Plasma- $t_{1/2}$ panjang, di atas 26 jam. Obat ini di samping escitalopram merupakan antidepressiva pilihan pertama. *NTvG 2009 5 September;153(36)*

Efek samping utama berupa gangguan lambung-usus dan gangguan ejaculatio, adakalanya efek antikolinergik ringan.

Dosis: oral 1 dd 50 mg d.c. (garam HCl), bila perlu dinaikkan setiap 2 minggu dengan 50 mg sampai maks. 200 mg sehari.

7. Paroxetine: Seroxat

Obat ini (1991) termasuk SSRI's yang paling banyak digunakan dan selain sebagai antidepresivum juga efektif untuk *gangguan takut sosial* dan *fobie sosial*. Resorpsi dari usus baik, tetapi BA hanya 50% akibat FPE besar. PP 95%, masa paruh ± 24 jam. Dalam hati dirombak menjadi metabolit inaktif, ekskresi berlangsung melalui urin dan feses.

Efek samping pada minggu-minggu pertama terutama mual, mengantuk, tremor, ber-keringat, mulut kering dan sukar tidur. Masuk ke ASI, oleh karena itu tidak dianjurkan selama menyusui bayi.

Dosis: depresi permulaan 1 dd 20 mg pagi hari, berangsur-angsur dinaikkan sampai 50 mg sehari, lansia 40 mg.

Gangguan panik: 1dd 10 mg pagi hari, berangsur-angsur dinaikkan sampai 40-60 mg.

8. Citalopram: Cipram, Cipramil

Derivat benzofuran ini (1995) adalah *penghambat reuptake serotonin* (SSRI) yang juga digunakan pada gangguan panik. Resorpsi dari usus cepat dengan BA tinggi (80-100%), PP kurang dari 60%. Dalam hati dirombak menjadi metabolit kurang aktif, yang untuk 15% diekskresi dengan urin secara utuh. Masa paruhnya panjang, 15 hari atau lebih (pada lansia).

Efek samping terutama gangguan lambung-usus, berkeringat, mulut kering, sukar tidur, tremor dan nyeri kepala. Obat ini juga masuk ke ASI dalam jumlah kecil.

Dosis: gangguan panik/depresi permulaan 1 dd 10/20 mg, berangsur-angsur dinaikkan sampai 40-60 mg sehari.

***Escitalopram** (*Lexapro*) adalah l-isomer dari citalopram.

9. Fluvoxamine: Luvox, Fevarin

Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan spesifik dari serotonin reuptake (SSRI) di neuron dan baru nyata setelah 2-4 minggu.

Resorpsi lengkap dan dimetabolisasi dalam hati menjadi metabolit non-aktif yang diekskresi melalui urin. $T_{1/2}$ 13-15 jam setelah pemberian tunggal.

Tidak boleh diberikan pada wanita hamil dan yang menyusui.

Efek samping sering kali (1-10%) anoreksia, perasaan cemas, gangguan tidur, gemetar, sakit kepala, gangguan pencernaan, mual dan muntah.

Pada awal pengobatan dapat mengurangi daya reaksi dan konsentrasi.

Dosis: permulaan malam hari 50-100 mg 1x sehari yang bila perlu dapat ditingkatkan sampai 300 mg sehari.

10. Nortriptylin: Nortrilen

Trisiklik antidepresiva ini memiliki efek sentral, merintangi heropname norepinefrin dan agak lemah serotonin, juga bersifat anti-histaminerg kuat dan lebih sedikit antikolinerg. Efek antidepresif biasanya baru timbul setelah 2-4 minggu.

Senyawa ini merupakan metabolit dari amitriptilin. Memiliki PP 93%, $t_{1/2}$ 26 jam dan dimetabolisasi menjadi metabolit aktif yang diekskresi terutama melalui urin.

Di samping khasiat antidepresifnya, juga digunakan (seperti juga bupropion) untuk bantu menghentikan kebiasaan merokok. Tetapi sebaiknya dicoba terlebih dahulu efek penggunaan zat-zat pengganti nikotin yang relatif lebih sedikit efek sampingnya.

Kontra indikasinya adalah gangguan jantung dan penggunaan serentak dari penghambat MAO, yang dapat menimbulkan risiko sindrom serotonin. Penggunaan bagi ibu hamil harus berdasarkan indikasi yang kuat.

Efek samping berupa efek antikolinergik (mulut kering, berkurangnya motilitas alat pencernaan, gangguan akomodasi dan retensi urin). Juga sering kali (>10%) gemetar, sakit kepala, pusing dan mual. Juga dapat mengurangi daya konsentrasi dan reaksi. Karena kepekaan yang meningkat terhadap efek antikolinergik dan kardiovaskuler, para lansia harus berhati-hati menggunakan obat ini.

Dosis: permulaan 25 mg 2-3 x sehari atau 50 mg sekali sehari pada waktu pagi yang lambat laun tiap hari dapat ditingkatkan dengan 25 mg sampai 100-150 mg sehari. Dosis bagi lansia harus dikurangi.

11. Duloksetin: Cymbalta, Xeristar

Senyawa ini merintangi reuptake serotonin dan noradrenalin (NA). Efek antidepresinya setelah 2-4 minggu.

PP ±96% dan dimetabolisasi di hati menjadi metabolit non-aktif yang diekskresi terutama melalui urin. $T_{1/2}$ 8-17 jam.

Jangan diberikan kepada wanita hamil dan yang menyusui.

Efek samping sering kali (>10%) mual, mulut kering, tidak bisa tidur, pusing dan sakit kepala. Karena efek samping belum jelas seluruhnya, sebaiknya obat ini jangan diberikan kepada lansia.

Dosis: awal dan sebagai pemeliharaan 1x sehari 60 mg dan maksimal 120 mg sehari yang dilanjutkan selama beberapa bulan bila efeknya optimal.

12. Venlafaxine: *Efexor*

Senyawa ini maupun metabolitnya merintang dengan kuat reuptake serotonin dan norepinefrin, juga dopamin walaupun lemah.

Resorpsi baik dan dimetabolisasi di dalam hati via enzim CYP2D6 menjadi a.l. metabolit aktif o-demetilvenlafaksin.

Ekskresi terutama melalui ginjal 5% dalam bentuk utuh; $t_{1/2}$ 5 jam dan 11 jam dari o-metabolitnya.

Di samping terhadap depresi juga digunakan pada keadaan kekhawatiran dan panik.

Efek samping sering kali (>10%) mulut kering, mual, meningkatnya kadar kolesterol, pusing, tidak bisa tidur dan gangguan penglihatan.

Juga dapat menurunkan daya konsentrasi dan reaksi, oleh karena itu harus hati-hati dalam mengerjakan sesuatu yang membutuhkan kewaspadaan.

Dosis: 75-375 mg sehari selama beberapa bulan atau lebih lama.

MAO-BLOCKER

13. Moclobemide: *Aurorix*

Derivat benzamida ini (1991) berkhasiat menghambat MAO-B secara reversibel. Oleh karena itu efek sampingnya lebih ringan daripada penghambat MAO klasik, yang merintang kedua jenis MAO (A dan B) secara irreversibel. Bila terapi dengan obat-obat lainnya diganti dengan moclobemida perlu berhati-hati, karena dapat terjadi *sindroma serotonin* (mengantuk, kekacauan, gelisah, demam, konvulsi). Khusus digunakan pada depresi dengan ciri-ciri vital.

Resorpsi dari usus lengkap, BA rata-rata 70% karena mengalami FPE,

PP 50%, plasma- $t_{1/2}$ singkat (1-2 jam). Dalam hati dimetabolisasi hampir lengkap. Ekskresi terutama lewat urin.

Efek samping yang paling sering timbul berupa gangguan tidur dan mual, juga nyeri kepala, pusing, agitasi, gelisah dan perasaan kacau, jarang mulut kering, visus guram, gemetar dan berkeringat. Selama penggunaan penghambat MAO, makanan yang mengandung triptamin (keju tua, avokad, pisang, buah ara, hati, bir dan anggur) dapat mengakibatkan *efek tiramin*. Penyebabnya

adalah karena tiramin tidak diuraikan lagi oleh MAO, sehingga kadarnya naik dengan menimbulkan a.l. hipertensi. Karena moclobemida tidak merintang semua bentuk MAO, maka tiramin masih dapat dirombak dan risiko akan efek ini sangat ringan.

Dosis: oral permulaan 300 mg p.c. sehari dalam 2-3 doses, bila perlu setelah 2-4 minggu dinaikkan sampai maks. 600 mg sehari. Pemeliharaan rata-rata 150 mg sehari.

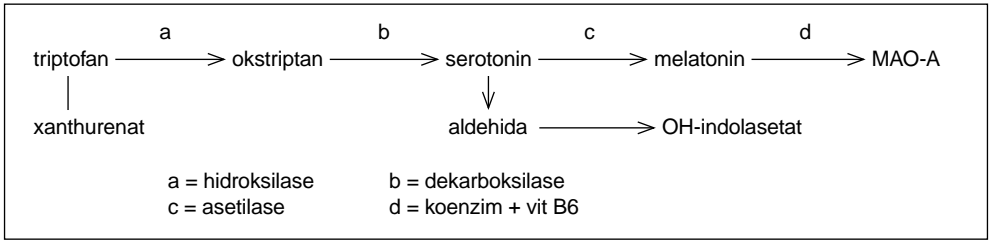
C. LAINNYA

14. Triptofan

Asam amino esensial ini (1963) merupakan bahan pangkal bagi tubuh untuk sintesis serotonin. Karena tidak dapat disintesis oleh tubuh sendiri, maka triptofan perlu diasup lewat makanan, khususnya yang kaya protein. Banyak terdapat dalam daging sapi/ anak domba, hati, kalkun, ikan, protein kegede (tahu), beras merah, kacang tanah dan biji-bijian (kembang matahari, pompun (labu), wijen dan amandel). Hanya $\pm 2\%$ dari asupan ini dipergunakan untuk sintesis serotonin. *Berkhasiat antidepresif dan sedatif-hipnotik*. Oleh karena itu dianjurkan sebagai obat antidepresi dan obat menidurkan, adakalanya bersama *piridoksin* yang memegang peranan pada sintesis serotonin.

Resorpsi dari usus cepat, PP 80-90%, plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 2 jam. Di dalam hati zat ini dirombak minimal 75% menjadi metabolit dan dengan bantuan *koenzim piridoksin* akhirnya *asam xanthurenat*, yang diekskresi melalui urin. Jumlah triptofan yang mencapai otak agak kecil, di mana terjadi hidrosilasi oleh enzim hidrosilase menjadi *5-hidroksitriptofan (oksitriptan)*, yang untuk $\pm 20\%$ diubah oleh dekarboksilase menjadi serotonin (juga dengan bantuan piridoksin sebagai koenzim). Asetilasi dan metilasi dari serotonin menghasilkan hormon epifisis **melatonin**. Untuk perubahan triptofan diperlukan *vitamin B6, mineral Mg dan Zn*. Lihat skema metabolisme serotonin pada Gambar di bawah ini.

Efek samping berupa mual dan muntah, anoreksia serta mengantuk bila dosis pertama terlampau tinggi. Pada hewan dosis besar dapat menimbulkan kanker kandung



Gambar 30-1: Sintesis serotonin (dan melatonin) di otak

kemih. Pada tahun 1990 *food supplement* yang mengandung triptofan di atas 100 mg/ dosis ditarik dari peredaran di AS dan UK. Penyebabnya adalah timbulnya gangguan darah berbahaya *Eosinophilic myalgia syndrome* pada 1.500 pengguna dengan 27 orang meninggal. EMS tersebut bercirikan peningkatan kuat dari jumlah lekosit eosinofil dengan gejala nyeri otot dan nyeri sendi hebat, sesak napas, batuk dan perasaan letih. Tetapi kemudian ternyata bahwa penyebab EMS bukan triptofan melainkan suatu pengotoran dan pada tahun 1994 larangan tersebut dibatalkan.

Dosis: pada depresi permulaan 0,5-1 g sehari, dinaikkan berangsur-angsur sampai maks. 9 g sehari dalam 3-6 dosis. Sebagai obat tidur 1-5 g a.n. dan sebagai diagnosticum untuk defisiensi piridoksin: dosis tunggal 2 g.

* **Oksitriptan** (*5-hidroksitriptofan, 5-HTP*) adalah metabolit (1975) yang lebih layak digunakan karena kemungkinan mencapai otak lebih besar. Untuk menghindari penguraiannya di luar otak dan meningkatkan pemasukannya ke otak sering kali dikombinasi dengan **dekarboksilase-blocker** (*karbidopa, benserazida*). Zat-zat ini —seperti juga serotonin— sukar melintasi sawar darah-otak, sedangkan oksitriptan dapat menembusnya dengan mudah. Bandingkan dengan obat penyakit Parkinson *levodopa*, Bab 32, Kolinergika dan Antikolinergika. Kombinasi diperkirakan lebih efektif daripada triptofan terhadap bentuk depresi vital yang resisten bagi obat-obat lain. Oksitriptan dapat dikombinasi dengan antidepresiva lain dalam dosis lebih rendah.

Efek samping sama dengan triptofan, tetapi gangguan lambung-usus dapat dihindari

bila diminum dalam bentuk sediaan *enteric coated*.

Dosis: pada depresi 3 dd 5 mg (+ karbidopa 50 mg) ½ jam a.c., berangsur-angsur dinaikkan sampai maks. 3 dd 250 mg (+ karbidopa 50 mg).

15. Piridoksin: vitamin B₆, *adermin*

Derivat piridin ini bersama **piridoksal** dan **piridoksamin** merupakan bentuk **vitamin B₆** yang terpenting. Piridoksin dalam bentuk *piridoksalfosfat* berperan pada metabolisme karbohidrat, lemak, protein dan asam amino, termasuk sintesis neurotransmitter 5HT dan GABA. Zat ini terdapat dalam daging, ikan, gandum dan jenis-jenis buncis.

Gejala defisiensi jarang sekali terjadi dan berupa gangguan kulit seborrois, stomatitis, glossitis, neuropati perifer, konvulsi, dan lain-lain. Selain itu depresi dan perasaan kacau dapat terjadi. Ternyata obat ini agak efektif pada depresi eksogen yang disebabkan penggunaan estrogen dan pil antihamil, yang mungkin berkaitan dengan kekurangan 5HT di otak akibat perombakan triptofan yang meningkat. Juga dianjurkan penggunaannya pada *depresi postpartum* dan *postmenopausal* serta pada keluhan haid (*PMS, premenstrual syndrome*) yang disertai perasaan murung.

Resorpsi dari usus baik dan diubah menjadi metabolit aktif piridoksalfosfat dan piridoksaminfosfat. Di dalam darah terutama beredar sebagai *piridoksal (fosfat)*. Ekskresi berlangsung lewat urin sebagai *asam piridoksin*.

Efek samping yang adakalanya terjadi berupa gangguan lambung-usus.

Dosis: pada depresi (postnatal) 1 dd 100-200 mg, pada PMS 1 dd 50-100 mg. Lihat juga Bab 53, Vitamin dan Mineral.

16. Tingtur Hyperici

Tingtur ini dibuat dari daun, batang dan cabang tumbuhan *Hypericum perforatum* (*St John's wort*, *Johanneskruid*) yang terdapat di Eropa. Tumbuhan ini mengandung **hypericin**, suatu zat warna merah dengan struktur *naftodiantron*, yang **berkhasiat antidepresif** dan **analgetik** dengan *menghambat MAO-A* secara reversibel. Kandungan lainnya adalah minyak terbang, asam samak dan *hyperoside*. Obat rakyat tradisional ini sejak dahulu digunakan sebagai **obat antimurung** dan **obat nyeri saraf** (ekstrak dalam minyak sebagai obat gosok). Sejumlah studi telah memastikan efektivitasnya sebagai antidepresivum pada depresi ringan sampai sedang. Mekanisme kerjanya adalah melanjutkan ketersediaan serotonin, NA dan dopamin di otak melalui penghambatan perombakannya oleh MAO. Di Jerman zat ini telah diregistrasi sebagai obat resmi terhadap a.l. depresi (1996).

Minyak hypericum (*Johannes-olie*) dibuat dengan ekstraksi kembangnya dalam minyak zaitun (dengan eksposisi pada sinar matahari). Minyak berwarna merah ini digunakan sebagai obat gosok, terutama pada nyeri otot akibat neuritis.

Efek samping ringan, a.l. meningkatkan pekaan terhadap sinar matahari. Pada pemakaian luar dalam dosis tinggi, zat ini dapat menimbulkan ruam kulit.

Interaksi berbahaya dapat terjadi dengan digoksin, teofilin dan siklosporin, yang menurunkan kadar darah secara drastis akibat induksi enzim cytochrom P 450 oleh hypericin. Efek obat SSRI (fluoksetin, sertraline, trazodon) justru diperkuat.

Ref. :FJ Zijm, Tijdschr Fytotherapie, 2002; 15: 14-16)

Dosis: 2 dd 250 mg ekstrak, atau 3 dd 20 tetes tingtur a.c. Efeknya baru nyata setelah 10-14 hari.

17. Litium

Garam-garam litium merupakan "*mood stabilizers*" dengan terutama **khasiat antimania** dan **sedikit efek antidepresi**. Mekanisme kerjanya belum diketahui. Terutama digunakan pada *prevensi depresi manis* (*bipolar*)

dan sebagai pilihan pertama untuk terapi pemeliharaan yang efektif. Mulai kerjanya baru setelah 3-4 minggu. Pada *terapi mania akut* juga efektif, tetapi efeknya lambat dan barunyata dalam 1-2 minggu, oleh karena itu untuk meniadakan serangan mania akut biasanya diberikan suatu antipsikotikum. Untuk *mengobati depresi tanpa mania* (*unipoler*) khusus diberikan bersamaan dengan antidepresiva lain bila terdapat resistensi. Juga digunakan sebagai obat tambahan pada antipsikotika. Karena *luas terapinya sangat sempit* dan mudah terjadi overdosis serta keracunan, dosis harus ditentukan berdasarkan monitoring kadar plasma. Juga berhubungan dengan risiko nefrotoksitasnya, kadar litium perlu dimonitor dengan saksama secara periodik.^{16,17} Intoksikasi litium merupakan suatu keadaan yang sangat serius yang perlu ditangani dengan segera. Kadar yang melebihi 2,5 mmol/L adalah potensial fatal dan sering kali harus segera dilakukan hemodialisis. Intoksikasi kronis dapat mengakibatkan kerusakan otak permanen. Kadar litium juga dapat meningkat karena gangguan keseimbangan cairan dan garam dari tubuh, misalnya karena demam atau diare. Juga penggunaan bersamaan obat-obat yang merintang ekskresinya dapat meningkatkan risiko intoksikasi seperti tiazida diuretika, perintang RAAS dan NSAID's.

Resorpsi dari usus baik, sebagai zat hidrofil (larut dalam air 1:78) PP-nya nihil, tetapi dapat melintasi sawar darah-liquor. Plasma- $t_{1/2}$ 20-27 jam (bifasis) dengan variasi inter-individual besar, yang dapat meningkat dengan usia dan lamanya terapi. Tidak mengalami biotransformasi dan diekskresi melalui urin secara utuh (ion-Li⁺) untuk rata-rata 97%. Setelah filtrasi $\pm 80\%$ direabsorpsi di tubuli proksimal bersamaan dengan natrium dan air. Untuk menjamin ekskresi lancar perlu sekali asupan NaCl yang cukup dalam makanan. Bila tidak, dapat timbul bahaya akumulasi dan intoksikasi serius.

Efek samping yang sering terjadi berupa gangguan lambung-usus, haus dan mulut kering, polyuria, otot lemah dan tremor halus dari tangan, juga peningkatan bobot badan karena terlalu banyak minuman ma-

nis. Efek-efek ini bersifat sementara dan hilang dengan sendirinya, terkecuali tremor yang dapat diatasi dengan propranolol. Pada overdosis a.l. muntah hebat, tremor, kejang kuat dan ataksia. Penggunaan lama dapat menimbulkan *hipotirostis*.

Litium dapat merubah homeostasis kalsium dengan memengaruhi bersih ginjal (*renal clearance*) dari kalsium dan mungkin juga penggeseran ambang sekresi parathormon (PTH) dengan akibat hiperkalsiemia dan hiperparatiroidia. Defisiensi vitamin D maupun peningkatan kadar PTH dapat berkaitan dengan gangguan suasana jiwa dan menu-runnya daya kognitif pada lansia.

Kehamilan dan laktasi. Litium melintasi placentas yang dapat berefek terhadap janin; juga mencapai air susu ibu. Berdasarkan ini tidak dianjurkan penggunaannya oleh wanita hamil (khususnya selama triwulan pertama) dan yang menyusui.

Interaksi. Diuretika (tiazida, furosemida), ACE-inhibitor, AT II-blocker, NSAID dan metronidazol mengurangi ekskresi litium, sehingga kadarnya dalam darah meningkat, oleh karena itu kombinasi demikian perlu diberikan dengan hati-hati. Pembatasan garam dalam makanan juga menyebabkan retensi litium (dan air).

Dosis: pada mania akut oral (13 tahun ke atas) 1 dd 400 mg karbonat/1100 mg sitrat selama 27 hari, lalu 1 dd 800 mg/2200 mg, sejak hari ke-8 dan dilanjutkan atas dasar kadarnya dalam darah. Untuk profilaksis semula 400-1600 mg dalam 1-3 dosis selama 4-7 hari, kemudian berdasarkan tuntunan kadar darah.

18. Agomelatine: *Valdoxan*

Senyawa ini tidak memiliki keuntungan nyata dibandingkan dengan antidepresiva lain, bahkan daya kerjanya tidak meyakinkan, lagipula efektivitasnya bagi lansia tidak pasti dan perlunya diadakan pemantauan terhadap fungsi hati selama pengobatan.

Merupakan agonis dari melatonin untuk reseptor melatonin-1 dan -2 dan antagonis dari serotoni 5 HT_{2c}. Berkhasiat meningkatkan pengeluaran noradrenalin dan dopamin di korteks frontal.

Resorpsi >80%, PP 95% dan T_{1/2} 1-2 jam. Di dalam hati dimetabolisasi menjadi metabolit non-aktif. Ekskresi terutama sebagai me-tabolit ±80% melalui urin.

Karena data mengenai a.l. teratogenitasnya tidak cukup, sebaiknya jangan diberikan kepada wanita hamil maupun yang menyusui.

Efek samping sering kali (10%) sakit kepala, pusing, migren, diare, obstipasi, mimpi buruk, tidak bisa tidur dan perasaan lelah.

Dapat mengurangi daya konsentrasi dan refleksi, oleh karena itu supaya berhati-hati.

Dosis: sebelum tidur 25 mg 1x sehari dan bila setelah 2 minggu tidak efektif, dapat ditingkatkan sampai 50 mg 1x sehari.

19. Bupropion: *Wellbutrin, Zyban*

Merupakan perintang selektif dari reuptake katecholamin (norefedrin dan dopamin). Efek antidepresi setelah 2 minggu. Dimetabolisasi di hati menjadi metabolit aktif yang terutama diekskresi melalui urin. T_{1/2} ± 20 jam dan metabolitnya lebih dari 30 jam.

Di samping terhadap depresi juga digunakan untuk bantu menghentikan merokok. Jangan diberikan kepada ibu hamil atau yang menyusui.

Efek samping sering kali (>10%) tidak bisa tidur, sakit kepala dan pusing, gemetar, gangguan konsentrasi, gangguan saluran cerna dan kulit.

Dosis: terhadap depresi permulaan 150 mg 1x sehari dan bila perlu setelah 4 minggu ditingkatkan sampai maksimal 300 mg 1x sehari. Mengingat efek samping tersebut di atas, obat jangan diminum sebelum tidur.

Bantuan untuk menghindari merokok: 1x sehari 150 mg selama 6 hari dan ditingkatkan sampai 2x sehari 150 mg. Bila perlu dikombinasi dengan menggunakan plester nikotin.

20. Trazodon: *Trazolan*

Adalah antidepresiva non-trisiklik dengan khasiat antikolinerg dan antihistaminerg lemah. Pada dosis rendah merupakan antagonis serotonin, dalam dosis tinggi bekerja sebagai perintang reuptake serotonin. Efeknya baru nyata setelah 1-2 minggu.

Resorpsi cepat dengan PP 89-95% dan t_{1/2} 8 jam. Dimetabolisasi lengkap menjadi a.l.

m-klorfenilpiperazin aktif. Ekskresi terutama melalui urin.

Kontra-indikasi: infark jantung akut.

Tidak boleh diberikan kepada wanita hamil dan yang menyusui.

Efek samping: mengantuk, mual dan muntah, pusing, sakit kepala, hipotensi dan gangguan kulit.

Juga efek antikolinerg lemah seperti mulut kering, gangguan penglihatan, gemetar dan retensi urin. Dapat meningkatkan tekanan okuler dan mengakibatkan serangan glaukoma akut.

Dapat menyebabkan penurunan daya konsentrasi dan reaksi. Para lansia harus berhati-hati karena meningkatnya kepekaan bagi efek samping antikolinerg dan kardiovaskuler.

Dosis: permulaan 150 mg sehari dalam 2-3 dosis atau sekaligus sebelum tidur. Untuk pemeliharaan 150-400 mg sehari.

21. Vortioxetine: *Brintellix*

Adalah obat antidepresi baru (2013) yang dipasarkan sebagai tablet dari 5 mg.

Mekanisme kerja: modulasi aktivitas reseptor serotoninerg dan perintang transpor 5-HT.

Efek samping: mual, muntah, pusing, anoreksi, diare, obstipasi dan berkurangnya efek samping seksual.

Dosis: 1 dd 10 mg sampai maks. 20 mg.

DAFTAR PUSTAKA

9. Friedman MA et al. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clin.Psychol Sc Pract* 2004; 11: 47-68
10. Pampallona S et al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression; a systematic review, *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:714-9
11. Cuijpers P et al. Psychologische behandeling van depressie: een systematisch overzicht van meta-analysen, *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149: 1892-7
12. Romeijnders ACM et al. Samenvatting van de standaard "Depressieve stoornis" van het NHG. *Ned.Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 523- 7.
13. Anderson IM. SSRI's versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58:19-36.
14. Hendrix Y et al. Het serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van paroxetine en sumatriptan. *NTvG* 2005;149 :888-9
15. Hemert AM van. Lage dosering van tricyclische antidepressiva. *NTvG* 2005;149: 6779.
16. Wilting I et al.Elementaire behandeling van bipolaire stoornis. *Therapeutische voor- en nadelen van lithium. Pharm.Wkbl* 2004;139:328-32.
17. Yo MSS et al. Lithium een potentieel gevaarlijk geneesmiddel. *NTvG* 2005;149:273-6

SEKSI V

**OBAT SISTEM
SARAF OTONOM**

Seperti telah diuraikan dalam Seksi IV, sistem saraf terdiri dari dua kelompok, yakni *Susunan Saraf Pusat (SSP)*—otak dan sumsum tulang belakang— dan *Susunan Saraf Perifer* dengan saraf-saraf yang secara langsung atau tak langsung ada hubungannya dengan SSP.

Saraf perifer terbagi lagi dalam dua bagian, yaitu *Sistem Saraf Motoris* yang bekerja sekehendak kita, misalnya otot-otot lurik (kaki, tangan, dan lain-lain) serta *Sistem Saraf Otonom (SSO)* yang bekerja menurut aturannya sendiri.

Sistem Saraf Otonom

SSO, juga disebut *Sistem saraf vegetatif*, meliputi antara lain saraf-saraf dan *ganglia* (= majemuk dari *ganglion* = simpul saraf) yang merupakan persarafan ke semua **otot polos** dari berbagai organ (bronchia, lambung, usus, pembuluh darah, dan lain-lain). Termasuk dalam kelompok ini adalah beberapa kelenjar (ludah, keringat dan pencernaan) dan juga **otot jantung**, yang sebagai pengecualian bukan merupakan otot polos, tetapi **otot lurik**. Dengan demikian, SSO tersebar luas di seluruh tubuh dan fungsinya adalah mengatur secara otomatis unsur-unsur fisiologi yang konstan, seperti suhu badan, tekanan dan peredaran darah, serta pernapasan.

SSO dapat dipecah lagi dalam dua cabang, yakni *Sistem (Orto) simpatis (SO)* dan

Sistem Parasimpatis (SP). Pada umumnya dapat dikatakan bahwa kedua susunan ini bekerja antagonis: bila satu sistem merintang fungsi *tertentu*, sistem lainnya justru menstimulasinya. Tetapi, dalam beberapa hal, khasiatnya berlainan sama sekali atau bahkan bersifat *sinergistik*. Untuk jelasnya, percabangan sistem tersebut dapat digambarkan sebagai berikut:

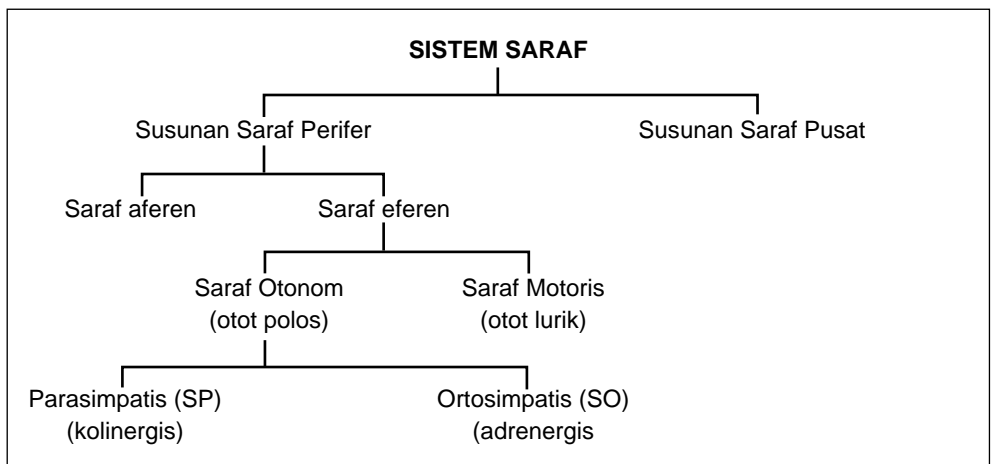
Efek perangsangan Sistem Saraf Otonom

Pada ikhtisar yang disederhanakan di bawah ini, dimuat efek-efek terpenting dari perangsangan SO dan SP terhadap berbagai organ tubuh.

Dari tabel ini dapat disimpulkan bahwa stimulasi Sistem Adrenergik menimbulkan reaksi untuk meningkatkan penggunaan zat oleh tubuh, misalnya bila berada dalam keadaan aktif dan memerlukan energi. Sebaliknya bila saraf Sistem Kolinergik dirangsang, akan timbul efek penghematan penggunaan zat dan pengumpulan energi. Hal ini terjadi bila tubuh berada dalam keadaan istirahat atau sewaktu tidur. Dalam tubuh yang sehat terdapat keseimbangan antara kedua kelompok saraf tersebut.

Penerusan impuls oleh neurotransmitter

Sistem Saraf Motoris mengatur otot-otot lurik melalui *impuls listrik* (rangsangan) yang secara langsung dikirim dari SSP melalui saraf motorik ke otot tersebut.



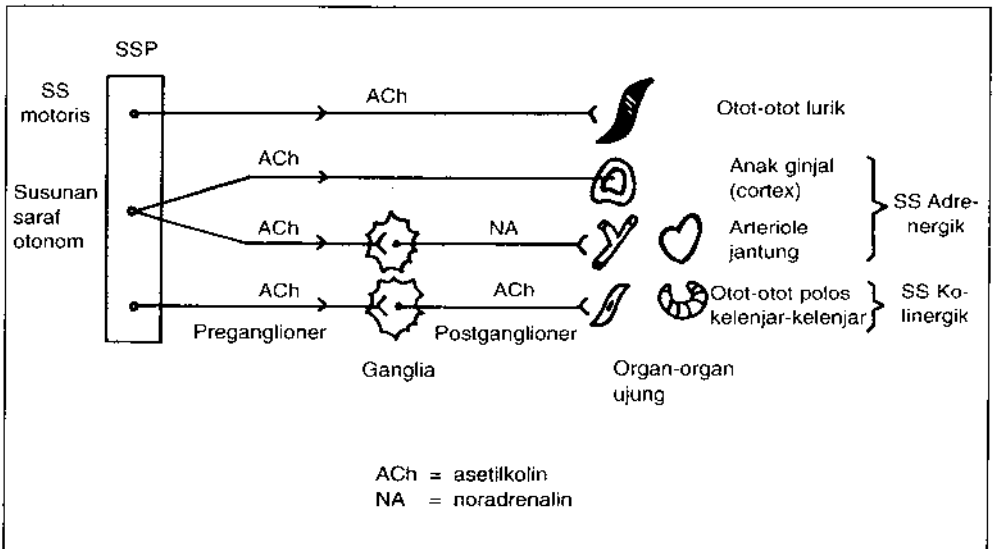
Gambar V-1: Sistem Saraf

Tabel V-1: Efek stimulasi SO dan SP terhadap organ tubuh.

| Organ | Reseptor | Efek Stimulasi | |
|---|----------|--|--------------------------|
| | | S. Adrenergis | S. Kolinergis |
| Mata (pupil) | ¥ | : diperbesar | diperkecil |
| Paru-paru (bronchia) | b | : dilatasi | konstriksi |
| Jantung | b | : daya kontraksi diperkuat, denyutan dipercepat | diperlemah |
| Arteriola | ¥b | : konstriksi | |
| Vena | ¥ | : dikurangi, relaksasi | diperlambat dilatasi |
| Lambung-usus (peristaltik dan sekresi) | ¥b | : relaksasi | - |
| Kandung kemih dan empedu, rahim | ¥ | | diperbesar konstriksi |
| Rahim yang mengandung, kulit, otot-otot | b ¥ | : konstriksi : konstriksi | berubah-ubah - - |

Pada SSO, impuls disalurkan ke organ tujuan (*efektor*, organ ujung) secara tidak langsung. Di beberapa tempat saraf otonom terkumpul di sel-sel *ganglion* pada mana terdapat *sinaps*, yaitu sela di antara dua *neuron* (sel saraf). Saraf yang meneruskan impuls dari SSP ke ganglia dinamakan *neuron preganglioner*(a), sedangkan saraf antara ganglia dan organ ujung disebut *neuron post-ganglioner* (b), lihat *Gambar Seksi V-2*.

Impuls listrik dari SSP dalam sinaps di alihkan dari satu neuron kepada yang lain *secara kimiawi* melalui *neurotransmitter* (juga disebut *neurohormon*). Bila dalam suatu neuron impuls tiba di sinaps, maka pada saat itu juga neuron tersebut membebaskan suatu neurohormon di ujungnya, yang melintasi sinaps dan merangsang neuron berikutnya. Di neuron ini impuls secara elektrik diteruskan lagi. Pada ujungnya dibebaskan



Gambar V-2: Skema susunan saraf dengan neurohormonnya.

pula neurohormon tersebut untuk secara kimiawi melintasi sinaps dan seterusnya hingga impuls tiba di organ efektor.

Saraf kolinergik. Semua neuron preganglioner, baik dari SO maupun dari SP, menghasilkan neurohormon **asetilkolin (ACh)**, begitupula neuron postganglioner dari SP. Saraf-saraf ini disebut saraf **kolinergik**. Asetilkolin merupakan transmitter untuk saraf motorik pada penerusan impuls ke otot-otot lurik.

Saraf adrenergik. Sebaliknya, neuron postganglioner dari SO meneruskan impuls dari SSP dengan melepaskan neurohormon **adrenalin** dan/atau **noradrenalin (NA)** pada ujungnya. Neuron ini dinamakan saraf **adrenergik**. Adrenalin juga dihasilkan oleh bagian dalam (*medulla*) dari anak-ginjal.

Metabolisme neurohormon

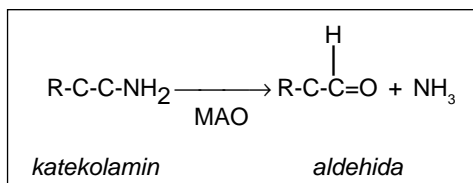
Untuk menghindari kumulasi neurohormon dan terangsangnya saraf secara kontinu, maka terdapat suatu *mekanisme inaktivasi*. Setelah meneruskan impuls, transmitter diuraikan oleh enzim yang terdapat dalam darah dan jaringan. Asetilkolin diuraikan oleh sepasang enzim **kolinesterase**. (Nor) adrenalin dalam darah mengalami demetilasi oleh **metiltransferase (COMT)** dan deaminasi oleh **monoamin-oksidas (MAO)** dalam hati serta di ujung neuron (setelah diresorpsi kembali).

Enzim MAO ini juga bertanggung-jawab atas penguraian neurohormon lain dari kelompok kimiawi **catecholamin** yang aktif dalam SSP, misalnya **serotonin** dan **dopamin**, lihat juga Bab 28, Obat-obat Parkinson.

Reaksi penguraian berlangsung sebagai berikut:

Obat otonom

Obat-obat otonom adalah obat yang dapat memengaruhi penerusan impuls dalam SS0



dengan cara mengganggu sintesis, penimbunan, pembebasan, atau penguraian neurotransmitter atau memengaruhi kerjanya atas reseptor khusus. Akibatnya adalah dipengaruhinya fungsi otot polos dan organ, jantung dan kelenjar. Sesuai khasiatnya, obat otonom dapat digolongkan sebagai berikut:

1. **zat-zat yang bekerja terhadap SO**, yaitu:
 - a. *simpatikomimetika (adrenergika)*, yang meniru efek perangsangan SO oleh misalnya *noradrenalin, efedrin, isoprenalin* dan *amfetamin*.
 - b. *simpatikolitika (adrenolitik)*, yang justru menekan saraf simpatis atau melawan efek adrenergika, misalnya *alkaloida sekale* dan *propranolol*.
2. **zat-zat yang bekerja terhadap SP**, yaitu:
 - a. *parasimpatikomimetika (kolinergika)* yang merangsang organ-organ yang dilayani saraf parasimpatis dan meniru efek perangsangan oleh asetilkolin, misalnya *pilokarpin* dan *fisostigmin*;
 - b. *parasimpatikolitika (antikolinergika)* yang justru melawan efek-efek kolinergika, misalnya alkaloida *Belladonna* dan *propantelin*.
3. **Zat-zat perintang ganglion** yang merintang penerusan impuls dalam sel-sel ganglion simpatis dan parasimpatis. Efek dari perintang ini dampaknya luas, antara lain vasodilatasi akibat blokade susunan simpatis dan karena itu digunakan pada hipertensi tertentu, lihat Bab 35, Antihipertensiva. Zat-zat ini pada umumnya **tidak digunakan lagi** sebagai obat hipertensi karena efek sampingnya yang juga menyebabkan blokade dari SP (gangguan penglihatan, obstipasi dan berkurangnya sekresi berbagai kelenjar). Kebanyakan obat ini adalah *senyawa amonium kwaterner*.

Khasiat terhadap SSP

Pada SSP terdapat beberapa pusat yang mengendalikan saraf simpatis dan parasimpatis, yang disebut **sentra otonom**. Beberapa obat hipertensi bekerja terhadap pusat ini, misalnya adrenolitikum *codergocrin* dengan

efek penurunan tekanan darah dan kegiatan jantung (*bradycardia*). Di samping itu dikenal pula sejumlah obat otonom perifer yang juga dapat memengaruhi fungsi SSP, misalnya:

- **adrenergika** (efedrin dan amfetamin): menstimulasi SSP
 - **antikolinergika** (atropin dan derivatnya) menekan SSP dengan efek sedatif, mungkin berdasarkan antagonisme dengan ACh pada penerusan impuls antara sel-sel saraf otak
 - **fenotiazin** memblokir reseptor untuk (nor) adrenalin di otak dengan *efek* sedatif
 - **reserpin** menghabiskan persediaan (nor) adrenalin dalam jaringan perifer dan juga memberikan efek sedatif
 - **zat perintang MAO** merintang penguraian dari antara lain (nor) adrenalin dan serotonin, sehingga menimbulkan efek stimulasi SSP (antidepresi)
- **klonidin**, suatu derivat imidazolin yang mirip dengan adrenergikum nafazolin, juga bekerja terhadap sentra di SSP dengan efek meredakan *tonus* (ketegangan) pembuluh SO dan menurunkan tekanan darah.

Semua obat dengan kerja pusat ini bersifat lipofil dan dapat mudah melintasi membran otak. Zat-zat yang terionisasi baik dan kurang lipofil, seperti zat-zat amonium kwaterner (ACh, neostigmin dan piridostigmin) tidak memiliki efek pusat karena tidak dapat memasuki CCS.

Dalam dua bab berikut akan dibahas obat-obat yang berkhasiat terhadap Sistem saraf simpatis (**adrenergika** dan **adrenolitik**) serta obat-obat yang memengaruhi Sistem saraf parasimpatis (**kolinergika** dan **antikolinergika**).

ADRENERGIKA, DAN ADRENOLITIKA, ANOREKSANSIA

A. ADRENERGIKA

Adrenergika atau **simpatomimetika** adalah zat-zat yang dapat menimbulkan (sebagian) efek yang sama dengan stimulasi Susunan Simpaticus (SS) dan melepaskan **noradrenalin (NA)** di ujung-ujung sarafnya. Zat-zat dengan efek- a_2 *sentral* yang justru menghambat sistem adrenergik, misalnya klonidin, tidak termasuk adrenergika. Untuk mekanisme penerusan impuls, lihat Gambar 31-1. Telah dijelaskan bahwa SS berfungsi meningkatkan penggunaan zat oleh tubuh dan menyiapkannya untuk proses disimilasi. Organisme disiapkan agar dengan cepat dapat menghasilkan banyak energi, yaitu siap untuk suatu reaksi **“fight, fright, or flight”** (berkelahi, merasa takut, atau melarikan diri). Oleh karena itu, adrenergika memiliki efek yang bertujuan mencapai keadaan waspada tersebut.

Reseptor alfa dan beta

Adrenergika dapat dibagi dalam dua kelompok menurut titik kerjanya di sel-sel efektor dari organ ujung, yaitu reseptor-alfa dan reseptor-beta (*Ahliquist 1948*). Perbedaan antara kedua jenis reseptor didasarkan atas kepekaannya bagi adrenalin, noradrenalin (NA) dan isoprenalin. Reseptor alfa lebih peka bagi NA, sedangkan reseptor beta lebih sensitif bagi isoprenalin.

Diferensiasi lebih lanjut dapat dilakukan menurut efek fisiologinya, yaitu dalam *alfa-1 dan alfa-2*, serta *beta-1 dan beta-2*. Pada umumnya, stimulasi dari masing-masing reseptor itu menghasilkan efek-efek sebagai berikut:

- **alfa-1:** menimbulkan vasokonstriksi dari otot polos dan menstimulasi sel-sel ke-

lenjar dengan bertambahnya antara lain sekresi liur dan keringat.

- **alfa-2:** menghambat pelepasan NA pada saraf-saraf adrenergik dengan *turunnya tekanan darah*. Mungkin pelepasan ACh di saraf kolinerjik dalam usus pun terhambat sehingga antara lain peristaltik menurun.
- **beta-1:** memperkuat daya dan frekuensi kontraksi jantung (*efek inotrop dan kronotrop*).
- **beta-2:** *bronchodilatasi dan stimulasi metabolisme glikogen dan lemak*.

Lokasi reseptor ini umumnya adalah sebagai berikut:

- **alfa-1 dan beta-1:** *postsinaptis*, artinya lewat sinaps di organ efektor;
- **alfa-2 dan beta-2:** *presinaptis dan extrasinaptis*, yaitu di depan sinaps atau di luarnya, antara lain di kulit otak, rahim dan trombosit. Reseptor- α -1 juga terdapat presinaptis.

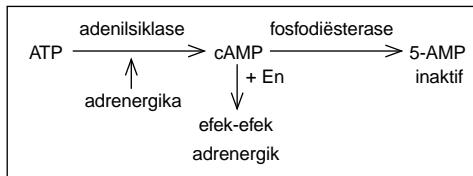
Efek rangsangan. Bila di suatu organ terdapat kedua jenis reseptor, maka responsnya terhadap stimulasi oleh **katecholamin (adrenalin, NA, dopamin, serotonin)** agak tergantung dari pembagian dan jumlah reseptor-alfa dan reseptor-beta di jaringan tersebut. Contohnya **bronchi** di mana terdapat banyak reseptor beta-2. Di sini NA hanya berefek ringan, sedangkan adrenalin dan isoprenalin menimbulkan bronchodilatasi kuat. Begitu pula di **otot polos dinding pembuluh** terdapat reseptor-alfa dan reseptor-beta: sedikit NA sudah bisa merangsang reseptor-beta-2 dengan efek vasodilatasi, sedangkan lebih banyak NA diperlukan untuk merangsang reseptor-alfa dengan efek vasokonstriksi.

Pembuluh kulit memiliki banyak reseptor-alfa, oleh karena itu adrenalin dan NA mengakibatkan vasokonstriksi, sedangkan isoprenalin hanya berefek sangat ringan.

Dalam tabel di bawah ini diikhtisarkan efek adrenergik yang terpenting.

Mekanisme kerja

Katecholamin bekerja sebagai “pesuruh” (**transmitter**) dan mengikat diri pada reseptor yang berada di bagian luar membran sel. Penggabungan ini mengaktifkan suatu enzim di bagian dalam membran sel (*adenilsiklase*) untuk meningkatkan perubahan *adenosintriphosphate (ATP)* yang kaya akan energi, menjadi **cAMP** (*cyclic adenosinemonophosphate*). Peningkatan kadar cAMP di dalam sel, mengakibatkan bermacam-macam efek adrenergik seperti tertera di atas. Skematis reaksi ini dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 31-1:Sistem transmisi energi melalui cAMP

cAMP ditemukan dan dikembangkan peranannya bagi berbagai proses metabolisme

oleh F.M. Sutherland, guru besar fisiologi (Vanderbilt University-USA) dan pemenang hadiah Nobel tahun 1971 untuk bidang kedokteran.

Tidak semua adrenergika menghasilkan efek yang tertera dalam ikhtisar dengan potensi yang sama, tetapi perbedaan antara masing-masing zat hanya bersifat kuantitatif. Ada obat dengan efek jantung kuat, tetapi dengan efek bronchi hanya ringan dan dikenal pula obat yang khusus berefek bronchodilatasi dengan sedikit efek lainnya.

Penggolongan

Adrenergika dapat dibagi dalam dua kelompok, yaitu:

- a. **Zat-zat yang bekerja langsung.** Kebanyakan katecholamin bekerja langsung terhadap reseptor dari organ tujuan, antara lain *adrenalin*, *NA* dan *isoprenalin*. Dikenal pula sejumlah zat yang bekerja menurut kedua prinsip, seperti *efedrin* dan *dopamin*.
- b. **Zat-zat dengan kerja tak-langsung.** Noradrenalin disintesis dan disimpan di ujung-ujung saraf adrenergik dan dapat dibebaskan dari depotnya dengan merangsang saraf bersangkutan atau dapat juga dengan perantaraan obat-obat seperti *efedrin*, *amfetamin*, *guanetidin* dan *reserpin*.

| | efek α | efek β₁ | efek β₂ |
|------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| stimulasi sirkulasi | | | |
| - jantung | — | ino-/kronotrop + | vaso> koroner |
| - perifer | vaso<, TD ↑ sekresi kelenjar ↑ | — | — |
| - stimulasi SSP | | | |
| - napas | konstriksi mukosa hidung dan mata | — | broncho> |
| - kewaspadaan | aktiv. psikomotor ↑ pupil>, nafsu makan ↓ | — | — |
| stimulasi metabolisme | glikogenolise ↑ pelepasan asam lemak ↑ | — | sekresi insulin & renin ↑ |

Tabel 31-1: Efek stimulasi reseptor-a dan -b

Penggolongan dapat pula dilakukan menurut jenis reseptor yang khusus distimulasi oleh obat, sebagai berikut:

- **efek- α + β** : adrenalin, efedrin dan dopamin
- **efek- α** : NA, fenilefrin, nafazolin dan turunan
- **efek- α_2** : metildopa, klonidin, guanfasin, mungkin juga reserpin, dengan efek hipotensif
- **efek- $\beta_1+\beta_2$** : adrenalin, efedrin, isoprenalin, isoksuprin
- **efek- β_1** : NA, oksifedrin dan dobutamin, dengan efek utama terhadap jantung (inotrop/kronotrop positif)
- **efek- β_2** : salbutamol, terbutalin, fenoterol dan turunannya, juga ritodrin dengan khusus efek bronchodilatasi dan relaksasi rahim

* **Penggolongan kimiawi.** Secara kimiawi, adrenergika dapat dibagi dalam dua kelompok, yaitu *derivat feniletilamin* dan *derivat imidazolin*.

a. derivat feniletilamin ($C_6H_5-C-C-NH_2$) yang bisa didiferensiasi lagi dalam 3 kelompok, yang menurut urutan ke bawah berkurang sifat adrenergik tetapi efeknya lebih panjang. Efek stimulasinya terhadap SSP bertambah kuat dan terkuat pada amfetamin.

- *catecholamin*: adrenalin, NA serta isoprenalin dan turunannya, yang memiliki 2 gugus-OH pada cincin-benzen
- *zat-zat dengan 1 gugus-OH* (posisi meta): fenilefrin
- *zat-zat tanpa gugus-OH*: efedrin, amfetamin dan turunannya

b. derivat imidazolin: ksilometazolin, nafazolin dan turunannya, yang berkhasiat *de-kongestif* (menciutkan) lebih lama terhadap mukosa hidung tetapi dengan efek sentral ringan sekali.

Selektivitas bagi suatu jenis reseptor pada umumnya berkurang bila dosis semakin dinaikkan dan pada dosis tinggi bahkan praktis hilang seluruhnya. Dalam tabel di bawah ini diberikan ringkasan dari adrenergika dengan efek utamanya (x).

| Adrenergika | efek- α | β 1 | β 2 |
|-------------------|----------------|-----------|-----------|
| adrenalin | x | x | x |
| noradrenalin | x | x | o |
| fenilefrin | x | o | o |
| efedrin | x | x | x |
| norefedrin | x | x | x |
| oksifedrin | o | x | o |
| dopamin | x | x | x |
| dobutamin | o | x | o |
| serotonin | x | x | - |
| isoprenalin & tur | o | x | x |
| salbutamol & tur | o | o | x |
| isoksuprin | o | x | x |
| ritodrin | o | o | x |
| nafazolin & tur. | x | o | o |
| amfetamin & tur. | x | o | o |

x: efek utama, o:efek ringan, -: efek -

Tabel 31-2: Adrenergika dengan efek-efek utamanya

Penggunaan

Berdasarkan khasiatnya adrenergika digunakan pada bermacam-macam penyakit dan gangguan dan yang terpenting di antaranya adalah:

- **pada syok** untuk memperkuat daya kerja jantung (β_1) dan melawan hipotensi (α_1), khususnya adrenalin dan NA
- **pada asma** untuk mencapai bronchodilatasi (β_2), terutama salbutamol dan turunannya, juga adrenalin dan efedrin, lihat Bab 40, Obat-obat Asma dan COPD
- **pada hipertensi** untuk menurunkan daya tahan perifer dari dinding pembuluh melalui penghambatan pelepasan NA (α_2). Di samping itu juga melalui blokade reseptor α_1 dan β (prazosin/propranolol dan turunan). Lihat Bab 35, Antihipertensiva.
- **sebagai vasodilator perifer** (β_2) pada vasokonstriksi di betis dan tungkai (*claudicatio intermittens*), lihat Bab 34, Vasodilatasi.
- **pada pilek** (*rhinitis*) untuk menciutkan mukosa yang bengkak (α), terutama zat-zat imidazolin, juga kadangkala efedrin dan adrenalin

- sebagai **midriatikum** untuk melebarkan pupil (α), antara lain fenilefrin dan nafazolin
- pada **obesitas** untuk menekan nafsu makan dan menunjang diet menguruskan badan, khususnya fenfluramin dan mazindol, lihat B. Anoreksansia.
- sebagai **penghambat his** dan pada nyeri haid (*dysmenorrhoea*) berkat daya relaksasinya atas otot rahim (α_2), misalnya ritodrin.
- **jantung**: daya kontraksi diperkuat (*inotrop positif*), frekuensi ditingkatkan (*chronotrop positif*) dan sering kali ritmenya dirubah;
- **pembuluh**: vasokonstriksi dengan naiknya tekanan darah;
- **pernapasan**: bronchodilatasi kuat terutama pada keadaan konstriksi seperti pada asma atau akibat obat;
- **metabolisme** ditingkatkan dengan naiknya konsumsi O_2 dengan $\pm 25\%$, berdasarkan stimulasi pembakaran glikogen (*glycogenolysis*) dan *lipolysis*. Sekresi insulin dihambat, kadar glukosa dan asam lemak darah dinaikkan.

Efek samping

Pada dosis biasa, adrenergika dapat menimbulkan efek samping terhadap jantung dan SSP, yaitu *tachycardia* dan jantung berdebar, nyeri kepala, gelisah dan sebagainya. Oleh karena itu adrenergika harus digunakan dengan hati-hati pada pasien infark jantung, hipertensi dan hipertirosis.

* *Tachyfyllaxis*. Bila digunakan untuk waktu lama seperti pada asma, adrenergika dapat menimbulkan *tachyfyllaxis*, semacam resistensi yang terjadi dengan cepat bila obat diberikan berulang kali dalam waktu singkat. Terkenal adalah **efedrin** dan obat-obat dengan kerja tak langsung akibat habisnya persediaan NA. Oleh karena itu obat-obat ini jangan digunakan terus-menerus, tetapi diseling dengan obat-obat asma lainnya. Lihat juga Bab 4, sub Toleransi.

MONOGRAFI

1. **Epinefrin**: *adrenalin*, *Epipen*, **Ultracain*, **Lidonest* 2%

Bentuk levo dari neurohormon SS ini bersama turunannya NA dibebaskan pada ujung-ujung saraf adrenergik yang dirangsang. Zat ini dihasilkan juga oleh anak ginjal dan berperan pada metabolisme hidratang dan lemak. Adrenalin memiliki semua khasiat adrenergik-alfa dan -beta, tetapi efek beta-nya relatif lebih kuat (*stimulasi jantung* dan *bronchodilatasi*).

Efek utamanya terhadap organ dan proses-proses tubuh penting dapat diikhtisarkan sebagai berikut:

Penggunaannya terutama sebagai **analeptikum**, yaitu obat stimulans jantung yang aktif sekali pada keadaan darurat, seperti *kolaps*, *syok anafilaktik*, atau *henti jantung*. Obat ini sangat efektif pada *serangan asma akut*, tetapi harus melalui injeksi karena per oral diuraikan oleh getah lambung. Atas dasar efek vasokonstriksinya sering kali *ditambahkan pada injeksi anestetika lokal* untuk memperpanjang daya kerjanya. Atau di dalam tetes hidung bila tersumbat karena pilek, kerjanya pesat tetapi singkat. Pada *glaukoma tertentu* digunakan untuk menurunkan tekanan intraokuler. Efek ini sebetulnya sangat **paradoks**, karena antagonis adrenalin (*beta-blocker seperti timolol*) banyak digunakan untuk indikasi yang sama.

Efek samping yang penting pada dosis tinggi adalah *necrosis* jari-jari akibat vasokonstriksi dan akhirnya kolaps.

Dosis: pada asma akut s.c. 0,2-0,5 mg, bila perlu diulang dua kali setiap 20 menit, maks. 1 mg tiap kali. Pada henti jantung atau bradycardia i.v./intracardial, syok anafilaktik i.m. 0,5 mg, disusul dengan i.v. 0,5-1,0 mg, bila perlu diulang setiap 2-5 menit. Glaukoma terbuka 1 tetes 2-5 mg/ml. Dalam tetes mata/hidung 0,05-0,2%.

* **1-Norepinefrin** (*noradrenalin*, *levarterenol*) adalah derivat tanpa gugus metil pada atom-N (Jerm. NOR = *N ohne Radikal*). Neurohormon ini khusus *berkhasiat langsung* terhadap reseptor-alfa dengan efek vasokonstriksi dan meningkatnya tensi. Efek beta

hanya ringan kecuali efek jantung (β_1). Bentuk dekstro seperti pada epinefrin, tidak digunakan karena ± 50 kali kurang aktif. Efek samping terutama terjadi pada dosis tinggi dan berupa efek jantung (tachycardia, jantung berdebar) dan efek sentral (gelisah, eksitasi, rasa takut, sukar tidur), juga gemetar dan flushing.

Dosis: infus i.v. permulaan 8-12 mcg/menit dari 4 mg/l larutan glukosa 5%.

2. Isoprenalin: *isoproterenol, Isuprel, *Lomudal cp.*

Homolog adrenalin ini (1949) memiliki terutama efek β (stimulasi jantung dan bronchodilatasi), maka kini khusus digunakan pada kejang bronchi (asma) dan sebagai stimulasi sirkulasi darah. Mulai kerja lebih cepat dari efedrin, tetapi bertahan lebih singkat. Tidak meningkatkan tekanan darah. *Resorpsi* dari usus tidak teratur, oleh karena itu sebaiknya digunakan secara *oromukosal* (lewat selaput lendir mulut). Pentakaran lebih saksama dicapai melalui aerosol (spray) dengan lama kerja ± 1 jam. Spray ini tidak boleh diulang terlalu sering untuk menghindari overdosis.

Efek samping terutama terjadi pada dosis tinggi dan berupa efek jantung (tachycardia, jantung berdebar) dan efek sentral (gelisah, eksitasi, rasa takut, sukar tidur), juga gemetar dan *flushing*.

Dosis: pada bronchospasme 0,08-0,4 mg, maksimal 8 inhalasi larutan sulfat 1% sehari, untuk memperbaiki sirkulasi darah i.v. permulaan 0,02 mg, disusul dengan 0,01-0,2 mg.

* **Orsiprenalin** (*metaproterenol, Alupent, *Silotamat*) adalah isomer dengan kedua gugus-OH dalam *posisi ortho*. Khasiatnya sama dengan isoprenalin, tetapi mulai kerjanya lambat dengan efek yang lebih lama, sampai 4 jam. *Resorpsi* dari usus baik. Efek samping terhadap jantung tidak begitu nyata seperti pada isoprenalin. Dengan tersedianya β_2 -*mimetika* yang lebih selektif dan aman (seperti *salbutamol*), obat ini dan isoprenalin sudah sangat berkurang penggunaannya pada asma.

Dosis: oral 4 dd 10-20 mg (sulfat) atau sebagai inhalasi larutan 5%.

3. Fenilefrin: *Prefrin, *Benadryl DMP, *Vibro-cil.*

Derivat adrenalin ini (1933) hanya memiliki 1 OH pada cincin benzen. Obat ini terutama *berefek alfa-adrenergik* secara tak langsung melalui pembebasan NA dari ujung saraf. Efeknya ± 10 kali lebih lemah dari adrenalin, tetapi bertahan lebih lama. Tidak menstimulasi SSP, efek jantungnya ringan sekali. *Berkhasiat vasokonstriksif perifer* dengan meningkatkan tensi, oleh karena itu digunakan pada keadaan hipotensi (kolaps). Penggunaan lain adalah sebagai *midriatikum* pada pemeriksaan mata (larutan klorida 5-10%) yang mulai bekerja setelah 20 menit dan dapat bertahan sampai 7 jam. Juga digunakan sebagai *dekongestivum* hidung dan mata (larutan 0,125-0,5%) dan dalam banyak sediaan kombinasi anti-flu bersama analgetika, antihistaminika dan antitussiva. Sebagai efek samping tercatat a.l. lensa kontak lembut dapat berubah warna dan menjadi cokelat tua. Karena masuk ke dalam ASI dengan mengakibatkan hipertensi pada bayi, maka ibu yang menyusui tidak dianjurkan menggunakan tetes mata dengan zat ini.

* **Etilefrin** (*etafedrin, *Decolsin*) adalah homolog dengan gugus etil sebagai ganti metil pada atom-N. Daya kerjanya sama, tetapi lebih kuat dan lebih lama dibanding fenilefrin. Obat ini juga digunakan sebagai obat pelancar sirkulasi, terutama bagi lansia untuk meningkatkan prestasi fisik dan mental, juga dalam sediaan kombinasi antiflu. *Dosis:* oral 3 dd 5 mg.

**Decolsin* = parasetamol 325 + etilefrin HCl 12,5 + fenilpropilamin HCl 12,5 + klorfeniraminmaleat 1 + dekstrometorfan HBr 5 + guaifenesin 50 mg.

4. 1-Efedrin (F.I.): **Asmasolon, *Bronchicum*

Alkaloida dari tumbuhan *Ephedra vulgaris* ini (1887) sudah digunakan di Cina lebih dari 5.000 tahun (*Ma Huang*) dan kini dibuat secara sintetik. Dalam molekulnya tidak terdapat lagi gugus-OH fenolis, larutannya dalam air lebih stabil dari adrenalin.

Daya kerja *senyawa levo* ini sama dengan adrenalin (efek- α dan β), tetapi lebih lemah.

Efeknya terhadap SSP relatif lebih kuat daripada terhadap jantung dan bertahan lebih lama. Lagi pula selain bekerja langsung terhadap reseptor di otot polos dan jantung, juga *secara tidak langsung* dapat membebaskan NA dari depotnya. Penggunaan utamanya adalah pada asma berdasarkan **efek bronchodilatasi kuat** (β_2), juga sebagai **decongestivum** dan **midriatikum** yang kurang merangsang dibandingkan dengan adrenalin. Banyak sediaan asma OTC mengandung efedrin, yang pada orang-orang peka atau pentakaran terlampau tinggi dapat menimbulkan efek pusat dan jantung (*aritmia*) yang tidak diinginkan. Oleh karena itu efedrin di sejumlah negara, a.l. Belanda, dilarang dalam sediaan bebas (food supplements OTC), lagi pula dimasukkan ke dalam Doping List Komite Olimpik.

Resorpsi dari usus baik, bronchodilatasi sudah nampak dalam 15-60 menit dan bertahan 2-5 jam. Plasma- $t_{1/2}$ 3-6 jam tergantung dari pH. Dalam hati sebagian zat dirombak; ekskresi berlangsung lewat urin secara utuh.

Efek samping. Pada dosis biasa sudah bisa terjadi efek pusat, seperti gelisah, nyeri kepala, cemas dan sukar tidur, sedangkan pada overdosis timbul tremor dan tachycardia, aritmia serta debar jantung. Berhubung dengan risiko tachyfyllaxis sebaiknya jangan digunakan secara kontinu, tetapi diseling dengan obat asma lain. *Wanita hamil* boleh menggunakan efedrin.

Dosis: pada asma 3-4 dd 25-50 mg (-HCl), anak-anak 2-3 mg/kg sehari dalam 4-6 dosis. Tetes hidung larutan sulfat 0,5-2%, dalam tetes mata 3-4%.

* **Pseudo-efedrin** (*d-efedrin, iso-efedrin, *Actifed, *Sinutab, *Sudafed, *Polaramin exp.*) adalah isomer dekstro (1956) dengan khasiat sama. Khasiat bronchodilatasinya lebih lemah, tetapi efek sampingnya terhadap SSP dan jantung juga sedikit lebih ringan. Plasma- $t_{1/2}$ ± 7 jam, tetapi lebih singkat dalam urin asam. Obat ini juga banyak digunakan dalam sediaan kombinasi untuk flu. *Dosis:* oral 3-4 dd 60 mg (HCl, sulfat).

***Fenilpropanolamin**(*norefedrin, *Rhinotussal, *Sinutab, *Triaminic*) adalah derivat tanpa gu-

gus-CH pada atom-N dengan khasiat yang menyerupai efedrin. Efeknya lebih panjang; efek sentral dan efek terhadap jantung lebih ringan. Tetapi pada $\pm 20\%$ pengguna tekanan darahnya meningkat dengan nyata. Banyak sekali sediaan kombinasi OTC anti-flu dengan obat ini beredar di pasaran.

Berdasarkan hasil penelitian (Yale University School of Medicine: Phenylpropanolamine & Risk of Hemorrhagic Stroke) bahwa ada korelasi antara fenilpropanolamin dan perdarahan otak (stroke), oleh karena itu dalam bulan April 2001 peredaran produk-produk (khususnya obat-obat flu) yang mengandung bahan aktif ini di atas 15 mg per dosis telah ditarik dari peredaran. Walaupun risiko *hemorrhagic stroke* sangat rendah, tetapi Food and Drug Administration Amerika (FDA) menganjurkan untuk tidak menggunakan produk yang mengandung fenilpropanolamin (*updated December 2005*). *Dosis:* oral 3-4 dd 15-25 mg.

5. Derivat imidazolin¹

Senyawa ini memiliki efek α -adrenergik langsung dengan **vasokonstriksi** tanpa stimulasi SSP. Khusus digunakan sebagai dekonjestivum pada selaput lendir hidung dan mata, seasma (*rhinitis, coryza*), *hay fever, sinusitis* dan sebagainya. Efeknya lebih panjang dari pada efedrin.

Penggunaannya sebagai tetes hidung jangan lebih lama dari 3-5 hari, karena dapat menimbulkan kebiasaan (ringan), lagi pula dapat menimbulkan pilek kronis dengan hidung mampat akibat vasodilatasi (*rebound effect*).

Efek samping. Bayi dan anak kecil sebaiknya jangan diberikan obat ini, karena dapat diabsorpsi dari mukosa dengan menimbulkan **depresi SSP**. Gejalanya berupa mengantuk, pening, hipotermi dan *bradycardia*, bahkan juga koma pada overdosis. Sifat ini bertentangan dengan kebanyakan adrenergika yang justru menstimulasi SSP. Yang paling banyak digunakan adalah *nafazolin, ksilometazolin, oksimetazolin* dan *tetrisolin (Visine)*. Oksimetazolin dan ksilometazolin ternyata memiliki **sifat antioksidan** baik yang mungkin meningkatkan efektivitasnya pada

terapi lokal dari infeksi saluran napas bagian atas dengan peradangan.

5a. Oksimetazolin: *Afrin, Iliadin = Nasivin.*

Derivat imidazolin ini (1961) bekerja langsung terhadap reseptor-alfa tanpa efek atas reseptor-beta. Setelah ditetaskan di hidung, dalam waktu 5-10 menit terjadi vasokonstriksi mukosa yang bengkak dan mampatnya hilang. Efeknya bertahan ±5 jam.

Efek samping dapat berupa rasa terbakar dan iritasi pada selaput lendir hidung dengan menimbulkan bersin.

Dosis: anak-anak di atas 12 tahun dan dewasa 1-3 dd 2-3 tetes larutan 0,05% (HCl) di setiap lubang hidung; anak-anak 2-10 tahun larutan 0,025%.

5b. Ksilometazolin (*Otrivin*) adalah derivat (1959) dengan efek dan penggunaan sama.

Dosis: nasal 1-3 dd 2-3 tetes larutan 0,1% (HCl), maks 6 x sehari. Anak-anak 2-6 thn larutan 0,05%.

5c. Nafazolin (*Albalon, Privine, Vasacon*) adalah derivat paling tua (1941) dengan sifat sama, tetapi efeknya lebih singkat rata-rata 3 jam, sehingga risiko rebound kongesti lebih besar.

Dosis: okuler 1-4 dd 1-2 tetes larutan 0,05-0,1% (HCl)

6. Amfetamin

Psikostimulansia. Amfetamin termasuk kelompok psikostimulansia yang bercirikan *stimulasi SSP* dan *memperkuat pernapasan* yang dihambat oleh obat-obat sentral lain. Aktivitas mental dan fisik meningkat, begitu pula inisiatif dan kelincahan, kepercayaan diri sendiri dan prestasi diperbesar, sedangkan rasa kantuk dan letih dihilangkan (sementara). Amfetamin juga *menimbulkan rasa nyaman (eufori)*, maka berdasarkan sifat psikis ini dahulu digunakan sebagai **obat antidepresi**. Karena adakalanya bisa membuat suasana jiwa memburuk dan timbul depresi, bersifat adiksi dan menimbulkan risiko besar bunuh diri, penggunaannya sebagai antidepresivum sudah lama dianggap obsolet. Lihat Bab 30, Antidepresiva. Di samping itu, amfetamin juga memiliki **efek adrenergik** yang meliputi vasokonstriksi, bronchodilatasi (agak lemah),

midriasis dan kontraksi otot lingkaran (*sfincter*) kandung kemih.

Kelompok amfetamin juga disebut '**wek-amin'** dan meliputi (*deks*) *amfetamin, metamfetamin, ecstasy (XTC)* dan *metilfenidat*. Berhubung dengan sifat adiksinya, di banyak negara, termasuk Belanda, obat-obat ini hanya dijual atas resep dan diatur secara hukum dalam Undang-undang Narkotika (*Opiumwet*).

6a. Deksamfetamin: *desoksinorefedrin, Dexedrin*

Isomer dekstro dari amfetamin ini (1935) memiliki khasiat terhadap SSP yang 2x lebih kuat daripada *bentuk-rasemisnya (-dl) (benzedrin)* dan ±4x lebih kuat daripada *bentuk levonya*. Penggunaannya khusus pada penyakit *narkolepsi* (rasa kantuk tidak tertahan pada siang hari) dan *ADHD* pada anak-anak yang hiperaktif (sebagai pilihan kedua sesudah metilfenidat).² Amfetamin juga sering kali digunakan sebagai *doping* untuk meningkatkan prestasi olahraga.³ *Resorpsi* dari usus baik, efeknya bertahan 4-24 jam. Dalam hati, zat ini sebagian dimetabolisasi dan bagian terbesar diekskresi lewat urin secara utuh.

Efek samping berupa efek pusat, seperti gelisah, rasa takut, sukar tidur dan kecenderungan berbicara tanpa henti. Penggunaan untuk jangka waktu lama, terutama dengan dosis tinggi, dapat menimbulkan psikosis dan depresi hebat, juga efek adrenergik seperti tachycardia, naiknya tensi, aritmia, mulut kering dan midriasis. Gangguan lambung usus dan reaksi kulit serta berkurangnya libido dapat terjadi.

Dosis: pada narkolepsi 2 dd 5 mg, dinaikkan setiap minggu dengan 10 mg sampai dicapai respons optimal, maksimal 60 mg/hari.

Pada *ADHD* (bila metilfenidat kurang menghasilkan efek) permulaan 2,5 mg (3-5 thn) atau 5-10 mg (di atas 6 thn) sehari, bila perlu dinaikkan setiap 7 hari sampai rata-rata 20-40 mg sehari.

* **Ecstasy (XTC, metilendioksimetamfetamin, MDMA)** termasuk kelompok *Drugs* yang efeknya "membebaskan jiwa" (*halusinogen*) dengan berturut-turut timbul desorientasi,

perasaan senang dan nyaman (*euforia*) yang bertahan ±4 jam. Toleransi muncul dengan cepat. Kombinasi dengan alkohol meningkatkan risiko kerusakan otot jantung. Lihat selanjutnya Bab 23, Drugs.

6b. **Metilfenidat:** *Ritalin, Equasym, Medikinet*

Derivat piperidil ini (1954) berbeda strukturnya dari amfetamin, tetapi sifatnya mirip. Bekerja **menstimulasi SSP** hingga batas kelelahan faal dapat dilampaui. Selain itu, obat ini menimbulkan euforia dan perilaku 'tanpa-kendali'. Mekanisme kerjanya berdasarkan **penghambatan re-uptake dopamin dan nor-adrenalin**. Kebiasaan terhadap efek psiko-aktivasi terjadi secara berangsur-angsur. Metilfenidat terutama digunakan sebagai pilihan pertama pada *narkolepsi*. Sejak tahun 1993, di AS obat ini sering kali diberikan pada anak-anak dengan *sindroma hiperkinetik ADHD*, lihat boks. Di negeri Belanda metilfenidat dimasukkan dalam Daftar Narkotika (*Opiumwet*).

Resorpsi dari usus cepat dan praktis lengkap, BA hanya 30% karena FPE besar, PP rata 21%, plasma- $t_{1/2}$ singkat, 2 jam. Ekskresi berlangsung dengan urin.

Efek samping dapat berupa nervositas, tachycardia, sukar tidur dan anoreksia, nyeri perut, lebih sering pada anak-anak. Efek lainnya pusing, gangguan penglihatan, dyskinesia dan kejang otot. Efek sentralnya (*euforia*, eksitasi, gelisah) menyerupai efek **kokain**, tetapi bertahan 4 kali lebih lama.

Ketergantungan psikis dapat terjadi, seperti amfetamin pada orang yang peka, tetapi *ketergantungan fisik* seperti akibat narkotika tidak terjadi. *Wanita hamil* tidak boleh minum obat ini, karena dapat merusak janin.

Dosis: pada narkolepsi oral 2-3 dd 10 mg $\frac{1}{2}$ jam a.c. Pada ADHD anak-anak 6 thn atau lebih permulaan 0,25 mg/kg/hari dalam 2 dosis, lalu dinaikkan setiap minggu sampai 2 mg/kg, maksimal 60 mg sehari.

ADHD (= *Attention Deficit & Hyperactivity Disorder*)

ADHD yang dahulu disebut *Minimum Brain Damage (MBD)*, merupakan gangguan psikiatri tersering pada anak-anak dengan prevalensi 3-5%. Bercirikan kesulitan serius untuk konsentrasi, hiperaktivitas dan impulsivitas. Juga orang dewasa dapat mengidap penyakit ini dengan gangguan perilaku dan memori serta berfungsi kurang baik dalam pekerjaan dan kehidupan sosial. Perlu dicatat bahwa tidak semua anak yang sangat sibuk, bandel dan sukar dikendalikan, menderita ADHD. Diagnosis dapat dikonfirmasi dengan MRI, pada mana tampak kelainan-kelainan khas di otak. Penanganan terdiri dari psiko-edukasi dan/atau saran-saran yang bersifat mendidik, ditunjang dengan pengobatan. Obat pilihan pertama adalah psikostimulan **metilfenidat**, yang karena efeknya singkat perlu diberikan 3-4 kali sehari. Tablet controlled release juga tersedia, yaitu metilfenidat Oros (*Concerta*), tetapi harganya 5 kali lebih tinggi. Obat relatif baru **atomoksetin** yang sama efektifnya dengan dosis tunggal telah disambut dengan baik. Alternatif digunakan **minyak ikan** (EPD/DHA) dengan dosis 2 dd 300 – 500 mg EPA/DHA dengan efek baik.

***Atomoksetin** (*Strattera*) adalah derivat propilamin (2002) yang berkhasiat memperbaiki gejala ADHD dan perilaku psikososial. Khasiatnya berdasarkan penghambatan penyerapan kembali NA (*NA reuptake blocker*). Tidak bersifat psikostimulan, maka tidak termasuk dalam Daftar Narkotika. *Efek samping* berupa gangguan lambung-usus (a.l. anoreksia), pusing, mengantuk, reaksi kulit, peningkatan tekanan darah dan meningkatnya frekwensi jantung. Zat ini dirombak oleh sistem oksidatif P450 (enzim CYP2D6), oleh karena itu interaksi dengan zat-zat penghambat enzim ini dapat terjadi. Dianjurkan untuk memantau tensi, frekwensi jantung dan pertumbuhan (*Geneesm Bull 2006; 40: 104-5, Kelsy DK et al. Once daily atomoxetine treatment for children with ADHD. Pediatrics 2004;114: e1-e8.*)

Dosis: dewasa 40-80 mg sehari dalam 1 -2 dosis, anak-anak 0,5-1,2 mg/kg/hari dalam 1-2 dosis, maks 1,8 mg/kg/hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Westerveld GJ et al. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylometazoline. *Eur J Pharmacol* 1995; 291: 27-31. Geref in NTVG 1997, Nr 41 p 1999:
2. Farmacotherapie bij ADHD bij kinderen. *Geneesm Bull* 1996; 30: 16-20.
3. Kuipers H et al. Gebruik van geneesmiddelen voor het verbeteren van sportprestaties. *NTVG* 1997; 141: 1965-8.

B. ANOREKSANSIA

Anoreksansia adalah zat-zat yang berkhasiat menekan nafsu makan dan digunakan untuk menunjang diet pada penanganan kegemukan (*overweight, obesitas*).

Penurunan berat badan hanya dapat terrealisasi dengan membatasi asupan makanan.

Kegemukan

Overweight atau kegemukan merupakan suatu gabungan dari faktor keturunan ($\pm 70\%$) dan sisanya adalah faktor-faktor lingkungan seperti susunan makanan dan pola hidup (kegiatan fisik).

Meningkatnya berat badan juga dapat disebabkan bila berhenti merokok (melalui susunan saraf otonom), setelah persalinan (hormonal) dan obat-obat tertentu seperti hormon-hormon, beberapa antidepresiva, antipsikotika dan anti-epileptika.

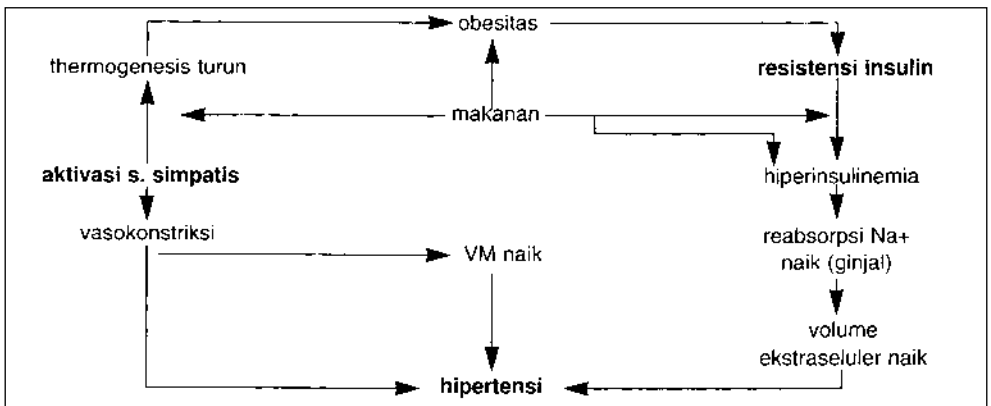
Overweight, obesitas atau **adipositas** didefinisikan sebagai terdapatnya lemak tubuh dalam jumlah abnormal, yang mengakibatkan

kan kegemukan dan *overweight* pada keadaan tinggi badan dan jumlah otot tertentu (Ing. *obese* = amat gemuk). Obesitas merupakan suatu penyakit kronis dengan penumpukan lemak dalam tubuh yang demikian besar sehingga menimbulkan risiko kesehatan.

Di banyak negara makmur (Jerman, Belanda, AS) terdapat banyak orang gemuk; 30% lebih dari populasi mengidap obesitas. Bahkan dikuatirkan akan menjadi suatu epidemi sedunia (*BMJ* 1998; 317: 1607-8). Pada orang gemuk umumnya terdapat kadar **kolesterol total yang meningkat**, terutama **LDL-kolesterol**, sedangkan **HDL-kolesterol menurun**. Begitu pula kadar **trigliserida naik**, yang diperkuat oleh penumpukan lemak di rongga perut. 1 kg *overweight* menaikkan tekanan darah dengan $\pm 1,3$ mm Hg, karena volume darah naik dan volume menit (*cardiac output*) meningkat. Obesitas dapat mencetuskan resistensi insulin dan hiperinsulinemia, yang pada akhirnya dapat menimbulkan diabetes dan meningkatkan risiko akan hipertensi dan PJP, lihat Bab 47, Insulin dan Antidiabetika oral.

Obesitas meningkatkan risiko mendapatkan diabetes tipe 2 dengan faktor 500-1000%. Relasi antara diabetes dan kelebihan berat badan adalah kausal, karena penelitian telah membuktikan pengaruh menguruskan badan dan lebih banyak bergerak terhadap insidensi penyakit gula.

Ref. Katan M.B.; De rol van voeding bij het ontstaan van diabetes type-2. *NTVG* 2008;2375-7.



Gambar 31-2: Relasi antara obesitas, RI, aktivasi simpatikus dan hipertensi

Faktor risiko untuk berbagai penyakit.

Selain faktor risiko untuk diabetes dan PJP, *overweight* juga meningkatkan risiko akan timbulnya *batu empedu*, *hernia*, *varices* dan *artrose pada lutut dan kaki*.

Oleh karena itu, penanganan diabetes dan hipertensi pada orang gemuk selalu dimulai dengan usaha mengurangi berat tubuh dengan *kur pelangsingan*, sebelum dilakukan pengobatan spesifik, lihat bab-bab bersangkutan.

Metabolisme

Semua bahan gizi yang diasup (*protein*, *hidratarang* dan *lemak*) tubuh digunakan untuk memelihara jaringan serta memproduksi kalor dan energi. Kelebihan hidratarang yang tidak langsung 'dibakar' atau diubah menjadi glikogen, diubah menjadi lemak (*trigliserida*) yang ditimbun dalam jaringan lemak. Lemak persediaan ini tidak dapat diubah kembali menjadi protein atau gula. Hanya dalam keadaan 'darurat', lemak ini digunakan sebagai bahan bakar, misalnya setelah pantang makan untuk jangka waktu lama.

Menurut perkiraan, *jumlahsel-sel lemak (adipocyt)* dalam tubuh sudah ditentukan pada masa kanak-kanak dan sekali terbentuk dalam jumlah besar tidak akan berkurang lagi. Semakin besar asupan makanan, semakin banyak pula lemak memasuki *adipocyt*, yang karena itu akan terisi penuh dan mengembang. Keadaan ini dapat disamakan dengan *balon* yang dalam keadaan biasa Kempis, tetapi volumenya membesar bila diisi gas (ditiup). Penumpukan lemak terjadi khusus di sekitar organ dan di bawah kulit, yang menyebabkan tubuh menjadi gemuk.

Pathogenesis

Hanya sedikit, $\pm 10\%$, obesitas disebabkan oleh *kelainan organik*, misalnya hipotirosis. Faktor lainnya adalah *faktor keturunan* dan *resam tubuh* yang berperan melalui mekanisme yang belum diketahui. Di samping itu, peranan utama kegemukan ditentukan oleh gaya hidup, yaitu *kebiasaan makan terlalu banyak* tanpa 'membakar' semua

energi yang diasup, di samping *kekurangan aktivitas/gerak badan*.

Penyebab obesitas pada manusia belum diketahui dengan jelas. Pada tikus gemuk telah ditemukan suatu *gen termutasi*, yang homolognya juga dideteksi dalam jaringan lemak manusia. Diketahui bahwa **gen-ob (obese)** ini mengarah ke obesitas dan resistensi insulin. Ada korelasi positif antara BMI (lihat di bawah) dan adanya gen-ob. Ditemukan pula suatu faktor yang **membuat kenyang (leptin)** yang berperan untuk berkembangnya obesitas pada tikus dengan gen-ob. Faktor ini juga terdapat dalam darah orang 'biasa' (tidak gemuk). Selain itu terdapat pula suatu **faktor lapar(ghrelin)**.

Bobot badan biasanya kurang lebih stabil. Penimbunan energi sebagai trigliserida dalam jaringan lemak terjadi bila asupan energi lebih besar daripada penggunaannya. Keseimbangan diregulasi oleh hipotalamus (seperti juga suhu tubuh dan osmolaritas cairan tubuh), pada mana kedua faktor, ghrelin maupun leptin, memegang peranan penting.

* **Ghrelin** adalah *hormon lapar (appetite stimulating hormone)* yang ditemukan oleh kardiolog Jepang Kojima (1999, Yun *ghre* = pertumbuhan). Diproduksi terutama di lambung akibat rangsangan dari hipotalamus. Hormon peptida ini melalui **stimulasi pelepasan GH (Growth Hormone) menimbulkan perasaan lapar**. Bila kadar ghrelin darah menurun, kadar GH juga berkurang, nafsu makan tidak dihambat dan BMI meningkat. Ghrelin menghemat penggunaan energi oleh tubuh dan menstimulasi penimbunan lemak. Bila bobot badan turun, sekresi GH meningkat tetapi kadar ghrelin tidak berubah. Hal ini menunjukkan, bahwa sebetulnya **obesitas bercirikan defisiensi GH**, yang tidak berhubungan kausal dengan kadar ghrelin rendah.

Selama berpuasa ghrelin akan disekresi dan kadarnya meningkat, tetapi segera menurun lagi karena hipotalamus mencetuskan perasaan lapar. (*Obes.Res 2002; 10: 1161-66*)

* **Leptin** ("*faktor saturasi*") adalah suatu hormon peptida yang ditemukan pada tahun

1994 dan terdiri dari 167 asam amino dengan BM 16.000 (Yun. *leptos* = kurus). Zat ini diproduksi oleh sel-sel lemak di bawah pengaruh *gen-ob*, juga dalam lambung dan organ kelamin. Leptin beredar dalam darah dan berperan pada asupan makanan, metabolisme dasar dan fertilitas. Bila kadar leptin naik, rasa lapar turun. Faktor ini bersama ghrelin merupakan anak rantai penting pada sistem feed-back yang mengatur keseimbangan antara perasaan lapar dan asupan pangan.

Leptin sebagai *faktor mengenyangkan* ('*saturation factor*') hanya aktif di sel lemak dan membantu mengendalikan nafsu makan di hipotalamus. Pada orang gemuk leptin tidak atau kurang terbentuk akibat defek pada *gen-ob* atau pada reseptornya. Efeknya adalah timbulnya *polyfagie* (makan terlalu banyak), suhu badan abnormal rendah (*hipothermie*) dan *resistensi terhadap insulin* dan *leptin*. Oleh karena itu pada obesitas meskipun masa lemak meningkat dan jumlah leptin sekadar naik, namun nafsu makan tidak berkurang dan pertukaran zat tidak meningkat. Selama kur menguruskan tubuh, berat badan menurun dan terjadi kekurangan leptin sehingga nafsu makan bertambah dan penggunaan energi berkurang. Untuk mengkompensasi kekurangan penggunaan energi ini kadar ghrelin justru meningkat (NTvG 2003;147:1168-72). Bila kadar leptin dalam darah terlampaui tinggi, maka hipotalamus memberi isyarat pada tubuh untuk berhenti makan dan supaya lebih aktif untuk mengurangi jumlah lemak.

Penentuan kelebihan berat badan

Ada sejumlah metode untuk menilai taraf kelebihan berat badan dan memprediksi risikonya bagi kesehatan pada kelebihan berat badan. Penelitian ilmiah menggunakan metode lain, seperti **densitometri** (penentuan berat jenis tubuh dengan jalan menimbang di bawah air) dan teknik-teknik canggih (*CT-scan* dan *MRI*), yang sangat efektif untuk menentukan jumlah LTT (lemak tubuh total) dan pembagiannya dalam tubuh. Cara-cara ini terlampaui sulit dan mahal untuk dilakukan secara besar-besaran.

Cara-cara praktis. Ada beberapa cara yang lebih praktis dan murah, seperti **pengukuran lipatan kulit**, yang memberi kesan mengenai lemak di bawah kulit dan jumlah LTT, tetapi tidak memberi kesan mengenai jumlah lemak di rongga perut (LRP).

Body Mass Index (BMI) kini paling banyak digunakan untuk menentukan besarnya masa lemak, tetapi *tidak menerangkan pembagian lemak* dalam tubuh. Sebetulnya suatu studi (*Univ. Glasgow, 1998*) telah memastikan bahwa lokasi lemak, khususnya jumlah lemak di rongga perut (LRP), berperan penting: *semakin banyak LRP, semakin besar risiko akan gangguan kesehatan*. Penentuan **waist-hip ratio** dan **lingkaran pinggang** memberikan informasi lebih jelas mengenai jumlah LRP.

Berat dan tinggi badan setelah usia 60 tahun pada umumnya menurun disebabkan oleh kehilangan jaringan otot dan tulang. Juga pada usia lanjut terjadi redistribusi lemak yang meningkat ke bagian perut. Oleh karena itu BMI sebagai indeks jumlah lemak kurang tepat bagi lansia. Walaupun demikian BMI yang tinggi tetap berkaitan dengan memburuknya kesehatan dan menurunnya kualitas hidup.

1. BMI (Body Mass Index) atau **IMT (Indeks Masa Tubuh)** adalah kuosien dari perbandingan berat badan (kg) dibagi dengan *kuadrat tinggi badan* (m²). BMI merupakan suatu ukuran yang dapat dipercaya, murah dan praktis untuk menilai apakah ada kelebihan berat badan. Antara BMI dan persentase lemak dalam tubuh terdapat korelasi baik, tetapi distribusi lemak dalam tubuh tidak dijelaskan. BMI juga dinamakan *Quételet Index (Q.I.)*.

$$\text{BMI} = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{tinggi badan (m}^2\text{)}}$$

Di samping itu BMI ternyata berguna pula untuk *meramalkan risiko PJP* serta risiko kematian sebagai akibat.

WHO telah menentukan pembagian orang *overweight* atas dasar BMI-nya. Lihat tabel di bawah ini dan untuk praktisnya juga dimuat risiko yang dihadapi oleh kelompok-



Adolphe Quételet (1796-1874) Ahli matematika dan astronom Belgia

kelompok tersebut, yang khusus berlaku bagi orang di bawah usia 50 tahun. Untuk mempermudah penentuannya tersedia grafik berdasarkan berat dan tinggi badan seseorang, sehingga BMI-nya dapat dilihat dengan mudah. Lihat nomogram di bawah.

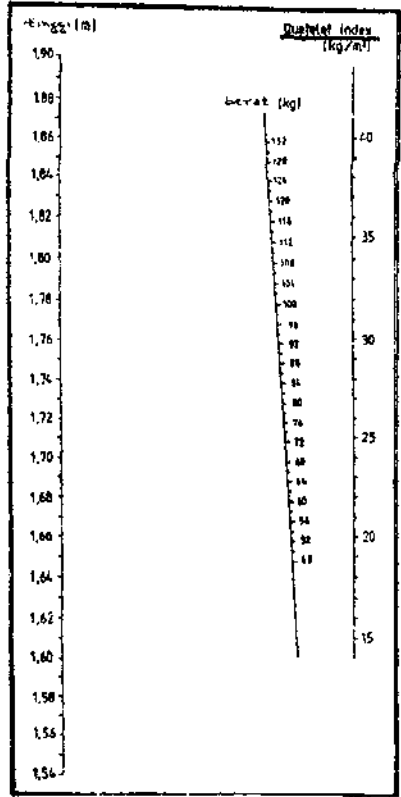
WHO mendefinisikan sebagai berikut.

- Kegemukan atau overweight didefinisikan sebagai BMI dari 25-29,9 kg/m²;
- Adipositas/obesitas menunjukkan BMI sama dengan atau melampaui 30 kg/m² (lebih dari 150% berat ideal);
- BMI > 40 kg/m² disebut adipositas morbid (sakit).

WHO Physical status: the use and interpretation of anthropometry, Geneve, 1995.

Terutama pada obesitas, risiko akan morbiditas dan mortalitas meningkat dengan kuat.

2. 'Waist-hip Ratio'. Selain derajat overweight, juga pembagian lemak di tubuh penting untuk menilai risiko kesehatan.



Nomogram untuk penentuan BMI (kg/m²) atas dasar berat badan (kg) dan tinggi badan (m²)

WHR = perbandingan antara *lingkar pinggang dan pangkal paha (pinggul)* dapat digunakan sebagai ukuran untuk pembagian lemak. Perbandingan ini menunjukkan dengan baik jumlah lemak di perut (LRP), semakin tinggi ratio, semakin banyak lemak. Walaupun WHR tidak memberikan informasi mengenai *jumlah lemak total dalam tubuh (LTT)*, tetapi ternyata berkorelasi baik dengan risiko kesehatan. Penumpukan lemak di rongga perut, **pada pria** umumnya berbentuk buah apel dan merupakan faktor negatif. **Pada wanita** lazimnya lemak bertumpuk di sekitar pinggul (berbentuk buah pear), yang dihubungkan dengan risiko PJP.

3. **Lingkar pinggang (LP)**. Penelitian baru telah memastikan bahwa lingkar pinggang

| | Body Mass Index | risiko PJP |
|-------------------|-------------------------------|----------------|
| terlampau kurus | < 19 | – |
| normal | 18,5 - 24,9 kg/m ² | normal |
| gemuk, overweight | 25,0 - 29,9 “ | meningkat |
| gemuk, obesitas | 30,0 - 34,0 “ | amat meningkat |
| obesitas hebat | > 40 “ | risiko maut > |

Tabel 31-3: Pembagian overweight atas dasar BMI menurut WHO dan risiko akan PJP dan kematian

memberi indikasi baik dari LTT dan LRP, serta risiko bagi kesehatan. Semakin besar LP, semakin besar pula risiko akan diabetes, kolesterol tinggi, hipertensi dan sesak napas. LP mudah diukur *dengan otot perut kendur (relaksasi)* antara bagian bawah dari iga terendah dan bagian atas dari panggul (pelvis). LP dengan risiko meningkat tergantung dari antara lain jenis kelamin dan keturunan (etnis). Untuk orang kulit putih (*Caucasian*) dari 20-60 tahun berlaku:

- *pria* : LP > 94 dan > 102 cm, masing-masing risiko tinggi dan sangat tinggi
- *wanita* :LP > 80 dan > 88 cm, masing-masing risiko tinggi dan sangat tinggi

Dalam garis besar pembagian ini sesuai dengan angka-angka BMI, tetapi LP lebih jelas menunjukkan risiko bagi orang dengan BMI rendah dan pembagian lemak kurang baik.

* **Perokok** menunjukkan lebih banyak penumpukan lemak di rongga perut dan lazimnya BMI rendah. Tetapi setelah berhenti merokok, BMI meningkat karena metabolisme dasar yang selama merokok naik, sekarang menurun. Oleh karena itu mereka lebih banyak menyamil, yang mengakibatkan berat badan meningkat.

Indeks glikemik(IG)

Indeks glikemis adalah ukuran kecepatan perubahan hidratarang dalam usus menjadi glukosa dan penyerapannya ke dalam darah (1981). Pangan dengan IG tinggi memperlihatkan peningkatan cepat dan tinggi dari kadar glukosa darah, dengan risiko meningkat untuk DM2. Semakin kuat kenaikan kadar glukosa oleh suatu hidratarang, semakin tinggi IG-nya.

IG didefinisikan sebagai perbandingan (%) antara permukaan di bawah kurva respons glukosa-darah (*AUC*) setelah asupan 50 g makanan hidratarang dan *AUC* setelah asupan 50 g glukosa. Bertolak dari IG glukosa = 100, dapat dihitung IG dari hidratarang lainnya dengan formula di bawah ini.

$$IG = \frac{AUC \text{ usai asupan } 50 \text{ g hidratarang}}{AUC \text{ usai asupan } 50 \text{ g glukosa}} \times 100$$

Indeks glikemik sering kali digunakan untuk menentukan bahan makanan yang layak selama menjalani kur menurunkan berat badan. Pangan dengan **IG rendah** dianggap lebih sehat karena menimbulkan sekresi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah lebih ringan daripada sumber hidratarang dengan IG tinggi. Tetapi di samping karbohidrat masih ada banyak faktor lain yang dapat memengaruhi respons insulin, misalnya cara mengolah dan memasak makanan serta banyaknya serat gizi. *Protein* juga bisa meningkatkan sekresi insulin, sedangkan *lemak* dapat menurunkannya karena menghambat pengosongan lambung. Oleh karena itu sementara ahli menganggap indeks glikemis tidak begitu berguna bagi praktik.

| | | | |
|-----------------|---------|-------------|----|
| glukosa | 100 (9) | pisang | 62 |
| beras putih | 72 (9) | gula | 59 |
| roti wholegrain | 72 (6) | chips | 51 |
| kentang | 70 (8) | buah appel | 39 |
| roti putih | 69 (5) | kacang jogo | 29 |
| Mars (cokelat) | 68 (12) | beans | 29 |
| beras tumbuk | 66 (5) | fruktosa | 20 |
| kismis (raisin) | 64 (11) | kedele | 15 |

Tabel 31-4: Indeks glikemik (%) dari beberapa bahan makanan

Penanganan

Penanganan kegemukan dapat dilaksanakan melalui 2 cara.

Tanpa pengobatan: penderita dianjurkan untuk meningkatkan kegiatan fisik, diet hipokalori dengan menghindari atau mengurangi asupan lemak.

Dengan pengobatan: hanya bermanfaat bila dipertahankan, karena bila penggunaan obat-obat penurun berat badan dihentikan, biasanya berat badan akan meningkat lagi. Semua cara untuk melawan kegemukan pada azasnya berdasarkan **diet dan gerak badan**, yaitu pembatasan/**pengurangan asupan kalori** (lazimnya 1.000-1.500 kkal sehari) serta **peningkatan penggunaan energi**. Tetapi bila penggunaan energi lebih besar daripada asupan kalori, akan terjadi mobilisasi dari depot lemak (energi potensial) untuk diubah menjadi energi.

Pengobatan dapat dilakukan sebagai ikhtiar tambahan untuk menunjang penanganan bagi penderita dengan BMI>30 atau BMI>27 bila terdapat faktor risiko lain (DM2, hipertensi, hiperlipidemia). Dengan menurunkannya berat badan 5 – 10% sudah dapat menurunkan risiko kesehatan.

Suatu kur pelangsing umumnya dimulai dengan menurunkannya berat badan dengan pesat, tetapi ini terutama disebabkan hilangnya cairan, bukannya lemak. Baru sesudah rata-rata seminggu, lemak akan dibakar sebagai sumber energi dan susutnya bobot badan berlangsung lebih lambat. Tiroid menyesuaikan diri dan bekerja semakin lambat, sehingga *metabolisme basal* (konsumsi energi dari tubuh dalam keadaan istirahat) menurun.

Adalah lebih baik makan 5 kali sehari dengan porsi kecil daripada dua kali tetapi banyak sekali. Karena selama kur, selain lemak (untuk dinding sel), juga protein dirombak, maka diet perlu mengandung sejumlah tertentu **protein**. Karbohidrat juga harus ada, karena merupakan sumber energi mutlak bagi sel-sel otak dan sel-sel darah. Agar jangan sampai kekurangan **vitamin** dan **mineral**, diet harus divariasikan sebanyak mungkin. Akhirnya adalah penting untuk **minum banyak air** (2-3 liter sehari) untuk

mengeluarkan zat-zat sampah yang meningkat selama kur.

Tindakan tambahan. Diet hendaknya didukung oleh beberapa tindakan pembantu, yaitu:

- gerak badan teratur** meningkatkan pengeluaran energi dan memperlancar perombakan lemak. Para olahragawan ternyata lebih mudah mengimbangi asupan dan penggunaan energi, lagi pula pada umumnya lebih mudah mempertahankan suatu diet. Para ahli menganjurkan olahraga, seperti jogging, berenang, *fitness*, bersepeda (juga dengan *hometrainer*) ataupun berjalan cepat dengan teratur, 3-5 kali seminggu 0,5 jam. Sebaiknya jangan dimulai terlalu intensif tetapi secara berangsur-angsur ditingkatkan.
- terapi perilaku**, kebiasaan makan pasien diubah secara positif, seperti mengunyah lebih halus, makan lebih pelan dan hanya secukupnya, juga jangan menyamir di antara jam-jam makan.
- terapi dengan anoreksansia.** Dewasa ini tersedia sejumlah obat untuk membantu kur melangsingkan tubuh, yang berkhasiat menghambat nafsu makan, lihat di bawah.

Dalam sediaan populer untuk menguruskan tubuh sering kali dimasukkan **diuretika** untuk mengurangi cairan tubuh dan **laksansia** untuk mengurangi resorpsi bahan-bahan makanan dalam usus, juga hormon tiroid **tiroksin** untuk menstimulir pertukaran zat. Sediaan-sediaan ini tidak dianjurkan, karena kurang efektif dan dapat menimbulkan efek samping yang sangat serius.

Kombinasi dari **diet berkalori terbatas** dan **tindakan pembantu** tersebut yang dijalankan dengan *teratur, motivasi tinggi* dan *tuntunan* dari *seorang dokter* sering kali menghasilkan penyusutan bobot tubuh hingga 0,5 kg seminggu.

Anoreksansia

Anoreksansia (Yun *orexi* = nafsu makan) berkhasiat menekan nafsu makan secara efek-

tif selama 4-6 minggu. Tetapi sesudah digunakan 3-6 bulan, efeknya akan sangat berkurang akibat terjadinya toleransi. Obat-obat ini digunakan untuk menunjang dan mempermudah terapi diet kalori terbatas dengan mengurangi nafsu makan.

Atas rekomendasi WHO di kebanyakan negara, semua anoreksiansia turunan senyawa *amfetamin* berada di bawah pengawasan internasional. Pengecualian adalah (*dex*) *fenfluramin*, (*klor*)*fentermin* dan *mazindol*. Di AS masih beredar pula *fentermin* (*Mirapront*) dan *amfepramon*. Berhubung dengan sejumlah laporan mengenai timbulnya kelainan pada katup jantung pemakai obat-obat tertentu, pada bulan Agustus 1997 di AS, Belanda dan banyak negara Barat lainnya, *fentermin*, *fenfluramin* dan *dexfenfluramin* telah ditarik dari peredaran.

Obat-obat baru. Dalam usaha mencari anoreksiansia baru yang efektif dan aman, telah dilakukan kajian terhadap hormon kenyang leptin. Tetapi karena orang gemuk (obese) kurang atau tidak peka untuk leptin, hormon ini tidak memberikan hasil baik.

Mekanisme kerja. Dewasa ini tersedia a.l. tiga obat untuk menguruskan badan, yaitu *sibutramin*, *rimonabant* dan *ekstrak kaktus Hoodia*, di samping obat-obat yang sudah ada (*amfepramon* dan *orlistat*). Mekanisme kerjanya berlainan, yaitu:

a. **menekan nafsu makan dan rasa lapar:** *amfepramon*, *sibutramin*, *rimonabant* dan *hoodia*. *Sibutramin* menghambat reuptake serotonin, yang di otak bersama NA mengendalikan perasaan kenyang. *Rimonabant* memblok *reseptor cannabinoid* yang bila diduduki *endocannabinoida* menimbulkan rasa lapar. *Hoodia* mengandung zat aktif yang bersaing dengan glukosa untuk reseptor yang sama, sehingga hipotalamus "dikelabui" dan tidak memicu isyarat lapar. *HCA* dan *krom* (*pikolinat*) adalah zat-zat penekan nafsu makan yang khusus digunakan dalam kedokteran alternatif. Belum diterima oleh kedokteran regular karena secara ilmiah efeknya belum terbukti dengan tuntas.

b. **menghambat penyerapan lemak:** *orlistat*. Lemak baru dapat diabsorpsi setelah dirombak oleh lipase menjadi asam lemak bebas dan gliserol. *Orlistat* merintangi lipase, sehingga sebagian lemak tidak diserap usus.

c. **meningkatkan pengeluaran energi:** *sibutramin*, mungkin melalui aktivitas adrenergik perifer. Setelah penggunaan 6 bulan, dapat dicapai penurunan berat badan rata-rata 11 kg (*Ph Wkbl* 1998; 133: 1590).

Kehamilan dan adipositas

Gangguan-gangguan reproduksi juga berkaitan dengan adipositas, misalnya *hiperandrogenisme* dan *hiperinsulinisme* (Pasquali R. et al. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update 2003;9:359-72)

Gangguan gula mengakibatkan diabetes gravidarum 3 kali lebih sering pada pasien dengan berat badan berlebihan.

Juga hipertensi lebih sering terdapat pada wanita hamil dengan *overgewicht*.

Kans terhadap penyimpangan-penyimpangan kongenital juga sangat meningkat pada ibu-ibu dengan adipositas.

Karena adipositas dapat mengakibatkan risiko pada kehamilan, dianjurkan untuk usaha menurunkan berat badan dilakukan sebelum kehamilan (prekonsepsi).

Wanita hamil tidak dianjurkan menggunakan anoreksiansia karena tidak ada gunanya mengontrol berat badan selama kehamilan.

Juga perlu diperhatikan bahwa selama mengandung dianjurkan untuk tidak menurunkan berat badan, karena pertumbuhan janin dapat terganggu. Hanya boleh diusahakan untuk selama kehamilan, berat badan sedapat mungkin dibatasi. (Edward LF et al. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal weight women. Obstet Gynecol 1996;87: 389-94. Bianco AT et al. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidity obese women. Obstet Gynecol 1998;91:97-102.)

Efek yoyo. Dalam praktik ternyata bahwa setelah mencapai penurunan berat badan yang diinginkan, *sukar sekali mempertahankan*

berat badan yang rendah demikian. Bila pola makan dan gaya hidup tidak diubah secara drastis dan konsekuen, maka dalam waktu singkat hasil kur akan hilang lagi. Efek turun-naik ini disebut *efek yoyo*. Setelah setiap kur selesai, berat badan semula akan pulih kembali semakin cepat. Efek jangka panjang sering kali mengecewakan; turun-naiknya berat badan lebih buruk daripada bila terus-menerus gemuk. Setelah dua tahun ternyata bahwa kurang dari 25% pasien mampu mempertahankan berat badan yang rendah. Efek yoyo hanya dapat diputus bila disertai program diet dengan gerak badan dan kegiatan otot teratur.

"Most obese persons will not stay in treatment for obesity, of those who stay most will not lose weight, and of those who do lose weight, most will regain it." A.J. Stunkard

Diet mode

Di samping diet energi terbatas, dikenal pula banyak jenis diet lainnya, yang dipromosikan oleh berbagai 'pakar pelangsingan tubuh'. Yang terkenal adalah antara lain *diet Mayo*, *diet dr Atkin* dan *diet dr Linn*, yang terdiri atas masing-masing khusus sherry, lemak dan protein. Diet-diet ini sudah dianggap kuno, karena efek sampingnya sering berbahaya, seperti terbukti oleh misalnya banyak korban dengan aritmia jantung pada penganut diet dr Linn. *Diet 'the Zone'* dari dr Sears (yang pernah diikuti oleh presiden Clinton) kini juga sudah ditinggalkan, karena dihubungkan dengan osteoporosis, gangguan hati dan kanker usus besar.

* **Diet Montignac.** *Diet Montignac* (Prancis) sangat populer di Eropa, karena ternyata efektif dan aman, juga pada jangka panjang. Diet ini berdasarkan aturan *diet bijaksana* dengan banyak mengonsumsi sayuran dan buah-buahan, membatasi asupan lemak (jenuh) dan menjauhi gula serta monosakarida (yang memiliki indeks glikemik tinggi), lihat juga Bab 54, Dasar-dasar diet sehat. **Garis besar** dari diet ini adalah sederhana, yaitu:

a. makan boleh sampai kenyang tanpa ada larangan mengenai jumlah kalori;

- b. buah-buahan selalu harus dimakan tersendiri (pada perut kosong);
- c. protein boleh dikombinasikan dengan lemak dan hidratarang, dengan syarat selalu dimakan bersama serat-serat gizi (sayuran, beans, dan sebagainya);
- d. hidratarang sedapat mungkin harus digunakan, terutama yang memiliki indeks glikemik rendah;
- e. hidratarang tidak boleh dimakan bersamaan dengan lemak.

Menurut Montignac pada banyak orang yang kegemukan terdapat hiperaktivitas dari pankreasnya; bila hidratarang dimakan bersama lemak, maka insulin tidak disekresikan secukupnya, tetapi berlebihan. Akibat hiperinsulinemia ini, sebagian lemak yang pada keadaan normal dikeluarkan akan ditimbun sebagai lemak cadangan, yang berefek membuat gemuk. Hiperinsulinemia juga menimbulkan kecenderungan hipoglikemia, yang mencetuskan rasa lapar dan disusul oleh asupan hidratarang lagi dengan stimulasi baru dari pankreas. Dengan demikian, terjadi suatu lingkaran setan dengan terjadinya pembentukan jaringan lemak berlebihan (*adipogenesis*).

Penilaian. Ternyata bahwa dengan diet 1.800 kkal sehari bobot badan dapat diturunkan rata-rata 10 kg dalam waktu 6 minggu. Meskipun memerlukan cukup banyak penyesuaian kebiasaan makan, namun dengan sedikit motivasi, diet ini mudah dijalankan untuk waktu yang lama. Keberhasilan metode ini sudah dipastikan oleh banyak sekali penganut, tetapi kebanyakan ahli gizi tetap skeptis dan menolaknya, karena menganggap dasar-dasar ilmiahnya kurang teguh. Sebaliknya mereka tidak dapat menjelaskan sukses besar dari diet ini.

MONOGRAFI

1. Amfepramon: dietilpropion, *Apisate

Derivat amfetamin ini (1957) seperti semua zat dari kelompok "wekamin" berkhasiat menghambat nafsu makan. Frekuensi efek samping lebih rendah dari amfetamin, ya-

itu tachycardia, palpitasi, TD meningkat, gangguan lambung-usus, pusing dan stimulasi SSP. Efek kardiovaskuler pada pasien hipertensi dan angina tidak dilaporkan.

Dosis: 1dd 1 tablet slow-release ½ jam a.c. (amfepramon 75 mg + vit B₁,B₂,B₃,B₆)

2. Orlistat: *Xenical*

Obat ini telah dipasarkan sebagai **pil anti-obesitas** (*'bikini slimmer'*1998). Khasiatnya berdasarkan **penurunan absorpsi lemak** dalam usus dengan jalan memblokir lipase pankreas. Efeknya terhadap penurunan berat badan nampaknya tidak begitu besar. Orlistat mengikat lipase secara irreversibel, sehingga lemak (trigliserida) dari makanan tidak dihidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol, yang dapat diabsorpsi usus. Akibatnya 30% dari lemak tidak diserap dan dikeluarkan melalui feses, sedangkan lazimnya jumlah ini hanya 4-5%. Penggunaannya dibatasi pada orang gemuk dengan *Body Mass Index* (BMI) > 30 atau lebih, bersamaan dengan diet miskin kalori dan ±30% sebagai lemak. Bila setelah 12 minggu tidak tercapai penurunan berat badan minimal 5%, maka pengobatan harus dihentikan. Suatu studi menunjukkan bahwa setelah satu tahun tercatat kehilangan berat badan tidak terlalu banyak, yaitu rata-rata 10,2% dibandingkan dengan 6,1% di kelompok plasebo. Pada ±10% pasien terjadi kehilangan bobot badan maksimal 20% lebih. *Resorpsi* dari usus minimal, ±1%, yang dalam darah terikat 99% pada protein. Dalam hati sebagian zat dirombak menjadi metabolit inaktif, yang dikeluarkan lewat empedu.

Efek samping agak sering terjadi tetapi tidak serius dan terutama berupa gangguan lambung-usus seperti flatulensi, sakit perut, diare dan kejang lambung.

Dosis: 3 dd 120 mg a.c./d.c./p.c. bersama diet kalori sedang.

3. Sibutramin: *Reductil*

Derivat siklobutan ini (1998) adalah suatu **serotonin-NA re-uptake blocker**, yang berperan pada terjadinya perasaan kenyang sesudah makan. Di samping itu juga **meningkatkan penggunaan energi** akibat kerja

adrenergik perifer. Setelah penggunaan 6 bulan dari 15 mg/hari dengan kombinasi diet, tercapai penurunan bobot badan rata-rata 11 kg (6-8%). Tanpa diet penurunan hanya 1% (*Ph Wkbl* 1998; 133: 1590), Terapi sebaiknya dihentikan bila sesudah 4 minggu turunnya bobot badan hanya kurang dari 2 kg. Digunakan pada penderita gemuk dengan BMI > 30 atau di atas 27 bila terdapat faktor risiko lain.

Efek samping yang tersering adalah obstipasi, mulut kering dan sukar tidur, juga debar jantung dan hipertensi. Maka frekuensi jantung dan tensi perlu dimonitor selama 3 bulan pertama.

Dosis: oral 1 dd 10 mg pagi hari, setelah 4 minggu bila berat badan menurun < 2 kg, dosis dapat dinaikkan sampai 15 mg, maks. selama 1 tahun.

4. Rimonabant: *Acomplia*

Derivat piperidinil ini (2005) adalah penekan nafsu makan berdasarkan **perintangan reseptor cannabinoid (RC)**. RC terdapat di permukaan sel-sel otak, a.l. dari hipotalamus dan dapat ditempati oleh Cannabis (*marihuana, hashiz*) dan juga oleh *endo-cannabinoida* tubuh sendiri. Reaksinya berupa meningkatnya nafsu makan; efek samping ini sudah terkenal pada pecandu hashiz. Orang gemuk membentuk terlalu banyak RC ini. Rimonabant memblokir RC dan mengurangi nafsu makan, juga menurunkan kadar TG dan glukosa darah serta meningkatkan HDL. Di samping itu juga menurunkan hasrat merokok dan minum alkohol. Obat anoreksans ini dimaksudkan hanya untuk para penderita overweight dengan gangguan metabolisme, yaitu kolesterol tinggi atau diabetes. Dilaporkan bahwa rimonabant juga efektif pada pecandu drugs, alkohol dan rokok. (*Gail L et al. Effects of cannabinoid receptor blocker rimonabant on weight reduction in overweight patients. Lancet* 16-4-2006) Penggunaan 20 mg setiap hari dapat menurunkan berat badan dengan ±10 kg (6-8%).

Efek samping berupa mual, nyeri kepala, pusing dan gangguan saraf seperti depresi serius dan daya kognitif.

Dosis: 1 dd 10-20 mg a.c.

5. Ekstrak Hoodia: kaktus Afrika Selatan, *Trimspa*

Glikosida ini dengan rumus steroida (1998) adalah zat penekan lapar, yang dihasilkan dari tumbuhan yang banyak mengandung air *Hoodia gordonii* dan berasal dari gurun pasir (*Kalahari desert*) di Afrika Selatan, Angola dan Namibia. Batang "kaktus" ini mengandung **zat aktif P57**, suatu glikosida steroid yang sebagai **antagonis reseptor glukosa** berefek menekan nafsu makan. Hipotalamus mengontrol kadar glukosa dan bila kadarnya menurun, dikirim isyarat untuk makan. Setelah makan kadar glukosa naik lagi dan hipotalamus menghentikan sinyal lapar. P57 mengikat diri pada reseptor-reseptor sama dengan glukosa, sehingga hipotalamus "mengira" bahwa kadar glukosa darah normal dan tidak menimbulkan rasa lapar. Efeknya adalah asupan kalori sehari dapat diturunkan dengan $\pm 50\%$.

Efek samping tidak diketahui.

Dosis: selama tiga hari 2 dd 250 mg (tablet atau juice) $\frac{1}{2}$ jam a.c. Bila efeknya kurang, dapat ditingkatkan sampai 2 dd 500 mg.

Pemeliharaan: 1-2 dd 250 mg.

6. Hidroksisitat: HCA

Hidroksisitat diperoleh dari buah *garoka*, *Katch puli* (Hindi = buah asam) atau *Malabar Tamarind* dari pohon *Garcinia cambogia*. Di India dan Sri Lanka, buah ini digunakan untuk mengasamkan makanan (seperti asam Jawa). Selain itu buah ini juga digunakan sebagai obat rakyat tradisional pada penyakit jantung, gangguan empedu dan gangguan lambung-usus. **Khasiat menekan nafsu makannya** berdasarkan blokade enzim yang memungkinkan lipogenesis. Dalam *siklus asam sitrat* ('*Krebs cyclus*'), glukosa diubah melalui *piruvat* menjadi *asam sitrat*, yang merupakan bahan pangkal untuk sintesis asam lemak dan kolesterol. Enzim yang terlibat pada sintesis diikat oleh HCA (*persaingan substrat*), sehingga **lipogenesis gagal**. Sebagai gantinya, hati terpaksa mengubah glukosa menjadi **glikogen**. Oleh karena itu, rasa lapar berkurang dan penggunaan energi meningkat, sedangkan kadar **LDL-kolesterol** dan **trigliserida menurun**. Asupan makanan ber-

kurang, yang mengakibatkan menurunnya berat badan. Penggunaannya hingga kini masih terbatas pada kalangan kedokteran komplementer.

Krom memperkuat efek HCA dan berkhasiat mempertahankan keseimbangan kadar glukosa darah. Menurut beberapa studi, kombinasi dari kedua zat dengan diet dapat mengurangi berat badan dengan ± 4 kg dalam waktu 4 bulan.

Efek samping tidak diketahui dan dapat disamakan dengan asam sitrat yang digunakan di banyak bahan makanan.

Dosis: oral 3 dd 250 mg bersama **krom-pikolinat** (*Glucose Tolerance Factor*).

C. ADRENOLITIKA

Adrenolitika atau **simpatolitika** adalah zat-zat yang melawan sebagian atau seluruh aktivitas Susunan Saraf Simpatik. Misalnya, adrenolitika meniadakan vasokonstriksi yang ditimbulkan oleh aktivasi reseptor-alfa akibat adrenergika. Berdasarkan mekanisme dan titik kerjanya, adrenolitika dapat dibagi dalam tiga kelompok, yaitu *zat-zat penghambat reseptor adrenergik (alfa-blocker dan beta-blocker)* dan *zat-zat penghambat neuron adrenergik*.

1. Alfa-blockers (a-simpatolitika)

Zat-zat ini memblokir reseptor-alfa yang banyak terdapat di jaringan otot polos dari kebanyakan pembuluh, khususnya dalam pembuluh kulit dan mukosa. Efek utamanya adalah **vasodilatasi perifer**, oleh karena itu banyak digunakan pada hipertensi dan hipertrofi prostat. Prazosin juga digunakan pada gagal jantung (*dekompensasi*) dan pada *penyakit Raynaud*. Lihat Bab 34, Vasodilatansia dan Bab 35, Antihipertensiva, sub 2. Alfa-blockers.

Dikenal tiga jenis alfa-blocker, yaitu:

- **Zat-zat tak selektif**: fentolamin dan alkaloida ergot

Fentolamin khusus digunakan untuk diagnosis dan terapi hipertensi tertentu (*feochromocytoma*). Juga pada gangguan ereksi sebagai injeksi *intracaverneus* (bersama papaverin: *Androskat*).

Alkaloid ergot, berkat efek vasokonstriksinya banyak digunakan pada serangan migrain, juga dalam ilmu kebidanan untuk menghentikan perdarahan setelah persalinan.

- α_1 -**blockers selektif**: *derivat quinazolin* (*prazosin, terazosin, tamsulosin* dan lain-lain) serta *urapidil*. Penggunaannya sebagai obat hipertensi dan pada hiperplasia prostat.
- α_2 -**blockers selektif**: *yohimbin*, yang digunakan sebagai obat perangsang syahwat (*aphrodisiacum*).

2. Beta-blocker (β -*simpatikolitika*)

Semula beta-blocker digunakan untuk gangguan jantung (*aritmia, angina pectoris*), untuk meringankan kepekaan organ ini bagi rangsangan, seperti kerja berat, emosi, stress dan sebagainya. Sejak tahun 1980-an obat ini terutama digunakan sebagai obat hipertensi, lihat selanjutnya Bab 35, Antihipertensiva. Obat-obat ini dapat dibagi pula dalam 2 kelompok, yaitu

- **zat-zat β_1 selektif**, yang melawan efek dari stimulasi jantung oleh adrenalin dan NA (*reseptor- β_1*), misalnya atenolol dan metoprolol

- **zat-zat β_1 tak selektif**, yang juga menghambat efek bronchodilatasi (*reseptor- β_2*), misalnya propranolol, alprenolol, dan lain-lain.

Labetalol dan karvedilol adalah zat-zat yang menghambat kedua reseptor (**alfa + beta**).

3. Penghambat neuron adrenergik: derivat guanidin (guanetidin). Zat-zat ini tidak memblokir reseptor, melainkan bekerja terhadap bagian *postganglioner* dari saraf simpatik dengan mencegah pelepasan katecholamin. Guanetidin khusus digunakan pada jenis glaukoma tertentu.

MONOGRAFI

Yohimbin

Alkaloid ini diperoleh dari kulit pohon *Corynanthe yohimbe* (Afrika Barat) dan pohon *Aspidosperma quebracho-blanco* (Amerika Selatan). Kulit pohon tersebut juga mengandung alkaloid lain, yaitu *ajmalin/corynanthein* dan *aspidospermin*.

Efek adrenolitiknya agak lemah dan singkat berdasarkan blokade selektif dari adrenoreseptor alfa-2 presinaptik. Dalam **dos**

Hipertrofi prostat

Sekitar 25% dari pria di atas usia 60 tahun menderita pembesaran prostat yang tak-ganas (*Benign Prostatic Hyperplasia, BPH*). Gejalanya merupakan harus sering kali berkemih dengan aliran lemah dan setiap kali hanya sedikit yang keluar. Lihat juga Bab 43, Zat-zat Androgen, antihormon.

Di prostat yang membesar jaringan otot hiperplasif memiliki banyak reseptor-alfa-1, begitu pula di saluran kemih (*urethra*). Blokade reseptor ini dengan **derivat quinazolin** (**alfuzosin, terazosin, tamsulosin, dan lain-lain**) menurunkan tonus dinding pembuluh dalam prostat dan saluran kemih. Efeknya adalah perbaikan pengeluaran urin dan mengurangi frekuensi berkemih serta memperkecil residu urin dalam kandung kemih.

Alfa-1-blockers bermanfaat pada BPH ringan (dengan terutama jaringan ikat) sebagai penanganan sementara untuk meringankan gejala sambil menunggu pembedahan bila diperlukan. Obat-obat ini tidak berefek menciutkan prostat yang membesar, berlainan dengan obat BPH lainnya, yaitu zat anti-androgen **finasterida**, lihat Bab 43, Zat-zat Androgen, antihormon). Finasterida ternyata tidak lebih efektif dari terazosin pada penanganan keluhan BPH. Oleh karena itu alfa-blockers sekarang dianggap sebagai obat pilihan pertama pada farmakoterapi BPH. Untuk monografi lihat Bab 35, Antihipertensiva, alfa-blockers.

Penanganan lainnya terdiri dari pembedahan 'terbuka' untuk mengeluarkan prostat dan reseksinya melalui uretra (saluran kemih), yang disebut TURP (*Transurethral Resection of Prostate*). Di samping itu dilakukan pula cara-cara modern, seperti *pembedahan dengan laser* (ablatio) dan *transurethral microwave therapy* (TUMT). Metoda terakhir sangat efektif dan dapat dilakukan poliklinis dengan anestesi lokal dan sedasi ringan.

rendah dapat meningkatkan tekanan darah, sedangkan pada dosis lebih tinggi justru menurunkannya. Oleh karena itu terjadilah **vasodilatasi perifer** yang mengakibatkan penyaluran darah diperkuat ke organ-organ di bagian bawah perut.

Penggunaan. Secara tradisional digunakan sebagai *afrodisiakum*, untuk memperkuat syahwat dan mengatasi impotensi. Sering kali obat ini dianggap obsolet, tetapi pada suatu meta-analisis dari tujuh studi, yohimbin ternyata efektif dalam 34-73% dari kasus untuk menimbulkan ereksi. Perbedaan besar dalam persentase disebabkan oleh populasi

penderita impotensi dari etiologi berlainan. Vasodilatasi di badan pengembang penis mungkin dapat menerangkan efeknya pada disfungsi erektil. Lihat juga Bab 43, Zat-zat Androgen, boks Gangguan ereksi dan Viagra.

Efek samping dapat berupa penurunan tensi, pusing, berkeringat kuat, debar jantung, tremor, agitasi, gelisah dan sukar tidur, kejang bronchi dan gejala yang mirip *lupus*. Pada penderita gangguan jiwa, dosis rendah dapat mencetuskan depresi. Fenotiazin memperkuat toksisitasnya.

Dosis: oral 3-4 dd 5-10 mg.

KOLINERGIKA DAN ANTIKOLINERGIKA

A. KOLINERGIKA

Kolinergika atau **parasimpatikomimetika** adalah sekelompok zat yang dapat menimbulkan efek yang sama dengan stimulasi Susunan Parasimpatis (SP), karena melepaskan neurohormon **asetilkolin (ACh)** di ujung-ujung neuronnya. Tugas utama SP adalah mengumpulkan energi dari makanan dan menghambat penggunaannya, singkatnya *berfungsi asimilasi*. Bila neuron SP dirangsang, timbullah sejumlah *efek yang menyerupai keadaan istirahat dan tidur*.

Efek kolinergik faal yang terpenting adalah sebagai berikut:

- **stimulasi pencernaan** dengan memperkuat peristaltik dan sekresi kelenjar ludah dan getah lambung (HCl), juga sekresi air mata dan lain-lain;
- **memperlambat sirkulasi**, antara lain dengan mengurangi kegiatan jantung, vasodilatasi dan penurunan tekanan darah;
- **memperlambat pernapasan**, antara lain dengan menciutkan bronchi, sedangkan sekresi dahak diperbesar;
- **kontraksi otot mata** dengan **efek penyempitan pupil (miosis)** dan menurunnya tekanan intraokuler akibat lancarnya pengeluaran air mata;
- **kontraksi kandung kemih dan ureter** dengan efek memperlancar pengeluaran urin;
- **dilatasi pembuluh** dan kontraksi otot kerangka;
- **menekan SSP** setelah pada awal menstimulasinya.

Efek muskarin dan efek nikotin

Reseptor-reseptor kolinergika terdapat dalam semua ganglia, sinaps dan neuron post-

ganglioner dari SP, juga di pelat-pelat ujung motorik (otot lurik) dan di bagian Susunan Saraf Pusat yang disebut *sistem ekstrapiramidal*. Berdasarkan efeknya terhadap rangsangan, reseptor ini dapat dibagi dalam 2 jenis, yakni *reseptor muskarin* dan *reseptor nikotin*, yang masing-masing menghasilkan efek berlainan.

1. Reseptor muskarin (M) terdapat di neuron postganglioner dan dapat dibagi dalam minimal 3 sub tipe, yakni **reseptor-M₁**, **-M₂**, dan **-M₃**. Ketiga jenis reseptor ini bila dirangsang memberikan efek yang berlainan, lihat tabel di bawah ini. Dewasa ini sudah ditemukan dua sub tipe reseptor-M lainnya lagi.

Muskarin (M) adalah derivat furan yang bersifat sangat beracun dan terdapat sebagai alkaloid pada jamur merah *Amanita muscaria*. Reseptor muskarin setelah diaktivasi oleh neurotransmitter asetilkolin atau kolinergika dapat menimbulkan semua efek fisiologis yang tertera di atas.

| reseptor | jaringan | efek stimulasi |
|----------|---------------------------------|--|
| M1 | neuron-neuron ganglia simpatis | aktivasi pelepasan NA> |
| M2 | myocard jaringan nodus | kontraksi> bradycardia penyaluran AV< |
| M3 | kelenjar eksokr. ileum pembuluh | sekresi relaksasi langsung: kontraksi via endotel: relaksasi |

Tabel 32-1: Aktivasi sub tipe reseptor-M di berbagai organ dan efeknya bila dirangsang oleh kolinergika

Asetilkolin (ACh) bekerja tidak selektif dan merangsang ketiga tipe reseptor M, sama dengan *adrenalin* dan *NA* dari *Sistem Simpatik*

(SS), yang juga merangsang secara tak-selektif reseptor -alfa dan -beta adrenergik. Obat-obat yang mengaktivasi reseptor-M₁, -M₂, atau -M₃ secara selektif hingga kini belum ditemukan.

2. Reseptor nikotin (N) terutama terdapat di pelat-pelat ujung *myoneural* dari otot kerangka dan di ganglia otonom (simpatik dan parasimpatik). Stimulasi reseptor ini oleh kolinergika (**neostigmin** dan **piridostigmin**) menimbulkan efek yang menyerupai efek adrenergika, oleh karena itu bersifat berlawanan sama sekali. Misalnya *vasokonstriksi* dengan meningkatnya tensi ringan, *penguatan kegiatan jantung*, juga *stimulasi SSP* ringan. Pada dosis rendah timbul kontraksi otot lurik, sedangkan pada dosis tinggi terjadi depolarisasi dan blokade neuromuskular.

Mekanisme kerjanya berdasarkan *stimulasi penerusan impuls di ganglia simpatik* dan *stimulasi anak ginjal* dengan sekresi noradrenalin. Di samping itu juga terjadi *stimulasi ganglia kolinergik* (terutama di saluran lambung-usus dengan peningkatan peristaltik) dan pelat-pelat ujung motorik otot lurik, di mana terdapat banyak reseptor nikotin.

* **Efek nikotin dari ACh** juga terjadi pada perokok, yang disebabkan oleh sejumlah kecil nikotin yang diserap ke dalam darah melalui mukosa mulut.

Selektivitas parsial untuk reseptor -M dan -N terdapat pada *kolinergika klasik* seperti **pilokarpin**, **karbachol** dan **aseklidin** (**Glaucofrin*). Obat-obat ini pada dosis biasa mengaktivasi beberapa tipe reseptor-M tanpa memengaruhi reseptor nikotin. Sebaliknya, kolinergika lain seperti *zat-zat antikolinesterase* (**neostigmin**, **piridostigmin**), bekerja tidak selektif.

Penggolongan

Kolinergika dapat dibagi menurut mekanisme kerjanya, yaitu *zat-zat dengan kerja langsung* dan *zat-zat dengan kerja tak-langsung*.

1. Bekerja langsung: *karbachol*, *pilokarpin*, *muskarin* dan *arekolin* (alkaloid dari pinang, *Areca catechu*). Zat-zat ini bekerja langsung terhadap organ ujung dengan kerja utama yang

mirip efek muskarin dari ACh. Semuanya adalah zat-zat amonium kwaterner yang bersifat hidrofil dan sukar memasuki SSP, terkecuali arekolin.

2. Bekerja tak-langsung: *zat-zat antikolinesterase* seperti *fisostigmin*, *neostigmin* dan *piridostigmin*. Obat-obat ini menghambat penguaraian ACh secara reversibel, yaitu hanya untuk sementara. Setelah zat-zat tersebut selesai diuraikan oleh kolinesterase, ACh segera akan dirombak lagi.

Di samping itu ada pula zat-zat yang **mengikat enzim secara irreversibel**, misalnya *parathion* dan *organofosfat* lain. Kerjanya panjang karena bertahan sampai enzim terbentuk baru lagi. Zat ini banyak digunakan sebagai insektisid beracun kuat di bidang pertanian dan sebagai obat kutu rambut (*malathion*). Gas saraf yang digunakan sebagai senjata perang juga termasuk dalam kelompok organofosfat ini, misalnya *Sarin* dan *Soman*.

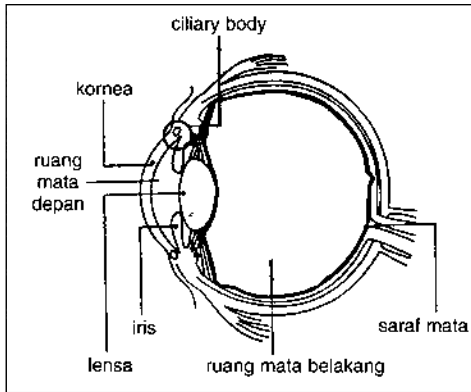
Penggunaan

Kolinergika khusus digunakan pada penyakit mata *glaukoma*, *myasthenia gravis*, *demensia Alzheimer* dan *tonia*.

1. Glaukoma

Staar hijau (*glaukoma*) adalah penyakit mata yang bercirikan peningkatan tekanan cairan mata intraokuler (TIO) di atas 21 mm Hg, yang bisa menjepit saraf mata. Saraf ini berangsur-angsur *dirusak secara progresif*, sehingga penglihatan memburuk dan akhirnya dapat menimbulkan kebutaan. Tetapi hanya persentase kecil dari pasien dengan TIO meningkat menderita glaukoma. Nilai tekanan intraokuler normal adalah antara 10-21 mm Hg.

Gejalanya tidak begitu nyata dan berlangsung secara sangat berangsur-angsur, terutama penyempitan pandangan perspektif dengan timbulnya 'blind spots'. Oleh karena itu umumnya glaukom baru menjadi manifestasi pada stadium lanjut dengan sudah adanya kerusakan irreversibel. Oleh karena itu orang-orang di atas 50 tahun sebaiknya memeriksakan matanya setiap 1-2 tahun untuk mengukur TIO-nya (*tonometri*).



Gambar 32-1: Biji mata

Penyebabnya. Cairan mata terbentuk di mukosa tipis di belakang pupil, di *corpus ciliare* dan via liang pupil mengalir ke ruang mata depan. Pengeluarannya melalui ruang sempit antara pupil dan kornea (“*segi-bilik*”) ke saluran keluar. Bila cairan ini tidak dapat mengalir keluar dari ruang mata depan karena misalnya penyumbatan, maka TIO akan meningkat. Jenis glaukoma yang paling sering terdapat adalah *glaukoma segi-bilik terbuka* (*glaucoma simplex*). Pada bentuk ini pengeluaran cairan dari ruang mata depan terlampaui lambat, meskipun saluran keluar di segi-bilik tidak tersumbat. Hal ini bisa dilihat pada pemeriksaan mata. Gangguan ini disebabkan oleh kelainan bagian depan dari saraf mata, biasanya timbul di keluarga dan sering kali pada penderita *diabetes* atau *myopia*, yang dapat ditangani dengan pengobatan atau melalui pembedahan mikro. Bagi bentuk glaukoma yang salurannya tersumbat, yaitu *glaukoma segi-bilik tertutup*, juga dapat dilakukan pengobatan atau penyinaran dengan laser guna membuat lubang pada iris untuk mengatasi penyumbatan tersebut.

Tujuan penanganan glaukoma adalah menurunkan tekanan cairan mata intraokuler (senyawa prostaglandin *latanoprost*) melalui peningkatan penyaluran keluar dari cairan ini atau merintang produksi (betablocker). **Pengobatan** dapat dilakukan dengan terutama dua jenis obat tergantung pada penyebab gangguan, yaitu dengan *kolinergika* atau *β-blocker*. Pada *glaukoma terbuka*, *beta-blocker*

merupakan pilihan pertama. Bila obat-obat ini terkontraindikasi atau kurang efektif, baru digunakan *kolinergika* atau *adrenergika*.

a. **Beta-blocker:** *timolol* (*Nyolol* 0,5%), *betaxolol* (*Betoptima* 0,5%) dan *befunolol* (*Glauconex* 0,5%). Efektif bila kenaikan tekanan intraokuler disebabkan oleh meningkatnya produksi cairan mata. Mekanisme kerjanya melalui reseptor beta di corpus ciliare mata. Beta-blocker berkhasiat menurunkan produksi cairan mata sampai 20-25%, tetapi tidak memengaruhi pengeluarannya.

b. **Kolinergika:** *pilokarpin*, *karbachol* dan *neostigmin*. Digunakan bila segi bilik menyempit, yang sering kali terjadi pada manula. Akibatnya pengeluaran cairan mata dari bilik depan terhambat, sehingga volume dan tekanan intraokuler setempat meningkat. Obat-obat ini mengkontraksi dan menyempitkan manik mata (*miosis*), yang menyebabkan segi bilik merenggang dan penyaluran cairan mata meningkat.

Juga menurunkan produksi cairan mata melalui rangsangan dari alfa-2-reseptor.

c. **Adrenergika:** *dipivefrin*, *apronolodin* dan *brimonidin*. *Dipivefrin* melalui stimulasi reseptor-beta meskipun meningkatkan produksi cairan bilik, tetapi serentak juga penyalurannya distimulasi sehingga efek keseluruhannya adalah netral. Stimulasi reseptor-alfa menghambat produksi cairan. Kedua obat terakhir mengurangi produksi cairan mata, *brimonidin* juga melancarkan penyalurannya. Kedua obat ini hanya digunakan untuk pengobatan jangka pendek sebelum atau sesudah penanganan dengan laser.

d. **Obat-obat lainnya** adalah *latanoprost*, *dorzolamida* dan *brinzolamida*. Obat pertama mempercepat pengeluaran cairan, sedangkan kedua zat terakhir penghambat karboanhidrase yang mengurangi produksinya.

Ref.: Lemij H., *Tranende ogen door benzalkoniumchloride*; *Pharma Weekbl* 2014, 149, 20.

2. Myasthenia gravis (Yun. *myo* = otot, *asthenia* = kelemahan)

Adalah suatu **penyakit auto-imun** yang bercirikan keletihan dan kelemahan dari terutama otot-otot muka, mata dan mulut. Penyebabnya adalah kekurangan relatif dari ACh di pelat ujung motorik dari otot lurik. Kekurangan ini disebabkan oleh *antibodies IgG*, yang telah merusak reseptor ACh setempat. Oleh karena itu penerusan impuls dari saraf ke otot oleh ACh tidak berlangsung sebagaimana mestinya. **Zat-zat antikolinesterase** (fisostigmin dan derivatnya) merintang perombakan cepat dari ACh oleh *kolinesterase*, sehingga kerjanya lebih lama. Dengan demikian transmisi impuls diperbaiki atau bahkan merusak reseptor dapat dihambat.

Obat lain yang sering digunakan adalah **prednison**, yang berkhasiat menghambat seluruh proses penyakit.

3. Demensia Alzheimer. Berdasarkan penemuan bahwa kadar ACh di otak berkurang pada demensia, maka digunakan penghambat kolinesterase untuk mencegah perombakan dan meningkatkan kadar ACh di otak. Yang kini tersedia adalah **takrin**, **rivastigmin** (*Exelon*), **metrifonat**, **milameline** dan obat baru **donepezil** (*Aricept*). Obat-obat ini hanya berkhasiat memperlambat progres dari kasus-kasus yang tidak begitu serius. Lihat selanjutnya Bab 28 B, Obat-obat Alzheimer.

4. Atonia (*keadaan kelemahan otot polos*). Setelah pembedahan besar dengan stress bagi tubuh adakalanya terjadi peningkatan aktivitas saraf adrenergik. Akibatnya dapat berupa obstipasi dan sukar berkemih (**atonnia kandung kemih**), bahkan obstruksi usus (**ileus paralyticus**) akibat pengenduran dan kelumpuhan peristaltik. Keadaan ini dapat ditanggulangi oleh **kolinergika** (*karbachol* dan *neostigmin*).

Efek samping kolinergika adalah sama dengan efek dari stimulasi SP secara berlebihan, antara lain mual, muntah-muntah dan diare, juga meningkatnya sekresi ludah, dahak, keringat dan air mata, bradycardia, bronchokonstriksi serta depresi pernapasan.

Antidotum pada overdosis atau keracunan dengan kolinergika adalah senyawa antiko-

linergik **atropin** dengan dosis tinggi sekali, khusus untuk melawan efek muskarin.

Kehamilan dan laktasi. Senyawa amonium kwaterner tidak melintasi plasenta, maka dapat digunakan per oral, tetapi tidak parenteral karena dapat memicu his.

MONOGRAFI

1. BETA-BLOCKER

1a. Timolol (*Nyolol, Timoptol, *Xalacom*)

Dosis: 2 dd 1 tetes larutan 0,25-0,5%

1b. Betaxolol (*Betoptima 0.5%, Betoptic*)

Dosis: 2 dd 1 tetes larutan 0,25-0,5%

1c. Befunol (*Glauconex 0,25%*)

Dosis: 2 dd 1 tetes larutan 0,25-0,5 %

Lihat selanjutnya Bab 35, Antihipertensiva

1d. Karteolol: *Arteoptic LA, Teoptic, Carteabak*

Merupakan betablocker non-selektif yang berkhasiat menurunkan tekanan intraokuler pada glaukoma simpleks dengan mengurangi sekresi cairan mata. Mulai bekerja dalam waktu 30 menit dan berlangsung sampai 24 jam.

Efek sampingnya lupus erythematosus sistemik (SLE), sakit kepala, pusing, meningkatnya myasthenia gravis dan iritasi mata, konyungtivitis dan gangguan penglihatan.

Dosis: 2 dd 1 tetes (1%-2%)

1e. Levobunolol: *Betagan Liquifilm*

Isomer levo dari bunolol ini adalah betablocker non-selektif yang berkhasiat menurunkan dengan cepat tekanan intraokuler pada glaukoma simpleks dan berlangsung selama paling sedikit 12 jam.

Efek samping iritasi mata, konyungtivitis, gangguan visus dan sistemik seperti gangguan jantung, bronchospasme, sakit kepala, mual dan pusing.

Dosis: 1-2 dd 1 tetes 0,25%

2. KOLINERGIKA

2a. Asetilkolin: ACh

Neurohormon penting ini bersifat sangat tidak stabil karena segera diuraikan oleh dua

jenis enzim *kolinesterase* untuk menghindari stimulasi terus-menerus dari saraf kolinergik. Hasil penguraiannya adalah *kolin*, suatu unsur penting dari *lesitin*, yang terdapat di banyak organ tubuh, misalnya dalam empedu, otak dan kuning telur. Berhubung labilitasnya, ACh tidak digunakan lagi dalam terapi dan diganti oleh derivat yang lebih stabil, antara lain *karbachol*.

Defisiensi ACh di otak dihubungkan dengan *penyakit demensi Alzheimer*, lihat Bab 28C.

***Karbachol** (*Isopto Carbachol, Miostat*) adalah derivat uretan dari kolin (1933) yang penguraiannya oleh enzim tidak secepat ACh, sehingga efeknya lebih lama. Khasiat muskarin dan nikotin sama kuatnya, efek samping lebih ringan dan jarang terjadi pada dosis biasa. Digunakan sebagai miotikum pada glaukoma dan pada atonia organ dalam.

Dosis: pada glaukoma 3 dd 2 gtt dari larutan 1,5-3% (klorida), pada atonia usus/kandung kemih akut oral 1-3 dd 4 mg.

2b. Pilocarpin : (*Cendo Carpine, *Timpilo, Mio-kar*)

Alkaloid ini terdapat pada daun tanaman Amerika, *Pilocarpus jaborandi*. Terutama berkhasiat muskarin, efek nikotin ringan sekali. Pada awalnya SSP distimulasi, kemudian ditekankan aktivitasnya. Penggunaan utamanya adalah sebagai *miotikum* pada glaukoma. **Efek miotiknya** (tetes mata) dimulai setelah 10-30 menit dan bertahan 4-8 jam.

Toleransi dapat terjadi setelah digunakan untuk waktu lama yang dapat diatasi dengan menggunakan kolinergika lain untuk beberapa waktu, misalnya *karbachol* atau *neostigmin*.

Dosis: pada glaukoma 2-4 dd 1-2 tetes larutan 1-2% (klorida, nitrat).

**Timpilo* = timolol + pilokarpin.

2c. Neostigmin: *Prostigmin*

Senyawa amonium kwaterner ini adalah **perintang kolinesterase** reversibel. Neostigmin memiliki khasiat muskarin agak kuat, yang jauh melebihi efek nikotinnya yang sangat ringan. Digunakan terutama pada keadaan otot lemah, yaitu untuk diagnosis dan terapi *myasthenia*, *atonia usus* dan

kandung kemih (sukar buang air besar dan kecil). Begitu pula pada *glaukoma*.

Resorpsi dari usus berlangsung buruk seperti semua zat hidrofil. Lama kerja bervariasi secara individual, plasma- $t_{1/2}$ 15-54 menit. Dalam hati zat ini dihidrolisis ikatan esternya oleh kolinesterase. Karena sukar melintasi membran otak, efek pusatnya ringan.

Efek samping atas jantung dan peredaran darah lebih ringan daripada pilokarpin. Untuk melawan efek muskarin ini dapat diberikan atropin. Pada dosis berlebihan dapat timbul *kelemahan otot*, sehingga seolah-olah obat tidak efektif lagi (pada *myasthenia*). Oleh karena itu, penggunaannya perlu dipantau dengan saksama dan kontinu.

Dosis: pada *myasthenia* oral rata-rata 150 mg sehari dalam 4-6 dosis (bromida), pada glaukoma 1-2 dd 1-2 tetes 3-5% larutan metil-sulfat.

*** Piridostigmin** (*Mestinon*) adalah derivat (1954) dengan efek muskarin ± 4 kali lebih lemah daripada neostigmin. Efek samping juga lebih ringan dan terutama berupa gangguan lambung-usus. Mulai kerja lebih lama, tetapi juga bertahan lebih lama. Khusus digunakan pada *myasthenia gravis*. *Dosis*: oral 3-4 dd 30 mg (bromida).

2d. Nikotin: *Nicorette, plester Nicotinell TTS*

Derivat piridin ini (1978) terdapat sebagai alkaloid pada daun tembakau (*Nicotiana tabacum*). Nikotin diikat pada reseptor-N di SSP dan SS perifer, berefek terhadap otak, jantung, pembuluh, saraf, lambung-usus dan otot kerangka. Pada dosis rendah berkhasiat stimulasi, sedangkan pada dosis tinggi bekerja inhibisi.

Terutama **untuk mendukung penghentian merokok**, digunakan dalam bentuk plester atau sebagai chewing gum (*Nicorette*). Plester dari 10, 20 dan 30 cm² melepaskan nikotin masing-masing 7, 14 atau 21 mg secara teratur selama 24 jam. Bila chewing gum tersebut dikunyah perlahan-lahan selama 30 menit, akan dibebaskan 2 sampai 4 mg nikotin, yang diserap melalui mukosa mulut.

Efek samping tergantung pada besarnya dosis dan terutama berupa kenaikan tensi dan frekuensi pukulan jantung, juga sukar

tidur dan gatal-gatal, jarang iritasi, rasa takut, berkeringat, nyeri kepala, pusing, rasa letih, mulut kering atau sekresi liur berlebihan.

Selama kehamilan dan laktasi tidak boleh digunakan.

Dosis: chewing gum maksimal 7 dd, plester 1 dd pagi hari. Sebelum terapi dimulai, merokok harus dihentikan seluruhnya.

2e. Tacrin: tetrahydroakridin, THA, Cognex

Derivat akrudin ini (1993) adalah *antikolinesterase* reversibel dengan khasiat terhadap SSP. Tacrin terutama digunakan untuk meningkatkan kadar ACh di otak pada *demensia Alzheimer*, yang antara lain bercirikan kekurangan neurohormon ini di sel-sel otak tertentu (*substantia nigra*).

Dosis: oral permulaan 40 mg/hari selama 6 minggu, lalu dinaikkan dengan 40 mg setiap 6 minggu, maksimal 160 mg.

Lihat selanjutnya Bab 28 C, Obat-obat Alzheimer.

3 ADRENERGIKA

3a. Dipivefrin (*epinefrinedipivalat, Diopine*)

Ester adrenalin ini adalah prodrug inaktif yang dalam kornea dan bilik-depan mata dihidrolisis oleh esterase (1978). Berkat sifat lipofilnya lebih mudah mempenetrasi mata dari pada adrenalin, yang menghambat produksi cairan bilik dan meningkatkan penyalurannya. Tidak menimbulkan miosis, tetapi *midriasis*.

Efek samping jarang terjadi dan berupa iritasi, rasa terbakar, conjunctivitis dan pengendapan pigmen di kornea dan conjunctiva.

Dosis: 2 dd 1 tetes larutan 0,1% pada glaukoma terbuka.

3b. Brimonidin (*Alphagan*) adalah alfa-2-adrenergikum yang rumusnya mirip dengan klonidin, tetapi bersifat kurang lipofil. Tidak memengaruhi tekanan darah atau frekuensi jantung, mengurangi produksi cairan mata dan meningkatkan penyalurannya. Digunakan pada glauoma terbuka bila beta-blocker tidak dapat digunakan.

Efek samping yang tersering adalah reaksi alergik.

Dosis: 2 dd 1 tetes.

3c. Apraklonidin (*Iopidine*) adalah derivat obat antihipertensif klonidin dengan khasiat stimulasi reseptor-alfa dan -beta, yang menghambat produksi cairan mata melalui penurunan tonus simpatik. Tidak memengaruhi tekanan darah. Toleransi dapat terjadi.

Dosis: pada glaukoma terbuka 3 dd 1 tetes larutan 0,5%, lazimnya selama 4 minggu.

4. LAINNYA

4a. Latanoprost (*Xalatan*) adalah ester inaktif dari suatu analogon prostaglandin-F₂-alfa (1995). Setelah absorpsi oleh kornea dihidrolisis oleh esterase menjadi asam aktifnya. Zat ini berkhasiat menurunkan tekanan mata dengan meningkatkan penyaluran cairan mata dari bilik depan.

Dosis: 1 dd 1 tetes larutan 0,005 %.

**Xalacom* = latanoprost 0,005% + timolol 0,5%

4b. Bimatoprost: *Lumigan*

Adalah prostamida sintetik yang struktural berkaitan dengan prostaglandin F_{2alfa} dan digunakan a.l. terhadap glaukoma terbuka kronis.

Berkhasiat menurunkan tekanan intraokuler dengan memperbaiki pengaliran keluar cairan mata. Khasiatnya setelah 4 jam dan berlangsung paling sedikit 24 jam.

Resorpsinya melalui kornea baik. PP 88%, dimetabolisasi dalam hati dan metabolitnya diekskresi terutama via urin 67% dan via feses 25%. T_{1/2} ±45 menit.

Efek samping sering kali gatal dan iritasi pada mata, conjunctivitis, sakit kepala dan hipertensi.

Dosis: malam 1dd 1 tetes (0,01%). Penggunaan lebih sering menurunkan efeknya.

4c. Tafluprost: *Saftutan*

Prodrug ini adalah analogon dari prostaglandin F_{2alfa} yang berkhasiat menurunkan tekanan intraokuler pada glaukoma simpleks dengan memperbaiki penyaluran cairan mata. Metabolit aktif adalah *asam tafluprost* yang terbentuk sewaktu melintasi kornea. Efeknya timbul setelah 2-4 jam dan berlangsung minimal 24 jam.

Efek samping sering kali hiperaemia okuler, di samping sakit kepala, gangguan mata

(gatal, sakit, kering dan iritasi) serta tumbuhnya bulu mata berlebihan.

Dosis: malam 1 dd 1 tetes larutan 15 mcg/ml. Penggunaan lebih sering dapat menurunkan efeknya.

4d. Travoprost: *Travatan*

Senyawa ini juga merupakan analogon dari prostaglandin F_{2a} yang pada glaukoma simpleks berkhasiat menurunkan cairan mata dengan memperbaiki pengeluarannya. Efeknya dalam waktu 2 jam dan berlangsung selama 24 jam.

Senyawa ini adalah suatu prodrug dan waktu melintasi kornea dihidrolisis menjadi asam aktif yang bersamaan dengan metabolitnya diekskresi melalui ginjal.

Efek samping sering kali (>10%) hyperaemia okuler, hiperpigmentasi iris, gangguan mata, penglihatan menurun, juga sakit kepala, konjungtivitis, alergi dan gangguan jantung serta gangguan tekanan darah.

Dosis: malam 1 dd 1 tetes dan jangan lebih.

4e. **Dorzolamida** (*Trusopt*) adalah derivat sulfonamida dengan *khasiat menghambat karbonhidrase* yang berefek mengurangi produksi cairan mata (1995). *Efek sampingnya* lebih ringan daripada karbonhidrase-blocker sistemik asetazolamida, sehingga lebih disukai penggunaannya. Lihat juga Bab 33, Diuretika, Asetazolamida.

Antara latanaprost dan dorzolamida mungkin terjadi interaksi bila digunakan bersamaan.

Dosis: 3 dd 1 tetes larutan 2 % bersama beta-blocker.

* **Brinzolamida** (*Azopt*) adalah sulfonamida, juga dengan khasiat karbonhidrase-blocker (1998). *Dosis:* 2-3 dd 1 tetes larutan 1%.

B. ANTIKOLINERGIKA

Antikolinergika atau parasimpatolitikum melawan khasiat asetilkolin dengan menghambat terutama reseptor-reseptor-M (uskarin) yang terdapat di SSP dan organ perifer. Zat-zat ini tidak bekerja terhadap reseptor-reseptor-N (ikotin) terkecuali zat-zat amonium

kwaterner yang berkhasiat lemah. Misalnya *relaksan otot pankuronium* dan *vekuronium*, serta *ganglion-blocker* yang terutama menghambat reseptor-N di pelat ujung myoneural dan di ganglia otonom.

Kebanyakan antikolinergika tidak bekerja selektif bagi lima sub tipe reseptor-M. Bekerja terhadap banyak organ tubuh, a.l. mata, kelenjar eksokrin, paru-paru, jantung, saluran kemih, saluran lambung-usus dan SSP.

Khasiatnya

Efek antikolinergika terpenting adalah sebagai berikut:

- *memperlebar pupil (mydriasis)* dan berkurangnya akomodasi
- *mengurangi sekresi kelenjar* (liur, keringat, dahak)
- *mengurangi tonus dan motilitas saluran lambung-usus, juga sekresi getah lambung*
- *dilatasi bronchi*
- *meningkatkan frekuensi jantung dan mempercepat penerusan impuls di berkas His (bundle of His), yang disebabkan penghambatan saraf paru-lambung (saraf mengembara, nervus vagus).*
- *merelaksasi otot detrusor yang menyebabkan pengosongan kandung kemih, sehingga kapasitasnya meningkat. Flavoksat dan oksibutinin juga berkhasiat langsung merelaksasi otot*
- *merangsang SSP dan pada dosis tinggi menekan SSP (terkecuali pada zat amonium kwaterner).*

Penggunaan

Tergantung pada sifat spesifiknya masing-masing, antikolinergika digunakan dalam farmakoterapi untuk bermacam-macam gangguan dan yang terpenting di antaranya adalah:

- a. *sebagai midriatikum*, untuk melebarkan pupil dan melumpuhkan akomodasi (*atropin, homatropin, tropikamida*). Jika efek terakhir tidak diinginkan, maka harus digunakan suatu adrenergikum, misalnya *fenilefrin*;
- b. *sebagai spasmolitikum* (peredam kejang otot dan kolik) dari saluran lambung-usus,

- saluran empedu dan alat urogenital, misalnya pada IBS (*Irritable Bowel Syndrome*) (*hyoscyamin*, *butilskopolamin* dan *propantelin*);
- c. pada inkontinensi urin pada kandung kemih instabil akibat hiperaktivitas dari otot detrusor. Kontraksi spontan serta hasrat berkemih dikurangi (*flavoksat*, *oksibutinin*, *tolterodin*);
 - d. pada *Parkinsonisme*, lihat Bab 28, Obat-obat Parkinson;
 - e. pada asma dan bronchitis (*ipratropium*, *tiotropium*);
 - f. sebagai premedikasi pra-bedah, untuk mengurangi sekresi ludah dan bronchi dan sebagai sedativum berkat efek menekannya terhadap SSP. Terutama digunakan *atropin* dan *skopolamin* bersamaan dengan anestetika umum. Antihistaminika dan fenotiazin juga digunakan untuk maksud ini;
 - g. sebagai zat anti-mabuk jalan, guna mencegah mual dan muntah (*skopolamin*);
 - h. pada hiperhidrosis, untuk menekan pengeluaran keringat berlebihan;
 - i. sebagai zat penawar pada intoksikasi dengan zat penghambat kolinesterase (*atropin*).

Efek samping

Efek samping umum antikolinergika tergantung dari dosis dan berupa efek-efek muskarin, ya-itu mulut kering, obstipasi, retensi urin, tachycardia, palpitasi dan aritmia, gangguan akomodasi, midriasis dan berkeringat. Pada dosis tinggi timbul efek sentral, seperti gelisah, bingung, eksitasi, halusinasi dan delirium. Zat-zat amonium kwaterner dalam dosis tinggi juga dapat menghasilkan efek nikotin, khususnya blokade ganglion dengan antara lain hipotensi ortostatik dan impotensi.

Kehamilan dan laktasi. Hanya *atropin* dapat digunakan oleh wanita hamil dan yang menyusui; sedangkan dari obat-obat lainnya belum tersedia cukup data mengenai keamanannya.

Penggolongan

Antikolinergika dapat dibagi dalam 3 kelompok, yaitu :

- a. **alkaloida Belladonna:** *atropin*, *hyoscyamin*, *skopolamin* dan *homatropin*
- b. **zat amonium kwaterner:** *propantelin*, *ipratropium* dan *tiotropium*
- c. **zat amin tersier:** *pirenzepin*, *flavoksat*, *oksibutinin*, *tolterodin* dan *tropikamida*

MONOGRAFI

1. ALKALOID BELLADONNA

Tumbuhan *Atropa belladonna* dari Eropa mengandung beberapa jenis alkaloid, terutama **l-hyoscyamin** dengan sedikit **atropin** dan **skopolamin**. Ketiga zat ini juga terdapat dalam beberapa tumbuhan lain dari famili *Solanaceae*, antara lain kecubung (*Datura fastuosa*).

1a. Atropin (F.I.): *dl-hyoscyamine*

Derivat tropan ini adalah campuran rasemis (bentuk-dl), yang **berkhasiat antikolinergik kuat** dan merupakan antagonis khusus dari efek muskarin ACh. Efek nikotin diantagonir dengan sangat ringan. Zat ini digunakan sebagai **midriatikum** kerja panjang (sampai beberapa hari) dan juga **melumpuhkan akomodasi** (*cycloplegia*). Juga sebagai spasmolitikum pada kejang-kejang di saluran lambung-usus dan urogenital, sebagai premedikasi pada anestesi dan sebagai zat penawar (*antidotum*) keracunan ACh (zat-zat antikolinesterase) dan kolinergika lain.

Atropin juga memiliki **daya kerja atas SSP** (antara lain sedatif) dan **efek bronchodilatasi ringan** berdasarkan peredaan otot polos bronchi.

Resorpsi di usus cepat dan lengkap seperti alkaloid alamiah lainnya, begitu pula dari mukosa. Resorpsi melalui kulit utuh dan mata tidak mudah. Distribusinya ke seluruh tubuh baik. Ekskresi melalui ginjal, yang separuhnya dalam keadaan utuh. Plasma- $t_{1/2}$ 2-4 jam.

Dosis: oral 3 dd 0,4-0,6 mg (sulfat), maksimal 4 mg sehari, okuler larutan 0,5-1%.

* **Hyoscyamin** (*l-atropin*, *Egacene*) adalah bentuk levo aktif dari *atropin* dengan khasiat sentral dan perifer lebih kuat. Zat ini khusus digunakan pada kejang-kejang lambung-usus dan pada hiperhidrosis.

Dosis: oral 2-3 dd 0,4-0,6 mg tablet retard (sulfat).

* **Homatropin** (*Homatro*, **Peptisin*) adalah derivat sintetik yang ± 10 kali lebih lemah dari atropin. Efek midriatiknya lebih cepat dan singkat (maksimal 24 jam), efek *cycloplegia* lebih ringan, begitu pula efek-efek samping lainnya. Homatropin digunakan sebagai tetes mata (larutan HBr 2%) untuk diagnosis dan dahulu dalam sediaan terhadap tukak lambung untuk menghambat sekresi asam.

1b. Skopolamin: *l-hyoscine*, *Scopoderm TTS*

Derivat epoksi dari atropin ini bekerja lebih kuat mengenai perintangan sekresi ludah dan keringat, juga efek sentralnya ± 3 kali lebih kuat (sedatif dan hipnotik). Oleh karena itu, zat ini dalam bentuk plester digunakan sebagai obat maubuk jalan. Di samping itu, adakalanya skopolamin digunakan sebagai midriatikum, zat anti-kejang lambung-usus dan untuk premedikasi anestesi.

Dosis: transkutan sebagai plester dengan 1,5 mg skopolamin, yang dilekatkan di belakang telinga, ± 10 jam sebelum berangkat.

* **Butilskopolamin** (*hyoscine-N-butylbromida*, *Buscopan*, *Spasmolit*) adalah derivat amonium kwaterner (1951), yang banyak digunakan sebagai spasmolitikum organ dalam, khususnya pada kejang-kejang di lambung-usus, saluran empedu dan saluran kemih, serta rahim. *Efek samping* ringan dan jarang terjadi. *Dosis:* oral atau rektal 3-5 dd 10-20 mg (garam bromida), injeksi i.m./i.v. 20 mg, bila perlu diulang 2-3 kali.

2. ZAT-ZAT AMONIUM KWATERNER

Senyawa-senyawa ini mengandung atom-N bervalensi-5, bersifat basa kuat dan terionisasi baik, sehingga sukar melintasi membran sel. Oleh karena itu resorpsinya dari usus buruk dan tidak dapat memasuki CCS (*Cairan Cerebrospinal*), maka tidak memiliki kerja sentral. Khasiat antikolinergiknya lebih lemah daripada atropin; efek spasmolitik umumnya lebih kuat. *Efek samping* juga lebih ringan.

Penggunaannya terutama untuk menekan peristaltik dan mengurangi sekresi getah

lambung dalam sediaan tukak lambung-usus. Juga digunakan sebagai spasmolitikum terhadap kejang-kejang di organ dalam.

2a. Propantelin: (*Pro-Banthine 1953*) dalam dosis tinggi memiliki **efek kurare**, yaitu mengendurkan (relaksasi) otot-otot lurik kerangka. Dahulu banyak digunakan pada tukak lambung, gastritis dan kejang lambung-usus pada IBS. Khasiat antikolinergiknya sedang sampai kuat.

Dosis: oral 3 dd 15 mg (HBr) d.c. dan 30 mg a.n.

Lihat Bab 40, Obat-obat Asma dan COPD.

2b Ipratropium: *Atrovent*

Derivat isopropil dari atropin ini dengan ikatan amonium kwaterner (1974) khusus digunakan sebagai inhalasi pada asma dan bronchitis. Berkhasiat bronchodilatasi dengan mengurangi hipersekresi dahak dari bronchi tanpa efek buruk terhadap bulu gerak (*cilia*). Lihat selanjutnya Bab 40, Obat Asma dan COPD.

* **Tiotropium** (*Spiriva*) adalah derivat lebih baru (2001) dengan penggunaan sama. Tetapi khasiat bronchodilatasinya lebih kuat dan bertahan lebih lama daripada ipratropium sehingga dapat diberikan dalam dosis 1x sehari.

3. ZAT-ZAT AMIN TERSIER

3a. Pirenzepin: *Gastrozepin*

Derivat benzodiazepin ini (1977) dalam dosis rendah menghambat secara selektif reseptor muskarin- M_1 dalam sel-sel parietal lambung yang membentuk HCl. Penghambatan reseptor di organ-organ lain (jantung, mata, lambung-usus, alat urogenital) baru terjadi pada dosis lebih tinggi. Atas dasar kerja selektifnya, pirenzepin dahulu banyak digunakan pada tukak lambung-usus dan gastritis.

Resorpsi di usus buruk, hanya sekitar 25% berhubung sifat hidrofilynya. PP juga ringan (12%), plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 12 jam.

Dosis: oral 2 dd 50 mg pagi hari 30 menit a.c. dan a.n. selama 4-6 minggu, bila perlu 3 dd 50 mg. Lihat juga Bab 16, Obat-obat Lambung.

3b Flavoksat : Urispas

Derivat benzopiran ini (1972) berkhasiat relaksasi langsung terhadap otot kandung kemih sehingga kapasitasnya meningkat. Disamping itu juga **berkhasiat lokal anestetik dan analgetik**, dengan efek **antikolinergik lemah**. Absorpsinya dari usus baik, tidak diikat pada protein plasma. Dalam hati diubah menjadi 2 metabolit, hanya satu aktif, yang diekskresi melalui urin dan feses.

Efek sampingnya umum, tetapi lebih sedikit dari pada obat inkontinensi lain. Tidak boleh digunakan pada pasien glaukoma tertentu dan pada gangguan fungsi ginjal.

Dosis: pada urge-inkontinensi 3 dd 200-400 mg (garam HCl) p.c.

3c. Oksibutinin: Dridase

Ester dari asam glikolat (1975) yang termasuk senyawa antikolinergik ini berkhasiat spasmolitik terhadap otot polos kandung kemih, sehingga kapasitasnya diperbesar dan kontraksi tak terkendali dikurangi. Berdasarkan sifat ini oksibutinin digunakan khusus pada *urge-inkontinensi urin* untuk mengurangi hasrat berkemih, juga pada kejang kandung kemih akibat iritasi oleh kateter. Absorpsinya baik dan cepat, tetapi BA-nya hanya 6 % karena FPE besar. Metabolit aktifnya diekskresi melalui urin, zat utuhnya dengan feses.

Dosis: oral 3 dd 2,5 mg (HCl), bila perlu 3-4 dd 5 mg.

3d. Tolterodin: Detrusitol

Derivat metilfenol in (1997) **berkhasiat antikolinergik sedang**, efeknya terhadap kelenjar liur lebih lemah dari pada obat lain. Khusus digunakan pada *urge-inkontinensi urin* yang efeknya sudah nyata setelah 4 minggu. Absorpsi cepat, BA antara 17 dan 65%, masa paruh antara 3 dan 10 jam tergantung dari kecepatan metabolisemenya. Kadar plasma maksimal tercapai sesudah 1-3 jam. Dalam hati diubah menjadi metabolit aktif

yang diekskresi melalui urin (77%) dan feses (17%).

Efek samping: mulut kering dan berkurangnya fungsi kognitif pada lansia.

Dosis: oral 3 dd 2,5 – 5 mg (tartrat).

***Fesoterodin (Toviaz)**

Antagonis reseptor muskarin dengan selektivitas terhadap kandung kemih, memperbesar kapasitasnya dan mengurangi frekuensi kencing pada sindrom kandung kemih overaktif, berdasarkan aktivitas metabolitnya 5-hidroksimetil. Daya kerjanya maksimal dalam 2-8 minggu. Digunakan simptomatik pada *urge-inkontinensi urin*.

Efek samping : mulut, mata dan tenggorok kering, gangguan saluran cerna, mual, diare, obstipasi dan retensi urin pada penderita BPH. Dosis : 1 dd 4 mg, maks. 1dd 8 mg.

3e. Mirabegron: Betmiga

Agonis beta-3-adreno-reseptor ini digunakan untuk penanganan simptomatik pada *urge-inkontinensi* atau meningkatnya frekuensi kencing akibat kandung kemih overaktif. Mekanisme kerjanya berdasarkan stimulasi dari reseptor beta-3 yang mengendurkan otot licin dari kandung kemih. Sifat-sifat klinisnya dapat disamakan dengan tolterodin, tetapi tanpa efek samping antikolinergik.

Efek samping: infeksi saluran kemih dan takhikardi.

Tablet retard dari 50 mg.

3f. Tropikamida (Mydriatyl Cendo, Midric)

Derivat propionamida ini (1957) **berkhasiat antikolinergik kuat** dan terutama digunakan sebagai midriatikum untuk diagnosis. Pelebaran pupil terjadi lebih cepat tetapi waktunya lebih singkat dari pada atropin dan skopolamin. Pada dosis lebih besar (larutan 1%) berefek *cycloplegis*, artinya melumpuhkan akomodasi.

Dosis: untuk midriasis 1-2 tetes larutan 0,5% minimal 15 menit sebelum pemeriksaan mata.

SEKSI VI

**JANTUNG, PEMBULUH,
DAN DARAH**

Di negara-negara industri *penyakit jantung dan pembuluh* (PJP) seperti angina pectoris, infark jantung, gagal-jantung dan hipertensi, merupakan penyebab kematian terbesar, disusul **kanker** dan **CARA**.

Angka kematian selama masa 25 tahun terakhir akibat PJP di AS dan Eropa Utara adalah 2-3 kali lebih besar dibandingkan dengan di Jepang dan negara-negara sekitar Laut Tengah (antara lain Portugal, Spanyol, Italia dan Yunani). Keadaan di Indonesia dapat disamakan dengan di negara-negara Laut Tengah dan Jepang. Situasi ini terutama berkaitan dengan kebiasaan dan susunan makanan yang disebut *Mediterranean diet*. Diet sehari-hari ini di negara-negara tersebut mengandung lebih sedikit daging dan lemak hewan (jenuh) serta lebih banyak ikan, minyak nabati tak-jenuh, buah-buahan, sayur-mayur dengan **antioksidansia** dan **flavonoida**. Lihat juga Bab 54, Dasar-Dasar Diet sehat.

Sebaliknya di negara-negara maju makanannya terutama kaya akan kalori, protein dan lemak (jenuh), serta miskin akan serat-serat nabati. Karena PJP terutama terdapat di negara kaya, maka gangguan ini sering kali disebut **penyakit-penyakit kemakmuran**.

Penyakit jantung dan pembuluh

Atherosclerosis. Gangguan pembuluh yang berperan sangat penting pada terjadinya PJP adalah *atherosclerosis* yang bercirikan menebal dan mengerasnya dinding arteri besar dan sedang. Keadaan ini diakibatkan oleh endapan dari antara lain kolesterol, lemak, kalsium dan fibrin (*plaks, atheroma*) di dinding (*endotel*) pembuluh. Terjadinya peristiwa ini antara lain diperkirakan ada hubungannya dengan suatu **infeksi bakteri** yang menimbulkan reaksi peradangan. Kebiasaan makan dan gaya hidup (*'lifestyle'*) yang salah juga memegang peranan penting khususnya makanan terlalu berlemak, merokok dan kurang

gerak badan yang membutuhkan enersi.

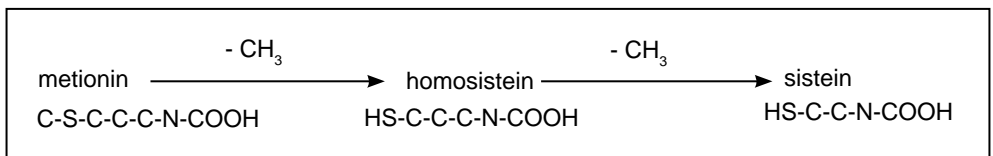
Hipertensi. Gangguan penting yang sering terjadi adalah **tekanan darah tinggi**, yang ada hubungannya pula dengan pengerasan pembuluh.

Penyakit jantung adalah lebih serius, misalnya **angina pectoris**, akibat jantung tidak menerima cukup darah (dan oksigen) karena arteri jantung tertutup oleh plaks. Bila arteri jantung atau otak tersumbat sama sekali, dapat timbul **infark jantung** atau **infark otak** (*stroke, beroerte*). Pada gangguan gawat ini sebagian atau seluruh jantung/otak menjadi mati, sehingga sering kali bersifat fatal. Akibat beban jantung yang diperbesar dapat pula timbul **gagal jantung** (*decompensatio*), karena jantung tidak sanggup lagi memelihara peredaran darah selayaknya.

Faktor-faktor risiko

Atherosclerosis bersifat sangat mengelabui, karena baru menimbulkan gejala klinis pada jangka panjang. *Masa latensi* lama ini disebabkan oleh proses penebalan arteri berlangsung sangat lambat, bisa sampai puluhan tahun. Lazimnya keluhan baru muncul di atas usia 50 tahun, saat penyakit sudah mencapai taraf yang cukup serius. Oleh karena itu penanggulangannya kini ditekankan pada *tindakan prevensi* dengan menghindari **faktor-faktor risiko** yang dapat mempercepat terjadinya *atherosclerosis* dengan akibatnya.

Faktor risiko utama dalam urutan kepentingannya adalah kadar **kolesterol darah tinggi** (*hiperkolesterolemia*), **merokok** dan **hipertensi**. Risiko ditingkatkan lagi oleh faktor lainnya seperti **kegemukan** (*obesitas*), **diabetes** dan **inaktivitas fisik**. Di samping itu terlalu banyak **stress** (ketegangan psikis) juga memegang peranan penting pada orang yang berisiko tinggi, begitupula **usia** dan **kelamin**. Ternyata bahwa **kadar homosistein tinggi** dalam darah juga merupakan faktor



risiko penting. Asam amino ini dibentuk sebagai produk-antara pada reaksi demetilasi dari *metionin* menjadi *sistein*, sebagai berikut: Lihat persamaan reaksi.

Asam folat dan juga vitamin B₆ dan B₁₂ menurunkan kadar *homosistein* dan dengan demikian meniadakan faktor risiko tersebut. Ketiga vitamin ini dari kelompok vitamin B merupakan ko-faktor dari enzim-enzim yang berperan pada transmisi gugus-metil pada perombakan metionin.

Tindakan preventsi

Tindakan pencegahan utama adalah *menjauhi semua faktor risiko* di atas dan *menjalani pola hidup dan diet sehat tanpa merokok dengan banyak aktivitas fisik*. Betapa pentingnya tindakan pencegahan tersebut telah dibuktikan di AS, yang pemerintahnya sejak tahun 1961 secara nasional berkampanye untuk memperbaiki pola hidup masyarakat. Juga biaya besar telah dikeluarkan untuk mengusut dan mengobati pasien hipertensi sedini mungkin. Kira-kira sepuluh tahun kemudian baru nampak hasil tindakan tersebut dengan *turunnya secara drastis angka kematian akibat PJP*. Kini, 45 tahun kemudian angka tersebut bahkan telah turun sampai ±50%!

Begitu juga di banyak negara Barat lain Departemen Kesehatannya telah melancarkan program penanggulangan PJP dengan hasil mengesankan pula. Permulaan tahun 2006 DepKes negeri Belanda melaporkan bahwa kedudukan PJP sebagai penyebab mortalitas utama dewasa ini telah turun dan tempatnya diambil alih oleh penyakit kanker. Efek baik ini adalah berkat kampanye luas pada dasawarsa terakhir, pada mana rakyat dianjurkan untuk makan lebih sehat dengan menitik-beratkan pada diet dengan mengurangi asupan lemak hewan dan meningkatkan asupan ikan, sayur-mayur dan buah-buahan.

Dalam Bab-bab berikut akan dibahas kelompok obat yang digunakan pada pencegahan dan pengobatan semua gangguan pembuluh dan jantung. Berturut-turut akan dibicarakan **diuretika, vasodilator, obat-obat hipertensi, obat-obat penurun kolesterol dan obat-obat jantung**, termasuk **antitrombotika**. Bertalian dengan obat-obat terakhir, seksi ini ditutup dengan pembahasan **hematinika** (obat kurang darah), walaupun obat-obat ini tidak langsung berhubungan dengan obat-obat dari bab-bab lainnya.

DIURETIKA

Diuretika adalah zat-zat yang dapat memperbanyak pengeluaran urin (*diuresis*) melalui kerja langsung terhadap ginjal. Obat-obat lainnya yang menstimulasi diuresis dengan memengaruhi ginjal secara tak langsung tidak termasuk dalam definisi ini, misalnya zat-zat yang memperkuat kontraksi jantung (*digoksin, teofilin*), memperbesar volume darah (*dekstran*) atau merintangi sekresi hormon antidiuretik ADH (*air, alkohol*).

Pembentukan kemih, fungsi ginjal

Fungsi utama ginjal adalah memelihara kemurnian darah dengan mengeluarkan dari darah semua zat asing dan sisa pertukaran zat. Untuk ini darah mengalami filtrasi, di mana semua komponennya melintasi 'saringan' ginjal kecuali zat putih telur dan sel-sel darah. Setiap ginjal mengandung lebih kurang 1 juta filter kecil (**glomeruli**) dan setiap 50 menit seluruh darah tubuh (± 5 liter) 'dimurnikan' dengan melewati saringan tersebut.

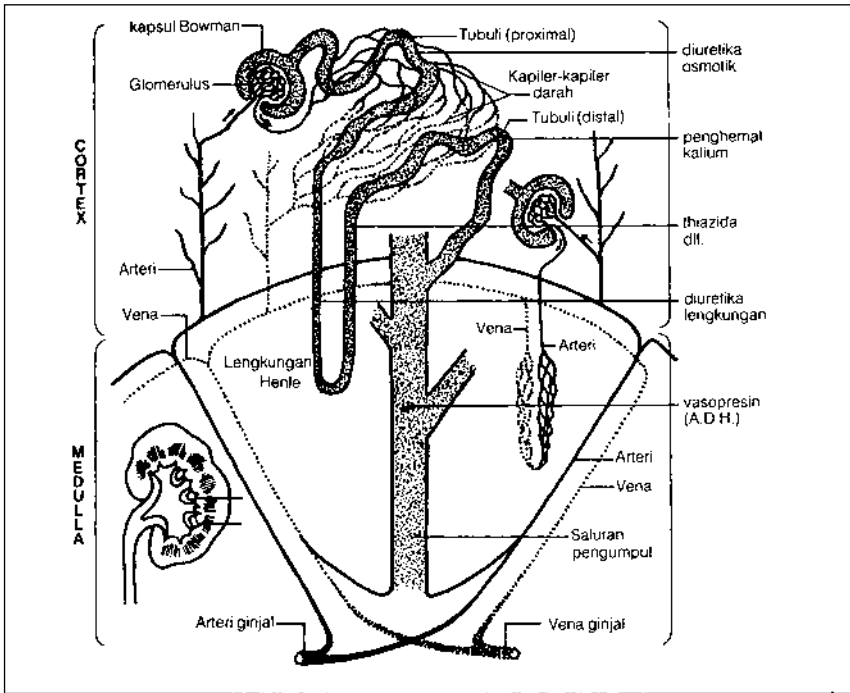
Fungsi penting lainnya adalah **meregulasi kadar garam dan cairan tubuh**. Ginjal merupakan organ terpenting pada pengaturan **homeostasis**, yakni *keseimbangan dinamis antara cairan intrasel dan ekstrasel, serta pemeliharaan volume total dan susunan cairan ekstrasel*. Hal ini terutama tergantung dari jumlah ion Na^+ , yang untuk sebagian besar terdapat di luar sel, di cairan antarsel dan di plasma darah. Kadar Na^+ di cairan ekstrasel diregulasi oleh *Anti Diuretic Hormone* (ADH) di *neurohipofisis*, lihat Bab 42, Hormon-hormon Hipofisis.

Secara klinis daya kerja diuretika adalah ekskresi ion Na^+ bersamaan dengan ion

klorida. NaCl merupakan senyawa yang menentukan bagi volume cairan ekstraselular dan kebanyakan diuretika bertujuan mengurangi cairan ekstraselular ini dengan menurunkan kadar NaCl . Tetapi keseimbangan antara asupan NaCl melalui makanan dan ekskresinya merupakan peristiwa penting bagi kehidupan. Na^+ balans positif menyebabkan meningkatnya volume cairan ekstraselular dan timbulnya udem, sedangkan Na^+ balans negatif akan menurunkan volume cairan dan risiko kolaps kardiovaskuler.

Hasil positif atau negatif dari kadar Na^+ tubuh merupakan hasil dari asupan Na dari makanan dikurangi ekskresi melalui urin dan ekskresi via jalan lain, misalnya berkeringat, muntah dan sebagainya. Kadar Na positif menyebabkan kadar Na di cairan ekstraselular meningkat, memicu rasa dahaga dan mengurangi pengeluaran air melalui urin via mekanisme ADH. Peristiwa sebaliknya akan timbul pada keseimbangan kadar Na negatif. Teoretis penggunaan diuretika yang berlanjut akan menimbulkan defisit total dari kadar Na^+ dalam tubuh, tetapi mekanisme kompensasi dari ginjal akan mengoreksi imbalance ini dengan menyelaraskan pemasukan dan pengeluaran Na^+ . Fenomena ini disebut *diuretic braking* yang a.l. mengaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS).

Proses diuresis dimulai dengan mengalirnya darah ke dalam **glomeruli** (gumpalan kapiler), yang terletak di bagian luar ginjal (**cortex**), lihat gambar. Dinding glomeruli inilah yang bekerja sebagai saringan halus yang secara pasif dapat dilintasi air, garam dan glukosa. **Ultrafiltrat** yang diperoleh dari filtrasi dan mengandung banyak air serta elektrolit ditampung di wadah, yang mengelilingi se-



Gambar 33-1: Unit ginjal terkecil (nefron) dan lokasi kerja diuretika di tubuli

tiap glomerulus seperti corong (**kapsul Bowman**) dan kemudian disalurkan ke pipa kecil. **Tubuli** ini terdiri dari bagian **proksimal** dan **distal**, yang letaknya masing-masing *dekat* dan *jauh* dari glomerulus; kedua bagian ini dihubungi oleh sebuah lengkungan (**Henle's loop**).

Di sini terjadi penarikan kembali secara aktif dari **air** dan komponen yang sangat penting bagi tubuh, seperti **glukosa** dan **garam-garam**, antara lain **ion-Na⁺**. Zat-zat ini dikembalikan pada darah melalui kapiler yang mengelilingi tubuli. Sisanya yang tak berguna seperti "sampah" perombakan metabolisme protein (**ureum**) untuk sebagian besar tidak diserap kembali.

Akhirnya filtrat dari semua tubuli ditampung di suatu saluran pengumpul (**ductus colligens**), di mana terutama berlangsung penyerapan kembali dari air. Filtrat akhir disalurkan ke kandung kemih dan ditimbun di sini sebagai **urin**.

Dengan demikian ultrafiltrat yang setiap harinya dihasilkan rata-rata 180 liter oleh seorang dewasa, diperkatkan sampai hanya lebih kurang 1 liter urin. Sisanya, lebih dari 99%, direabsorpsi dan dikembalikan pada darah. Dengan demikian suatu obat yang cuma sedikit mengurangi reabsorpsi tubuler, misalnya dengan 1%, mampu melipatgandakan volume urin (menjadi ±2,6 liter).

Mekanisme kerja diuretika

Kebanyakan diuretika bekerja dengan mengurangi reabsorpsi *natrium*, sehingga pengeluaranannya lewat kemih —dan demikian juga dari *air*— diperbanyak. Obat-obat ini bekerja khusus terhadap tubuli, tetapi juga di tempat lain, yaitu di:

1. **tubuli proksimal.** Ultrafiltrat mengandung sejumlah besar garam yang di sini direabsorpsi secara aktif untuk kurang lebih 70%, antara lain ion-Na⁺ dan air,

begitu pula glukosa dan ureum. Karena reabsorpsi berlangsung secara proporsional, maka susunan filtrat tidak berubah dan tetap isotonik terhadap plasma. **Diuretika osmotik** (*manitol, sorbitol*) bekerja di sini dengan menghalangi reabsorpsi air dan juga natrium.

2. **lengkungan Henle.** Di bagian menaik dari *Henle's loop* $\pm 25\%$ dari semua ion Cl^- yang telah difiltrasi direabsorpsi secara aktif, disusul dengan reabsorpsi pasif dari Na^+ dan K^+ tetapi tanpa air, hingga filtrat menjadi hipotonis. **Diuretika lengkungan** seperti *furosemida, bumetanida* dan *etakrinat*, bekerja terutama di sini dengan merintang transpor Cl^- dan demikian reabsorpsi Na^+ . Pengeluaran K^+ dan air juga diperbanyak.
3. **tubuli distal.** Di bagian pertama segmen ini, Na^+ direabsorpsi secara aktif pula tanpa air hingga filtrat menjadi lebih cair dan lebih hipotonis. **Senyawa thiazida** dan *klortalidon* bekerja di tempat ini dengan memperbanyak ekskresi Na^+ dan Cl^- se-kitar 5 - 10%. Di bagian kedua segmen ini, ion Na^+ ditukarkan dengan ion K^+ atau $-\text{NH}_4^+$; proses ini dikendalikan oleh hormon anak ginjal *aldosteron*. **Antagonis aldosteron** (*spironolakton*) dan **zat-zat penghemat kalium** (*amilorida, triamteren*) memiliki titik kerja di sini dengan mengakibatkan ekskresi Na^+ (kurang dari 5%) dan retensi- K^+ .
4. **saluran pengumpul.** *Hormon antidiuretik ADH (vasopresin)* dari hipofisis memiliki titik kerja di sini dengan memengaruhi permeabilitas sel-sel saluran ini bagi air (*homeostasis air*).

Vasopresin adalah suatu neurotransmitter dan berfungsi sebagai vasopressor kuat di samping fungsinya pada sistem saraf pusat dengan mengatur sekresi *hormon adrenokortikotrop (ACTH)*, *suhu tubuh*, *sistem kar-diovaskular* dan *fungsi alat cerna*.

Penggolongan

Berdasarkan mekanisme kerjanya diuretika dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu:

- a. **Diuretika lengkungan/loop:** *furosemida, bumetanida* dan *etakrinat*.

Obat-obat ini berkhasiat kuat dan bekerja pesat tetapi agak singkat (4-6 jam). Banyak digunakan pada keadaan akut, misalnya pada udemia otak dan paru-paru. Memperlihatkan kurva dosis-efek curam, artinya bila dosis dinaikkan efeknya (diuresis) senantiasa bertambah.

- b. **Derivat thiazida:** *klorothiazida, hidroklorothiazida, polithiazida, bedroflumethiazida, metiklothiazida, triklormethiazida, klortalidon, mefrusida, indapamida* dan *klopamida*.

Efeknya lebih lemah dan lambat, tetapi bertahan lebih lama (6 - 48 jam) dan terutama digunakan pada terapi pemeliharaan hipertensi dan kelemahan jantung (*decompensatio cordis*). Obat-obat ini memiliki kurva dosis-efek datar, artinya bila dosis optimal dinaikkan lagi efeknya (diuresis, penurunan tekanan darah) tidak bertambah.

Struktur kimia dari hidroklorothiazida mirip dengan struktur klortalidon, tetapi farmakokinetik dari kedua senyawa diuretik ini sangat berbeda. Waktu paruh ($t_{1/2}$) dari HCT sangat bervariasi antar-individu, sekitar 3-13 jam. Sedangkan $t_{1/2}$ dari klortalidon jauh lebih panjang, yaitu 50-60 jam karena membentuk depot. Berdasarkan hal ini ada kecenderungan untuk memilih klortalidon di banding HCT⁸.

- c. **Diuretika penghemat ion kalium:** *antagonis aldosteron (spironolakton, kanrenoat), amilorida* dan *triamteren*. Efek obat-obat ini hanya lemah dan khusus digunakan terkombinasi dengan diuretika lainnya untuk menghemat ekskresi kalium. *Aldosteron* menstimulasi reabsorpsi Na^+ dan ekskresi K^+ ; proses ini dihambat secara kompetitif oleh obat-obat ini.

Amilorida dan *triamteren* dalam keadaan normal hanya lemah efek ekskresinya bagi Na^+ dan K^+ . Tetapi pada penggunaan diuretika lengkungan dan thiazida terjadi ekskresi kalium dengan kuat, maka pemberian bersamaan dari penghemat kalium ini menghambat ekskresi K dengan kuat pula. Mungkin juga ekskresi dari magnesium dihambat.

- d. **Diuretika osmotik:** *manitol*, *gliserin* dan *sorbitol*. Obat-obat ini hanya direabsorpsi sedikit oleh tubuli, hingga reabsorpsi air juga terbatas. Efeknya adalah *diuresis osmotik* dengan ekskresi air kuat dan relatif sedikit ekskresi Na^+ . Terutama *manitol* (hanya jarang digunakan) sebagai infus intravena untuk menurunkan volume cairan dan *tekanan intraokuler* (pada *glaucom*), juga untuk menurunkan volume CCS (*cairan cerebrospinal*) dan tekanan *intracranial* (dalam tengkorak).
- e. **Perintang karbonanhidrase:** *asetazolamida*, *diklorfenamida* dan *methazolamida*. Zat-zat ini menghalangi enzim *karbonanhidrase* di tubuli proksimal, sehingga di samping karbonat, juga Na^+ dan K^+ diekskresi lebih banyak, bersamaan dengan air. Khasiat diuretiknya hanya lemah, setelah beberapa hari terjadi *tachyphylaxie*, oleh karena itu perlu digunakan secara selang-seling (*intermittens*).

Penggunaan

Diuretika digunakan pada semua keadaan bilamana dikehendaki peningkatan pengeluaran air, khususnya pada *hipertensi* dan *gagal jantung*.

- a. **Hipertensi:** untuk mengurangi volume darah seluruhnya sehingga tekanan darah (**tensi**) menurun. Khususnya **derivat thiazida** digunakan untuk indikasi ini. **Diuretika lengkungan** pada jangka panjang ternyata lebih ringan efek antihipertensifnya lagipula $t_{1/2}$ -nya singkat, oleh karena itu hanya digunakan bila ada kontra-indikasi untuk thiazida, seperti pada *insufisiensi ginjal*. Mekanisme kerjanya diperkirakan berdasarkan penurunan daya tahan pembuluh perifer. Dosis yang diperlukan untuk efek antihipertensi jauh lebih rendah daripada dosis diuretik. Thiazida memperkuat efek obat-obat hipertensi **betablocker** dan **ACE-inhibitor**, sehingga sering dikombinasi dengannya. Penghentian pemberian thiazida pada lansia tidak boleh dengan mendadak, karena risiko timbulnya gejala kelemahan jantung dan peningkatan tensi.

- b. **Gagal jantung** (*decompensatio cordis*), yang bercirikan peredaran darah tidak sempurna lagi dan terdapat cairan berlebihan di jaringan. Akibat air yang tertimbun akan terjadi **udema**, misalnya dalam paru-paru (**udema paru**). Begitu pula pada **sindrom nefrotik**, yang bercirikan udema tersebar akibat *proteinuria* hebat karena permeabilitas membran glomeruli meningkat. Atau pada *busung perut* (**ascites**) dengan air menumpuk di rongga perut akibat **cirrosis hati** (hati mengeras). Untuk indikasi ini terutama digunakan **diuretika lengkungan** dan dalam keadaan parah akut secara intravena (*asthma cardiale*, *udema paru*). Thiazida dapat memperbaiki efeknya pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Selain itu, thiazida juga digunakan pada situasi di mana diuresis pesat dapat menimbulkan masalah, seperti pada *hipertrofi prostat*.

***Resistensi diuretik** adalah suatu keadaan pada mana penanganan dengan suatu diuretik dan asupan garam terbatas tidak menghasilkan efek.

Bila peristiwa ini terjadi pada penggunaan thiazida, sebaiknya digunakan suatu diuretik yang bekerja lebih kuat, misalnya suatu loop-diuretik (furosemida ; oral sampai 250 mg sehari), atau digunakan kombinasi dari loop-diuretik dan thiazida untuk mengatasi misalnya komplikasi gagal jantung yang secara potensial dapat berlangsung fatal.

Resistensi diuretik kerap kali timbul pada penggunaan bersamaan obat NSAID dan diuretika yang diberikan kepada lansia. Lihat selanjutnya Bab 37, Obat-obat jantung, gagal jantung.

Untuk mengatasi resistensi diuretik dari loop-diuretik dapat dilakukan beberapa cara:

- Istirahat (bedrest) memperbaiki peredaran ginjal, sehingga efektivitas diuretik diperbaiki;
- Memberikan diuretik beberapa kali dalam dosis lebih kecil atau intravena kontinu menyebabkan kadar zat aktif berada lebih lama di target site;
- Penggunaan dalam bentuk kombinasi (lihat di atas) menghasilkan suatu sinergisme;

- d. Mengurangi asupan garam;
- e. Diuretik digunakan tepat sebelum makan menghasilkan kadar efektif, khususnya sewaktu kadar garam sedang maksimal.

Penyalahgunaan. Tidak jarang diuretika disalahgunakan dalam kur melangsingkan tubuh bagi orang gemuk (*overweight*) dengan mengeluarkan cairannya. Penyusutan berat badan yang diperoleh hanya bersifat sementara! Begitu pula penggunaannya pada **udema kehamilan**, yang umumnya tidak dianjurkan karena dapat membahayakan penyuluran darah ke janin.

Efek samping utama yang dapat diakibatkan oleh diuretika adalah:

- a. **hipokaliemia**, yaitu kekurangan kalium dalam darah. Semua diuretika dengan titik kerja di bagian muka tubuli distal memperbesar ekskresi ion- K^+ dan ion- H^+ karena „ditukarkan“ dengan ion- Na^+ . Akibatnya kadar kalium plasma dapat menurun di bawah 3,5 mmol/liter. Keadaan ini terutama dapat terjadi pada penanganan gagal jantung dengan dosis tinggi **furosemida**, mungkin bersama **thiazida**. Gejala kekurangan kalium berwujud *kelemahan otot, kejang-kejang, obstipasi, anoreksia*, kadang-kadang juga *aritmia jantung*, tetapi gejala ini tidak selalu nyata.

Thiazida yang digunakan pada hipertensi dengan dosis rendah (**HCT** dan **klortalidon** 12,5 mg sehari), hanya sedikit menurunkan kadar kalium. Oleh karena itu tidak perlu disuplesi kalium (*Slow-K 600 mg*), yang dahulu agak sering dilakukan; kombinasinya dengan suatu zat penghemat kalium sudah mencukupi.

Pasien jantung dengan gangguan ritme atau yang diobati dengan digitalis harus dimonitor dengan saksama, karena kekurangan kalium dapat memperhebat keluhan dan meningkatkan toksisitas digoksin. Pada mereka juga dikhawatirkan peningkatan risiko kematian mendadak (*sudden heart death*).

- b. **hiperurikemia** akibat retensi asam urat (*uric acid*) dapat terjadi pada semua diuretika, kecuali *amilorida*. Menurut perki-

raan, hal ini disebabkan oleh adanya persaingan antara diuretikum dengan asam urat mengenai transpornya di tubuli. Terutama **klortalidon** memberikan risiko lebih tinggi untuk retensi asam urat yang berakibat *serangan encok* pada pasien yang peka.

- c. **hiperglikemia** dapat terjadi pada pasien diabetes, terutama pada dosis tinggi, akibat dikurangnya metabolisme glukosa berhubung sekresi insulin ditekan. Terutama **thiazida** terkenal menyebabkan efek ini; efek antidiabetika oral diperlemah olehnya.
- d. **hiperlipidemia** ringan dapat terjadi dengan peningkatan kadar kolesterol total (juga LDL dan VLDL) dan trigliserida. Kadar kolesterol-HDL yang dianggap sebagai faktor pelindung untuk PJP justru diturunkan, terutama oleh **klortalidon**. Pengecualian adalah **indapamida** yang praktis tidak meningkatkan kadar lipida tersebut. Arti klinis dari efek samping ini pada penggunaan jangka panjang belum jelas.
- e. **hiponatremia**. Akibat diuresis yang terlalu pesat dan kuat oleh **diuretika lengkungan**, kadar Na plasma dapat menurun drastis dengan akibat hiponatremia. Gejalanya berupa gelisah, kejang otot, haus, letargi (selalu mengantuk), juga kolaps. Terutama lansia peka untuk **dehidrasi**, maka sebaiknya diberikan dosis permulaan rendah yang berangsur-angsur dinaikkan, atau dapat juga obat diberikan secara berkala, misalnya 3-4 kali seminggu. Terutama pada **furosemida** dan **etakrinat** dapat terjadi **alkalosis** (berlebihan alkali dalam darah).
- f. **lain-lain**: gangguan lambung-usus (mual, muntah, diare), rasa letih, nyeri kepala, pusing dan jarang reaksi alergi kulit. *Ototoksitas* dapat terjadi pada penggunaan **furosemida/bumetamida** dalam dosis tinggi.

Interaksi

Kombinasi dari obat-obat lain dengan diuretika dapat menimbulkan interaksi yang tidak dikehendaki, misalnya:

- **penghambat ACE** (lihat Bab 35, Antihipertensiva) dapat menimbulkan hipotensi hebat, maka sebaiknya baru diberikan setelah penggunaan diuretikum dihentikan selama 3 hari.
- **obat-obat rema (NSAID's)** dapat sedikit memperlemah efek diuretik dan antihipertensif akibat sifat retensi natrium dan airnya.
- **kortikosteroida** dapat memperkuat kehilangan kalium.
- **aminoglikosida:** ototoksitas diperkuat karena diuretika sendiri dapat menyebabkan ketulian (reversibel).
- **antidiabetika oral** dikurangi efeknya bila terjadi hiperglikemia.
- **litiumklorida** dinaikkan kadar darahnya akibat terhambatnya ekskresi.

Kehamilan dan laktasi

Thiazida dan diuretika lengkungan dapat mengakibatkan gangguan elektrolit pada janin, juga dilaporkan kelainan darah pada neonati. Wanita hamil hanya dapat menggunakan diuretika pada fase terakhir kehamilannya atas indikasi ketat dan dengan dosis yang serendah-rendahnya. Penggunaan **spironolakton** dan **amilorida** oleh wanita hamil dianggap aman di beberapa negara, antara lain Swedia. **Furosemida**, **HCT** dan **spironolakton** mencapai air susu ibu dan menghambat laktasi.

MONOGRAFI

1. Furosemida: *frusemide, Lasix, Impugan*

Turunan sulfonamida ini (1964) **berkhasiat diuretik kuat** dengan titik kerja di lengkungan Henle bagian menaik. Sangat efektif pada keadaan edema otak dan paru-paru yang akut. Mulai kerjanya pesat, oral dalam 0,5-1 jam dan bertahan 4-6 jam, intravena dalam beberapa menit dan lamanya 2,5 jam.

Resorpsi dari usus hanya $\pm 50\%$, *PP* $\pm 97\%$, plasma- $t_{1/2}$ 30-60 menit; ekskresi melalui urin secara utuh, pada dosis tinggi juga melalui empedu.

Efek samping berupa umum; pada injeksi i.v. terlalu cepat, dosis tinggi atau penggu-

naan bersamaan dengan obat-obat *ototoksik* (antibiotik aminoglikosid, cisplatin, vankomisin) dapat timbul ketulian (reversibel). Hipotensi dapat timbul akibat hiponatremia karena penggunaan berlebihan. Bila asupan ion K^+ tidak mencukupi dapat pula timbul hipokaliemia yang menyebabkan aritmia jantung, terutama pada penderita yang menggunakan glikosida jantung.

Dosis: pada edema oral 40-80 mg pagi p.c., bila perlu atau pada insufisiensi ginjal sampai 250-2000 mg sehari dalam 2-3 dosis. Injeksi i.v. (perlahan) 20-40 mg, pada keadaan kemelut hipertensi sampai 500 mg (!). Penggunaan i.m. tidak dianjurkan.

* **Bumetanida** (*Bumex*) adalah juga derivat sulfamoyl (1972) dengan kerja diuretik yang 50 kali lebih kuat. Sifat-sifat kinetiknya lebih kurang sama dengan furosemida, juga penggunaannya. Dapat digunakan oleh penderita yang alergis terhadap furosemida. *Dosis:* oral 0,5-1 mg pagi, bila perlu 3-4 dd. i.m./i.v. 0,5-2 mg.

2. Asam etakrinat: *Edecrin*

Derivat fenoksiasetat ini (1963) juga bertitik kerja di lengkungan Henle. Efeknya pesat dan kuat, bertahan 6-8 jam. Ekskresi berlangsung melalui empedu dan kemih.

Berhubung ototoksitasnya dan seringnya mengakibatkan gangguan lambung-usus, zat ini tidak boleh diberikan pada anak-anak di bawah usia 2 tahun.

Dosis: oral 1-3 dd 50 mg p.c.; i.v. 50 mg garam Na (perlahan)

3. Hidroklorthiazida: *HCT, Esidrex, Hydrodiuril*

Senyawa sulfamoyl ini (1959) merupakan turunan dari klorthiazida yang dikembangkan dari sulfanilamida. Bekerja di bagian muka tubuli distal, efek diuretiknya lebih ringan dari diuretika lengkungan tetapi bertahan lebih lama, 6-12 jam. Khasiat hipotensifnya lebih kuat (pada jangka panjang), maka banyak digunakan sebagai pilihan pertama untuk hipertensi ringan sampai sedang. Sering kali pada kasus yang lebih berat dikombinasi dengan obat-obat lain

untuk memperkuat efeknya, khususnya beta-blocker. Efek optimal ditetapkan pada dosis 12,5 mg dan dosis di atasnya tidak akan menghasilkan penurunan tensi lagi (*kurva dosis-efek datar*). Zat induknya klorthiazida berkhasiat 10 kali lebih lemah, maka kini tidak digunakan lagi.

Resorpsinya dari usus sampai 80%, PP \pm 70% dengan plasma- $t_{1/2}$ 6-15 jam. Ekskresi terutama lewat urin secara utuh.

Dosis: hipertensi 12,5 mg pagi p.c., udema 1-2 dd 25-100 mg, pemeliharaan 25-100 mg 2-3x seminggu.

Sediaan kombinasi: *Lorinid, *Moduretic = HCT 50 + amilorida 5 mg

*Dytenzide = HCT 25 + triamteren 50 mg

* **Derivat HCT** yang banyak sekali disintesis semuanya memiliki daya kerja sama dan hanya berlainan mengenai potensi dan lama kerjanya, rata-rata 12-18 jam. Khusus digunakan dalam kombinasi dengan obat-obat hipertensi lain, antara lain:

* Aldazide = **buthiazida** 2,5 + spironolakton 25 mg

* Dyta-urese = **epitizida** 4 + triamteren 50 mg

* Inderetic = **bendroflumethiazida** 2,5 + propranolol 80mg

4. Klortalidon: Hygroton

Derivat sulfonamida ini (1959) rumusnya mirip dengan thiazida, begitu pula **khasiat diuretiknya sedang**. Mulai kerjanya sesudah 2 jam dan bertahan sangat lama, antara 24-72 jam tergantung pada besarnya dosis. Efek hipotensifnya bertambah secara berangsur-angsur dan baru optimal sesudah 2-4 minggu.

Resorpsi dari usus tidak menentu, rata-rata 50% dan mengalami FPE dari 10-15%. Plasma- $t_{1/2}$ sangat tinggi, \pm 54 jam, mungkin berhubung terikat kuat pada eritrosit. Ekskresi lewat urin \pm 45% secara utuh.

Dosis: hipertensi 12,5 mg pagi p.c. (dosis optimal!), udema setiap 2 hari 100-200 mg, pemeliharaan 25-50 mg sehari.

Sediaan kombinasi:

*Trasitensin = klortalidon 10 + oksprenolol 80 mg

*Tenoretic 50 = klortalidon 12,5 + atenolol 50 mg

* **Indapamida** (*Natrilix, Fludex, Lozol*) adalah derivat sulfamoyl *long-acting* (1974) dengan **efek hipotensif kuat** pada dosis sub-diuretik, yang baru optimal setelah 2-4 bulan. Efeknya bertahan beberapa minggu sesudah terapi dihentikan, tanpa terjadi *rebound effect*. *Resorpsi* lengkap, bersifat sangat lipofil dan terikat kuat pada eritrosit: PP 79%, plasma- $t_{1/2}$ 15-18 jam. Ekskresi lewat urin, yaitu 60% terutama sebagai metabolit dan 20% lewat feses. *Dosis* hipertensi: 2,5 mg pagi p.c. Dapat dikombinasi dengan beta-blocker.

* **Klopamida** adalah juga derivat sulfamoyl dengan lama kerja 12-24 jam. Hanya digunakan dalam sediaan kombinasi, antara lain:

* *Brinerdin* = klopamida 5 + reserpin 0,1 + dihidroergokristin 0,5 mg

* *Viskaldix* = klopamida 5 + pindolol 10 mg

* **Mefrusida** (*Baycaron*) adalah derivat di-sulfonamida (1967) dengan titik kerja di lengkung Henle, tetapi dengan pola kerja seperti thiazida. Mulai kerjanya lambat, setelah 6 jam dan bertahan 20-24 jam. *Dosis* hipertensi: 12,5 mg pagi p.c., udema: 25 -100 mg sehari.

5. Spironolakton: Aldactone, Letona, *Aldazide

Penghambat/antagonis aldosteron ini (1959) berumus steroida, mirip struktur hormon alamiah, merupakan antagonis dari reseptor mineralokortikoid dan dapat memblokir efek biologiknya seperti retensi air dan garam. Mulai kerja setelah 2-3 hari dan bertahan sampai beberapa hari setelah pengobatan dihentikan. **Khasiat diuretiknya agak lemah**, maka khusus digunakan dalam kombinasi dengan diuretika umum lainnya. Efek kombinasi demikian adalah adisi di samping mencegah kehilangan kalium. Spironolakton pada gagal jantung berat berkhasiat mengurangi risiko kematian sampai 30% (N E J Med Sept 1999).

Resorpsi dari usus tidak lengkap dan diperbesar oleh makanan. PP-nya 98%. Dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit aktif, antara lain **kanrenon**, yang diekskresi melalui urin dan feses. Plasma- $t_{1/2}$ sampai 2 jam, kanrenon 20 jam.

Penggunaannya untuk edema dan hipertensi biasanya dalam kombinasi dengan thiazida (hidrokhlorothiazida, Aldactazide) atau loop-diuretik. Kombinasi ini meningkatkan pengeluaran cairan edema dan memperbaiki homeostasis K⁺.

Obat ini merupakan diuretik pilihan pertama bagi penderita hepatic cirrhosis.

Efek samping berupa gangguan lambung (perdarahan) dan cenderung mengakibatkan tukak lambung. Oleh karena itu tidak boleh diberikan pada penderita tukak lambung. Pada penggunaan lama dan dosis tinggi efeknya antiandrogen dengan *gynecomastia*, *impotensi* dan menurunnya *libido* pada pria, sedangkan pada wanita nyeri buah dada, gangguan suara dan haid tidak teratur. Efek samping ini berdasarkan afinitasnya terhadap progesteron dan reseptor steroid androgen. Sama seperti diuretika penghemat kalium lainnya, efek samping berbahaya dan utama adalah hiperkalemia. Oleh karena itu tidak boleh diberikan pada pasien hiperkalemia dan yang berindikasi mendapatkan gejala ini disebabkan oleh penyakit atau pengobatan. Pada tikus ternyata berefek karsinogen, maka hendaknya digunakan untuk jangka waktu singkat!

Dosis: oral 1-2 dd 25-100 mg pada waktu makan.

**Aldazide* = spironolakton 25 + thiabutazide 2,5 mg

* **Kanrenoat** (*canrenoic acid*, *Soldactone*) adalah derivat yang dapat larut dan hanya digunakan sebagai injeksi (1967). Sifat-sifat dan efek sampingnya sama dengan spironolakton, tetapi mulai kerjanya lebih cepat dan bertahan lebih lama. Ekskresinya juga sebagai **kanrenon**.

Dosis: i.v./infus 200-600 mg sehari (garam K) selama maksimal 2 minggu.

***Eplerenone** (*Inspira*) sebagai antagonis aldosteron juga berefek memblokir efek dari aldosteron. Berlainan dengan spironolakton, senyawa ini memiliki hanya sedikit sekali afinitas terhadap progesteron dan reseptor androgen, sehingga efek sampingnya berdasarkan ini (misalnya *gynecomastia*) lebih sedikit.

Eplerenone merupakan obat anti-hipertensi yang efektif dan aman (Ouzan et al., 2002)

6. Amilorida: **Lorinid*, *Midamor*

Derivat pirazin ini (1967) memiliki titik kerja di bagian ujung tubuli distal dengan menghambat penukaran ion Na⁺ dengan ion-K⁺ dan ion-H⁺. Efeknya adalah bertambahnya ekskresi Na⁺ (bersama Cl⁻ + karbonat), sedangkan pengeluaran kalium berkurang. Efek maksimal tercapai setelah ±6 jam dan bertahan 24 jam.

Resorpsi dari usus ±50%, yang dikurangi oleh makanan, PP 40%, plasma-t_½ 6-9 jam, mungkin juga lebih lama. Ekskresi terutama lewat urin secara utuh.

Efek sampingnya umum, fotosensibilisasi sering dilaporkan (di Australia), adakalanya juga impotensi. Berlainan dengan diuretika lain, obat ini **tidak menekan sekresi urat, melainkan menstimulasinya**.

Penggunaan. Karena efek natriuresisnya dari kelompok obat ini lemah, maka sebagai obat hipertensi atau terhadap edema kerap kali digunakan dalam kombinasi tertentu dengan diuretik lainnya, misalnya dengan thiazida.

Efek samping yang paling berbahaya dari amilorida dan triamteren adalah *hiperkalemia*. Oleh karena ini tidak boleh diberikan kepada penderita hiperkalemia, misalnya pasien dengan gangguan ginjal yang menggunakan obat hipertensi penghalang ACE dan yang minum diuretik penghemat kalium lainya atau menggunakan K⁺ suplemen. Juga obat-obat NSAID dapat meningkatkan hiperkalemia.

Efek samping umum lainnya adalah mual, muntah, diare dan sakit kepala.

Dosis hipertensi oral 1-2 dd 5 mg a.c., maksimal 20 mg sehari.

**Lorinid*= amilorida 5 + HCT 50 mg (mengandung kadar HCT terlampaui tinggi).

7. Triamteren: *Dytac*, *Dyrenium*

Derivat pteridin ini (1962) berkhasiat **diuretik lemah**, mulai kerjanya lebih cepat, setelah 2-4 jam, tetapi hanya bertahan ±8 jam. Mekanisme kerjanya mirip amilorida.

Resorpsi dari usus antara 30% dan 70%, PP-nya lebih kurang 60% dan t_½ ±2 jam. Ekskresi

berlangsung lewat urin, sebagian besar sebagai metabolit aktif 4-hidroksitriamterene sulfat. Urin dapat berwarna biru dan pembentukan batu ginjal dilaporkan pada 1:1500 pasien.

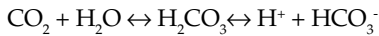
Efek samping umum lainnya (lihat di atas) adalah mual, muntah, kejang kaki dan kepala pusing.

Dosis: hipertensi 1-2 dd 50 mg p.c., maksimal 200 mg.

**Dyta-urese* dan **Dytenzide*, masing-masing bersama epitizida 4mg dan HCT 25 mg.

8. Asetazolamida: *Diamox*

Obat ini, yang diturunkan dari sulfanilamida (1957), dianggap sebagai pelopor thiazida dan merupakan diuretikum pertama yang digunakan dalam terapi. **Efek diuretiknya lemah** dan setelah beberapa hari terjadi *tachyphylaxie* (efeknya berkurang), maka harus digunakan secara *intermitten*. Khasiat diuretiknya berdasarkan **perintangannya enzim karbonanhidrase** yang mengkatalisa reaksi berikut:



Karena penghambatan reaksi ini di tubuli proksimal, maka tidak ada cukup ion- H^+ lagi untuk ditukarkan dengan Na^+ . Hasilnya adalah peningkatan ekskresi Na^+ , K^+ , bikarbonat dan air.

Enzim karbonanhidrase terdapat di banyak jaringan a.l. di mata, mukosa lambung, pankreas, sistem saraf pusat dan sel darah merah. Penghambatan enzim ini pada mata mengurangi produksi cairan di dalam mata dan menurunkan tekanan intra-okuler. Dua jenis obat tetes mata khusus terhadap gangguan tekanan intra-okuler adalah dorzolamida (*Trusopt*) dan brinzolamida (*Azopt*).

Tetapi sekarang ini asetazolamida jarang digunakan lagi pada penyakit mata **glaukoma**, ialah gangguan mata yang mengakibatkan meningkatnya tekanan intra-okuler (lihat juga Bab 32. Kolinergika).

Berkat efek antikonvulsifnya pada sistem saraf pusat dan timbulnya acidosis obat ini dahulu digunakan sebagai **obat antiepilepsi**, tetapi penggunaannya terhambat karena timbulnya toleransi yang cepat.

Penggunaan off-label lainnya adalah sebagai **profilaksis obat 'penyakit ketinggian'** (*high altitude sickness* atau *mountain sickness*, *rasa takut di tempat yang sangat tinggi*) yang ber-cirikan *alkalosis* dengan penghambatan pusat napas; gejala ini ditanggulangi oleh *acidosis* yang ditimbulkan oleh asetazolamida.

Resorpsi baik, mulai kerjanya dalam 1-3 jam dan bertahan selama ± 10 jam. PP 90% lebih, plasma $t_{1/2}$ 3-6 jam dan diekskresi lewat urin secara utuh.

Efek samping. Karena senyawa diuretik ini merupakan derivat dari sulfonamida, sehingga juga menampakkan efek samping dari obat-obat sulfa, seperti alergi, gangguan kulit dan terhadap ginjal, serta depresi sumsum tulang.

Dosis: untuk glaukoma oral 1-4 dd 250 mg, 'penyakit ketinggian': 2 dd 250 mg dimulai 3 hari sebelum bertolak ke lokasi yang tinggi.

9. Mannitol: *Manitol*

Alkohol gula ini ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$) terdapat di tumbuh-tumbuhan dan getahnya, juga di tumbuhan laut. Diperoleh melalui reduksi elektrolitik dari glukosa. **Efek diuretiknya pesat tetapi singkat** dan berdasarkan sifatnya dapat melintasi glomeruli secara lengkap, praktis tanpa reabsorpsi di tubuli, hingga penyerapan kembali air dirintangi secara osmotik. Mekanisme kerjanya khusus terletak pada lengkungun Henle. Terutama digunakan sebagai infus untuk menurunkan tekanan *intra-okuler* pada **glaukoma** dan selama bedah mata, juga untuk meringankan tekanan *intra-cranial* pada bedah otak.

Dalam kelompok diuretik osmotik ini termasuk gliserin (*Osmoglyn*), isosorbida dan manitol (*Osmitrol*), yang meningkatkan ekskresi dari praktis semua elektrolit, termasuk Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , HCO_3^- dan fosfat.

Manitol adalah 0,6 kali kurang manis dibandingkan gula (sakarosa), maka digunakan sebagai **zat pengganti gula** bagi penderita diabetes (1g menghasilkan 8 kJ) dan dalam berbagai gula-gula bagi anak-anak (*candy*) berkat *sifat non-cariogen* (tidak mengakibatkan *caries*). Di atas 20 g sehari, manitol berkhasiat laksatif, maka adakalanya digunakan sebagai obat pencahar. Lihat juga Bab 47, Antidiabetika oral, Zat-zat pemanis.

Efek samping: Berhubung dengan mekanisme diuretik osmotik yang meningkatkan daya osmotik dari larutan ekstraselular dan dengan ini menarik air dari bagian-bagian intraselular, maka volume dari larutan ekstraselular meningkat. Pada penderita gangguan jantung hal ini dapat menimbulkan edema.

Hiponatremia yang ditimbulkan oleh kelompok diuretik ini dapat menimbulkan sakit kepala, mual dan muntah.

Tidak boleh diberikan kepada penderita gangguan ginjal.

Dosis: gliserin dan isosorbida digunakan per oral, sedangkan manitol per infus i.v. 1,5-2 g/kg dalam 30-60 menit (larutan 15-25%).

* **Sorbitol** (*Sorbo*) adalah stereoisomer dari manitol dengan khasiat, sifat dan penggunaan yang sama. Lihat juga Bab 47, Insulin dan Antidiabetika Oral, Zat-zat pemanis. *Dosis:* infus i.v. 1-2g /kg dari larutan 20-25%.

10. Daun Kumis kucing: *remukjung, Orthosiphoni folium, Reinosan*

Daun dari tumbuhan *Orthosiphon stamineus* ini sangat terkenal di Indonesia dan mengandung glikosida **orthosifonin, minyak**

terbang dan kalium (kadar tinggi, $\pm 3,5\%$). Zat-zat ini memiliki khasiat **diuretik** dan **bakteriostatik**, mungkin juga **litholytic** (melarutkan batu). Maka secara tradisional remukjung merupakan obat rakyat penting untuk mengobati gangguan saluran kemih dan kencing batu. Penggunaannya sering kali dikombinasikan dengan ramuan lain, seperti **daun menir-meniran** (*Phyllanthus urinaria*) dan **daun keji beling** (*Strobilanthus crispus*), yang keduanya pun mengandung banyak kalium.

Dosis: 2-3 dd 150 ml dari infus 10% (godokan, yang diperoleh dari memanaskan 50 g daun dengan 500 ml air di atas penangas air selama 15 menit pada suhu 90° C). *Reinosan* (350 mg ekstrak remukjung): 3-4 dd 1-2 tablet.

DAFTAR PUSTAKA

7. Ouzan et al., The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*, **2002**, 15:333-339.
8. Kooter A.J. et al. Bij hypertensie liever chloortalidon dan hydrochloorthiazide. *NTvG* 2010;154

VASODILATOR

Vasodilator (Lat. *vas* = pembuluh, *dilatatio* = memperlebar) atau **vasodilatansia** didefinisikan sebagai zat-zat yang berkhasiat *melebarkan pembuluh secara langsung*. Zat-zat dengan khasiat vasodilatasi *tak-langsung* tidak termasuk definisi ini, misalnya obat-obat hipertensi yang menimbulkan vasodilatasi melalui blokade saraf-saraf perifer, aktivasi saraf-saraf otak atau mekanisme lainnya, seperti *alfa- dan beta-blockers, penghambat ACE dan antagonis-kalsium*.

Berdasarkan penggunaannya dapat dibedakan tiga kelompok vasodilator, yaitu:

- a. **obat-obat hipertensi** : (*di*)hidralazin dan minoksidil.
- b. **vasodilator koroner (obat angina pectoris)**: nitrat dan nitrit.
- c. **vasodilator perifer (obat gangguan sirkulasi)**: buflomedil, pentoxifilin, ekstrak *Ginkgo biloba, siklandelat, isoksuprin* dan turunan nikotinat.

Ditinjau dari sudut farmakodinamika, *vasodilator perifer* dan *obat-obat hipertensi* dengan daya vasodilatasi tidak dapat dipisahkan dengan tegas. Perbedaannya terutama terletak pada penggunaannya, yakni vasodilator perifer terutama diperuntukkan **perbaikan sirkulasi** pada keadaan peredaran darah terhalang (*ischemia*). Akan tetapi sejumlah obat hipertensi tertentu juga digunakan sebagai vasodilator perifer, misalnya *antagonis kalsium* dan *alfa-blockers*.

Dalam bab ini khusus akan dibahas **vasodilator perifer**, sedangkan obat-obat hipertensi dan angina pectoris dibicarakan di bab-bab tersendiri.

Gangguan sirkulasi

Atherosclerosis (*pengapuran dinding pembuluh nadi*) merupakan gangguan arteri yang paling

sering terjadi, di mana arteriole sedang dan besar menyempit (**stenose**) dan hilang kelenturannya. Penyebabnya ialah terjadinya endapan dari antara lain lipida/kolesterol, kalsium, polisakarida dan komponen darah (fibrin) pada dinding pembuluh, lihat juga Bab 37, Obat-obat jantung. Penyempitan ini dapat menimbulkan **ischemia** (tak menerima darah setempat akibat terhalangnya pemasukan darah) dan terganggunya sirkulasi pada **jantung, otak dan otot**.

1. **Jantung**. Akibat ischemia otot jantung menerima kurang oksigen dan dapat terjadi penyakit **angina pectoris**. Penyuluran darah yang terhalang itu dapat diperbaiki oleh **vasodilator koroner** dengan khasiat memperlebar arteri jantung. Gangguan jantung akan dibahas secara luas dalam Bab 37, Obat-obat Jantung.
2. **Otak**. Demensia, disebut juga **kepekungan**, adalah gangguan sel-sel otak akibat proses menua dengan gejala seperti kelelahan konsentrasi, perlambatan fungsi intelek, gangguan-gangguan daya ingat (sering lupa) dan kognitif, depresi dan sukar tidur. Gejala ini tak jarang menyertai proses menua dan insidensinya meningkat antara usia 65 dan 80 tahun, dari kurang lebih 2% sampai 25%. Lebih dari 50% dari kasus ini disebabkan oleh **penyakit Alzheimer**. Bentuk parah dari demensia ini diakibatkan oleh degenerasi sel-sel kulit otak besar dan bercirikan antara lain kekacauan ingatan dan pikiran dengan perubahan kepribadian yang berdampak terhadap kehidupan sosial. Lihat selanjutnya Bab 28B, Obat-obat Alzheimer.

Hanya sebagian kecil, kurang lebih 20% dari pasien demensia, ada hubung-

annya dengan penyempitan arteriole (*vasokonstriksi*; Lat. *constrictio* = menyempit) dan sirkulasi darah buruk di otak, yang dapat menimbulkan kekurangan oksigen (*hypoxia*). Dalam kasus ini banyak digunakan **vasodilator 'cerebral'** dengan efek bervariasi. Pada Alzheimer, obat-obat ini sama sekali tidak berguna!

3. **Otot.** Terhalangnya sirkulasi dan hypoxia otot tungkai akibat stenose arteriole setempat dapat mengakibatkan antara lain jalan pincang (*claudicatio intermittens*). **Faktor risiko** bagi gangguan pembuluh perifer ini adalah *merokok, diabetes, kadar kolesterol tinggi dan hipertensi*, yang juga memperburuk keluhan yang sudah ada.

Penyakit arteri perifer

1. Claudicatio intermittens (CI)

CI disebut juga '*penyakit etalase*' dan beririkan jalan pincang secara berkala, disertai gejala khas seperti nyeri, letih dan/atau kejang di otot pangkal paha, betis atau kaki. Karena nyeri, kejang atau keletihan otot itu timbul setelah jalan sekian meter akibat kekurangan oksigen, maka pasien perlu berhenti untuk istirahat, sering kali **di depan etalase**. Keluhan tersebut hilang setelah istirahat. Gangguan ini terutama melanda lansia di atas kurang lebih 50 tahun dan biasanya memburuk dengan meningkatnya usia.

Pada stadium lebih lanjut, keluhan menjadi lebih parah dan juga timbul bila duduk atau berbaring (permulaan *ischemia*). Akhirnya dapat muncul borok yang sukar sembuh, bahkan matinya jaringan jari-jari kaki (*gangrena*), yang tak jarang harus diamputasi. Pasien demikian berisiko lebih tinggi untuk infark jantung dan otak. Harapan hidup penderita claudicatio diperkirakan rata-rata 10 tahun lebih singkat dibandingkan dengan orang sehat.

Penyebab utama adalah penyempitan arteri tungkai akibat **atherosclerosis** (*stenosis*), diperparah dengan penurunan kelenturan eritrosit. CI juga menyebabkan kecenderungan agregasi trombosit meningkat, yang diakibatkan oleh pembebasan '*platelet-activating factor*'. PAF ini adalah suatu *fosfolipida*, yang dibentuk di makrofag, lekosit dan

sel endotel, yang mengikat diri pada reseptor di lekosit, trombosit dan mastcells. Hasilnya adalah pelepasan mediator, seperti **histamin** dan **eicosanoida** (prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, leukotriën), yang mencetuskan agregasi trombosit, vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh dan pembentukan edema.

* **Ischemia** dan **hypoxia** adalah keadaan kekurangan oksigen dengan gangguan metabolisme, yang juga berperan penting pada CI. Keadaan ini berarah ke pembentukan **radikal bebas** (FR) berlebihan, yang dapat merusak dinding pembuluh dan mengganggu proses seluler. FR menginduksi pembentukan peroksida (dari asam lemak tak-jenuh) yang menghambat prostasiklin-sintetase. Akibatnya, keseimbangan prostasiklin PgI_2 dan tromboksan TxA_2 terganggu. Peran TxA_2 menjadi dominan dengan antara lain efek vasokonstriksi, peningkatan agregasi trombosit dan akhirnya sirkulasi darah di jaringan bersangkutan menurun.

Tindakan umum yang dapat dilakukan sendiri adalah **latihan jalan**, artinya berjalan secara teratur beberapa kali sehari dan setiap kali diusahakan memperpanjang jaraknya. Dampaknya adalah jarak jalan akan terus bertambah dan aliran darah diperbaiki, karena terbukanya cabang pembuluh-darah tak-aktif yang selalu terdapat di dalam otot (*anastomose*). *Merokok perlu sekali dihentikan* agar pemburukan lebih lanjut dari arteriole dihambat. Singkatnya, seorang ilmuwan (dr Housley) menganjurkan: '*Stop smoking and keep walking*'.

Pada umumnya dianjurkan pula untuk makan secara bijaksana (miskin lemak, lihat Bab 54, Dasar-dasar Diet Sehat), terlebih pula bila pasien terlampau gemuk atau kadar kolesterolnya terlalu tinggi.

Pengobatan Untuk kasus berat dan bila latihan-jalan kurang berhasil, dianjurkan terapi dengan suatu obat reologis, yakni **pentoksifilin**, **buflomedil** dan **ekstrak Gingko biloba**. Obat-obat ini memperbaiki kelenturan eritrosit dan menurunkan viskositas darah, maka *memperbaiki aliran darah perifer*. Ketiga obat ini juga menghambat penggumpalan trombosit. Bila penggunaannya setelah

maksimal 3 bulan tidak menghasilkan efek yang nyata, maka melanjutkan terapi tidak ada faedahnya lagi.

Penanganan lain. Bila keluhan menghambat dan pengobatan tidak ampuh (lagi), maka dapat dipertimbangkan **pembedahan pembuluh**, yang hanya dilakukan dalam sejumlah kasus kecil. Teknik yang paling populer adalah **metode angioplastik dari dr. Dotter**, di mana penyempitan arteri di-tiadakan dengan jalan memipihkan *atheroma* dengan balon kecil yang dihembuskan melalui *catheter* di dalam arteri. **Pembedahan bypass** juga banyak dilakukan, dengan membuat jalan pintas pada segmen arteri yang menyempit atau tersumbat dengan sepotong vena dari tubuh pasien sendiri. *Dottering* dan bedah *bypass* kini banyak digunakan pada penderita penyempitan arteri koroner (jantung).

2. Penyakit Buerger

Gangguan ini juga bercirikan jalan pin-cang dengan nyeri/letih otot (CI), tetapi disebabkan oleh **peradangan kronis berkala dari arteri** yang disertai pembentukan trombose, terutama di anggota tubuh. Penyakit ischemia ini jarang terjadi, tetapi paling sering menyerang pria perokok berat pada usia antara 25-35 tahun.

Penanganannya berupa ***sympathectomia***, yakni pembedahan dengan mengeluarkan sebagian dinding luar arteri, di mana terdapat saraf simpatis, dengan efek vasodilatasi.

Pengobatan agak efektif dapat dilakukan dengan obat antitrombotis **iloprost** untuk waktu lama.

3. Sindrom Raynaud

Gangguan sirkulasi ini tidak diakibatkan oleh stenose akibat atherosclerosis, melainkan oleh serangan **kejang pembuluh (vasospasm)**. Khususnya mengenai jari-jari tangan (dan sewaktu di kaki) yang membiru dan kemudian memucat untuk sementara waktu; gangguan ini **disebabkan oleh hawa dingin** atau kadang-kadang juga emosi. Kebanyakan penderita penyakit ini adalah wanita pada usia subur.

Tindakan umum yang dapat dilakukan sendiri adalah **berhenti merokok, menghin-**

dari hawa dingin dan gerak badan secukupnya. Obat-obat yang dapat menimbulkan vasokonstriksi pada jari-jari harus dielakkan, misalnya beta-blockers dan ergotamin, juga bleomisin.

Pengobatan dapat dilakukan dengan vasodilator dengan efek tak menentu, terutama dengan **antagonis-kalsium (*nifedipin*)**, **alfa-blockers (*prazosin*)** dan **iloprost**. Efek vasodilator lain diragukan karena belum dipastikan secara ilmiah, misalnya *isoxuprin*, *xantinolnikotinat* dan *siklandelat (Cyclospasmol)*.

Penanganan lain. ***Sympathectomia*** pernah agak sering dilakukan, tetapi kini jarang lagi berhubung efeknya tak menentu; persentase kambuhnya tinggi (sampai 90%) dan kemungkinan timbulnya efek samping agak besar.

4. Insufisiensi cerebral

Gangguan ini disebabkan oleh gangguan sirkulasi di otak dan sering kali diobati dengan **'vasodilator otak'**. Terutama ditemukan pada lansia di atas usia 60 tahun. Gejalanya dapat berupa kelemahan ingatan jangka-pendek dan konsentrasi, pusing tujuh-keliling (*vertigo*), kuping berdengung (*tinnitus*), jari-jari dingin dan depresi. Untuk mengobati gejala tersebut sering kali digunakan, tetapi dengan efek tak menentu: kodergokrin, antagonis-kalsium (*flunarizin*, *bensiklan*), *ekstrak Ginkgo biloba*, *naftidrofuryl (Praxilene)*, *citicolin (Nicholin)* dan *nicergolin (Sermion)*.

* **Nootropika**, yakni zat-zat yang dapat memperbaiki akal budi (Yun = *nous*), seperti **piracetam (Nootropil)** dan **pyritinol (Encephabol)** juga banyak dianjurkan; efeknya pun diragukan.

Jarak hidup penduduk dunia akan semakin panjang berhubung dengan meningkatnya harapan hidup rata-rata, maka jumlah orang yang akan menderita gangguan sirkulasi ini juga akan meningkat. Dengan demikian, menurut dugaan, di masa depan obat-obat tersebut akan menjadi semakin penting.

Pengobatan gangguan sirkulasi

Kecepatan aliran darah tergantung dari sifat *rheologis* (Yun. *rheos* = arus, *logos* = kata,

ajaran), lebarnya pembuluh dan tekanan darah. Sifat mengalir ini berkaitan dengan **viskositas darah** yang dapat diperbaiki dengan jalan meningkatkan kelenturan eritrosit dan mencegah penggumpalan trombosit.

Gangguan penyaluran darah perifer kebanyakan disebabkan oleh penyempitan (**stenosis**) akibat arterosclerosis tanpa kelainan tekanan darah. Pengobatan yang kini digunakan terdiri atas dua kelompok obat, yakni **vasodilator perifer** dan **zat-zat yang memperbaiki sifat rheologi darah**.

a. Vasodilator perifer *isoxsuprin*, *xantinol-nikotinat* dan *siklandelat*. Hingga kini belum ditemukan obat yang secara efektif dapat menyembuhkan atherosclerosis, yakni melarutkan dan menghilangkan atheroma di dinding-pembuluh. Oleh karena itu **vasodilator** yang berdaya mendilatasi pembuluh yang telah menyempit *akibat kejang* sering kali digunakan. Tetapi bila terdapat penyempitan *akibat atherosclerosis* vasodilator umumnya tidak efektif. Hal ini sebetulnya mudah dimengerti, karena arteriole yang sudah mengeras sukar diperlebar lagi. Bahkan tak jarang terjadi efek berlawanan, yakni pembuluh sehatlah (yang masih elastis) yang mengalami dilatasi, hingga pengaliran darah ke arteriole sempit justru berkurang. Peristiwa ini disebut **"steal effect"**.

b. Zat-zat rheologis : *buflomedil*, *pentoksifilin* dan *ekstrak Ginkgo biloba*

Obat-obat ini dapat memperbaiki sifat mengalirnya (*rheologi*) dan viskositas darah dengan berbagai jalan. Misalnya dengan **menghambat penggumpalan trombosit, mencegah pembekuan eritrosit** (akibat antara lain pemasukan kalsium) dan mempertahankan/memperbaiki kelenturannya. Berkat kelenturan ini, eritrosit pada keadaan normal berdaya **mengubah bentuknya** dan mampu memasuki kapiler terkecil dengan diameter 3-4 mikron, yakni lebih kurang separuh dari diameternya sendiri. Daya ini hilang pada eritrosit yang sudah hilang kelenturannya, hingga mikrosirkulasi di jaringan bersangkutan akan terhalang dengan efek hypoxia.

Zat-zat pengencer darah (*asetosal*, *antikoagulasi*) yang juga berkhasiat menghambat penggumpalan pelat darah atau berdaya melarutkan trombi yang sudah ada dan mencegah pembentukan trombi baru pada hakekatnya tidak digunakan pada gangguan-gangguan sirkulasi.

Penggolongan

Vasodilator dapat digolongkan secara kimiawi dan menurut titik-kerjanya, yaitu:

1. alfa-blockers: *prazosin*, *buflomedil* dan *kodergokrin*.

Zat-zat ini merintangi reseptor alfa-adrenergik dengan efek memperlemah daya vasokonstriksi noradrenalin terhadap arteriole, lihat selanjutnya Bab 35, Antihipertensiva.

2. beta-adrenergika: *isoxuprin*.

Zat ini menstimulasi reseptor beta-adrenergik di arteriole dengan efek vasodilatasi di bronchia dan otot, tetapi terutama di bagian yang tidak sakit.

3. Antagonis-Ca: *nifedipin* dan *nimodipin*, *flunarizin* dan *sinarizin*.

Antagonis-Ca memblokir pemasukan ion kalsium ekstraselular di sel otot jantung dan otot polos pembuluh, sehingga penyaluran rangsangan dan kontraksi dari otot-otot ini dikurangi. Akibatnya adalah a.l. vasodilatasi di arteriole (koroner dan sistemik), sehingga tekanan darah menurun. Dinding vena tidak dipengaruhi karena jauh kurang sensitif.

Ada dua kelompok yaitu zat-zat yang memblokir pemasukan ion kalsium dan zat-zat yang menghindari peningkatan kadar kalsium berlebihan yang disebut *penghambat overload kalsium* (mis. *flunarizin*).

Efek samping dari semua antagonis kalsium terdiri dari efek-efek perlebaran pembuluh yang tidak diinginkan, seperti sakit kepala, "flushes" dan pusing, terutama timbul pada senyawa dihidropiridin. Juga dapat timbul hipotensi, debar jantung ringan dan keluhan saluran cerna dan edema pergelangan kaki.

Penghambat pemasukan ion kalsium dapat dibagi berdasarkan struktur kimianya sebagai berikut.:

MONOGRAFI

1. Fenilalkilamin (verapamil); lihat Bab 35 Antihipertensiva
2. Benzothiazepin (diltiazem); lihat Bab 35 Antihipertensiva
3. Senyawa-senyawa dihidropiridin atau kelompok nifedipin (amlodipin, barnidipin, felodipin, isradipin, lasidipin, lerkandipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nitrendipin).

4. Derivat nikotinat: *nikotinilalkohol, xantinol- dan metilnikotinat.*

Asam nikotinat dan derivatnya terutama mendilatasi pembuluh kulit di muka, leher dan otot lengan, sedangkan penyaluran darah ke bagian bawah tubuh justru berkurang. Maka itu, zat ini kurang berguna terhadap gangguan sirkulasi di betis atau kaki (*claudicatio*), lebih efektif pada vasospasme di kulit (*S. Raynaud*).

5. Obat lainnya: *iloprost, pentoksifilin, ekstrak Ginkgo biloba dan siklandelat (Cyclospasmol).*

Efek samping

Semua vasodilator menimbulkan beberapa efek samping yang bertalian dengan vasodilatasi, yaitu:

- **turunnya tekanan darah** (*hipotensi*) dengan pusing dan nyeri kepala berdenyut-denyut. Efek hipotensif dari obat-obat hipertensi dapat diperkuat.
- **tachycardia reflektoris** (frekuensi jantung naik akibat aksi-balasan) dengan gejala debar-jantung (*palpitasi*), perasaan panas di muka (*flushing*) dan gatal-gatal.
- **gangguan lambung-usus**, seperti mual dan muntah-muntah. Guna mengurangi efek yang tak diinginkan ini vasodilator sebaiknya diminum pada waktu atau sesudah makan.

Kehamilan dan laktasi

Kebanyakan vasodilator perifer belum memiliki data mengenai keamanannya bagi janin, maka sebaiknya jangan digunakan oleh wanita hamil. Pengecualian adalah **isoxsuprin**, yang juga dapat diminum selama laktasi. Antagonis-kalsium dan derivat-nikotinat dapat mencapai air susu.

A. ZAT ZAT RHEOLOGIS

1. Buflomedil: *Loftyl*

Derivat pyrolidin ini berkhasiat **alfa-adrenolitik** (alfa-reseptorblocker), **menghambat agregasi trombosit** dan **memperbaiki kelenturan eritrosit** dengan efek vasodilatasi dan peningkatan sirkulasi darah perifer. Efektif pada *claudicatio* dengan memperbaiki jarak-jalan tanpa-nyeri, efeknya baru nyata setelah 2-4 minggu.

Efek sampingnya berupa umum; pada dosis terlampau tinggi dapat terjadi agitasi, rasa kantuk, malah konvulsi.

Dosis: oral 2 dd 150 mg selama minimal 12 minggu. Setengah dosis pada gangguan hati/ginjal dan bagi lansia.

2. Pentoxifylin: *Trental*

Derivat teofilin ini (1972) berkhasiat **vasodilatasi lemah, antitrombotis** dan **fibrinolitik**, juga **memperbaiki kelenturan eritrosit**. Mekanisme kerjanya diperkirakan berdasarkan penghambatan fosfodiesterase hingga kadar ATP (energi) dan fosforilasi protein membran dari eritrosit meningkat. Juga bersifat inotrop positif. Terutama digunakan pada *claudicatio*.

Resorpsinya dari usus hampir lengkap, tetapi mengalami FPE besar, BA-nya hanya 20%. PP-nya nihil, plasma- $t_{1/2}$ -nya kurang lebih 3,5 jam; ekskresinya berlangsung lewat kemih sebagai metabolit.

Dosis: oral 2-3 dd 400 mg d.c. selama 2-3 bulan.

3. Ekstrak Ginkgo biloba: *EGb 761, Tebokan, Tavonin, Brenax*

Pohon klenteng Jepang (Ginkgo biloba) adalah pohon prehistoris yang sudah hidup berjuta-juta tahun di Cina dan Jepang dan dianggap sebagai "fosil hidup". Namanya berdasarkan buahnya yang berwarna keperak-perakan (Jep. *gin* = perak, *ko* = buah). Daunnya yang berbentuk kipas terbelah (Lat *bi* = dua, *loba* = umbai) rontok di musim dingin..

Di Prancis (1974, *Tanakan*), Jerman (1977, *Tebonin forte*) dan Belanda (1998, *Tavonin*) EGb

sudah diregistrasi sebagai obat, sedangkan di negara-negara lain (masih) sebagai 'food supplement'. Kini tanaman ini dibudidayakan secara besar-besaran di AS dan Kanada. Ekstrak daunnya mengandung banyak zat, terutama **glikosida flavon** (*quercetin*, *kaempferol* dan *rutin*) dan **laktonterpen**(*gingkolida A, B, C, dan M, bilobalida*), juga mengandung *asam shikimic, protocatechuic, vanillic*, dan *p-hidroksibenzoat*.

Flavonoida meringankan keregasan (*fragilitas*) kapiler dan meningkatkan ambang keluarnya darah dari kapiler, sehingga kerusakan otak dihalangi. Flavon sebagai **antioksidans** juga berfungsi sebagai *perangkap dan netralisator radikal bebas oksigen(scavenger)* serta menghambat peroksidasi membran sel. Diperkirakan hal ini menghindarkan kerusakan dinding pembuluh dan terjadinya edema.

* **Gingkolida-B** menghambat dengan kuat **PAF** (*platelet-activating factor*) yang dihasilkan oleh banyak jaringan. PAF berkhasiat menstimulasi agregasi trombosit, broncho-konstriksi, vasodilatasi kulit, hipotensi dan pelepasan zat-zat-peradang (enzim dan oksidansi) dari fagosit. Terutama *gingkolida B* menghambat semua efek ini. Lagi pula zat-zat ini **meningkatkan kekuatan mengalirnya darah dan memperbaiki sirkulasi** dengan jalan peningkatan kelenturan eritrosit dan penurunan kecenderungan penggumpalan. Efeknya adalah **penurunan viskositas darah** di terutama arteri kecil dan sedang, juga di kapiler.

* **Bilobalida** menunjang efek *gingkolida* dengan memperbaiki daya tahan jaringan otak terhadap hipoxia dan meningkatkan aliran darah otak (*mikrosirkulasi*).

Resorpsi dari usus baik, BA dari *gingkolida A* 98%, dari B 79% dan dari *bilobalida* 72%. Ekskresinya terutama melalui urin secara utuh, masa paruhnya *gingkolida* 4-7 jam, dari *bilobalida* 3 jam.

Penggunaan. Khasiatnya tersebut telah dipastikan oleh banyak studi. Pada **claudicatio** EGb ternyata efektif pada 75% kasus, di mana jarak jalan maksimal (tanpa nyeri)

dapat diperbesar dengan nyata, terutama pada stadia permulaan penyakit. Sejak tahun 1980-an, EGb semakin banyak digunakan dengan efek baik di Eropa dan AS untuk terapi semua **gangguan sirkulasi otak** yang menyebabkan kemunduran fungsinya, seperti lemah ingatan dan menurunnya konsentrasi. Beberapa studi telah memberikan indikasi bahwa EGb mampu menghentikan progres dan memperbaiki sementara gejala *dementia Alzheimer*, lihat Bab 28 C, Obat-obat Alzheimer. Juga gejala pusing tujuh-keliling (*vertigo*), kuping berdengung (*tinnitus*), jari-jari kaki-tangan dingin, depresi dan perubahan suasana jiwa (*'mood'*) yang disertai perasaan gelisah.

Efek sampingnya ringan dan tak sering terjadi: gangguan lambung-usus, nyeri kepala dan reaksi alergi kulit. Akhir-akhir ini telah dilaporkan terjadinya perdarahan di bawah selaput otak (*subarachnoidal*) pada seorang pasien berusia 61 tahun yang telah menggunakan ekstrak ini untuk waktu yang panjang. Penyebabnya diperkirakan karena efek anti-PAF kuat dari *gingkolida-B*. Untuk penggunaannya **selama kehamilan dan laktasi** belum terdapat cukup data.

Interaksi. Berhubung efek antiagregasinya *gingko* dapat memperkuat efek asetosal dan antikoagulansia dengan terjadinya perdarahan. Telah dilaporkan koma pada pasien Alzheimer yang mengkombinasi *gingko* dengan antidepresivum trazodon.

Dosis: oral 3 dd 1 tablet a.c. tanpa dikunyah (= 40 mg EGB yang mengandung 9.6 mg glikosida flavon dan 2,4 mg laktonterpen) selama minimal 3 bulan. EGb 761 distandarisasi pada 24% glikosida flavon dan 6% laktonterpen (3,1% *gingkolida A, B* dan *C*, 2,9% *bilobalida*). **1 g ekstrak = 50 g daun kering**.

B. VASODILATOR PERIFER

4. Isoxsuprin: *Duvoidilan*

Derivat-fenoksi ini (1956) adalah adrenergik dengan kerja **antikolinergik**, juga berkhasiat **vasodilatasi** dan menurunkan viskositas darah dengan **memperbaiki kelenturan eritrosit**. Terutama bekerja terhadap

pembuluh otot di beberapa organ, termasuk uterus dan bekerja lebih ringan terhadap pembuluh kulit. Isoxsuprin mengurangi frekuensi dan intensitas kontraksi uterus (spontan atau akibat oxytocin). Digunakan pada **S. Raynaud** dan juga pada keguguran yang mengancam (*abortus imminens*) serta **nyeri haid dengan kejang-kejang**.

Resorpsinya dari usus baik, BA-nya hanya 3%, plasma- $t_{1/2}$ -nya kurang lebih 2 jam, ekskresinya terutama lewat kemih. Efek sampingnya jarang terjadi dan bersifat umum. Obat ini aman bagi wanita hamil dan menyusui.

Dosis: oral pada vasospasme perifer dan dysmenorroe 3-4 dd 10-20 mg (klorida) p.c., i.m. 3 dd 10 mg.

5. Kodergokrin: DH_3 , dihidroergotoksin, Hydergin

Campuran (1949) tiga derivat-dihidro dari *ergotoksin* (= *ergokornin* + *ergokristin* + *ergo-kriptin*) berdaya **memblok reseptor alfa-adrenolitik** dengan efek vasodilatasi, juga tidak bekerja oxytocic. Sifat-sifat ini berlawanan dengan zat induknya yang berkhasiat vasokonstriksi dan mengakibatkan kontraksi rahim.

Di samping itu, zat ini juga **menstimulasi neurotransmisi di otak** dengan mengaktifasi reseptor dopamin serta serotonin dan memperbaiki metabolisme sel-sel otak yang terganggu. Atas dasar ini, kodergokrin digunakan pada keadaan **dementia** dengan efek yang tak menentu. Juga digunakan pada **gangguan sirkulasi perifer** dan sebagai profilaksis pada pelbagai jenis sakit kepala, antara lain migrain. Pada P. Alzheimer tidak berguna. Lama kerjanya hanya singkat, sekitar 3 jam.

Resorpsinya dari usus 30% dengan FPE besar, hingga BA-nya hanya kurang lebih 10%. PP-nya 80%, plasma- $t_{1/2}$ -nya lebih kurang 2 jam. Ekskresinya terutama melalui empedu dan tinja dan hanya 2% lewat kemih secara utuh.

Efek sampingnya yang paling sering terjadi adalah hidung tersumbat, kadang kala mual dan muntah, kulit menjadi merah dan bradycardia.

Dosis: oral sebagai (mesilat) 3 dd 1,5 mg a.c., i.v. 1-2 dd 0,3 mg.

6. Iloprost: *Ilomedine, Ventavis*

Analogon ini dari **prostacyclin** (Pgl₂) berkhasiat **vasodilatasi** dan **fibrinolitik**, juga **menghambat agregasi trombosit** (1992). Mengurangi pelepasan radikal bebas oksigen. Mekanisme kerjanya belum begitu diketahui; terutama digunakan pada **penyakit Buerger**.

Pengikatannya pada protein 60%, plasma- $t_{1/2}$ -nya 30 menit. Ekskresinya sebagai metabolit tak aktif dan diekskresikan 80% melalui kemih dan 20% melalui empedu.

Efek sampingnya berupa *flushing*, nyeri kepala, juga gangguan lambung-usus dan gejala influenza dengan perasaan kacau, sedasi dan tachycardia. Juga nyeri dan menjadi merah di tempat infus. Tak boleh digunakan oleh wanita hamil dan yang menyusui.

Dosis: infus i.v (sebagai **trometamol**) 0,5 nanogram/kg/menit selama 30 menit untuk 2-3 hari pertama. Kemudian dinaikkan seperlunya.

C. ANTAGONIS KALSIMUM

7. Nifedipin: *Adalat/retard*

Derivat dihidropiridin ini (1975) termasuk kelompok **antagonis-kalsium** ('*calcium entry/channel blockers*') yang berdaya menghambat masuknya Ca ke dalam sel-sel otot-jantung dan sel-sel otot-polos dinding arteri. Oleh karena itu, kontraktilitas sel-sel tersebut dihambat dengan efek **vasodilatasi**. Banyak digunakan antara lain pada penyakit jantung **angina pectoris** dengan menghindarkan terjadinya kejang hingga penyaluran darah ke otot-jantung meningkat (lihat Bab 37, Obat-obat jantung). Juga pada **hipertensi** berkat daya vasodilatasi perifernya dan pada **Sindrom Raynaud** guna meniadakan kejang di jari-jari tangan. Lihat selanjutnya Bab 35, Antihipertensiva.

Dosis: pada S. Raynaud oral 2 dd 10-40 mg tablet retard.

* **Nimodipin** (*Nimotop*) adalah derivat **lipofil** dengan khasiat dan penggunaan yang sama (1985). Di samping indikasi di atas, zat ini digunakan pula **setelah pendarahan otak**

untuk mencegah keluhan ischemia akibat kejang pembuluh otak. Dianjurkan pula penggunaannya pada kelemahan fungsi otak (ingatan dan pikiran).

Pada suatu studi dengan 755 lansia (*Perugia Nimodipine Study Group, 1993*) telah dibuktikan efek baiknya terhadap daya belajar dan lemah ingatan. Cara kerjanya berdasarkan teori bahwa pada proses menua metabolisme kalsium terganggu dan tidak berlangsung normal lagi. Antagonis-Ca nimodipin berdaya menormalisasi pertukaran zat yang terganggu itu.

Dosis: oral 4-6 dd 60 mg.

8. Bensiklan: *Fludilat*

Derivat sikloheptan ini adalah **antagonis kalsium** pula dengan kerja selektif terhadap arteriole. Berkhasiat **memperbaiki kelenturan eritrosit** dan mikrosirkulasi, sehingga dianjurkan pada insufisiensi otak dan gangguan sirkulasi perifer. Pada *claudicatio* dilaporkan berguna untuk memperbesar jarak-jalan. Obat ini juga memiliki sifat **antitrombotis** dan **antiserotonin**.

Efek sampingnya berupa umum; pada overdose dapat timbul efek sentral, seperti gelisah, tremor, pusing, sukar tidur dan sebagainya.

Dosis: oral 3 dd 100 mg bila perlu sesudah seminggu dinaikkan sampai 600 mg sehari. I.v. 3-4 dd 50 mg.

9. Flunarizin: *Sibelium*

Derivat-sinarizin ini (1982) adalah **antagonis kalsium** khusus (*'calcium overload blocker'*), yakni menghindari peningkatan berlebihan kadar-Ca intraseluler selama adanya ischemia. Karena itu tak terjadi vaso-konstriksi akibat kejang dan hypoxia otak. Berkhasiat **memperbaiki kelenturan eritrosit** dan **sedatif** terhadap serambi organ keseimbangan (*vestibulum*). Pada dosis tinggi berkhasiat **antihistamin** dan **antiserotonin**.

Obat ini tidak aktif terhadap arteri jantung, juga tidak memengaruhi fungsi jantung serta tidak menurunkan daya-tahan pembuluh dan tekanan darah.

Penggunaannya adalah pada keadaan hipoxia di jaringan perifer, seperti **vertigo** (pusing tujuh keliling dengan nausea akibat

gangguan keseimbangan), yaitu untuk mengurangi hebatnya dan frekuensi serangan. Obat ini juga untuk **profilaksis migrain** bila obat-obat lain kurang efektif; efeknya baru nyata sesudah lebih kurang 3 bulan. Pada **epilepsi** digunakan sebagai obat tambahan bila terdapat resistensi untuk obat-obat lain. Efek penggunaannya pada **claudicatio** sering kali kurang memuaskan.

Resorpsinya dari usus hampir lengkap dan pesat berhubung sangat lipofil, tetapi mengalami FPE kuat. PP-nya 90% dengan plasma- $t_{1/2}$ -nya 18 hari. Afinitasnya besar sekali untuk membran sel, lemak dan otak. Ekskresinya berlangsung terutama sebagai metabolit inaktif lewat tinja.

Efek sampingnya yang paling sering terjadi adalah rasa letih dan kantuk, terutama selama minggu pertama. Adakalanya berat badan bertambah, mungkin berhubung **efek antiserotonin**. Tachycardia dan flushing tidak terjadi. Pada tahun-tahun terakhir mulai dilaporkan **depresi** dan **gejala ekstrapiramidal**, terutama pada lansia. Oleh karena itu, tidak dianjurkan untuk pasien Parkinson.

Dosis: vertigo dan gangguan sirkulasi perifer, oral malam hari 10 mg, orang tua 5 mg.

* **Sinarizin** (*Cinnipirine, Stugeron*) (1959) adalah zat-induk flunarizin dengan khasiat dan penggunaan yang lebih kurang sama, tetapi kerjanya lebih lemah, kecuali **sifat antihistaminiknya** lebih kuat pada dosis biasa. Lihat juga Bab 51, Antihistaminika.

Dosis: pada vertigo oral 1-3 dd 25-50 mg, pada gangguan sirkulasi perifer 3 dd 75 mg.

10. Asam nikotinat: *niacin, PP-factor, Niaspan*

Berlainan dengan **nikotinamida** (*vitamin B₃*), asam ini (1913) berdaya **vasodilatasi perifer**, terutama terhadap pembuluh tubuh di bagian atas. Dapat mengakibatkan *'steal effect'* ke bagian bawah tubuh. Kerja vasodilasinya hanya singkat, turunannya bekerja lebih lama. Pada dosis tinggi, nikotinat berkhasiat **menurunkan kolesterol** (LDL, VLDL) dan **trigliserida** darah (lihat Bab 36, Antilipemika), tetapi penggunaannya sebagai obat antilipemik dibatasi oleh efek samping-

nya. Adakalanya obat ini digunakan lokal dalam krem sebagai vasodilator kulit untuk memperbaiki efek obat-obat lain, misalnya dengan heparin (**Thrombophob*).

Efek sampingnya yang tidak enak adalah terutama *flushing* mendadak (muka merah dengan gatal-gatal) dan muntah. Pada dosis rendah efek ini lambat-laun lenyap dengan sendirinya, begitu pula gatal-gatal dan iritasi kulit. Pada dosis tinggi risiko gangguan fungsi hati dan kerusakannya meningkat. Penggunaannya oleh wanita hamil dan menyusui belum terdapat cukup data.

Dosis: oral 3 dd 50-150 mg p.c., hiperkolesterolemia sampai 3-6 g sehari.

* **Nikotinilalkohol** (*piridilkarbinol*, *Ronicol*) adalah *precursor* asam nikotinat dengan daya vasodilatasi lemah dan di dalam hati dioksidasi menjadi nikotinat. Mulai kerjanya lebih lambat, tetapi bertahan lebih lama.

Dikatakan efektif pada gangguan sirkulasi di otak dan otot tungkai. Praktis tidak menurunkan tekanan darah.

Dosis: gangguan sirkulasi oral 2 dd 150 mg (tablet timespan). Pada hiperlipidemia: berangsur-angsur dinaikkan sampai 3-4 dd 300 mg.

* **Ksantinolnikotinat** (*Complamin*) adalah senyawa kompleks dari asam nikotinat dengan basa kuat xantinol (1958), yang sebagai derivat teofilin berdaya **inotrop positif** lemah. Lagi pula berdaya **fibrinolitik** seperti semua derivat lainnya. *Dosis*: oral 2-3 dd 300-600 mg d.c. atau 2 dd 500 mg.

* **Metilnikotinat** adalah derivat yang khusus digunakan secara lokal sebagai vasodilator pada nyeri otot (krem 5%), sering kali dikombinasi dengan suatu analgetikum, misalnya metilsalisilat.

ANTIHIPERTENSIVA

TEKANAN DARAH (TD, TENSI)

Jantung sering kali diibaratkan suatu pompa yang menyalurkan cairan (darah) melalui pipa lentur (pembuluh) ke wadah (organ) dan kemudian kembali. Bila jantung menguncup (*kontraksi*), darah dengan pesat dipompa ke dalam pembuluh nadi besar (*aorta*) dengan tekanan agak tinggi. Dari sini darah dialirkan berangsur-angsur ke dalam arteri dan arteriole lainnya dengan tekanan semakin berkurang. Tekanan ini adalah perlu agar darah mencapai seluruh organ dan jaringan dan kemudian untuk bisa mengalir kembali ke jantung melalui vena. Lihat selanjutnya Bab 37, Sirkulasi Darah.

* **Pengukuran TD.** Tekanan darah terhadap dinding arteri dapat diukur dengan suatu alat pengukur khusus, yakni **manometer air raksa**; tensi yang diperoleh biasanya dinyatakan sebagai **mm Hg** (air raksa). **TD sistolis** adalah tekanan pada dinding arteriole sewaktu jantung menguncup (*sistole*) dan **TD diastolis** bila jantung sudah mengendur kembali (*diastole*). Jelaslah bahwa TD sistolis selalu lebih tinggi daripada TD diastolis dan dengan demikian tensi kita selalu bervariasi antara tinggi dan rendah sesuai dengan detak jantung.

* **Batas-batas tensi normal.** TD bervariasi sepanjang hari antara batas-batas tertentu dan yang terendah terjadi pada malam hari sewaktu tidur. Pagi hari setelah bangun tidur, TD berangsur-angsur naik dan biasanya mencapai puncaknya pada siang hari selama bertugas dengan banyak kemungkinan akan situasi penuh stres. Oleh karena itu, untuk menentukan dengan pasti adanya hipertensi

diperlukan minimal 3 pengukuran pada saat berlainan (berselang minimal 1 minggu). Pengulangan ini perlu untuk meniadakan faktor yang dapat meningkatkan tensi, seperti stres, emosi, rasa letih dan sebagainya.

Pada tahun 2003 dua Komisi Hipertensi di AS dan Eropa telah memberikan petunjuk bagi diagnosis dan terapi hipertensi, yang dalam garis besar diterima oleh WHO. Dalam saran ini dikemukakan beberapa perubahan terhadap pengertian hipertensi dibandingkan dengan kebijakan lama, antara lain mengenai nilai-nilai *TD tujuan*. Tensi dapat dibagi dalam beberapa stadia dengan nilai-nilainya tersendiri, lihat selanjutnya Tabel 35-1 untuk klasifikasi tekanan darah.

Bila juga terdapat suatu faktor risiko kardiovaskuler, seperti diabetes tipe-2, maka nilai TD tujuan diturunkan sampai <130/80 mmHg. TD juga meningkat sesuai usia akibat bertambahnya pengapuran/pengerasan pembuluh, sehingga sukar dikatakan dengan pasti kapan betul-betul terdapat hipertensi. Namun tidak jarang pada lansia di atas 65 tahun tanpa faktor risiko, TD sampai 150-160/80-90 mmHg masih dianggap akseptabel oleh sebagian dokter.

| Klasifikasi | Sistolis | Diastolis |
|-----------------------|----------|------------|
| | mm/Hg | mm/Hg |
| normal | <120 | dan <80 |
| normal tinggi | 130-139 | atau 85-89 |
| hipertensi tingkat I | 140-159 | atau 90-99 |
| hipertensi tingkat II | ≥160 | atau ≥100 |

Tabel 35-1: Klasifikasi tekanan darah orang dewasa.

Sesuai pedoman hipertensi terakhir dari Amerika istilah "normal tinggi" diganti dengan "prehipertensi" untuk menunjukkan bahwa tekanan darah demikian merupakan stadium awal dari hipertensi.

Ref.: Chobanian AV et al.; The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA, 2003;289:2560-72.

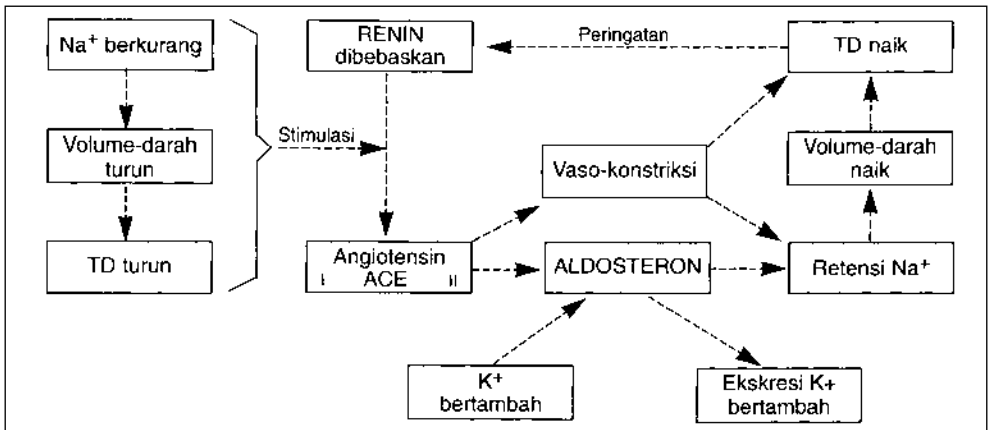
* **Faktor risiko PJP.** Hipertensi sebetulnya bukan penyakit, melainkan merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya penyakit jantung dan pembuluh (PJP), khususnya CVA (*cerebrovascular accident*, infark atau pendarahan di otak). Di samping hipertensi faktor-faktor risiko lain adalah *merokok*, kadar *kolesterol* dan *homosistein yang meningkat*, *kegemukan (overweight, BMI > 27)*, *jenis kelamin (pria, wanita sesudah menopause)*, *diabetes mellitus* serta *keturunan (bawaan)*.

TD diastolis dan sistolis. Tradisional TD diastolis umumnya dianggap lebih penting daripada TD sistolis sebagai faktor risiko PJP. Namun penelitian baru menunjukkan bahwa tensi sistolis sama pentingnya untuk meramalkan berbagai komplikasi hipertensi (stroke, PJP, gagal jantung). Bahkan pada orang di atas 50 tahun TD sistolis mungkin lebih penting dari pada TD diastolis. Terutama lansia dapat menderita hipertensi sistolis

tunggal yang sering kali sukar diturunkan dengan pengobatan.²⁸

* **Regulasi tekanan darah.** Ginjal memegang peranan utama pada pengaturan tingginya TD, yang berlangsung melalui suatu sistem khusus, yaitu **Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron**, disingkat **RAAS**. Dua jenis enzim memegang peranan pada daya kerja sistem ini, yaitu *renin* dan *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*. Kininase II, dipeptidylkarboksi-peptidase).

Bila volume darah yang mengalir melalui ginjal berkurang dan TD di glomeruli ginjal menurun, misalnya karena penyempitan arteri setempat, maka ginjal dapat membentuk dan melepaskan *enzim proteolitik renin* (Tiegerstedt dan Bergman, 1898). Dalam plasma renin menghidrolisis gliko-protein **angiotensinogen** (yang terbentuk di dalam hati dan merupakan substrat bagi renin) menjadi **angiotensin I (AT I)** suatu docapeptida. Zat ini diubah oleh enzim **ACE (Angiotensin Converting Enzyme)**, yang disintesis antara lain di paru-paru) menjadi zat aktif **angiotensin II**, suatu octapeptida, yang jauh lebih aktif. **AT II** ini antara lain berefek vasokonstriktif kuat dan menstimulasi sekresi **hormon aldosteron** oleh anak-ginjal dengan sifat retensi garam dan air. Akibatnya volume-darah dan TD naik lagi menjadi normal.



Gambar 35-1: Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)

Penghambat renin langsung adalah *aliskiren* yang digunakan sebagai obat antihipertensi.

Penghambat RAS (Sistem Renin-Angiotensin) yang digunakan dalam terapi, terdiri dari 3 tipe:

- penghambat ACE (kaptopril, 1999; enalapril): menghambat konversi dari Ang-I menjadi Ang-II
- perintang reseptor angiotensin (AT-II-reseptor-blockers atau antagonis AT-II)
- penghambat renin langsung (betablocker)

Di samping regulasi hormonal melalui RAAS, masih terdapat beberapa faktor fisiologi yang dapat memengaruhi TD, yakni:

- volume pukulan jantung.** Ini adalah jumlah darah yang pada setiap kontraksi dipompa keluar jantung. Semakin besar volume ini, semakin tinggi TD. Beberapa zat, misalnya **garam dapur** (NaCl) dapat mengikat air, sehingga volume darah total meningkat. Sebagai efeknya, tekanan atas dinding arteri meningkat pula dan jantung harus memompa lebih keras untuk menyalurkan volume darah yang bertambah. Hasilnya TD akan naik.
- kelenturan dinding arteri.** Pembuluh yang dindingnya sudah mengeras karena endapan kolesterol dan kapur (*atheroma*) mengakibatkan TD lebih tinggi dibandingkan dinding yang masih lentur.
- pelepasan neurohormon** adrenalin dan noradrenalin, yang antara lain berkhasiat menciutkan arteri perifer hingga TD naik. Keadaan ini terutama terjadi pada waktu emosi hebat (gelisah, takut, marah dan sebagainya) atau selama olahraga bertenaga, sistem saraf adrenergik terangsang dan melepaskan neurohormon tersebut (lihat Bab 31, Adrenergika). Peningkatan noradrenalin juga dapat disebabkan oleh situasi **stres** dan **merokok**.

Hipertensi

Hipertensi adalah suatu kelainan, suatu gejala dari gangguan pada mekanisme regulasi TD yang diuraikan di atas dan merupa-

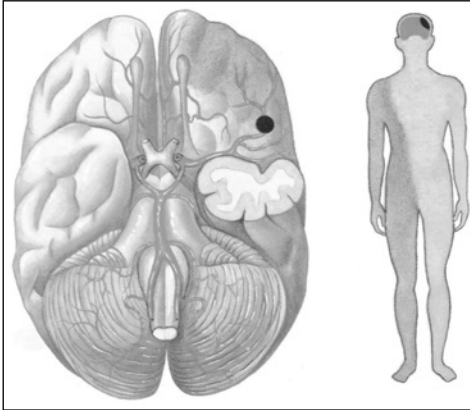
kan faktor risiko yang sangat umum bagi penyakit jantung dan pembuluh. Diperkirakan bahwa ± 25% dari penduduk dunia menderita gangguan ini. Di samping perubahan pola hidup penanganannya terdiri dari pengobatan, sering kali seumur hidup, untuk menurunkan tekanan darah dengan tujuan menghindari komplikasi yang dapat timbul. Ref.: Kearny PM et al.; Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*.2005;365:217-23.

Penyebabnya hanya lebih kurang 10% dari semua kasus yang diketahui, antara lain akibat *penyakit ginjal* dan *penciutan aorta/arteri ginjal*, juga akibat *tumor* di anak-ginjal dengan efek overproduksi hormon-hormon tertentu yang berkhasiat meningkatkan TD (*feochromocytoma*). Dalam kebanyakan kasus penyebabnya tidak diketahui dan bentuk umum ini disebut **hipertensi esensial**. Faktor *keturunan* berperan penting pada timbulnya jenis hipertensi ini.

Risiko hipertensi yang tidak diobati besar sekali dan dapat menyebabkan kerusakan pada a.l. jantung, otak dan mata. TD yang terlampau tinggi menyebabkan jantung memompa lebih keras, yang akhirnya dapat mengakibatkan gagal jantung (*decompensatio*) dengan rasa sesak dan udem di kaki. Pembuluh juga akan lebih mengeras untuk menahan TD yang meningkat. Pada umumnya risiko terpenting adalah **serangan otak** (*stroke, beroerte*, dengan kelumpuhan separo tubuh) akibat pecahnya suatu kapiler dan mungkin juga **infark jantung**. Begitu pula **cacat pada ginjal dan pembuluh mata**, yang dapat mengakibatkan kemunduran penglihatan. Komplikasi otak dan jantung tersebut sering kali bersifat fatal, misalnya di negara-negara Barat 30% lebih dari seluruh kematian disebabkan oleh hipertensi!

Gejala stroke

- kelemahan mendadak atau hilang rasa dari muka, tangan dan kaki, biasanya satu sisi dari tubuh;
- bicara tidak jelas atau sama sekali tidak bisa bicara;



Gambar 35-1a: Obstruksi penyaluran darah ke sebagian dari otak akibat stroke biasanya memengaruhi fungsi dari satu bagian spesifik dari tubuh. Sumber: Home Health Fact File, Heart, Blood & Respiratory System.

- penglihatan kabur;
- pusing, hilang keseimbangan atau terjatuh;
- mendadak sakit kepala hebat.

Faktor peningkatan TD

Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan TD secara reversibel, antara lain:

- garam.** Ion natrium mengakibatkan retensi air, sehingga volume darah bertambah dan menyebabkan daya tahan pembuluh meningkat. Juga memperkuat efek vasokonstriksi noradrenalin. Secara statistik ternyata bahwa pada kelompok penduduk yang mengonsumsi terlalu banyak garam terdapat lebih banyak hipertensi daripada orang-orang yang memakan hanya sedikit garam.
- merokok.** *Nikotin* dalam rokok berefek vasokonstriktif dan meningkatkan TD. Merokok memperkuat efek buruk dari hipertensi terhadap sistem pembuluh.
- pil antihamil** mengandung hormon wanita *estrogen*, yang juga bersifat retensi garam dan air. Wanita yang peka sebaiknya menerapkan suatu cara pembatasan kelahiran lain.
- stres** (ketegangan emosional) dapat meningkatkan TD untuk sementara akibat melepaskan adrenalin dan noradrenalin (*hormon stress*), yang bersifat vasokonstriktif. TD meningkat pula pada waktu ketegangan fisik (pengeluaran tenaga, olahraga). Bila stres hilang, TD menurun lagi.
- drop** (*liquorice*), sejenis gula-gula yang dibuat dari *Succus liquiritiae* mengandung asam glizirinat dengan khasiat retensi air pula, yang dapat meningkatkan TD bila dimakan dalam jumlah besar.
- hormon pria dan kortikosteroida** juga berkhasiat retensi air. Setelah penggunaan hormon ini dihentikan pada umumnya TD menurun dan menjadi normal kembali.
- kehamilan.** Yang terkenal adalah kenaikan TD yang dapat terjadi *selama kehamilan*. Mekanisme hipertensi ini serupa dengan proses di ginjal; bila uterus diregangkan terlampaui banyak (oleh janin) dan menerima kurang darah, maka dilepaskannya zat-zat yang meningkatkan TD.

Gejala hipertensi

Hipertensi tidak memberikan gejala khas, baru setelah beberapa tahun adakalanya pasien merasakan nyeri kepala pada pagi hari sebelum bangun tidur dan rasa nyeri ini biasanya hilang setelah bangun.

Hipertensi hanya dapat dikenali dengan pengukuran tensi dan ada kalanya melalui pemeriksaan tambahan terhadap ginjal dan pembuluh.

Pencegahan

Walaupun faktor **keturunan** memegang peranan penting, namun **cara dan pola hidup** sangat esensial dalam pencegahan hipertensi. Misalnya, makan berlebihan dengan terlalu banyak lemak serta garam (dan gula), terlampaui sedikit gerak badan dan merokok, dapat mendorong terjadinya hipertensi. Lihat 'Tindakan-tindakan umum'.

* **Kontrol teratur.** Mengingat hipertensi sering kali tidak memberikan gejala dan

hebatnya risiko untuk jangka panjang (bila tidak ditangani), maka perlu sekali untuk mengenali penyakit “tersembunyi” ini sedini mungkin.

Oleh karena itu dianjurkan **pengontrolan TD berkala**, misalnya setiap 1 atau 2 tahun sekali, terlebih-lebih pula bagi mereka di atas usia 45 tahun atau yang memiliki orang tua atau saudara yang menderita hipertensi.

Dari data klinis ternyata bahwa terapi penurunan TD dapat mengurangi insidensi stroke dengan 35-40%; infark jantung dengan 20-25%; gagal jantung dengan >50%.²⁶

Tindakan umum

Penderita TD tinggi tanpa adanya sebab-sebab organik yang jelas dapat menerapkan sendiri sejumlah aturan hidup untuk menurunkan tensinya. Pola hidup yang baik juga meningkatkan efektivitas obat-obat antihipertensi dan mengurangi risiko PJP.

a. **Menguruskan badan** (*Horvath et al. 2008*)³⁴. Berat badan berlebihan (kegemukan) menyebabkan bertambahnya volume darah dan perluasan sistem sirkulasi. Bila bobot ekstra dihilangkan TD dapat turun kurang lebih 0,7/0,5 mm Hg setiap kg penurunan. Dianjurkan BMI antara 18,5-24,9 kg/m².

b. **Mengurangi garam dalam diet** (*Cham-pagne, 2006*)³⁵ dahulu dianggap sebagai tindakan umum terpenting berdasarkan perkiraan berikut. Bila kadar Na di filtrat glomeruli rendah, maka lebih banyak air akan dikeluarkan untuk menormalisasi kadar garam dalam darah. Akibat pengeluaran ekstra air tersebut, TD akan turun. Tetapi dalam praktik ternyata mengurangi konsumsi garam sulit sekali direalisasikan. Setiap hari umumnya kita makan lebih dari 10 g garam dan lebih dari separuhnya terdapat dalam berbagai makanan (ikan asin, sayur, daging, snack dan sebagainya). Pengurangan setiap gram garam sehari dapat berefek penurunan tensi 1 mm Hg. Oleh karena itu untuk mencapai penurunan TD yang nyata, konsumsi garam harus dibatasi sampai < 6 g sehari, walaupun pelaksanaannya sulit sekali.

c. **Membatasi kolesterol** bermanfaat untuk membatasi risiko *atherosclerosis*, lihat Bab 36, Antilipemika, antara lain dengan mengurangi/menghindari asupan lemak jenuh (saturated dan total fat). Konsumsi **serat-serat nabati** justru hendaknya diperbanyak, karena terbukti bahwa serat dalam makanan dapat membantu menurunkan TD. Diketahui pula bahwa orang-orang **vegetarir**, yakni yang pantang daging dan makan banyak sayur dan buah-buahan (mengandung banyak serat), rata-rata memiliki tensi yang lebih rendah daripada orang ‘biasa’.

d. **Berhenti merokok**. Tembakau mengandung **nikotin** yang memperkuat kerja jantung dan menciutkan arteri kecil hingga sirkulasi darah berkurang dan TD meningkat. Lagi pula **karbonmonoksida (CO)** dalam asap mengikat hemoglobin lebih cepat dan lebih kuat daripada oksigen, hingga penyerapan O₂ di paru-paru sangat dikurangi. Selain itu **ter** dalam asap bersifat *karsinogen* dan pada jangka panjang dapat merusak dinding pembuluh dengan efek *atherosclerosis*.

Berhubung banyaknya efek buruk, semua tindakan ini jauh lebih penting daripada tindakan-tindakan yang berikut.

e. **Membatasi minum kopi** sampai maksimal 3 cangkir sehari. Kofein dalam kopi berkhasiat menciutkan pembuluh yang secara akut dapat meningkatkan TD dengan terjadinya gangguan ritme (sementara). **Kopi tubruk** ternyata dapat meningkatkan kolesterol darah akibat kandungan lemak jenuhnya. Kopi ekstrak/larut tanpa lemak tidak memperlihatkan efek buruk ini. Minum lebih dari 5 cangkir sehari meningkatkan risiko infark sampai 70%, terutama pada wanita dengan angina pectoris atau hipertensi. Pada jangka lama minum terlalu banyak kopi juga mengakibatkan meningkatnya LDL.

f. **Membatasi minum alkohol** sampai 2-3 konsumsi (bir, anggur) sehari. Alkohol memiliki banyak khasiat, antara lain *vasodilatasi*, *peningkatan HDL-kolesterol*, *fibrinolitik* dan *mengurangi kecondongan beku darah*. Tetapi minum lebih dari 40 g

sehari untuk jangka waktu panjang dapat meningkatkan tensi diastolis sampai 0,5 mm per 10 g alkohol. Lihat juga Bab 36, Faktor-faktor baik atherosclerosis.

Menurut penelitian anggur merah yang tidak beralkohol dapat menurunkan tekanan darah lebih baik daripada anggur merah biasa. Disarankan bahwa tiap hari minum *dealcoholized red wine* bermanfaat untuk menghindari hipertensi (*Circulation Research on September 6, 2012*).

- g. **Cukup istirahat dan tidur** adalah penting, karena selama periode ini TD menurun. Juga **mengurangi stres dan latihan relaksasi mental** (*yoga, meditasi transendental, chi kung, biofeedback* *) ternyata berguna sekali untuk menurunkan TD.
- h. **Gerak badan** yang cukup bertenaga. Walaupun TD meningkat pada waktu mengeluarkan tenaga akut, namun olahraga secara teratur dapat menurunkan TD yang tinggi, karena saraf parasimpatik (dengan efek vasodilasinya, lihat Seksi VI) akan relatif lebih aktif daripada sistem simpatik dengan kerja vasokonstriksinya. Telah dibuktikan bahwa **jalan (agak cepat) setiap hari** (minimal 3x seminggu) selama sekurang-kurangnya ½ jam cukup untuk memberikan hasil baik.

Pengobatan dan pilihan obat

Penanganan dasar hipertensi terdiri dari *penanggulangan overweight* (bila ada) dengan *diet, pembatasan garam* serta *peningkatan aktivitas fisik*. Selain tindakan umum ini, pada hipertensi lebih berat perlu digunakan obat-obat hipertensi untuk menormalisasikan TD.

* **Pengobatan** pada instansi pertama ditujukan pada penurunan TD, tetapi tujuan akhir adalah untuk menghindari *komplikasi lambat*, memperbaiki kualitas dan memperpanjang hidup. Hal ini dapat dicapai dengan **prevensi efek buruk jangka panjang**, seperti infark

otak (*stroke*), gangguan aterosklerotik dan hipertrofi jantung, yang akhirnya dapat menimbulkan aritmia dan dekompensasi.

Pengobatan dengan antihipertensiva harus selalu **dimulai dengan dosis rendah** agar TD jangan menurun terlampau drastis dengan mendadak. Kemudian setiap 1-2 minggu dosis **berangsur-angsur dinaikkan** sampai tercapai efek yang diinginkan (metode, *start low, go slow*). Begitu pula penghentian terapi harus secara berangsur pula, lihat *Efek samping*.

Antihipertensiva hanya menghilangkan gejala TD tinggi dan tidak penyebabnya. Oleh karena itu obat pada hakikatnya harus diminum seumur hidup, tetapi setelah beberapa waktu pada umumnya dapat diturunkan (dosis pemeliharaan).

* **Pilihan obat.** Hal ini merupakan suatu masalah yang kompleks bagi sebagian penderita dengan terdapatnya beberapa faktor yang menentukan pilihan tersebut, misalnya penyakit yang juga dideritanya misalnya diabetes, efek samping dan harga obat. Bagi penderita dengan tekanan darah tidak terlalu parah (90-140) tanpa komplikasi lain dan yang tidak responsif terhadap tindakan nonfarmakologis seperti tersebut di atas, dianjurkan sebagai pilihan pertama adalah diuretika (Chobanian et al., 2003)³⁶ atau kombinasi dari suatu diuretikum dan salah satu obat anti-hipertensi bagi penderita dengan tekanan darah lebih tinggi (100-160). Juga dosis merupakan faktor dalam pemilihan obat.

Faktor lain adalah gangguan lain yang diderita pasien, misalnya BPH untuk ini dapat dipilih suatu alfa-blokker yang efektif bagi kedua jenis penyakit. Contoh lain adalah penderita migrain yang dapat memanfaatkan efek dari suatu beta-blokker yang dapat menghindari serangan migrain.

Amjuran tersebut adalah untuk pengobatan hipertensi jangka waktu panjang dan

* *Bio-feedback* adalah suatu cara modern untuk mengendalikan proses-proses tak-sadar (otonom) dalam tubuh. Pasien dihubungkan melalui elektrode dengan alat-alat ukur yang memperlihatkan berbagai fungsi tubuh, antara lain aktivitas otak, ritme jantung dan tekanan darah. Melalui konsentrasi dan latihan, fungsi-fungsi ini dapat dipengaruhi.

bukannya bagi penderita hipertensi sangat parah yang mengancam jiwa, misalnya *hipertensi ensefalopati*.

WHO²⁸ menganjurkan lima jenis obat dengan daya hipotensif dan efektivitas kurang lebih sama, yaitu *diuretika tiazida, beta-blocker, antagonis-Ca, ACE-inhibitor dan ATII-reseptorblocker*. Efek melindungi dari semua obat ini terletak pada efek penurunan TD dan tidak pada sifat-sifat lain dari obat-obat tersebut. Oleh karena itu pilihan (jenis) obat terutama tergantung dari penyakit-penyakit tambahan yang sering kali menyertai hipertensi. Beberapa contoh lain tertera dalam tabel berikut ini.

Terapi kombinasi kini dianggap sangat penting dan ternyata efektif, karena dengan dosis masing-masing obat yang lebih rendah juga efek sampingnya berkurang. Lagi pula *kesediaan terapi* ditingkatkan misalnya bila suatu sediaan mengandung kombinasi dari 2 atau 3 obat yang hanya harus diminum satu kali seharinya. Dianjurkan untuk langsung dimulai dengan kombinasi dua obat pada penderita dengan TD lebih tinggi dari nilai/tujuan 140/90 mmHg.

* **Hipertensi tunggal.** Kini banyak ahli berpendapat bahwa **diuretika** atau **beta-blocker**, atau kombinasinya, merupakan **pilihan pertama**. Dari banyak studi ternyata bahwa pada jangka panjang kedua kelompok obat ini dapat menurunkan angka penyakit

(*morbidity*) dan angka kematian (*mortality*). Pilihan kedua adalah ACE-inhibitors.

* **Hipertensi dengan diabetes.** Kombinasi di atas memiliki kendala karena dapat mencetuskan *resistensi insulin*, lihat Bab 47, Insulin. Dalam hal ini sebaiknya digunakan suatu **penghambat-ACE** atau **suatu β -blocker selektif**. Hanya bila terdapat kontraindikasi, dianjurkan obat-obat lain seperti **alfa-blockers** dan **antagonis-Ca long-acting**.

* **Krisis hipertensi** bercirikan kenaikan tensi mendadak dengan gejala *encefalopati* akut (sakit kepala hebat, gangguan kesadaran, serangan epilepsi). Pengobatan sebaiknya dilakukan dengan injeksi intravena, antara lain nifedipin, enalapril, labetalol, fentolamin (alfa-blocker) dan ketanserin (*Ketensin*), suatu antagonis-serotonin dari reseptor-5HT₂.

Penggolongan

Obat-obat yang dewasa ini digunakan untuk terapi hipertensi dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yang berturut-turut akan dibicarakan lebih mendetail di bawah ini.

1. Diuretika
2. Alfa-reseptor blocker
3. Beta-reseptor blocker
4. Obat-obat SSP
5. Antagonis kalsium
6. Penghambat ACE
7. Vasodilator
8. AT-II-reseptor blocker (antagonis-ATII)

Bila hipertensi disertai

- diabetes tipe-2
- gagal-jantung
- angina pectoris
- retinopati diabetes
- setelah infark jantung
- lansia dg TD sistolis tinggi

Kombinasi obat yg dianjurkan :

- diuretikum tiazida + beta-blocker, ACE-inhibitor atau ATII-reseptor-blocker
- antagonis-Ca (dihidropiridin) + beta-blocker, ACE-inhibitor atau ATII-reseptor-blocker

obat yang dianjurkan

- : ACE-inhibitor + beta-blocker
- : diuretika, beta-blockers atau ACE- inhibitors;
- : beta-blockers atau antagonis-Ca
- : ACE-inhibitors atau ATII-reseptor-blockers
- : beta-blockers atau ACE-inhibitors
- : terapi standar sama, tetapi dengan dosis awal lebih rendah (menghindari efek samping)

Tabel 35-2: Pilihan obat hipertensi pada penderita dengan gangguan lain dan beberapa kombinasi yang dianjurkan.²⁷

Mekanisme kerja

Obat hipertensi berbagai macam dan cara kerjanya dapat dibagi dalam beberapa jenis, yaitu:

- * meningkatkan pengeluaran air dari tubuh: *diuretika*
- * memperlambat kerja jantung: *beta-blocker*
- * memperlebar pembuluh: *vasodilator langsung* (di/hidralazin, minoksidil), *antagonis kalsium*, *penghambat ACE* dan *AT II-reseptor blocker*
- * menstimulasi SSP: *agonis alfa-2 sentral* seperti klonidin dan moksonidin, metildopa, guanfasin dan reserpin
- * mengurangi pengaruh SSO terhadap jantung dan pembuluh, yakni
 - *alfa-1-blockers*: derivat quinazolin (prazosin, doksazosin, alfuzosin, tamsulosin), ketanserin (*Ketansin*);
 - *alfa-1 dan alfa-2-blocker*: fentolamin;
 - *beta-blocker*: propranolol, atenolol, metoprolol, pindolol, bisoprolol, timolol
 - *alfa/beta-blockers*: labetalol dan karvedilol.

Efek samping

Umum. Praktis semua antihipertensiva menimbulkan efek samping umum, seperti *hidung mampat* (akibat vasodilatasi mukosa) dan *mulut kering*, *bradycardia* (kecuali vasodilator langsung: justru tachycardia), *rasa letih dan lesu*, *gangguan penglihatan* dan *lambung-usus* (mual, diare), adakalanya *impotensi* (terutama obat-obat sentral). Efek-efek samping ini sering kali bersifat sementara dan akan hilang dalam waktu 1-2 minggu. Dapat dikurangi atau dihindari dengan peningkatan dosis secara lambat laun, artinya dimulai dengan dosis rendah yang berangsur-angsur dinaikkan. Dengan demikian penurunan TD mendadak dapat dihindari. Begitu pula obat sebaiknya **diminum setelah makan** agar kadar obat dalam plasma jangan mendadak mencapai puncak tinggi (dengan akibat hipotensi kuat). Penghentian terapi pun tidak boleh secara mendadak, melainkan berangsur-angsur untuk mencegah bahaya meningkatnya TD dengan kuat (*rebound effect*).

Khusus. Lebih serius adalah sejumlah besar efek samping khusus, antara lain:

- **hipotensi ortostatik (OH)**, yakni turunnya TD lebih kuat bila tubuh tegak (= *ortho*, Lat.) daripada dalam keadaan berbaring. Prevalensinya pada lansia berkisar antara 5 sampai 60% (*Drugs Aging, 2005;22:55-68*). Dapat juga terjadi pada penggunaan terutama simpatolitika, antidepresiva trisiklik, penghambat MAO, antipsikotika, obat anti-Parkinson dan obat kardiovaskular (nitrat, antihipertensiva).
- **depresi**, terutama pada obat yang bekerja sentral, khususnya *reserpin* dan *metildopa*, juga pada *beta-blocker* yang bersifat lipofil, antara lain propranolol, alprenolol dan metoprolol.
- **retensi garam dan air**, dengan bertambahnya berat badan atau terjadinya udem, antara lain *antagonis-Ca*, *reserpin*, *metildopa* dan *hidralazin*. Efek samping ini dapat diatasi dengan kombinasi bersama suatu diuretikum.
- **penurunan ratio HDL: LDL**. Sejumlah obat memengaruhi metabolisme lipida secara buruk, yaitu menurunkan kadar kolesterol-HDL plasma yang dianggap sebagai *faktor-pelindung* terhadap penyakit jantung-pembuluh (PJP). Atau juga meningkatkan kolesterol-LDL yang dianggap sebagai *faktor risiko bagi PJP*. Sifat ini telah dipastikan pada *diuretika* (kelompok thiazida dan klortalidon) dan pada *beta-blocker*, khususnya obat-obat yang tak kardioselektif atau tak memiliki ISA. Lihat di bawah dan juga Bab 36, Antilipemika.

1. DIURETIKA

Diuretika meningkatkan pengeluaran garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan TD menurun. Di samping itu diperkirakan berpengaruh langsung terhadap dinding pembuluh, yaitu penurunan kadar-Na membuat dinding lebih kebal terhadap nora-drenalin, hingga daya tahannya berkurang. Efek hipotensifnya relatif ringan dan tidak meningkat dengan memperbesar dosis (sebagaimana halnya dengan reserpin).

Diuretika **thiazida** dianggap sebagai obat hipertensi **pilihan utama** dan seyogyanya digunakan sebagai terapi awal bagi kebanyakan penderita TD tinggi. Diberikan sebagai obat tunggal atau dikombinasi dengan antihipertensiva golongan lain, yang dinaikkan efektivitasnya. Yang terutama digunakan adalah obat-obat long-acting karena sebagai single-dose pentakarannya praktis, sehingga meningkatkan kesetiaan pasien pada obat (*drug compliance*). Khusus digunakan **hidroklorothiazida** (HCT) yang sering kali dikombinasi dengan diuretika penghemat kalium (spironolakton, amilorida, triamteren). Lihat selanjutnya Bab 33, Diuretika.

2. ALFA-BLOCKER

Obat-obat ini merintang reseptor-alfa adrenerg yang terdapat di otot polos pembuluh (dinding), khususnya di pembuluh kulit dan mukosa. Dapat dibedakan 2 jenis reseptor: α_1 dan α_2 , yang berada *post-synaptis*, α_2 juga *pre-synaptis*. Bila reseptor tersebut diduduki (aktivasi) oleh (nor)adrenalin, otot polos akan menciut. Alfa-blocker “melawan” vasokonstriksi akibat aktivasi tersebut dan dapat dibagi dalam 3 kelompok, yaitu:

- a. alfa-blocker **tak-selektif**: *fentolamin* (*Regitine*), yang hanya digunakan i.v. pada krisis hipertensi tertentu, pada dekompen-sasi tertentu sesudah infark jantung dan pada tumor tertentu sumsum, anak-ginjal;
- b. alfa-1-blocker **selektif**: memblok hanya reseptor- α_1 -adrenerg secara selektif, antara lain *prazosin*, *doksazosin*, *terazosin*, *alfuzosin* dan *tamsulosin*. *Labetalol* dan *karvedilol* memblok terutama reseptor- β_1 dan - β_2 (lihat nr 1, Beta-blocker)
- c. alfa-2-blocker **selektif**: *yohimbine* (lihat Bab 31 C. Adrenolitika)

Penggunaan alfa-1-blocker semula digunakan hanya untuk pengobatan hipertensi berdasarkan blokade reseptor- α dan vasodilatasi semua pembuluh perifer dengan akibat menurunnya TD. Pada zat-zat tak-selektif penurunan TD disertai *refleks tachycardia*. Wa-

laupun bukan merupakan pilihan pertama *prazosin* dan *doksazosin* banyak digunakan untuk hipertensi ringan sampai sedang, bila diuretika dan β -blocker kurang efektif. Kombinasi dengan kedua jenis obat ini menghasilkan efek aditif.

Sejak awal tahun 1990-an alfa-blocker juga digunakan pada **hiperplasi prostat tak-ganas** (*Benign Prostatic Hyperplasia, BPH*). Terutama obat-obat yang memblok reseptor alfa-1 secara lebih selektif digunakan untuk ini, yakni *alfuzosin*, *terazosin* dan *tamsulosin*. Dengan mengendurikan ketegangan di dinding saluran kemih, keluhan BPH dapat dikurangi, lihat Bab 31 C, Adrenolitika.

Efek samping. Semua alfa-1-blocker memberikan efek samping yang sama, yakni **hipotensi ortostatik** (*reaksi, first dose*'), yang terjadi khusus pada permulaan terapi dan setelah peningkatan dosis. Efek samping ini dapat dihindari bila dimulai dengan dosis rendah dan berangsur-angsur menaikannya, juga dengan minum dosis pertama sebelum tidur. Efek lain yang dapat terjadi berupa perasaan pusing, nyeri kepala, hidung mampat, pilek, gangguan tidur, edema, debar jantung, perasaan lemah dan gangguan potensi.

Kombinasi dengan β -blocker dan antagonis-Ca meningkatkan risiko hipotensi, sedangkan kombinasi dengan diuretika dan penghambat ACE lebih sering menimbulkan rasa pusing.

Kehamilan dan laktasi Mengenai penggunaan obat-obat ini oleh wanita hamil dan yang menyusui belum tersedia cukup data.

MONOGRAFI

2a. Prazosin: *Minipress*

Derivat chinazolin-piperazinil ini (1974) berefek hipotensif kuat berdasarkan vasodilatasi arteri melalui blokade reseptor-alfa-1 secara selektif. Efek hipotensifnya dimulai setelah 2-3 hari. Juga digunakan pada **dekom-pensasi jantung** atas dasar vasodilatasi vena dan pengurangan *preload darah*, terutama bila diuretika dan digoksin kurang efektif. Penggunaan lainnya adalah pada **S. Raynaud** dan pembesaran **prostat** (BPH) untuk sementara memperbaiki aliran urin bila belum waktunya untuk pembedahan.

Resorpsinya dari usus sampai 80%, PP-nya tinggi (97%) dan $t_{1/2}$ 2-3 jam, tetapi daya kerjanya lebih panjang, sampai 12 jam. Ekskresi terutama melalui empedu dan feces sebagai metabolit dan $\pm 10\%$ secara utuh lewat urin.

Efek samping terpenting adalah **hipotensi ortostatik** akut, terlebih-lebih bila disertai terapi dengan β -blocker dan antagonis-Ca. Juga **efek sentral** (rasa kantuk, halusinasi, depresi), gangguan lambung-usus, reaksi kulit (gatal-gatal, ruam, kesemutan), gangguan seksual, edema, tachycardia dan mulut kering. Kolesterol-HDL sedikit dinaikkan, sedangkan LDL dan trigliserida diturunkan, sehingga **ratio HDL:LDL** diperbesar sampai 30%. Kadar lipida total hanya menurun sampai 3-5%. Pada penggunaan lama dapat terjadi *toleransi* (bandingkan dengan hidralazin), mungkin karena terjadinya vasokonstriksi akibat stimulasi SS simpatik atau RAAS, yang meniadakan efek vasodilatasi.

Dosis. Hipertensi: oral permulaan 0,25-0,5 mg malam hari, dengan berangsur-angsur dinaikkan sampai 2-3 dd 0,5-2 mg, maksimal 3 dd 6 mg. *Dekompensasi:* 2-4 dd 0,5 mg, maksimal 20 mg sehari.

S. Raynaud dan *BPH:* dosis pertama 0,5 mg malam hari, lalu 2 dd sehari 0,5 mg selama 3-7 hari, pemeliharaan 2 dd 1-2 mg.

* **Doksazosin** (*Cardura*) adalah derivat *long-acting* (1987) $t_{1/2}$ 9-12 jam dengan khasiat sama, tetapi lebih jarang mengakibatkan hipotensi ortostatik berbahaya. Khusus digunakan pada hipertensi dan BPH. Tetapi untuk BPH lebih disukai generasi kedua dari alfa-1-blockers, yakni *alfuzosin* dan *tamsulosin* karena efek sampingnya yang lebih ringan.

Dosis: permulaan oral malam hari 1 mg (mesilat) selama 1-2 minggu, bila perlu dinaikkan sampai 1 dd 2-8 mg.

* **Terazosin** (*Hytrin*) adalah juga derivat *long-acting* (1987) dengan $t_{1/2}$ 8-13 jam, yang juga digunakan pada BPH dan hipertensi. Khasiat antihipertensifnya tidak sekuat prazosin. Perbaikan gejala BPH baru tampak setelah lebih kurang 2 minggu.

Resorpsinya dari usus $\pm 90\%$, PP-nya lebih dari 90% dan dalam hati dirombak menjadi

beberapa metabolit, antara lain turunan piperazin aktif. Ekskresi melalui urin dan feces.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah perasaan pusing, nyeri kepala dan impotensi.

Dosis: *BPH* oral selama 3 hari 1 mg malam hari, lalu selama 11 hari 1 dd 2 mg, pemeliharaan 1 dd 5-10 mg. *Hipertensi:* malam hari 1 mg selama 1 minggu, lalu 1 dd 2 mg.

2b. Alfuzosin: *Xatral XL*

Derivat furamida ini (1990) juga khusus digunakan sebagai obat BPH dengan efek samping lebih ringan.

Dosis: 1dd 10 mg tablet sustained release; dosis pertama harus diminum malam hari.

* **Tamsulosin** (*Omnicep, Harnal*) adalah derivat sulfonamida *long-acting*, $t_{1/2}$ ± 12 jam (1995) yang khusus disalurkan sebagai obat BPH dengan mekanisme pengenduran otot-otot licin di prostat dan leher kandung kemih melalui rintangan sistemis dari reseptor alfa-adrenerg. Reseptor-reseptor ini juga terdapat dalam otot-otot yang mendilatasi iris mata. Bila pasien telah menggunakan tamsulosin dan kemudian menjalani bedah **katarak**, midriasis dihindari sehingga iris menjadi „floppy“ (*Floppy Iris Syndrome*) dan lensa artifisial yang telah dimasukkan dapat berubah tempat.

Karena BPH dan bedah katarak sering kali dialami para lansia, maka efek samping serius pasca bedah ini perlu diwaspadai. Oleh karena itu penting untuk sebelum pembedahan diminta keterangan pada pasien apakah pernah menggunakan tamsulosin atau salah satu alfa-1 blocker di waktu yang lalu, karena masalah ini masih dapat timbul walaupun sudah cukup lama dihentikan penggunaannya.

Ref.: Chang DF, et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-673.

Efek samping lainnya adalah kemungkinan timbulnya hipotensi dan sinkope (kehilangan kesadaran sementara), tetapi belum jelas apakah masalah ini hanya timbul pada awal terapi (*first dose effect*) atau selama terapi.

Oleh karena itu pasien tetap harus waspada terhadap kemungkinan terjatuh.

Bird ST, et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ* 2013;347:f6320.

Sebagai efek samping lain tercatat gangguan ejakulasi.

Dosis: 1 dd 0,4 mg (kapsul *slow release*) sesudah makan pagi.

3. BETA-BLOCKER

Zat-zat ini memiliki sifat kimia yang sangat mirip dengan zat b-adrenergik isoprenalin. Khasiat utamanya adalah anti-adrenergik dengan menempati secara bersaing reseptor β -adrenergik. Blokade reseptor ini mengakibatkan peniadaan atau penurunan kuat aktivitas adrenalin dan noradrenalin (NA).

Reseptor- β terdapat dalam 2 jenis, yakni β_1 dan β_2 .

- **Reseptor β_1** di jantung (juga di SSP dan ginjal). Blokade reseptor ini mengakibatkan pelemahan daya kontraksi (**efek inotrop negatif**), penurunan frekuensi jantung (**efek kronotrop negatif, bradycardia**) dan penurunan volume-menitnya. Juga perlambatan penyaluran impuls di jantung (simpul **AV = atrioventrikuler**). Efek ini hanya lemah pada pindolol.
- **Reseptor β_2** di bronchia (juga di dinding pembuluh dan usus). Blokade reseptor ini menimbulkan penciutan bronchia dan vasokonstriksi perifer agak ringan yang bersifat sementara (beberapa minggu), juga mengganggu mekanisme *homeostasis* pemeliharaan kadar glukosa dalam darah (**efek hipoglikemik**).

Sifat-sifat khusus. Beta-blocker memiliki sifat-sifat khusus sebagai berikut:

- a. **kardioselektivitas**, yaitu menghambat terutama reseptor- β_1 dengan penurunan TD tanpa menimbulkan penciutan bronchia dan pembuluh perifer. Sifat ini ber-

kaitan dengan dosis; selektivitas berkurang dengan dosis meningkat. Pasien asma, bronchitis dan diabetes sebaiknya menggunakan (dengan berhati-hati) obat-obat kardioselektif seperti *asebutolol*, *atenolol*, *betaksolol* (*Kerlon*), *bisoprolol*, *seliprolol*, *esmolol* dan *metoprolol*.

- b. **efek adrenergik intrinsik** (*ISA = Intrinsic Sympathomimetic Activity*), yang dimiliki oleh antara lain *pindolol*, *asebutolol*, *alprenolol*, *seliprolol* dan *oksiprenolol*. Sifat ini berhubungan dengan kesamaan struktur kimianya dengan β -adrenergika. Walaupun efek ini agak lemah, namun mengurangi khasiat utama dari obat-obat tersebut, yang dalam beberapa hal menguntungkan. Misalnya *fungsi jantung kurang diperlemah*, hingga risiko efek samping berbahaya (seperti dekomposisi) menurun. Begitu pula *daya kontraksi kurang ditekan* dan *sirkulasi perifer relatif lebih baik*, hingga lebih jarang terjadi jari-jari kaki-tangan menjadi dingin. Bradycardia berlebihan dalam keadaan istirahat pun dikurangi dengan efek menurunnya keluhan rasa letih. Begitu pula *penyaluran-AV kurang diperlambat*. Pada angina berat efek ISA dapat merugikan.
- c. **efek stabilisasi membran**, juga disebut **efek lokal anestetik**, yang timbul pada dosis tinggi oleh antara lain *propranolol*, *alprenolol*, *oksiprenolol* dan *asebutolol*. Pada dosis biasa sifat ini tidak ada artinya. Dengan sendirinya β -blocker dengan khasiat lokal anestetik tidak layak digunakan topikal pada mata.

Penggunaan. Semula beta-blocker diintroduksi sebagai **obat angina pectoris** dan **anti-aritmia** (propranolol, 1964). Baru ± 10 tahun kemudian, obat ini digunakan sebagai **obat hipertensi**, yang kini menjadi penggunaan utamanya. Untuk lengkapnya di bawah ini ikhtisar indikasinya pada penyakit kardiovaskuler dan gangguan lain.

- a. **Angina pectoris.** Penggunaannya berdasarkan penurunan frekuensi pukulan jantung (*efek kronotrop negatif*). Dengan demikian keperluan oksigen dari myocard dikurangi pada pengerahan tenaga

- (*exertion*), hawa dingin dan emosi. Terutama berguna pada terapi interval untuk mencegah serangan *angina stabil* kronis, adakalanya dikombinasi dengan obat-obat lain. Pada *angina variant* hanya efektif sebagai obat tambahan bersama suatu antagonis-Ca, khususnya nifedipin. Lihat selanjutnya Bab 37, Obat-obat jantung.
- b. Aritmia jantung** yang disertai tachycardia, berdasarkan perlambatan penyaluran-AV dan penurunan frekuensi pukulan jantung. Obat-obat dengan ISA kurang efektif untuk melawan tachycardia; obat-obat dengan khasiat lokal-anestetik tidak lebih efektif, karena efeknya terlalu lemah pada dosis biasa. Digunakan untuk terapi maupun profilaksis serangan.
- c. Hipertensi**, berdasarkan *penurunan volume menit jantung* akibat efek inotrop negatif dan *kronotrop negatif*, juga penurunan daya tahan dinding-pembuluh perifer (DTP) setelah beberapa minggu, yang semula justru meningkat. Lagi pula *pengurangan sekresi renin* oleh ginjal karena blokade reseptor-beta setempat memegang peranan. Ternyata bahwa terapi dengan *beta-blocker kardioselektif* pada jangka panjang dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas.
- d. Infark jantung.** Juga telah dibuktikan bahwa beta-blocker dapat menurunkan sampai $\pm 25\%$ risiko akan infark kedua dan kematian, bila diberikan segera sesudah infark pertama (dalam waktu 3 minggu). Mekanisme kerjanya diperkirakan berkaitan dengan **efek anti-aritmianya**, karena infark selalu disertai stres hebat dan naiknya sekresi NA dengan peningkatan risiko akan aritmia fatal. Obat-obat yang terbukti efektif adalah *timolol* (2 dd 10 mg), *propranolol* (2 dd 80 mg) dan *metoprolol* (2 dd 100 mg).
- e. Gagal jantung** (*decompensatio*). Penggunaan terbaru dari *metoprolol* dan *bisoprolol* adalah sebagai obat tambahan pada diuretika dan ACE-blocker terhadap dekomposisi ringan. Obat-obat tersebut dapat mencegah memburuknya kondisi, serta meringankan gejala dan memperbaiki keadaan fungsional. Efek ini bertentangan dengan khasiat inotrop negatifnya, sehingga perlu digunakan dengan hati-hati.
- f. Lainnya.** Di samping ini beta-blocker telah memperoleh tempat pula pada pengobatan berbagai gangguan lain yang yang terpenting di antaranya adalah:
- **glaukoma.** Beberapa beta-blocker digunakan dalam tetes mata sebagai obat pilihan pertama pada glaukoma (jenis *simplex*) untuk menurunkan tekanan cairan mata intraokuler yang meningkat. Produksi cairan mata dikurangi, mungkin akibat blokade- β_2 . Mekanisme kerjanya yang tepat belum diketahui, karena stimulasi reseptor- β_2 dengan misalnya isoprenalin juga menurunkan tekanan intraokuler! Tersedia tetes mata dengan *timolol* (*Nyolol*), *betaxolol* (*Betoptima*), *levobunolol* (*Betagan*), *metipranolol* (*Beta-ophthi-ole*) dan *carteolol* (*Teoptic*). Obat-obat dengan efek lokal anestetik tidak dapat dipakai karena pada penggunaan lama dapat merusak epitel kornea.
 - **migrain.** *Propranolol* digunakan pada profilaksis migrain untuk mencegah serangan. *Atenolol*, *metoprolol*, *timolol* dan *nadolol* sama efektifitasnya.
 - **tremor esensial**, yaitu gemeteran yang penyebabnya tidak diketahui, terutama pada lansia. *Propranolol* ternyata efektif, mungkin juga *metoprolol*. Mekanisme kerjanya tidak jelas.
 - **kegelisahan dan rasa cemas.** *Propranolol* dan *atenolol* ternyata memiliki **sifat ansiolitik** (meniadakan rasa cemas) tertentu, mungkin berdasarkan penekanan tachycardia dan debar jantung yang timbul pada keadaan gelisah dan takut. Karena menurunkan frekuensi jantung sehingga bersifat meredakan tetapi tidak membuat mengantuk, *propranolol* di negeri Belanda banyak digunakan oleh mahasiswa dan artis sebelum ujian atau naik pentas (*takut ujian*, '*demam panggung*'). Begitu pula oleh atlet (sebagai *doping*) pada perlombaan olahraga di mana tachycardia dapat merugikan prestasi, misalnya pada olahraga menembak.

Penghentian terapi beta-blocker pada pasien jantung tidak boleh dengan mendadak, karena dapat memprovokasi infark dan memperburuk angina. Sebaiknya dosis diturunkan berangsur-angsur selama periode 2 minggu. Pada pasien hipertensi dapat timbul 'efek penarikan, seperti rasa tegang, takut, tachycardia dan berkeringat hebat dalam 1 minggu setelah penghentian terapi.

Efek samping. Blokade reseptor-beta mengakibatkan sejumlah efek samping tak diinginkan, yang pada umumnya bersifat ringan dan terjadi pada $\pm 10\%$ pengguna, antara lain:

- a. **dekompensasi jantung** (reseptor- β_1) akibat bradycardia dengan gejala udema kaki dan sesak napas yang dapat menimbulkan interpretasi keliru dengan bronchokonstriksi
- b. **bronchokonstriksi** (reseptor- β_2) dengan sesak napas dan serangan mirip asma, yang terutama disebabkan oleh obat-obat tak-selektif. Tetapi obat-obat kardio-selektif juga dapat memprovokasi serangan tersebut karena selektivitasnya tidak sempurna, terutama pada dosis lebih tinggi
- c. **rasa dingin di jari-jari kaki-tangan** dan tidak mampu melakukan kerja fisik berat (**rasa lemah**) akibat berkurangnya sirkulasi perifer dan berkurangnya oksigen di otot. Obat-obat selektif dan dengan ISA lebih jarang menimbulkan efek ini.
- d. **toleransi glukosa** pada penderita diabetes ID (*insulin dependent*) dapat diturunkan oleh obat-obat tak-selektif yang menyelubungi (*masking effect*) pertanda penting dari hipoglikemia, seperti tachycardia dan tremor. Penyembuhan dari suatu periode hipoglikemia juga dihambat.

Selain efek-efek tersebut yang berkaitan dengan blokade beta, masih dikenal pula beberapa efek samping lain yang sering dilaporkan, antara lain:

- e. **efek sentral**, yang meliputi gangguan tidur dengan mimpi buruk (*nightmare*), rasa lesu, kadang-kadang juga depresi dan halusinasi. Tidak jarang terjadi pula gangguan seksual dan impotensi.

Obat-obat hidrofil seperti *atenolol*, *nadolol* dan *sotalol* sukar melintasi rintangan darah-otak, maka lebih jarang menimbulkan efek tersebut.

- f. **gangguan lambung-usus** berupa mual, muntah dan diare yang sering dilaporkan pada antara lain *propranolol*, tetapi biasanya hilang dalam waktu dua minggu.
- g. **penurunan kolesterol-HDL**, sedangkan kadar trigliserida dan kolesterol total justru meningkat. Obat-obat selektif dan dengan ISA mungkin lebih ringan efeknya terhadap lipida tersebut. Obat dengan efek alfa-blokade (*labetalol*, *carvedilol*) tidak memengaruhi lipida darah. Karena pengaruh buruk terhadap perbandingan HDL: kolesterol total, maka penggunaan jangka panjang *diuretika thiazida* dan *kebanyakan beta-blocker* disangsikan. Tetapi sekarang telah dipastikan bahwa kedua kelompok obat itu justru memengaruhi dengan baik risiko kematian.

Kontra-indikasi. Karena efek samping tersebut, beta-blocker tidak boleh digunakan oleh pasien dengan AV-block, terutama para lansia. Begitu pula tidak boleh bagi penderita **asma**, **bronkitis** dan **emfisema paru**. Penggunaannya pada diabetes dan gangguan jantung hendaknya dengan berhati-hati.

Wanita hamil tidak boleh menggunakan beta-blocker, karena penyaluran darah melalui plasenta dikurangi hingga dapat merugikan perkembangan janin. Karena kebanyakan obat ini bisa mencapai air susu ibu, khususnya zat-zat lipofil, maka selama terapi sebaiknya bayi diberikan susu kaleng.

Kinetik. *Resorpsinya* dari usus pada umumnya cepat dan baik, kecuali **zat-zat hidrofil** (antara lain *atenolol* dan *sotalol*) yang hanya diserap untuk 50 sampai 30%. Beberapa zat mengalami FPE (*first pass effect*) kuat, hingga BA-nya agak rendah, misalnya BA *alprenolol* hanya 10% dan *propranolol* 30%, lihat tabel.

Distribusinya ke jaringan baik, terutama **zat-zat lipofil** seperti *propranolol*, *alprenolol*, *oksiprenolol*, *metoprolol*, *pindolol* dan *timolol*.

Obat-obat ini juga mudah mencapai CCS (cairan cerebro-spinal), sehingga lebih sering menimbulkan efek samping sentral. *Ekskresi* zat-zat lipofil melalui urin berlangsung sebagai metabolit dengan aktivitas lemah. Zat-zat hidrofily praktis tidak dimetabolisasi dalam hati dan hampir seluruhnya dikeluarkan secara utuh.

Pengikatannya pada protein (PP) sangat berbeda-beda dan tidak berhubungan dengan sifat lipofilnya, misalnya propranolol $\pm 90\%$ dan metoprolol hanya 12%. *Plasma-t_{1/2}-nya* pun bervariasi besar, antara 2 dan 26 jam, tetapi ternyata bahwa tidak ada korelasi antara $t_{1/2}$ dan efek hipotensifnya yang masih bertahan terus setelah obat hilang dari peredaran darah.

Relasi kadar darah dan efek. Antara kadar darah beta-blocker dan efek hipotensifnya tidak terdapat korelasi baik, kecuali pada *labetalol* (berkat efek alfa-blokade).

Masa laten. Pada permulaan terapi TD tidak segera turun, tetapi setelah masa laten, artinya baru turun sesudah beberapa waktu. Hal ini

disebabkan daya tahan perifer (DTP) semula naik karena efek vasokonstriksi dari reseptor-alfa tidak ditentang oleh stimulasi reseptor-beta (vasodilatasi) karena beta-blokade. Oleh karena itu TD semula tidak berubah. Baru sesudah beberapa waktu terjadi adaptasi dan berangsur-angsur DTP pulih ke normal dan TD menurun. Pada **zat-zat kardioselektif** dan **dengan ISA**, pada mana β_2 -blokade sangat ringan dan DTP tidak meningkat, waktu laten hanya 2-6 minggu lamanya. Pada **zat-zat tak-selektif** dapat sampai 2-3 bulan (misalnya propranolol). Pengecualian adalah *labetalol*, yang tidak menunjukkan waktu laten berkat efek vasodilatasi langsung. Sebaliknya, setelah terapi dihentikan dan plasma tidak mengandung obat lagi, efeknya masih bertahan selama beberapa minggu.

Pilihan obat. Semua beta-blocker setelah masa latennya lewat, memiliki efek hipotensif (dan anti-aritmia) yang sama kuatnya bila dosisnya diatur secara individual. Tetapi efek sampingnya dapat banyak berbeda karena sifatnya masing-masing. Risiko akan efek

| n a m a generik | patent | lipo- fil | selek- tif | ISA | t _{1/2} (jam) | indi- kasi | dosis mg/hari |
|--------------------|------------------------------------|--------------|---------------|-----|---------------------------|---------------|------------------|
| asebutolol | <i>Sectral</i> | + | + | +/- | 8 | har | 200-800 |
| alprenolol | <i>Alpresol</i> | ++ | - | ++ | 2-3 | har | 200-400 |
| atenolol | <i>Tenormin</i> | - | + | - | 6-9 | har | 50-100 |
| betaxolol | <i>Kertol</i> | - | + | - | 16-22 | ha | 10-40 |
| bevantolol | <i>Ranestol</i> | + | + | - | 2 | ha | 200-400 |
| bisoprolol | <i>Concor</i> | + | + | - | 10-12 | har | 5-20 |
| carteolol | <i>Mikelan</i> | - | - | + | 5-7 | har | 10-30 |
| carvedilol* | <i>Eucardic</i> | ++ | - | - | 6 | h | 12,5-50 |
| celiprolol | <i>Dilanorm</i> | - | + | + | 4-6 | har | 200-400 |
| esmolol | <i>Brevibloc</i> | - | + | - | 0,15 | h r | i.v. |
| labetalol* | <i>Trandate</i> | + | - | - | 4-6 | h | 100-800 |
| metipranolol | <i>β-Ophthiol</i> | - | - | - | - | g | i.ocul |
| metoprolol | <i>Seloken</i> | + | + | - | 3-4 | har | 50-400 |
| nadolol | <i>Corgard</i> | - | - | - | 14-24 | har | 40-320 |
| oxprenolol | <i>Trasicor</i> | + | - | + | 1-3 | har | 80-320 |
| pindolol | <i>Visken</i> | + | - | +++ | 3-4 | har | 10-20 |
| propranolol | <i>Inderal</i> | ++ | - | - | 3-6 | har | 80-320 |
| sotalol | <i>Sotacor</i> | - | - | - | 10 | har | 160-640 |
| timolol | <i>Blocadren</i> | +/- | - | - | 4-5 | hag | 10-60 |

* dgn efek α_1 -blocker

h = hipertensi

r = aritmia

a = angina pect

g = glaucoma

Tabel 35-3: Beta-blocker dan beberapa sifatnya

samping buruk ternyata lebih ringan pada zat-zat selektif dan zat-zat dengan ISA. Ada pula petunjuk mengenai mortalitas lebih besar (pada perokok) yang diobati dengan zat-zat tak-selektif. Oleh karena itu lebih banyak digunakan obat-obat selektif, seperti *atenolol* (hidrofil), *celiprolol* (ISA), *asebutolol* (ISA ringan) dan *pindolol* dengan ISA terkuat.

Interaksi. Dengan sejumlah obat lain dapat terjadi interaksi bila digunakan bersamaan, antara lain:

* **efeknya diperkuat** oleh *antagonis-Ca*, terutama *verapamil* (i.v.) dan *diltiazem* (bradycardia, AV block, hipotensi); *nifedipin* dan *derivat dihidropiridin* lainnya (hipotensi). Juga oleh zat-zat inotrop/kronotrop negatif lain, seperti lidokain, fenothiazin, glafenin dan floktafenin (hipotensi berat), serta simetidin (menghambat perombakan hati dari zat-zat lipofil).

* **efeknya diperlemah** oleh barbital, rifampisin (perombakan oleh hati dipercepat), NSAID (indometasin dan lain-lain) dan antasida (menurunkan absorpsi, sebaiknya diminum setelah 2 jam).

* **β -blocker diperkuat efek** teofilin (menghambat perombakan)

* **klonidin** memperbesar risiko 'rebound' hipertensi, oleh karena itu terapi dengan beta-blocker perlu dihentikan sebelum menggunakan klonidin.

Kombinasi. Beta-blocker ternyata efektif pada 50-70% pasien dengan hipertensi ringan sampai sedang (95-105 mm Hg diast.), sedangkan pada lansia efektivitasnya lebih rendah. Bila suatu beta-blocker tidak berdaya menurunkan TD pada dosis layak, mencoba β -blocker lainnya tidak ada gunanya. Dalam hal ini sebaiknya ditambahkan *diuretikum dan/atau vasodilator* (misalnya nifedipin). Kombinasi dengan antagonis-Ca lain bukan dihidropiridin (*verapamil*, *diltiazem*) tidak dianjurkan.

MONOGRAFI

3a. Acebutolol: *Sectral*, **Sectrazide*

Beta-blocker selektif ini (1973) bersifat lokal anestetik dengan ISA ringan. Kombinasi sifat

ini menguntungkan karena efek sampingnya yang agak ringan.

Resorpsi dari usus $\pm 70\%$; akibat FPE tinggi, BA-nya hanya $\pm 40\%$. PP-nya 11-25%, plasma- $t_{1/2}$ 2-11 jam. Dalam hati, zat ini dirombak menjadi metabolit yang sama aktifnya dengan **diasetolol**. Ekskresi berlangsung lewat urin dan feses. Asebutolol dan diasetolol bersifat lipofil, sehingga dapat menimbulkan efek samping sentral.

Dosis: angina dan hipertensi: oral 1 dd 400 mg pagi hari, bila perlu sesudah 2 minggu dinaikkan sampai 2 dd 400 mg. *Tachy-aritmia:* 2-3 dd 200-400 mg. **Sectrazide* = asebutolol 400 + HCT 25 mg.

* **Celiprolol** (*Dilanorm*) adalah juga derivat selektif dengan ISA (1987), tetapi tanpa efek lokal anestetik dan bersifat lipofil. BA-nya 30-75% tergantung dari dosis, PP-nya $\pm 25\%$, $t_{1/2}$ 4-6 jam. Ekskresi praktis secara utuh lewat urin dan feses.

Dosis: angina dan hipertensi oral 1-2 dd 200 mg

3b. Karvedilol: *Dilbloc*, *Eucardic*

Derivat karbazolil ini (1992) bersifat tidak selektif tanpa ISA, tetapi berefek blokade-alfa yang menimbulkan penurunan daya tahan perifer. Sangat lipofil. Resorpsi dari usus baik, tetapi BA-nya hanya 22% akibat FPE tinggi. PP-nya 95%. Dalam hati sebagian dirombak menjadi glucuronida inaktif dan 2 metabolit aktif yang diekskresi dengan urin untuk 16% dan lewat empedu serta feses untuk 60%. Masa paruhnya 6 jam.

Dosis: hipertensi dan angina 1 dd 12,5 mg selama 2 hari, lalu 1 dd 25 mg, maks. 50 mg.

3c. Atenolol: *Tenormin*, **Tenoret/Tenoretic*

Zat kardioselektif ini tanpa ISA atau efek lokal anestetik (1975) bersifat hidrofil kuat, oleh karena itu tidak melintasi rintangan darah-otak sehingga efek sentral minimal.

Resorpsi dari usus hanya 50%; PP 3% dengan plasma- $t_{1/2}$ 6-9 jam, namun efek blokade reseptor- β bertahan jauh lebih lama, ± 24 jam. Hal ini khususnya penting bagi terapi angina (dan aritmia). Tidak dimetabolisasi oleh hati dan diekskresi lewat urin praktis dalam keadaan utuh.

Dosis: angina dan hipertensi oral 1-2 dd 100 mg; aritmia: 2 dd 50-100 mg.

**Tenoret/Tenoretic* = atenolol 50/100 mg + klortalidon 12,5/50 mg.

* **Metoprolol** (*Seloken, Selozok*) adalah derivat atenolol yang juga **selektif**, tidak memiliki ISA atau efek lokal anestetik, tetapi bersifat **lipofil** (1975).

Resorpsi cepat dan praktis lengkap, BA 40-50% akibat FPE agak tinggi. Efek hipotensif biasanya agak cepat, dalam 1 minggu dan dapat bertahan sampai 4 minggu. PP $\pm 12\%$, plasma- $t_{1/2}$ 3-4 jam. Ekskresi melalui ginjal sebagai metabolit inaktif. *Dosis. Hipertensi:* oral pagi hari 50 mg, bila perlu dinaikkan sampai 1 dd 100-200 mg. *Angina:* pagi hari 100 mg, maks. 400 mg. *Aritmia:* 1-2 dd 100 mg (setelah dimulai dengan 5 mg i.v.)

Gagal jantung ringan: 2 dd 5 mg, bila perlu dosis berangsur-angsur dinaikkan. *Migrain (profilaksis):* 1-2 dd 100 mg.

**Seloken Comp* = metoprolol 100 + HCT 12,5 mg

* **Bisoprolol** (*Concor, Emcor*) adalah derivat **selektif lipofil** tanpa ISA dengan sifat lokal anestetik (1986). BA-nya tinggi, $\pm 90\%$ karena FPE ringan, PP $\pm 30\%$, plasma- $t_{1/2}$ 10-12 jam. Ekskresi berlangsung melalui urin, separuh sebagai metabolit inaktif. *Dosis: angina dan hipertensi oral 1 dd 5-10 mg.*

* **Esmolol** (*Brevibloc*) adalah derivat **selektif hidrofili** tanpa ISA (1990), yang khusus digunakan melalui i.v pada aritmia dengan tachycardia.

3d. **Alprenolol:** *Alpresol, Aptine*

Zat tidak selektif ini (1967) bersifat **ISA** dan lokal anestetik, juga **lipofil kuat**. Dengan mudah alprenolol melintasi rintangan darah-otak. *Resorpsi* dari usus baik, tetapi BA-nya ringan, hanya $\pm 10\%$, karena FPE besar. PP 85%, $t_{1/2}$ 3 jam. Ekskresi berlangsung lewat urin sebagai metabolit aktif.

Dosis: angina dan hipertensi oral 4 dd 50 mg, aritmia: 4 dd 25-100 mg.

* **Oksprenolol** (*Trasicor*) adalah derivat dengan khasiat dan sifat mirip alprenolol (1968).

Dosis: angina dan hipertensi: 2 dd 40-80 mg; aritmia: 2-3 dd 20 mg.

**Trasentin* = oxprenolol 80 + klortalidon 10 mg.

3e. **Pindolol:** *Visken, *Viskaldix.*

Derivat indol ini (1970) memiliki efek beta-blokade terkuat, ± 6 kali efek propranolol. Tidak selektif dan efek lokal anestetiknya ringan. Begitu pula **efek ISA-nya terbesar**, berkat sifatnya ini pindolol jarang menimbulkan efek samping seperti bradycardia, kardiodepresi, bronchokonstriksi dan vaso-konstriksi perifer. Bersifat **lipofil**, sehingga agak sering menyebabkan efek samping sentral. Berlainan dengan beta-blocker lainnya, pindolol meningkatkan kadar *renin plasma* dan praktis **tidak menurunkan frekuensi jantung dalam keadaan istirahat**, juga tidak menaikkan daya-tahan pembuluh perifer selama minggu-minggu pertama terapi. Penu-ranan kolesterol-HDL hanya terbatas.

Resorpsi dari usus lengkap, BA 50-95%, PP 45% dengan $t_{1/2}$ 3-4 jam. Ekskresi melalui urin sebagian dalam bentuk metabolit inaktif.

Dosis: angina oral 3 dd 5 mg; hipertensi: pagi hari 10 mg, maksimal 30 mg sehari; aritmia: 3 dd 5-10 mg.

**Viskaldix* = pindolol 10 + klopamida 5 mg.

3f. **Propranolol:** *Inderal, *Inderetic.*

Beta-blocker pertama ini (1964) memiliki efek lokal anestetik kuat, tetapi tidak kardio-selektif dan tak memiliki ISA. Meskipun banyak sekali derivat lain telah dipasarkan dengan sifat farmakologi lebih baik, namun propranolol masih merupakan beta-blocker penting dan menjadi salah satu obat best-seller dunia.

Resorpsi dari usus baik, tetapi FPE besar, hingga hanya 30% mencapai sirkulasi besar. Sebagian besar diubah dalam hati menjadi derivat hidroksi yang aktif. PP 90%, plasma- $t_{1/2}$ 3-6 jam. Bersifat sangat lipofil, sehingga distribusinya di jaringan dan otak baik dengan sering kali menimbulkan efek sentral, lihat efek samping umum.

Dosis: hipertensi, angina dan aritmia: oral 2-3 dd 40 mg d.c., bila perlu dosis dinaikkan dengan interval 1 minggu sampai 320 mg

sehari. *Profilaksis re-infarct* 3 dd 40 mg selama 2-4 minggu dalam waktu 3 minggu setelah infarct pertama, *pemeliharaan* 2-3 dd 80 mg selama minimal 2 tahun.

**Inderetic* = propranolol HCl 80 + bendroflumethiazide 2,5 mg

3g. Labetalol: *Trandate*

Beta-blocker tidak selektif ini (1977) juga bersifat α_1 -blocker, dalam perbandingan kekuatan blokade kurang lebih 3:1. Memiliki ISA ringan dan efek lokal anestetik hanya pada dosis tinggi. Berlainan dengan beta-blocker lain, labetalol **tidak berdaya inotrop negatif** atau memperlihatkan waktu laten, karena alfa-1-blokade menyebabkan **vasodilatasi langsung cepat**. Mulai kerjanya dalam 2-4 jam. Digunakan pada hipertensi sedang dan berat; antara dosis dan efeknya terdapat korelasi baik (berlainan pula dengan obat-obat lain).

Resorpsi dari usus baik dengan FPE besar, BA hanya 25%. PP 50%, $t_{1/2}$ 2,5-8 jam. Ekskresi melalui urin terutama sebagai metabolit dan 30% lewat feses.

Efek samping terpenting berupa hipotensi ortostatik, hidung tersumbat, gangguan lambung-usus, adakalanya letih, lemah dan kejang. Berbeda dengan beta-blocker lain, labetalol tidak memengaruhi kadar kolesterol dan trigliserida darah.

Dosis: hipertensi oral 2 dd 100 mg, bila perlu sesudah 1-2 minggu 2 dd 200 mg.

4. ZAT-ZAT DENGAN EFEK PUSAT

Agonis α_2 -adrenerg menstimulasi *reseptor α_2 -adrenerg* yang banyak sekali terdapat di Susunan Saraf Pusat (otak dan medulla). Akibat rangsangan ini melalui suatu mekanisme feedback negatif, **aktivitas saraf adrenerg perifer** dikurangi.

Pelepasan NA menurun dengan efek menurunnya daya tahan pembuluh perifer dan TD. Efek ini sebetulnya paradoks, karena banyak pembuluh memiliki reseptor- α_2 yang justru menimbulkan **vasokonstriksi**. Mekanisme efek hipotensifnya yang tepat belum

dipahami secara menyeluruh, hanya diketahui bahwa aktivitas SSP ditekan oleh aktivasi reseptor tersebut.

Di samping itu ditemukan bahwa pengikatan pada *reseptor-imidazolin-1 (Im1)* di otak berefek menurunkan aktivitas saraf simpatik. *Klonidin* dan *moksonidin* juga bekerja via pengikatan pada reseptor Im1 ini. *Metildopa* dan *guanfasin* mengikat diri hanya pada reseptor- α_2 . Volume menit jantung dan frekuensinya praktis tidak dipengaruhi.

Penggunaannya khusus pada semua bentuk hipertensi, biasanya dikombinasi dengan diuretikum. Karena banyak efek sampingnya, zat ini *bukan merupakan pilihan pertama*, tetapi hanya sebagai obat cadangan bila obat-obat hipertensi lain kurang efektif. *Klonidin* juga digunakan pada migrain dan terhadap gejala *climacterium*.

Efek samping yang tersering berupa **efek sentral**, antara lain sedasi, mulut kering, sukar tidur, hidung mampat, pusing, penglihatan gurat, bradycardia, impotensi, depresi dan gelisah. Pada umumnya efek ini sering kali dan hebat pada klonidin dan jarang pada *moksonidin*, *metildopa* dan *guanfasin*. Hipertensi 'rebound' pada penghentian pengobatan secara mendadak dapat terjadi, terutama pada klonidin dan reserpin serta lebih jarang pada obat-obat lain.

Kehamilan. *Metildopa* dapat digunakan oleh wanita hamil dengan hipertensi, sedangkan obat-obat lain belum memiliki cukup data. *Klonidin*, *moksonidin* dan *metildopa* masuk ke dalam air susu ibu.

4a. Klonidin: *Catapres, Dixarit*

Derivat imidazolin ini (1966) berkhasiat hipotensif kuat berdasarkan efek adrenerg sentralnya. Mengikat diri pada reseptor- α_2 . Digunakan pada hipertensi sedang sampai berat. Penggunaannya pada **terapi interval migrain** berkat khasiat *vasokonstriksi perifer*nya (1/16 dari dosis hipotensif, lihat Bab 52, Obat-obat migrain), dewasa ini dianggap tak terbukti dan obsolet. Antara kadar plasma dan efek hipotensifnya terdapat korelasi baik.

Resorpsinya dari usus lengkap dengan BA hampir 100%, efek hipotensif maksimal dicapai dalam waktu 4 jam dan bertahan 8

jam. Plasma- $t_{1/2}$ 6-20 jam, ekskresi lewat urin (60%) dan feses (20%) sebagian dalam bentuk metabolit.

Efeksamping berupa umum; **sedasi** terutama terjadi pada permulaan terapi. Penghentian pengobatan tidak boleh mendadak, tetapi berangsur-angsur dalam 2-4 hari untuk menghindari *hipertensi 'rebound'*.

Dosis: oral semula 3 dd 0,075 mg, berangsur-angsur dinaikkan sampai 0,15-0,6 mg dalam 2-3 dosis. Profilaksis *migrain*: 2 dd 0,025 mg, setelah 2 minggu bila perlu dinaikkan sampai maksimal 2 dd 0,05-0,075 mg.

* **Moksonidin** (*Normatens*) adalah derivat pirimidin (1992) dengan afinitas lebih kuat untuk reseptor- $1m1$ daripada reseptor- $a2$ (yang terutama bertanggungjawab untuk efek sentral). Kerjanya lebih lama, sampai 12 jam meskipun $t_{1/2}$ hanya 2-3 jam. Efek samping sama, kecuali sedasi dan hipertensi '*rebound*' yang jarang terjadi. *Dosis*: permulaan 0,2 mg pagi hari, bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai 0,6 m sehari.

4b. **Metildopa**: *Dopamet, Aldomet*

Derivat alanin ini (1963) dalam saraf adrenerg diubah secara enzimatis menjadi zat aktifnya **alfa -metilnoradrenalin** (MNA) dan **metildopamin**. Semula dikira bahwa MNA mendesak NA dari reseptornya di ujung saraf dan dengan demikian bekerja sebagai *transmitter palsu*. Tetapi MNA ternyata hampir sama aktifnya dengan NA, sehingga tidak dapat dijelaskan menurunnya aktivitas adrenerg dan TD. Kemudian ditemukan bahwa pembentukan '*false transmitter*' tersebut juga terjadi **dalam otak** dan kini efek hipotensif tersebut diperkirakan akibat aktivasi reseptor- a_2 sentral. Metildopa terutama digunakan pada hipertensi sedang sampai berat, sering kali dikombinasi dengan thiazida.

Resorpsi dari usus antara 30-70%; kadar plasma maksimal dicapai setelah ± 5 jam dan bertahan ± 24 jam. Selain di otak, di dalam hati zat ini diubah menjadi **metildopamin** dan MNA. Ekskresi terutama melalui urin secara utuh dan glukonat. Plasma- $t_{1/2}$ 7-16 jam dan tidak berkorelasi dengan efek hipotensifnya.

Efek samping berupa umum, terutama efek sentral. Di samping itu kelainan darah serius

antara lain anemia dan leukopenia, juga hepatitis dalam masa 2 bulan. Oleh karena itu dianjurkan monitor darah dan hati secara teratur selama pemakaian.

Dosis: oral permulaan 2 dd 250 mg selama beberapa hari, lalu perlahan-lahan dinaikkan sampai 3-4 dd 500 mg

5. ANTAGONIS KALSIMUM

Kalsium merupakan elemen esensial bagi pembentukan tulang dan *fungsi otot kerangka* dan *otot polos jantung/dinding arteriole*; untuk kontraksi semua sel otot tersebut diperlukan **ion Ca intrasel** bebas. Kalsium bebas juga perlu untuk pembentukan dan penyaluran impuls-AV jantung. Kadar ion Ca **di luar sel** adalah beberapa ribu kali lebih besar daripada di dalam-sel. Pada hal-hal tertentu, misalnya akibat rangsangan, terjadilah depolarisasi membran sel, yang menjadi permeabel bagi ion Ca, sehingga banyak ion ini melintasi membran dan masuk ke dalam sel. Pada kadar Ca intrasel tertentu, sel mulai **berkontraksi** dan otot jantung serta arteriole menciut (*konstriksi*).

Antagonis-Ca menghambat pemasukan ion Ca ekstrasel ke dalam sel dan dengan demikian dapat mengurangi penyaluran impuls dan kontraksi *myocard* serta dinding pembuluh. Senyawa ini tidak memengaruhi kadar-Ca di plasma. Dapat dibedakan dua kelompok, yaitu:

- a. **Ca overload-blocker**, yang menentang kenaikan kadar Ca berlebihan di dalam sel. Misalnya **flunarizin** yang digunakan pada vertigo dan profilaksis migrain.
- b. **Ca entry-blocker**, yang menghambat pemasukan kalsium ke dalam sel myocard dan otot polos dinding arteriole yang terangsang dan dengan demikian mencegah kontraksi dan vasokonstriksi. Dalam bab ini dan seterusnya dengan istilah '**antagonis kalsium**' selalu dimaksud *Ca entry-blocker* ini.

Efek terpenting dari antagonis kalsium adalah sebagai berikut:

- a. **vasodilatasi koroner** dengan perbaikan penyaluran darah dan "penyerahan" ok-

sigen ke otot jantung, terutama bila terdapat kejang seperti pada *angina variant*

- b. **vasodilatasi perifer** dengan menurunnya daya tahan dinding pembuluh (DTP) dan tekanan darah, hingga 'afterload' darah berkurang (= beban sesudahnya, yaitu beban yang dialami di aorta oleh darah yang dipompa dari jantung).
- c. **menekan kerja jantung** dengan berkurangnya daya dan frekuensi pukulan jantung, sehingga kebutuhan oksigen pada pembebanan fisik dan emosional menurun. *Efek inotrop negatif* tidak begitu besar, karena dikompensasi oleh vasodilatasi, pada *nifedipin* bahkan terjadi *reflektachycardia* sementara yang nyata sekali pada *verapamil*. *Efek kronotrop negatif* pun paling mencolok pada *verapamil* (dan *diltiazem*), paling ringan pada *nifedipin*.
- d. **menghindari pembekuan eritrosit**, sehingga kelenturannya terpelihara dan bentuknya tetap bisa berubah untuk dapat memasuki kapiler kecil dari jaringan yang mengalami *hipoksia*. Pada keadaan kekurangan oksigen ini, sel membran eritrosit dapat ditembusi pula oleh ion Ca, yang langsung bereaksi dengan lipoprotein membran dan mengakibatkan pembekuannya.

Penggolongan. Antagonis-Ca secara kimiawi dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu:

- a. **derivat dihidropiridin:** efek vasodilasinya sangat kuat, maka terutama digunakan sebagai obat hipertensi. Kini tersedia antara lain *nifedipin* dan *nisoldipin*, *amlodipin* dan *felodipin*, *nicardipin*, *nimodipin*, *nitrendipin* dan *lerkanidipin* (*Zanidip*, *Lerdip*), *lasidipin* (*Motens*) dan *isradipin* (*Lomir*)
- b. **obat-obat lain:** *verapamil*, *diltiazem* dan *bepiridil* (*Cordium*). *Verapamil* bekerja terhadap **jantung** (menurunkan frekuensi dan daya kontraksi, memperlambat penyaluran-AV) dan terhadap **sistem pembuluh** (vasodilatasi). *Diltiazem* dapat disamakan khasiatnya dengan *verapamil*, tetapi efek inotrop negatifnya lebih ringan. Efek vasodilatasi kedua zat ini lebih lemah daripada senyawa dihidropiridin,

maka lebih banyak digunakan pada angina daripada sebagai obat hipertensi. *Bepiridil* tidak bekerja antihipertensif dan khusus digunakan pada angina stabil.

Penggunaan yang terpenting adalah sebagai berikut:

- a. **Hipertensi.** Berdasarkan efek tersebut di atas, terutama derivat-dihidropiridin kini terutama digunakan pada hipertensi, hanya bila diuretika, beta-blocker dan zat penghambat ACE tidak atau kurang efektif. Sebaiknya penggunaan dikombinasi dengan suatu beta-blocker. Sediaan *nifedipin* dengan kerja singkat hendaknya jangan digunakan. *Verapamil* dan *diltiazem* tidak dianjurkan pada hipertensi, begitu juga kombinasinya dengan beta-blocker berhubung efek negatifnya saling diperkuat, yaitu atas penyaluran-AV dan atas daya kontraksi jantung.
- b. **Angina pectoris**
 - **angina stabil kronis.** Untuk penyakit ini beta-blocker merupakan obat primer, tetapi bila efeknya kurang memuaskan baru dapat ditambahkan antagonis-Ca. Obat ini juga digunakan bila terdapat kontraindikasi bagi beta-blocker, misalnya pasien asma, bronchitis dan emfisem. Mekanismenya berdasarkan dikurangnya penggunaan oksigen oleh myocard *pada waktu mengeluarkan tenaga* (*exertion*) akibat turunnya frekuensi jantung dan TD arteri (karena vasodilatasi perifer). Vasodilatasi juga memperbesar penyaluran oksigen ke myocard.
 - **angina variant** (*Prinzmetal*) adalah jenis angina dengan *kejang pembuluh* yang jarang terdapat. Antagonis-Ca dianggap sebagai pilihan utama pada jenis angina ini. Mekanismenya berdasarkan pencegahan kejang otot koroner *dalam keadaan istirahat* dengan efek bertambahnya penyaluran darah ke jantung.
- c. **aritmia tertentu.** Khusus *verapamil* efektif sekali pada tachycardia supraventrikuler. *Diltiazem* dan derivat *nifedipin* tidak begitu efektif, bahkan dapat memperburuk aritmia.

d. **indikasi lainnya.** Untuk prevensi serangan kedua setelah infark jantung, hanya bila beta-blocker atau penghambat-ACE (pilihan utama) tidak dapat diberikan dan bila pasien tidak menderita gagal jantung. Antagonis-Ca tidak memberikan efek baik terhadap morbiditas dan mortalitas setelah infark jantung.

Verapamil menurunkan risiko reinfark, tetapi belum terbukti dapat memperpanjang hidup.

Nifedipin juga digunakan pada **penyakit Raynaud**.

Efek samping umum. Dibandingkan dengan antihipertensiva lain, obat-obat ini lebih sering menyebabkan efek samping dan yang terpenting adalah efek pusing, nyeri kepala, rasa panas di muka (*flushing*). Terutama pada derivat piridin **tachycardia** dan **udema pergelangan-kaki** (akibat vasodilatasi perifer). Pada umumnya efek-efek ini bersifat sementara.

Bradycardia, AV block, hipotensi dan obstipasi terutama terjadi pada obat-obat bukan derivat piridin. Obat-obat ini juga **menghambat agregasi trombosit** dan menyebabkan kelainan darah, gangguan penglihatan, reaksi kulit alergis, nervositas dan perasaan tidak bertenaga.

Kehamilan dan laktasi. Wanita hamil dan yang menyusui tidak dianjurkan menggunakan antagonis-Ca, karena hipotensi dapat mengakibatkan *hypoxia* pada janin. Semua obat dapat mencapai air susu ibu.

Obat-obat short-acting (*nifedipin, verapamil, diltiazem*). Pada tahun 1995 dilaporkan hasil pengamatan yang meresahkan bahwa terapi hipertensi dengan antagonis-Ca disertai peningkatan **risiko infark jantung** dan kematian. Efek buruk ini khusus dinyatakan untuk nifedipin pada dosis tinggi. Penelitian memastikan bahwa *amlodipin* dengan kerja panjang adalah obat hipertensi efektif dan aman.

Risiko kanker dari antara lain colon, prostat dan buah dada meningkat pada lansia sesudah penggunaan lama. Efek karsinogen ini diduga berdasarkan **penghambatan apoptosis** (kematian sel yang terprogram), se-

hingga sel-sel cacat genetik dan sel-sel tumor tidak mati dan dapat terus berproliferasi. Tetapi penelitian lain tidak menegaskan efek karsinogen ini. Penggunaan obat-obat ini juga dihubungkan dengan meningkatnya **risiko pendarahan lambung-usus**.

MONOGRAFI

5a. Nifedipin : Adalat/Retard/Oros

Nifedipin adalah zat pertama (1975) dari kelompok *dihidropiridin* dengan gugus fenil pada posisi para. Khasiat utamanya adalah vasodilatasi, oleh karena itu terutama digunakan pada **hipertensi esensial** (ringan/sedang), juga pada **angina variant** berdasarkan efeknya yang relatif ringan terhadap jantung, maka tidak berkhasiat inotrop negatif. Pada **angina stabil** hanya digunakan bila beta-blocker dikontra-indikasi atau kurang efektif. Dalam keadaan ini khusus dianjurkan tablet *long-acting Oros* (= sistem osmotis yang melepaskan obat secara teratur untuk waktu lama, lihat Bab 4, sub 2).

Tablet biasa (kerja singkat) dalam dosis tinggi sesudah infark ternyata memperpendek hidup. Lembaga Jantung AS pada 1 September 1995 menganjurkan untuk "sangat berhati-hati menggunakan **nifedipin short-acting**, terutama pada dosis tinggi untuk terapi hipertensi, angina dan infark jantung".

Agar efeknya cepat tablet dapat dikunyah dan diletakkan **di bawah lidah** (*pada krisis hipertensi*). Obat ini juga bermanfaat pada *penyakit Raynaud* dan *serangan sedu (hiccup)*.

Resorpsi dari usus baik (90%), tetapi BA hanya rata-rata 60% karena FPE tinggi. Mulai kerja kapsul dalam 20 menit dan bertahan 1-2 jam, tablet Oros masing-masing 2-4 jam dan 16-18 jam. PP di atas 90%, plasma- $t_{1/2}$ 2-5 jam (± 11 jam pada tablet retard). Dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit inaktif yang diekskresi lewat urin (90%) dan feses (10%).

Efek samping yang sering terjadi adalah udema pergelangan kaki (10%). Dosis awal yang terlampau tinggi dapat memprovokasi serangan angina akibat hipotensi kuat mendadak, kadang-kadang ischemia dan infark akibat refleks-tachycardia, terutama pada

lansia. Beberapa penelitian memberikan indikasi mengenai peningkatan risiko penyakit jantung¹⁷ dan kanker.

Dosis: pada hipertensi 3 dd 10-20 mg atau 2 dd 20-40 mg retard d.c.; *angina* oral 3-4 dd 10 mg tablet (ditelan utuh), berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 6 dd 20 mg. Atau 1 dd 30-120 mg tablet retard pagi hari d.c. Pada *Sindrom Raynaud*: 2 dd 10-20 mg tablet retard d.c.

5b. Nicardipin: *Perdipine, Cardene/SR*

Derivat 3-nitrofenil ini bersifat lipofil (1986) dengan BA 30%, PP \pm 98%, dan $t_{1/2}$ 1-12 jam. Diekskresi sebagai metabolit inaktif lewat urin (60%) dan feses (35%).

Dosis. Hipertensi: 2 dd 40 mg tablet retard, maksimal 2 dd 60 mg. *Angina variant/stabil*: 3 dd 20 mg, bila perlu dinaikkan sampai 2 dd 30-40 mg.

* **Nimodipin** (*Nimotop*) adalah derivat 3-nitrofenil yang juga lipofil (1985) dengan **khasiat utama terhadap pembuluh otak**. Oleh karena itu khusus digunakan setelah perdarahan otak (*beroerte*) untuk profilaksis gejala ischemia akibat kejang kapiler otak.

Khasiat memperkuat ingatan. Selain itu nimodipin dilaporkan (*Perugia Nimodipin Study Group, 1993*) dapat memperbaiki daya ingat pada lansia yang menderita gejala *dementia*. Mekanisme kerjanya berdasarkan teori bahwa proses metabolisme kalsium terganggu pada sel yang menua. "Pintu" kalsium selalu terbuka sedikit, sehingga ion Ca dapat terus-menerus 'membocor' ke dalam sel-sel saraf. Nimodipin mencegah pembocoran ion-Ca tersebut.

Dosis: oral 6 dd 60 mg selama 7 hari.

* **Lercanidipin** (*Zanidip, Lerdip*) adalah juga derivat-3-nitrofenil (1997) dengan kerja panjang (24 jam) berkat pengikatan kuat pada membran sel. *Dosis:* 1 dd 15 mg 1/2 jam a.c., bila perlu sesudah 2 minggu dinaikkan sampai 20 mg.

5c. Amlodipin: *Norvask, Norvasc*

Derivat klor *long-acting* ini (1990) memiliki BA 60%, PP di atas 95% dan $t_{1/2}$ 35-50 jam. Diekskresi 60% lewat urin terutama sebagai metabolit inaktif.

Dosis: hipertensi dan *angina variant/stabil* 1 dd 5 mg (besilat = benzensulfonat), maks. 10 mg.

* **Felodipin** (*Plendil*) adalah derivat diklor (1987) juga dengan kerja panjang ($t_{1/2}$ 25 jam). BA hanya 15%, karena FPE tinggi; PP 99%. Felodipin dirombak dalam hati menjadi metabolit inaktif, yang diekskresi melalui urin (\pm 70%) dan tinja (30%). Digunakan pada hipertensi dan *angina variant/stabil* dengan dosis 1 dd 5-20 mg.

5d. Verapamil: *Isoptin/SR*

Senyawa amin alifatis ini (1963) dengan gugus nitril (-CN) digunakan pada **angina variant dan stabil**, juga pada **aritmia** (*tachy-aritmia supraventrikuler*). Verapamil juga efektif pada hipertensi ringan sampai sedang dan dapat mencegah reinfark setelah serangan jantung jika ada kontraindikasi bagi beta-blocker. Kombinasi dengan obat-obat lain yang bekerja kardiosupresif atau menghambat pembentukan/penyaluran rangsangan harus dihindari. Misalnya kombinasi dengan beta-blocker dan anti-aritmika dapat menimbulkan gangguan penyaluran AV kuat, hipotensi atau gagal jantung.

Resorpsi dari usus \pm 90% dengan BA lebih kurang 43% berhubung FPE besar, PP-nya \pm 90%, plasma- $t_{1/2}$ 4,5-12 jam. Di dalam hati, zat ini dirombak menjadi lebih kurang 12 metabolit (termasuk *norverapamil* aktif), yang diekskresikan lewat kemih (70%) dan feses (15%).

Efek samping yang tersering adalah hipotensi, bradycardia dan insufisiensi jantung, serta obstipasi. Jarang AV-blokade, nyeri kepala, edema kaki dan efek umum lainnya.

Dosis: pada *angina stabil/variant*: 1-2 dd 240 mg tablet SR (*Slow Release*), pada hipertensi, *aritmia*: 3-4 dd 80 mg, maks. 720 mg sehari untuk beberapa minggu.

5e. Diltiazem: *Herbesser, Cordizem, Tildiem*

Derivat 1,5-benzothiazepin ini (1973) —bandingkan dengan rumus tranquilizer *klobazepam*)— sama penggunaannya dengan verapamil, adakalanya juga melalui injeksi pada angina instabil. Diltiazem merupakan

obat primer untuk **angina variant** dan obat pilihan kedua untuk **angina stabil**. Juga digunakan sebagai **obat antiaritmia** kelas IV. Permulaan dan penghentian pengobatan harus secara berangsur untuk menghindari efek samping yang tidak diinginkan.

Resorpsi dari usus lebih dari 90%, tetapi BA hanya $\pm 40\%$ karena FPE tinggi. PP $\pm 80\%$, plasma- $t_{1/2}$ 4-8 jam, ekskresi lewat feses (65%) sebagai metabolit (termasuk **desasetildiltiazem** aktif) dan secara utuh lewat urin (1-4%). Efek sampingnya mirip verapamil.

Dosis: angina variant/stabil oral 3-4 dd 60 mg, maks. 3 dd 120 mg, *hipertensi* 3 dd 60 mg, bila perlu dinaikkan sampai 3 dd 120 mg. *Aritmia* i.v. 1 dd 0,25-0,3 mg/kg dalam 2 menit.

6. ZAT PENGHAMBAT RAAS

Ada beberapa obat yang dapat menurunkan TD dengan mencegah perubahan enzimatis dari *angiotensin (AT) I* menjadi *angiotensin II*. ATII merupakan hormon aktif dari **Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)**. Pengikatan ATII pada reseptor AT (antara lain di ginjal, dinding pembuluh dan jantung) memicu beberapa mekanisme biologis, khususnya *efek vasokonstriksi kuat* (dengan peningkatan TD) dan *pelepasan aldosteron*.

Zat penghambat RAAS menurunkan TD dengan mengurangi daya tahan pembuluh perifer dan vasodilatasi tanpa menimbulkan refleks-tachycardia atau retensi garam. Antara frekuensi pentakaran, plasma- $t_{1/2}$ dan efek hipotensif tidak ada korelasi yang nyata. Penghentian terapi secara mendadak tidak menimbulkan peningkatan TD yang pesat.

Kebanyakan dari zat ini merupakan **pro-drug inaktif**, yang di dalam hati akan dihidrolisis menjadi zat aktifnya, kecuali *kaptopril* dan *lisinopril*.

Penggunaan. Penghambat ACE (lihat di bawah) dapat digunakan sebagai monoterapi pada *hipertensi esensial* dan *hipertensi renovaskuler* (antara lain kaptopril, enalapril dan lisinopril). Pada *gagal jantung kronis (decompensatio)*, sebagai tambahan pada diuretika atau digoksin, obat-obat ini dapat mengu-

rangi gejala (sesak napas, rasa letih dan sebagainya) serta membatasi morbiditas dan mortalitas. Begitu pula bermanfaat *setelah infark jantung* (antara lain kaptopril dan ramipril). Indikasi baru adalah *penyakit ginjal akibat diabetes (nephropathia diabetica)*, antara lain kaptopril.

Efek samping. Penghambat ACE dapat menimbulkan **batuk kering menggelitik** yang menjemukan dan bertahan selama medikasi. Penyebabnya mungkin *bradikinin* dan *prostaglandin* di saluran napas dan paru-paru, yang sebetulnya juga dirombak oleh ACE, tetapi akibat penghambatan berakumulasi di situ. **Batuk "bandel"** ini tidak dapat diobati oleh obat-obat pereda batuk seperti kodein, tetapi menurut laporan ilmiah Seoul (*Samsung Medical Centre*) dapat diatasi dengan minum 1 tablet **ferrosulfat 256 mg** setiap pagi (Ph Wkbl 2001;136:1453). Kasus yang lebih hebat dapat juga diringankan dengan *inhalasi kromoglikat (Intal)* atau pengobatan diganti dengan suatu ATII-blocker. Biasanya batuk ini hilang beberapa minggu setelah terapi dihentikan. Efek samping lainnya yang agak sering terjadi adalah:

- gangguan fungsi ginjal* dan *hiperkaliemia*, terutama pada pasien gagal jantung;
- hipotensi ortostatik* dapat terjadi pada permulaan terapi atau setelah peningkatan dosis, lebih sering pada pengobatan dekompensasi. Untuk memperkecil risiko ini, sebaiknya dimulai dengan dosis rendah yang dengan berhati-hati dinaikkan;
- sesak napas* dengan menimbulkan atau memperburuk gejala pada pasien asma;
- hilang rasa* oleh terutama kaptopril
- reaksi kulit alergis* kadang-kadang dapat terjadi (*exanthema*, gatal-gatal) dengan demam dan nyeri sendi
- keluhan lambung-usus, pusing* dan *nyeri kepala* yang sering kali bersifat sementara.

Interaksi. Kombinasi dengan **diuretika** sebaiknya dihindari, karena dapat mengakibatkan hipotensi secara mendadak. Terapi dengan penghambat-ACE sebaiknya baru dimulai 2-3 hari setelah penggunaan diuretikum dihentikan.

Diuretika penghemat kalium(*spironolakton, amilorida dan triamteren*). Penghambat ACE bersifat mengurangi ekskresi kalium, maka tidak boleh dikombinasi dengan obat-obat ini karena risiko hiperkaliemia hebat. Juga harus berhati-hati bila dikombinasi dengan NSAID's.

Kehamilan dan laktasi. Wanita hamil tidak boleh menggunakan *ACE-inhibitor* maupun *AT I-blocker*, karena bersifat *teratogen* terutama pada 6 bulan terakhir.²⁹ Kaptopril dan enalapril dalam jumlah kecil mencapai air susu ibu, sedangkan dari obat-obat lainnya belum ada data.

Penggolongan. Menurut titik kerjanya, penghambat RAAS dapat dibagi dalam dua kelompok, yaitu *ACE-inhibitors* dan *AT II-blockers* (*AT II-antagonis*).

a. **Penghambat ACE** merintangi enzim *ACE* (*Angiotensin Converting Enzyme*) mengubah *ATI* → *AT II* (*Angiotensin II*). Tetapi supresi pembentukan *AT II* tidak tuntas, karena jalur pembentukan *AT II* lainnya, yaitu melalui enzim *chymase*, masih terbuka, lihat Gambar 2.

Obat-obat dari kelompok ini dapat menormalisasi tekanan darah pada sekitar 50% penderita hipertensi ringan dan 90% bila dikombinasi dengan suatu *Ca-channel-blocker*, suatu *beta-blocker* atau suatu diuretik.

Untuk terapi hipertensi tersedia kombinasi tetap (*fixed combination*) dengan suatu diuretik tiazida atau suatu *Ca-channel-blocker*.

Berdasarkan rumus kimianya penghambat ACE terdiri dari 3 kelompok:

1. Derivat sulfhidril: kaptopril dan turunannya
2. Derivat dikarboksil: enalapril dan turunannya
3. Derivat mengandung fosfor: fosinopril

Terkecuali fosinopril semua senyawa penghambat ACE sebagian besar diekskresi melalui ginjal. Oleh karena itu dosis dari obat-obat ini harus disesuaikan/di-kurangi bagi penderita gangguan ginjal.

b. **AT II-reseptor-blockers (ARB)** atau **antagonis-Angiotensin II** menduduki reseptor-*AT II* yang terdapat di berbagai

lokasi tubuh, antara lain di myocard, dinding pembuluh, Susunan Saraf Pusat, ginjal, anak ginjal dan hati. Zat-zat ini lebih efektif daripada penghambat-ACE, karena jalur kedua melalui enzim *chymase* juga dihalangi. Dengan demikian efek angiotensin II diblokir antara lain peningkatan TD dan ekskresi kalium, retensi natrium dan air. Zat-zat ini menimbulkan **vasodilatasi** (terutama dari pembuluh nadi), yang tidak disertai peningkatan kuat volume menit jantung dan *reflextachycardi*. Efek lain dari penurunan aktivitas RAAS adalah **penurunan produksi aldosteron**, yang mengakibatkan bertambahnya ekskresi natrium dan air serta berkurangnya ekskresi kalium. Kombinasi dari kedua jenis obat kini digunakan untuk lebih efektif menurunkan tensi [efek aditif ringan]. Kelompok baru ini terdiri dari *losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, eprosartan, telmisartan* dan *olmesartan*.

Bagi penderita gagal jantung valsartan maupun kandesartan dapat mengurangi angka kematian dan morbiditas.^{31a,b}

Dianjurkan untuk menggunakan penghambat ACE sebagai pengobatan *first line* bagi penderita gagal jantung dan Angiotensin II reseptor blocker (ARB) bagi penderita yang tidak tahan terhadap penghambat ACE atau tidak mendapatkan efek yang dikehendaki.

Penderita diabetes mendapatkan lebih banyak manfaat dari penggunaan penghambat ACE daripada Angiotensin II reseptor blocker.

Ref.

1. *JAMA Internal Medicine*, 2014; epub 31/3 t
2. DeBuy Wenniger; Liever ACE-remmer dan receptorblokker bij suikerziekte; Ned Tijdschr Geneesk 2014;158:C2129)

Efek samping. Juga menimbulkan batuk dan angio-udema tetapi tidak separah penghambat ACE.

Karena dua kelompok obat ini memiliki efek teratogenik, penggunaannya sewaktu kehamilan harus dihindari.

Juga harus diperhatikan bahwa ARB dapat menimbulkan hiperkalemia pada

penderita gangguan ginjal atau mereka yang menggunakan K-suplemen atau diuretik penghemat ion kalium.

Blokade dari RAAS yang lebih intensif melalui kombinasi dari ARB (penghambatan setelah angiotensi II terbentuk) dan perintang renin aliskiren (penghambatan sebelum angiotensi II terbentuk) tidak memberikan efek positif, tetapi bahkan komplikasi serius dalam bentuk hiperkalemia dan gagal ginjal. **Ref.:** Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346-360

Pada pasien diabetes atau penderita gangguan fungsi ginjal, kombinasi aliskiren dengan ATII-antagonis atau penghambat ACE merupakan kontraindikasi.

Sering kali terlupa bahwa beta-blocker juga merupakan perintang RAAS, karena menurunkan nilai renin dan dengan demikian aktivitas RAAS dihambat. Hal ini perlu diwaspadai pada pasien yang juga menggunakan beta-blocker, dalam rangka perintangan RAAS berlipat ganda (ACE-blocker dan ARB).

1. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75
2. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hyper-tension. *Hypertension.* 2005;45:880-6.
3. Azam Nurmohamed. Dubbele RAAS-blokkade schadelijk bij diabetische nefro-

- pathie; *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158: A7255
4. Deinum J.; Valt het doek voor dubbele RAAS-remming? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158:A7346.

A. PENGHAMBAT ACE (ACE Inhibitors)

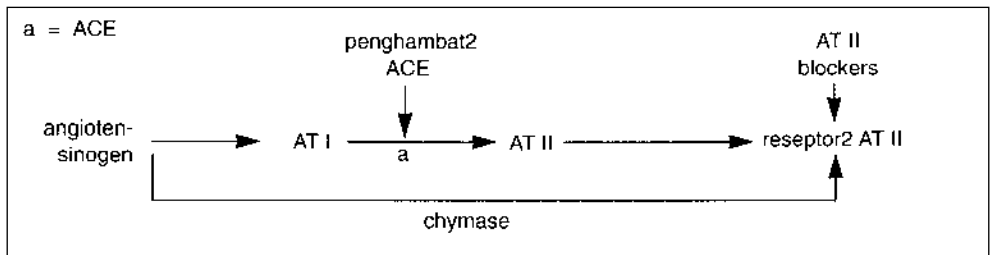
6a. Kaptopril: *Capoten*, **Capozide*

Derivat prolin ini adalah penghambat ACE pertama yang digunakan (1979). Efek blokade pembentukan AT II adalah vasodilatasi dan berkurangnya retensi garam dan air. Oleh karena itu berbeda dengan vasodilator lainnya, zat ini tidak menimbulkan udema atau refleks-tachycardia. Kaptopril digunakan pada hipertensi ringan sampai berat dan pada dekomposisi jantung. **Diuretika** memperkuat efeknya, sedangkan kombinasinya dengan beta-blocker hanya menghasilkan adisi.

Resorpsi dari usus cepat $\pm 75\%$, efeknya sudah maksimal setelah 1,5 jam dan bertahan 12-24 jam tergantung pada dosis. PP 25-30%, plasma- $t_{1/2}$ 2-3 jam. Ekskresi lewat urin, separuhnya sebagai metabolit inaktif dan separuh utuh.

Efek samping yang tersering adalah **hilang rasa** (kadang-kadang juga daya pencium), **batuk kering** dan **exanthema**. Efek ini dapat dihindari oleh indometasin dan NSAID lainnya.

Dosis. Hipertensi: oral 1-2 dd 25 mg, bila perlu setelah 2-3 minggu 1-2 dd 50 mg; *dekomposisi:* 3 dd 6,25-12,5 mg, berangsur-angsur dinaikkan sampai 3 dd 25-50 mg. *Setelah infark jantung:* semula 6,25 mg, berangsur-angsur dinaikkan sampai 2-3 dd 50 mg.



Gambar 35-2: Titik-titik kerja penghambat RAAS

**Capozide* = kaptopril 50 + HCT 25 mg

* **Enalapril** (*Vasotec, Renitec, Tenace, *Tenazide*) adalah juga derivat prolin (1984), tetapi tanpa gugusan CS. Khasiat dan penggunaan sama dengan kaptopril.

Resorpsi prodrug ini dari usus cepat sampai $\pm 65\%$; di dalam hati dihidrolisis menjadi **enalaprilat** aktif dengan PP $\pm 55\%$ dan $t_{1/2} \pm 11$ jam. Efeknya maksimal setelah 4-6 jam dan bertahan lebih kurang 24 jam. Ekskresi melalui urin dan sebagian dalam bentuk utuh. *Efek samping* berupa umum dan tidak menimbulkan hilangnya rasa (tanpa -CS); efeknya tidak dipengaruhi oleh NSAID.

Dosis: hipertensi oral 1-2 dd 5-10 mg (*maleat*) a.c./p.c, pemeliharaan 20-40 mg sehari; *dekompensasi* 1 dd 2,5 mg, maksimal 20 mg sehari. Untuk injeksi i.v. digunakan larutan **enalaprilat** 1 mg/ml.

**Tenazide* = enalapril 10 + HCT 25 mg

***Lisinopril** (*Prinivil, Zestril, *Zestoretic*) adalah juga derivat *long-acting* (1988) dengan khasiat dan penggunaan sama dengan enalapril ($t_{1/2}$ 12 jam). *Dosis: hipertensi* oral 1 dd 10 mg, maksimal 80 mg; *dekompensasi* 1 dd 2,5 mg, maksimal 20 mg sehari.

**Zestoretic* = lisinopril 20 + HCT 12,5 mg

* **Fosinopril** (*Monopril, Acenor-M, Newace*) adalah derivat prolin (1992) dengan **atom fosfor** dalam rumusnya dan khusus digunakan pada hipertensi. Di dalam tubuh zat ini dihidrolisis menjadi metabolit aktif **fosinoprilat**. *Dosis: pada hipertensi* oral 1 dd 10 mg, sesudah 4 minggu bila perlu dinaikkan sampai 20-40 mg.

6b. Perindopril: *Prexum, Coversyl, Aceon*

Derivat indolkarboksilat (1989) ini adalah prodrug yang di dalam hati dihidrolisis menjadi zat aktif **perindoprilat**. Digunakan pada hipertensi dan gagal jantung, bersifat *long-acting* berhubung pengikatan kuat pada ACE, walaupun $t_{1/2}$ -nya hanya ± 4 jam.

Dosis: hipertensi oral 1 dd 4 mg, maksimal 8 mg; *dekompensasi cordis* 1 dd 2-4 mg.

* **Quinapril** (*Accupril*) adalah derivat isochinolin (1989) yang di dalam hati dihidrolisis menjadi **quinaprilat**, juga bersifat *long-acting*

akibat pengikatan kuat pada ACE ($t_{1/2}$ 2,5 jam). Penggunaannya sama dengan perindopril.

Dosis: hipertensi oral 1 dd 10 mg, maksimal 80 mg; *dekompensasi* 1 dd 2,5-5 mg, maks 2 dd 20 mg.

* **Ramipril** (*Triatec, Tritace, Altace*) adalah derivat pyrrolkarboxilat (1989) yang dalam hati dihidrolisis menjadi **ramiprilat** aktif, yang juga bersifat *long-acting*. *Dosis: hipertensi* oral 1 dd 2,5 mg, maksimal 10 mg; *setelah infark jantung* 2 dd 2,5 mg, maksimal 10 mg sehari.

**Triatec Plus* = ramipril 2,5 + HCT 12,5 mg

6c. Benazepril: *Lotensin, Cibacen, *Cibadrex*

Derivat benzazepin ini (1991) adalah prodrug yang di dalam tubuh dihidrolisis menjadi metabolit aktif **benazeprilat**. Digunakan pada hipertensi dan gagal jantung.

Resorpsi dari usus $\pm 37\%$, efek maksimalnya tercapai setelah 2-4 jam dan bertahan minimal 24 jam. PP-nya 95%, plasma- $t_{1/2} \pm 23$ jam, ekskresinya lewat urin secara utuh.

Dosis: hipertensi oral 1x sehari 10 mg, maksimal 1-2x 20 mg; *dekompensasi* 1 dd 2,5 mg, maksimal 1-2 dd 10 mg.

**Cibadrex* = benazepril 10 + HCT 12,5 mg.

6d. Cilazapril: *Vascase*

Derivat diazepin *long-acting* ini (1990) di dalam hati dihidrolisis menjadi zat aktif **cilazaprilat** dengan $t_{1/2}$ rata-rata 40 jam. Khusus digunakan pada hipertensi.

Dosis: 1 dd 1,25 mg selama 2 hari, lalu 1 dd 2,5-5 mg.

6e. Trandolapril: *Mavik*

Setelah absorpsi terbentuk *trandolapril* (BA 10%) dan *trandolaprilat* (BA 70%) yang 8 kali lebih kuat dari trandolapril dan mencapai kadar darah maksimal dalam 4-10 jam.

Dosis: sehari 1-8 mg sebagai dosis tunggal atau terbagi. Untuk penderita yang menggunakan diuretik atau penderita gangguan ginjal, dosis pertamanya 0,5 mg.

6f. Moexipril: *Univasc*

Merupakan suatu prodrug yang daya kerjanya sebagai obat antihipertensi khusus berdasarkan metabolitnya *moexiprilat*. Absorpsinya lengkap dengan BA sekitar 13%, tetapi makanan menurunkannya dengan

kuat. Kadar darah maksimal tercapai dalam hampir 1,5 jam dengan $t_{1/2}$ berkisar antara 2-12 jam.

Dosis: sehari 7,5-30 mg (tunggal atau terbagi). Untuk penderita yang menggunakan diuretik atau gangguan ginjal, dosis separuhnya.

B. AT-II RECEPTOR BLOCKERS

6e. Losartan: *Cozaar*, **Hyzaar*

Senyawa imidazol-tetrazol ini adalah AT II-blocker pertama yang dikembangkan (Timmermans et al. 1993)³⁰ dan merupakan yang pertama kali dipasarkan (1995). Berlainan dengan penghambat ACE, zat ini tidak menghambat enzim ACE yang merombak *angiotensin I* menjadi *AT II*, tetapi memblokir reseptor-AT II dengan efek vasodilatasi. Efek maksimalnya baru nyata setelah beberapa minggu, seperti juga halnya dengan antihipertensiva lain. Studi besar-besaran di A.S. dan U.K. menunjukkan kemampuan yang sama dengan *atenolol* terhadap hipertensi, terutama pada pasien diabetes. Efek **melindunginya terhadap stroke** dan **infark jantung** ditingkatkan dengan masing-masing 25 dan 13%.

Ref.: Lancet 23-3-2002, Ph Wkbl 2002;137:1133.

Losartan juga merupakan antagonis dari reseptor tromboksan A_2 dan berkhasiat mengurangi agregasi pelat darah.

Resorpsinya dari usus baik, tetapi BA-nya hanya 33% berhubung FPE besar. Kadar puncak dalam darah dicapai sesudah 3-4 jam. PP 99%, plasma- $t_{1/2}$ 2 jam, dari metabolit aktifnya 6-9 jam. Ekskresi melalui urin (35%) dan feses ($\pm 58\%$).

Efek samping yang paling sering adalah pusing, jarang terjadi hipotensi ortostatik dan hiperkaliemia. Batuk kering dapat terjadi, tetapi lebih jarang dibandingkan dengan ACE-inhibitors. Kombinasinya dengan diuretika thiazida memperkuat efek hipotensifnya.

Dosis: oral 1 dd 50 mg, bila perlu dinaikkan sesudah 3-6 minggu sampai 1 dd 100 mg.

Dosis harian total berkisar antara 25-100 mg.

**Hyzaar* = losartan 50 + HCT 12,5 mg.

Obat-obat lainnya dari kelompok sartan yang tersedia adalah:

- * **Valsartan** (*Diovan**, *Co-Diovan*) 1996, adalah derivat dengan sifat yang lebih kurang sama, $t_{1/2}$ 9 jam - 1 dd 80-160 mg.
- * **Irbesartan** (*Aprovel*, **CoAprovel*)²², 1997, $t_{1/2}$ 11-15 jam - 1 dd 150-300 mg
- * **Candesartan** (*Atacand*, **Atacand Plus*) 1997, $t_{1/2}$ 9 jam - 1 dd 4-16 mg
- * **Eprosartan** (*Teveten*) 1997, $t_{1/2}$ 5-9 jam - 1 dd 600-800 mg
- * **Telmisartan** (*Micardis*) 1998. $t_{1/2}$ > 20 jam - 1 dd 40-80 mg
- * **Olmesartan** (*Olmotec*, *Benicar*) 2001 - 1 dd 20-40 mg

Bagi lansia di atas 75 tahun sebaiknya dimulai dengan setengah dosis biasa.

Zat-zat ini berefek melindungi ginjal terhadap kerusakan lebih lanjut pada pasien diabetes type-2 dan memperlambat terjadinya *albuminuria* pada penderita.

Ref.: Renoprotective effect of irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60 – Lewis EJ et al. Gnm bull 2002;36:89-90.

PENGHAMBAT RENIN LANGSUNG

Memblokir perubahan angiotensinogen (yang merupakan substrat dari renin) menjadi Ang I yang seterusnya mengurangi pembentukan Ang II.

Satu-satunya obat dari kelompok ini yang klinis digunakan terhadap hipertensi adalah **aliskiren** (*Tekturna*, *Rasilez* 2007) yang merupakan inhibitor renin generasi kedua. Walaupun bioavailabilitasnya rendah ($\pm 2,5\%$), hal ini dapat diimbangi dengan daya kerjanya yang kuat. Kadar puncaknya dalam plasma sudah tercapai dalam waktu 3-6 jam dengan $t_{1/2}$ 20-45 jam, yang menyebabkan efek antihipertensifnya masih berlangsung beberapa hari setelah obat dihentikan (Oh et al, 2007)³².

Absorpsi oleh tubuh dikurangi oleh makanan berlemak. Obat ini dapat digunakan oleh lansia, penderita gangguan hati dan

ginjal, serta bagi penderita diabetes tipe II (Vaidyanathan et al, 2008)³³.

Aliskiren merupakan obat antihipertensi efektif dan dapat digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasi dengan a.l. ACE inhibitors, ARB dan HCT dengan hasil aditif dan memiliki efek kardio- dan renoprotektif. Juga dianjurkan sebagai pilihan alternatif bila penderita tidak berhasil ditangani dengan obat antihipertensi lain.

Efek samping. Pada umumnya ringan dan terdiri a.l. dari diare (pada dosis tinggi), nyeri perut, sakit kepala dan pusing, batu ginjal dan gout, juga batuk, tetapi jauh lebih kurang daripada efek samping obat-obat penghalang ACE. Seperti juga semua penghalang RAS lainnya, aliskiren tidak boleh diberikan pada wanita hamil.

7. VASODILATOR

Vasodilator adalah zat-zat yang berkhasiat *vasodilatasi langsung* terhadap arteriole dan dengan demikian menurunkan TD tinggi. Kelompok 1 s/d 6 yang telah dibahas di atas juga menimbulkan vasodilatasi, tetapi secara *tidak langsung* melalui blokade SSP, aktivasi SSP di otak dan lain-lain. **Vasodilator perifer** yang khusus digunakan pada gangguan sirkulasi perifer, telah dibahas di bab yang lalu (Bab 34, Vasodilator). **Vasodilator koroner**, yang khusus mendilatasi pembuluh jantung, akan dibicarakan di bab berikut.

Penggunaannya khusus sebagai obat-obat pilihan ketiga, terutama bersama dengan beta-blocker dan diuretikum, bila kombinasi kedua obat terakhir kurang memberikan hasil. Kombinasi tersebut menguntungkan karena efek samping vasodilator berupa **tachycardia** dan **retensi garam** dan **air** ditiadakan oleh masing-masing β -blocker dan diuretika. Kini, "triple therapy" tersebut sudah banyak diganti dengan obat-obat hipertensi baru (antagonis Ca, penghambat ACE, ATII-blockers).

Efek samping lainnya adalah pusing, nyeri kepala, muka merah, hidung mampat, debar jantung dan gangguan lambung-usus. Biasanya efek ini bersifat sementara.

Kehamilan. Hanya hidralazin dapat digu-

nakan oleh wanita hamil dengan aman, sedangkan dari dihidralazin dan minoksidil belum tersedia cukup data. Ketiga obat men-
capai air susu ibu.

MONOGRAFI

7a. Hidralazin: *Apresolin*, **Ser-ap-es*

Derivat-hidrazin ini adalah salah satu obat hipertensi pertama (1952). Tidak layak digunakan sebagai monoterapi berhubung efek sampingnya tachycardia (perhatian bagi para lansia) dan tachyfilaksis. Efek samping lainnya terdiri dari sakit kepala, pusing, mual dan sindrom lupus yang biasanya timbul setelah penggunaan 6 bulan terus menerus.

Pengobatan kombinasi dengan β -blocker dan thiazida lebih efektif, tetapi sekarang sudah terdesak oleh obat-obat antihipertensi baru.

Resorpsi dari usus pesat dan lengkap, PP $\pm 85\%$, plasma- $t_{1/2}$ ditentukan secara genetik, tergantung pada kecepatan biotransformasi dalam hati melalui **asetilasi** 2-4 jam pada *slow acetylators* dan ± 45 menit pada *fast acetylators*. Kadar tertinggi dalam plasma dan efek hipotensif maksimal tercapai 30-120 menit setelah diminum. Efek hipotensifnya berlangsung lama, 8-12 jam akibat pengikatan kuat pada dinding pembuluh.

Dosis: oral semula 2-3 dd 10-25 mg p.c., bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 200 mg sehari dalam 3-4 dosis.

**Ser-ap-es:* hidralazin 25 + reserpin 0,1 + HCT 15 mg

* **Dihidralazin** (*Nepresol*, **Dellasidrex*, **Adelphane*) adalah derivat (1953) dengan sifat dan efek samping sama; di dalam tubuh zat ini diubah 10% menjadi hidralazin. Plasma- $t_{1/2}$ 4-5 jam tanpa perbedaan antara *slow* dan *fast acetylators*. **Dosis:** oral permulaan 3 dd 12,5 mg, pemeliharaan 2 dd 25 mg, maksimal 200 mg sehari.

**Adelphane* = dihidralazin sulfat 10 + reserpin 0,1 mg.

* *Dellasidrex* = dihidralazin 10 + reserpin 0,1 + HCT 10 mg

Tabel 35-4: Ikhtisar Antihipertensiva

| GOLONGAN | NAMA OBAT | DOSIS LAZIM mg/hari | FREKUENSI /HARI |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| DIURETIKA : | | | |
| – thiazida | hidroklorothiazida (HCT) | 12,5-50 | 1 |
| | klorothiazida (Diuril) | 125-500 | 1-2 |
| | klortalidon | 12,5-25 | 1 |
| | indapamida (Lozol) | 1,25-2,5 | 1 |
| | polithiazida (Renese) | 2-4 | 1 |
| – diuretika lengkungan | bumetanida | 0,5-2 | 2 |
| | furosemida (Lasix) | 20-80 | 2 |
| | | | |
| – penghemat kalium | amilorida (Midamor) | 5-10 | 1-2 |
| | triamterene | 50-100 | 1-2 |
| | | | |
| – aldosteron reseptor blocker | spironolakton (Aldactone) | 25-50 | 1 |
| | | | |
| BETA-BLOCKER | asebutolol (Sectral) | 200-800 | 2 |
| | atenolol (Tenormin) | 25-100 | 1 |
| | bisoprolol (Concor) | 2,5-10 | 1 |
| | *karvedilol (Dilbloc) | 12,5-50 | 2 |
| | *labetalol (Trandate) | 100-200 | 2 |
| | metoprolol (Seloken) | 50-100 | 1-2 |
| | nadolol (Corgard) | 40-120 | 1 |
| | pindolol (Visken) | 10-30 | 1 |
| | propranolol (Inderal) | 40-160 | 2 |
| | timolol (Blocadren) | 20-40 | 2 |
| | | | |
| ALFA-BLOCKER | doksazosin (Cardura) | 1-16 | 1 |
| | prazosin (Minipress) | 2-20 | 2-3 |
| | tetrazosin (Hytrin) | 1-20 | 1-2 |
| | alfuzosin (Xatral XL) | 10 | 1 |
| | tamsulosin (Omnice) | 0,4 | 1 |
| | | | |
| CA CHANNEL BLOCKERS | diltiazem (Herbesser) | 60-120 | 1-3 |
| (non-dihidropiridin) | verapamil (Isoptin) | 80 | 3-4 |
| | | | |
| (dihidropiridin) | amlodipin (Norvasc) | 2,5-10 | 1 |
| | felodipin (Plendil) | 2,5-20 | 1 |
| | nikardipin SR (Cardene) | 40-60 | 2 |
| | nifedipin LA (Adalat CC) | 30-60 | 1 |
| | nimodipin (Nimotop) | 60 | 3 |
| | nisoldipin (Sycor) | 5-20 | 2 |
| | lercanidipin (Zanidip) | 15-20 | 1 |
| | nitrendipin (Baypress) | 5-20 | 2 |

| | | | |
|----------------------------|---------------------------|----------|-----|
| ACE BLOCKERS | cilazapril (Vascase) | 1,25-5 | 1 |
| | benazepril (Cibacen) | 10-40 | 1 |
| | enalapril (Tenace) | 5-40 | 1 |
| | fosinopril (Acenor-M) | 10-40 | 1 |
| | kaptopril (Capoten) | 25-50 | 1-2 |
| | kuinapril (Accupril) | 10-80 | 1 |
| | lisinopril (Zestril) | 10-40 | 1 |
| | perindopril (Prexum) | 4-8 | 1 |
| | ramipril (Triatec) | 2.5-10 | 1 |
| | | | |
| AT II ANTAGONIS | eprosartan (Teveten) | 400-800 | 1-2 |
| | irbesartan (Aprovel) | 150-300 | 1 |
| | kandesartan (Atacand) | 4-16 | 1 |
| | losartan (Cozaar) | 50-100 | 1 |
| | olmesartan (Olmotec) | 20-40 | 1 |
| | telmisartan (Micardis) | 40-80 | 1 |
| | valsartan (Diovan) | 80-160 | 1 |
| | | | |
| AGONIS α 2-ADRENERG | guanfasin (Estulic) | 0,5-2 | 1 |
| | klonidin (Catapres) | 0,075 | 3 |
| | metildopa (Aldomet) | 250-1000 | 2 |
| | reserpin (Serpasil) | 0,1-0,25 | 1 |
| | | | |
| VASODILATOR (langsung) | hidralazin (Apresoline) | 25-50 | 2 |
| | dihidralazin (*Adelphane) | 12,5-25 | 2-3 |
| | minoksidil (Rogaine) | 5-25 | 1-2 |

7b. Minoksidil: Lonnoten, Rogaine

There is only one cure for grey hair and baldness. It was invented by a Frenchman. It is called the guillotine.

PG Wodehouse, 1881-1975; revised.

Derivat pirimidin ini (1965) adalah vasodilator kuat dengan kerja langsung terhadap dinding arteriole. Mekanisma kerjanya berdasarkan aktivasi K^+ channel di otot licin dan merelaksasinya. Mulai kerjanya cepat, yaitu dalam 30 menit dan mencapai puncak setelah rata-rata 5 jam; efeknya bertahan 2-5 hari. Digunakan hanya pada hipertensi hebat yang resisten terhadap antihipertensiva lain, terutama pada penderita pria dengan gangguan ginjal. Harus selalu dikombinasi dengan diuretikum terhadap retensi cairan dan β -blocker untuk meniadakan efek kardiovaskular (mirip hidralazin). Antara dosis dan efek terdapat korelasi baik (kurva curam).

Minoksidil juga merupakan perangsang ekskresi kuat dari renin dan aldosteron.

Penggunaannya sebagai **perangsang pertumbuhan rambut** pada kebotakan tertentu berdasarkan *hipertrichosis* (tumbuh rambut berlebihan) yang nampak sebagai efek samping akibat aktivasi dari K^+ channel tersebut di atas. Senyawa ini merangsang DNA sintesis di foliker rambut, sehingga pertumbuhan rambut diperbaiki. Minoksidil hanya efektif pada *alopecia androgenetica* pada pria (botak bundar di ubun-ubun dan 'teluk' di sisi depan: 'Jezuits crown', 'Geheimrats ecke'). Pada bentuk kebotakan lain (akibat menua, keturunan) tidak ampuh. Juga pada wanita dilaporkan efektif (*Ph. Wkbl. 2001: 137:373*). Efeknya baru nyata setelah ± 4 bulan pada hanya $\pm 30\%$ dari pemakai. Bila penggunaannya dihentikan, pertumbuhan rambut baru juga berhenti dalam masa 4 bulan.

Senyawa-senyawa lain yang dapat memperbaiki pertumbuhan rambut adalah perintang 5-alfa-reduktase seperti **finasterida** dan **dutasterida**, sedangkan bagi wanita adalah **siproteron** yang memblokir reseptor androgen.

Ref.: Coen G. Gho et al., Therapeutische opties bij androgenetische alopecia: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2535.

Efek sampingnya selain *hipertrichosis* reversibel, juga tachycardia dan edema (retensi garam dan air), yang adakalanya tidak dapat diatasi dengan diuretika kuat (loop diuretika), seperti furosemda.

Dosis: oral semula 1 dd 5 mg, bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 2 dd 25 mg.

Alopecia: larutan 2% dalam propilenglikol/alkohol (*Rogaine*) dimasase 2 kali sehari 1 ml pada kepala yang kering. Adakalanya penggunaan topikal ini pada sebagian orang menyebabkan efek kardiovaskular minimal.

DAFTAR PUSTAKA

17. Julius S et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine the value randomized trial. *Lancet* 2004 363, 2022-31
25. Chobanian AV et al.. The 7th Report of the Joint National Committee (JNC 7 Express) on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
26. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet.* 2000;356:1955-64.
27. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003; 21:1011-53..
28. Zwieten PA van, et al. Europese en Amerikaanse richtlijnen voor hypertensiediagnostiek en behandeling. *NTvG* 2003; 148(18): 868-71.
29. de Leeuw PW. Duidelijk verhoogd risico op congenitale afwijkingen door het gebruik van angiotensineconverteerend-enzym (ACE)-remmers in de zwangerschap. *NTvG* 2006;150:1605-7.
30. Timmermans et al., Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, **1993**, 45:205-251.
- 31a. Maggioni et al., Effect of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, **2002**, **40**:1414-1421.
- 31b. Granger et al., Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Lancet*, **2003**, 362 772-776.
32. Oh BH et al., Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour bloodpressure control in patient with hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **2007**, **49**:1157-1163.
33. Vaidyanathan S., et al., Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clin Pharmacokinet*, **2008**, **47**:515-531.
34. Horvath et al., Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients. *Arch Intern Med*, **2008**, **168**:571-580.
35. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure. *Nutr Rev* **2006**, **64**: S53-S56.
36. Chobanian et al., Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* **2003**, **42** 1206-1252.

ANTILIPEMIKA

KOLESTEROL

Kolesterol (Yun.: *chole* = empedu, *stereos* = padat) adalah zat alamiah dengan sifat fisik serupa lemak tetapi berumus steroida, seperti banyak senyawa alamiah lainnya. Kolesterol merupakan **bahan bangun esensial** bagi tubuh untuk sintesis zat-zat penting, seperti membran sel dan bahan isolasi sekitar seraf, saraf, begitu pula *hormon kelamin* dan *anak-ginjal*, *vitamin D* serta *asam empedu*. Kolesterol terdapat pula dalam lemak hewani, kuning telur dan batu empedu.

Resorpsinya dari usus hanya terjadi bila ada cukup *asam empedu* untuk mengemulsinya. Tergantung dari susunan makanan, a.l. jumlah kandungan kolesterol, lemak hewani dan serat nabati setiap hari dapat diserap sebanyak 200-600 mg kolesterol. Di samping itu tubuh, terutama hati, membentuk 700-1.000 mg kolesterol sehari untuk memenuhi kebutuhannya.

Sintesis. Dalam keadaan normal hati melepaskan kolesterol ke darah sesuai kebutuhan. Tetapi bila diet mengandung terlampau banyak kolesterol atau lemak hewani jenuh maka kadar kolesterol darah akan meningkat.

Setelah diserap tubuh, sebagian **lemak dan minyak** dalam bahan pangan digunakan sebagai sumber energi, melalui reaksi penguraian: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{kalori}$. Zat-zat perombakan lainnya di dalam hati digunakan lagi untuk sintesis kolesterol dan lemak lain. *Sintesis endogen* ini disesuaikan dengan kebutuhan, misalnya selama berpuasa atau bila terdapat banyak kolesterol dalam pangan, maka pembentukannya berkurang. Sebaliknya, bila kadar asam empedu me-

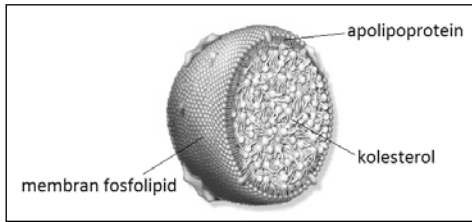
nurun, sintesisnya meningkat untuk dibiotransformasikan menjadi asam empedu lagi. Lazimnya, $\pm 2/3$ dari kolesterol tubuh disintesis secara endogen, hanya $1/3$ berasal dari pangan (*eksogen*). Sebagian orang yang *genetik* cenderung membentuk banyak kolesterol endogen, terlepas dari dietnya, merupakan pasien **hiperkolesterolemia familial**.

Kolesterol dan telur. Sejak lama telah dicurigai bahwa telur dapat meningkatkan kadar kolesterol darah, maka asupannya harus dibatasi sampai 1 butir telur seminggu. Sekarang ini diketahui bahwa orang sehat dapat setiap hari mengonsumsi telur tanpa meningkatkan risiko PJP atau stroke (*JAMA* 1999; 281: 1387-94 dan *BMJ* 1999; 318: 1094). Mungkin sekali kadar asam lemak jenuh yang tinggi dalam telur juga memegang peranan dalam kasus ini. Lihat selanjutnya Bab 54, Dasar-dasar diet sehat; Kolesterol.

LIPOPROTEIN

Lipida darah terutama terdiri atas **kolesterol**, **trigliserida (minyak)**, **asam lemak bebas** dan **fosfolipida**, yang semuanya tidak dapat larut dalam darah (> 50% terdiri dari air).

Oleh karena itu lipida diangkut melalui plasma darah dalam inti partikel-partikel yang memiliki kulit (*shell*) hidrofily yang terdiri atas fosfolipida dan kolesterol bebas. Lapisan permukaan ini juga terdiri atas protein yang disebut *apolipoprotein* atau *apoprotein* yang berfungsi sebagai "etiket" (label) untuk reseptor-reseptor sel. Senyawa kompleks dengan protein transpor ini disebut *lipoprotein*, suatu makromolekul yang dapat bercampur baik dengan darah. Sekitar dua per tiga dari plasma lipoprotein disintesis dalam hati.



Low-density lipoprotein

The Lancet Vol 376 November 13, 2010

Ada beberapa jenis lipoprotein yang sesuai kandungan lipidnya dibagi dalam beberapa komponen sebagai berikut:

- **chylomicron** yang dibentuk di dinding usus dari trigliserida dan kolesterol berasal dari makanan. Kemudian TG ini dihidrolisis oleh lipoproteinlipase dan sisanya diekskresi oleh hati
- **VLDL** (*very low density lipoprotein*) dari hati, yang bersama chylomicron mengangkut sebagian besar TG dan *asam lemak bebas* ke jaringan otot dan lemak. Berat jenis VLDL rendah sekali, memiliki diameter dari 40-100 nm dan cukup besar untuk mengeruhkan larutan plasma. Hampir seluruh partikel LDL dibentuk dari VLDL.
- **LDL** (*low density lipoprotein*) mengangkut sebagian besar ($\pm 70\%$) kolesterol darah

dari hati yang memiliki reseptor-reseptor LDL ke jaringan. Proses penarikan LDL dari plasma melalui reseptor-reseptor ini merupakan mekanisme utama dalam pengendalian nilai LDL. Dalam hal tertentu, *oksi-LDL*, yakni kolesterol yang telah dioksidasi oleh radikal bebas, dapat mengendap pada dinding pembuluh dan mengakibatkan **atherosclerosis**, lihat di bawah.

- **HDL** (*High Density Lipoprotein*) mengangkut kelebihan kolesterol (dan asam lemak) - yang tidak dapat digunakan oleh jaringan perifer- kembali ke hati untuk diubah menjadi asam empedu. Dengan bantuan enzim *LCAT* (= *lecithine cholesterol acyl-transferase*), oksi-LDL yang telah terendap pada dinding pembuluh „dilarutkan“ (secara kimiawi: pembentukan ester dengan lesitin) dan juga diangkut ke hati. HDL memiliki berat jenis tertinggi.

HDL juga disebut sebagai lipoprotein yang melindungi terhadap CHD, oleh karena itu sebaiknya nilai kadar HDL tinggi. Mekanisme perlindungan dari HDL terdiri dari apa yang disebut *reverse cholesterol transport*, yaitu suatu proses pa-damana kelebihan kolesterol dari sel-sel di transpor ke hati untuk selanjutnya diekskresi. HDL juga melindungi terha-

| | Fraksi | Diameter molekul (nm) | Berat jenis | Kandungan | | | |
|------------------------------|--------------|-----------------------|-------------|------------|--------------|---------|-------------|
| | | | | Kolesterol | Trigliserida | Protein | Fosfolipida |
| H.D.L. (High Density Lp) | α | 4-10 | > 1,06 | 25% | 5% | 50% | 20% |
| L.D.L. (Low Density Lp) | β | 19-25 | < 1,06 | 70 | 5 | 13 | 12 |
| V.L.D.L. (Very Low Dens. Lp) | pre- β | 30-80 | < 1,01 | 20 | 50 | 10 | 20 |
| I.D.L. (Intermediate D. Lp) | — | — | — | 30 | 40 | 15 | 15 |
| Chylomikron-chylomikron | — | 70-600 | < 0,95 | 4 | 85 | 2 | 9 |

Lp= lipoprotein 1 nm (nanometer) = 10^{-9} m

Tabel 36-1: Jenis lipoprotein, diameter, berat jenis dan komposisinya

dap *atherogenesis* melalui mekanisme lain, yaitu yang berhubungan dengan proses anti-peradangan, anti-oksidatif, anti-agregasi dari pelat darah dan antikoagulan.

Ref.: deGoma EM et al. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:2199-2211.

Partikel-partikel lipoprotein (chylomicron dan VLDL) tidak bersifat aterogen karena ukurannya yang besar (diameter 30-500 nm) tidak memungkinkan menembus dinding saluran darah. Sebaliknya partikel LDL (diameter 18-25 nm) dapat dengan mudah menembus dinding arteri dan menjadi penyebab utama dari *atherosclerosis*. HDL yang memiliki partikel terkecil (diameter 5-12 nm) mampu mengangkut kolesterol dari dinding arteri, yang merupakan dasar dari sifat anti-aterogennya.

* **Apolipoprotein (apo)** adalah komponen protein penting dari pelbagai lipoprotein, di samping fraksi lipida tersebut di atas. Apo ini berfungsi a.l. sebagai *ligand* (*label*, *etiket*) bagi pengikatan pada reseptor LDL. Ada lima jenis, yakni **apo-A, B, C, D** dan **E**, dengan sub-kelasnya. Selain fraksi-fraksi lipida, juga **apo-B** dan **apo-AI** (protein dalam masing-masing VLDL/LDL dan HDL) ternyata bersifat *aterogen* kuat dan juga merupakan indikator risiko bagi PJP.

HIPERLIPIDEMIA (HLD)

Hiperlipidemia (lebih tepat *hiperlipoproteinemia*) adalah keadaan, pada mana kadar lipoprotein darah meningkat akibat predisposisi genetik (keturunan) (*hiperlipidaemia primer*) dan/ atau yang berhubungan pula dengan diet individual (diet berkalori tinggi, lemak jenuh dan kolesterol).

Untuk hiperlipidemia primer dapat dibedakan dua jenis, yaitu:

- **hiperkolesterolemia** dengan peningkatan kadar LDL (dan kolesterol total).

Gangguan pada metabolisme lemak ini merupakan gangguan yang paling umum dan ±5% dari kasus adalah familial (keturunan), tetapi dalam 95% dari kasus tidak diketahui penyebabnya.

- **hipertrigliseridemia**, pada mana kadar TG meningkat.

Chylomikron dibentuk dari asam lemak berasalkan trigliserida dan kolesterol asupan makanan yang diabsorpsi di usus kecil oleh sel-sel epitel di dinding usus dan terdiri untuk ±85% dari TG dan hanya ±4 % dari kolesterol. Dalam kapiler jaringan otot dan jaringan lemak, TG dirombak di bawah pengaruh *lipoproteinlipase* menjadi produk yang masih mengandung banyak TG dan kolesterol. Produk ini lazimnya diolah lebih lanjut oleh hati. Tetapi bila karena sesuatu sebab pengolahan tidak sempurna, maka sisanya setelah makan masih bersirkulasi dalam darah untuk jangka waktu lama. De-

| kadar plasma | ideal | normal | meningkat | |
|--------------------|------------------------------------|---------|-------------|-------------|
| | mg% (m mol) | mg% | sedang | sangat |
| kolest total | < 200 | 200-225 | > 225 | > 250 |
| | < 195 (5) | 195-250 | > 250 (6,5) | > 310 (8,0) |
| trigliserida | < 200 | 200-240 | > 240 | > 1000 |
| (puasa) | < 90 (1,0) | 90-180 | > 180 (2,0) | > 550 (6,0) |
| LDL-kol | < 130 | 130-160 | > 160 | > 200 |
| | < 140(3,6) | 140-175 | > 175 (4,5) | > 220 (5,7) |
| HDL-kol (puasa) | > 60 | 35-60 | < 35 | |
| | > 45(1,16) | 30-75 | | |
| Kol total: HDL | < 4,5 | | | |
| faktor perhitungan | kolesterol : mmol/l = 0,0259 x mg% | | | |
| | trigliserida: mmol/l = 0,011 x mg% | | | |

Tabel 36-2: Nilai kolesterol dan TG normal untuk Indonesia dan negara Barat

mikian terjadinya **hipertrigliseridemia**. Jenis HLD ini dapat ditentukan dengan naiknya kadar chylomikron segera setelah makan. Pada umumnya gangguan ini jauh hari sudah menimbulkan bentuk *atherosclerosis* serius dan timbulnya masalah sekitar usia 30 tahun.

Kadar trigliserida yang meningkat di antara 150-400 mg/dl cukup memprihatinkan karena sering kali merupakan bagian dari gejala metabolisme yang berhubungan dengan resistensi insulin, kegemukan, tekanan darah tinggi dan meningkatnya risiko akan CVD. Oleh karena itu penderita dengan resistensi insulin harus diwaspadai mengenai kadar trigliseridanya, walaupun kadar kolesterol totalnya normal.

Hipertrigliseridaemia hebat (kadar trigliserid >1000 mg/dl) perlu diobati untuk menghindari *pankreatitis*.

Nilai normal dan yang meningkat

Nilai kolesterol normal sangat bervariasi secara geografis. Di negara-negara Asia-Afrika, makanan sehari-hari umumnya mengandung lebih sedikit kalori, lemak hewani dan protein. Dengan demikian nilai tersebut umumnya lebih rendah dibandingkan dengan negara-negara Barat, misalnya kadar *kolesterol total* masing-masing $\pm 3,9$ mmol/l (= 150 mg%) dan $\pm 5,2$ mmol/l (= 200 mg%). Pada **tabel 36-2** diberikan angka-angka yang dianggap normal bagi Indonesia dan negara-negara Barat, serta nilai yang meningkat.

Semua bayi dilahirkan dengan kadar kolesterol rata-rata 80-100 mg% (2-2,6 mmol/l) yang selama pertumbuhan berangsur-angsur naik sampai ± 150 mg% (3,9 mmol/l). Di negara berkembang, pada umumnya kadar

menetap di tingkat ini, sedangkan di negara Barat nilainya terus meningkat sampai rata-rata 220 mg% (5,8 mmol/l). Kenaikan tersebut secara fisiologis tidak normal dan diperkirakan ada hubungan kausal dengan susunan makanan yang tidak tepat, khususnya mengandung terlampau banyak lemak jenuh.

Penggolongan

Sejak 1967 digunakan klasifikasi menurut *Fredrickson* untuk membedakan **jenis-jenis hiperlipidemia**. Klasifikasi ini memperlihatkan 5 tipe **berdasarkan kelainan lipoprotein** (kecuali HDL). Tipe I dan III sangat jarang ditemukan, tipe II dan IV paling sering terdapat. Kegunaan klasifikasi ini agak terbatas, karena dikenal juga bentuk campuran; lagi pula hanya menggambarkan peta lipoprotein yang terdapat dalam plasma dan bukan penyakit atau mekanisme *patogenesisnya*. Maka sekarang ini penggolongan tersebut sudah banyak terdesak oleh pembagian **atas dasar sebab terjadinya** hiperlipidemia (*fungsiional/genetik*) yang klinis dianggap lebih penting. **Klasifikasi dari Goldstein** ini memungkinkan pembagian gangguan-gangguan familial berdasarkan kelainan komponen lipida yang mudah ditentukan dalam laborototium, sebagai berikut:

- kelainan dari VLDL dan chylomicron - hipertrigliseridemia tersendiri
- kelainan dari LDL-hiperkolesterolemia tersendiri
- kelainan dari HDL
- hiperlipidemia campuran a + b

Jenis-jenis hiperlipidemia yang dapat terjadi adalah:

| tipe | Lp yg di-pertinggi | plasma kolesterol | plasma TG | pengobatan |
|------|--------------------|-------------------|-----------|-----------------------------|
| I | chylomikron | norm↑ | ↑↑ | diet |
| IIA | L D L | ↑↑ | norm | statin (+ neomisin) |
| IIB | LDL + VLDL | +++ | ++ | statin (+ fibrat/nikotinat) |
| III | remnants | +++ | ++ | fibrat/nikotinat |
| IV | V L D L | norm | ++ | fibrat (+ nikotinat) |
| V | VLDL + chyl | + | +++ | diet, berat badan < |

Tabel 36-3: Jenis hiperlipidemia menurut Fredrickson (WHO) dan terapinya

- a. **HLD keturunan.** Dalam jumlah kecil (2-3% dari penduduk), HLD bersifat *familial* akibat kelainan genetik yang memengaruhi langsung metabolisme lipida. Misalnya, pembentukan LDL ditingkatkan atau kekurangan *reseptor LDL* yang berakibat LDL tidak diserap oleh sel. Tipe IIa adalah sama dengan **hiperkolesterolemia familial**, yang kerap kali sudah ada sejak lahir. **Hipertrigliseridemia familial** dan bentuk kombinasinya adakalanya terjadi.
- b. **HLD akibat susunan pangan** (terlampau banyak lemak jenuh dan terlampau sedikit sayur-mayur) biasanya menimbulkan HLD tipe II dan IV dengan kenaikan LDL dan/atau VLDL. Bentuk ini dapat diatasi dengan *diet kalori rendah*, yang miskin kolesterol-TG dan kaya akan asam lemak *poly-unsaturated* (lihat Bab 54. Dasar-dasar diet sehat). Bila diet ini tidak memberikan hasil, barulah digunakan obat-obat sesuai tabel.
- c. **HLD sekunder akibat penyakit**, misalnya diabetes, hipotirosis, insufisiensi ginjal menahun, obesitas, penyakit hati tertentu. Atau akibat pengobatan dengan misalnya hormon (obat-obat KB), kortikosteroida, diuretika tiazida dan beta-blocker. Lazimnya gangguan ini akan sembuh setelah penyebabnya dihilangkan. *Antilipemika* biasanya tidak digunakan, kecuali mungkin pada penderita diabetes, yang risiko atherosclerosisnya sangat besar karena sistem pembuluhnya kurang kuat.

Gejala

Sering kali HLD tidak memperlihatkan gejala nyata, adakalanya *xanthomata*, yaitu **lapisan kuning** (Yun. *xanthos*) pada kulit, khususnya pada kelopak mata dan siku. **Hiperkolesterolemia familial** biasanya sudah menjadi manifes pada usia muda, antara 20 - 40 tahun, dalam bentuk angina pectoris dan infark jantung.

Faktor risiko

Hiperkolesterolemia dan *hipertrigliseridemia* merupakan faktor risiko bagi atherosclerosis dan akhirnya penyakit jantung dan pembuluh (**PJP**), khususnya angina dan infark jantung. Faktor-faktor risiko terpenting dari CHD adalah kadar LDL yang tinggi, kadar HDL yang rendah, merokok, adipositas, tekanan darah tinggi, diabetes tipe 2, usia yang meningkat dan riwayat CHD dari keluarga.

Petunjuk-petunjuk utk mengurangi faktor risiko terdiri dari a.l. olah raga (berjalan kaki cepat 20-30 menit sehari atau 150 menit dalam seminggu), pola makan sehat yang terdiri dari mengurangi konsumsi lemak, menghindari trans-fat, makan ikan berlemak 2 kali atau lebih dalam seminggu dan konsumsi makanan yang kaya akan asam alfa-linolenik seperti minyak kanola dan minyak kacang kedele, serta mengurangi minuman bergula. Anak-anak juga harus dibekali petunjuk-petunjuk demikian karena kelakuan/kebiasaan mengenai kesehatan yang buruk diperoleh pada waktu anak-anak.

Ref.: Lloyd-Jones et al., Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction. *Circulation*, 2010, 121:586-613.

- **Stres** juga memegang peranan nyata, terutama pada orang dengan *struktur kepribadian tipe A*. Menurut peneliti *Friedman & Rosenman*, orang **tipe A** bersifat sangat ambisius dan bersemangat berlebihan, tidak sabaran, bekerja keras dan cepat. Mereka lebih besar risikonya mengidap PJP daripada orang **tipe B** yang lebih santai dan tenang, tidak selalu sibuk dan tidak tergesa-gesa.
- **LDL tinggi** (>175 mg%) adalah faktor risiko terpenting, terlebih pula bila TG *meningkat* (>310 mg%). LDL dapat diturunkan dengan a.l. penurunan berat badan dan diet dengan mengurangi lemak jenuh dan kolesterol serta peningkatan asupan lemak tak-jenuh, serat dan protein nabati.
- **HDL rendah** (<35 mg%) dapat disebabkan oleh merokok, obesitas dan kurang gerak badan, juga akibat **obat-obat** se-

perti diuretika dan β -blocker, hormon kelamin (anabolika) dan hormon stres (adrenalin dan kortisol).

Faktor-faktor baik

Banyak studi membuktikan bahwa HDL tinggi (> 60 mg%) memiliki fungsi pelindung terhadap PJP, mungkin karena khasiatnya dapat 'melarutkan' endapan kolesterol pada dinding pembuluh sehingga menghindari pembentukan *atheroma*.

Peningkatan HDL dapat dicapai dengan melakukan olahraga intensif, menurunkan berat badan dan berhenti merokok. HDL yang meningkat juga ditemukan pada mereka yang sekali-kali minum alkohol dalam jumlah kecil dan bila kadar vitamin C di leukosit tinggi. HDL dinamakan juga 'kolesterol baik', sedangkan nama julukan LDL adalah 'kolesterol buruk'.

***Alkohol.** Efek pelindung dari minum alkohol dalam jumlah kecil (bir, anggur 1-3 konsumsi sehari) terhadap PJP dan risiko meninggal terutama didasarkan atas peningkatan HDL (dengan 10-20%). Sifat alkohol lainnya yang juga memegang peranan adalah pelebaran pembuluh, efek fibrinolitis (melarutkan fibrin) dan pengurangan kecenderungan beku darah. Dalam anggur merah pemeran penting adalah kandungan bioflavonoida (polifenol) yang berkhasiat antioksidans dan menghambat oksidasi LDL.

* **Perbandingan kolesterol total : HDL.** Telah ditentukan bahwa kadar HDL sangat penting untuk memperkirakan risiko PJP, misalnya bila kadar HDL < 35 mg%, maka risiko tersebut akan sangat meningkat. Hendaknya kadar HDL setinggi mungkin agar *atheroma* dapat dilarutkan, dengan dibantu oleh penurunan kadar LDL. Para ahli sependapat bahwa kuosien kolesterol total (= HDL + LDL + VLDL + kolesterol bebas) : HDL-kol merupakan peramal risiko PJP yang lebih baik. Kuosien sebaiknya $< 4,5$; semakin rendah kuosien ini, semakin kecil risiko tersebut.

* **Antihipertensiva.** Sejumlah obat hipertensi, yakni diuretika tiazida dan kebanyakan beta-

blocker memengaruhi kuosien tersebut secara buruk, maka penggunaan jangka panjangnya disangsikan. Tetapi pada tahun 1990-an telah dipastikan bahwa obat-obat itu justru memperkecil risiko meninggal akibat PJP; mengenai obat hipertensi lainnya hal ini belum ditentukan dengan jelas.

ATHEROSCLEROSIS (AS)

Atherosclerosis (Yun. *athere* = bubur, *sklerosis* = keras), juga disebut pengapuran dinding pembuluh, adalah gangguan arteri besar dan sedang yang bercirikan bengkak lokal pada lapisan-dalam (*intima*) dan pengerasan pada lapisan-tengah (*media*) dinding pembuluh. Bengkak itu terdiri dari oksidasi-LDL yang telah menembusi sel-sel intima, endapan kapur, fibrinogen serta jaringan ikat dan disebut *atheroma* (bengkak berisi zat lunak seperti bubur).

Etiologi. Di negara-negara Barat kasus atherosclerosis (AS) sering ditemukan, hingga banyak orang menganggapnya sebagai proses menua normal. Proses terjadinya gangguan ini kebanyakan sudah dimulai pada orang dewasa muda usia 20-30 tahun dengan munculnya 'fatty streaks' pada intima. Fatty streaks adalah bercak-bercak yang terdiri dari sel-sel busa berisi lemak yang menumpuk di intima. Pada fase selanjutnya oksidasi-LDL dan garam kalsium, sel-sel radang dan jaringan ikat tertimbun pada streaks tersebut yang lalu diselubungi dengan jaringan otot-polos. Fase ini dapat berlangsung selama puluhan tahun tanpa gejala, padamana streaks menebal sampai 2-3% setahun. Akhirnya antara usia 50-60 tahun terjadi plakues aterosklerotik, plak/lempeng tebal yang menyumbat pembuluh hingga lubangnya menyempit sampai 30% dan penyaluran darah sangat terhambat. Lagipula kelenturannya sangat berkurang. Baru pada saat itu muncullah gangguan serius dan tergantung dari lokasi penyumbatannya dapat timbul beberapa gejala mis. angina, infark jantung dan stroke. Insidensi dan parahnya gangguan-gangguan ini diperhebat oleh faktor-faktor risiko lain seperti merokok, hipertensi, diabetes, riwayat

keluarga atau riwayat kesehatan sendiri bila pernah mengidap penyakit jantung atau pembesaran bilik jantung kiri.

Peradangan dinding pembuluh ternyata berperan penting pada komplikasi AS. Lihat juga Bab 37. Infark jantung.

Penanganan hiperlipidemia. Atherosclerosis yang sudah terbentuk pada hakikatnya tidak bisa ditiadakan dengan pengobatan. Tetapi riset menunjukkan bahwa *penurunan kolesterol total dengan antilipemika dapat "melarutkan" plak aterosklerotik ('regression')*. Untuk ini peningkatan HDL adalah lebih esensial daripada penurunan LDL. Selain kombinasi **damar** (resin) dengan **asam nikotinat**, terutama **penghambat reduktase (statin)**, dapat menimbulkan regresi tersebut.

Dalam situasi gawat tertentu dapat dilakukan *rekanalisisasi* dari arteri yang telah tersumbat oleh atheroma (*metode dr Dotter, 'dottering'-stent*), atau dalam kasus berat *bedah bypass*. Lihat selanjutnya Bab 37, sub 2, Angina pectoris.

Bagi kebanyakan orang penyesuaian pola hidup dan diet sehat lebih bermanfaat untuk menurunkan kadar kolesterol yang tinggi dan mengurangi risiko gangguan vascular daripada penggunaan obat-obat dan juga lebih murah.

* **Diet penurunan lipid.** Unsur-unsur utama yang berkaitan dengan cara ini adalah:

- kurangi pemasukan lemak (sampai $\pm 30\%$ dari energi total) ;
- misalnya kurangi asupan produk-produk dari susu (*dairy*) dan daging (sosis, kornet) yang merupakan sumber utama lemak jenuh untuk diganti dengan ikan dan unggas
- substitusi minyak jenuh dengan minyak mono/poly-unsaturated (minyak olive, kembang matahari, jagung atau kedele)
- kurangi asupan kolesterol dengan menghindari a.l. jeroan, hati, otak dan lain-lain.
- tingkatkan asupan serat, mis. sayuran, buah-buahan, sereal murni dan lain-lain.
- kurangi asupan alkohol, karena bila berlebihan merupakan sebab penting dari hiperlipidemia sekunder dan mengakibatkan parahnya gangguan primer

- kurangi berat badan. Obesitas yang sendirinya sudah merupakan faktor risiko gangguan kardiovaskuler, juga mengakibatkan lebih parahnya gangguan hiperlipidemia
- gunakan makanan yang mengandung ester **stanol**. Stanol tumbuhan, seperti margarin khusus (*Benecol*), mengurangi absorpsi kolesterol dari saluran cerna. Mekanismenya adalah stanol menempati titik-titik dalam *misel* yang mengantar lipid ke sel-sel mukosa lambung-usus.

PENGobatan HLD

* **HLD ringan** (dengan nilai kolesterol ± 240 mg% atau TG ± 310 mg%) akibat susunan makanan yang keliru, biasanya dimulai dengan **diet**. Bahan makanan hendaknya *miskin lemak jenuh dan kolesterol serta kaya serat nabati* (± 200 g sayuran + 2-3 butir buah-buahan sehari). Dengan diet tersebut dapat dicapai penurunan kolesterol $\pm 10\%$.

* **HLD berat**. Bila hasilnya belum memuaskan atau bila kadar kolesterol > 310 mg% perlu diberikan suatu obat antilipemik, yaitu **damar**, **statin** atau kombinasinya. **Derivat nikotinat** juga dapat digunakan. Pada hiperlipidemia jenis familial dianjurkan suatu statin.

* **Hipertriglisieridemia** (> 310 mg%) dapat efektif diobati dengan **fibrat** yang menghambat masuknya chylomikron dari usus ke darah dan mengaktivasi proteinlipase. **Damar** tidak dianjurkan karena peningkatan produksi VLDL mengakibatkan kenaikan kadar TG.

ANTILIPEMIKA

Antilipemika adalah obat-obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol dan/atau TG darah yang tinggi. Obat-obat tersebut tersedia dalam 4 kelompok utama:

a. Damar penukar anion/pengikat asam empedu: *kolestiramin* dan *kolestipol (sequestrant asam empedu)* yang merupakan obat-obat penurunan kolesterol tertua.

Berkhasiat mengikat asam empedu sehingga sekresi kolesterol ditingkatkan. Khususnya menurunkan LDL-kolesterol (tipe IIA) dan kolesterol total dengan 8-15%, bersama nikotinat sampai 40% dan bekerja sinergistik dengan *penghambat-HMG-CoA reduktase*. Kombinasi terakhir mampu menurunkan kadar LDL-kolesterol dengan 50-60%! Penelitian telah menunjukkan bahwa kolestiramin menurunkan insidensi gangguan kardiovaskuler pada penderita hiperkolesterolemia (*Lipid Research Clinic trial*). Zat ini tidak di-absorpsi dari saluran cerna dan aman dalam penggunaan jangka lama. Tidak bekerja terhadap HDL, sedangkan TG dan VLDL dapat meningkat!

Juga telah dilansir **colesvelam** (*WelChol*) suatu *sekwestran* asam empedu yang efektif dengan dosis 4-6 dd 625 mg.

b. Asam nikotinat (niacin) dan acipimox terutama menurunkan TG dan VLDL, efeknya terhadap kolesterol total dan LDL lebih ringan. Berhubung efek sampingnya yang tidak nyaman (vasodilatasi pembuluh muka, flushing) khusus digunakan sebagai obat tambahan pada damar dan fibrat.

c. fibrat: *klofibrat, simfibrat, fenofibrat* dan *bezafibrat*. Berkhasiat menurunkan TG dan VLDL dengan kuat, kolesterol total hanya sedikit. LDL dapat diturunkan pula, sedangkan HDL dinaikkan sedikit, kecuali *gemfibrozil* yang menaikkan HDL dengan kuat. (*Helsinki Heart Study*). Obat-obat ini dapat menurunkan secara efektif terutama kadar **TG yang tinggi** ($\pm 30\%$) berdasarkan penghambatan pemasukan chylomikron dari usus ke darah dan aktivasi lipoproteinlipase yang meningkatkan katabolisme dari lipoprotein yang kaya akan TG. Juga digunakan pada HLD campuran. Singkatnya fibrat meningkatkan kadar HDL ($\pm 10\%$) dan menurunkan kadar LDL dengan 10-15%.

d. statin: *lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin* dan *rosuvastatin*.

Obat yang paling ampuh dan "*best-tolerated*" untuk pengobatan dislipidemia adalah **statin**, yang termasuk dalam kelompok obat-

obat penghalang kompetitif dari HMG-CoA reduktase.

Dosis tinggi dari statin yang lebih ampuh seperti atorvastatin, simvastatin dan rosuvastatin juga dapat menurunkan kadar trigliserida tinggi (akibat kadar VLDL yang meningkat).

Pertama kali statin di isolasi dari mold *Penicillium citrinum* di tahun 1976 oleh Endo c.s. dan merupakan senyawa yang merupakan penghalang dari sintesis kolesterol. Mekanismenya sebagai penghalang HMG-CoA reduktase di temukan berdasarkan penelitian oleh Brown dan Goldstein.

Statin pertama yang disetujui penggunaannya bagi manusia adalah *lovastatin* yang kemudian disusul oleh derivat lovastatin yaitu *pravastatin* dan *simvastatin*, sedangkan *atorvastatin*, *fluvastatin*, *rosuvastatin* dan *pitavastatin* adalah senyawa sintetik.

Senyawa penghambat-reduktase (*HMG-CoA-reductase-inhibitors*) ini berkhasiat menurunkan sintesis kolesterol endogen dalam hati dan dengan demikian terjadi penurunan kolesterol total dengan kuat, LDL ($\pm 30-40\%$), TG dan VLDL lebih ringan, sedangkan HDL dinaikkan. Dapat dikombinasi dengan damar untuk pengobatan hiperlipidemia yang parah. Statin juga **berkhasiat antitrombotik, anti-aritmia** dan **antiradang** dengan menghambat sitokin-sitokin tertentu.

Efek samping pada umumnya ringan, a.l. nyeri otot (2-11%, *myopathie*) reversibel, yang adakalanya menjadi gangguan otot parah yang disebut (*statin-induced*) *rhabdomyolysis*.²⁶

Risiko myopathy dan rhabdomyolysis meningkat dengan meningkatnya dosis statin dan kadar plasma. Risiko ini juga meningkat pada usia lanjut, disfungsi hati/ginjal dan diabetes. Juga beberapa obat yang digunakan bersamaan dapat meningkatkan risiko akan myopathy, seperti fibrat-fibrat (*gemfibrozil*), digoksin, warfarin dan antibiotika makrolida.

Ref. Thompson et al. Statin-associated myopathy, *JAMA*, 2003, 289: 1681-1690

Pada tahun 2001 **cerivastatin** (*Lipobay*) telah ditarik dari peredaran oleh Bayer, karena kombinasinya dengan *gemfibrozil* meningkatkan risiko akan gangguan fatal ini.

Juga terapi kombinasi senyawa statin lain dan fibrat (mis. fenofibrat-pravastatin) dapat menimbulkan gangguan ini yang ditandai nyeri dan lemah otot mendadak, gejala flu dan urin berwarna gelap.^{18 19} Efek samping yang paling sering terjadi dan berupa **rasa letih dan nyeri otot**, terutama dari bokong dan tungkai atas, disebabkan oleh berkurangnya kadar **ko-enzim Q₁₀** (*ubikinon*) yang pembentukannya turut dirintangi oleh statin. Semakin tinggi dosis statin, semakin besar defisiensi Q₁₀ yang merupakan antioksidan terpenting yang melindungi LDL terhadap oksidasi. Sekitar 5-10% dari pengguna statin (manula dan penderita gagal jantung, *Corona study, 2003-6*) menghentikan terapinya karena efek tersebut di atas. Oleh karena itu untuk menghindarinya kalangan komplementer menganjurkan untuk selalu menambahkan Q₁₀ pada terapi dengan statin; dosisnya 1-3 dd 100 mg.

Kolesterol tubuh disintesis dalam hati maksimal menjelang tengah malam sampai pukul 02.00 subuh. Oleh karena itu statin

dengan $t_{1/2} < 4$ jam harus diminum pada malam hari, terkecuali atorvastatin (*Lipitor*) dan rosuvastatin (*Crestor*).

Wanita hamil tidak boleh menggunakannya karena statin berefek teratogen, lagipula kolesterol mutlak dibutuhkan bagi pengembangan janin.

Penggunaan statin juga dihubungkan dengan meningkatnya risiko diabetes (*Journal of the American College of Cardiology*), tetapi benefit dari statin lebih diutamakan pada pasien dengan risiko gangguan kardiovaskuler.

Risiko diabetes ini lebih jelas pada statin yang berefek kuat (rosuvastatin ≥ 10 mg, atorvastatin ≥ 20 mg dan simvastatin ≥ 40 mg) terutama pada 4 bulan pertama digunakannya.

Ref. BMJ. 2014;348:g3244

e. Obat lainnya. *Neomisin* sebagai monoterapi atau dikombinasi dengan damar, bawang putih, *minyak ikan* dan *sterol* serta *stanol nabati*. Kedua zat terakhir termasuk kelom-

| | TG | TK | VLDL | LDL | HDL | Mek.kerja |
|---|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|--|
| Damar-damar - kolestiramin - kolestipol | + | -- | + | -- | - | mengikat asam empedu; pencegahan reabsorpsinya. sintesa VLDL/TG > |
| Asam nikotinat - acipimox | -- | - | -- | - | + | menaikkan ekskresi KT via hati |
| Fibrat - klofibrat - bezafibrat - simfibrat | -- | o | -- | - | o | ekskresi TG > perombakan VLDL > sintesa KT < |
| Gemfibrozil | -- | - | -- | - | ++ | lipoproteinlipase > sintesa VLDL < |
| Statin - lovastatin - pravastatin - simvastatin - atorvastatin - fluvastatin | - - + + + | -- -- -- -- -- | - - - - - | --- --- --- --- --- | + + + + + | menghambat sintesa kolesterol. sintesa reseptor LDL > |
| TG = trigliserida, KT = kolesterol total + = peningkatan, ++ = peningkatan kuat o = netral - = penurunan, -- = penurunan kuat, --- = p. kuat sekali | | | | | | |

Tabel 36-4: Antilipemika dan daya kerjanya

pok *penghambat absorpsi kolesterol yang berkhasiat* menurunkan LDL kolesterol.

Bawang putih memiliki a.l. **khasiat anti-aterogen**, menurunkan LDL, menghambat agregasi trombosit dan menurunkan tekanan darah. Maka sangat berguna sebagai obat tambahan pada penanganan dan pencegahan atherosclerosis dan PJP.

Minyak ikan mengandung dua jenis asam lemak omega-3 dengan 5/6 ikatan tak-jenuh (poly-unsaturated fatty acids, PUFA), yaitu **EPA** (*eicosapentaenic acid*) dan **DHA** (*docosahexaenic acid*). Kedua PUFA ini memiliki banyak khasiat, a.l. **menurunkan kadar TG** darah tetapi efeknya terhadap HLD belum dipastikan. Lihat selanjutnya Bab 54. Dasar-dasar Diet Sehat.

MONOGRAFI

1. DAMAR PENGIKAT ASAM EMPEDU

1a. Kolestiramin: *Questran*

Secara kimiawi damar penukar ion ini (1961) adalah polistiren dengan gugusan $-NH_4$ kwaterner, yang tidak diresorpsi oleh usus. Berkhasiat menurunkan LDL dan kolesterol total, berdasarkan pengikatan asam empedu dalam usus halus menjadi kompleks yang dikeluarkan melalui tinja. Tanpa asam empedu, kolesterol tidak diserap lagi. Kadar asam empedu dalam plasma menurun dan hati distimulasi untuk meningkatkan sintesis asam ini dari kolesterol. Efeknya adalah turunnya LDL rata-rata dengan 25%.

Penggunaannya pada **hiperkolesterolemia** tertentu sedangkan pada **tipe lain** biasanya dikombinasikan dengan klofibrat atau nikotinat karena tidak efektif terhadap VLDL. Bila dalam waktu 2-3 bulan hasilnya kurang baik, terapi hendaknya dihentikan. Penggunaan lainnya adalah pada **penyakit kuning tertentu** (*hepatitis*) dengan **gatal-gatal** hebat akibat terhambatnya ekskresi asam empedu oleh hati. Juga pada **diare** yang disebabkan terdapatnya terlalu banyak garam empedu di usus besar.

Efek sampingnya berupa gangguan lambung-usus, terutama obstipasi. Rasanya tidak enak. Resorpsi dari vitamin A, D, E dan K dapat berkurang, begitu pula obat-obat lain yang diminum bersamaan waktu, maka sebaiknya obat-obat demikian diminum 1 jam sebelum kolestiramin. Pada penggunaan lama, dianjurkan suplesi vitamin-vitamin tersebut.

Dosis: permulaan 4 g $\frac{1}{2}$ jam a.c. dicampur dengan ± 150 ml air (jangan diminum sebagai zat padat), berangsur-angsur dinaikkan sampai 1-2 dd 8 g. Pada *gatal-gatal*: permulaan 12-16 g, lalu 4-8 g sehari, pada *diare*: 4 dd 4 g.

1b. Kolestipol: *Colestid*

Penukar ion ini dengan rumus kopolimer triamin (1969) memiliki khasiat dan efek samping yang sama dengan kolestiramin; perbedaannya adalah tidak berbau dan tanpa rasa. Digunakan pada *hiperkolesterolemia* dan pada *intoksikasi digitoksin*. Kombinasinya dengan nikotinat dapat menurunkan kolesterol sampai 45%.

Dosis: permulaan 1-2 dd 5 g d.c. dicampur dengan air atau jus, untuk pemeliharaan 5-30 g sehari.

Catatan: Pada penggunaan terus-menerus, kadar kolesterol bisa meningkat.

2. DERIVAT NIKOTINAT

2a. Asam nikotinat: *niacin*

Asam piridin-3-karbonat ini (1913) berkhasiat **menurunkan LDL** dan **VLDL**, sedangkan **HDL dinaikkan**. Mekanisme kerjanya diperkirakan adalah dihambatnya sintesis LDL dan VLDL. Pembebasan asam lemak (*lipolysis*) dari TG jaringan dihambat pula, sehingga dalam hati tidak tersedia cukup asam lemak bebas untuk sintesis lipida dan lipoprotein. Dalam tubuh zat ini diubah menjadi **nikotinamida**.

Penggunaannya pada hiperlipidemia jenis-jenis tertentu dan juga dapat dikombinasikan dengan obat-obat lain. Adakalanya juga pada gangguan pembuluh perifer berkat **khasiat vasodilatasinya**, lihat Bab 34. Vasodilator sub 8.

Efek sampingnya muka memerah ('*flushing*') dan rasa panas disebabkan oleh efek vaso-

dilatasi, nyeri kepala, gatal-gatal dan iritasi kulit, juga penglihatan berkurang.

Dosis: 3 dd 100 mg d.c., bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai 2-9 g sehari dalam 3-4 doses. Pada *kejang pembuluh:* 100-800 mg sehari d.c.

2b. Acipimox: Olbetam, Nedios

Derivat pirazinkarbonat ini adalah analogon dari nikotinat (1990) dengan khasiat dan efek samping sama. Selain itu, berkhasiat menghambat pembebasan asam lemak dari trigliserida, juga menstimulasi *lipoproteinlipase* di jaringan lemak, yang berakibat percepatan perombakan VLDL dan TG. Acipimox terutama digunakan pada hiperlipidemia jenis-jenis tertentu. Dianjurkan pengawasan teratur dari fungsi hati, ginjal dan kadar urat.

Dosis: permulaan 2 dd 250 mg p.c., bila perlu dinaikkan sampai 3 dd 250 mg.

3. FIBRAT

3a. Klofibrat: Arterol, *Liposol

Ester butirat ini (1963) berkhasiat menurunkan kadar VLDL dan TG berdasarkan stimulasi aktivitas *lipoproteinlipase*, sehingga perombakan dan ekskresi TG dan kolesterol lewat tinja dipercepat. Oleh karena itu zat ini sangat efektif untuk menurunkan kadar TG, tetapi kerjanya terhadap kolesterol (LDL) lebih ringan, karena umumnya penurunan VLDL disertai kenaikan LDL. Digunakan pada TG yang meningkat (tipe III, adakalanya tipe IIB dan IV). Bila setelah 3 bulan efeknya tidak memuaskan, pengobatan hendaknya dihentikan.

Resorpsi dari usus lambat tetapi lengkap; di dalam hati segera dihidrolisir menjadi metabolit aktif dengan PP $\pm 95\%$ dan $t_{1/2}$ rata-rata 15 jam. Ekskresi melalui urin sebagai glukuronida.

Efek samping yang paling sering berupa gangguan (sementara) saluran cerna, kadang kala nyeri kepala, perasaan kantuk, eksantema, stimulasi nafsu makan, rambut rontok dan impotensi. Risiko batu empedu dan radang kandung empedu meningkat. Semua senyawa fibrat dapat menyebabkan suatu sindroma *myositis* (radang otot) yang insidensinya lebih meningkat bila pada sa-

at bersamaan digunakan zat penghambat reduktase.

Interaksi. Efek derivat kumarin diperkuat, begitu pula efek furosemda dan antidiabetika oral berdasarkan pendesakan dari ikatan proteinnya.

Dosis: permulaan 500 mg sehari, berangsur-angsur dinaikkan sampai 3-4 dd 500 mg d.c./p.c.

* **Simfibrat** (*Cholesolvin*) merupakan senyawa dari 2 molekul klofibrat dengan khasiat, sifat dan penggunaan yang sama. *Dosis:* 3 dd 250-500 mg d.c.

* **Fenofibrat** (*Lipanthyl*) adalah derivat dengan sifat dan penggunaan sama, tetapi khasiatnya lebih kuat. *Dosis:* 3 dd 100 mg d.c.

* **Bezafibrat** (*Bezalip/retard*) (1978) adalah derivat dengan sifat dan penggunaan sama pula. *Dosis:* 2-3 dd 200 mg.

3b. Gemfibrozil: Lopid, Lipozil

Derivat asam pentan ini (1982) terutama berkhasiat menurunkan kadar TG (VLDL) dan kolesterol (LDL), sedangkan HDL dinaikkan. Mekanisme kerjanya diperkirakan berdasarkan penghambatan produksi VLDL dan stimulasi lipase untuk merombak TG. Digunakan pada terutama hipertrigliseridemia, juga pada hiperlipidemia tipe tertentu, adakalanya bersamaan obat lain.

Resorpsi dari usus pesat dan lengkap, PP-nya tinggi (95%), $t_{1/2} \pm 1,5$ jam. Dalam hati obat ini sebagian dirombak dalam 4 metabolit dan mengalami siklus enterohepatik. Ekskresi berlangsung lewat urin (70%) dan feses (6%).

Efek samping dan *interaksinya* serupa dengan klofibrat.

Dosis: 2 dd 600 mg 1/2 jam a.c., pemeliharaan 900-1500 mg sehari.

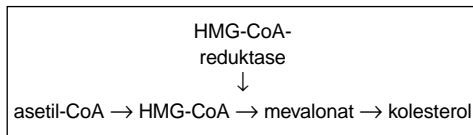
4. STATIN (PENGHAMBAT REDUKTASE)

Senyawa *penghambat-Co-enzim-A reduktase* berkhasiat menurunkan kolesterol total, LDL, VLDL dan trigliserida, sedangkan HDL sedikit meningkat. Efeknya adalah peningkatan kuosien HDL : kolesterol total dan

LDL diturunkan dengan 30-50%, padamana khasiat atorvastatin dan rosuvastatin dengan masa paruh panjang ($t_{1/2} \pm 14-19$ jam) lebih kuat daripada simvastatin, pravastatin dan fluvastatin ($t_{1/2}$ 2-3 jam). Di samping blokade sintesis kolesterol, statin juga **meningkatkan jumlah reseptor-LDL**.

Terdapat indikasi bahwa statin menurunkan risiko akan **kanker, trombosis** (NTvG 2002;146: 45), **demensia Alzheimer** (BMJ 2002; 324: 936) dan **infeksi dengan HIV** (Ph. Wkbl 2004; 139 : 1243).

Mekanisme kerjanya berdasarkan **penghambatan enzim HMG-CoA-reduktase** yang dalam hati berperan esensial untuk pengubahan HMG-CoA (*hidroximetilglutaril-coenzim A*) menjadi *asam mevalonat*. Melalui langkah lain akhirnya terbentuk kolesterol. *Mevalonat* selainnya merupakan precursor kolesterol adalah juga precursor dari **coenzim Q₁₀** (**ubiquinon**, lihat Bab 14. Sitostatika dan Bab 49. Dasar-dasar Immunologi.), pemeran penting pada produksi enersi dalam sel. Oleh karena itu penghambatan pembentukannya oleh statin menyebabkan masalah bagi produksi enersi tubuh. Hal ini mungkin ada hubungannya dengan kerusakan otot tertentu (*rhabdomyolysis*) yang pada tahun 2001 mengakibatkan penarikan **cerivastatin** (*Lipobay*) dari peredaran.



Gambar 36-2: Biosintesis kolesterol (disederhanakan)

Penggunaan. Bila menjalani diet tidak berhasil cukup baik, statin merupakan **obat pilihan pertama** untuk menurunkan total- dan LDL-kolesterol pada **hiperkolesterolemia primer** maupun **familial** dan demikian dapat mengurangi insidensi gangguan koroner dan kematian. Juga untuk **prevensi sekunder** sesudah infark, TIA, stroke, bedah bypass dan pada angina stabil. Atau juga **untuk prevensi primer** pada penderita berisiko tinggi.^{24,25} Mengingat peranan penting kolesterol pada

sintesis hormon, penggunaannya pada anak-anak tidak dianjurkan.

Di samping merintangi sintesis enzim HMG-coenzim-A, statin juga menurunkan kadar **coenzim Q₁₀ vitamin E dan beta-karoten** dalam darah. Q₁₀ dan vitamin E merupakan antioksidansia utama yang melindungi LDL terhadap oksidasi menjadi oksid-LDL dan timbulnya aterosklerosis. Penurunan kadar Q₁₀ ada hubungannya dengan keluhan otot, kanker (*carcinogenicity*) dan fungsi jantung (*cardiomyopathy*) Berhubung dengan efek samping ini dianjurkan agar terapi statin disertai pemberian vitamin E dan Q₁₀. (JAMA 2002;287:598-605) sebagai prevensi kanker dan lemah jantung.

Efek sampingnya berupa gangguan ringan saluran cerna (nausea, obstipasi, flatulensi), adakalanya nyeri kepala dan otot, reaksi kulit dan rasa letih. Nyeri otot serta kejang-kejang (*myopathy*) dapat terjadi, begitupula gangguan mata dan fungsi hati (meningkatnya enzim *transaminase*).

Lebih serius adalah **efek melemahkan otot** lurik akibat degradasi secara spontan dari jaringan ini, yang disebut **rhabdomyolysis** (Lat. *rhabdomyo*- : otot lurik, *lysis*: melarutkan). Walaupun jarang terjadi, namun sangat berbahaya karena bisa fatal, terutama bila digunakan terkombinasi dengan serat atau nikotinat. *Pada prinsipnya semua statin dapat menimbulkan efek samping ini yang diperkirakan ada hubungannya dengan defisiensi coenzim Q₁₀*. Setelah peristiwa penarikan cerivastatin, pada awal 2005 atorvastatin telah menimbulkan heboh karena juga dilaporkan beberapa kasus rhabdomyolysis dan myopati pada penggunaan bersamaan dengan gemfibrozil. Mungkin dengan dosis rendah dari statin efek buruk ini dapat dihindari. Bila sudah terjadi, selain minum Q₁₀ 200 mg sehari, di kalangan alternatif juga dianjurkan untuk menggunakan suatu **preparat kreatin**. [Kreatin adalah suatu senyawa amino yang terutama terdapat di jaringan otot (dan darah) bersama metabolit akhirnya *kreatinin*. Kreatin disintesis di ginjal dan hati.] Berhubung dengan hepato-toksitasnya dianjurkan untuk memantau **fungsi hati** setiap 4-6 minggu, mengingat terapi dengan statin adalah untuk

jangka panjang. Namun pada umumnya senyawa statin memiliki indeks terapi (*safety margin*) yang cukup besar.

Kontra-indikasi. Risiko akan myopati diperbesar bila digunakan bersamaan dengan obat yang menghambat enzim *cytochrom P450 (CYP 3A4)* dengan efek meningkatkan kadar plasma, terutama pada dosis agak tinggi (di atas 20 mg simvastatin atau atorvastatin). Misalnya eritromisin dan klaritromisin, ketokonazol dan itrakonazol, diltiazem dan verapamil, serta penghambat protease, juga (sari) grapefruit. Pengecualian adalah pravastatin yang perembakannya tidak melalui enzim CYP3A4.

Wanita hamil tidak dianjurkan menggunakannya karena senyawa statin dapat mengakibatkan cacat pada bayi (bersifat teratogen).

4a. Simvastatin: Zocor, *Inegy

Ester naftil dari asam butirat ini (1988) dibentuk dari produk fermentasi jamur tertentu dan dapat menurunkan kadar LDL dan kolesterol total dalam 2-4 minggu. Kadar VLDL dan TG juga dapat diturunkan, sedangkan HDL dinaikkan sedikit. Digunakan tersendiri atau dikombinasi dengan damar. Pada umumnya, efeknya sudah nyata setelah 2 minggu dan maksimal sesudah 1 bulan. Khasiat menurunkan LDL kuat, tetapi lebih lemah daripada atorvastatin. Dosis dari 10 mg simvastatin per hari mampu menurunkan kadar LDL-kolesterol dengan 27%.²³

Resorpsi dari usus baik, tetapi mengalami FPE besar, PP tinggi. Di dalam hati *simvastatin* inaktif segera diubah menjadi suatu *metabolit aktif*. Ekskresinya berlangsung 69% melalui empedu dan feses serta 13% lewat urin.

Efek samping. Selain efek umum juga rambut rontok (reversibel), gangguan psikis (depresi, ketakutan, kecenderungan bunuh diri) dan kerusakan hati (*hepatitis*).

Risiko untuk myopati pada dosis 20-40 mg sehari rendah (kira-kira satu per 10000 pasien per tahun), tetapi meningkat sampai kira-kira sepuluh kali (sekitar satu per 1000 pasien per tahun) pada dosis 80 mg sehari.

Ref.:

1. Lancet 2002; 360: 7-22.

2. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370: 1781-90).

Berhubung dengan meningkatnya risiko akan myopathy FDA menganjurkan dosis simvastatin tidak lebih dari 80 mg.

Disebabkan dapat meningkatkan kadar simvastatin beberapa jenis obat juga tidak boleh digunakan bersamaan yakni itrakonazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV protease inhibitors, nefazodone, gemfibrozil, cyclosporine, danazol.

Lagipula pada dosis simvastatin melebihi 10 mg jangan menggunakan obat-obat amiodarone, verapamil dan diltiazem. Amlodipin dan ranolazin jangan digunakan pada dosis simvastatin yang melebihi 20 mg.

Dosis: permulaan 10 mg malam hari, bila perlu dinaikkan dengan interval 4 minggu sampai maks. 40 mg.

* **Inegy** = simvastatin + ezetimibe

* **Pravastatin** (*Pravachol, Selektin, Mevalotin*) adalah derivat naftalen (1990), juga hasil fermentasi jamur dengan khasiat, efek samping dan penggunaan yang sama. Khasiatnya separuh lebih lemah dari pada simvastatin. Menurut laporan fungsi hati tidak terlalu diganggu. *Resorpsi* pesat $\pm 34\%$, mengalami FPE tinggi sehingga BA-nya hanya 17%. PP-nya $\pm 50\%$, $t_{1/2}$ 1,5-2 jam. Metabolitnya aktif lemah; ekskresi melalui empedu dan feses (70%) serta urin (20%).

Dosis: permulaan oral 10 mg malam hari, bila perlu setelah 4 minggu dinaikkan sampai maks. 1 dd 40 mg.

* **Fluvastatin** (*Lescol, Canef*) adalah derivat indol sintetik dengan fluor (1994) yang profil kerja dan penggunaannya sama pula. Khasiatnya lebih lemah dari pravastatin. BA hanya 24% akibat FPE tinggi, PP-nya lebih dari 98%, $t_{1/2}$ 1,4-3,2 jam. Dirombak menjadi berbagai metabolit inaktif yang diekskresi lewat feses (93%) dan urin (6%). *Dosis:* oral 20-40 mg malam hari.

4b. Atorvastatin: Lipitor

Derivat pyrrol sintetik ini (1997) memiliki khasiat lebih kuat dari ketiga statin lainnya.

Dengan dosis rata-rata 20 mg/hari, LDL dan TG diturunkan masing-masing 42%-44% dan 32%. Pada HLD „campuran“ dapat dikombinasi dengan damar. *Resorpsi* dari usus cepat, BA hanya 11% akibat FPE besar, PP di atas 98%. Di dalam hati atorvastatin dirombak menjadi metabolit aktif. Masa paruhnya 14 jam. *Dosis*: permulaan 1 dd 10 mg (garam-Ca), bila perlu dinaikkan sampai 1 dd 80 mg.

Catatan: Atorvastatin juga memiliki sifat antiradang dan dapat mengurangi keluhan batuk pada pasien dengan bronchiectasis (pelebaran bronkus setempat). Lancet Respir Med 2014, epub

* **Rosuvastatin** (*Crestor*) adalah derivat sintetis (2001) yang khasiatnya terkuat dari semua statin dengan penurunan kadar kolesterol dan TG dari masing-masing 50% dan 9-22%. Oleh karena itu juga disebut *Superstatin*. BA \pm 20% akibat FPE besar, PP 90%. Dalam hati dimetabolisasi untuk 10% dan diekskresi secara utuh untuk 90% melalui feses. Masa paruhnya 19 jam. Zat ini bersifat relatif hidrofili, yang diperkirakan adalah penyebab bagi *myotoksitasnya* yang lebih ringan. *Dosis*: 1 dd 10 mg (garam-Ca), pemeliharaan 10-80 mg.

4c. Ezetimibe: *Zetia, Ezetrol*

Obat ini (2003) selektif menghambat absorpsi kolesterol tanpa mengganggu absorpsi vitamin-vitamin yang melarut dalam minyak. Terapi kombinasi dengan atorvastatin dan simvastatin memperkuat khasiatnya menurunkan kadar trigliserida, LDL dan total kolesterol. Mekanisme kerjanya berdasarkan penghindaran absorpsi kolesterol oleh entrosit di usus halus.

Bila digunakan sebagai monoterapi efektif bagi pasien yang intoleran terhadap senyawa statin, tetapi hanya dapat menurunkan kadar kolesterol dengan \pm 15-20%, sama atau lebih rendah daripada yang diperoleh dengan kebanyakan statin. Kombinasi dengan statin dapat menurunkan kadar LDL sampai rata-rata 60%, lebih tinggi daripada monoterapi dengan statin. (Feldman et al. Treatment of

high risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone. *Am J Cardiol* 2004, 93:1481-1486). Tetapi benefit klinis dari kombinasi ini tetap kontroversial bila dibandingkan dengan efek dari penggunaan statin saja. (Kastelein JJ et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia).

Ref.:

1. Venrooy T., Nieuwe cholesterolverlager effectief bij statine-intolerante patiënten; Ned Tijdschr Geneesk 2012;156
2. N Eng J. Med, 2008,358:1431-1443

Resorpsinya cepat, terikat pada protein plasma 88-93% sebagai metabolit aktif dan 99,7% sebagai ezetimibe. $T_{1/2} \pm$ 22 jam dan dieliminasi 78% via feses dan 11% melalui urin.

Efek samping. Pernah terjadi rhabdomyolisis Sebagai monoterapi sering kali sakit perut, diare, perasaan lelah, gangguan saluran pencernaan. Juga trombositopeni, sembelit, pusing-pusing dan depresi.

Bila dikombinasi dengan statin, sering kali sakit kepala dan nyeri otot. Juga mulut kering dan gatal-gatal.

Dosis: dewasa dan anak > 10 tahun 1 dd 10 mg.

5. OBAT LAINNYA

5a. Sterol nabati^{22,23}: stigmasterol, sitostanol, sitosterol

Senyawa-senyawa ini dengan struktur mirip kolesterol adalah bagian dari membran sel tumbuhan dan merupakan bahan bangun bagi hormon-hormon tumbuhan. Sumber terpenting dalam makanan adalah minyak nabati, kacang-kacangan dan gandum (wheat germ oil), tetapi jumlahnya kecil sekali. Juga terdapat pada pohon cemara. Berkhasiat **menurunkan resorpsi kolesterol** dari \pm 50% menjadi 20%, dengan mengikatnya dalam usus, sehingga kadar kolesterol darah juga menurun. Sterol nabati terpenting **beta-sitosterol** (*etil kolesterol*), dengan ikatan tak-jenuh antara C5-C6 tidak diresorpsi dan dalam usus dibebaskan dari esternya. Pada tahun 1957 perusahaan Lilly sudah melansir sitosterol sebagai obat penurun kadar kolesterol, tetapi tidak berhasil dalam pema-

sarannya karena dibutuhkan dosis dari 6 sampai 18 g seharinya yang tidak menarik bagi pemakai. Dewasa ini sitosterol sudah digunakan sebagai suplemen dalam bahan makanan seperti margarin, halvarin dan yoghurt. Bahan makanan yang diperkaya ini (mis. *Benecol*, *Becel Pro-Activ*) dinamakan „*novel atau functional foods*”(nutraceuticals). Bila margarin yang diperkaya tersebut digunakan ± 20 g setiap hari, kadar kolesterol dapat menurun dengan $\pm 8\%$.

* **Serat nabati** terdiri dari polisakarida yang tidak dapat dicerna oleh flora usus dan tidak diserap. Yang terpenting adalah *selulosa*, *hemiselulosa*, *lignin*, *pektin* dan *sejenis gom*. Banyak terdapat sebagai dinding sel dari gandum, sayuran dan buah-buahan. Berkhasiat **antilipemik** karena menyerap asam empedu, yang dikeluarkan lewat feses. Tanpa asam ini resorpsi kolesterol (dan lipida lainnya) sangat berkurang, sehingga kadarnya dalam plasma menurun. Bandingkan dengan mekanisme kerja damar. Lihat selanjutnya Bab 54. Dasar-dasar diet sehat, A. Hidratarang.

5b. Bawang putih: *Allium sativum*, *Nature Garlic*, *Kyolic*

Umbi ini dari family *Liliaceae* berasal dari kawasan Himalaya dan mengandung minyak atsiri dengan senyawa sulfur organik. Kandungan terpentingnya adalah **aliin** (*S-allyl-L-cysteinsulfoxide*, tanpa bau) yang oleh **enzim aliinase** diubah menjadi zat aktif **allicin** (*diallyl-dithio-sulfoxide*) dengan bau khasnya. Allicin secara spontan dapat berubah menjadi **dialilsulfida**. Zat kandungan aktif lainnya adalah alkilpolisulfida **ajuen**, **glutaminopeptida**, **peptidaglikosida** dan **adenosin**.

Khasiatnya. Bawang putih bersifat **antiaterogen** dan penting bagi penurunan risiko PJP berhubung berbagai daya kerjanya yaitu:

- **antilipemik** (ekstrak dan allicin) dengan menurunkan kadar kolesterol (LDL) dan trigliserida, sedangkan HDL dinaikkan sedikit;¹³
- **hipotensif**, zat aktifnya belum diketahui;

- **antitrombotik** (perasan, ajuen dan allicin) menghambat agregasi trombosit, sehingga aktivitas fibrinolitik dari darah menurun dan waktu pembekuan diperpanjang.

Di samping ini bawang putih memiliki pula beberapa khasiat lainnya, yaitu:

- **daya hipoglikemik:** diperkirakan allicin mengaktifkan sekresi insulin dan sintesis glikogen hati;
- **bakteriostatik** dan **virustatik lemah** terhadap banyak kuman Gram-positif dan Gram-negatif, *Candida*, *Aspergillus* dan *Trichophyton* (ekstrak dan allicin);melalui aktivasi NKC (*Neutral Killer cells*) dari sistem imun. Orang yang mengonsumsi 2 siung bawang putih sehari ternyata lebih jarang dihinggapi kanker. **Bawang biasa** (*Allium cepa*) mungkin juga memiliki khasiat ini.

Penggunaan. Berdasarkan sifat baiknya, bawang putih banyak digunakan sebagai zat tambahan pada penanganan dan prevensi aterosklerosis, juga pada keadaan kolesterol tinggi. Di Nepal dan Cina, sejak zaman purbakala bawang putih digunakan untuk gangguan lambung-usus (enteritis, rasa kembung, kejang perut/usus). Adakalanya juga sebagai obat rakyat pada infeksi kulit. Sediaan yang diminum harus terstandarisasi dengan mendeklarasi kadar allicin-nya.

Efek samping yang jarang terjadi berupa alergi seperti dermatitis kontak dan serangan asma.

Dosis: bawang putih segar 5 g sehari, yaitu 2 dd 1 siung atau 2 dd 1 g serbuk kering dengan kadar allicin yang diketahui.

5c. Neomisin

Antibiotik ini adalah campuran dari neomisin A, B dan C, yang dibentuk oleh jamur *Streptomyces fradiae* (1949). Zat-zat A dan B merupakan stereoisomer, sedangkan C adalah hasil perombakan dari A dan B. Berkhasiat **menurunkan kolesterol** dan **LDL** dengan mengubah *micel* dalam rongga usus. *Mekanisme kerjanya* mungkin sama dengan damar, yaitu mengikat *asam kolat* di duodenum sehingga absorpsi kolesterol

menurun. Ekskresi asam empedu meningkat 3-5 kali, menyebabkan depot kolesterol total menurun. Efeknya terhadap TG, VLDL dan HDL bervariasi. Neomisin tidak diabsorpsi dalam usus. Digunakan pada hiperlipidemia primer, mis. tipe IIa. Adakalanya pada hiperkolesterolemia familial bersamaan dengan damar bila efek neomisin kurang berhasil.

Efek samping berupa a.l. *enterocolitis*, karena terganggunya flora bakteri. Juga mual, diare dan malabsorpsi. Pada dosis tinggi timbul gangguan darah, hati dan pendengaran.

Dosis: oral 0,5-2 g p.c. dalam 2-3 dosis.

Untuk penggunaan lainnya lihat Bab 5. Antibiotika.

5d. Minyak ikan

Kandungan *asam lemak omega-3 (n-3) EPA* dan *DHA* berkhasiat **antilipemik**, **antitrombotik** dan **antihipertensif ringan**, serta bermanfaat pula sebagai zat tambahan pada pengobatan dan prevensi PJP. Dari banyak studi dengan hasil bertentangan dapat disimpulkan bahwa EPA dapat menurunkan kadar TG dengan $\pm 25\%$, sedangkan kadar LDL dan HDL dinaikkan 1-3%, sehingga kadar kolesterol total tidak berubah. Di samping itu EPA juga **berkhasiat antiradang** dan berguna pada penyakit peradangan, seperti rema dan p.Crohn. Pada **eczema konstitusional** dan **SLE** (*Systemic Lupus erythematosus*) juga dilaporkan efek baiknya. Akhirnya EPA dan juga asam lemak n-6 **asam gammalinolenat (GLA)** berkhasiat **antitumor**. Mekanisme kerjanya berdasarkan pen-desakan *asam arachidonat* dari membran sel,

sehingga *prostaglandin-E₂* yang memiliki efek stimulasi terhadap pertumbuhan tumor tidak terbentuk lagi. Bermanfaat pada gangguan **ADHD** (*Attention Deficit Hyperactivity Syndrome*, lihat Bab 31) pada anak-anak. Lihat selanjutnya Bab 54. Dasar-dasar diet sehat, C. Lemak.

DAFTAR PUSTAKA

18. Alexandridis G et al. Rhabdomyolysis due to combination therapy with cerivastatin and gemfibrozil. *Am J. Med.* 2000; 109:261-2
19. Anon. Bayer haalt Lipobay "tijdelijk" van de markt. *P.W.* 2001;136:1205
20. Di Mascio R, et al. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc. Dis* 2000;10:85-92.
21. Dippel D.W.J. en Van der Worp H.B. Preventie van vasculaire complicaties na een TIA of beroerte: bloeddruk- en cholesterol verlagende therapie. *NTvG* 2004;148:820-824.
22. Katan MB. Halvarine met plantensterolen van de verzekering. *NTvG* 2005;149:330-1.
23. Jamal SM et al. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004;147:956-65.
24. De Backer G et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-10.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22 dan *Lancet* 2004; 363: 757-67.
26. Hansen KE et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med.* 2005;165:2671-6.
27. Katan, MB et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-78.

OBAT JANTUNG

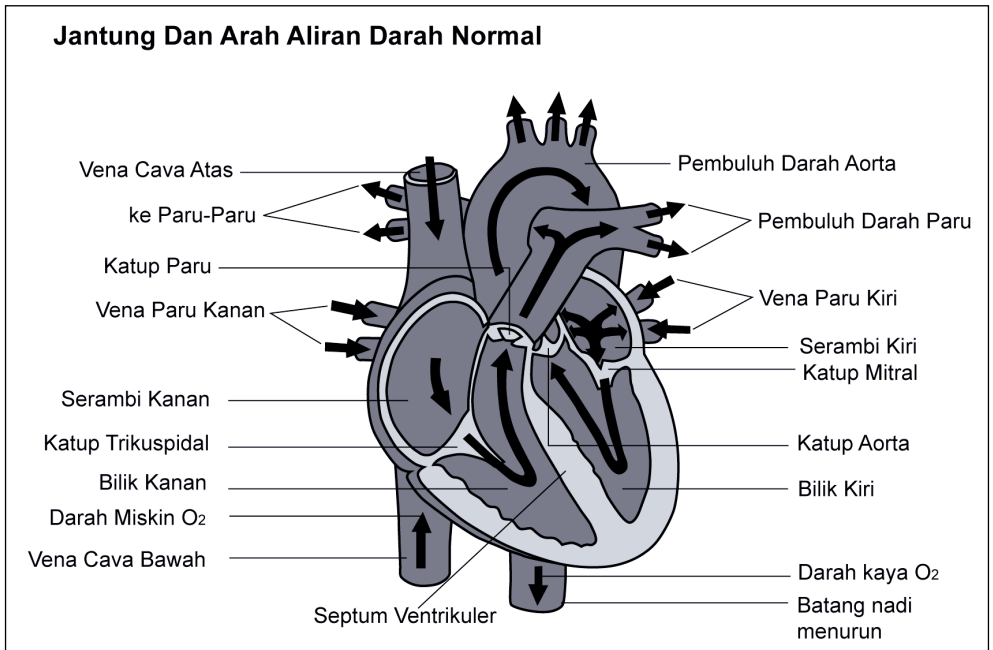
Obat-obat jantung atau *cardiaca* (Lat. *cor* = jantung) adalah obat-obat yang secara langsung dapat memulihkan fungsi otot jantung yang terganggu ke keadaan normal. Obat-obat lain, yang di samping sifat khususnya juga bekerja terhadap jantung, tidak termasuk definisi ini dan telah dibahas di bab-bab lain, misalnya *adrenalin* di Bab 31A dan *neostigmin* di Bab 32A.

FISIOLOGI JANTUNG

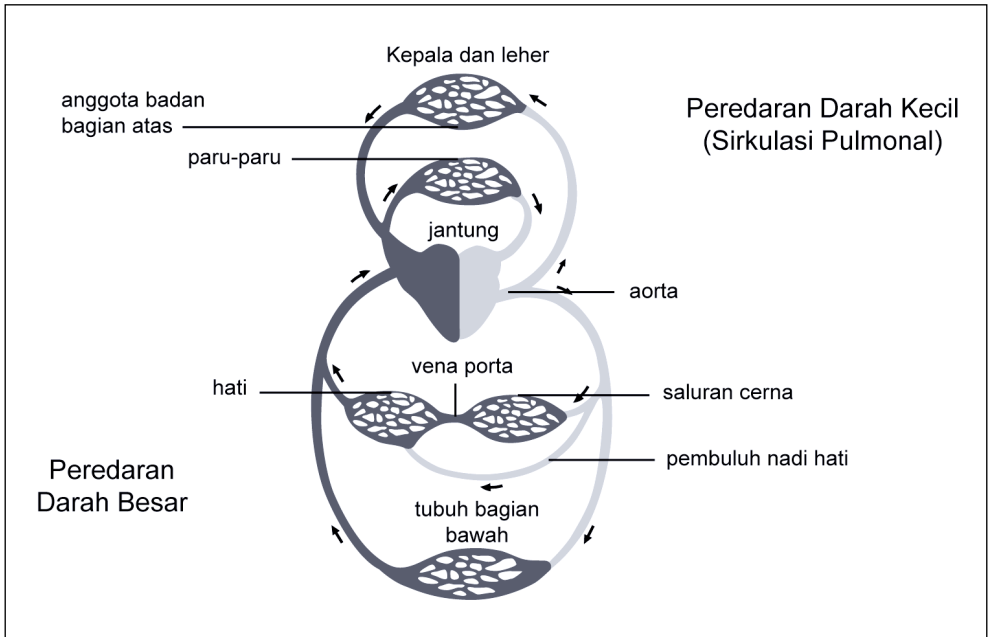
Jantung dapat diibaratkan suatu pompa berganda, yang terdiri dari bagian kanan dan kiri. Bagian kanan memompa darah dari tu-

buh ke paru-paru, sedangkan bagian kiri memompa darah dari paru-paru ke tubuh. Setiap bagian terdiri dari 2 kompartimen: di atas **serambi** (*atrium*) dan di bawah **bilik** (*ventriculus*). Antara serambi dan bilik terdapat katup, begitu pula antara bilik dan **aorta** (arteri besar). Fungsi keempat katup ini adalah untuk menjamin darah mengalir ke hanya satu jurusan. Lihat Gambar 37-1.

Sirkulasi darah. Fungsi utama peredaran darah adalah penyaluran oksigen dan zat-zat-gizi yang dibutuhkan untuk metabolisme ke jaringan dan organ. Darah yang miskin- O_2 dan kaya- CO_2 melalui vena masuk kembali



Gambar 37-1: Kerja jantung



Gambar 37-2: Diagram sirkulasi darah

ke jantung di serambi kanan dan mengalir ke bilik kanan. Dari sini darah diteruskan ke paru-paru, di mana darah melepaskan karbondioksida dan menyerap oksigen (*sirkulasi kecil*). Darah kaya- O_2 lalu mengalir kembali ke serambi kiri dan melalui bilik kiri dipompa ke aorta dan organ tubuh (*sirkulasi besar*). Di dinding serambi kanan terdapat 'pace-maker' jantung alamiah (*simpul sinus*), yang menentukan irama jantung.

Volume menit (*cardiac output*) adalah jumlah darah yang setiap menit dipompa oleh jantung ke dalam arteri besar. Volume-menit ini adalah rata-rata 5 l/menit pada frekuensi jantung rata-rata 70-80 detak/menit dan dapat diperbesar atau diperkecil sesuai kebutuhan. Misalnya, selama pengeluaran tenaga besar, seperti pada olahraga, volume-menit orang muda bisa meningkat sampai 25 l/menit, karena jantung mendetak sampai 180 kali per menit. Orang dewasa memiliki 4,5-5 l darah.

Diastole-sistole. Pada setiap denyutan dapat dibedakan dua fase, yaitu **diastole**, pada mana otot jantung melepaskan diri dan bi-

liknya terpenuhi darah vena. Kemudian menyusul **sistole**, pada mana otot jantung menguncup (kontraksi) sebagai reaksi terhadap diastole, sehingga darah dipompa ke luar jantung ke dalam arteri. Volume darah yang pada setiap kontraksi dipompa ke luar bilik jantung disebut **volume pukulan** (*stroke volume*), yang pada orang dewasa berjumlah ± 60 ml.

Bila aliran darah ke jantung meningkat, artinya TD vena menguat, maka **frekuensi** pukulan jantung pun harus dinaikkan. Dengan lain kata, volume menitnya harus diperbesar, sesuai dengan persamaan: **volume pukulan x frekuensi = volume menit**.

ATEROSKLEROSIS (AS)

Gangguan ini bercirikan adanya "sarang" pada endotel arteri karena penumpukan kolesterol, polisakarida, endapan kalsium, fibrinogen, produk darah lain dan jaringan ikat. Plak ini (*plaques*) menyebabkan penge-
rasan pembuluh arteri dan menyempitkan liangnya, bahkan dapat menyumbatnya hingga mengakibatkan terhambat atau terhentinya penyaluran darah ke organ pen-

ting, misalnya ke jantung (angina, infark). Lihat juga Bab 36, Antilipemika, Atherosclerosis.

Penyebabnya. Terdapat indikasi bahwa *suatu proses peradangan* berperan pada terjadinya gangguan ini, pada mana infeksi kuman terlibat pada timbulnya luka aterosklerotik di dinding arteri. Penyebabnya diduga *Chlamydia pneumoniae*, kuman Gram-negatif yang dapat mengakibatkan *pneumonia atipis*. Membran luarnya—seperti pada semua kuman Gram-negatif— untuk sebagian besar terdiri dari *liposakarida (endotoksin)* dengan sifat meradang kuat. Kuman ditularkan melalui infeksi tetes (droplet infection) dari saluran pernapasan, dengan masa inkubasi beberapa minggu. Infeksi mendorong **pembentukan antibodys**, yaitu IgA, IgM dan IgG. Dari saluran pernapasan kuman menyebar melalui lekosit ke berbagai organ dan toksinnya diangkut ke antara lain dinding pembuluh. Di tempat ini dimulailah **proses peradangan setempat** yang bercirikan rekruting limfo-T, perombakan kolagen dan proliferasi otot polos. Peradangan menjadi kronis dan dengan demikian teretuslah **proses aterosklerosis** dari dinding pembuluh, di mana juga berperan LDL-kolesterol yang teroksidasi (**oksi-LDL**).

Infeksi saluran pernapasan akut umumnya dimulai pada masa kanak-kanak dan berlangsung asimtomatis. Hanya jarang tampil sebagai bronchitis atau pneumonia yang berlangsung lambat. Aterosklerosis merupakan faktor risiko bagi infark di jantung maupun di otak. Mikroorganisme lain yang juga dihubungkan dengan infeksi dinding pembuluh dan terjadinya aterosklerosis adalah *Helicobacter pylori* (penyebab tukak lambung/usus) dan *Cytomegalovirus/Herpes*.

Di samping penyakit jantung, **infeksi Chlamydia** juga dihubungkan dengan banyak gangguan lain, khususnya **asma** dan **demensia Alzheimer**. Penanganan efektif dapat dilakukan dengan antibiotik broad-spectrum.

Faktor risiko

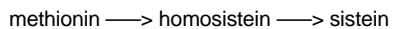
Penyakit jantung dan pembuluh (PJP) merupakan penyebab kematian utama di negara-

negara Barat, misalnya di negeri Belanda $\pm 35\%$ dari seluruh kematian disebabkan oleh penyakit ini. Hampir selalu penyebabnya adalah proses *aterosklerosis* yang dipercepat bila terdapat faktor-faktor risiko dan bahkan lebih dipercepat lagi bila ada beberapa faktor risiko bersamaan. Dapat dikenali faktor-faktor klasik dan non-klasik atau baru.

Faktor klasik mencakup *usia, jenis kelamin (pria), merokok, tekanan darah sistolis tinggi dan hiperkolesterolemia*. Di samping itu juga *kegemukan, inaktivitas fisik, diabetes, bentuk stres tertentu dan faktor genetik atau predisposisi familial* meningkatkan risikonya.

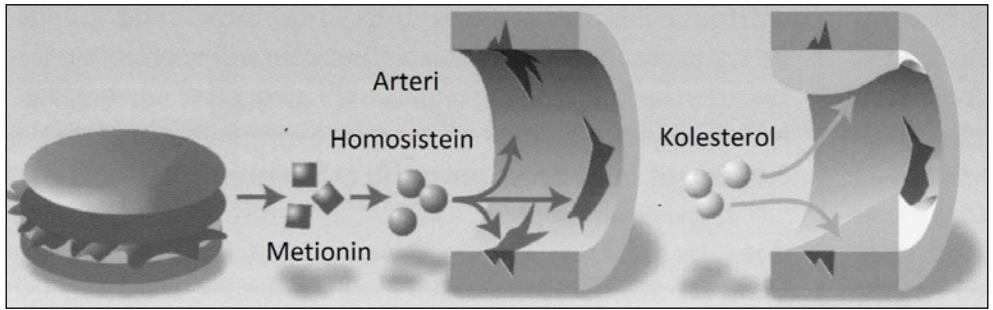
Faktor non-klasik / baru untuk *aterosklerosis prematur* (sebelum waktunya) adalah *hipertrigliseridemia dengan HDL rendah (<0,9 mmol/l) dan kadar homosistein tinggi (hyperhomocysteinemia)*²¹ dalam darah dan mungkin juga *infeksi kuman*.

* **Kadar homosistein tinggi.** Asam amino ini terbentuk sebagai produk-antara pada reaksi perubahan *methionin* menjadi *sistein*, sebagai berikut:



Minum kopi terlalu banyak (lebih dari 3-4 cangkir sehari) ternyata meningkatkan kadar homosistein, terutama bila bersamaan dengan kebiasaan merokok. Sebaliknya, *kopi tanpa kafein ("decaf")* tidak memperlihatkan efek buruk ini, *minum teh* malahan bisa menurunkan kadar homosistein (*The Hordalund Homosisteine Study. Am J Clin Nutr 1997; 65: 136-43*).

* **Homosistein (HC) dan aterosklerosis.** Secara oksidatif kadar HC tinggi mungkin sekali memberikan efek negatif pada endotel pembuluh yang lalu disusul oleh penggumpalan trombosit dan pembentukan trombus. HC mengalami auto-oksidasi cepat, pada mana terbentuk **radikal bebas** (*superoxide-anion, peroksida*). Radikal ini menimbulkan antara lain oksidasi LDL dan merusak endotel sehingga jaringan otot di bawahnya "terbuka". Karena itu, leukosit dan trombosit



Gambar 37-2a: Homosistein dan aterosklerosis

yang telah diaktifkan mendorong jaringan otot untuk berproliferasi dan demikianlah proses AS dimulai. Aspek lain adalah berkurangnya produksi **nitrogenoksida (NO)** oleh endotel yang rusak. NO bekerja vasodilatasi dan dapat bereaksi dengan HC di samping meniadakan efek buruknya.

* **Pengobatan.** Kadar homosistein tinggi dapat diatasi secara efektif dengan *asam folat* (0,4-1 mg/hari), *vitamin B6* (20-50 mg), *vitamin B₁₂* (0,5-1 mg) dan/atau *betain*. Lihat juga Bab 39. Hematopoëtika, Asam folat.

- Makanan yang kaya akan protein mengandung asam amino metionin, yang dirubah menjadi homosistein.
- Kadar homosistein yang tinggi merusak endotel arteri.
- Kolesterol melekat dan menumpuk di endotel yang rusak dan dapat menjurus ke blokade fatal.

Ref. : Diagram Time Annual Magazine, Health.

Lokasi atherosclerosis

AS terutama timbul di bagian arteri dengan arus darah kuat dan paling sering di arteri koroner, otak dan tungkai.

- **AS di jantung** mengakibatkan serangan **angina pectoris** atau pada penyumbatan lengkap dari arteri koroner **infark jantung** dengan kemungkinan kematian mendadak;
- **AS di otak.** Biasanya tanpa keluhan atau dengan serangan kekurangan darah sementara (**TIA**= *transient ischaemic attack*). Pada penyumbatan total terjadi **infark**

otak (CVA = Cerebral Vascular Accident), yang tidak jarang berakhir fatal. **Perdarahan otak (stroke,beroerte)** akibat pecahnya kapiler (*aneurysma*) merupakan bentuk CVA kedua;

- **AS di tungkai** dengan '**penyakit etalase**' (*claudicatio intermittens*), yang gejalanya jalan pincang berkala dengan kejang dan rasa nyeri hebat di tungkai. Pada kasus parah dapat terjadi matinya jaringan (*necrosis*) dan amputasi kaki. Lihat Bab 34, Vasodilator.

Pencegahan AS

Terjadinya pengapuran, hiperlipidemia dan PJP dapat dihindari secara efektif dengan *diet sehat* dan *mencegah overweight*. Begitu pula menjauhkan faktor risiko seperti *merokok* dan *mengobati hipertensi* dan *diabetes*. Juga *aktivitas fisik* secara teratur adalah sangat penting. Terbukti bahwa intervensi melalui pola diet sehat dan aktivitas fisik sama efektifnya dengan intervensi melalui obat-obat untuk prevensi PJP.^{22,29}

* **Diet sehat** meliputi **pembatasan kalori total**, artinya makan secukupnya tetapi jangan terlampau banyak dan **pembatasan lemak total, lemak jenuh** (lemak hewan, mentega, margarin biasa, minyak kelapa), **kolesterol, garam** dan **gula**. Di samping itu dianjurkan untuk *meningkatkan* asupan serat nabati (buah-buahan dan sayur-mayur)²³, lemak tak-jenuh (PUFA) yang terdapat antara lain dalam minyak kedede, jagung dan kembang matahari serta banyak minum air putih (minimal 1,5 L per hari). *Lemak tak-*

jenuh memberi efek melindungi terhadap aterosklerosis dan PJP. Diet sehari-hari dari orang yang hidup di sekitar Lautan Tengah (*Mediterranean diet*) mengandung terutama ikan dan minyak zaitun, dengan kadar tinggi asam lemak tak-jenuh (De Longeril M et al. *Mediterranean diet. Circulation* 1999; 99: 779-85). Angka kematian rakyat di daerah tersebut akibat PJP ternyata 2-3 kali lebih rendah dibandingkan angka rata-rata di dunia Barat. Dianjurkan pula makan **ikan berlemak** 1-2 kali seminggu dan **banyak sayur-mayur segar** serta **buah-buahan**, yang mengandung banyak *serat nabati* dan *flavonoida* dengan khasiat antioksidans kuat. Zat-zat ini, terutama *quercetin*, antara lain berkhasiat merintang oksidasi LDL menjadi *oksi-LDL* yang bersifat *aterogen* dan memegang peranan penting pada terbentuknya plak aterosklerotik. Dari beberapa penyelidikan telah ternyata dengan jelas bahwa diet Mediterranean dapat memperpanjang usia.³¹

Lihat selanjutnya Bab 54, Dasar-dasar diet sehat.

Minum alkohol dalam jumlah kecil (misalnya 1-3 gelas bir sehari) juga memperlihatkan efek pelindung.

***Aktivitas fisik** juga sangat penting. Ternyata bahwa berjalan (agak cepat) atau berlari

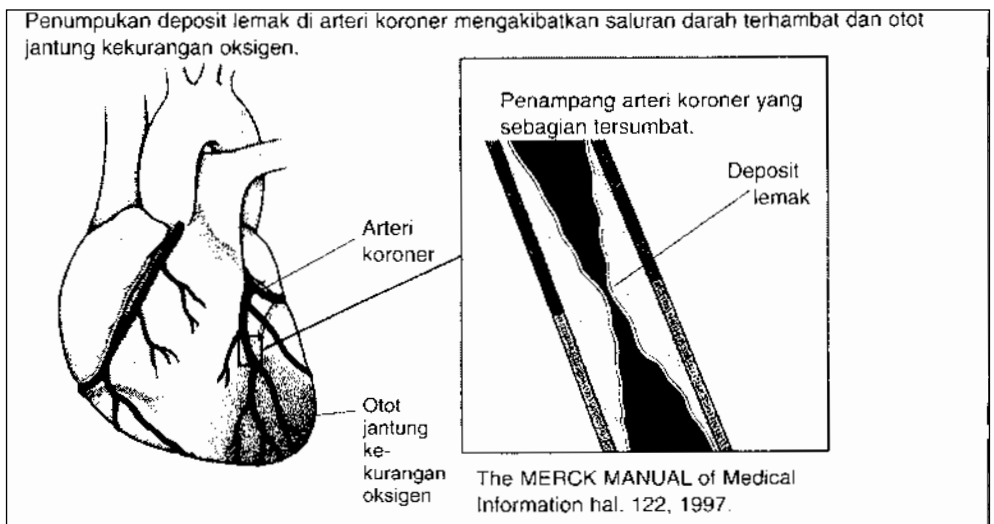
santai 3-5 kali seminggu dapat menurunkan risiko PJP .

GANGGUAN JANTUNG PENTING DAN TERAPINYA

Penyakit jantung terpenting yang dapat diobati dengan *cardiaca* adalah *infark jantung* (*serangan jantung, heart attack*), *angina pectoris*, *aritmia*, *dekompensasi* (*gagal jantung, heart failure*) dan *syok jantung*. Keempat gangguan terakhir dapat terjadi sebagai akibat infark, tetapi tidak selalu demikian. Penyakit jantung akan dibahas agak mendalam di bawah ini.

1. Infark jantung

Arteri koroner yang mensuplai darah ke jantung menjalar di seluruh bagian luar otot jantung dan dapat tersumbat oleh endapan kolesterol dan kapur (*atherosclerosis*). Sekitar tempat penyempitan, yaitu bagian dalam pembuluh, dapat robek yang mengakibatkan pembekuan darah setempat. Bila suatu gumpalan darah beku (*trombus koroner*), maka terjadilah **infark jantung** yang umumnya disebut **serangan jantung** (*heart attack*). Akibatnya, bagian jantung



Gambar 37-3: Deposit lemak di arteri koroner dan infark jantung

bersangkutan tidak menerima lagi darah, zat gizi serta oksigen dan dalam waktu 6-12 jam berangsur-angsur mati (lihat Gambar 37-4). Di jaringan mati terbentuk parut dan terutama parut besar dapat mengganggu fungsi pompa jantung.

Bila daerah infark kecil, sisa otot jantung yang sehat memiliki cukup tenaga cadangan untuk menanggulangi kehilangan tersebut. Sebaliknya, bila infark terlalu luas, maka detak jantung akan berhenti total.

Gejalanya berupa nyeri mendadak yang hebat sekali di belakang tulang dada yang sering kali menyebar ke dua sisi dada dan lamanya lebih dari setengah jam. Biasanya, tetapi tidak selalu, disertai mual (dan muntah), berkeringat hebat, sesak napas dan muka membiru, rasa gelisah dan takut mati, debar jantung (*tachycardia*), di samping tidak mampu menggerakkan kaki-tangan. Lihat Gambar 37-4.



Gambar 37-4: Tanda-tanda dini infark jantung

Berlainan dengan **angina pectoris** (lihat sub 2), serangan nyeri pada infark sering kali timbul *dalam keadaan istirahat* dan bertahan lebih lama (sampai beberapa jam), juga bersifat lebih hebat dan tidak dapat diatasi dengan *nitroglycerin*.

Diagnosis. Dikenal beberapa penyakit yang gejalanya sangat mirip infark jantung dan sering kali dikelirukan dengannya, misalnya tukak dan perforasi lambung, peradangan mukosa lambung, juga serangan *hiperventilasi* (akibat kekurangan karbondioksida dalam darah karena pernapasan terlalu cepat).

Di samping *elektrokardiogram (ECG)* terdapat beberapa **tes darah** untuk memastikan betul adanya infark jantung. Tes-tes ini berdasarkan meningkatnya (sementara) kadar enzim dan zat-zat lain yang dilepaskan oleh sel-sel jantung yang mati. **Pertanda infark** penting adalah kadar *creatin kinase (CK-MB)* dan *myoglobin* (juga *troponin T*) yang ± 6 dan 3 jam sesudah infark masing-masing mencapai ketinggian maksimalnya. Semakin besar infark, semakin tinggi kadar tersebut.

Komplikasi gawat sering kali menyusul infark, a.l. aritmia, dekompensasi dan syok. Sangat penting adalah *gangguan irama jantung*, terutama **fibrilasi bilik**, yang bila tidak segera ditangani dapat mengakibatkan terhentinya jantung yang fatal. **Gagal jantung** (*dekompensasi*) terjadi bila jantung kurang mampu lagi memompa darah ke seluruh tubuh karena sebagian besar terkena infark dan mati. Bila volume menit turun di bawah $\pm 50\%$ dapat terjadi **syok jantung**, karena semua jaringan menerima terlampaui sedikit darah.

Kurang lebih 65% pasien infark meninggal akibat aritmia pada hari pertama. Maka pencegahan komplikasi tersebut adalah sangat penting.

Prevensi. Terdapat sejumlah indikasi bahwa makan banyak zat alamiah **flavonoida** dapat menurunkan risiko (sampai separuh) infark jantung. Flavonoida adalah **antioksidansia alamiah** yang banyak terkandung dalam sayur-mayur segar dan buah-buahan. Yang terpenting adalah **quercetin** dan **apigen-**

in, kempferol, luteolin dan myricetin. Terutama terdapat dalam *bawang* dan *buah apel*, juga dalam *teh hijau* dan *anggur merah*. Begitu pula **vitamin E** dalam dosis tinggi, 400-800 UI sehari, dapat mengurangi risiko infark. Lihat juga Bab 36, Antilipemika, Pencegahan atherosclerosis. Hal ini berdasarkan sifat vitamin E sebagai antioksidans yang mampu “menangkap” radikal oksigen bebas dan menghindari terbentuknya modifikasi-oksidasinya dari LDL²⁶ sehingga memperlambat pembentukan plak aterosklerotik. Tetapi beberapa penelitian menunjukkan bahwa untuk pencegahan penyakit jantung koroner dibutuhkan tidak hanya satu antioksidans tetapi **suatu kombinasi dari antioksidansia** yang melarut maupun yang tidak melarut dalam air. Misalnya vitamin C yang dapat *merecycle* vitamin E dan membentuk kembali radikal vitamin ini.^{27,28}

Efek pelindung flavonoida terhadap PJP berdasarkan **khasiat antioksidans** seperti diuraikan di atas, flavonoida juga *menghambat agregasi trombosit* dan pembentukan trombus. (*Lancet* 1993; 342: 1007-11). Oleh karena itu senyawa-senyawa ini memegang peranan penting pada pencegahan proses *atherosclerosis* dan terjadinya infark jantung serta PJP lainnya. Lihat selanjutnya Bab 53, Vitamin dan mineral. Radikal bebas dan antioksidansia.

Tindakan umum yang dapat dilakukan sendiri untuk **mencegah infark kedua** adalah dengan menjalani pola hidup yang sama seperti pada angina pectoris, lihat di bawah.

Pengobatan. Infark akut perlu diobati di rumah sakit sedini mungkin (dalam waktu 6 jam) agar memperkecil risiko maut. Kelompok obat yang umum digunakan adalah:

a. **Trombolitika** untuk melarutkan trombus yang menyumbat arteri koroner, antara lain *streptokinase*, *alteplase*, *urokinase* dan *reteplase*. Injeksi intravena pada waktunya dapat meniadakan penyumbatan dan membuka lagi arteri koroner sehingga besarnya infark dibatasi. Dengan demikian risiko kematian dapat diperkecil

sampai $\pm 50\%$. Di samping itu sering kali diberikan **antitrombotikum** (*heparin*) untuk mencegah pembentukan trombus baru. Lihat juga Bab 38, Antitrombotika.

- b. **Antiarritmika** (*lidokain*, *amiodaron*, *sotalol*) dahulu sering kali diberikan untuk mencegah aritmia, khususnya fibrilasi bilik yang berbahaya. Tetapi kini ternyata bahwa obat-obat ini tidak mengurangi risiko kematian sehingga hanya digunakan dalam kasus tertentu.
- c. **Analgetika narkotika** (*morfin*, *petidin* atau *fentamil*) dan suatu **tranquillizer** (*diazepam*, *droperidol* dan sebagainya) dapat diberikan kemudian untuk melawan nyeri dan rasa takut.

Semua medikasi diberikan parenteral agar menjamin efek yang cepat. Penanganan segera setelah infark —yang selalu terjadi secara mendadak— adalah masalah hidup atau mati!

Posmedikasi (pengobatan selanjutnya) dilangsungkan segera sesudah infark dengan maksud *menghindari infark kedua*. Untuk ini digunakan:

- **antikoagulasi** antara lain *asenokumarol*, *warfarin* dan *penghambat trombin ximelagatran*³⁰.
- **antitrombotika**: *asetosal* (dosis rendah), *indobufen* (*Ibustrin*) yang dapat merintangai penggumpalan trombosit dan pembentukan trombus. Obat-obat antiagregasi ini dapat mengurangi infark jantung dengan $\pm 50\%$. Lihat Bab 38, Antitrombotika.
- **β -blocker** tertentu (*propranolol*, *metoprolol* dan *timolol*), yang ternyata dapat mengurangi reinfark dan kematian sampai $\pm 25\%$. Perlu diminum selama 1-2 tahun. *Pindolol* (dengan ISA) tidak dianjurkan.
- **penghambat-ACE** dahulu merupakan kontraindikasi, tetapi sejak beberapa tahun dianjurkan bagi pasien dengan risiko reinfark yang meningkat.
- **antilipemika** (*atorvastatin*, *simvastatin*, dan sebagainya) mengurangi komplikasi dan mortalitas, oleh karena itu dianjurkan bagi pasien dengan kadar kolesterol tinggi (di atas 8 mmol/l).

Catatan. Beberapa tahun setelah dilahirkan, sel-sel otot jantung (*cardiomyocyt*) kehilangan kemampuannya untuk membentuk sel baru. Oleh karena itu kerusakan jaringan otot jantung akibat infark tidak dapat diregenerasi. Para ilmuwan Amerika menyelidiki kemungkinan penggunaan *stem cells* (sel punca) dari sumsum tulang untuk menciptakan jaringan *cardiomyocyt* baru dan memperbaiki fungsi myocard yang rusak.^{24,25} (lihat juga Bab 14, Sitostatika).

2. Angina pectoris

Gejala angina berupa serangan nyeri hebat di bawah tulang dada (*regio jantung*) yang sering kali menjalar ke kedua bahu, adakalanya ke leher dan rahang atau ke lengan yang dirasakan sangat berat. Terutama timbul bila berjalan (naik tangga, bukit) atau mengeluarkan tenaga segera sesudah makan. Lamanya serangan umumnya antara 5 dan 30 menit.

Gangguan ini terjadi sebagai akibat **kekurangan oksigen** otot jantung (*hipoksia*) pada pembebanan fisik atau emosional yang meningkatkan konsumsi oksigen oleh jantung, juga karena pengaruh hawa dingin. Penyebabnya yang terpenting adalah *penciutan satu atau lebih arteri koroner*, hingga penyaluran darah ke otot jantung berkurang. Akibatnya adalah timbulnya gejala-gejala khas dari angina pectoris, karena produk-produk sampah yang dilepaskan pada proses kontraksi otot jantung, menumpuk di jaringan yang kekurangan peredaran darah. Situasi ini masih mencukupi dalam keadaan istirahat, tetapi tidak lagi bila jantung dibebani lebih berat dan timbullah kekurangan darah akut.

Komplikasi yang dapat terjadi -secara tidak kentara- berupa kerusakan pada otot jantung, yang dapat memengaruhi pembentukan impuls listrik dalam jantung dan terjadinya *gangguan ritme* (lihat sub 3). Misalnya jantung dapat berdetak demikian cepat sehingga selama beberapa detik darah praktis tidak dipompa lagi ke dalam aorta. Akibatnya adalah turunnya TD secara mendadak!

Jenis-jenis angina yang dikenal adalah:

angina stabil akibat penciutan arteri jantung (*stenosis*) atau juga akibat kejang yang terjadi selama atau sesudah mengeluarkan tenaga (*exertion*) atau emosi. Juga terdapat pola tertentu mengenai sakit dan frekuensi serangannya.

angina instabil, yaitu angina stabil yang mendadak sangat memperburuk dan dapat timbul pada pengeluaran tenaga atau sewaktu istirahat dan dapat merupakan indikasi akan timbulnya infark (*'infark mengancam'*). Jenis angina ini memiliki patologi berlainan, yang disebabkan erosi dari plak-plak pembuluh dan mengakibatkan agregasi pelat-pelat darah. Penderita demikian perlu diberikan β -blocker bersamaan dengan obat-obat penghindar agregasi trombosit dan heparin untuk mengurangi risiko trombotosis. Bila gejala-gejala ini tidak dapat dikuasai, perlu segera dipertimbangkan tindakan *re-vascularisasi*.

angina variant atau **angina Prinzmetal** akibat kejang sementara arteri jantung. Serangan nyeri timbul spontan *dalam keadaan istirahat* dan kebanyakan terjadi pada malam hari. Bentuk ini jarang terdapat.

Tindakan umum yang perlu sekali dilakukan untuk mengurangi serangan angina (dan akhirnya menghindari infark jantung) adalah menurunkan kegiatan jantung dan dengan demikian kebutuhannya akan oksigen. Tindakan dan cara hidup tersebut di bawah ini juga berlaku bagi calon/pasien infark jantung, yaitu:

- *berhenti merokok*. Nikotin dari tembakau menimbulkan vasokonstriksi dengan peningkatan TD dan frekuensi denyutan jantung (*heart rate*) yang meningkatkan kebutuhan jantung akan oksigen. Lagi-pula asap rokok mengandung *karbonmonoksida* yang memperkecil penyerapan oksigen di paru-paru. Juga terdapat **ter** yang selain bersifat *karsinogen* (*kanker paru-paru!*) pada jangka panjang dapat pula merusak dinding pembuluh dengan efek *aterosklerosis*. Juga pembentukan *karboksihemoglobin* menurunkan kemampuan darah untuk mengangkut oksigen. Oleh karena efek-efek buruk ini, berhenti me-

rokok adalah jauh lebih penting dari pada semua tindakan yang diuraikan selanjutnya. Lihat juga Bab 35, Tindakan umum pada hipertensi.

- *membatasi minum kopi dan alkohol* sampai masing-masing 2-3 cangkir dan 2-3 konsumsi. Lihat Bab 36, Pencegahan atherosclerosis.
- *menurunkan overweight* (diet lemak dan kolesterol). Lihat Bab 31C. Anoreksia.
- *menghindari beban berat*, baik mental (stress, emosi) maupun fisik, terutama setelah makan
- *berjalan cepat 0,5-1 jam sehari* atau 3-5 kali seminggu, atau berlari santai untuk memperbaiki sirkulasi
- *mengobati hipertensi* bila ada, karena TD tinggi memperburuk keadaan pembuluh (diet garam, dan lain-lain, lihat Bab 35, Antihipertensi)

Pengobatan. Masalah kekurangan darah (*ischemia*) pada angina dapat diatasi dengan sejumlah obat, yakni:

- *nitroglicerol* untuk menanggulangi serangan akut, bila perlu bersama suatu analgetikum narkotik (*morfin, fentanyl*) untuk mengatasi nyeri dan sedasi;
- β -*blocker* (penghemat penggunaan oksigen) pada angina stabil/instabil untuk mengurangi kebutuhan akan oksigen;
- *vasodilator koroner*, antara lain *nitrat long-acting (isosorbidanitrat)* dan *antagonis Ca (diltiazem dan verapamil)* untuk memperlancar sirkulasi darah dan oksigen. *Nifedipin short-acting* tidak dianjurkan berhubung adanya laporan mengenai efek karsinogen pada jangka panjang.

Penghematan penggunaan oksigen dapat dicapai pula dengan cara *menghindari* atau *mengurangi aktivitas fisik*, yang membebani jantung (seperti kerja terlampau keras), menghindari perubahan suhu drastis atau berjalan (bertenaga) dengan lambung penuh.

Penanganan lain

Pada sindrom koroner akut dan angina pectoris stabil yang tidak dapat diatasi dengan obat-obat tersebut di atas sering kali dilakukan prosedur khas untuk menangan-

gulasi penyempitan di suatu arteri jantung dengan cara:

- a. **Metode dr Dotter ('dottering')** (Dotter dan Judkins, 1964) yang beberapa tahun kemudian disusul dengan introduksi dari dilatasi balon (koronerangioplastik) oleh Andreas Gruentzig di tahun 1977 (lihat Bab 34, Vasodilator) dengan menggunakan sebuah kateter dengan balon di ujungnya yang dapat digelembungkan, oleh karena itu juga dinamakan *balondilatasi* atau *rekanalisisasi (percutaneous transarterial coronary angioplasty; PTCA)*, lihat Gambar 37-5. Dengan demikian, *atheroma* diratakan pada dinding pembuluh dan lubang diperlebar.

Pada sebagian besar pasien timbul komplikasi dengan sobekan-sobekan di lapisan dalam dari arteri koronaria yang mengakibatkan timbulnya trombose, sehingga perlu penanganan ulang. Perkembangan selanjutnya adalah pemasangan stent pertama (Julio Palmaz, 1985) yang terdiri dari frame logam (mesh tube) yang kaku dan dapat menghindari penutupan akut dari pembuluh.

Ternyata bahwa pada sebagian pasien masih timbul penyumbatan pembuluh akut, yang mengakibatkan perlunya digunakan obat-obat perintang agregasi trombosit dan antikoagulasi dengan risiko perdarahan (14%). Juga timbul peradangan lokal di dinding pembuluh dengan parut dan re-stenosis (penyumbatan kembali). Untuk mengatasi masalah serius ini pada tahun 2002 diluncurkan "*drug-eluting stent*" pertama yang terdiri dari stent yang dilapisi dengan suatu zat polimer yang melepaskan obat dengan lambat laun dan kontinu selama 1-12 bulan dan berfungsi menghindari re-stenosis.

Perkembangan yang lebih baru ditujukan pembuatan stent yang dapat melarut dan dapat menghindari masalah-masalah yang terdapat pada drug-eluting stents generasi terbaru (ketiga).

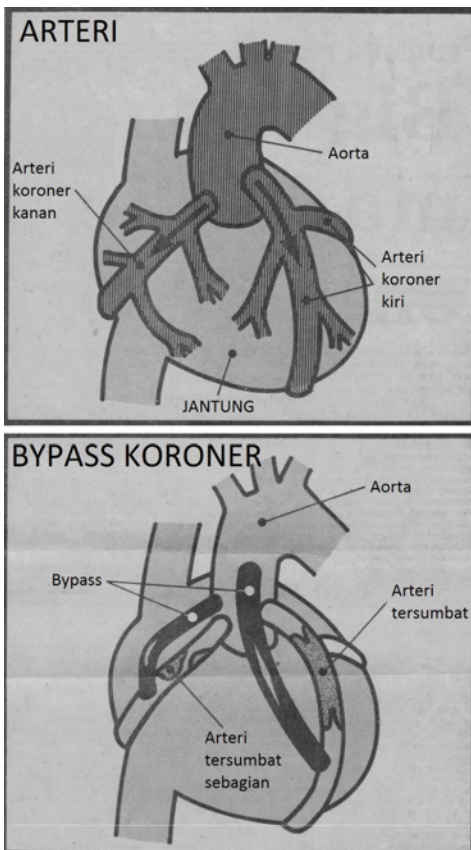
Ref.:

1. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bio-resorbable

scaffolds: change in para-digm of coronary revascularization in the upcoming decade? Eur Heart J. 2012; 33:16-25b.

2. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-Eluting vs Bare-Metal Stents in Primary Angioplasty: A Pooled Patient-Level Meta-analysis of Randomized Trials. Arch Intern Med. 2012;172:611-21
3. Daemen J. Et al., Meer dan 25 jaar coronaire stents; Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156.

b. Bedah bypass atau bedah pintas jantung koroner (*coronary artery bypass grafting; CABG*) hampir selalu dilakukan bila *dottering* tidak mungkin dilakukan lagi, misalnya karena terdapat *stenosis* pada lebih dari 2-3 arteri. Pada pembedahan ini dibuat jalan pintas di segmen arteri jantung yang tersumbat (*bypass*) dengan menggunakan sepotong vena



Gambar 37-5: Bedah bypass

dari lengan atau tungkai pasien sendiri. Dinding vena lebih tipis daripada dinding arteri dan akibat tekanan darah yang lebih tinggi dalam fungsi barunya, sel-sel endotel vena mulai memperbanyak diri, yang dalam beberapa tahun (± 7 tahun) akan menimbulkan stenosis lagi pada sekitar separuh dari kasus.

c. Terapi gen. Perkembangan terbaru menggunakan keping DNA, yang mengandung gen untuk VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Gen ini pada pengembangan embryo berfungsi bagi pembentukan sistem pembuluh, tetapi kemudian tidak aktif lagi. Bila gen ini disuntikkan ke dalam arteri koroner, maka pertumbuhan cabang pembuluh baru sekitar jantung akan distimulasi. Metode ini, yang tidak menimbulkan masalah seperti akibat *dottering* maupun bedah bypass, sekarang ini secara eksperimental sudah dilaksanakan dengan sukses dan telah disempurnakan untuk penggunaan secara umum.

3. Aritmia

Jantung dapat diibaratkan suatu organ dengan empat rongga. Di sebelah kanan, darah masuk dari pembuluh tubuh ke dalam serambi (*atrium*), dipompa ke bilik kanan (*ventrikel*) dan lalu ke paru-paru (**sirkulasi kecil**). Dari paru-paru, darah yang kaya oksigen dikembalikan ke serambi kiri, yang memompanya ke dalam bilik kiri dan seterusnya melalui aorta ke semua organ tubuh (**sirkulasi besar**).

Kontraksi otot jantung (*myocard*) diatur oleh suatu aliran listrik kecil. Di dinding serambi kanan terdapat suatu "*pacemaker*" alami (**simpul sinus**), yang secara teratur melepaskan arus listrik. Impuls ini menjalar melalui kedua serambi, tetapi tidak bisa mencapai bilik, karena antara kedua serambi dan kedua bilik terdapat suatu lapisan isolasi. Impuls dapat melalui batas ini ke bilik hanya di satu tempat, yakni di **simpul AV (atrio-ventrikuler)**. Di sini arus ditahan sekadar sampai bilik terisi penuh darah secara optimal, sehingga dicapai fungsi pompa yang

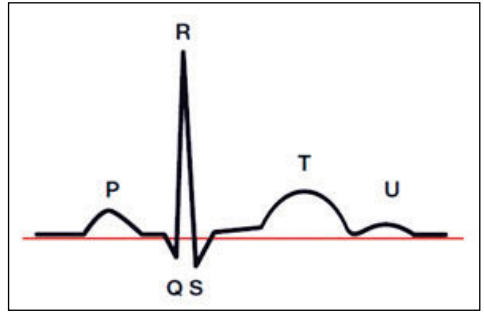
seefisien mungkin. Impuls lalu menjalar dengan cepat melalui saraf **Bundle dari HIS** ke kedua bilik. Lihat Gambar 37-2. Dengan demikian, setiap kali sesudah serambi menguncup, segera (setelah $\pm 0,18$ detik) bilik akan berkontraksi. Ritme normal terletak antara 70 dan 80 denyut per menit.

Gangguan ritme dapat berupa kelainan dalam frekuensi denyut jantung, padamana serambi atau bilik berdenyut lebih cepat atau lebih lambat dari normal (*tachycardia [supra] ventrikuler, extrasystole* dan lain-lain). Begitu pula penyaluran impuls dapat terganggu, karena hipertensi atau kebocoran katup jantung dengan antara lain kemungkinan terjadinya **A.V.-block**. Oleh karena itu impuls tidak menyebar dengan baik sehingga dapat saling berlawanan dan juga di tempat lain dapat terjadi impuls abnormal yang dapat menimbulkan kekacauan. Aritmia seringkali berlangsung dengan selang-seling (*intermittent*) dan tidak selalu disadari oleh pasien. Untuk diagnosis nya selalu diperlukan analisis ECG (*elektrokardiogram*).

Elektrokardiogram

Aktivitas listrik dari jantung yang secara grafik tertera pada elektrokardiogram terbagi dalam 2 fase, yaitu fase depolarisasi dan fase repolarisasi.

Depolarisasi merupakan hasil pengaliran masuk (*instroom*) dari ion-ion positif Na^+ dan Ca^{++} via saluran (*channel*) natrium dan kalsium melalui membran sel dalam sel otot jantung. Akibatnya kontraksi otot jantung distimulasi (kompleks QRS pada ECG).



Gambar 37-5a: Elektrokardiogram normal

Repolarisasi merupakan hasil dari pengaliran keluar (*uitstroom, efflux*) dari terutama ion K^+ via saluran kalium dari sel-sel otot jantung (segmen ST pada ECG, gelombang T dan gelombang U).

* **Fibrilasi serambi** (atrium) bercirikan kontraksi secara tidak teratur, sehingga pengisian bilik dengan darah kurang baik dan terjadi sekadar pembundungan darah. Pada umumnya bilik tidak dipengaruhi banyak oleh "kekacauan" di serambi dan hanya berdenyut sedikit kurang teratur dengan setiap denyut jumlah darah yang dipompanya tidak sama. Keadaan ini dirasakan sangat tidak nyaman oleh pasien, tetapi tidak membahayakan jiwanya. *Pengobatan* dapat dilakukan dengan beta-blocker *metoprolol* atau *flekainida* yang menghambat penerusann impuls melalui simpul AV.

* **Fibrilasi bilik** (ventrikel) sering kali timbul sesudah suatu infark dan bersifat *sangat membahayakan*, karena darah tidak dipompa

QT interval. Merupakan parameter pada ECG dan menunjukkan waktu antara awal depolarisasi (Q) sampai akhirnya repolarisasi (T).

Lamanya repolarisasi dan panjangnya interval QT tergantung dari frekuensi jantung. Interval ini pada bradikardi lebih panjang dan pada takikardi lebih pendek.

QT interval yang lebih panjang (*Torsade de pointes*) berkaitan dengan risiko aritmi ventrikular dan pada keadaan tertentu dengan fibrilasi ventrikular, yang bisa fatal. Sejumlah besar obat dikaitkan dengan perpanjangan QT-interval dan risiko *Torsade de pointes*. Misalnya

- psikofarmaka/antipsikotika: klorpromazin, sitalopram, haloperidol, pimozin;
- obat kardiovaskular: amiodaron, disopiramida, flekainida, kinidin, sotalol;
- antibiotika: azitromisin, klaritromisin, eritromisin, moksifloksasin, kotrimoksazol;
- anti-emetika: domperidon, ondansetron.

Obat-obat yang memperpanjang QT-interval sebaiknya jangan digunakan bersamaan (kombinasi) karena dapat meningkatkan risiko gangguan ritme jantung.

lagi ke organ tubuh dengan optimal. Bila tidak diobati dengan segera (misalnya dengan lidokain) pada umumnya berakhir fatal.

* **Tachycardia** dan **bradycardia** adalah kerja jantung yang abnormal cepat atau abnormal lambat dengan frekuensi masing-masing di atas 100 dan di bawah 60 denyutan per menit.

* **Heartblock** (*AV block*) adalah sejenis aritmia, pada mana kontraksi bilik berlangsung terlalu lambat atau hilang sama sekali, akibat terganggunya penyaluran impuls listrik dari serambi ke bilik. Keadaan ini antara lain dapat terjadi pada infark jantung. Terapinya tidak dilakukan dengan obat, melainkan dengan *pacemaker*, suatu alat kecil yang mengirimkan impuls listrik ke jantung untuk menormalisasi ritme kontraksinya.

Penanganan aritmia dapat dengan cara tanpa obat seperti *pembedahan* dan *implantasi pacemaker* (alat pacu jantung yang memberikan impuls ritmis buatan pada jantung). **Pengobatan** gangguan ritme yang bertalian dengan infark jantung harus dilakukan segera dengan **antiaritmika** karena sering-kali berakibat fatal.

Antiaritmika

Gangguan irama jantung dapat ditimbulkan oleh pembentukan impuls atau/dan penyalurannya yang abnormal. Antiaritmika dapat mencegah atau meniadakan gangguan tersebut dengan jalan menormalisasi frekuensi dan ritme pukulan jantung.

Mekanismenya berdasarkan penurunan frekuensi jantung (**efek kronotrop negatif**); pada umumnya obat-obat ini sedikit banyak juga mengurangi daya kontraksinya (**efek inotrop negatif**). Perlu pula diperhatikan bahwa obat-obat ini juga dapat memperparah atau justru menimbulkan aritmi (pro-aritmia). Oleh karena itu sebelum dimulai pengobatan perlu dipertimbangkan dengan saksama risiko timbulnya pro-aritmi untuk menentukan obat mana yang paling aman dan optimal. Atau beralih dari terapi obat ke intervensi non-farmakologis, mis. pemasangan *pacemaker*.

Penggolongan antiaritmika dilakukan menurut *klasifikasi Vaughn Williams* dalam 4 kelas atas dasar sifat elektrofisiologisnya yang diukur di sel-sel myocard tertentu.

– **Obat kelas I. Zat stabilisasi membran dengan efek kinidin** (= **efek anestetik lokal**).

Obat-obat ini sangat mengurangi kepekaan membran sel jantung untuk rangsangan akibat penghambatan pemasukan ion-Na ke membran (*sodium-channel blockers*) dan perlambatan depolarisasinya. Lihat juga Bab 26, Anestetika lokal. Efeknya adalah frekuensi jantung berkurang dan ritmenya menjadi normal kembali. Dapat dibedakan 3 kelompok:

Ia. kelompok kinidin : *kinidin*, *disopiramide* dan *prokainamida*. Obat-obat ini antara lain memperpanjang *masa refrakter* dan *aksipotensial* sel-sel myocard.

Ib. kelompok lidokain: *lidokain*, *meksiletin*, *fenitoin*, *aprindin* (*Fiboran*) dan *tokainida* (*Tonocard*). Obat-obat ini mempersingkat antara lain *masa refrakter* dan *aksipotensial* sel-sel myocard; hanya efektif pada aritmia bilik. Obat epilepsi fenitoin khusus digunakan pada aritmia akibat keracunan digoksin.

Ic. kelompok propafenon: *propafenon* dan *flekainida* (*Tambocor*) sedikit memperpanjang *masa refrakter* dan *aksipotensial*.

– **Obat kelas II. β -blocker**: *atenolol*, *metoprolol*, *asebutolol*, *bisoprolol*, *nadolol*, *karteolol*, dan *lain-lain*. (lihat tabel 35-2, Bab 35, Antihipertensiva) mengurangi (hiper)aktivitas adrenergik di myocard dengan penurunan frekuensi dan daya kontraksinya. Beberapa β -blocker (a.l. *propranolol*, *asebutolol*, *alprenolol* dan *oksiprenolol*) juga memiliki efek kelas Ia, sedangkan *sotalol* termasuk kelas III. *Propranolol*, *metoprolol* dan *timolol* digunakan profilaktik setelah infark untuk mencegah infark kedua (menghindari fibrilasi ventrikuler).

– **Obat kelas III. K-channels blockers**: *amiodaron*, *sotalol*, *ibutilide* (*Corvert*) dan *dofetilide* (*Tikosyn*). Akibat blokade saluran kalium, *masa refrakter* dan lamanya *aksipotensial* diperpanjang. *Amiodaron* efektif terhadap aritmia serambi dan bilik, *sotalol* hanya terhadap aritmia bilik.

– **Obat kelas IV.** *Antagonis kalsium: verapamil dan diltiazem.* Akibat penghambatan pema-sukan ion Ca, penyaluran impuls AV diper-lambat dan masa refrakter diperpanjang.

– **Obat lainnya:** adenosin, digoksin

Efek samping umum yang dapat terjadi adalah

- *dekompensasi*, yang dapat diinduksi atau diperburuk akibat *efek inotrop negatif* yang sedikit dimiliki kebanyakan anti-aritmika, khususnya kinidin dan disopi-ramida;
- *efek aritmogen*, yaitu menimbulkan atau memperburuk aritmia (bilik), khususnya zat-zat kelas I dan III (flekainida);
- *gangguan penerusan impuls* (AV block) dan *bradycardia*;
- *gangguan lambung-usus*: nausea, mual, di-are, anoreksia;
- *efek neurologik*: neuropati perifer, tremor, nyeri kepala, lelah, sukar tidur, impian khayal.

Pada umumnya obat-obat dari kelompok Ic digunakan untuk terapi penderita dengan struktur jantung normal, sedangkan kelom-pok III bagi penderita dengan struktur jan-tung abnormal.

Wanita hamil dan yang menyusui tidak dianjurkan menggunakan antiaritmika, ka-rena dalam kebanyakan hal belum diketahui keamanannya. Pengecualian adalah **lidokain** yang dianggap aman selama masa hamil, tetapi sedikit mencapai air susu ibu.

4. Gagal jantung (*decompensatio cordis*)

Pada gangguan serius ini, jantung tidak mampu lagi memelihara peredaran darah selayaknya, sehingga *volume menit menurun* dan arteri mendapat darah terlalu sedikit. Sebagai akibat kelemahan jantung ini, darah terbungung di vena paru-paru dan kaki, yang menimbulkan sesak dada dan edema pergelangan kaki. Pada keadaan parah, dapat terjadi **udema paru** yang sangat berbahaya. Penyaluran darah ke jaringan juga berkurang, sehingga ginjal mengekskresi lebih sedikit natrium dan air. Dalam keadaan demikian, pasien perlu sesegera mungkin dirawat di rumah sakit!

Penyebab penting dekom-pensasi adalah a.l. infark, kerusakan katup, gangguan ritme dan hipertensi.

Gejala terpenting berupa *sesak napas (dyspnoe)*, yang awalnya pada waktu mengeluarkan tenaga, tetapi dalam kasus yang lebih berat juga pada saat istirahat (berbaring). Begitu pula *udema* di pergelangan kaki dengan vena memuai, karena darah-balik terhambat kembalinya ke jantung. Sering kali juga pera-saan sangat *letih* dan kurang tenaga.

Penanganan keadaan insufisiensi ini umum-nya dilakukan dengan 3 tindakan untuk meni-adakan kelebihan cairan, yakni **banyak istirahat** untuk meringankan beban jantung, **pembatasan asupan garam** dan **pengobatan dengan diuretika** untuk memperbesar eks-kresi cairan. Yang terakhir penting untuk mengurangi pengeluaran tenaga berlebihan yang memperkuat penyaluran darah ke otot, sehingga mengurangi filtrasi glomeruler dengan akibat retensi natrium.

Pengobatan.^{32,33} Karena penyembuhan fungsi pompa jantung pada prinsipnya tidak bisa dicapai, maka penanganan khususnya dituju-kan pada prevensi memburuknya penyakit dan meringankan gejalanya.

- a. **Diuretika** mengeluarkan kelebihan cairan, sehingga beban jantung berkurang. Un-tuk ini banyak digunakan diuretikum kuat furosemida (oral 3-4 dd 80-500 mg) atau untuk efek cepat intravena 500 mg. Bila furosemida tidak menghasilkan efek secukupnya karena terdapat *resistensi diuretika*, dapat ditambahkan thiazida. Pada keadaan tidak akut biasanya diberi-kan suatu **thiazida** dengan efek lebih berangsur-angsur, misalnya *HCT*. Lihat juga Bab 33. Diuretika, penggunaan.
- b. **Glikosida jantung (digoksin)** memperkuat daya kontraksi otot jantung yang lemah, sehingga memperkuat fungsi pompa, berdasarkan peningkatan kadar kalsium. Sering kali diuretika dikombinasi dengan zat inotrop positif **digoksin**, yang ju-ga berkhasiat mengatasi *resistensi diu-retika* dengan memperbaiki volume menit jantung. **Zat-zat inotrop positif**

lainnya seperti **dopaminergika** (*dopamin, ibopamin, dan lain-lain*) tidak dianjurkan karena daya kerjanya terlampau kuat tanpa memiliki efek kronotrop negatif, lagipula cenderung mengakibatkan aritmi. Oleh karena itu obat-obat ini hanya digunakan i.v. pada keadaan akut (syok jantung dan sebagainya). **Penghambat fosfodiesterase** juga tidak dianjurkan berhubung efek buruknya terhadap sel jantung.

Penggunaannya harus dibatasi pada gagal jantung serius, pada mana obat-obat lain kurang efektif. Juga perlu pengawasan kontinu mengenai hemodinamika.

- c. **Penghambat ACE** (*ACE inhibitor: kaptopril, enalapril, lisinopril dan lain-lain*) banyak digunakan pada gagal jantung kronis, juga setelah infark pada pasien tertentu. Obat-obat ini merupakan vasodilator paling cocok pada gagal jantung dengan menghindari peningkatan *angiotensin II* yang sering kali timbul pada penyakit ini. Pengobatan gagal jantung (mild) biasanya dimulai dengan obat-obat ini yang berkhasiat mengurangi beban jantung yang sudah lemah, memperlambat progress penyakit dan memperpanjang harapan hidup pasien gagal jantung kronis. Pada kasus yang lebih parah pengobatan ditambah dengan suatu diuretik thiazida (mis. bendroflumetiazida) atau suatu "loop" diuretik (mis. furosemida) yang memacu pengeluaran natrium dan air sehingga "preload" dan edema diperbaiki. Bagi penderita yang tidak tahan terhadap obat-obat ini dapat menggunakan vasodilator lain (mis. isosorbidanitrat plus hidralazin).
- d. **AT-II-blockers** (antagonis-angiotensin: *losartan, valsartan, irbesartan, dan lain-lain*) juga dapat digunakan. Obat-obat ini berkhasiat vasodilatasi perifer dan mengurangi preload maupun afterload darah, yaitu beban darah masing-masing sebelum dan sesudah mencapai jantung.
- e. **Vasodilator koroner** juga berkhasiat mengurangi beban jantung, seperti *nitroprusida (i.v.), prazosin dan hidralazin* Obat-

obat ini menurunkan *afterload* melalui vasodilatasi arteri. *Nitrat* sebagai dilator vena mengurangi preload darah. Mengenai penggunaan **antagonis-Ca** tidak terdapat kesepakatan berhubung dengan efek inotrop negatifnya!

5. Syok jantung

Komplikasi infark jantung ini sangat ditakuti, karena sering kali berakhir fatal. Kekurangan pemasukan darah ke jaringan bergejala kulit pucat dan dingin, perasaan takut dan gelisah, denyut jantung cepat dan lemah, kemudian pingsan. Syok dapat pula diakibatkan oleh antara lain tachycardia hebat dan radang otot jantung (*myocarditis*).

Pengobatan dilakukan dengan obat-obat vasopresor/inotrop (*dopamin, dobutamin, ibopamin*) yang menaikkan volume-menit jantung dan tekanan darah. Adakalanya dianjurkan pula pemberian *kortison* dalam dosis tinggi.

Penggolongan cardiaca

Berdasarkan efeknya atas jantung, cardiaca dapat dibagi dalam tiga golongan, yaitu:

1. **kardiotonika** dengan efek memperkuat kontraksi jantung:
 - A. glikosida, B. dopaminergika dan C. penghambat-fosfodiesterase
2. **obat angina pectoris** dengan daya vasodilatasi atau memperlambat frekuensi jantung : A.vasodilator koroner, B. beta-blocker dan C. antagonis-Ca
3. **antiaritmika** dengan khasiat memperbaiki kelainan ritme pukulan jantung.

MONOGRAFI

1. KARDIOTONIKA

Kardiotonika adalah obat-obat dengan khasiat memperkuat kontraktilitas otot jantung (*efek inotrop positif*). Terutama digunakan pada gagal jantung (*dekompensasi*) untuk memperbaiki fungsi pompanya.

Kelompok kardiotonika terdiri dari :

- A. **glikosida jantung**(*digoksin, metildigoksin dan digitoksin*)

- B. dopaminergika** (*dopamin*, *ibopamin* dan *dobutamin*)
- C. penghambat fosfodiesterase** (*amrinon* dan *milrinon*).

1A. GLIKOSIDA JANTUNG

Semua obat ini berasal dari tumbuhan dan yang terpenting adalah **digitalis** (*fox glove*), sedangkan **strofantus** (*strofantin*) sudah obsolet. Dalam homeopati banyak digunakan tumbuhan seperti *Convallaria majalis* (*'lilly-of-the-valley'*), *Crataegus oxycantha* (pohon *'meidoorn'*, *'hawthorn'*), *Adonis vernalis* (*herfsttijloos*, *'pheasant's eye'*), *Helleborus niger* (*'Christmas rose'*), dan *Thevetia nerifolia*, sejenis oleander. Semua glikosida jantung memiliki rumus steroid, seperti hormon kelamin dan anak ginjal, kolesterol dan vitamin D.

Sediaan galenika seperti *Tingtur digitalis* dan *Tingtur Strofantin* dahulu banyak digunakan, tetapi susunannya tidak konstan dan standarisasi biologisnya sulit. Lagi pula kotoran seperti saponin dalam tingtur tersebut dapat menimbulkan iritasi lambung-usus dan memengaruhi resorpsi zat aktif. Oleh karena itu dengan tersedianya **digoksin** dan **strofantin** secara murni, sediaan galenika kini tidak digunakan lagi.

1Aa. Digoksin: Lanoxin

Digoksin dan digitoksin terdapat dalam daun tumbuhan *Digitalis purpurea* dan *D. lanata* sebagai *aglukon* dari glikosida. Rumus kimianya terdiri dari inti steroid dengan rantai samping cincin lakton tak-jenuh.

Khasiatnya bermacam-macam, yang terpenting adalah **efek inotrop positif**, yakni memperkuat kontraksi jantung, sehingga volume pukulan, volume menit dan diuresis diperbesar, serta jantung yang membesar mengecil lagi. Frekuensi denyutannya juga diturunkan (**efek kronotrop negatif**) akibat stimulasi *nervus vagus* (saraf "pengembara"). Sifat ini bertentangan dengan banyak zat inotrop positif (adrenalin, derivat ksantin, glukagon dan ion Ca) yang juga memiliki kerja kronotrop positif. Di samping itu zat ini menghambat penyaluran impuls AV, yang

penting pada gangguan ritme serambi (**efek dromotrop negatif**).

Penggunaannya terutama pada dekompen-sasi jantung dan fibrilasi serambi dengan ritme bilik pesat. *Resorpsinya* dari usus tidak lengkap, $\pm 70\%$, PP-nya $\pm 25\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya kira-kira 40 jam. Dalam hati hanya sebagian kecil dirombak menjadi metabolit inaktif; ekskresinya berlangsung lewat urin terutama secara utuh. Setelah penghentian pengobatan, khasiatnya dapat bertahan sampai 4 hari.

Efek sampingnya berupa gangguan lambung-usus: anoreksia, mual, muntah, diare dan nyeri perut. Efek lainnya berupa *efek sentral*, seperti pusing, berpenglihatan kuning, letih, lemah otot, gelisah, perasaan kacau dan konvulsi. Pada overdosis, 2-3 kali dosis optimum, digoksin sering kali mengakibatkan aritmi jantung, khususnya ekstrasistole dan fibrilasi bilik berbahaya yang dapat mengakibatkan syok fatal. Gejala ini lebih cepat timbul bila terdapat kekurangan kalium (*hipokaliemia*), karena otot jantung menjadi lebih peka bagi digoksin. Mekanismenya berdasarkan kompetisi antara digoksin dan ion-ion kalium untuk reseptor pada bagian luar dari membran sel otot. Akibatnya daya kerja digoksin dapat meningkat sampai taraf yang berbahaya pada hipokaliemia akibat misalnya diuretika yang menyebabkan kehilangan ion kalium. Oleh karena itu penggunaannya harus berhati-hati pada pasien yang sedang menjalani pengobatan dengan diuretika dan kortikosteroida.

Efek samping ini dapat diatasi dengan pertama-tama penghentian pemberian obat, memberikan suplemen kalium, obat-obat anti-aritmi (fenitoin atau lidokain) atau fragmen antibodi yang spesifik terhadap digoksin pada kasus-kasus yang sangat serius.

Wanita hamil dan *yang menyusui* boleh menggunakan digoksin dalam dosis normal.

Interaksi. Kinidin memperlambat eliminasi digoksin sampai $\pm 45\%$, maka dosisnya (loading dan pemeliharaan) perlu dikurangi separuh bila kedua obat dikombinasi.

Dosis: digitalisasi oral 0,25-0,75 mg sehari a.c. selama 1 minggu, pemeliharaan 1 dd 0,125-0,5 mg a.c.

* **Metildigoksin** (*Lanitop*) adalah derivat metil semi-sintetik dengan resorpsi lebih baik, melampaui 90%. Di hati zat ini dirombak menjadi digoksin. Mulai kerjanya lebih cepat, setelah 20 menit dan bertahan sampai 6 hari ($t_{1/2}$ 42 jam). Oleh karena itu bahaya kumulasi lebih besar. *Dosis*: pemeliharaan oral 2-3 dd 0,1 mg.

1B. DOPAMINERGIKA

Dopamin adalah neurotransmitter sentral, yang sebagai precursor adrenalin memiliki khasiat farmakologi penting, lihat juga Bab 31, Adrenergika. Di jaringan perifer terdapat dua jenis reseptor dopamin, yakni reseptor DA_1 dan DA_2 . Stimulasi reseptor ini oleh *dopaminergika* mengakibatkan efek yang sama dengan khasiat dopamin.

* **Reseptor DA_1** terutama berada di otot polos jantung, otak dan ginjal. Aktivasi menimbulkan vasodilatasi, memperkuat kontraktilitas jantung, menderaskan penyaluran darah, ekskresi Na dan diuresis. *Dopaminergika DA_1* yang menstimulasi reseptor DA_1 adalah *dopamin*, *dobutamin* dan *ibopamin*, yang khusus digunakan pada dekomposisi dan pada syok jantung.

* **Reseptor DA_2** terdapat di saraf dan ganglia simpatik, juga dalam jantung dan kulit. Aktivasi mengakibatkan penghambatan pelepasan adrenalin. Begitu pula di kulit anak ginjal, yang pada stimulasi mengurangi pelepasan aldosteron. Stimulasi reseptor DA_2 di masing-masing *adenohipofisis* dan *chemotrigger zone (CTZ)* menghambat pelepasan prolaktin dan menginduksi muntah.

Dopaminergika DA_2 menstimulasi reseptor DA_2 dan meliputi *bromokriptin* (*Parlodel*) serta *kabergolin* (*Dostinex*), yang terutama digunakan untuk menekan laktasi postpartum atau setelah abortus. Bromokriptin dibahas dalam Bab 28, Obat-obat Parkinson.

1Ba. Dopamin: *Dopac*, *Dopamin Giulini*

Neurotransmitter ini (1983) merupakan *precursor* langsung dari adrenalin dan nor-adrenalin yang diinaktifkan oleh MAO, sehingga secara oral tidak aktif. Pada *dosis rendah* bekerja langsung terhadap *reseptor DA_1*

dengan **efek vasodilatasi** dan penderasan sirkulasi darah ginjal. *Dosis sedang* menstimulasi *reseptor β_1 -adrenerg* dengan **efek inotrop positif** dan peningkatan volume menit jantung. Pada *dosis tinggi*, bekerja secara tak-langsung terhadap reseptor α_1 -adrenerg dengan **efek vasokonstriksi** dan **meningkatkan TD**. Dengan demikian dopamin, berbeda dengan katecholamin lain, pada dosis rendah dan sedang tidak meningkatkan frekuensi jantung atau TD.

Dopamin terutama digunakan pada keadaan syok, a.l. sesudah infark jantung dan bedah jantung terbuka, juga pada dekomposisi yang bertahan.

Efek sampingnya berupa gangguan ritme, nyeri kepala, mual, muntah dan perasaan sesak. Dosis tinggi menimbulkan vasokonstriksi dan hipertensi. Mengenai penggunaan dopamin selama **masa hamil** dan **laktasi** belum terdapat cukup data, begitu pula dari dopaminergika lainnya.

Dosis: infus i.v. pada syok 1-5 mcg/kg/menit, pada dekomposisi semula 0,5-1 mcg/kg/menit. Kemudian secara bertahap dinaikkan sampai dosis pemeliharaan 20 mcg/kg/menit.

* **Quinagolide** (*Norprolac*) adalah juga suatu non-ergot dopamin agonis dengan $t_{1/2}$ (22 jam) yaitu di antara waktu paruh dari bromokriptin dan kabergolin. Juga digunakan seperti bromokriptin pada hiperprolaktinemia dengan menghambat sekresi prolaktin.

* **Ibopamin: *Inopamil***

Prodrug ini (1991) dalam darah dihidrolisis menjadi zat aktif **epinin** (= *N-metildopamin*). Khusus bekerja terhadap reseptor DA dengan vasodilatasi perifer, sedangkan kerja β -adrenergnya (peningkatan kontraktilitas jantung) lemah. Pada dosis tinggi juga berkhasiat alfa-adrenerg. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 45 menit. *Ekskresinya* berlangsung melalui urin, terutama sebagai metabolit.

Digunakan khusus pada dekomposisi ringan dan dikombinasi dengan diuretikum. Pada dekomposisi berat, obat ini tidak dianjurkan karena terdapat indikasi nyata

mengenai meningkatnya mortalitas.

Efek sampingnya a.l. debar jantung, tachycardia, gangguan ritme dan lambung-usus, nyeri kepala dan pusing, hipotensi dan hipertensi.

Interaksi. Antagonis dopamin (*metoklopramida*, *domperidon*) dapat memperlemah efek ibopamin. Adrenolitik dapat memperkuat vasokonstriksi alfa-adrenerg. Kombinasinya dengan nifedipin dapat mengakibatkan hipotensi hebat, sedangkan penghambat MAO dapat mengurangi perombakan ibopamin menjadi epinin. *Dosis:* oral 3 dd 100 mg a.c. atau 2 dd 200 mg a.c. bersama tiazida.

1Bb. Dobutamin : (*Inotrop*, *Dobutrex*, *Dobutamin Giulini*) adalah derivat sintetik (1977) yang primer memperkuat daya kontraksi jantung akibat stimulasi β_1 -adrenoreseptor di jantung. Juga **berkhasiat vasodilatasi** karena stimulasi β_2 -reseptor. Dengan peningkatan volume pukulan, volume menit juga diperbaiki. Di samping itu, berkhasiat DA_1 , β_2 - dan α_1 -adrenerg lemah. Berlainan dengan dopamin, zat ini tidak menginduksi pelepasan adrenalin endogen. Penggunaannya sama dengan dopamin.

Efek samping yang terpenting berupa tachycardia dan gangguan ritme.

Dosis: pada gagal jantung parah akut infus i.v. 2,5-10 mcg/kg/menit, sampai maks. 40 mcg.

1C. PENGHAMBAT FOSFODIESTERASE

Obat-obat ini juga berkhasiat **inotrop positif** dan **vasodilatasi**. Mekanisme kerjanya belum diketahui seluruhnya, antara lain *menghambat phosphodiesterase type-3 (PDE-3)* di *myocard* dan pembuluh, sehingga kadar **cAMP** (*cyclic Adenyl-Mono-Phosphate*) intraseluler dinaikkan. Hal ini mengakibatkan peningkatan resorpsi kalsium dalam sel-sel myocard dengan efek **perbaikan kontraktilitas** jantung. Di jaringan otot polos, kadar cAMP yang meningkat dapat menurunkan penyerapan kalsium dengan **efek vasodilatasi**. Bandingkan mekanisme kerja penghambat fosfodiesterase **sildenafil** (*Viagra*), lihat Bab 43,

Hormon-hormon Pria, boks Gangguan ereksi. Zat ini juga berkhasiat **menghambat agregasi**.

Penggunaannya terbatas hanya pada klinik untuk *terapi singkat* dari bentuk hebat dekompensasi (akut) bila obat-obat lain kurang efektif. Yang sekarang digunakan adalah antara lain **amrinon** dan **milrinon**. **Dipiridamol** tidak digunakan pada dekompensasi, tetapi pada angina pectoris, lihat di bawah.

Dalam 25 tahun terakhir beberapa obat tersedia untuk penanganan *hipertensi pulmonal*, a.l. penghambat fosfodiesterase (*Viagra*) dan analog prostasiklin.

1Ca. Amrinon: Inocor

Derivat biperidin ini (1983) terutama untuk penanganan singkat (maks. 48 jam) dekompensasi kronis yang sukar dikendalikan dengan obat-obat lain. Parenteral efek maksimal timbul setelah 10 menit dan tergantung dosisnya bertahan antara 0,5-2 jam. Plasma- $t_{1/2}$ -nya lebih kurang 3,6 jam.

Efek samping berupa gangguan lambung-usus, demam, hipotensi dan aritmia.

Dosis: infus i.v. 5-10 mcg/kg/menit.

* **Milrinon** (*Coritrope*, *Corotrope*, 1983) adalah derivat karbonitril (-CN) dengan khasiat dan penggunaan sama. *Dosisnya* infus i.v. 0,375-0,75 mcg/kg/menit.

1Cb. Enoksimon: Perfan

Merupakan suatu penghambat fosfodiesterase dengan daya kerja positif inotrop dan vasodilatasi. Bekerja maksimal setelah 10-30 menit selama 3-6 jam. Berkat perbaikan dari volume menit jantung diurese meningkat sehingga dosis dari diuretik dapat dikurangi. Di metabolisasi menjadi senyawa *sulfoksida* yang kurang aktif dan diekskresi melalui ginjal. $T_{1/2}$ -nya 4 jam pada orang sehat dan 8 jam dengan infus kontinu pada gagal jantung.

Penggunaan pada gagal jantung kronis atau setelah bedah jantung terbuka.

Efek samping berupa ekstrasistole, aritmia supraventrikuler, hipotensi, sakit kepala dan tidak dapat tidur. Di samping ini gangguan saluran cerna seperti mual, muntah dan diare.

Dosis: permulaan i.v. 0,5-1 mg/kg berat badan, kemudian tiap 30 menit 0,5 mg/kg sampai dosis kumulatif total 3 mg/kg.

2. OBAT ANGINA PECTORIS

Keadaan ischemia jantung pada angina pectoris dapat diobati dengan vasodilator koroner yang merupakan obat pilihan pertama dan obat yang mengurangi kebutuhan jantung akan oksigen (β -blocker dan *antagonis-kalsium*).

A. Vasodilator koroner memperlebar arteri jantung, memperlancar pemasukan darah serta oksigen dan dengan demikian meringankan beban jantung. Pada *serangan akut* obat pilihan utama adalah *nitrogliserin (sublingual)* dengan kerja pesat tetapi singkat. Sebagai *terapi interval* untuk mengurangi frekuensi serangan tersedia *nitrat long-acting (isosorbide nitrat)*, *antagonis Ca (diltiazem, verapamil)* dan *dipiridamol*.

B. β -blocker (penghemat penggunaan oksigen) memperlambat pukulan jantung (*bradycardia, efek kronotrop negatif*), sehingga mengurangi kebutuhan myocard akan oksigen. Juga digunakan pada terapi interval.

2A. VASODILATOR KORONER

2Aa. Nitrogliserin: *gliseriltrinitrat, trinitrin, Nitrostat, Nitroderm TTS (plester)*

Trinitrat dari gliserol ini (1952) - sebagaimana juga nitrat lainnya - berkhasiat relaksasi otot pembuluh, bronchia, saluran empedu, lambung-usus dan kemih. Berkhasiat **vasodilatasi** berdasarkan terbentuknya **nitrogenoksida (NO)** dari nitrat di sel-sel dinding pembuluh. NO berfungsi merelaksasi sel-sel ototnya, sehingga pembuluh, terutama vena mendilatasi dengan langsung. Akibatnya, TD turun dengan pesat dan aliran darah vena yang kembali ke jantung (*'preload'*) berkurang. Penggunaan oksigen oleh jantung menurun dan bebannya dikurangi. Arteri koroner juga diperlebar, tetapi tanpa efek langsung terhadap myocard.

Penggunaannya per oral untuk mengatasi serangan angina akut secara efektif, begitu pula sebagai profilaksis jangka pendek, misalnya sebelum melakukan aktivitas bertena (*exertion*) atau menghadapi situasi yang dapat menginduksi serangan. Intravena digunakan pada dekomposisi tertentu setelah infark jantung, bila digoksin dan diuretika kurang memberikan hasil.

Resorpsi dari usus baik, tetapi mengalami FPE amat tinggi sehingga hanya sedikit obat mencapai sirkulasi besar. PP-nya $\pm 60\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya 1-4 menit. Di dalam hati dan eritrosit, zat ini cepat dirombak menjadi metabolit kurang aktif dengan hasil akhir gliserol dan CO_2 . Sebaliknya, absorpsi *sublingual* dan *oromukosal* cepat sekali karena menghindari first pass metabolisme (FPE). Efeknya sesudah 2 menit dan bertahan selama 30 menit. Absorpsi dari kulit (*transkutan*) juga baik, oleh karena itu juga digunakan dalam bentuk salep dan plester dengan pelepasan teratur.

Efek samping berupa nyeri kepala akibat dilatasi arterial yang sering kali membatasi dosisnya. Yang lebih serius adalah hipotensi ortostatik dan pingsan. Juga sering kali timbul *refleks tachycardia* yang dapat dihindari bila dikombinasi dengan β -blocker. Efek samping lainnya terdiri dari pusing-pusing, mual, "flushing", disusul dengan muka pucat. Bila efek terakhir timbul, pasien harus mengeluarkan sisa tablet dari mulut dan segera berbaring. **Plester** transdermal bekerja lama (sampai ± 24 jam) dan dapat menimbulkan iritasi kulit (merah) dengan rasa terbakar dan gatal-gatal.

Toleransi untuk efek anti-anginanya dapat terjadi cepat pada penggunaan oral, transkutan dan i.v. *secara kontinu*, serta pada dosis lebih tinggi. Untuk menghindari hendaknya diadakan masa bebas-nitrat kurang lebih 10 jam/hari. Terapi sebaiknya jangan dihentikan secara mendadak, tetapi berangsur-angsur untuk mencegah reaksi penarikan.

Kehamilan. Penggunaan trinitrin selama **masa hamil** dan **laktasi** masih kurang diketahui efeknya, seperti juga nitrat lainnya.

Penyimpanan tablet/kapsul nitroglicerine harus dalam *wadah gelas* yang tertutup baik, karena sangat mudah menguap, sedangkan plastik (*polistiren*) dapat ditembus uap. Lagi pula, dianjurkan agar pasien memperbaharui persediaan obatnya setiap 2-3 bulan karena khasiatnya berkurang akibat penguapan setiap kali wadah dibuka. Aktivasinya dapat ditingkatkan dengan menaruh tablet di lidah: harus menimbulkan perasaan 'pedas.'

Dosis: pada **serangan akut** di bawah lidah (sublingual) 0,4-1 mg sebagai tablet, spray atau kapsul (harus digigit), jika perlu dapat diulang sesudah 3-5 menit. Bila efek sudah dicapai, obat harus dikeluarkan dari mulut. **Profilaksis**: tablet retard (*Nitro Mack*) 2,5-5 mg diletakkan antara gusi dan bibir atas (*oromukosal*). Salep 2% (*Nitro-bid*): 3 dd 7,5-30 mg pada dada, perut atau lengan. **Plester 'controlled release'** (*Deponit 5/10*, *Nitroderm TTS*): 1 dd 5-10 mg. Untuk menghindari toleransi, sebaiknya plester hanya digunakan pada siang hari dan malam hari sewaktu tidur dilepas.

2Ab. Isosorbida dinitrat: *Isordil*, *Sorbidin*, *Cedocard*, *Isoket*

Derivat nitrat siklis ini (1946) sama kerjanya dengan nitroglicerine, tetapi bersifat long-acting. Di dinding pembuluh zat ini diubah menjadi *nitrogenoksida (NO)*, yang mengaktivasi enzim *guanilsiklase* dan menyebabkan peningkatan kadar cGMP (*cyclo-guanilmonophosphate*) di sel otot polos dan menimbulkan vasodilatasi. Sublingual mulai bekerja dalam 3 menit dan bertahan sampai 2 jam, melalui spray masing-masing 1 menit dan 1 jam, sedangkan oral masing-masing 20 menit dan 4 jam (tablet retard 8-10 jam).

Resorpsi juga baik, tetapi karena FPE besar, BA-nya hanya $\pm 29\%$. PP-nya $\pm 30\%$, $t_{1/2}$ -nya 30-60 menit. Di dalam hati zat ini cepat dirombak menjadi 2 metabolit aktif: *isosorbida-5-mononitrat* dan *isosorbida-2-mononitrat* dalam perbandingan $\pm 4:1$ dan $t_{1/2}$ masing-masing $\pm 4,5$ dan 2 jam.

Dosis: pada serangan akut atau sebagai profilaktik, sublingual tablet 5 mg, bila perlu diulang sesudah beberapa menit. Interval: oral 3 dd 20 mg d.c. atau tablet/kapsul retard

maks. 1-2 dd 80 mg. Spray 1,25-3,75 mg (1-3 semprotan).

* **Isosorbida-5-mononitrat** (*Ismo*, *Imdur*, *Mono-Cedocard*) adalah derivat (1981) dengan khasiat dan penggunaan sama. Obat ini terutama digunakan per oral sebagai profilaktik mengurangi frekuensi serangan, juga secara oromukosal (tablet retard). Adakalanya juga per oral pada dekompensasi yang dengan obat-obat lazim kurang berhasil.

Resorpsi dari usus sangat baik tanpa FPE, BA-nya praktis 100%. Mulai kerja setelah lebih kurang 15 menit dan bertahan ± 8 jam. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 4-5 jam. Di hati zat ini separuh dirombak menjadi isosorbida, yang diekskresi lewat urin. Sisanya dikeluarkan sebagai glukuronida melalui tinja.

Toleransi dapat terjadi pada penggunaan lama, dengan efek menurun. Dapat dihindari dengan menggunakan dosis rendah (maks. 2 dd 20 mg) tablet biasa, jadi bukan tablet retard. *Dosis*: oral semula 3 dd 10 mg p.c., sesudah beberapa hari 2-3 dd 20 mg. Tablet retard: pagi hari 50-120 mg.

2Ac. Dipiridamol: *Persantin*, *Cardial*

Sebagai penghambat fosfodiesterase, derivat dipiperidino ini (1959) berkhasiat **inotrop positif** lemah tanpa menaikkan penggunaan oksigen dan **vasodilatasi**, juga terhadap arteri jantung. Penggunaannya pada angina sekarang dianggap obsolet, karena kurang efektif. Begitu pula sebagai obat pencegah infark kedua (bersama asetosal), berdasarkan **kerja antitrombotiknya**. Khusus digunakan sebagai obat tambahan antikoagulasi pada bedah penggantian katup jantung untuk mencegah penyumbatan karena gumpalan darah (*tromboemboli*).

Resorpsi dari usus bervariasi dengan BA 30-65%. PP-nya di atas 90%, $t_{1/2}$ -nya 11 jam; di dalam hati zat ini dirombak dan metabolitnya diekskresi lewat tinja setelah peredaran enterohepatik.

Efek samping: gangguan lambung-usus, nyeri kepala, pusing dan palpitasi (sementara).

Dosis: pada angina oral 3 dd 50 mg 1 jam a.c., pada bedah katup jantung: 4 dd 75-100 mg a.c.

2B. BETA-BLOCKER

Zat-zat ini yang juga disebut *antagonis β -adrenoreceptor* digunakan sebagai profilaktik terhadap angina, dengan pilihan utama zat-zat kardioselektif **atenolol** dan **metoprolol**. Semua β -blocker harus dihindari oleh penderita asma, karena dapat memprovokasi *bronchospasm* (kejang cabang tenggorok).

Obat-obat ini memperlambat pukulan jantung (*bradycardia*, **efek kronotrop negatif**), sehingga mengurangi kebutuhan oksigen myocard. Juga digunakan pada terapi interval. Di samping ini β -blocker juga dapat meningkatkan peredaran (*perfusion*) darah dari bagian yang kekurangan darah karena penurunan frekuensi pukulan jantung (heart rate), memperpanjang waktu diastole dan demikian waktu yang dibutuhkan bagi penyaluran darah koroner. Lagi pula mengikat diri secara reversibel pada *reseptor β -adrenerg* dan dengan demikian memblok reaksi atas impuls saraf simpatik atau katecholamin (nor/adrenalin, serotonin, dan sebagainya) dari sirkulasi.

* *Blokade reseptor β_1* menurunkan frekuensi jantung (**efek kronotrop negatif**), daya kontraksi (**efek inotrop negatif**) dan volume menit jantung. Kecepatan penyaluran AV diperlambat dan TD diturunkan.

* *Blokade reseptor β_2* dapat antara lain menimbulkan **bronchokonstriksi** dan meniadakan efek vasodilatasi dari katecholamin terhadap pembuluh perifer.

Penggunaannya selain pada **hipertensi** (lihat Bab 35, Antihipertensiva) juga pada:

a. angina stabil kronis, berdasarkan efek kronotrop negatifnya yang menyebabkan dikurangnya kebutuhan oksigen jantung pada saat mengeluarkan tenaga, hawa dingin dan emosi. Secara sekunder juga penyaluran darah melalui pembuluh koroner berkurang.

Seperti dapat dilihat di tabel 35-2 (Bab 35) praktis semua β -blocker dapat digunakan pada angina, kecuali zat-zat dengan efek blokade- α_1 **labetalol** dan **karvediol**, juga **esmolol**. Zat-zat dengan ISA, a.l. **pindolol**

dan **alprenolol**, kurang layak digunakan pada angina berat berhubung penurunan frekuensi jantung dan efeknya dikurangi oleh aktivitas simpatik intrinsiknya. Untuk obat-obat tersendiri, lihat Bab 35, Antihipertensiva. Dapat dikombinasi dengan obat-obat angina lainnya.

Pada **angina variant**, kerjanya tidak konstan, yaitu dapat positif dan negatif, oleh karena itu pada umumnya lebih disukai **antagonis kalsium**.

b. gangguan ritme, antara lain *fibrilasi* dan *flutter* serambi, tachycardia supraventrikuler. Terutama sebagai obat tambahan, bila glikosida jantung tunggal kurang menghasilkan efek. β -blocker dianggap antiaritmika kelas II, kecuali **sotalol** yang termasuk kelas III.

2Ba. Sotalol: Sotacor

Derivat sulfonanilida ini (1974) adalah β -blocker satu-satunya yang berkhasiat anti aritmia kelas III. Karena efek sampingnya lebih ringan daripada amiodaron, maka zat ini lebih disukai untuk terapi aritmia serambi dan bilik. Di samping itu, sotalol juga digunakan pada hipertensi dan angina pectoris. Tidak bersifat lokal anestetik, juga tidak memiliki ISA atau sifat kardioselektif. Lihat juga Bab 35, Antihipertensiva.

Resorpsi praktis lengkap, PP ringan sekali karena bersifat hidrofil, plasma- $t_{1/2}$ -nya rata-rata 14 jam. Hampir tidak dirombak dalam hati; ekskresi berlangsung secara utuh terutama lewat urin.

Dosis: aritmia, oral 2 dd 80 mg a.c., berangsur-angsur dinaikkan sampai maks. 2 dd 160 mg. Hipertensi dan angina 1 dd 160 mg.

2C. ANTAGONIS CA

Banyak digunakan untuk terapi angina dan memiliki lebih sedikit efek samping serius dibandingkan dengan β -blocker. Obat-obat ini memblok *calcium-channels* di otot polos arterial dan menimbulkan relaksasi dan vasodilatasi perifer. Tekanan darah arteri dan frekuensi jantung menurun (efek kronotrop negatif), demikian juga penggunaan oksigen menurun pada saat mengeluarkan tenaga.

Selain itu pemasukan darah diperbesar karena vasodilatasi, sehingga efek inotrop negatifnya hanya ringan atau hilang sama sekali. Lihat selanjutnya Bab 35, Antihipertensiva.

Senyawa *dihidropiridin* terutama digunakan pada hipertensi. Pada **angina variant** ternyata zat ini juga efektif, khususnya *nifedipin*, *nikardipin*, *amlodipin* dan *felodipin*. Pada **angina instabil** obat-obat ini hanya digunakan sebagai tambahan pada β -blocker yang meniadakan *reflekstachycardia* yang mungkin terjadi. Pada **angina stabil kronis** pilihan pertama adalah β -blocker, hanya bila efeknya kurang barulah ditambahkan suatu antagonis-Ca. Mengenai efektivitas dan keamanan kelompok piridin ini pernah timbul keraguan, lihat selanjutnya Bab 35, Antihipertensiva. Di luar kelompok ini juga digunakan *verapamil* dan *diltiazem*.

2Ca Nifedipin: Adalat/Retard/Oros,*Nif-ten

Dihidropiridin pertama ini (1975) terutama berkhasiat vasodilatasi kuat dengan hanya kerja ringan terhadap jantung. Efek inotrop negatifnya ditiadakan oleh vasodilatasi, bahkan frekuensi jantung serta cardiac output justru dinaikkan sedikit akibat antara lain turunnya *afterload*, yaitu volume darah yang dipompa keluar jantung ke aorta.

Dosis: angina dan hipertensi, pagi hari 30 mg tablet retard, berangsur-angsur dinaikkan sampai 1 dd 120 mg. **Nif-ten* : *nifedipin* SR 20 + *atenolol* 50 mg

2Cb. Verapamil: Isoptin/SR

Rumus kimia senyawa amin ini (1963) mirip papaverin. Khasiat vasodilasinya tidak sekuat nifedipin dan derivatnya, tetapi efek inotrop negatifnya lebih besar. Senyawa ini jangan digunakan bersamaan dengan β -blocker atau kinidin, karena menyebabkan kumulasi efek inotrop negatif.

Bekerja kronotrop negatif ringan dan memperlambat penyaluran impuls AV. Digunakan pada **angina variant/stabil**, **hipertensi** dan **aritmia tertentu** (a.l. *tachycardia supraventrikuler*, *fibrilasi serambi*).

Dosis: angina variant/stabil, aritmia dan hipertensi: oral semula 3-4 dd 80 mg, peme-

liharaan 4 dd 80-120 mg; tablet SR (*slow release*) 1-2 dd 240 mg.

2Cc. Diltiazem: Tildiem, Herbesser

Derivat benzotiazin ini (1973) berkhasiat vasodilatasi lebih kuat daripada verapamil, tetapi efek inotrop negatifnya lebih ringan. Penggunaannya sama dengan verapamil pada **angina variant/stabil**, **hipertensi** dan **aritmia tertentu**. Daya kerjanya terletak antara nifedipin dan verapamil serta sering-kali digunakan pada terapi **angina**, karena tidak menimbulkan tachycardia.

Dosis: angina dan hipertensi semula oral 3-4 dd 60 mg, maks. 3 dd 120 mg. Aritmia: i.v. 1 dd 0,25-0,3 mg /kg dalam 2 menit.

2Cd. Ivabradine: Coralan, Procoralan

Menurunkan frekuensi jantung setelah \pm 1 jam dan berkhasiat anti angina dalam waktu \pm 3-4 minggu. Metabolisasi a.l. di hati menjadi metabolit aktif yang diekskresi melalui urin dan feces. $T_{1/2} \pm 11$ jam untuk ivabradin dan metabolit aktifnya.

Digunakan untuk penanganan simptomatik dari **angina stabil kronis** bila pasien tidak tahan atau terdapat kontra indikasi terhadap β -blocker.

Efek samping yang paling sering, terutama pada bulan-bulan pertama terapi, adalah gangguan penglihatan (cahaya), sering kali bradikardi, ekstra sistole, hipotensi, sakit kepala, pusing, mual, obstipasi dan diare.

Dosis: untuk angina pectoris stabil permulaan 2 dd 5 mg d.c. dan setelah 3-4 minggu dapat dinaikkan menjadi 2 dd 7,5 mg d.c.

Untuk gagal jantung: dosis awal 2 dd 5 mg dan setelah 2 minggu dapat ditingkatkan menjadi 2 dd 7,5 mg.

2Ce. Ranolazin: Ranexa, Menarini

Senyawa ini memiliki batas keamanan terapeutik sempit dan banyak interaksi farmakologik dengan obat-obat yang sering kali diberikan pada kelompok pasien demikian. Berkhasiat anti-angina lemah.

Metabolismenya cepat dan diekskresi 75% via urin dan 25% melalui feces sebagai metabolit. $T_{1/2} \pm 7$ jam.

Digunakan untuk penanganan simptomatik pasien **angina pectoris stabil** yang kurang mendapatkan manfaat atau tidak tahan terhadap obat-obat anti angina pilihan pertama seperti β -blocker dan antagonis Ca.

Efek samping sering kali pusing, sakit kepala, sembelit, mual, hipotensi dan dehidrasi.

Dosis: permulaan 2 dd 375 mg dan setelah 2-4 minggu ditingkatkan menjadi 2 dd 500 mg.

3. ANTIARITMIKA

3a. Kinidin: *Sulfas chinidin, Cardioquin, Kinidin durette*

Stereoisomer (dekstro) dari kinin ini berkhasiat **antimalaria lemah** dan **antiaritmia (kelas Ia)** berdasarkan penurunan kepekaan sel-sel jantung terhadap rangsangan (*efek stabilisasi membran*). Frekuensi pukulan dikurangi (*kronotrop negatif*) dan *masa refrakter* (kebal bagi rangsangan) diperpanjang, sedangkan penyaluran impuls diperlambat. Daya kontraksi (*inotrop negatif*) juga dikurangi tetapi agak ringan. Memiliki khasiat **antikolinergik**. Kinidin terutama digunakan untuk profilaktik *fibrilasi, fluttering* serambi dan terapi *tachyarritmia supraventrikuler*.

Resorpsi dari usus hampir lengkap, PP rata-rata 85%, plasma- $t_{1/2}$ 6-8 jam. Ekskresi metabolitnya terutama melalui urin (15% utuh) dan 5% lewat tinja.

Efek samping yang tersering berupa gangguan lambung-usus. Dapat terjadi pula reaksi alergi kulit (*exanthema*) dan gangguan darah (anemia hemolitik, trombositopenia). Lagi pula *cinchonisme* (keracunan akibat penggunaan lama sediaan kina) dengan a.l. nyeri kepala, telinga berdengung, pusing, demam dan gangguan penglihatan. **Wanita hamil** dan **menyusui** tidak boleh diberikan kinidin dan produk kina lainnya, karena bersifat teratogen.

Interaksi: Kinidin dapat meningkatkan kadar **digoksin** dalam darah, juga khasiat **derivat kumarin** dapat diperkuat. **Enzim induktor** seperti fenitoin, fenobarbital dan rifampisin, dapat mempercepat perombakan kinidin.

Dosis: profilaktik *aritmia serambi* oral 3-4 dd

200-400 mg, tablet retard 2 dd 750 mg. *Aritmia bilik* semula 200 mg, lalu setiap 3 jam 200 mg sampai efek tercapai, tablet retard 2 dd 500-1250 mg.

3b. Disopiramida: *Norpace, Rythmodan*

Derivat butiramida ini (1969) khasiatnya mirip dengan kinidin. Efek stabilisasi membran ± 3 kali lebih kuat, tetapi efek inotrop negatifnya lebih lemah, dapat menyebabkan hipotensi dan memperburuk gagal jantung.

Obat ini juga memperpanjang *masa refrakter* dan penyaluran impuls. Penggunaannya juga untuk profilaktik **aritmia serambi** dan **tachycardia supraventrikuler**.

Resorpsi dari usus rata-rata 90% dengan BA 40-80%. PP-nya 50-90%, $t_{1/2}$ -nya 4-9 jam. Dalam hati sebagian zat dirombak menjadi metabolit kurang aktif, tetapi dengan sifat *antikolinergik* lebih kuat. Ekskresi dalam keadaan utuh melalui kemih 60%, sedangkan sisanya lewat feses.

Efek samping yang paling sering adalah *efek antikolinergik* (mulut kering, obstipasi, gangguan penglihatan, tachycardia, adakalanya impotensi dan retensi urin). Kadang-kadang gangguan lambung-usus, mual, muntah, nyeri dan lemah otot, rasa lelah, pusing dan exanthema.

Dosis: oral 4 dd 100-150 mg, maks. 1,2 g sehari. Tablet retard 2 dd 125-375 mg. I.v. sebagai fosfat 2mg/kg dalam 10 menit, disusul oleh infus 0,4 mg/kg/jam, maks. 800 mg sehari dengan pemantauan ECG.

3c. Prokainamida: *Pronestyl*

Derivat prokain ini (1950), sebagai antiaritmikum **kelas Ia**, memiliki pola kerja mirip kinidin. Efek **antikolinergik** lebih lemah daripada kinidin dan disopiramida. Digunakan terutama untuk profilaktik dan terapi **aritmia ventrikuler**.

Resorpsi dari usus rata-rata 80%, PP-nya rendah 15-20% dan $t_{1/2}$ rata-rata 3,5 jam. Dalam hati sebagian (16-33%) dirombak menjadi *N-asetilprokainamida* (= *asekainida*) aktif dengan $t_{1/2} \pm 7$ jam. Ekskresi terutama melalui urin, yaitu $\pm 40\%$ sebagai *asekainida* dan $\pm 55\%$ dalam keadaan utuh.

Efek samping berupa gangguan penyaluran impuls dengan AV-block dan tachycardia

bilik, kadang-kadang gangguan lambung-usus, reaksi kulit, pusing, demam dan depresi. Jarang sekali lupus dan kelainan darah.

Dosis: oral 250-1.000 mg setiap 3 jam (klorida), i.v. 0,5-1 g setiap 4-8 jam.

3d. Lidokain: *lignokain, Lidonest, Xylocard*

Anestetikum lokal ini (lihat Bab 26 Anestetika lokal) berkhasiat **antiaritmia kelas Ib**, berdasarkan stabilisasi membran (1947). Berbeda dengan kinidin, masa refrakter dan penyaluran impulsnya dipersingkat tanpa mengurangi daya kontraksi jantung.

Terutama digunakan i.v. pada **aritmia ventrikuler** akut, khususnya setelah infark jantung. Injeksi i.v. segera (dalam jam pertama) setelah infark mengurangi kematian sampai 20-30%.

Setelah injeksi, efek mulai tampak sesudah beberapa menit dan bertahan $\pm 1,5$ jam. PP-nya $\pm 65\%$, $\frac{1}{2}$ -nya 1,5-2 jam. Dalam hati, 90% dirombak menjadi 2 metabolit aktif, yang diekskresi lewat urin.

Efek samping yang terpenting adalah perasaan terlena, juga pada dosis biasa.

Dosis: i.m. 300 mg (klorida) atau i.v. 50-100 mg dalam 1-2 menit, bila perlu diulang setelah 5-10 menit. Langsung dilanjutkan dengan infus 200-300 mg/jam.

* **Tokainida** (*Tonocard*) adalah derivat propanamida (1981) dengan khasiat mirip lidokain, tetapi aktif secara oral. Khusus digunakan pada **aritmia ventrikuler** yang tidak dapat diatasi dengan antiaritmika lain. *Efek sampingnya* yang terpenting adalah mual, muntah, efek sentral (tremor, perasaan kacau, pusing, dan sebagainya) serta kelainan darah serius.

Dosis: oral 3 dd 400 mg, i.v. 10 mg/kg dalam 15-30 menit.

3e. Prajmalin: *prajmalium, Neo-Gilurytmal*

Prajmalin adalah derivat-N-propil dari **ajmalin**, salah satu alkaloid dari tumbuhan *Rauwolfia serpentina* (pule pandak, lihat Obat Hipertensi *reserpin*). Kerja antiaritmianya lebih kuat dibandingkan dengan ajmalin (yang tidak digunakan lagi) dan mirip kinidin. Terutama digunakan pada **tachycardia ventrikuler** dan **ekstrasistole**. Berbeda dengan

alkaloid *Rauwolfia* lainnya, ajmalin tidak berkhasiat hipotensif dan sedatif.

Efek samping berupa gangguan lambung-usus, jarang kelainan darah (leukopenia, agranulositosis), terutama pada penggunaan lama.

Dosis: permulaan oral 3-4 dd 20 mg, berangsur-angsur dikurangi sampai 2-4 dd 10 mg.

3f. Meksiletin: *Mexitec*

Derivat etilamin ini (1976) secara kimiawi mirip lidokain, begitu pula khasiatnya hampir sama, tetapi dapat digunakan peroral. Masa refrakter dan aksipotensial diperpanjang, kecepatan penyaluran impuls relatif sedikit dipengaruhi. Juga berkhasiat **antikonvulsif**. Meksiletin terutama digunakan pada **aritmia ventrikuler**, khususnya setelah infark dan aritmia akibat glikosida jantung.

Resorpsi dari usus hampir lengkap, PP $\pm 55\%$, plasma- $\frac{1}{2}$ 5-12 jam. Ekskresi berlangsung melalui urin, 10% secara utuh. Resorpsi diperlambat selama infark jantung akut dan oleh analgetika narkotik. $T\frac{1}{2}$ diperpanjang pada pasien jantung.

Efek samping berupa gangguan lambung-usus, sedu, juga efek neurotoksik (ataksia, tremor, perasaan kacau, penglihatan berganda, dan lain-lain). Overdosis dapat menimbulkan fibrilasi, bradycardia dan hipotensi. Oleh karena itu kombinasinya dengan antiaritmika lain tidak dianjurkan!

Dosis: oral 3-4 dd sehari 200-250 mg (HCl) d.c., infus i.v. 300 mg dalam 30 menit, disusul dengan 1 mg/menit selama 36-48 jam.

3g. Flekainida: *Tambocor*

Derivat bis(trifluor) benzamida ini (1982) berkhasiat antiaritmik **kelas Ic**. Seperti antiaritmika kelas Ia dan Ib, obat ini memperlambat *depolarisasi*, pada mana perbandingan masa refrakter dan aksipotensial meningkat. Berlainan dengan obat-obat tersebut, flekainida memperlambat aktivasi sel otot jantung tanpa memperpanjang (kelas Ia) atau mempersingkat (kelas Ib) aksipotensial. Terutama digunakan untuk profilaktik **fibrilasi serambi paroksismal** (berupa serangan), tetapi memiliki daya kerja inotrop negatif serta dapat menimbulkan aritmia ventrikuler serius.

Resorpsi dari usus cepat dan lengkap, PP $\pm 40\%$, plasma- $t_{1/2}$ 11-14 jam. Dalam hati sebagian dirombak; metabolitnya diekskresi lewat urin, 30% secara utuh. *Efek samping* bersifat umum, juga nyeri di dada, flushing dan tremor.

Dosis: oral 2 dd 100-200 mg (asetat), i.v. 2mg/kg dalam 10 menit.

3h. Propafenon: Rytmonorm

Senyawa propiofenon ini (1979) berkhasiat antiaritmik **kelas Ic**, juga memiliki **khasiat β -blocker, antagonis-Ca dan antikolinergik**. Khusus digunakan pada **aritmia (supra) ventrikuler** yang kurang dapat dikendalikan oleh obat-obat lain.

Resorpsi dari usus cepat dan hampir lengkap, tetapi mengalami FPE. Oleh karena itu BA-nya variabel dan tergantung pula dari besarnya dosis. PP di atas 95%; $t_{1/2}$ 2-10 jam, kecuali pada orang dengan kekurangan enzim *hidroksilase* (7%) 12-32 jam. Dalam hati praktis dirombak seluruhnya dan metabolitnya rata-rata 28% diekskresi lewat urin dan 57% melalui empedu dan tinja.

Efek samping berupa gangguan lambung-usus dan penglihatan, hilang rasa di mulut, nyeri kepala, pusing dan letih. Begitu pula sesak napas serius, memburuknya COPD dan hipotensi ortostatik. Juga gangguan jantung, seperti bradycardia dan gangguan penerusan impuls (misalnya AV-block).

Dosis: oral semula 3 dd 150 mg p.c., bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai maks. 900 mg sehari. I.v. secara individual.

3i. Amiodaron: Cordarone

Senyawa benzofuran ini (1962) berkhasiat antiaritmik **kelas III**, tetapi juga memiliki sifat antiaritmik **kelas I**, seperti peningkatan ambang rangsang dan perlambatan penerusan impuls. Efek inotrop negatif ringan. Di samping itu, juga bersifat **anti-adrenergik** dan **vasodilatasi**. Terutama digunakan pada **fibrilasi serambi** yang resisten dan pada **tachycardia (supra)ventrikuler** yang tidak dapat dikendalikan oleh obat-obat lain.

Resorpsi dari usus lambat dan tidak konstan dengan BA 22-86%. Mulai kerjanya setelah 2-21 hari, tetapi dapat bertahan sampai 60

hari setelah pemberian obat dihentikan. PP $\pm 96\%$, plasma- $t_{1/2}$ panjang sekali 40-55 hari. Dari sebagian zat dalam hati dibebaskan *iod*, yang diekskresi sebagai iodida lewat urin. Sisanya dikeluarkan oleh hati dan tinja.

Efek samping paling serius pada penggunaan lama berupa *gangguan fungsi tiroid* dan *toksitas paru-paru* (penurunan fungsi, pneumonitis, fibrosis, dan lain-lain) dengan risiko kematian 10%. Efek lainnya berupa endapan di selaput tanduk mata tanpa gejala (reversibel), gangguan lambung-usus, reaksi kulit yang dapat berwarna abu-abu biru akibat fotosensibilisasi. Obat ini juga dapat memperkuat efek antikoagulan oral dan digoksin.

Wanita hamil dan menyusui tidak boleh menggunakan amiodaron, karena dapat mengakibatkan *struma* pada janin.

Dosis: oral permulaan 3 dd 200 mg (HCl) d.c. selama 1-2 minggu, pemeliharaan 200-400 mg sehari.

3j. Dronedaron: Multaq

Derivat benzofuran dari amiodaron ini (2009) adalah suatu *multichannel blocker* yang merintangikan aliran kalium, sehingga aksipotensial jantung dan masa refrakter diperpanjang. Juga menghambat aliran natrium dan kalsium. Tekanan darah arterial menurun, juga memiliki aktivitas vasodilatasi pada arteri koroner dan perifer.

Efektivitas untuk memelihara ritme sinus jauh lebih kurang dari pada amiodaron dan juga memiliki lebih sedikit efek samping. Terdapat kontra indikasi untuk pasien dengan gagal jantung. Efek anti adrenergiknya lebih kuat daripada amiodaron.

PP 99,7% dan $T_{1/2}$ 13-19 jam. Diekskresi teruama dalam bentuk metabolit 6% via urin dan 84% melalui feses.

Penggunaan pada pasien dengan **fibrilasi atrium** yang berlanjut.

Efek samping sering sekali (>10%) gagal jantung kongestif dan sering (1-10%) bradikardi, diare, dispepsi, mual, muntah dan gangguan kulit.

Dosis: 2 dd 400 mg pada waktu sarapan dan pada saat makan malam.

3k. Ibutilide: *Corvert*

Adalah obat anti aritmik dengan sifat-sifat kelas III. Memperpanjang masa refrakter efektif di jaringan otot atrial dan ventrikuler. Dapat segera mengkonversi fibrilasi serambi ke ritme sinus.

Metabolisasi di hati dan diekskresi 82% melalui urin dan 19% melalui feces. FPE yang kuat ini menyebabkan obat tidak dapat digunakan per oral. $T_{1/2}$ 6 jam.

Efek samping paling sering dan serius adalah *pro-aritmi* yang timbul 40 menit setelah pemberian obat. Juga tachycardi serius.

Dosis: i.v. 1 mg bagi pasien dengan berat badan > 60 kg selama minimal 10 menit. Bagi pasien dengan berat badan <60 kg: 0.01 mg/kg i.v. selama minimal 10 menit.

3l. Vernakelant: *Brinavess, Kynapid*

Senyawa ini adalah obat anti aritmika dengan sifat-sifat kelas I dan III. Memperpanjang masa refrakter atrial dan memperlambat penyaluran impuls. Bekerja setelah ± 10 menit selama ± 24 jam. $T_{1/2}$ ± 3 jam.

Digunakan untuk konversi cepat fibrilasi serambi singkat ke ritme sinus (Roy D. et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. *Circulation*, 2008, 117:1518-1525) tetapi tidak efektif untuk fibrilasi serambi jangka panjang (>7 hari).

Efek samping sering kali hilang rasa, bersin, bradikardi, hipotensi, pusing, sakit kepala, mual dan muntah.

Dosis: i.v. infus 3 mg/kg selama 10 menit.

DAFTAR PUSTAKA

21. De Backer G et al. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis*, 2003;171:145-55.
22. Fokkema MR et al. Leefstijlinterventie ter preventie van hart- en vaatziekten. *NTvG* 2005;149:2607-12.
23. Voedingsraad. Richtlijnen goede voeding. Den Haag: Voedingsraad;1986.
24. Hassink RJ et al. Transplantation of cells for cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:711-7.
25. Fijnvandraat AC en Moorman AFM. Stamcellen: biologie en mogelijke toepassing bij het hartinfarct. *NTvG* 2004;148:1186-91.
26. Esterbauer H. et al. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J clin Nutr* 1991;53(I suppl):314S-21S.
27. Packer JE et al. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979;278:737-8.
28. Stoyanovsky DA et al. Ubiquinone-dependent recycling of vitamin E radicals by superoxide. *Arch Biochem Biophys* 1995;323:343-51.
29. Buijsse EJM et al. Voeding en gezondheid- onduidelijk verband tussen inname van vitamin E en het risico op coronaire hartziekten. *NTvG* 2003;147:2007-11.
30. Tieleman RG. Ximelagatran, een orale trombinremmer zonder de noodzaak van geregelde stollingscontrole. *NTvG* 2003;147:2046-8.
31. Trichopoulou A. et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
32. Aurigemma SP et al. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004 ; 351 :1097-1105
33. McMurray JJV et al. Heart failure. *N Engl J Med* 2005; 365 : 1877- 89.

ANTITROMBOTIKA

Antitrombotika adalah zat-zat yang digunakan untuk pengobatan atau pencegahan *trombosis* dan *emboli*. Pada **trombosis** terjadi pembentukan **trombus**, yaitu bekuan darah di dalam pembuluh. Pada **emboli** terjadi penyumbatan arteri kecil atau kapiler akibat **embolus**, yaitu bekuan darah atau sumbatan lain (antara lain gelembung udara) yang dibawa oleh aliran darah dan tersendat di pembuluh dan menyumbatnya.

A. PROSES PEMBEKUAN DARAH DAN TROMBOSIS

Trombosis dan emboli

a. **Trombosis vena** bisa terjadi di bagian dalam maupun permukaan sistem vena.

- **Trombosis vena dalam** (*deep venous thrombosis*, **DVT**), bercirikan terbentuknya gumpalan darah beku (*trombus/i*) dalam vena, yang menghambat atau menghentikan sirkulasi darah (*obstruksi*). DVT kerap kali menimbulkan sirkulasi tersendat di tungkai dan di paru-paru (**emboli paru**). Gejalanya dapat berupa rasa sakit setempat, adakalanya *tachycardia*, demam (dan BSE meningkat).

Thrombosis vena dalam disebut sebagai *trombosis perjalanan* bila memenuhi kriteria:

- Perjalanan dalam keadaan duduk
- Perjalanan lebih dari 5 jam
- Gejala baru timbul sekitar 2 minggu setelah perjalanan

Untuk menghindari trombosis demikian dianjurkan:

- Selama perjalanan banyak berdiri/ bergerak serta menghindari kopi dan alkohol

- Bagi pasien tertentu (dengan predisposisi) dianjurkan pula penggunaan low molecular heparin 2 jam sebelum keberangkatan, yang merupakan perlindungan terhadap timbulnya trombosis.
- **Trombosis vena di permukaan** oleh bekuan darah, terutama bercirikan *peradangan* dan umumnya disebut **tromboflebitis**. Gejalanya berupa sakit, kemerah-merahan dan pengerasan setempat akibat pembentukan jaringan-ikat sekitar vena yang terkena, adakalanya juga demam. Gangguan ini dapat terjadi spontan setelah persalinan, dapat pula karena adanya *varices* (pemekaran vena lokal, «spatader») atau cedera (*trauma*).

Trombosis dapat pula terjadi pada pasien yang harus berbaring untuk waktu lama karena aliran darah di vena tertentu terhenti dan darah menggumpal. Tumor ganas, kehamilan dan pil antihamil dapat menyebabkan timbulnya tromboemboli vena.

***Emboli paru** sering kali timbul akibat DVT, padamana (sebagian) gumpalan darah terlepas dan melalui sirkulasi diangkut ke paru-paru. Gejalanya tergantung dari besarnya trombus yang tersendat di vena paru. Sumbatan besar bisa fatal secara akut dengan diawali oleh syok, sumbatan-sumbatan kecil sering kali berlangsung tanpa gejala atau dengan gejala tak nyata, misalnya kehabisan napas bila mengeluarkan tenaga.

Terapi dan profilaksis trombosis (dan emboli paru) lazimnya dimulai dengan **antikoagulasi parenteral heparin (UFH)** atau *fraksi-fraksinya (LMWH)*. Kemudian dapat dilanjutkan dengan **anti-koagulasi oral**.

b. **Trombi dalam arteri** sering kali terjadi di jantung dan otak, yang dapat mengakibatkan matinya jaringan (*infark jantung/otak*) dan dapat berakibat fatal.

***Infark jantung**, gejala dan penanganannya telah dibicarakan secara luas di Bab 37, Obat-obat jantung. Di sini hanya akan disinggung peranan yang dipegang oleh antitrombotika.

Terapi. Obat-obat utamanya adalah **trombolitika** untuk melarutkan trombus yang menyumbat arteri koroner (*streptokinase* dan lain-lain). Penanggulangan sedini mungkin dapat menurunkan risiko kematian sampai 50%.

Prevensi sekunder, yaitu menghindari terbentuknya lagi trombus baru, dapat dilakukan dengan menggunakan **antikoagulasi oral** (*warfarin*) atau *asetosal* dalam dosis rendah.

Warfarin telah dikembangkan sebagai racun membasmi tikus, tetapi sekarang juga digunakan dalam kedokteran sebagai anti-koagulan.

Di tahun 1955 warfarin diberikan kepada, ketika itu Presiden Amerika Serikat, Jendral Dwight Eisenhower setelah mengalami infark jantung. Saat itu timbul ungkapan bahwa *“What was good for a war hero and the president of the US must be good for all, despite a being a rat poison.”*

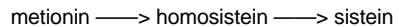
***Infark otak** dapat disebabkan oleh trombosis atau emboli dengan gejala kelumpuhan sebelah badan (*hemiplegia*). Merupakan $\pm 80\%$ dari semua kasus «*beroerte*», «*stroke*» atau CVA (*Cerebral Vascular Accident*). Sisanya ($\pm 20\%$) diakibatkan oleh perdarahan di otak akibat pecahnya pembuluh otak, kerap kali berhubungan dengan hipertensi.

Berdasarkan meningkatnya kasus stroke dari tahun ke tahun diperkirakan bahwa lebih dari 1,5 juta penduduk Indonesia berisiko terserang penyakit tersebut dalam rentang waktu 6 tahun mendatang. Stroke merupakan kedua dari penyebab kematian tersering pada wanita dan ketiga pada pria. Vaartjes I, et al. Hart- en vaatziekten in Nederland 2011, cijfers over leefstijl en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Hartstichting, 2011.

TIA (*Transient Ischaemic Attack*) terjadi secara mendadak dengan menimbulkan hilang kesadaran untuk waktu yang singkat, beberapa detik sampai beberapa menit. Peristiwa ini disebabkan oleh masuknya mikro-emboli dalam pembuluh otak. Lazimnya, pasien sembuh secara tuntas, tetapi TIA cenderung kambuh lagi. Untuk menghindari residif atau infark, umumnya digunakan asetosal dalam dosis rendah (40-100 mg sehari).

Biokimia

Pada trombosis vena/arteri berulang terdapat kadar **homosistein**, yang meningkat dalam darah. Asam amino ini terbentuk sebagai produk-antara pada reaksi perubahan metionin menjadi sistein, yakni:



Kadar homosistein darah yang meningkat ternyata merupakan faktor risiko PJP (penyakit jantung dan pembuluh: trombosis, infark). Lihat juga Bab 37. Obat-obat jantung, faktor-faktor risiko.

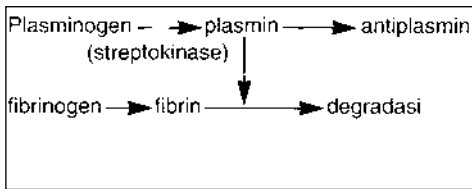
Asam folat, vitamin B₆ dan vitamin B₁₂ berkhasiat menurunkan kadar homosistein dan dengan demikian meniadakan salah satu faktor risiko PJP. Asam folat banyak terdapat dalam gandum *whole-grain* dan makanan yang kaya akan serat nabati, lihat selanjutnya Bab 53, Vitamin dan Mineral.

Fibrin

Fibrinogen adalah suatu globulin yang terbentuk di dalam hati. Protein ini merupakan zat utama dari bekuan darah dan keropeng (kerak pada luka; crust) di luka terbuka. Tetapi, fibrin juga dapat membentuk trombi yang menyumbat pembuluh darah, dengan akibat memutuskan penyaluran oksigen ke organ-organ penting. Fibrinogen diangkut dalam darah dalam keadaan terlarut ke tempat peradangan atau penyumbatan. Di tempat ini *fibrinogen* diubah menjadi **fibrin** yang memiliki struktur seperti serat (Lat = fibra) dan tidak dapat larut. Serat-serat

yang panjang dari fibrin «memperangkap» trombosit dan unsur-unsur darah lainnya, lalu melekatkannya pada dinding pembuluh. Fibrin dapat dianggap sebagai *molekul reparasi* yang berperan penting pada penutupan luka melalui pembentukan keropeng.

***Fibrinolisis.** Gumpalan fibrin bersifat sementara dan setelah beberapa waktu dilarutkan lagi oleh **plasmin**. Enzim protease ini berkhasiat menguraikan fibrin dan **faktor-faktor pembekuan V dan VIII**. Dalam darah, plasmin berada dalam bentuk pro-enzim inaktif **plasminogen**, yang dapat diaktivasi oleh **zat-zat aktivator plasminogen (ZAP)**. ZAP faal adalah **tPA, urokinase dan faktor XII teraktivasi** (lihat di bawah). Pembentukan berlebihan plasmin dengan risiko perdarahan dapat dihindari dengan zat-zat penghambat aktivator plasminogen-1 dan -2 (PAI-1 dan PAI-2).



Gambar 38-1: Skema sistem fibrinolisis

Aktivasi dicetuskan oleh faktor tertentu di molekul fibrin. Dengan demikian, bertumpuknya fibrin yang dapat menghalangi aliran darah dan menimbulkan **trombosis** di pembuluh dapat dihindari. Antara pembentukan dan pelarutan fibrin terdapat keseimbangan. Pelarutan (*degradasi*) fibrin yang terlalu cepat atau dini dapat menimbulkan perdarahan. Dalam plasma juga terdapat zat-zat faal yang menginaktivasi plasmin untuk mengendalikan fibrinolisis, misalnya alfa₂-*antiplasmin* (alfa₂-AP).

Plasminogen dan fibrinogen terbentuk dalam hati, sedangkan ZAP diproduksi di banyak tempat, antara lain di endotel pembuluh di seluruh tubuh dan ginjal (*urokinase*).

ZAP alamiah penting yang juga digunakan dalam terapi sebagai *zat pelarut trombus (trombolitika)* adalah:

- **tPA (*tissue Plasminogen Activator*)**, yang dilepaskan oleh endotel dalam bentuk aktif; dan
- **uPA (*urokinase-type Plasminogen Activator*)**, yang pertama kali ditemukan dalam urin. Dilepaskan dari endotel ke dalam darah sebagai pro-urokinase, yaitu bentuk inaktif yang bila perlu baru diaktifkan.

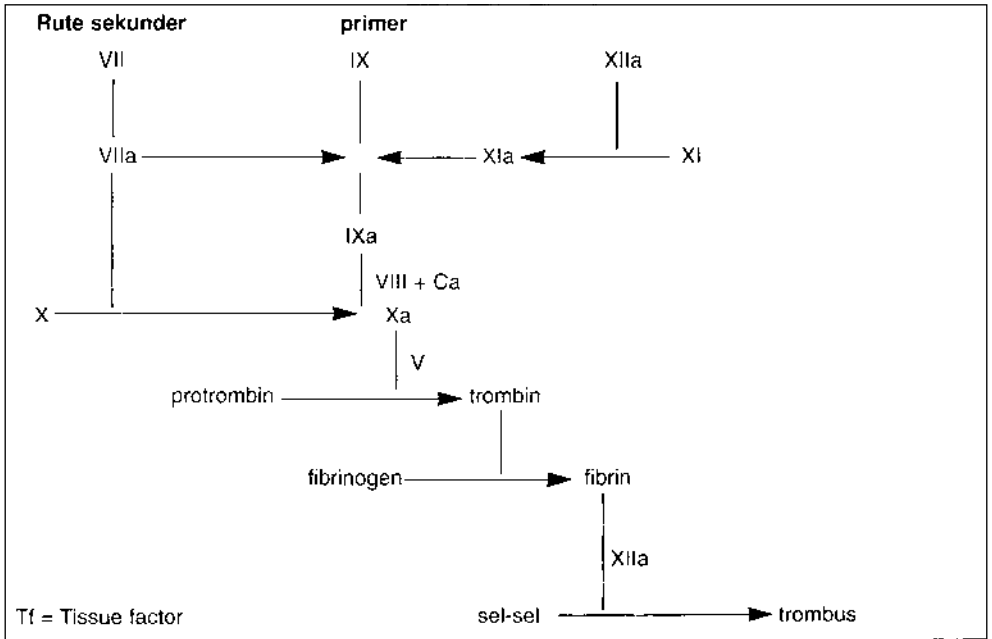
Pada keadaan stres fisik atau mental, kadar tPA meningkat, begitupula sejumlah hormon yang berdaya menginduksi pelepasan ZAP ke dalam darah, misalnya adrenalin dan desmopresin.

Proses pembekuan darah

Bila pembuluh darah terluka, sebagai reaksi pertamanya terjadi penggumpalan trombosit pada dinding pembuluh. Gumpalan ini diperkuat oleh serat-serat fibrin. Melalui proses feedback tubuh mengatur agar jangan terbentuk bekuan darah terlalu banyak atau terlalu sedikit.

Mekanisme pembekuan darah merupakan suatu proses yang kompleks dan menyangkut 13 faktor pembekuan. Yang utama adalah faktor-faktor sebagai berikut: *fibrinogen* (faktor I), *protrombin* (faktor II), *kalsium* (faktor IV), *faktor VII, VIII dan IX*.

Dalam garis besar, urutan proses ini berlangsung sebagai berikut. Bila darah mengalir keluar dari, misalnya suatu luka, yaitu suatu permukaan “asing” yang kasar, maka proses pembekuan dimulai dengan timbulnya *Tissue factor (Tf)* di permukaan sel, yang bersentuhan dengan plasma. Bersama *faktor VII* yang telah diaktivasi (VIIa), Tf dapat mengaktivasi *faktor X (rute sekunder)*. Tetapi, peranan utama dari Tf + VIIa in vivo adalah aktivasi dari *faktor IX (rute primer)*. Faktor IXa bersama *faktor VIII + ion-Ca* mengaktivasi *faktor X*. Faktor XI hanya diaktivasi pada luka parah oleh faktor XIIIa. Akhirnya, *faktor Xa* mendorong perubahan *protrombin* menjadi *trombin*, yang menghidrolisis ikatan peptida dari *fibrinogen* dengan membebaskan *serat-serat fibrin*, yang mengendap sebagai gumpalan. Sementara itu, trombin + ion-Ca mengaktifkan *faktor XIII*, yang bekerja



Gambar 38-2: Skema mekanisme pembekuan darah dan peranan beberapa faktor pembekuan

menstabilkan gumpalan fibrin melalui *cross-linking* molekul fibrin yang berdekatan. Sel-sel darah akan “terperangkap” dalam gumpalan yang menyerupai serat-serat lekat dan membentuk suatu trombus padat. Lihat skema proses pembekuan darah di Gambar 38-2.

Tromboplastin (*trombokinase, faktor III*) adalah suatu enzim yang berkhasiat mengaktifkan pengubahan protrombin → trombin. Dibentuk dalam jaringan cacat dan dilepaskan ke dalam plasma. Khususnya digunakan sebagai reagens pada tes protrombin untuk memonitor pentakaran antikoagulansia oral.

Pada keadaan normal, tidak akan terjadi pembekuan dan penggumpalan dalam pembuluh darah, disebabkan dindingnya yang licin. Tetapi, bila dinding ini menjadi kasar akibat luka atau peradangan, maka proses pembekuan darah teretus dan menimbulkan **hemostasis** (Lat. *haema* = darah, *stasis* = berhenti).

B. ZAT-ZAT ANTI-TROMBOTIK

Penggolongan

Antitrombotika adalah zat-zat yang digunakan untuk terapi dan prevensi trombosis, yang berdasarkan mekanisme kerjanya dapat dibagi dalam 3 kelompok, yaitu:

1. **Antikoagulansia:** menghindari proses pembekuan darah melalui
 - bekerja langsung: *kelompok heparin*
 - bekerja tidak langsung: *kelompok kumarin* (antagonis vitamin K atau AVK), menghindari sintesis dari beberapa faktor pembekuan di hati (menghambat sintesis fibrin). Masalah utama yang berkaitan dengan penggunaan antagonis vitamin K adalah bahwa dosisnya “sempit” dan tiap kali harus disesuaikan berdasarkan hasil tes pembekuan darah. Akibat serius dari dosis yang tidak tepat adalah trombosis dan emboli pada dosis ter-

lampau rendah dan perdarahan pada dosis yang terlampaui tinggi. Antagonis vitamin K sudah digunakan lebih dari setengah abad untuk pengobatan dan prevensi trombo-emboli dan mengurangi risiko stroke dengan 60%, tetapi memiliki risiko untuk perdarahan serius. Kelompok terbesar dari penggunaannya adalah untuk prevensi stroke yang merupakan komplikasi terparah dari fibrilasi atrium, suatu gangguan ritme yang tereser. Sebagian kecil terdiri dari pasien yang diterapi untuk DVA atau emboli paru, atau mereka yang memiliki risiko meningkat untuk gangguan ini.

Zat-zat penghambat sintesis fibrin baru adalah *penghambat trombin (faktor IIa) langsung dabigatran, melagatran* dan pro-drug-nya *ximelagatran (Exanta, 2004)*.¹³ Juga dua senyawa dari kelompok pentasakarida **fondaparinux (Arixtra)**¹⁵ dan **idraparinux**.

Ref.:

1. Verheugt FWA. Novel oral anticoagulants to prevent stroke in atrial fibrillation. *Nature Rev Cardiol.* 2010;7:149-54.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51
3. Verheugt F.; Nieuwe antitrombotica bij atriumfibrilleren; *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011;155:A2143

2. penghambat penggumpalan trombosit (asetosal, dipiridamol, ticlopidin, indobufen, epoprostenol), yang berkhasiat menghambat agregasi trombosit. Caranya adalah melalui penghambatan sintesis tromboxan A₂ (TxA₂) di trombosit, meningkatkan jumlah cAMP atau dengan mengurangi pengikatan fibrinogen pada reseptor GP trombosit. Sering kali obat-obat ini disebut **antitrombotika** (dalam arti sempit).

Zat-zat baru adalah antagonis reseptor glikoprotein **abciximab {Reopro}** yang berkhasiat mengikat pada reseptor glikoprotein GP pada permukaan trombosit dan demikian menghambat agregasinya.

3.trombolitika (fibrinolitik): streptokinase, alteplase, urokinase dan reteplase (Rapilysin). Obat-obat ini berkhasiat melarutkan gum-

palan darah yang terbentuk beberapa jam sebelumnya Caranya ialah via aktivasi sistem fibrinolitik tubuh melalui stimulasi perubahan plasminogen menjadi plasmin. Plasmin memecahkan jaringan fibrin dari trombus.

1. ANTIKOAGULANSIA

Antikoagulansia (Lat.: *coagulare* = membeku) adalah zat-zat yang dapat mencegah pembekuan darah dengan menghambat pembentukan fibrin. Antagonis vitamin K ini digunakan pada keadaan di mana terdapat kecenderungan meningkat dari darah untuk membeku, misalnya pada trombosis. Pada *trombosis koroner (infark)*, sebagian otot jantung mati karena penyaluran darah ke bagian ini terhalang oleh trombus di salah satu cabangnya. Obat-obat ini sangat penting untuk meningkatkan harapan hidup penderita.

* **Penggolongan.** Antikoagulansia dapat dibagi dalam dua kelompok, yakni obat dengan kerja langsung dan kerja tak-langsung.

a. **Zat-zat dengan kerja langsung:** heparin, heparin BM rendah (enoksaparin, nadroparin) dan zat-zat heparinoid. Zat-zat ini dapat bereaksi dengan *tromboplastin* dan membentuk suatu persenyawaan kompleks **antitromboplastin**, yang menghindari terbentuknya trombin dari protrombin. Dengan demikian, heparin adalah suatu zat pencegah pembekuan darah yang kuat. Keunggulan heparin adalah khasiatnya yang langsung dan singkat, tetapi penggunaannya harus secara *parenteral (i.v./infus, s.k.)*, karena dimusnahkan dalam saluran lambung-usus.

* **Heparin BM rendah (LMWH = Low Molecular Weight Heparines).**

Heparin merupakan polimer dari mukoinester sulfat dan memiliki BM paling besar, yaitu rata-rata 15.000-18.000 D(alton). LMWH adalah heparin yang telah dipecah (difraksionasi) dengan BM 4.000-6.500, seperti **enoksaparin** dan **nadroparin**. Fraksi heparin ini memiliki panjang rantai berbeda-

beda. Dalam hubungan ini, heparin juga disebut **UFH** (*Un-Fractionated Heparin*). Efek antitrombotik dari LMWH tergantung dari besar molekulnya; semakin besar BM, semakin kuat dan cepat kerjanya.

LMWH ternyata sama efektifnya dengan UFH pada trombosis dan emboli paru, lagi pula bekerja lebih efektif mengenai inaktivasi sistem pembekuan darah.^{3,4} Selain itu, LMWH memiliki bio-availability biologis serta kinetik yang lebih baik, juga lebih mudah penggunaannya. LMWH yang lebih baru adalah **reviparin** (*Clivarin*), **tinzaparin** (*Innohep*), dan **danaparoid** (*Orgaran*).

* **Heparinoida**. Terdiri atas zat-zat dengan khasiat yang mirip heparin. Khususnya digunakan dalam salep atau krem sebagai obat pembantu pada penanganan *tromboflebitis*, luka akibat olahraga, keseleo dan salah urat.

b. **Zat-zat dengan kerja tak langsung:** *warfarin, asenokumarol, fenprokumon*

Struktur kimia dari **senyawa kumarin** sangat mirip dengan vitamin K (lihat rumus bangunnya) dan khasiatnya berdasarkan antara lain *saingan terhadap vitamin ini*. Sebagai **antagonis vitamin K**, senyawa ini menghalangi pembentukan *faktor pembekuan* di dalam hati, antara lain *protrombin*. Oleh karena itu proses pembekuan darah terhambat secara tidak langsung. Lagi pula *mengurangi pembentukan fibrin*.

Antikoagulansia oral ini mulai kerjanya agak lambat, baru sesudah 18-72 jam, yaitu bilamana faktor pembekuan yang sudah ada dan bersirkulasi hilang seluruhnya. Setelah penggunaannya dihentikan, efeknya masih berlangsung minimal beberapa hari, pada **fenprokumon** malah sampai 2 minggu. Untuk efek antipembekuan yang segera, terapi harus dimulai dengan heparin, lalu dilanjutkan dengan suatu kumarin.

Luas terapi. Penggunaan obat-obat ini harus selalu diawasi ketat dengan penentuan kadar protrombin dalam darah secara periodik, karena *luas terapinya* hanya kecil. Artinya, jarak antara pengobatan yang kurang dan pengobatan yang berlebihan dengan risiko perdarahan adalah sempit, lagi pula sangat berbeda-beda secara individual. Oleh karena

masalah penting ini sejak lama dicari obat alternatif bagi antagonis vitamin K, yang terdiri dari generasi baru obat-obat antibekuan darah oral yang tidak membutuhkan moni-toring frekuen, yaitu perintang trombin (faktor IIa) langsung **dabigatran** dan perintang faktor Xa (komponen pertama dari sistem kaskade pembekuan) langsung **rivaroxaban**, **apixsaban** en **edoksaban**. Keuntungan besar dari obat antikoagulansia oral baru ini adalah penggunaannya dalam dosis tetap, sehingga tidak membutuhkan monitoring yang frekuen dan bagi pasien jauh lebih mudah. Permulaan kerjanya cepat dan berlangsung tidak lama.

Ref.

1. Engelfriet P.M. et al., Introductie van nieuwe antistollingsmiddelen; *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156
2. Brouwers, JRBJ, Aanbevelingen over orale anticoagulantia; *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156:

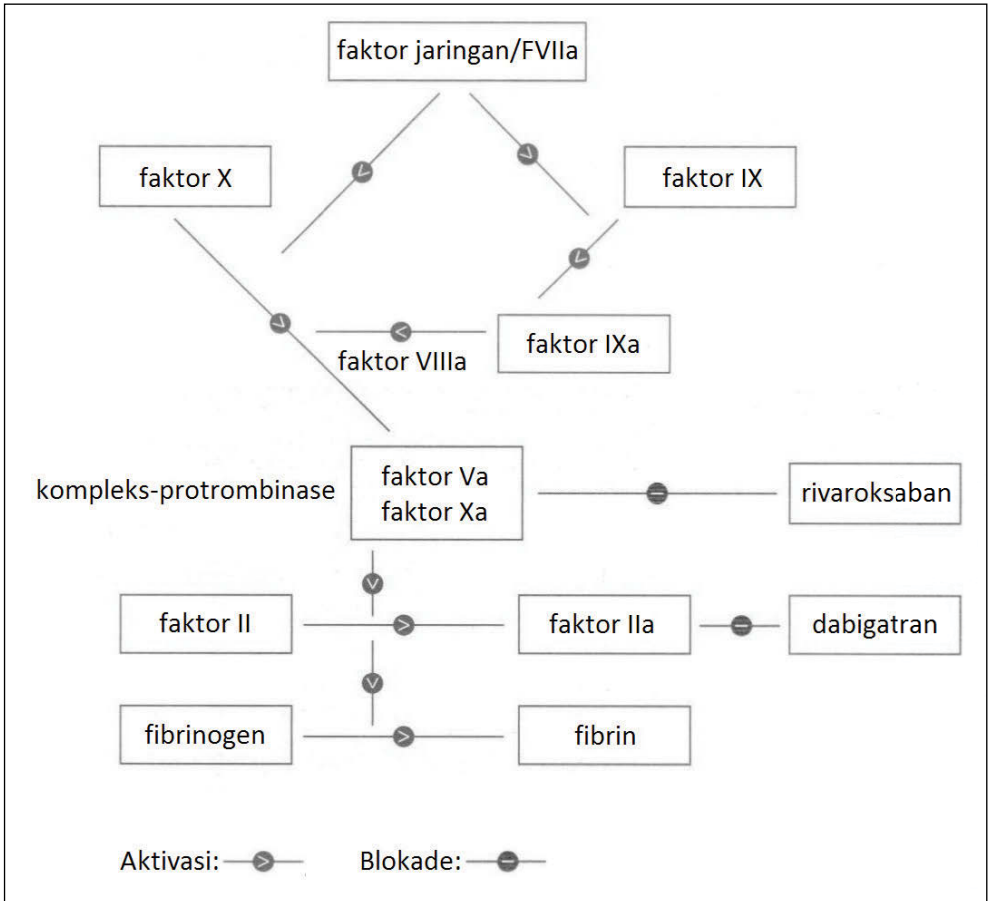
Penggunaan

Antikoagulansia digunakan pada gangguan *trombo-emboli*, termasuk *tromboflebitis* (radang vena), setelah pembedahan di mana terdapat faktor-faktor yang memudahkan terjadinya *trombosis*, terutama *trombosis koroner*.

Secara preventif, antikoagulansia digunakan untuk mencegah terbentuknya *trombi* (darah beku) pada aterosklerosis, misalnya pada gangguan sirkulasi akibat penyempitan pembuluh. Penggunaan secara profilaktis setelah infark jantung ternyata tidak mengurangi risiko serangan kedua, namun terjadinya *trombose perifer* dapat dicegah dengan efektif⁹.

Prevensi stroke

Untuk menghindari stroke dengan efektif diperlukan terapi dengan antikoagulan per oral yaitu kelompok antagonis vitamin K, misalnya warfarin. Penggunaan warfarin membutuhkan monitoring secara teratur, oleh karena itu dikembangkan antikoagulan oral lain yang aman dan efektif sebagai alternatif dari warfarin terutama bagi pasien yang tidak cocok terhadap warfarin.



Gambar 38-2a: Mekanisme pembekuan antitrombotika baru *rivaroxaban dan dabigatran*

Aktivasi: > Blokade: -

Ref.: Ned Tijdschr Geneesk 2009 april; 153(16)

Untuk ini telah disintesis beberapa obat oral baru seperti inhibitor trombin langsung **dabigatran** (*Pradaxa*) eteksilat dan inhibitor faktor Xa **rivaroxaban** (*Xarelto*) dan **apixaban** (*Eliquis*). Dibandingkan dengan warfarin obat-obat ini menyebabkan lebih sedikit stroke hemoragic dan perdarahan otak. (*J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):738-746).

Keuntungan dari antikoagulan oral baru ini adalah pemberiannya yang mudah, dosisnya yang tetap, sedikit interaksi dengan obat-obat lain dan tidak diperlukannya monitoring laboratorium untuk efek antipembekuannya.

Masalah dari obat baru ini adalah tidak tersedianya antidotum spesifik untuk misalnya overdosis, dibandingkan dengan penggunaan antagonis vitamin K yang daya kerjanya dapat dengan cepat dan efektif dihentikan dengan pemberian vitamin K atau infus kompleks protrombin. Pencarian dan pengembangan antidotum spesifik terhadap perintang faktor Xa dan perintang trombin adalah mutlak untuk praktik klinis.

Lu G, DeGuzman FR et al., Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by factor Xa inhibitors. *Blood*, 2008;112:938.

Mengingat efek samping potensial (perdarahan gastrointestinal) yang serius dan masih kurangnya pengalaman dengan obat-obat baru ini, maka diperlukan monitoring dalam jangka waktu panjang terhadap efektivitas dan keamanannya (fase-4).

Ref.: Van Dijk E. et al; Nieuwe orale anti-coagulantia bij atriumfibrilleren, Ned Tijdschr Geneesk 2012;156.

Disamping untuk preventi stroke di tahun 2014 FDA Amerika telah memberikan persetujuan untuk penggunaan apixaban sebagai profilaksis terhadap DVT bagi pasien setelah bedah pinggul atau dengkul (*replacement surgery*).

Perintang trombin oral pertama adalah *Ximelagatran*, tetapi karena efek sampingnya yang a.l. berupa gangguan fungsi hati, telah ditarik dari peredaran.

Efek samping

Berupa perdarahan hebat, antara lain di lambung-usus, terutama pada overdose. Juga reaksi kepekaan yang serius, karena heparin adalah suatu *zat alergen*, yaitu zat yang dapat menimbulkan *reaksi alergi*. Bila terjadi perdarahan, misalnya dari hidung, perlu segera diberikan zat penawar **vitamin K₁** (**Ossovit*, *Konakion*) secara oral (5-10 mg). Pemberian vitamin K —yang merupakan antagonis dari kumarin— akan *menormalkan kadar protrombin* dalam darah, walaupun efek klinisnya baru tampak setelah beberapa jam.

Kehamilan dan laktasi. Senyawa kumarin tidak boleh diberikan pada wanita hamil selama 3 bulan pertama kehamilan dan setelah minggu ke-36, berhubung sifat teratogennya. Obat-obat ini dalam jumlah kecil dikeluarkan dalam air susu ibu, tetapi boleh digunakan selama laktasi.

Heparin juga dapat digunakan selama masa itu.

Kontra indikasi adalah kecenderungan untuk perdarahan, tekanan darah tinggi, gangguan ginjal dan penyakit parah dari usus dan hati yang mengganggu resorpsi dan produksi vitamin K. Heparin tidak boleh diberikan pada penderita penyakit *hemofilia* (sakit bluder) dan penyakit *purpura hemorrhagica*.

Interaksi dengan obat lain

Efeknya terhadap *waktu pembekuan darah* dapat sangat dipengaruhi bila digunakan bersamaan dengan obat lain. Efek antikoagulasinya dapat **diperkuat** tetapi dengan risiko besar akan perdarahan, berdasarkan beberapa mekanisme, yaitu:

- a. **inhibisi enzim** oleh *alopurinol*, *antidiabetika oral*, *kloramfenikol*, dan *metronidazol*, karena biotransformasi (hidroksilasi) zat-zat tersebut dipengaruhi oleh enzim yang sama, yaitu *hidroksilase*. Zat-zat *androgen*, *anabolika*, *vitamin E* dan *deksotropiroksin* memperkuat efeknya, tetapi mekanisme kerjanya tidak diketahui.
- b. **penggeseran dari ikatan proteinnya** yang kuat (96-98%), oleh obat dengan PP yang juga kuat, antara lain *fenilbutazon*, *sulfonamida tertentu*, *kloralhidrat* dan *asam nalidiksik*. Oleh karena itu persentase obat bebas yang aktif dapat dilipatgandakan.
- c. **penghambatan agregasi trombosit** sehingga efek antipembekuannya diperkuat, misalnya oleh *salisilat*.

Sebaliknya terdapat sejumlah obat yang justru memperlemah efek antipembekuannya, berdasarkan mekanisme berikut:

- d. **induksi enzim:** *rifampisin*, *griseofulvin* dan *barbiturat*, yang mempercepat biotransformasinya
- e. **mengurangi resorpsinya** dari usus: *koletiramin*
- f. **menstimulasi aktivitas faktor pembekuan:** *antikonseptiva oral*

Oleh karena interaksi tersebut, efek yang diinginkan tidak akan tercapai. Maka, bila memakai antikoagulasinya perlu menggunakan obat-obat tersebut di atas, sebaiknya dilakukan pengawasan terhadap kadar antikoagulasinya di dalam darahnya, sehingga dosisnya dapat disesuaikan seperlunya.

MONOGRAFI

1a. Heparin: **Thrombophob*, *Calparine*

Senyawa *glycosaminoglycan* ini (nama lama: *mucopolysaccharide*) bersifat asam kuat dan

terdiri dari *glukosamin* dan *asam glukuronat*. Heparin untuk pertama kalinya didapatkan dalam hati (Lat: *hepar* = hati), tetapi pada umumnya juga terdapat dalam darah dan sel jaringan, bersamaan dengan *histamin* dan *serotonin*. Heparin kini diperoleh dengan jalan ekstraksi dari paru-paru dan hati sapi (1937). Berhubung masih terdapat variasi dalam sifat dan kadar heparin, maka potensinya dinyatakan dalam unit-unit tertentu (USP).

Heparin **berkhasiat menetralkan trombin** dengan segera dan digunakan sebagai *zat antitrombin* dalam keadaan di mana perlu mencairkan darah yang pesat, misalnya *trombose vena dalam* (DVT) dengan bahaya *emboli*. Juga untuk profilaksis DVT (dosis rendah). Perlu diberikan parenteral (s.k. atau i.v.) karena per oral tidak diserap. Untuk efek yang segera (dalam 10 menit) heparin diberikan melalui intravena. Plasma- $t_{1/2}$ -nya 0,5-3 jam tergantung dari dosis. Efeknya berlangsung singkat, yaitu ± 3 jam, karena ekskresinya oleh ginjal cepat. Pentakaran harus ditentukan atas dasar kebutuhan penderita dan monitoring waktu pembekuan darah (normal berkisar antara 10-20 menit) atau *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT normal = lebih kurang 45 detik), mutlak harus dilaksanakan. *Secara dermal* juga digunakan pada *tromboflebitis* permukaan dan peradangan, tetapi efektivitasnya diragukan (**Thrombophob*).

Efek samping utamanya adalah perdarahan akibat efek antipembekuan berlebihan atau *trombositopeni* yang ditimbulkannya. Jarang reaksi alergi dan rontok rambut (reversibel).

Dosis: pada trombo-emboli i.v. tiap 4 jam 5.000-10.000 UI (garam-Na) atau dengan infus 1.000 unit/jam. Profilaksis s.k. 5.000 UI 1-2 jam sebelum pembedahan, lalu 2-3 dd 5.000 UI selama 7-10 hari.

1 mg heparin = 150 UI.

1b. **Enoxaparin**: *Lovenox, Clexane*.

LMWH ini adalah campuran dari sejumlah heparin dengan BM rendah (rata-rata 4.500), yang dibuat dengan jalan *fraksionasi*, yaitu perombakan esterbenzil dari heparin dengan alkali (1988). Plasma- $t_{1/2}$ -nya pada injeksi s.k. lebih panjang dari heparin, ± 4 jam, juga lebih dapat diperhitungkan. Sebaliknya, daya kerjanya dibandingkan heparin hanya lemah. Oleh karena itu terutama digunakan untuk *pencegahan*, misalnya DVT pasca bedah dan emboli paru.

Efek sampingnya sama dengan heparin, tetapi risiko perdarahan lebih kecil karena afinitasnya untuk trombin lebih ringan. Agregasi trombosit juga kurang dihambat, sehingga risiko *trombositopeni* juga lebih kecil.

Dosis: s.k. 20 mg garam-Na 2 jam sebelum pembedahan, lalu 1 dd 20 mg selama 7-10 hari.

1 mg enoxaparin-Na memiliki aktivitas 100 AXa-UI.

* **Nadroparin** (*Fraxiparine*) adalah campuran dari molekul heparin dengan BM rendah pula, yang dibentuk melalui fraksionasi heparin dengan asam nitrat (1989). Plasma- $t_{1/2}$ -nya $\pm 3,5$ jam. Aktivitasnya dinyatakan dalam unit AXa-E (IC) [= antifactor-Xa (Institute of Choay)].

1 AXa-E (IC) = 0,41 AXa-UI. *Dosis*: profilaksis s.k. 7.500 unit (AXa-E) garam-Ca, 12 jam sebelum dan sesudah pembedahan, lalu 1 dd selama 7-10 hari. Terapi 2 dd 225 AXa-E/kg selama 10 hari.

1c. **Heparinoida**: **Lasonil*, **Mobilat*

Terdiri atas ester sulfat dari polisakarida dengan khasiat heparin lemah (1949). Khusus digunakan dalam bentuk salep untuk mengobati cedera olahraga, biasanya dikombinasi dengan enzim **hyaluronidase** untuk memperkuat efeknya (lihat boks di bawah).

* **Hyaluronidase**: *Hyason*, **Lasonil*

Enzim mukolitik ini (1949) **merombak asam hyaluronat** dengan khasiat melarutkan substansi dasar dari jaringan dan menurunkan viskositasnya, sehingga *permeabilitasnya dinaikkan*. Dengan demikian, absorpsi dari obat yang diberikan bersamaan (*heparinoida*, *anestetika lokal*) diperbaiki. Kelenturan dari kulit dan jaringan pengikat juga ditingkatkan. Jarang sekali menimbulkan reaksi alergi. Efeknya dikurangi oleh salisilat. Kadar yang digunakan 150 U per g salep/krem.

Efek samping jarang terjadi dan berupa reaksi alergi pada kulit. Kadar dalam krem/salep 3 mg/g.

1d. Warfarin:(*Simarc-2*)

Derivat asetonilbenzil ini dari kumarin (1950) terdiri dari suatu campuran rasemis. Khasiat antikoagulansnya berdasarkan mekanisme saingan terhadap vitamin K. Terutama digunakan untuk prevensi sekunder infark otak dan jantung. Penggunaan non-medis adalah sebagai racun tikus.

Resorpsinya baik, PP-nya $\pm 99\%$, plasma- $t_{1/2}$ -nya 40-50 jam. Mulai bekerjanya agak cepat dan maksimal sesudah 36-72 jam dan bertahan selama 4-5 hari. Dalam hati diubah menjadi beberapa metabolit inaktif, yang diekskresi melalui urin.

Dosis: permulaan oral 1 dd 10-15 mg (garam-Na) selama 3 hari, pemeliharaan 1 dd 2-10 mg berdasarkan arahan masa prototrombin.

* **Asenokumarol:** (*Sintrom*) adalah derivat nitro dari warfarin (1955) yang berkhasiat kuat. *Resorpsinya* di atas 60%, PP-nya 99%, plasma- $t_{1/2}$ -nya 8-14 jam. Mulai kerjanya agak lambat, yaitu setelah 18-24 jam dan bertahan sampai 48 jam. Metabolit inaktifnya diekskresi melalui urin dan tinja. Daya kerjanya agak singkat. *Dosis:* hari pertama 1 dd 8 mg, hari ke-2 dan ke-3 1 dd 4 mg, pemeliharaan 1-8 mg sehari berdasarkan arahan masa prototrombin.

* **Fenprokumon** (*fenilpropiloksikumarin, Marcoumar*) adalah derivat etilbenzil dari kumarin (1953). Mulai kerjanya lebih lambat lagi, yaitu setelah 36-48 jam dan bertahan sangat lama, sampai 1-2 minggu. Plasma- $t_{1/2}$ -nya ± 160 jam. *Dosis:* hari pertama 1 dd 12 mg, hari ke-2 6mg, hari ke-3 3 mg, pemeliharaan 1,5-6 mg sehari.

1e. Rivaroxaban: *Xarelto*

Merupakan penghambat faktor Xa selektif oral dan dengan demikian memutuskan rangkaian cascade pembekuan darah.

Obat ini digunakan untuk prevensi trombo-emboli vena (pasca pembedahan pinggul atau lutut), stroke, DVT dan emboli pulmonal. Efektivitas dan keamanannya pada pengobatan dan profilaksis DVT ulang-

an serta emboli pulmonal sama dengan antagonis vitamin K.

Ekskresinya $\pm 67\%$ melalui urin yang setengahnya dalam keadaan asli dan $\pm 33\%$ melalui feces.

$T_{1/2}$ nya 5-9 jam; 11-13 jam pada lansia.

Efek sampingnya sering kali anemia, pusing, sakit kepala, perdarahan pada mata dan saluran pencernaan, mual, muntah, obstipasi, diare dan alergi.

Dosis: setelah pembedahan pinggul atau lutut: 10 mg sekali sehari.

Untuk prevensi CVA: 20 mg sekali sehari; pengobatan DVT dan profilaksis DVT residif: permulaan 15 mg 2x sehari selama 20 hari, kemudian 20 mg sekali sehari.

***Fondaparinux** (*Arixtra*) adalah juga penghambat faktor Xa selektif untuk prevensi trombo-emboli vena, tetapi melalui injeksi s.k. *Efek samping* anemia, perdarahan, mual, muntah, alergi, diare, obstipasi dan alergi. *Dosis:* s.k. 1 dd 2,5 mg selama 6-14 hari.

1f. Dabigatran: *Pradaxa*

Setelah resorpsi prodrug ini dengan cepat diubah oleh esterase di dalam plasma dan hati menjadi dabigatran aktif. Zat ini merupakan penghambat kuat dan reversibel dari trombin dan dengan demikian menghindari pembentukan fibrin dari fibrinogen. Digunakan untuk prevensi stroke dan akhirnya ini (2014) disetujui untuk pengobatan maupun prevensi risiko terulangnya venous thromboembolism (VTE).

Ekskresi terutama melalui urin dalam keadaan utuh. $T_{1/2}$ 12-14 jam. Digunakan untuk prevensi gangguan trombo-emboli vena dan prevensi CVA (stroke).

Efek sampingnya sangat sering (>10%) perdarahan, anemia, nyeri perut, diare, dispepsi dan mual.

Dosis: untuk prevensi CVA (stroke) 2 dd 150 mg.

2. PENGHAMBAT AGREGASI TROMBOSIT

Seperti telah diuraikan di atas, penggumpalan darah sebagai akibat dari agregasi trombosit akan terjadi bila misalnya darah mengalir

melalui suatu permukaan yang kasar, seperti dinding pembuluh yang rusak atau meradang. Zat-zat ini, yang singkatnya juga disebut **penghambat trombosit** ("*platelet inhibitor*" atau penghambat agregasi trombosit) berkhasiat menghindari terbentuk dan berkembangnya trombi melalui penghambatan penggumpalannya.

Termasuk dalam kelompok ini antara lain *asam asetilsalisilat*, *dipiridamol*, *tiklopidin*, *indobufen* dan *epoprostenol*.

Penghambat trombosit atau kombinasinya memegang peranan esensial untuk mengurangi risiko komplikasi aterosklerotik akut baru pada pasien yang telah mengalami serangan TIA atau infark otak.

Untuk tujuan ini dianjurkan 3 cara yaitu penggunaan asam asetilsalisilat dikombinasi dengan dipiridamol, monoterapi dengan klopidogrel atau monoterapi dengan asam asetilsalisilat.

Perlu diperhatikan bahwa penggunaan kombinasi dari klopidogrel dengan asam asetilsalisilat meningkatkan risiko perdarahan, antara lain perdarahan gastro-intestinal.

Ref.:

1. S.M. (Yvonne) Zuurbier; Secundaire preventie met clopidogrel na TIA of her-seninfarct; Ned Tijdschr Geneesk. 2013; 157:A5836
2. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: Systematic review of randomized trials. Stroke. 2012;43:2157-62
3. Gerard A. Rongen; Clopidogrel plus acetylsalicylzuur: een dodelijke combinatie. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6221

MONOGRAFI

2a. Asam asetilsalisilat: asetosal, Aspirin, Aspilet, Ascardia, Cardio Aspirin, Restor

Di samping khasiat **analgetik** dan **anti-radangnya** (pada dosis tinggi), obat antinyeri tertua ini (Gerhardt, 1853 - Hoffman, 1897) pada dosis rendah berkhasiat **merintang penggumpalan trombosit**. Dewasa ini, asetosal adalah obat dengan efek terbukti yang paling banyak digunakan pada prevensi trombosis arteriil. Sejak akhir tahun 1980-an, asam ini mulai banyak digunakan un-

tuk *prevensi sekunder dari infark otak dan jantung*. Risiko serangan diturunkan dan jumlah kematian karena infark kedua dikurangi sampai 25%. Keuntungannya banyak dibandingkan antikoagulasi untuk indikasi ini, antara lain kerjanya cepat sekali dan dosisnya lebih mudah diregulasi. Lagipula pasien tidak perlu dimonitor *waktu protrombin* dalam darahnya dan tidak perlu mentaati skema pentakaran yang rumit (7a,7b). Terdapat pula beberapa indikasi bahwa asetosal, seperti NSAIDs lainnya, bersifat melindungi terhadap kanker usus besar.

Penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa asam asetilsalisilat dapat menurunkan angka kematian akibat kanker usus besar. Mekanismenya mungkin dapat dijelaskan bahwa senyawa ini menghalangi agregasi dari sel-sel tumor yang beredar membentuk "deposito metastatik" yang keberadaannya memperburuk prognosa kanker colon. Berdasarkan penelitian ini penggunaan aspirin (75-325 mg sehari) dapat dianjurkan bagi pasien dalam stadium III kanker usus besar.

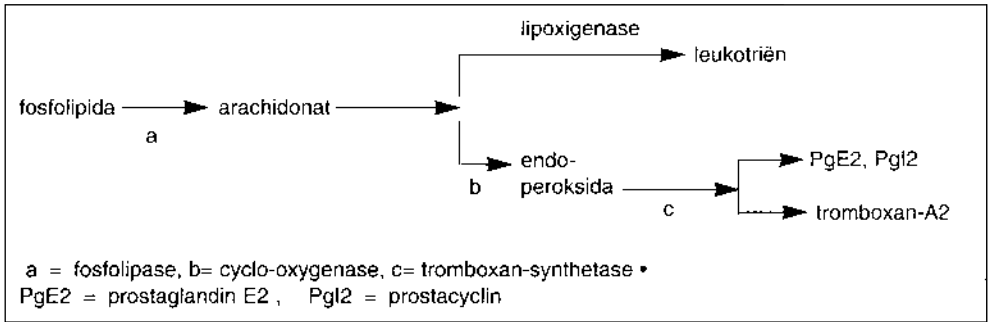
Ref. JAMA Intern Med, 31 maart 2013

Penggunaan lainnya. Asetosal juga digunakan pada dosis rendah untuk gangguan kardiovaskuler berikut:

- *prevensi sekunder dari TIA (Transient Ischaemic Attack)*, yakni kehilangan kesadaran selewat akibat gangguan sirkulasi di otak;
- *terapi angina pectoris instabil*;
- *pasca pembedahan bypass*.

Penggunaan kombinasi asetosal dengan antikoagulasi setelah infark jantung ternyata bermanfaat.^{9,16} Misalnya, terapi dimulai dengan asetosal untuk kerja cepat dan dilanjutkan beberapa minggu kemudian dengan warfarin, dan sebagainya. Untuk penggunaannya sebagai **zat penghalau nyeri**, lihat Bab 20. Analgetika.

Mekanisme kerja. Hambatan agregasi trombosit berdasarkan inhibisi pembentukan **tromboxan-A₂ (TxA₂)** dari asam arachidonat yang dibebaskan dari senyawa esternya dengan fosfolipida (dalam membran sel)



Gambar 38-3: Cascade arachidonat dengan pembentukan Pgl_2 dan TxA_2 .

oleh enzim *fosfolipase*. Asetosal mengasetilasi secara irreversibel dan dengan demikian menginaktivasi enzim *siklo-oksigenase-1*, yang mengubah arachidonat menjadi endoperoxida. TxA_2 memiliki khasiat kuat menggumpalkan trombosit dan vasokonstriksi. Dosis 30-100 mg sehari sudah cukup efektif untuk menginaktivasi siklo-oksigenase tanpa menghalangi produksi prostasiklin. **Prosta-siklin** berkhasiat menghalangi agregasi dan melindungi mukosa lambung. Lihat juga Bab 21. Analgetika antiradang, gambar 21-2.

Dosis: antiagregasi oral 1 dd 40–100 mg p.c., atau 50-125 mg asetosal-kalsium (= *carbasalat*). Antinyeri: 3 dd 500 mg, antiradang: 3–4 dd 1 g p.c..

Efek sampingnya yang terkenal adalah sifat merangsang mukosa lambung dengan risiko perdarahan, yang juga berkaitan dengan penghambatan *prostasiklin (Pgl₂)*, yang dibentuk oleh dinding pembuluh. Pgl_2 ini mencegah sintesis TxA_2 dan bersifat menghambat kuat agregasi trombosit. Lihat Bab 21, Analgetika antiradang. Namun pada dosis rendah yang diperlukan untuk daya kerja antiagregasi, efek samping ini ternyata jarang sekali menimbulkan keluhan lambung, sedangkan produksi Pgl_2 sistemik tidak dihalangi.

Dosis: prevensi sekunder infark otak/jantung 1 dd 100 mg p.c., prevensi TIA 1 dd 30-100 mg p.c.. Pada infark jantung akut 75-160 mg sebelum infus dengan streptokinase. Pada angina pectoris 1 dd 75-100 mg.

2b. Clopidogrel: *Plavix, Clopisan, Platogrix, CPG*

Derivat piridin ini (1998) adalah suatu pro-drug, yang dalam hati $\pm 15\%$ diubah oleh enzim sitokrom p450 menjadi metabolit *thiol* yang aktif. Zat aktif ini setelah diresorpsi mengikat dengan pesat dan irreversibel pada reseptor **trombosit** dan menghambat penggumpalannya, yang diinduksi oleh adenosindifosfat (ADP). Resorpsinya minimal 50%, PP-nya 98%. Ekskresi melalui urin dan tinja. Terutama digunakan untuk prevensi sekunder dari infark jantung dan CVA bila terdapat hipersensivitas terhadap asetosal yang sama efektifnya, tetapi jauh lebih murah.

Efek samping terpenting adalah perdarahan yang dapat terjadi di seluruh tubuh (saluran cerna dan pernapasan, hidung, mata, kulit). Sering terjadi gangguan lambung-usus (sakit perut, mual, muntah, diare atau obstipasi).

Dianjurkan pemeriksaan hematologi bila ada gejala perdarahan.

Wanita hamil dan selama laktasi tidak dianjurkan minum obat ini.

Interaksi. Berhubung risiko akan kehilangan darah tersembunyi (*occult*) di lambung-usus, maka kombinasi dengan NSAID's hendaknya diberikan dengan sangat berhati-hati.

Penggunaan kombinasi dari antikoagulan dengan NSAID's, termasuk aspirin, sangat meningkatkan risiko perdarahan serius. Oleh karena itu kombinasi demikian sejauh mungkin dihindarkan.

Dosis: dewasa 1 dd 75 mg ac /p.c.

Ref.: Davidson BL, Verheijen S, Lensing AWA, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking non-steroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Internal Med.* 2014;14 april.

***Prasugrel** (*Efient*): lebih efektif daripada clopidogrel untuk menghindari komplikasi aterotrombotik, tetapi juga lebih banyak risiko perdarahan, terutama pada kelompok berisiko (lansia > 75 tahun).

Dosis: 1 dd 10 mg selama maks. 12 bulan.

2c. Cilostazol: *Pletaal*

Fosfodiesterase inhibitor ini meningkatkan cAMP yang menimbulkan vasodilatasi dan menghambat agregasi trombosit. Digunakan untuk *claudicatio*, dengan gejala nyeri, hilang rasa atau kelemahan di betis, paha dan pinggul yang timbul sewaktu berjalan dan pulih kembali setelah istirahat beberapa menit.

Efek samping: sakit kepala, pusing dan diare. Tidak boleh digunakan oleh penderita gagal jantung.

Dosis: 2 dd 100 mg.

2d. Dipyridamol: *Persantin*, **Asasantin Retard*

Senyawa dipirimidin (1959) berkhasiat **menghindari agregasi trombosit dan adhesinya pada dinding pembuluh**. Juga menstimulasi efek dan sintesis *epoprostenol* (lihat 2g). Kerjanya berdasarkan **inhibisi fosfodiesterase**, sehingga cAMP (dengan daya menghambat agregasi) tidak diubah dan kadarnya dalam trombosit meningkat (sama dengan 2c). Terutama digunakan pada bedah katup jantung, bersama antikoagulansia. Kombinasinya dengan asetosal dahulu dianjurkan sebagai profilaksis infark kedua, tetapi ternyata bahwa monoterapi asetosal menghasilkan efek yang sama. Suatu studi telah menunjukkan efektivitas dari kombinasi (asetosal 25 mg + dipyridamol retard 200 mg = *Asasantin) untuk menurunkan risiko CVA sekunder dan prevensi TIA (Ph Wkbl 1998; 133:1298-1300). Kombinasi ini ternyata lebih efektif dari pada asetosal tunggal berdasarkan titik kerja yang berlainan dari kedua senyawa ini. Penggunaannya pada angina pectoris dianggap obsolete.

Resorpsinya dari usus tidak menentu, BANYAK 30-65%, terikat pada plasma protein untuk 90-99%, plasma-t $\frac{1}{2}$ -nya \pm 11 jam. Diubah di dalam hati menjadi glukuronida, yang dikeluarkan melalui tinja.

Efek sampingnya seperti sakit kepala, gangguan lambung-usus, debar jantung dan pusing, akan jauh berkurang pada dosis rendah.

Pada dosis di atas 200 mg, tekanan darah dapat menurun dan pingsan pada orang dengan sirkulasi buruk.

Dosis: oral 1 dd 300 mg 1 jam a.c. Pada bedah katup jantung 4 dd 75-100 mg, dikombinasi dengan suatu antikoagulans.

2e. Ticlopidin: *Ticlid*.

Derivat tetrahidropiridin ini (1978) **menghambat agregasi trombosit**, yang dicetuskan oleh antara lain ADP (adenosindifosfat).

Resorpsinya dari usus sekitar 80%, PP-nya \pm 98%, plasma-t $\frac{1}{2}$ -nya \pm 8 jam (setelah 1 dosis) dan 96 jam setelah digunakan 14 hari. Efeknya maksimal setelah 3 hari dan bertahan selama 14 hari.

Efek sampingnya berupa gangguan saluran cerna, ruam kulit, pusing dan hepatitis. Lebih gawat lagi adalah efeknya terhadap sel-sel darah (agranulositosis, anemi aplastik dan lain-lain) yang jarang terjadi tetapi bersifat fatal. Oleh karena itu di Belanda ticlopidin di tahun 1982 telah ditarik dari peredaran.

Dosis: oral 2 dd 250 mg d.c./p.c. (garam-HCl).

2f. Indobufen: *Ibustrin*

Senyawa asam butirat ini (1995) berkhasiat **menghambat agregasi trombosit**, lagi pula bekerja **antiradang** dan **analgetik**. Terutama digunakan antara lain pada trombosis vena dan gangguan jantung ischemis serta prevensinya.

Efek sampingnya dapat berupa gangguan lambung-usus, perdarahan hidung dan gusi, juga reaksi alergi.

Dosis: 2 dd 100 mg, bagi lansia separuhnya.

2g. Epoprostenol: *prostaglandin I₂*, *prostacycline*, *Fiolan*

Prostasiklin alamiah ini (1982) dibentuk di dinding pembuluh pada sistem *cascade*

arachidonat dan berkhasiat **menghambat agregasi trombosit**, juga berdaya **vasodilatasi** kuat. Pada hakikatnya, zat ini merupakan antagonis dari **tromboxan (TxA2)** (Lihat Gambar 38-3). Kerja antitrombotiknya tergantung dari dosis dan berdasarkan peningkatan kadar cAMP dalam trombosit melalui stimulasi enzim *adenilsiklase*. Terutama digunakan untuk preventi trombotosis pada waktu hemodialisa (ginjal) sebagai zat pengganti heparin. Lihat juga **misoprostol (Cytotec)** dengan khasiat mukosa protektif di Bab 21. Obat-obat rema.

Efek sampingnya berupa muka merah, hipotensi, nyeri kepala, pusing, tachycardia atau bradycardia, juga gangguan lambung-usus dan mulut kering.

Dosis: infus (i.v.) selama dialyse 4 ng/kg.

2h. Ticagrelor: Brilique, Brilinta

Penghambat agregasi trombosit ini mengikat dengan cepat dan reversibel pada reseptor-reseptor trombosit. Lebih efektif daripada klopidothrombolitik pada pasien sindrom koroner akut (angina instabil atau infark jantung).

Pengikatan pada protein plasma >99,7% (utuh dan metabolitnya). Ekskresinya 58% melalui feces (metabolit aktif) dan 27% via urin (metabolit non-aktif). $T_{1/2}$ 7 jam dan metabolit aktifnya 8,5 jam.

Digunakan dalam kombinasi dengan asam asetilsalisilat untuk profilaksis komplikasi trombotosis.

Efek sampingnya sering kali perdarahan lokal (kulit, di bawah kulit), bercak-bercak biru, perdarahan saluran cerna, perdarahan saluran urin, mual, diare dan sakit perut.

Dosis: dalam kombinasi dengan asam asetilsalisilat 1 dd 75-150 mg ; dosis awal sekali 180 mg, lalu 2 dd 90 mg selama minimal 12 bulan. Penghentian sebelumnya dapat menimbulkan risiko meningkat untuk infark jantung pada pasien dengan sindrom koroner akut.

2i. Eptifibatide: Integrelin

Adalah penghambat reversibel agregasi trombosit dengan cara menghindari pengikatan glikoprotein (fibrinogen dan faktor

von Willebrand) pada reseptor glikoprotein IIb/IIIa dari trombosit yang diaktivasi. Dalam waktu sejam setelah pemberian, agregasi trombosit dihambat dengan kuat sehingga waktu perdarahan diperpanjang sampai 5 kali. Setelah infus dihentikan fungsi trombosit pulih kembali dalam waktu 4 jam dan waktu perdarahan menjadi 2-8 jam.

Ekskresi \pm 50% dalam keadaan utuh melalui urin; $T_{1/2}$ \pm 2,5 jam.

Dalam kombinasi dengan heparin dan asam asetilsalisilat untuk menghindari infark jantung dini pada pasien dengan angina pectoris instabil.

Efek samping sering kali (>10%) perdarahan, hematuri, muntah darah, gangguan jantung serius, hipotensi, syok dan flebitis.

Dosis: i.v. 180 mcg/kg berat badan, disusul dengan infus kontinu 2 mcg/kg per menit.

3. TROMBOLITIKA

Trombolitika, juga disebut **fibrinolitik**, berkhasiat melarutkan trombus dengan mengubah *plasminogen* menjadi *plasmin*, suatu enzim yang dapat menguraikan *fibrin*. Fibrin ini merupakan zat pengikat dari gumpalan darah. Terutama digunakan pada **infark jantung** akut untuk melarutkan trombi yang menyumbat arteri koroner.^{9,10,11} Bila diberikan tepat pada waktunya, yaitu *dalam jam pertama* setelah timbulnya gejala, obat-obat ini dapat membatasi luasnya infark dan kerusakan otot jantung, sehingga memperbaiki prognosa penyakit. Juga pada **emboli paru**, trombotosis perifer dan untuk trombolisis preoperatif.

Efektivitas penanganan infark otak melalui trombolisis berkaitan dengan waktu antara permulaan timbulnya gejala dan dimulainya trombolisis, yang harus dilakukan dalam waktu 4,5 jam setelah gejala pertama.

Efek samping yang serius dari obat-obat ini adalah meningkatnya kecenderungan perdarahan, terutama perdarahan otak, khususnya pada manula. Juga harus waspada pada pasien yang condong mengalami perdarahan, misalnya yang baru menjalani pembedahan atau yang menderita luka besar.

Penggolongan. Dapat dibedakan dua kelompok trombolitika, yaitu :

a. **fibrinolysin (plasmin)** adalah enzim protease (fibrinolitis), yang langsung merombak jaringan fibrin dari trombus dan protein plasma lainnya, seperti fibrinogen, faktor-beku 5 dan 8.

Penggunaan topikal untuk melarutkan jaringan mati di borok, seperti pada *ulcus cruris* dan *decubitus*, sudah diganti dengan **collagenase** yang lebih efektif.

b. **zat-zat aktivator plasminogen:** streptokinase, alteplase, urokinase dan reteplase (*Rapilysin*)¹². Obat-obat ini bekerja tak-langsung melalui stimulasi perubahan plasminogen menjadi plasmin.

MONOGRAFI

3a. Streptokinase: *Kabikinase, Streptase*

Streptokinase adalah protein yang dibuat dari filtrat kultur *Streptococcus-β-hemoliticus* (1962). Berkhasiat **fibrinolitis** melalui pembentukan kompleks dengan plasminogen yang mengubahnya menjadi plasmin. Digunakan pada gangguan trombo-emboli, misalnya emboli paru dan pada infark jantung. Keberatannya adalah *risiko perdarahan* akibat aktivasi plasminogen berlebihan, sehingga tidak hanya gumpalan fibrin dilarutkan, melainkan juga fibrinogen bebas.

Efek samping dan kontra-indikasinya sama seperti pada zat-zat di atas.

Dosis: ditentukan secara individual dan lamanya pengobatan 5 hari.

3b. Alteplase: *tPA (Tissue Plasminogen Activator), Actilyse*

Alteplase adalah enzim serine-protease dari sel endotel pembuluh yang dibuat dengan teknik rekombinan-DNA (1987). $T_{1/2}$ hanya 5 menit. Berkhasiat sebagai **fibrinolitikum** dengan mengikat pada fibrin dan *mengaktifasi plasminogen jaringan*. Plasmin yang terbentuk mendegradasi fibrin dan dengan demikian melarutkan trombus.

Digunakan pada infark otot jantung akut, sebaiknya dalam waktu 1-3 jam setelah timbulnya gejala, maksimal setelah 6 jam. Untuk menghindari timbulnya trombus baru dianjurkan untuk sesudahnya juga diberikan

heparin dan antikoagulans oral. Demikian juga pada emboli paru.

Obat ini juga telah disetujui untuk penanganan *iskemik stroke* akut bila diberikan dalam waktu 4-5 jam, tetapi efeknya menurun bila diberikan lebih lambat.

1. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al the ATLANTIS Trials Investigators, the ECASS Trials Investigators, the NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; **363**: 768-774.
2. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; **375**: 1695-1703.

Dosis: pada infark jantung akut i.v. (infus) permulaan 10 mg dalam 1-2 menit, lalu 50 mg selama jam pertama dan 10 mg dalam 30 menit, sampai maksimal 100 mg dalam 3 jam.

***Tenecteplase** (*Metalyse, 2000*) adalah varian alteplase yang dibentuk dengan manipulasi genetik. Masa-paruhnya lebih panjang (± 20 menit), spesifitasnya untuk fibrin lebih besar dan lebih tahan terhadap penghambat aktivator plasminogen. *Dosis:* intravena dalam ± 10 detik, tergantung berat badan 30 mg /60 kg sampai 50 mg /90 kg. 50 mg =10.000 U tenecteplase

3c. Urokinase: *Ukidan, Medacinase*

Urokinase adalah enzim yang dihasilkan dari biakan jaringan sel ginjal manusia (1962). Plasma- $t_{1/2}$ -nya 10-20 menit. Digunakan pada trombosis vena dalam dan arteriil, juga pada emboli paru.

Dosis: i.v. (infus) permulaan 250.000 UI dalam larutan NaCl/glukosa selama 15 menit, lalu 100-250.000 UI/jam selama 8-12 jam.

DAFTAR PUSTAKA

9. Waskowsky WM et al. Antitrombotische therapie na een myocardinfect: argumenten voor acetosal em cumarinen. *NTvG* 2005; **149**: 65-70.

10. Boersma E et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
11. Meister Fl et al. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 1998; 18(4): 686-98.
12. Westerman EM et al. Reteplase voor snelle reperfusie? *Pharma Sel* 1999; 15: 90-4.
13. Wallentin L et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction. *Lancet* 2003;362:787-97
14. Levi M et al. Nieuwe anticoagulantia. *NTvG* 2003;147: 909-15
15. Eriksson BI et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thrombo-embolism after hip-fracture surgery. *Nengl J Med* 2001; 345: 1298-304.
16. Es RF van et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study) : a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109-113
17. Luijckx GJ en de Keyser JHA. Combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol gunstig voor secundaire preventie na een TIA of een herseninfarct. *NTvG* 2006;150:1812-14

HEMOPOETIKA

Hemopoetika atau **zat-zat pembentuk darah** adalah obat-obat yang khusus digunakan untuk merangsang atau memperbaiki proses pembentukan darah [*hem(at)opoiesis*].

DARAH

Darah terdiri dari sel darah merah (*eritrosit*), sel darah putih (*lekosit*) dan pelat darah (*trombosit*), yang tersuspensi dalam *plasma*. Plasma terdiri untuk sebagian besar dari air dengan terlarut dalamnya zat-zat elektrolit dan beberapa protein, yakni globulin (alfa-, beta-, gamma-), albumin dan faktor pembe-kuan darah.

Hem(at)opoiesis (Lat *haem* =darah., *poëse* = pembentukan). Sel-sel darah mempunyai jangka waktu hidup (lifespan) yang relatif singkat (misalnya, eritrosit 120 hari), sehingga perlu diganti secara terus-menerus. **Hematopoiesis** adalah proses penggantian terus-menerus dari sel-sel darah berhubung daya hidupnya yang terbatas. Produksi sel-sel baru tergantung dari keperluan dasar dan kebutuhan yang meningkat pada keadaan-keadaan tertentu. Misalnya produksi eritrosit bisa meningkat sampai lebih dari 20 kali pada anemia, leukosit juga akan meningkat dengan drastis sewaktu terjadi infeksi sistemik, begitupula produksi trombosit naik sampai 10-20 kali pada *trombositopenia*.

Proses hemopoiesis ini mencakup pembentukan lebih dari 200 miliar (2×10^{11}) sel darah seharinya.

Faktor pertumbuhan (*growth factors*) yang mendorong pembentukan sel darah adalah antara lain eritropoietin (EPO, interleukin **IL-2** (untuk limfo-T), **IL-5** (untuk eosinofil),

dan **IL-6** dan **IL-11** (untuk limfo-B dan trombosit), trombopoietin (TPO), juga **CSF** (*Colony Stimulating Factor*) untuk monosit dan neutrofil.

Proses **hematopoiesis** membutuhkan tersedianya dengan cukup mineral-mineral (mis. besi, kobal dan tembaga), vitamin-vitamin (mis. asam folat, B_{12} , B_6 , C dan B_2). Kekurangan (defisiensi) dari unsur-unsur ini mengakibatkan anemia atau jarang-jarang kegagalan umum dari hematopoiesis (Wrighting and Adrews, 2008).

Eritropoiesis adalah proses pembentukan **eritrosit**, yang distimulir oleh *eritropoietin* (**EPO**). Hormon faal ini dibuat oleh ginjal dan mengatur antara lain pemasakan eritrosit muda (*eritroblas*, *retikulosit*) dan pelepasannya ke dalam sirkulasi. Tidak tersedianya eritropoietin mengakibatkan terjadinya anemia serius. Gagal ginjal kronis dapat menyebabkan anemia yang dapat diobati melalui injeksi i.v. atau s.c. dengan eritropoietin dalam bentuk *epoëtin-alfa* (**EPO**, *Eprex*).

* **EPO** banyak disalahgunakan dalam dunia lomba balap sepeda untuk menstimulasi pembentukan eritrosit dan fibrin, serta pemasukan oksigen ke otot. Efeknya adalah peningkatan daya tahan lama (*'ausdauer'*) dan prestasi (sampai 30%). *Efek sampingnya* berupa sakit di bagian dada, debar jantung, darah menjadi lebih kental, sesak napas serta hipertensi dengan risiko infark otak dan jantung. Oleh karena itu EPO dimasukkan ke dalam daftar obat *'doping'* oleh Komite Olimpiade Internasional (IOC).

Tersedia sediaan epoetin alfa seperti **Epoegen**, **Procrit** dan **Eprex** dengan kadar

2000-40.000 unit/ml) untuk injeksi s.k. atau i.v. Sediaan baru untuk menstimulasi erythropoiesis adalah **darbepoetin alfa** (*Aranesp*) dan digunakan pada pasien anemia yang menderita penyakit ginjal kronis.

Erythropoietin rekombinan digunakan secara rutin untuk pengobatan anemia pada pasien gagal ginjal (*renal insufficiency*), peradangan dan kanker. Hematopoietic growth factor dengan kerja panjang ini memerlukan jadwal pemberian obat lebih jarang, misalnya **erythropoiesis-stimulating protein (NESP)** dan **IL-11** yang digunakan pada thrombocytopenia.

Selama terapi eritropoietin dapat timbul **defisiensi unsur besi**, karena meningkatnya eritropoiesis dengan cepat tidak dapat diikuti dengan kecepatan mobilisasi besi dari depotnya. Berdasarkan hal ini maka dibutuhkan suplemen besi bagi semua pasien yang memiliki kadar ferritin serum <100ug/L.

Hematokrit adalah persentase tingginya eritrosit dalam plasma, yang ditentukan setelah darah disentrifus dalam suatu tabung. Nilai normal pada pria: 36-48%, wanita 36-45% dan anak-anak 38-70%. Pada orang yang bermukim di gunung, nilainya bisa naik sampai 44-54%, juga pada pecandu alkohol dan pasien tumor ginjal tertentu (akibat produksi EPO berlebihan). Nilai lebih rendah dari normal ditemukan pada pasien anemia dan gangguan ginjal tertentu, juga pada wanita hamil. Hematokrit pada pagi hari bernilai 5% lebih tinggi daripada siang hari, maka pengontrolan para peserta lomba sepeda selalu dilakukan pada pagi hari. Nilai hematokritnya tidak boleh melebihi 50%.

Sel-sel d a r a h

a. Eritrosit. Sel darah merah dibentuk dalam sumsum tulang pipih, yang mutlak membutuhkan beberapa zat tertentu, yakni:

- *besi* untuk sintesis *hemoglobin* (zat warna darah);
- *vitamin B₁₂* dan *folat* untuk sintesis DNA;
- *vitamin lain*, seperti vitamin B₆, B₁, B₂, C dan E;
- *spora logam*, seperti kobalt;
- *hormon androgen* dan *tiroksin*.

Zat-zat ini diserap dari makanan dan ditimbun dalam jaringan, terutama dalam hati dan sumsum tulang. Vitamin B₁₂ dan folat disintesis dalam usus besar oleh bakteri, tetapi dari tempat ini tidak dapat diserap lagi oleh tubuh.

* **Hemoglobin (Hb)**, suatu protein dengan BM = 64.500 D, adalah zat warna merah dari eritrosit, yang berdaya mengikat oksigen dalam paru-paru dengan membentuk *oksi-hemoglobin*. Melalui sirkulasi darah, zat ini mencapai semua organ dan jaringan, di mana oksigen dilepaskan lagi. Hb adalah persenyawaan dari **haem** dengan protein **globin**. Haem merupakan senyawa **Fe + porfirin**, yang inti molekulnya terdiri dari 4 cincin pyrrol dengan atom Fe di pusatnya. Porfirin dalam hati dirombak menjadi *zat-zat warna empedu*: antara lain bilirubin dan urobilin, yang memberikan warna khas pada tinja. Hb merupakan timbunan besi utama dari tubuh.

b. Lekosit. Sel darah putih berperan sangat penting pada sistem daya tangkis tubuh dan akan dibicarakan secara mendalam di Bab 49. Dasar-Dasar Imunologi.

c. Trombosit. Pelat darah berperan penting pada pembekuan darah. Bila bersentuhan dengan permukaan yang kasar, seperti jaringan cacat, trombosit akan berubah. Bersama protein tertentu, zat ini membentuk gumpalan darah untuk mereparasi luka. Lihat selanjutnya Bab 38. Antitrombotika.

d. Plasma. Plasma merupakan komponen cairan dari darah yang mengandung *fibrinogen* terlarut. Setelah aktivasi oleh enzim plasmin, terbentuklah gumpalan *fibrin*. Sesudah gumpalan ini disingkirkan, sisanya yang tertinggal disebut **serum**.

PENYAKIT DARAH

Dari sekian banyak penyakit darah, di sini hanya akan dibicarakan secara agak mendalam *keadaan kekurangan eritrosit dan hemoglobin (anemia)*. Dari *defisiensi faktor pembe-*

kuan hanya sekedar disinggung penyakit **hemofilia**, sedangkan gangguan akibat kekurangan atau kelebihan lekosit dan trombosit adalah di luar rangka teks buku ini.

1. Hemofilia

Defisiensi dari ke-13 faktor pembekuan telah dilaporkan, tetapi jarang sekali terjadi. Pengecualian adalah *hemofilia A/B* dan *penyakit von Willebrand*, yang semuanya dapat diturunkan secara genetik.

a. Hemofilia A dan B. Disebabkan oleh defisiensi dari faktor VIII (*FVIII, antihemofiliaglobulin, hemofilia A*) dan faktor IX (*FIX, Christmas-factor, hemofilia B*). Hemofilia A jauh lebih sering terdapat daripada bentuk B (85% dibanding 15%). Kedua gangguan bersifat keturunan dengan *gen recessive* pada kromosom-X. Penderitanya khusus pria (1 per 5000), jarang sekali wanita yang umumnya menjadi *pembawa gen* dan dapat menurunkan pada anak lelakinya. *Gejalanya* berupa perdarahan yang sukar dihentikan dan diiringi rasa sangat nyeri akibat kecelakaan atau pembedahan. Pada kasus agak berat, bahkan bisa timbul perdarahan spontan pada pembebanan berlebihan dari terutama persendian. Perdarahan sendi ini akhirnya dapat mengakibatkan *deformasi* sendi hebat. Obat-obat yang berpengaruh buruk terhadap proses pembekuan darah, seperti NSAID's, dapat mengakibatkan perdarahan fatal pada pasien hemofili. Salah satu komplikasi penting pada penanganan hemofilia adalah pembentukan zat-zat penghambat yang menginaktifkan terutama FVIII dan FIX.

Pengobatan dilakukan dengan suplesi faktor pembekuan; pemberian profilaktik dari konsentrat faktor FVIII atau faktor IX merupakan penanganan standar bagi pasien hemofilia anak-anak. Harapan hidup penderita hemofilia meningkat dari 27 tahun di 1960 sampai usia normal dewasa ini. Perbaikan dramatis ini adalah berkat tersedianya faktor pembekuan yang semakin murni dan dibuat dari plasma sejak tahun 1960-an.

***Hemostatika** adalah produk (darah) yang berkhasiat menstimulasi pembekuan darah dan dengan demikian menghentikan per-

darahan (Lat. *haema* = darah, *stasis* = berhenti). Untuk menghentikan perdarahan akut digunakan **faktor VIII-concentrate** (*Kogenate*) dan **faktor IX-concentrate** (*Mononine*) pada masing-masing hemofilia A dan B. Sejak beberapa tahun juga tersedia *produk teknik-rekombinan rF-VIII dan rF-IX*. Faktor rekombinan ini sangat murni dan tidak membawa risiko transmisi virus (khususnya HIV dan hepatitis C). Pada kasus agak serius, faktor tersebut juga diberikan secara profilaktik 2-3x seminggu untuk menghindari terjadinya perdarahan spontan. Pada penderita hemofilia ringan sering kali diberikan **desmopresin** (*Minrin*) untuk menghindari risiko infeksi virus.

Pembentukan antibodies. Pada terapi dengan faktor pembekuan terbentuk *antibodies* pada 25-50% dari kasus, yang menginaktifkan kerjanya sehingga efeknya ditiadakan. Pada 15-20% penderita hemofilia A, antibodies tersebut terdapat dalam waktu sangat lama dalam darah, sedangkan hanya 2% pada hemofilia B. Masalah ini untuk sebagian besar dapat diatasi dengan *terapi toleransi-imun*, yang dimulai dengan dosis rendah dan berangsur-angsur dinaikkan menurut suatu skema yang cermat. Sisanya ($\pm 20\%$) bila timbul perdarahan, dapat diobati dengan *recombinant factor VIIa (rF-VIIa)*. Mekanisme kerjanya berdasarkan adanya "rute" alternatif untuk perubahan *protrombin* menjadi *trombin*. Pada jalan pintas (*bypass*) ini tidak diperlukan lagi faktor VIII dan IX untuk proses pembekuan. Dengan demikian tubuh mampu membentuk cukup fibrinogen untuk memperkuat bekuan darah dengan bantuan trombin. Lihat skema pembekuan darah di Bab 38, Antitrombotika.

b. Penyakit von Willebrand diakibatkan oleh defisiensi *faktor Willebrand (FVW)* dan merupakan penyakit perdarahan keturunan yang paling sering terjadi. Penyebabnya adalah adhesi dari trombosit pada endotel cacat terganggu dan kadar faktor VIII dalam darah menurun atau fungsi yang menyimpang dari faktor FVW. Singkatnya dapat disebabkan oleh kekurangan kwantitatif atau defek kualitatif dari FVW yang merupakan carrier-

protein dari faktor pembekuan VIII dalam sirkulasi. Gejala khasnya berupa perdarahan selaput lendir, gejala lainnya mirip hemofilia, tetapi pada umumnya agak ringan dan jarang sekali perdarahan sendi.

Pengobatannya juga dapat disamakan dengan hemofilia, yaitu pada perdarahan akut **F-VIII + FVW** (*Haemate P*) dan secara profilaktik untuk pembedahan kecil **desmopresin**.

2. Anemia

Kebutuhan tubuh untuk unsur besi sehari (RDA) adalah 8,7 mg bagi pria dan 14,8 mg bagi wanita. *Defisiensi besi* adalah suatu gejala umum di seluruh dunia dan penderitanya terutama kaum wanita pada usia subur dan anak-anak dalam periode pertumbuhan. Defisiensi dapat ditimbulkan antara lain oleh asupan yang tidak cukup, perdarahan lambung-usus, haid, melahirkan, atau memburuknya resorpsi akibat diare atau pembedahan lambung, kehilangan darah atau kebutuhan yang meningkat, misalnya pada kehamilan. Infeksi cacing kronis, terutama di negara-negara berkembang, juga dapat menyebabkan defisiensi. Penyakit yang timbul disebut **mikrocytic, hypochromic anemia**.

Kekurangan ini awalnya ditampung oleh peningkatan resorpsi besi dari pangan, lalu oleh persediaan **ferritin** dalam hati dan sumsum tulang. Bila depotnya habis, barulah digunakan besi plasma, sehingga kadar hemoglobin darah pun menurun dengan menimbulkan **anemia**.

Kekurangan darah atau **anemia** adalah suatu keadaan kronis, pada mana kadar hemoglobin dan/atau jumlah eritrosit berkurang. Seseorang dianggap menderita anemia bila *kadar Hb* < 8 mmol/l pada pria atau < 7 mmol/l pada wanita.

Hemoglobin melakukan fungsi utama dari sel darah merah dengan mengangkut oksigen ke jaringan dan mengembalikan karbondioksida (CO_2) dari jaringan ke paru-paru. Tergantung dari penyebabnya, dapat dibedakan dua tipe anemia utama, yaitu *anemia ferriprive* dan *anemia megaloblaster*.

Berdasarkan Volume Eritrosit Rata-rata (VER; *mean corpuscular volume* MCV) dapat

dibedakan pula 3 kelompok utama dari anemia yakni, **anemi mikrositer**, **normositer** dan **makrositer**.

a. Anemia ferriprive (anemia sekunder)

Penyebab paling umum dari anemia adalah *kekurangan besi* (Lat. *prive* = kekurangan) untuk sintesis hemoglobin. Cirinya adalah kadar hemoglobin per eritrosit di bawah normal (**hipokrom**) dengan eritrosit yang abnormal kecilnya (**mikrositer**) dan MCV rendah. MCV merupakan salah satu kekhasan sel darah merah.

Penyebabnya defisiensi besi. Jenis anemia ini juga disebut *nutritional anemia* dan kerap kali disebabkan oleh:

- *perdarahan mukosa lambung*, misalnya disebabkan cacing tambang, obat tertentu (aspirin, NSAID's) atau juga karena tukak lambung. Terdapatnya darah dalam feses juga dapat disebabkan oleh penyakit wasir atau lebih serius lagi akibat kanker usus besar bagian bawah.
- *berkurangnya resorpsi* dari usus halus setelah *reseksi* (pemotongan sebagian).
- *meningkatnya kebutuhan tubuh*, seperti pada pubertas dan pada wanita selama haid, hamil dan nifas.
- *kualitas makanan* yang tidak memadai.
- *penyakit kronis*. Antara lain penyakit *thalassaemia* (Yun. *thalassa* = laut), suatu anemia yang semula timbul pada penduduk pantai Laut Tengah, tetapi sekarang diketahui juga terdapat di seluruh dunia. Penanganannya dilakukan dengan sediaan besi.

Gejalanya berupa muka dan kuku pucat, rasa letih dan lesu, jari kaki-tangan dingin, palpitasi, adakalanya juga nyeri lidah, kelainan kuku dan kulit keriput (*atrofia*). Semua ini berkaitan dengan **kekurangan enzim besi** yang perlu bagi pembaharuan sel-sel epitel. Defisiensi besi juga memengaruhi perilaku dan fungsi belajar anak-anak.

b. Anemia megaloblaster (anemia primer)

Penyakit ini disebabkan oleh *kekurangan vitamin B₁₂* atau *asam folat*, dan bercirikan sel-sel darah abnormal dan besar (**makrositer**)

dengan kadar Hb per eritrosit yang normal atau lebih tinggi (*hiperkrom*) dan MCV tinggi. Kekurangan vitamin tersebut dapat disebabkan oleh *gangguan resorpsinya*, seperti pada penyakit *coeliakia* (diare akibat hipersensitivitas terhadap gluten) dan *steatorea* (diare lemak pada seriawan/ "sprue"). Penyebab lainnya adalah *efek toksik obat*, misalnya kloramfenikol, sulfonamida, antidiabetika oral, fenitoin dan fenilbutazon. Penanganannya dilakukan dengan pemberian vitamin B₁₂ atau asam folat, tergantung dari penyebabnya.

* **Anemia pernicios**a, suatu bentuk anemia hiperkrom ganas, yang disebabkan **defisiensi vitamin B₁₂** (= *extrinsic factor*); B₁₂ ini tidak dapat diserap dari makanan karena tidak adanya *intrinsic factor* (Castle, 1929) di lambung. Intrinsic factor atau *hemopoetine* adalah suatu hormon yang disekresi oleh sel parietal di ujung lambung.

Gejalanya berupa kelainan di saluran cerna (daya resorpsi yang buruk, nyeri lidah dan sebagainya). Yang sangat serius adalah timbulnya *kerusakan irreversibel dari sistem saraf* dengan gangguan neurologi, seperti rasa kesemutan (*paresthesia*) kaki/tangan dan berkurangnya refleks otot. Selain itu, juga nampak degenerasi otak, sumsum tulang dan saraf perifer. Akibatnya adalah timbul gejala psikis, seperti hilang ingatan, halusinasi, depresi, kebingungan dan demensia. Anemia pernicios sering kali timbul pada lansia, lazimnya kaum wanita.

c. Anemia lainnya

Dikenal beberapa bentuk anemia serius yang tidak ada hubungannya dengan kekurangan besi atau vitamin, sebagai berikut:

– **anemia aplastis**, yaitu eritrosit atau unsur darah lainnya tidak terbentuk lagi. Dapat juga disebut *jenis primer* atau *congenital* yang disebabkan oleh keturunan tetapi jarang terjadi. *Jenis sekunder* ditimbulkan oleh perusakan langsung sumsum tulang sebagai efek samping obat. Terkenal buruk dalam kasus ini adalah kloramfenikol, karbimazol, sitostatika, seperti busulfan dan doksorubisin), juga insektisida.

– **anemia hemolitik**, yaitu eritrosit dirusak, Hb dilarutkan dalam serum dan diekskresi lewat urin, antara lain pada *malaria tropica*.

Terapi

Karena anemia hanya merupakan gejala saja, maka sebelum menjalani pengobatan, perlu terlebih dahulu ditentukan jenis dan penyebabnya. Untuk tujuan ini, dilakukan pemeriksaan sel darah dan adakalanya sumsum tulang serta *penentuan kadar besi, B₁₂, dan folat dalam darah*.

* **Anemia ferriprive** umumnya diobati dengan suatu garam ferro (**ferrofumarat** dan **glukonat**) untuk menormalisasi kadar Hb. Akan tetapi, penyebabnya mungkin tetap masih ada, seperti pada tumor atau borok lambung. Pada jenis anemia ini, *vitamin B₁₂* atau *folat tidak berguna*, malah dapat merugikan, karena menyulitkan diagnosis anemia primer berhubung cepat menghilangnya *megaloblas* (tingkat permulaan eritrosit besar) dari sumsum tulang.

* **Anemia pernicios**a perlu ditangani dengan vitamin B₁₂. Asam folat tidak dapat diberikan, karena walaupun gambaran darah terlihat menjadi normal, namun dapat menyelubungi defisiensi vitamin B₁₂. *Lamanya terapi* perlu minimal tiga bulan; sesudah masa latensi dari ±10 hari, kadar **Hb (hemoglobin)** akan naik ±1% (= 0,15 g%) sehari sampai nilainya kembali normal dalam waktu 1-2 bulan. Kemudian perlu dilanjutkan 1-2 bulan lagi untuk mengisi depot tubuh.

Pada hakikatnya, penggunaan kombinasi dari besi, vitamin B₁₂ dan folat untuk mengobati anemia adalah tidak tepat!

Penggolongan hem(at)opoetika

Obat-obat yang digunakan pada defisiensi darah terdiri dari *sediaan besi, asam folat* dan *sianokobalamin*. Sediaan populer sering kali mengandung pula *mineral spura*. *Ekstrak hati* sudah usang dan jarang sekali digunakan lagi. Ketiga senyawa pertama akan dibicarakan secara mendalam di bawah ini.

Ekstrak hati atau *Extr.hepaticum liquidum* mengandung vitamin B₁₂ dan asam folat. Sampai tahun 1948 ekstrak ini merupakan obat utama pada terapi anemia perniciososa. Efek sampingnya berupa reaksi alergi dan nyeri di tempat injeksi. Dengan tersedianya kedua vitamin tersebut dalam keadaan murni, yang tidak menyebabkan efek samping buruk (reaksi alergi, nyeri di tempat injeksi), maka ekstrak hati sudah menjadi obsolet. Di kebanyakan negara Barat, semua preparat dengan ekstrak hati sudah ditarik dari peredaran.

Mineral tertentu, yang juga lazim disebut **elemen spura**, seperti seng, selen, tembaga, kobal, molybden dan mangan, terdapat dalam bahan makanan dengan jumlah kecil sekali (*spura*). Kerap kali elemen ini merupakan bagian khusus dari sediaan kombinasi populer yang dipromosikan sebagai obat penyakit kurang darah. Sebetulnya, anemia yang khusus disebabkan oleh defisiensi elemen-elemen tersebut jarang sekali terjadi, lagi pula belum terbukti secara ilmiah. Oleh karena itu, pengobatan anemia dengan sediaan mineral ini pada prinsipnya tidak betul. Selain dapat mengaburkan diagnosis yang tepat, juga dapat mengakibatkan efek samping buruk, misalnya nefritis dan struma akibat penggunaan kobal. Inilah sebabnya mengapa WHO dalam tahun 1968 telah menganjurkan agar jangan memasukkan lagi kobal dalam sediaan vitamin. Lihat selanjutnya Bab 53, Vitamin dan Mineral.

Obat-obat "baru"

Sekarang tersedia beberapa obat baru untuk digunakan pada keadaan khas, yang dapat dibagi dalam dua kelompok, yakni:

a. faktor-faktor pertumbuhan eritrosit (*eritropoetik*), antara lain *epoëtin* dan *darbepoëtin*, yaitu *glikoprotein* yang dibuat dengan teknik rekombinan. Obat ini menstimulasi pembentukan eritrosit dan khususnya digunakan oleh penderita anemia berat yang perlu menjalani *dialisa* akibat insufisiensi ginjal kronis. Faktor-faktor ini terlibat pada proliferasi dan diferensiasi sel-sel batang

di sumsum tulang, yang tumbuh menjadi eritrosit, leukosit dan trombosit.

b. faktor-faktor stimulasi koloni yang menstimulasi terutama pertumbuhan granulosit neutrofil, a.l. **filgrastim** dan **lenograstim**. Zat-zat ini khusus digunakan pada keadaan *neutropeni*.

Pegfilgrastim (*Neulasta*) memiliki $t_{1/2}$ lebih panjang daripada filgrastim sehingga daya kerjanya lebih lama dan frekuensi pemberiannya dapat dikurangi. *Dosis*: s.k. 6 mg.

MONOGRAFI

1. Besi

Besi terdapat dalam makanan, terutama sebagai kompleks ferri, yang dalam lambung diubah menjadi ferroklorida pada mana vitamin C bertindak sebagai stabilisator. Kadar normalnya dalam serum adalah antara 11-27 milimol/liter.

Tubuh pria mengandung 2,5-4 g besi (± 50 mg/kg) dan wanita sebelum menopause ± 38 mg per kg, yang untuk 70% terdapat dalam eritrosit sebagai zat warna darah **hemoglobin (Hb)**. Sisanya disimpan dalam sel-sel hati, limpa dan sumsum tulang sebagai persediaan besi dari tubuh dalam bentuk *kompleks besi-globulin: ferritin* dan **hemosiderin** (500-1.500 mg). Dari *ferritin*, yang melarut dalam air, besi lebih mudah dimobilisasi untuk pembentukan hemoglobin daripada *hemosiderin* yang tidak larut dalam air. Sebagian lain dari besi masuk ke dalam darah dan diangkut oleh suatu beta-globulin (**transferrin**), yang disintesis dalam hati, ke sumsum tulang, hati dan sel-sel lainnya untuk sintesis zat warna otot **myoglobin** (berperan pada metabolisme otot) dan enzim besi (**metallo-enzim**). Tiap molekul transferrin mengikat 2 ion ferri. Dua per tiga dari seluruh besi dalam tubuh berada dalam sirkulasi sebagai hemoglobin (2,5-3 g pada orang dewasa normal). Senyawa besi khusus digunakan pada keadaan **anemia ferriprive** (akibat kekurangan Fe).

Resorpsi. Diet sehari-hari mengandung 10-20 mg besi, yang terdapat dalam dua ben-

tuk, yaitu dalam daging sebagai **haem** (= Fe terikat pada *porfirin*) dan dalam sayuran sebagai senyawa **komplek ferri**. Haem diserap lengkap oleh sel mukosa usus. Senyawa ferri dilarutkan oleh asam dan oleh *vitamin C* direduksi menjadi ferro. Hanya $\pm 10\%$ dari ferro ini diserap oleh usus $\pm 1-2$ mg sehari), yang mencukupi kebutuhan sehari. **Vitamin C** meningkatkan penyerapan besi dari makanan, sebaliknya **garam fosfat** dan **asam fitat** dari serat nabati dapat menurunkannya, seperti juga resorpsi dari mineral lain. *Resorpsi dapat meningkat* melalui suatu mekanisme kontrol, seperti di masa pubertas, selama kehamilan dan laktasi, juga bila terdapat defisiensi (naik sampai $\pm 40\%$).

Resorpsi terjadi terutama di bagian atas usus halus, di mana lingkungan asam meningkatkan daya larut **garam ferro** dan mempertahankannya dalam bentuk ferro. **Garam ferri** lebih buruk resorpsinya, mungkin karena terbentuk *garam fosfat* dan *fitat* yang sukar larut. Sesudah diserap, sebagian Fe diikat pada sel mukosa usus, sedangkan sebagian lain masuk ke sirkulasi darah dan diikat pada **transferrin**. Dengan transferrin ini, sebagian besar besi diangkut ke sumsum tulang, di mana terjadi inkorporasi di dalam molekul **hemoglobin**. Sebagian lainnya ditranspor ke hati dan limpa untuk sintesis *myoglobin* dan *metallo-enzim* yang juga disimpan sebagai a.l. **ferritin**. (*Ferritin* adalah kompleks larut air dari besi dan protein, yang terdapat di plasma dalam jumlah kecil dan mudah dimobilisasi untuk pembentukan Hb. Kadar ferritin serum diukur untuk menentukan jumlah besi yang tertimbun). Ekskresi berlangsung 30% lewat urin. Beberapa faktor dapat memengaruhi resorpsi besi, yaitu:

- senyawa ferro lebih baik diserap daripada bentuk ferri;
- zat-zat reduktor, misalnya vitamin C, meningkatkan resorpsi besi;
- alkohol juga meningkatkan resorpsinya.

Kebutuhan besi. Setiap hari 0,5-1 mg besi diekskresi lewat feses, urin dan keringat. Tubuh kehilangan besi ± 1 mg sehari pada laki-laki melalui saluran pencernaan, misalnya dalam empedu. Wanita kehilangan unsur be-

si sewaktu haid ± 40 ml darah per bulan, atau sama dengan lebih kurang 0,7 mg besi/hari atau rata-rata $\pm 1,5$ mg sampai lebih dari 2 mg per hari. Kebutuhan besi lebih meningkat lagi selama kehamilan (sampai 1-2 mg/hari) dan menyusui, juga selama pertumbuhan meningkat sampai $\pm 0,6$ mg. Penyebab lain dari kehilangan unsur besi adalah penggunaan obat-obat anti-radang yang menyebabkan perdarahan dari mukosa lambung.

Pada orang sehat hanya 5-10% dari jumlah besi dalam makanan yang diserap, yaitu 10-20 mg sehari, yang mencukupi kebutuhan sehari 1-2 mg. Tetapi selama masa pubertas, haid, hamil dan laktasi, kebutuhan besi meningkat (sampai 2-4 mg sehari) dan resorpsinya juga ditingkatkan melalui suatu mekanisme kontrol di usus. Bila terdapat defisiensi besi, resorpsi bisa naik sampai 120-140%.

Dalam keadaan normal **absorpsi besi** sehari-hari adalah ± 1 mg pada laki-laki dewasa dan 1,4 mg pada wanita dewasa; maksimal 3-4 mg dari asupan makanan. Absorpsi meningkat bilamana timbunan (depot) besi dalam tubuh sudah berkurang atau erithropoiesis meningkat atau terganggu.

Kekurangan ini pertama-tama ditampung oleh persediaan *ferritin* dalam hati dan sumsum tulang, setelah itu baru digunakan besi plasma yang terikat pada *transferrin*. Proses ini tampak dari menurunnya kadar ferritin plasma; kemudian setelah persediaannya habis, kadar Hb baru menurun. Sebagai kompensasi, **nilai Daya Ikat Besi** dari transferrin meningkat (**DIB**).

Perhitungan kebutuhan tubuh untuk besi dapat dilakukan dengan rumus berikut:

$$\text{Kebutuhan Fe} = \frac{9 - \text{kadar Hb dalam mmol/l}}{(\text{dalam g}) 9} \times 2,5 + 1$$

Dalam rumus ini 9 adalah kadar Hb rata-rata pada orang dewasa dan 2,5 adalah jumlah gram total Fe (dari Hb), sedangkan 1 merupakan jumlah gram besi yang perlu untuk mengisi depot yang kosong. Perlu diperhatikan bahwa hanya 10-30% dari besi

yang diberikan per oral dapat diserap oleh tubuh. Penggunaan oral dan parenteral secara bersamaan tidak boleh dilakukan, karena penjumlahan ferritin dapat menimbulkan reaksi toksik akut.

Terapi dengan sediaan besi. Umumnya pengobatan **anemia ferriprive** dilakukan *per oral* dengan suatu garam ferro, yaitu **ferrofumarat**, - **glukonat**, atau -**sitrat** (*Ferromia*). Juga dengan garam anorganik **ferrosulfat**, yang diserap lebih lemah. Dosis umum berkisar antara 100 dan 200 mg Fe (elemen) sehari. Risiko overdosis dan keracunan umumnya tidak ada, karena resorpsi dalam usus tergantung dari kebutuhan, yang diatur oleh suatu mekanisme kontrol.

Penggunaan *parenteral besi-sorbitol-sitrat* atau **Fe-dextran** (*Hibiron*) tidak menghasilkan efek yang lebih baik dari pada per oral, sedangkan kecepatan naiknya kadar Hb tidak berbeda banyak. Oleh karena itu, parenteral hanya dilakukan bila pengobatan oral tidak mungkin, karena misalnya *malabsorption syndrome*, adanya perdarahan atau keluhan lambung-usus hebat.

Penyakit kronis tertentu, seperti rema (**arthritis reumatoid**), tidak menunjukkan kekurangan besi (kadar ferritin normal dan nilai DIB rendah), hanya tubuh tidak mampu menggunakan depot besinya. Oleh karena itu dalam keadaan demikian tidak boleh diberikan besi.

Lamanya terapi minimal 3 bulan; setelah suatu masa latensi dari ± 10 hari, kadar Hb akan naik $\pm 1\%$ ($= 0.15\text{ g}\%$) sehari sampai nilai Hb pulih normal dalam waktu 1-2 bulan. Kemudian terapi perlu dilanjutkan 1-2 bulan lagi untuk mengisi depot besi dari tubuh.

Efek samping yang lebih sering terjadi dengan dosis semakin tinggi adalah pirosis (*heartburn*); rasa terbakar dalam lambung dan tekak), perasaan tidak nyaman di lambung, mual, muntah, sembelit ringan dan kadang-kadang diare. Gejala ini diakibatkan oleh sifat merangsang dari besi dan bisa juga karena perubahan pada flora usus. Juga timbul rasa logam dan tinja berwarna hitam. Untuk mengurangi efek samping ini, sebaiknya penggunaan obat dimulai dengan dosis rendah yang lambat laun ditingkatkan.

Pada overdosis mekanisme kontrol usus tidak berfungsi lagi dan dapat terjadi perdarahan lambung-usus, syok, tachycardia, kerusakan hati, konvulsi dan koma. **Terutama anak kecil** sangat peka terhadap *overdosis* karena mekanisme penangkalan dalam ususnya belum sempurna. Sebagai **antidotum** pada **keracunan besi** tersedia injeksi dengan zat pengikat besi **desferrioksamin** (*Desferal*).

Kehamilan. Sediaan besi boleh digunakan per oral selama kehamilan.

Interaksi. Tetrasiklin mengurangi resorpsi karena pembentukan kompleks yang tidak larut, sehingga pemberian dosis harus dilakukan dengan interval 3 jam. Begitupula halnya dengan *antasida*, *garam kalsium* dan *fosfat* (dalam makanan, susu). *Metildopa*, *penisilin*, *probenesid* dan *senyawa fenotiazin* adakalanya dapat menyebabkan anemia hemolitik akibat reaksi hipersensitasi.

Vitamin C meningkatkan resorpsi senyawa ferro sedangkan penyerapan **senyawa kuinolon** dikurangi oleh besi.

Dosis: oral 2 dd 65 mg Fe a.c. atau antara jam makan, dari dosis ini diserap rata-rata 25 mg sehari. Dosis lebih tinggi tidak ada gunanya karena tidak mempercepat efek. Anak-anak: maksimal 3 mg/kg sehari dalam 3 dosis. Makanan lazimnya mengurangi resorpsi, sehingga sebaiknya diminum pada perut kosong. Tetapi bila timbul gangguan saluran cerna, sebaiknya diminum pada waktu makan.

Sediaan besi

1a. Ferrofumarat: *Superton*, **Nichobion*

Garam ini mengandung 33% Fe, yaitu yang tertinggi dari semua garam ferro. Sifat merangsangnya juga lebih ringan dan tidak menimbulkan rasa logam. Oleh karena itu zat ini dianggap sebagai pilihan pertama pada terapi oral.

Dosis: 2 dd 200 mg ($= 65\text{ mg Fe}$) antara jam makan.

1b. Ferrosulfat: *Fero Gradumet*, *Iberet-500*, *Ferrogard*

Bersifat sangat merangsang karena reaksi asamnya dan lebih sering menimbulkan

mual dan muntah. Efek samping ini dapat dikurangi dengan menggunakan tablet *slow-release* atau juga dengan meminumnya sebagai larutan sesudah makan.

Dosis: oral 2 dd 325 mg (= 65 mg Fe) atau 1 dd tablet retard 525 mg (*Gradumet* = 105 mg Fe) sesudah makan pagi.

1c. Ferroglukonat: **Sangobion*, **Inbion*, *Losferon*

Garam organik ini tidak begitu merangsang seperti ferrosulfat. Sering digunakan dalam sediaan kombinasi dengan B_{12} dan asam folat walaupun secara rasional kombinasi tersebut tidak dapat dibenarkan.

Dosis: oral 2 dd 500 mg (= 55 mg Fe) antara jam makan.

1d. Ferri-sorbitolsitrat: *Jectofer*

Kompleks ini mengandung 14% Fe dan distabilkan dengan dekstran. Tidak dapat diberikan secara i.v., karena kadar Fe bebas dalam plasma mudah melampaui kadar normal.

Dosis: i.m.(dalam) 100 mg Fe sehari (= 2 ml larutan).

2. Asam folat: *vitamin B_{11'}*, *asam pteroilglutamat*, *acidum folicum*

Vitamin dari kelompok B-kompleks (1947) ini terdapat dalam gandum *whole grain* dan sayuran hijau yang kaya serat gizi (Lat. *folium* = daun), antara lain dalam buncis, kacang-kacangan dan kelapa, juga dalam daging, ikan, hati dan ragi, sedangkan dalam buah-buahan hanya sedikit. Pemanasan yang lama bisa merusak sampai 90% kadar folat dalam makanan. Dalam bahan-bahan ini, folat terdapat sebagai senyawa konyugasi (*poliglutamat*), yang di jaringan diuraikan kembali oleh enzim.

Fungsi. Dalam hati, asam folat direduksi menjadi zat aktifnya **THFA** (*tetrahydrofolic acid*), suatu ko-enzim yang penting sekali bagi sintesis DNA dan RNA serta pembelahan sel. Lihat juga Bab 8. Sulfonamida, Mekanisme kerja. Oleh karena itu sama dengan vitamin B_{12} , kekurangan folat dapat mengakibatkan *anemia primer* (*megaloblaster*). Di negara berkembang sering kali terdapat pula *anemia*

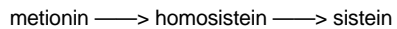
macroster akibat malnutrisi dengan gejala seperti seraiwan dan diare lemak.

Kebutuhan tubuh adalah 50-100 mcg sehari, tetapi waktu hamil dapat meningkat sampai 300 mcg atau lebih. Selama kehamilan atau laktasi ± 50 mcg folat seharinya "hilang", antara lain masuk ke dalam air susu ibu. Kekurangan folat selama kehamilan dapat menghasilkan bayi dengan cacat *spina bifida*, suatu "neural tube defect", yaitu adanya celah pada tulang belakang karena beberapa ruas tulang gagal bertaut.

Defisiensi folat. Kekurangan dapat disebabkan oleh terganggunya absorpsi folat dari makanan, lihat di atas. Akibatnya adalah pembentukan sel darah juga terganggu, sehingga timbul *anemia primer*, sama dengan yang diakibatkan oleh defisiensi vitamin B_{12} . Perbedaannya adalah defisiensi folat:

- menimbulkan anemia lebih cepat dibandingkan defisiensi vitamin B_{12} , karena depot asam folat dalam tubuh jauh lebih terbatas dan
- tidak menyebabkan gangguan neurologi (pada saraf).

Khasiat. Selain *berkhasiat mencegah spina bifida* pada bayi, asam folat diduga dapat *mencegah PJP*, khususnya infark jantung. Pada trombosis vena/arteri berulang terdapat kadar **homosistein** dalam darah, yang meningkat dan merupakan suatu faktor risiko untuk penyakit jantung dan pembuluh (trombosis, infark). Asam amino ini terbentuk sebagai produk-antara pada reaksi pengubahan *metionin* menjadi *sistein*, sebagai berikut:



Asam folat dan juga **vitamin B₆** dan **B_{12'}** menurunkan kadar *homosistein* dan dengan demikian meniadakan faktor risiko tersebut (3). Lihat juga Bab 37, Obat-obat jantung dan pembuluh, faktor risiko.

Asam folat diperkirakan dapat **melindungi terhadap kanker usus besar**. Dahulu para ahli berpendapat bahwa perlindungan terhadap kanker tersebut adalah berkat kadar serat dalam makanan, tetapi kini terdapat

indikasi bahwa mungkin asam folat berperan atas efek ini.

Penggunaan yang terpenting adalah preventif untuk memperkecil risiko spina bifida dan untuk terapi anemia megalositer serta makrositer, juga terhadap kadar homosistein yang meningkat. Sama seperti terapi dengan vitamin B₁₂, penggunaannya yang efektif tergantung pada diagnosis yang tepat dan pengertian mengenai mekanisme penyakitnya.

a. Profilaksis selama kehamilan. Sejak awal tahun 1990-an, asam folat 0,5 mg dianjurkan pada wanita yang ingin hamil dan selama kehamilan sampai minggu kedelapan untuk memperkecil risiko spina bifida. Di banyak negara Barat, folat dibubuhi pada makanan dasar, seperti produk makanan pagi (*cereals*), susu dan roti. Bahkan di AS, sejak 1 Januari 1998, tepung roti diwajibkan diperkaya dengan folat, yang mungkin sekali akan disusul oleh Inggris. Di samping itu, "perkayaan" tersebut juga dianjurkan untuk besi dan vitamin lain, untuk mencegah antara lain timbulnya anemia ferriprive.

b. Terapi anemia megaloblaster akibat defisiensi folat. Sama dengan defisiensi vitamin B₁₂, setiap penderita defisiensi asam folat dan anemia megaloblaster harus diteliti dengan saksama mengenai penyebabnya. Pada pengobatan ini, perlu diperhatikan beberapa faktor, yaitu:

- terapi harus spesifik mungkin. Penggunaan sediaan multi-vitamin harus dihindari, kecuali bila diperkirakan adanya defisiensi dari beberapa vitamin sekaligus
- salah pengobatan anemia akibat B₁₂. Pemberian folat dalam jumlah besar pada anemia megaloblaster akibat defisiensi vitamin B₁₂ dapat seolah-olah menyembuhkannya. Akan tetapi tidak menghindari atau menghilangkan defek neurologis akibat kekurangan vitamin B₁₂ yang dapat berkembang terus dan menjadi irreversibel. Umumnya dianggap bahwa penambahan folat pada terapi dengan B₁₂ tidak ada manfaatnya
- salah-pengobatan pada anemia pernicioso, karena meskipun berdaya memperbaiki

kelainan darah, namun memperburuk atau menimbulkan gejala neurologiknya

c. Pada anemia makrositer (eritrosit membesar) selama terapi rematik dengan antagonis folat (*metotreksat*) untuk mengurangi efek toksiknya. Begitu pula pada terapi malaria dengan *pirimetamin*.

Resorpsi dari usus lancar dan segera diubah enzimatik menjadi zat aktif *5-metil-THFA*, yang diangkut ke jaringan. Perubahan ini pada dosis di bawah 1 mg praktis lengkap, tetapi pada dosis tinggi hanya sedikit. Terikat kuat pada protein plasma; ekskresinya melalui urin.

Efek samping jarang terjadi dan berupa reaksi alergi (demam, ruam kulit). Dosis tinggi dapat menimbulkan gangguan lambung-usus, sukar tidur, iritasi dan aktivitas berlebihan.

Dosis: anemia megaloblaster permulaan 1-2 dd 0,5 mg, pemeliharaan 1 dd 0,1-0,5 mg. Untuk memperkecil risiko spina bifida 0,5 mg dimulai minimal 4 minggu sebelum pembuahan (*konsepsi*) sampai dengan minggu ke-8 dari kehamilan.

* **Asam folinat** (*acidum folinicum, citrovorumfactor, Rescuovolin*)

Zat ini adalah derivat formil dan metabolit dari asam folat, yang merupakan campuran rasemis (1950). Hanya bentuk levonya yang aktif. Penggunaannya selama terapi MTX dan *fluor-urasil* dalam dosis tinggi dapat mengurangi efek samping dan memperkuat efeknya. Juga pada anemia megaloblaster akibat defisiensi folat, tetapi untuk ini penggunaannya tidak lebih menguntungkan dibandingkan dengan asam folat, karena reduksinya menjadi THFA tidak terhambat. Setelah diserap, asam ini segera diubah menjadi zat aktif *5-metil-THFA* pula dengan plasma-t_{1/2} rata-rata 6,5 jam.

Dosis: sebagai antidotum pada *overdosis* antagonis folat (*rescue therapy*) i.v. atau oral 4 dd 15 mg selama 2-3 hari (garam Ca).

3. Sianokobalamin: vitamin B₁₂, *extrinsic factor*

Vitamin B₁₂ adalah nama umum untuk se-jumlah senyawa yang memiliki efek

biologis dari sianokobalamin. Di alam dan dalam tubuh vitamin B₁₂ terdapat terutama sebagai **hidroksokobalamin** dan **adenosilkobalamin** dan sedikit sebagai **metilkobalamin**. Semua zat ini mudah larut dalam air. Vitamin B₁₂ (1950) memiliki struktur yang mirip *porfirin* dengan 8 cincin (termasuk 4 cincin pyrrol), yang saling terikat dengan **atom kobal** di pusatnya. (Lihat rumus bangun). Pada atom Co ini terikat gugusan -CN, -OH dan -CH₃ pada masing-masing siano-, hidroks- dan metilkobalamin. Vitamin B₁₂ terdapat dalam makanan hewani (daging, ikan, hati, telur, susu) dalam bentuk suatu kompleks protein, tetapi tidak terdapat dalam tumbuhan. Tahan terhadap pemasakan dan kini diperoleh dari biakan *Streptomyces*.

Fungsinya. Vitamin B₁₂ memegang peranan penting sebagai ko-enzim pada sintesis asam inti (*nukleat*, DNA/RNA), juga pada pembelahan sel yang terutama memengaruhi jaringan yang tumbuh pesat. Misalnya *sistem haemopoietik* (pembentukan darah) yang sangat peka terhadap kekurangan vitamin B₁₂ dan folat.

Kebutuhan. Tubuh mengandung ±2,5 mg B₁₂ dengan 60% terdapat dalam hati. Kebutuhan sehari pada orang sehat adalah 2-5 mcg, minimal diperkirakan 1-2 mcg. Dari diet sehari-hari yang rata-rata mengandung 5-30 mcg vitamin B₁₂, hanya 2-3 mcg diserap oleh tubuh. Selama kehamilan dan laktasi, kebutuhan ini meningkat sampai masing-masing 3 dan 3,5 mcg. RDA dewasa adalah 2,5 mcg/hari.

Defisiensi sangat jarang terjadi dan dapat disebabkan oleh diet yang miskin B₁₂ (vegetarir), atau resorpsi terganggu akibat berbagai sebab, antara lain karena kekurangan sekresi **intrinsic factor** dalam getah lambung (lihat di bawah Resorpsi). Defisiensi pertama-tama nampak sebagai **anemia primer** dengan terbentuknya eritrosit abnormal dan penderita menjadi sangat anemis (*pernicious anemia*).

Penggunaan khusus pada defisiensi B₁₂ setelah diadakan diagnosis yang cermat dan saksama, misalnya pada *anemia perniciososa*. Juga untuk mencegah anemia primer pada

keadaan malabsorpsi, antara lain setelah *resectio* lambung (*gastrectomi*), atau pada vegetarir.

Pada anemia yang belum didiagnosis dengan pasti tidak dianjurkan pemberian *asam folat* bersamaan, karena asam ini dapat menyelubungi diagnosis anemia perniciososa. Dalam dosis oral tinggi sekali (1000 mcg), B₁₂ dapat diserap sebanyak 1,2% tanpa adanya *intrinsic factor*.

Gangguan psikis pada lansia sering kali dapat ditangani secara efektif dengan vitamin B₁₂, dengan perbaikan gejala depresi, apati dan lemah ingatan. Begitu pula pada perkiraan adanya *anemia makrositer* (dengan eritrosit besar) atau *gangguan saraf* yang tidak jelas penyebabnya.

Vitamin B₁₂ terutama digunakan sebagai injeksi, karena peroral efeknya tidak tetap, juga tidak bila dikombinasi dengan intrinsic factor (*serbuk pylorus*). Penggunaannya kini sudah banyak berkurang, karena hidroksokobalamin lebih menguntungkan.

Untuk penggunaan yang efektif hendaknya diperhatikan prinsip bahwa *terapi harus spesifik mungkin*. Diterapkannya terapi vitamin "shotgun" pada defisiensi vitamin B₁₂ dengan **sediaan multivitamin** dapat membahayakan. Ada kemungkinan bahwa *asam folat* diberikan sekian banyaknya, sehingga berefek perbaikan hematologik, tetapi defisiensi vitamin B₁₂ diselubungi dan berlangsung terus. Keadaan demikian dapat mengakibatkan berkembangnya atau berlanjutan kerusakan saraf.

Resorpsinya sangat rumit. Dalam lambung vitamin ini diikat pada suatu protein menjadi kompleks, yang dipecah lagi oleh enzim pankreas. Untuk transpor dan absorpsi yang sempurna, vitamin B₁₂ perlu diikat pada **intrinsic factor (IF)** (Castle, 1953). IF ini adalah suatu glikoprotein (dengan BM > 44.000), yang disekresi bersama ion hidrogen (H⁺) oleh sel parietal lambung. Langkanya unsur ini dapat disebabkan oleh *atrofia* selaput lendir lambung atau karena pembedahan (2-3 tahun setelah reseksi).

Dalam ileum IF dilepaskan, lalu B₁₂ diserap secara aktif oleh mukosa, padamana ion Ca dan lingkungan netral memegang peranan.

Dalam darah, B₁₂ terikat pada protein pembawa *transkobalamin* dan diangkut ke ginjal, hipofisis, jaringan dan terutama ke hati, di mana ±90% ditimbun (1-10 mg). Persediaan ini mampu menampung kegagalan absorpsi selama lebih dari 2 tahun sebelum gejala defisiensi nampak, karena kehilangan sehari-harinya adalah kecil (1-2 mikrogram). Dari hati, vitamin B₁₂ secara bertahap dilepaskan kembali ke dalam darah sesuai kebutuhan untuk pembentukan eritrosit. Biotransformasi praktis tidak terjadi; ekskresinya berlangsung melalui urin dan empedu; di ileum zat ini diserap kembali sesudah terikat pada intrinsic factor. Berdasarkan siklus *enterohepatik* ini, plasma- $\frac{1}{2}$ -nya panjang, ±12 bulan.

Efek samping dapat berupa reaksi alergi terhadap kobal, antara lain eksem dan eksantem.

Dosis: pada defisiensi i.m. 0,5-1 mg seminggu, pemeliharaan 1 mg setiap 2 bulan. Pada gejala neurologik 1-2x seminggu 0,5-1 mg, pemeliharaan 1 mg sebulan. Oral: 2-3 dd 1 mg, profilaktis dalam sediaan multivitamin 1-10 mcg/hari.

* **Hidroksokobalamin:** *hidrokobamin*

Derivat hidroksi ini (1962) lebih lambat resorpsi dan ekskresinya, karena lebih kuat terikat pada protein darah, sehingga kerjanya pun lebih lama. Pada penggunaan parenteral menunjukkan puncak plasma yang lebih tinggi daripada sianokobalamin. Oleh karena itu, praktis sudah mendesak sianokobalamin. *Dosis:* pada defisiensi i.m. atau s.k. 2 x seminggu 1 mg selama 5 minggu, lalu 1 mg setiap 2 bulan. Oral 1-3 mg sehari.

* **Cobamamide** (*dibencozide*, **Superton*) adalah metabolit aktif dari vitamin B₁₂ yang bekerja sebagai ko-enzim. *Ko-enzim* adalah bagian non-protein dari suatu enzim yang berfungsi sebagai aktivator, lihat Bab 53. Vitamin.

Dosis: oromukosal 1500 mg dalam 1-2 dosis.

4. Epoetin alfa (*Epogen, Procrit, Binocrit, Eprex*) adalah glikoprotein dengan 165 asam amino dan berat molekul 30.400 Dalton. Dibuat dalam kultur sel dengan menggunakan teknologi DNA rekombinan. Memiliki efek imunologik dan biologik sama dengan eritropoietin endogen/human dan digunakan untuk pengobatan anemia pada penderita gangguan ginjal kronis, pasien HIV dan penderita kanker.

Eritropoietin adalah suatu glikoprotein yang terutama dibentuk dalam ginjal dan merangsang produksi sel-sel darah merah (eritropoese). Jumlahnya menurun pada keadaan gagal ginjal atau penggunaan obat-obat tertentu, misalnya *zidovudin* (HIV) dan kemoterapi pada kanker. T_½ i.v. 4 jam dan s.k. 24 jam.

Efek samping yang tersering adalah hipertensi, sakit kepala, tachycardia, mual/muntah, pendek napas, hiperkalemia dan diare. Juga kemungkinan potensial untuk imunogenetik seperti lazimnya dengan protein-protein terapeutik.

Dosis: permulaan bagi pasien gagal ginjal 3 kali per minggu 50-100 unit/kg s.k. atau i.v.

5. Darbepoetin (*Aranesp, Amgen*)

Faktor pertumbuhan hematopoetik ini juga digunakan bagi penderita anemia akibat gagal ginjal kronis. T_½ s.k. 73 jam dan i.v. 21 jam. Dibandingkan dengan epoetin frekuensi dosisnya lebih rendah karena waktu eliminasinya dari tubuh lebih lama.

Efek samping: sangat sering hipertensi, udema dan alergi; juga sering kali gangguan kulit eritema, CVA dan tromboemboli.

Dosis: tergantung dari hasil monitoring kadar Hb dan diberikan perlahan-lahan melalui injeksi s.k. atau i.v.

SEKSI VII

**SALURAN
PERNAPASAN**

Dalam seksi ini akan dibahas dua bab mengenai penyakit-penyakit saluran pernapasan, yang bersama dengan penyakit infeksi menempati posisi teratas dalam urutan/pola penyakit di Indonesia.

Bab 40 akan membahas gangguan-gangguan yang dahulu dinamakan CARA (*Chronic Aspecific Respiratory Affections*). CARA mencakup antara lain **asma** yang berlatar belakang

sebab-sebab alergis maupun non-alergis, juga **bronkitis** yang umumnya disebabkan oleh infeksi bakteri. Dewasa ini istilah CARA sudah dibagi menjadi Asma dan COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*). Bab 41 akan menelaah fisiologi batuk dan menginventarisasikan jenis-jenis obat batuk yang sangat banyak ragamnya dan digunakan terhadap batuk yang produktif maupun non-produktif.

OBAT ASMA DAN COPD

Istilah **CARA** atau *Chronic Aspecific Respiratory Affections* mencakup semua penyakit saluran pernapasan yang bercirikan penyumbatan (*obstruksi*) bronchi disertai pengembangan mukosa (*udema*) dan sekresi dahak (*sputum*) berlebihan. Penyakit-penyakit tersebut meliputi berbagai bentuk penyakit beserta peralihannya, yaitu *asma*, *bronchitis kronis* dan *emfisema paru* yang gejala kliniknya dapat saling menutupi (*overlapping*). Gejala terpentingnya a.l. sesak napas (*dyspnoe*) saat mengeluarkan tenaga atau selama istirahat dan/atau sebagai serangan akut, juga batuk kronis dengan pengeluaran dahak kental. Karena gangguan tersebut memiliki mekanisme pathofisiologi yang berbeda-beda dengan penanganan yang juga tidak sama, maka pada umumnya telah dilakukan pemisahan antara **asma** dan **bronchitis kronis + emfisema**, yang kini dinamakan **COPD** (*Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*). Istilah ini selanjutnya akan digunakan dalam uraian bab ini. (Barnes, 2008b)³⁹

Walaupun dalam praktik diferensiasi ini sering kali tidak mudah dilakukan, namun sebetulnya memiliki konsekuensi langsung dan esensial untuk cara pengobatan dari kedua kelompok penyakit ini. Per definisi **asma** adalah *steroidresponsif*, artinya dapat ditangani dengan terapi kortison, terutama karena dasar dari penyakit ini adalah proses peradangan eosinofil. Tetapi sebaliknya beberapa penelitian jangka waktu panjang menunjukkan bahwa penggunaan steroid inhalasi pada **COPD** tidak memengaruhi fungsi paru²¹⁻²⁵, walaupun jangka waktu pemburukkan dari gejalanya (*exacerbatio*) dapat berkurang.³³ Lihat selanjutnya pada pembahasan obat kortikosteroida inhalasi (ICS).

Obstruksi bronchi (Lat. *obstructio* = penyumbatan).

Penyumbatan bronchi dengan sesak napas, yang merupakan sebab utama asma dan COPD, diperkirakan dapat terjadi menurut mekanisme berikut, yaitu berdasarkan *hiperreaktivitas bronchi (HRB)*, *reaksi alergi* atau *infeksi saluran pernapasan*.

a. Hiperreaktivitas bronchi (HRB) Pada semua penderita asma dan COPD terdapat hiperreaktivitas bronchi. HRB adalah meningkatnya kepekaan bronchi, dibandingkan saluran pernapasan normal, terhadap zat-zat merangsang tak-spesifik yang dihisap dari udara. Sebagian penderita asma juga mengidap kepekaan berlebihan terhadap stimuli/rangsangan spesifik yang pada orang sehat tidak memberikan reaksi. HRB aspesifik selalu timbul bersamaan dengan reaksi peradangan di saluran pernapasan.

* *Stimuli*. Ada beberapa jenis stimuli, yaitu **rangsangan fisis** (perubahan suhu, dingin dan kabut), **rangsangan kimiawi** (polusi udara: gas-gas pembuang, sulfurdioksida, ozon, asap rokok), **rangsangan fisik** (exertion, hiperventilasi) dan **rangsangan psikis** (emosi dan stress). Juga **rangsangan farmakologik** (histamin, serotonin, asetilkolin, beta-blocker, asetosal dan NSAIDs lainnya), termasuk obat-obat yang dapat membebaskan histamin (*histamin liberators*), seperti morfin, kodein, klordiazepoksida dan polimiksin. Akibat stimuli ini terhadap reseptor sensoris di selaput lendir dan otot, serta/atau stimulasi dari sistem kolinergik, maka terjadilah suatu reaksi kejang dengan obstruksi umum pada saluran pernapasan.

b. Alergi. Pada sebagian pasien asma, di samping HRB aspesifik, juga terdapat *alergi*.

Dengan ini dimaksudkan bakat keturunan untuk membentuk **antibodies** terhadap **antigen (alergen)** tertentu yang memasuki tubuh. Antibodies ini dari tipe **IgE** (*immunoglobulin type E*) juga disebut **reagin**, mengikat diri pada *mastcells* a.l. di saluran pernapasan, mata dan hidung. Bilamana jumlah IgE sudah cukup besar, maka pada waktu alergen yang identik masuk lagi ke dalam tubuh, terjadilah penggabungan antigen-antibody. *Mastcells* pecah (*degranulasi*) dan segera melepaskan mediatornya, a.l. histamin. Akibatnya adalah bronchokonstriksi (*bronchospasm*) dengan pengembangan mukosa (udema) dan hipersekresi dahak/mucosa, yang merupakan gejala khas serangan asma.

Bila pelepasan mediator tersebut di atas bukannya setempat tetapi menyeluruh (*general release*), maka dapat timbul *anaphylaxis*, suatu reaksi hebat yang dapat mengancam jiwa, misalnya karena sengatan tawon, injeksi penisilin (*anaphylactic shock*). Pada keadaan demikian perlu segera diberikan *injeksi adrenalin i.m.* yang diulang tiap 5 menit sampai ada perbaikan tekanan darah dan detak nadi. Di samping pemberian oksigen juga suatu antihistaminikum (klorfeniramin) dapat diberikan i.v. Pada anafilaksis parah atau yang berulang kali, diberikan injeksi hidrokortison i.m. atau i.v.

* **Alergen inhalasi** yang masuk ke tubuh lewat pernapasan merupakan penyebab utama reaksi alergi tersebut di atas. Penderita asma menunjukkan kepekaan berlebihan terhadap terutama **debu rumah**, yang mengandung a.l. tungau (*housedust mite*) dan sisik/bulu binatang piaraan (*animal danders*), begitu pula terhadap sari bunga (*pollen*) berbagai tumbuhan dan pohon, jenis tepung dan jamur.

* **Alergen oral** dan **lokal** dikenal pula, yang memasuki tubuh melalui mulut atau kulit. Banyak **bahan makanan** mengandung alergen dan juga **obat-obat** tertentu atau metabolitnya dapat menimbulkan reaksi alergi. Lihat selanjutnya Bab 51, Anti-histaminika, Reaksi alergi.

c. **Infeksi saluran pernapasan** dapat menyebabkan gejala radang dengan perubahan di selaput lendir, yang pada pasien asma dan COPD memperkuat HRB dan bronchokonstriksi serta mempermudah penetrasi alergen. Akhirnya dapat terjadi suatu lingkaran setan dengan infeksi yang selalu kambuh akibat obstruksi bronchi, yang memudahkan infeksi tersebut.

1. ASMA (ASTHMA BRONCHIALE)

Asma atau **bengek** adalah suatu *penyakit alergi yang bericirikan peradangan steril kronis* dari alat pernapasan, yang khas ditandai oleh aktivasi *mastcells*, infiltrasi dari eosinofil dan T helper 2 (T_{H2}) limfosit. (Barnes, 2008b)³⁹. *Mastcells* yang diaktivasi oleh alergen dan rangsangan fisik melepaskan mediator penyempit bronchus seperti histamin, leukotrien D_4 dan prostaglandin D_2 .

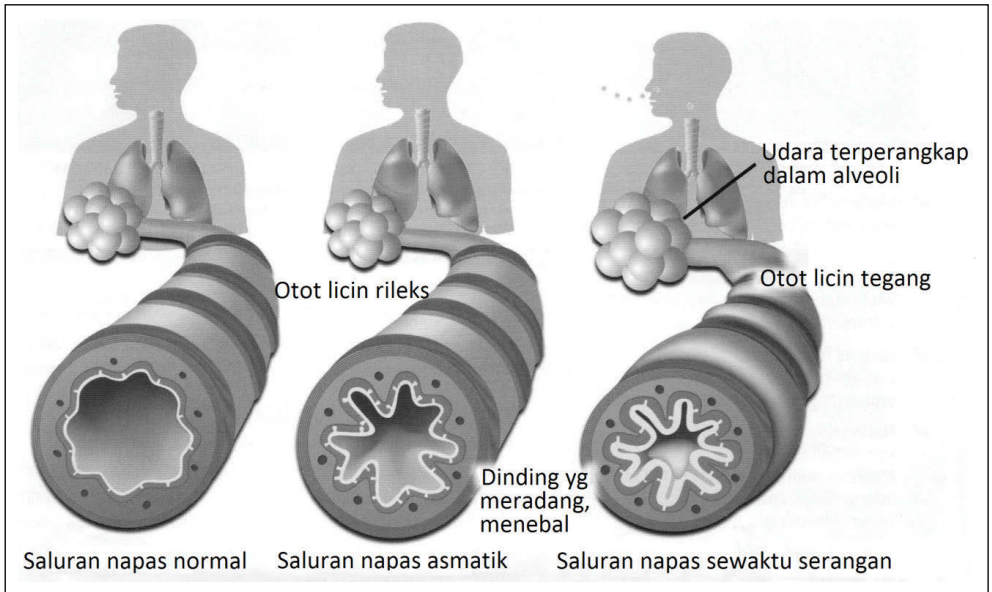
Peningkatan jumlah *mastcel* dalam otot alat pernapasan merupakan ciri khas dari asma.

Peradangan kronis dapat mengakibatkan perubahan struktural dari jaringan saluran pernapasan a.l. meningkatnya jumlah sel otot licin, saluran darah dan sel-sel pembentuk *mukus*.

Biasanya penyakit ini timbul pada waktu anak-anak, kemudian bisa menghilang menjelang dewasa untuk timbul kembali pada usia dewasa. Secara khas gangguan ini memperlihatkan respons pengobatan yang baik terhadap senyawa kortikosteroid dan obat bronchodilator.

Penyakit ini disertai serangan sesak napas akut secara berkala, mudah tersengal-sengal dan batuk (dengan bunyi khas). Ciri lain adalah hipersekresi dahak yang biasanya lebih parah pada malam hari dan meningkatnya ambang rangsang (hiperreaktivitas) bronchi terhadap rangsangan alergik maupun non-alergik. Faktorfaktor genetik bersama faktor lingkungan berperan pada timbulnya gejala-gejala tersebut.

Pada umumnya penyakit asma (ringan) ini stabil, tetapi asma yang parah sudah timbu



Gambar 40-0: Saluran pernapasan dalam keadaan normal dan sewaktu serangan asma.

Ref: National Heart, Lung and Blood Institute (Fall 2013 NIH MedlinePlus)

sejak awal dan lebih memperlihatkan gejala COPD serta kurang memberikan respons terhadap pengobatan dengan kortikosteroida (Wenzel and Busse, 2007)⁴⁰.

Berlainan dengan COPD, obstruksi saluran napas pada asma umumnya bersifat *reversibel* dan serangan biasanya berlangsung beberapa menit sampai beberapa jam. Di antara dua serangan, pasien tidak menunjukkan gejala apa pun.

Status asthmaticus adalah serangan asma hebat dengan penciutan bronchi lebih kuat dan bertahan abnormal lama (sampai lebih dari 24 jam). Ciri-ciri lainnya adalah *tachycardia* dan tak bisa berbicara lancar (tersendat-sendat) akibat napas tersengal-sengal.

Asma alergik pada umumnya sudah dimulai sejak masa kanak-kanak dan didahului oleh gejala alergi lain, khususnya **eksem**. Faktor keturunan dan resam (*konstitusi*) tubuh memegang peranan penting pada terjadinya jenis asma ini. Eksem ini umumnya membaik setelah anak-anak mencapai usia remaja,

tetapi acapkali kambuh kembali pada usia 20-40 tahun, karena peradangan dari saluran pernapasan tetap bertahan walaupun tanpa gejala.

Pasien asma memiliki kepekaan terhadap infeksi saluran pernapasan dan kebanyakan terhadap virus. Akibatnya adalah peradangan bronchi yang juga dapat menimbulkan serangan asma. **Bronchitis asmatic** demikian biasanya menyerang manula.

Penyebab

Serangan asma disebabkan oleh **peradangan steril kronis** dari saluran pernapasan dengan *mastcells* dan *granulosit eosinofil* sebagai pemeran penting. Pada orang-orang yang peka terjadi **obstruksi saluran** pernapasan yang difus dan reversibel. Di samping itu juga terdapat **hiperreaktivitas bronchi** terhadap berbagai stimuli (a)spesifik yang dapat memicu serangan. Stimuli terkenal adalah zat-zat alergen, terutama partikel-partikel tinja dari tungau, pollen, spora jamur (*Aspergillus fumigatus*), zat-zat perangsang (a.l. asap

dan SO₂ dari polusi kendaraan, asap rokok, uap, debu). Begitupula hawa dingin (kering), emosi, kelelahan dan infeksi virus (mis. rhinovirus, virus parainfluenza), juga obat-obat tertentu (asetosal, β-blocker, NSAIDs).

Pada serangan yang hebat penyaluran udara dan oksigen ke darah menjadi sedemikian lemah, sehingga penderita membiru kulitnya (*cyanosis*). Sebaliknya, pengeluaran napas dipersulit dengan meningkatnya kadar CO₂ dalam darah, yang memperkuat perasaan terengah-engah dan kecemasan.

Kontak dengan zat-zat tertentu (mis. bahan-bahan kimia) di lingkungan pekerjaan (industri) dapat memicu timbulnya asma yang berkaitan dengan pekerjaan (*occupational asthma*). Hal ini disebabkan karena zat-zat tersebut dapat menimbulkan antibodies IgE spesifik.

* **Peranan leukosit.** Di membran mukosa saluran pernapasan dan alveoli terdapat banyak **makrofag** dan **limfosit**. Makrofag berperan penting pada pengikatan pertama alergen dan 'penyajianya' kepada limfosit (lihat Bab 49, Dasar-dasar Immunologi). Makrofag juga dapat melepaskan mediator peradangan, seperti prostaglandin, tromboksan, leukotriën dan **PAF** (*platelet activating factor*). **T-helper cells** (melepaskan sitokinnya, a.l. interleukin IL-3 dan IL-5, yang mungkin berperan CD4+) penting pada migrasi dan aktivasi mastcells dan granulosit. Lagipula IL-4 mendorong limfosit-B untuk membentuk IgE. Aktivitas makrofag dan limfosit tersebut dihambat oleh kortikosteroida, tetapi tidak oleh adrenergika.

* **Mastcells.** Pada penderita asma, mastcells bertambah banyak di sel-sel epitel serta mukosa dan melepaskan mediator vasoaktif kuat pula, seperti *histamin*, *serotonin* dan *bradikinin*, yang mencetuskan reaksi asma akut. *Prostaglandin* dan *leukotriën* mulai dibentuk untuk dilepaskan kemudian. Dipikirkan bahwa mastcells juga dapat didegranulasi oleh rangsangan aspesifik, misalnya pada waktu hawa dingin pelat darah bisa menggumpal yang berakibat terbentuknya IgE (atau IgM).

Mediator (zat perantara) yang berkhasiat vasokonstriktif terhadap otot polos selain

prostaglandin, *tromboksan* dan *leukotriën*, juga mencakup *neuropeptida* dan *PAF*. LTB₄ dan PAF dapat *menstimulasi chemotaxis*, artinya dapat menarik granulosit ke tempat peradangan. Senyawa ini memegang peranan penting pada proses pathogenesis asma, yang mekanisme eksaknya belum diketahui.

Diagnosis. Pada gangguan asma HRB berperan sentral, sehingga suatu ukuran bagi HR yang meningkat adalah variabilitas dari nilai *PEF* (*peak expiratory flow*). Untuk menentukan PEF digunakan suatu tabung khusus dengan diameter ±4 cm berskala yang berisi suatu pelocok (serupa piston yang bergerak keluar masuk). Pasien meniup ke dalam tabung hingga pelocok didorong ke depan dan lalu pada dinding tabung dapat dibaca volume embusan napasnya. Pada asma ringan, variabilitas PEF adalah <20%, sedangkan asma berat menunjukkan nilai sampai 30%.

Penanganan

Tindakan umum. Tujuan utama adalah *mencegah reaksi antigen-antibody* serta serangan asma dan *menurunkan HRB* dengan menghilangkan faktor pemicu. Asma menekan dan memperlambat pertumbuhan, maka penanganannya pada anak-anak juga dimaksudkan agar anak bertumbuh normal.

Tindakan yang dapat diambil berupa menjauhi sebanyak mungkin faktor pemicu serangan (*sanitasi*), berhenti merokok, hiposensibilisasi, latihan fisioterapi, mengurangi kepekaan terhadap alergen eksogen dan prevensi infeksi virus atau bakteri.

Begitupula dengan obat-obat profilaksis *kromoglikat* dan *nedokromil*, *antihistaminika* (*ketotifen* dan *oksatomida*) serta kortikosteroida.

* **Sanitasi**, yaitu menyingkirkan semua rangsangan luar, terutama hewan piaraan (burung, anjing, kucing, kelinci) dan debu rumah. Rumah harus dibersihkan setiap hari dengan saksama, terutama kasur, spreï dan selimut yang biasanya penuh dengan tungau (*house-dust mite*). Reduksi dari alergen juga dapat dicapai dengan penyaringan udara. Begitu pula **faktor aspesifik**, seperti perubahan suhu, hawa dingin, asap dan kabut harus dihindari, juga obat pembebas histamin.

* **Berhenti merokok**, karena asap rokok (merokok aktif maupun pasif) dapat menimbulkan bronchokonstriksi dan memperburuk asma, terutama pada anak-anak.³⁰ Perlu pula menghindari zat-zat lain yang dapat merangsang saluran pernapasan.

* **Fisioterapi**: menepuk-nepuk bagian dada (*tapotage*) untuk mempermudah pengeluaran dahak (*ekspektorasi*) dan juga latihan pernapasan serta relaksasi. Usaha ini terutama bermanfaat bagi anak-anak.

* **Hiposensibilisasi** dilakukan bila kontak dengan alergen, seperti pollen dan sisik/bulu binatang (*danders*), tidak dapat dihindari. Untuk mengurangi hipersensitasi terhadap alergen tersebut, pasien diberi sejumlah injeksi dengan ekstrak alergen dalam kadar meningkat. Immunoglobulin yang terbentuk (terutama IgG dan IgA) akan mengikat alergen baru, sehingga reaksi antara alergen dan IgE tidak terjadi. Terapi ini paling efektif pada alergi terhadap pollen rumput-rumputan (*Pollinex*), lihat juga Bab 51. Antihistaminika.

* **Prevensi infeksi viral**, misalnya dengan jalan vaksinasi (influenza) atau menggunakan obat-obat yang dapat meningkatkan ketahanan tubuh, seperti *tingtur Echinacea*.

* **Prevensi infeksi bakteriil** dapat dilakukan pada pasien asma (dan bronchitis), tetapi tidak berguna terhadap infeksi virus. Umumnya diberikan *amoksisilin* atau *doksisiklin* selama 10-14 hari.

* **Prevensi prenatal**. Ibu yang sedang mengandung perlu menghindari zat-zat pemicu alergi, makanan tertentu dan asap rokok (aktif maupun pasif) yang dapat memengaruhi janin. Pemberian ASI pada bayi menurunkan risiko terhadap asma dan ekzem, terutama pada anak-anak dari keluarga yang memiliki riwayat alergi.³¹

Pengobatan

Pengobatan asma dan bronchitis dapat dibagi atas *terapi serangan akut* dan *terapi pemeliharaan* untuk mencegah serangan atau memburuknya penyakit.

1. Serangan asma akut biasanya dapat dihentikan dengan suatu *bronchospasmodolitikum* untuk membebaskan kejang bronchi. Pilihan pertama adalah suatu β_2 -mimetikum (β_2 -agonis) per inhalasi, misalnya **salbutamol** atau **terbutalin** dengan efek cepat (sesudah 3-5 menit). Bila perlu dibantu dengan suppositoria **aminofilin**. Obat yang tak-selektif, seperti **efedrin** dan **isoprenalin**, dapat pula diberikan sebagai tablet, tetapi efeknya baru nampak sesudah lebih kurang 1 jam. Bila sesudah 15 menit belum menghasilkan efek, inhalasi dapat diulang sekali lagi. Jika juga tidak memberikan efek, pasien perlu diberi obat secara *injeksi intravena*: **aminofilin** dan/atau **salbutamol**. Pada serangan hebat, sering kali ditambahkan **hidrokortison** atau **prednison i.v.**

Sebagai tindakan terakhir dapat diinjeksikan **adrenalin**, yang dapat diulang 2 kali dalam waktu satu jam.

***Status asthmaticus**. Merupakan serangan asma akut dan hebat yang bisa bertahan lama sekali. Efek suatu bronchodilator pada keadaan ini hanya kecil dan lambat, yang disebabkan oleh blokade reseptor-beta sebagai akibat umum dari suatu infeksi saluran pernapasan. Keadaan demikian perlu diobati secara khusus *di rumah sakit* dengan pemberian oksigen dan minum banyak air, hidrokortison i.v. dan bila perlu bikarbonat. Lazimnya pasien diberi injeksi i.v. dengan **salbutamol** dan/atau **aminofilin** serta **hidrokortison** dalam dosis besar (yang diperkirakan lebih cepat kerjanya daripada prednison). Perlu juga diambil tindakan-tindakan tambahan lainnya untuk melawan efek samping dari status asthmaticus. Pada serangan yang tidak dapat dihentikan dengan injeksi **adrenalin** sebagai tindakan terakhir (*ultimum remedium*) umumnya injeksi i.v. dengan **novocain 2%** (atau **lidocain**) efektif. Ref.: Visser J., Ned Tijdschr Geneeskde 2006; 150: 1041

Terapi pemeliharaan

Pengobatan pemeliharaan pada umumnya dilakukan secara bertingkat, berdasarkan prinsip (baru) bahwa *asma adalah suatu pe-*

nyakit peradangan, maka obat antiradang perlu digunakan sedini mungkin. Di samping itu, penggunaan bronchodilator hendaknya dibatasi pada terapi serangan dan/atau dalam kombinasi dengan obat antiradang. Dalam garis besar sering kali ditempuh urutan sebagai berikut.

- a. **Asma ringan** (*serangan < 1x sebulan*) dapat-bila perlu - diobati dengan suatu β_2 -mimetikum yang bekerja singkat sebagai monoterapi, misalnya *salbutamol* atau *terbutalin* (1-2 inhalasi/minggu);
- b. **Asma sedang** (*serangan 1-4x sebulan*) perlu diobati dengan obat yang menekan peradangan di saluran pernapasan, yaitu *kortikosteroida-inhalasi*, seperti *beklometason*, *flutikason* atau *budesonida* dalam dosis rendah (200-800 mcg/hari). Bila perlu dikombinasi dengan *salbutamol* atau *terbutalin* sampai 3-4 inhalasi/hari atau dengan obat pencegah *kromoglikat* dan *nedokromil*, juga per inhalasi. Untuk anak-anak dengan asma yang bercirikan alergi dapat diberikan per oral *ketotifen* atau *oksatomida*, yang juga berkhasiat mencegah degranulasi mastcells.
- c. **Asma agak serius** (*serangan > 1-2 x seminggu*) dapat ditanggulangi oleh kortikosteroida dengan dosis lebih tinggi (800-1200 mcg/hari) dan dikombinasi dengan β_2 -mimetika atau antikolinergika (*ipratropium*) sebagai bronchodilator untuk mengurangi obstruksi bronchi.
- d. **Asma serius** (*serangan > 3 x seminggu*) Walaupun penggunaan ICS dalam dosis cukup tinggi, tetapi pada malam hari masih timbul sesak napas (*dyspnoe*). Dalam hal ini dapat diberikan β_2 -mimetikum kerja-panjang sebagai inhalasi (*salmeterol*, *formoterol*). Bila perlu obat ini dapat dikombinasi dengan *teofilin* dalam bentuk slow-release.

* **Inhalasi** adalah suatu cara penggunaan adrenergika dan kortikosteroida yang memberikan beberapa keuntungan dibandingkan pengobatan per oral. Pemberian obat melalui inhalasi merupakan cara terpilih bagi kebanyakan obat yang memerlukan efek langsung pada saluran pernapasan, khu-

rusnya pada penderita asma dan COPD (Berger, 2009)^{42'} Untuk ini kehalusan partikel merupakan hal yang sangat penting.

Efeknya lebih cepat, dosisnya jauh lebih rendah dan tidak diresorpsi ke dalam darah sehingga risiko efek samping sistemiknya ringan sekali. Ada beberapa cara untuk memberikan obat sebagai inhalasi, antara lain (Virchow et al., 2008)^{43'}:

- a. **Metered Dose Inhaler**: obat disemprotkan dari suatu wadah di bawah tekanan suatu *propellant* yang ozon-friendly (*hidrofluoroalkan*, HFA).
- b. **Dry Powder Inhaler (Turbuhaler)**: obat dihisap sebagai serbuk halus.
- c. **Nebulizer**: obat dihisap sebagai aerosol.

Inhalasi dilakukan 3-4 kali sehari 2 semprotan (*puffs*), sebaiknya pada saat-saat tertentu, seperti sebelum atau sesudah mengeluarkan tenaga, setelah bersentuhan dengan zat-zat yang merangsang (asap rokok, kabut, alergen) dan saat sesak napas di tengah malam dan pagi hari (*'morning dip'*).

Dianjurkan untuk pengobatan dengan kortikosteroida inhalasi pada anak dan dewasa dilakukan dalam waktu dini untuk memperbaiki fungsi paru (O'Byrne et al., 2006)⁴⁴ karena obat ini dapat menghindari akibat buruk dari peradangan kronis di saluran pernapasan.

2. BRONCHITIS KRONIS DAN EMFISEMA

COPD menempatkan urutan ketiga dari kematian penduduk di negeri Belanda (setelah PJP dan kanker).²⁶ Juga secara global mortalitas akibat gangguan ini meningkat, sedangkan kematian karena penyakit kardiovaskuler (PJP) menurun.²⁷ Menurunkan angka kematian COPD merupakan salah satu tujuan dari "Global initiative for chronic obstructive lung disease" (GOLD), suatu organisasi dari WHO dan US National Heart, Lung and Blood Institute. Petunjuk-petunjuk dalam GOLD ini dapat digunakan untuk klasifikasi parahnya COPD.

Penyebab

Juga bergejala inflamasi dari saluran pernapasan tetapi dengan corak yang berlainan dari asma.

Kelanjutan dari peradangan menimbulkan penyempitan dari saluran udara dan timbulnya *fibrosis* dan destruksi dari *parenkim* paru-paru (emfisema). Akibatnya adalah sesak napas pada waktu menjalani kegiatan fisik dan sewaktu berolahraga, yang merupakan gejala khas dari COPD.

Pengobatan utama dari COPD adalah bronchodilator yang berfungsi melegakan saluran pernapasan.

Berbeda dengan asma penyumbatan saluran udara pada COPD adalah progresif dan peradangannya pada umumnya resisten terhadap obat-obat kortikosteroid. Di samping gangguan alat pernapasan, kebanyakan penderita COPD juga menderita gangguan jantung, hipertensi dan diabetes (Barnes and Celli, 2009)⁴¹, menurunnya berat badan, depresi, osteoporosis dan anemia.

Bronchitis bercirikan batuk 'produktif' menahun dengan pengeluaran banyak dahak, tanpa sesak napas atau hanya ringan. Dalam kebanyakan kasus (80%) disebabkan infeksi akut saluran pernapasan oleh virus, yang mudah disuprainfeksi oleh bakteri, terutama *Haemophilus influenzae* yang sangat terkenal. Namun, di negara-negara dingin juga terjadi (supra)-infeksi dengan *Str. pneumoniae* (*Pneumococcus*) dan *Branhamella catarrhalis*.

Emfisema paru (*L. pengembangan*) bercirikan dilatasi dan destruksi dari jaringan paru-paru, yang mengakibatkan sesak napas terus-menerus dan menghebat pada waktu mengeluarkan tenaga (*exertion*); penderita sering kali merasa letih dan tidak bergairah. Gelembung paru (*alveoli*) terus mengembang dan rongganya membesar, sehingga dinding-dindingnya yang mengandung pembuluh darah menjadi sangat tipis dan sebagian akhirnya rusak. Dengan demikian permukaan paru yang tersedia bagi penyerapan oksigen berkurang sampai di bawah 30%, sehingga jantung harus bekerja lebih keras untuk memenuhi kebutuhan akan oksigen. Tonus di cabang-cabang batang nadi (*aorta*) bertambah

dan tekanan darah di arteriole paru-paru meningkat. Akhirnya pembebanan ini dapat menimbulkan hipertrofi ventrikel kanan jantung dan terjadilah *cor pulmonale* (jantung membesar).

Penyebab utama emfisema adalah bronchitis kronis dengan batuk bertahun-tahun lamanya, juga asma. Emfisema dapat dianggap sebagai fase terakhir dari asma dan bronchitis, yang tidak dapat disembuhkan lagi (*irreversibel*). Sebetulnya, setiap orang di atas usia 60 tahun kurang lebih menderita emfisema ringan sebagai bagian dari proses menua, tetapi terutama pada penderita bronchitis kronis terjadi keluhan-keluhan tersebut di atas.

* **Merokok.** Faktor utama timbulnya COPD adalah merokok (sigaret). Rangsangan terus-menerus dari asap rokok mengakibatkan hipertrofi dari sel-sel pembentuk mucus di saluran pernapasan yang merupakan ciri patologis yang konsisten dari bronchitis kronis. *Asap rokok* mengandung banyak oksidan, seperti radikal bebas, NO, radikal hidroksil dan H₂O₂. Lekosit perokok membentuk lebih banyak oksidansia seperti superoksida-anion (O₂⁻) dan H₂O₂ dibanding dengan non-smokers. Juga mengandung zat-zat perangsang enzim *elastase*, yang merombak *serat-serat elastin* dalam dinding gelembung paru, sehingga kekenyalannya menurun. Akhirnya terjadi kelainan irreversibel dalam bentuk *fibrosis* dan destruksi dari dinding tersebut di mana terdapat pembuluh darah, sehingga fungsi paru terganggu secara permanen. Kebanyakan pasien bronchitis kronis dan emfisema terdiri dari pria, yang sering kali adalah **perokok berat** (lebih dari 30 batang sehari). Bahkan ada hubungan langsung dengan jumlah sigaret yang dihisap seharinya. Risiko kematian akibat bronchitis pada perokok berat adalah 20 kali lebih besar daripada orang yang tidak merokok.

Merokok adalah penyebab penting dari kanker dan secara langsung atau tidak langsung berkaitan dengan timbulnya 10 jenis tumor dan penyebab 30% dari semua kematian karena kanker. Walaupun pengetahuan mengenai efek buruk dari merokok sudah diketahui, tetapi jumlah perokok

masih tetap besar dan sekitar lebih dari 1,3 milyar perokok terdapat di seluruh dunia. Ref.: Guindon GE et al.; Past, current and future trends in tobacco use. Washington, The International Bank for Reconstruction and Development, 2012.

Asap rokok mengandung a.l. senyawa karbohidrat polisiklis aromatik yang dapat menginduksi enzim metabolisme cytochrom P450 (CYP). Oleh sebab ini farmakokinetik dari berbagai jenis obat dapat dipengaruhi,

misalnya klopazipin dan propranolol (dipercepat).

* **Polusi udara** juga merupakan faktor pada terjadinya COPD. Walaupun hal ini tidak terlalu penting, tetapi nyatanya mortalitas akibat COPD sangat meningkat pada saat timbulnya polusi berat. Di negara-negara Barat situasi ini terutama terjadi pada musim dingin (*smog*) ketika asap dan SO₂ (kendaraan bermotor) terjebak di udara.

Radikal bebas. Lihat juga boks Antioksidansia di Bab 54, Dasar-dasar diet sehat.

Pada banyak proses metabolisme di dalam tubuh terbentuk *radikal bebas (free radicals, FR)*, yaitu *molekul-molekul yang sangat reaktif* karena kehilangan satu elektron. Hal yang juga terjadi ketika granulosit neutrofil meningkatkan metabolisme oksidatifnya, pada saat mana dibebaskan produk oksigen aktif, seperti *hidrogenperoksida, oksigen singlet (O₂), anion-superoksida (O₂⁻), dan radikal-hidroksil (OH)*. FR ini memasuki dan “menari-nari” di dalam sel-sel tubuh sambil „mencuri“ elektron dari molekul lain, yang terpaksa berbuat sama. Reaksi rantai ini berlangsung terus-menerus bila tidak dihentikan oleh antioksidansia dan mampu merusak langsung bagian vital dari sel (DNA) atau secara tak langsung via peroksidasi-lipida dari membran sel.

Antioksidansia. FR ini lazimnya diinaktifkan oleh antioksidansia alamiah kuat yang terdapat dalam tubuh, seperti *vitamin A dan E, katalase, super-oksida-dismutase (SOD) dan glutatiperoksidase (GPx)*. Senyawa-senyawa ini dapat menyerahkan elektron pada FR, misalnya anion-superoksida pertama-tama diubah menjadi H₂O₂ untuk kemudian direduksi menjadi H₂O oleh katalase dan GPx. Radikal bebas juga dapat “dihirup” dari luar melalui udara, sebagai asap rokok, asap pabrik dan gas pembuang mobil (NO₂, SO₂). Paru-paru dilindungi terhadap FR ini oleh antioksidansia alamiah yang terdapat di mucus dan sekret khusus dari gelembung paru. Pada proses antioksidasi ini di paru, khususnya suatu tripeptida *glutathion*, berperan penting.

Nitrogenoksida (NO) telah ditemukan di tahun 1992 sebagai **radikal bebas** dengan sifat **neurotransmitter** dan ternyata berperan penting pada ketahanan umum serta imunomodulasi. Dengan demikian senyawa ini terkait pada banyak proses peradangan. Misalnya NO berperan pada aterosklerosis, hipertensi, ARDS (*adult respiratory distress syndrome*), radang usus kronis, ALS (*amyotrofe laterale sclerosis*), rema dan penyakit auto-imun lain. Gas bermolekul kecil ini mudah melintasi dinding sel dan akibat **elektron bebasnya** bersifat radikal dan instabil dengan masa paruhnya yang singkat sekali (<500 msec). NO bereaksi sangat cepat dengan a.l. oksigen dan superoksida (O₂⁻) dan membentuk metabolit, seperti nitrit (NO₂⁻), nitrat (NO₃⁻) dan peroxynitrit (ONOO). Selanjutnya NO juga mengaktivasi enzim guanilatsiklase.

NO dibebaskan pada reaksi oksidasi dari asam amino arginin di bawah pengaruh *enzim NO-sintetase sebagai berikut:*



Dalam darah NO dengan pesat mengikat pada ion-ferro dari *haem (= bagian nonprotein dari hemoglobin)* atau zat-zat thiol dengan pembentukan **nitrosothiol** yang bersifat lebih stabil (masa paruhnya lebih panjang daripada NO). Senyawa ini dapat mengaktivasi **guanilatsiklase** yang menstimulasi perubahan GTP menjadi “*second messenger*” **cGMP (cyclic guanil-mono-phosphate)**. *cGMP ini* berperan di banyak proses tubuh, a.l. di paru-paru dengan efek relaksasi langsung atas otot polos. Lihat juga Bab 43. Zat-zat Androgen, boks Viagra.

***NO dalam paru.** NO yang berasal dari endotel *berefek vasodilatasi bronchi* sehingga berperan pada regulasi lokal dan umum dari paru-paru. Gas ini merupakan **neurotransmitter** utama dari sistem non-

adrenerg dan non-kolinerg yang menghambat penciutan bronchi berlebihan. NO dibentuk dalam jumlah besar pada sel-sel beradang, oleh karena itu penting pada ketahanan paru terhadap mikroorganismen dan sel-sel tumor, yang dapat dimusnahkannya. Dalam hal ini, **makrofag** berperan sentral, karena berdaya membentuk berlebihan NO setelah aktivasi oleh a.l. sitokin, seperti IFN-gamma, IL-1-beta, atau TNF-alfa. NO dalam konsentrasi tinggi bersifat mematikan sel secara langsung.

Peranan NO pada patologi asma adalah besar, tetapi makna sebenarnya belum begitu jelas karena efeknya dapat bertentangan. Misalnya di dalam paru NO menimbulkan penciutan saluran pernapasan akibat stimulasi peradangan, sedangkan di pihak lain merelaksasi otot polos kecil bronchi dengan efek dilatasi. NO juga dapat meningkatkan permeabilitas dari pembuluh kecil yang terlibat dalam proses peradangan asma serta **berfungsi imunomodulasi**, yang turut bertanggungjawab atas terjadi dan terpeliharanya asma. Caranya ialah dengan mengakibatkan dan memperkuat disbalans (terganggunya keseimbangan) antara **limfo-T-helpercells** (helper-1 dan helper-2). Akhirnya diperkirakan bahwa kadar tinggi NO **menstimulasi obstruksi bronchi dan hiperreaktivitas aspesifik**.

* **stres oksidatif**. Masalah ini penting pada asma parah dan COPD yang dapat meningkatkan resistensi kortikosteroid. Bila timbul terlalu banyak FR, seperti pada perokok, maka jumlah antioksidansia faal tidak mencukupi lagi untuk menginaktifkannya. Epitel paru-paru dengan bulu-bulu getar akan dirusak, sedangkan sel-sel lendir justru bertambah banyak. Produksi lendir bertambah dengan efek peningkatan jumlah *makrofag* yang membentuk *zat-zat chemotactis*. Oleh karena itu *granulosit* „ditarik“ ke paru-paru yang bersama *makrofag* membentuk enzim *peroksidase* dan *elastase* dalam jumlah besar. Pada proses ini terbentuk pula FR yang toksik (merusak) bagi enzim-pelindung *anti-elastase*. Dengan demikian elastase „berkuasa“ dan merombak *serat elastin* di dinding alveoli.

Radikal oksigen toksik tersebut selain pada COPD, juga memegang peranan penting pada patogenesis dari berbagai penyakit, a.l. *aterosklerosis*, *katarak* dan *gagal hati akut* akibat intoksikasi parasetamol.

Antioksidansia. Proses perusakan tersebut oleh FR dapat dihambat dengan jalan memberikan *antioksidansia* tambahan dari luar (*eksogen*), a.l. **vitamin A**, **vitamin E**, **selenium**, **seng** dan **asetilsistein**. Yang terakhir adalah *precursor* dari glutation dan berkhasiat mengurangi produksi FR yang meningkat oleh makrofag alveoler di bawah pengaruh asap sigaret.

Karena daya kerja anti-oksidan tersebut di atas hanya lemah, usaha mencari anti-oksidan yang lebih kuat masih dalam perkembangan (Kirkham and Rahman, 2006)⁴⁷.

Penanganan COPD

Tindakan umum yang dapat diambil untuk menghindari perusakan lebih jauh dari saluran pernapasan dan paru-paru adalah kurang lebih sama dengan langkah-langkah preventif terhadap asma. Yang mutlak adalah **berhenti merokok**, juga menjauhi zat-zat perangsang lainnya.

Pengobatan. Pada terapi COPD, tujuan utama adalah *bronchodilatasi* melalui inhalasi β_2 -**mimetika** atau **antikolinergika** untuk mengurangi obstruksi bronchi. Pada eks-perokok **ipratropium** lebih efektif daripada β_2 -mimetika untuk memperbaiki fungsi paru-paru (Rennard, 1996). Kombinasi kedua jenis obat pada umumnya berefek lebih baik (aditif). **Teofilin** bila perlu dapat ditambahkan

dan sebaiknya sebagai *sediaan-retard* agar pelepasan obat berlangsung secara teratur.

***Exacerbatio** (*serangan*) perlu diobati secara intensif dengan *bronchodilator* (**β_2 -mimetika**, **ipratropium**) bersama kur oral **kortikosteroid** dengan dosis tinggi. Antibiotik baru digunakan bila terdapat gejala infeksi bakterial dan bila kedua obat setelah 48 jam tidak menghasilkan (cukup) efek.

Pada serangan akut dengan bakteri biasanya diberikan antibiotik selama minimal 10 hari agar infeksi tidak kambuh.

Antibiotik terpilih yang sering digunakan adalah **co-amoxiclav**, **kotrimoksazol**, **sefiksim**, **sefradin** atau **sefaklor** yang semuanya berkhasiat bakterisid. **Doksisiklin** bekerja bakteriostatik dan sebaiknya hanya diberikan

bila daya tahan pasien masih baik, yaitu memiliki cukup granulosit dan limfosit.

Bila terdapat komponen asma, penggunaan **kortikosteroida inhalasi (ICS)** sangat bermanfaat untuk mengurangi HRB dan menghadapi peradangan di saluran pernapasan.

Pada permulaan bab ini telah diungkapkan bahwa penggunaan ICS pada COPD tidak memberikan efek terhadap fungsi paru, tetapi timbul pertanyaan apakah fungsi paru merupakan parameter yang cocok untuk mengevaluasi efek pengobatan dengan steroid, karena obat-obat ini juga mampu memperbaiki kualitas hidup, menurunkan jumlah eksaserbasi dan angka kematian. Juga ternyata bahwa masih cukup banyak penderita COPD di obati dengan kortikosteroida inhalasi.²⁸ Di samping itu dewasa ini mulai diterima pengertian efektivitas dari tambahan **antioksidansia** untuk melindungi paru-paru terhadap efek merusak dari radikal bebas.

Peradangan dan stres oksidatif memegang peranan penting pada patogenesis dan progres COPD. Radikal oksigen reaktif yang dihirup melalui asap rokok dan radikal oksigen yang dibentuk endogen oleh sel-sel radang menyebabkan beban yang meningkat pada paru-paru penderita. Sel radang ini, pada COPD terutama makrofag, limfo-T CD8+ dan sel neutrofil membentuk mediator-mediator seperti interleukin-8, TNF-alfa dan LT-B4, yang selanjutnya menarik lagi sel radang dan meningkatkan lebih lanjut produksi radikal oksigen reaktif, lihat selanjutnya boks.

Akibatnya ialah perubahan struktural pada sel-sel paru, seperti kontraksi jaringan otot polos, aktivasi mastcells, bertambahnya permeabilitas epitel alveoli dan pelarutan sel (lysis) yang akhirnya merusak sel secara irreversibel.

Selain itu, stres oksidatif menurunkan daya tahan imunologik di paru, yang meningkatkan risiko akan infeksi dan pemburukan fungsi paru.

Penggunaan kontinu dari **asetilsistein (NAC)** mampu mengurangi kumatnya (*exacerbatio*) penyakit, terutama bila bronchitis diakibatkan oleh merokok. Suatu studi be-

sar-besaran (BRONCUS-studi) telah menemukan a.l. bahwa NAC (600 mg sehari) memberikan efek baik pada penderita COPD parah dengan serangan frekuen dibanding yang tidak menggunakan ICS.^{37,38}

OBAT ASMA DAN COPD

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat asma dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu zat-zat yang menghindari *degranulasi mastcells* (*anti-alerjika*) dan zat-zat yang *meniadakan efek mediator* (bronchodilator, antihistaminika dan kortikosteroida). Penggolongan lengkapnya adalah sebagai berikut:

1. Anti-alerjika adalah zat-zat yang berkhasiat *menstabilisasi mastcells*, sehingga tidak pecah dan mengakibatkan terlepasnya histamin dan mediator peradang lainnya. Yang terkenal adalah *kromoglikat* dan *nedocromil*, tetapi juga antihistaminika (*ketotifen*, *oksatomida*) dan β_2 -*adrenergika* (lemah) memiliki khasiat ini. Obat ini sangat berguna untuk prevensi serangan asma dan rhinitis alergik (*hay fever*).

2. Bronchodilator

Obat-obat ini mengatasi penyempitan bronchi dan dengan demikian juga berfungsi melindungi bronchi.

Pelepasan kejang dan bronchodilatasi dapat dicapai dengan 3 cara, yakni merangsang sistem adrenergik dengan *adrenergika* (simpatikomimetika) atau melalui penghambatan sistem kolinergik dengan *antikolinergika* (antagonis reseptor muskarin), juga dengan teofilin.

2a. Agonis- β_2 -adrenergik (β -mimetika): *salbutamol*, *terbutalin*, *fenoterol*, *prokaterol*, *klenbuterol* (*Spiropent*) dan *indakaterol* (*Onbrez Breezhaler*). Juga *salmeterol* dan *formoterol* (*long-acting*).¹⁹

Obat-obat ini bekerja selektif terhadap reseptor- β_2 adrenergik (*bronchospasmolysis*) dan praktis tidak terhadap reseptor- β_1 (stimulasi jantung). Obat dengan efek terhadap kedua reseptor sebaiknya jangan digunakan lagi berhubung efeknya terhadap jantung, seperti *efedrin*, *isoprenalin* dan *orsiprenalin*. Pengecualian adalah *adrenalin* (reseptor- α dan - β) yang sangat efektif pada keadaan kemelut.

Mekanisme kerjanya adalah melalui stimulasi reseptor β_2 yang banyak terdapat di trachea (batang tenggorok) dan bronchi, yang menyebabkan aktivasi dari *adenilsiklase*. Enzim ini memperkuat perubahan *adenosin trifosfat (ATP)* yang kaya enersi menjadi *cyclic-adenosine-monophosphat (cAMP)* dengan pembebasan enersi yang digunakan untuk proses-proses dalam sel. Meningkatkan kadar cAMP di dalam sel menghasilkan beberapa efek melalui enzim *fosfokinase*, a.l. bronchodilatasi dan penghambatan pelepasan mediator oleh mastcells. Lihat Gambar 40-1: *Sistem cAMP*.

Penggunaannya semula sebagai monoterapi kontinu, yang ternyata secara berangsur meningkatkan HRB dan *akhirnya memperburuk fungsi paru*, karena tidak menanggulangi peradangan dan peningkatan kepekaan bagi alergen pada pasien alergis. Oleh karena itu sejak beberapa tahun hanya digunakan terhadap serangan dan sebagai obat pemeliharaan dalam kombinasi dengan zat anti-radang, yaitu kortikosteroida inhalasi. Kombinasi dengan kortikosteroid adalah juga untuk menghindari timbulnya toleransi (*desensitasi*) pada penggunaan kontinu.

Efek samping dari β_2 -agonis adalah antara lain tremor otot, tachycardia, hipokalemia dan kegelisahan.

Kehamilan dan laktasi. Salbutamol dan terbutalin dapat digunakan oleh wanita hamil, begitu pula fenoterol dan heksoprenalin setelah minggu ke-16. Salbutamol, terbutalin dan salmeterol mencapai air susu ibu. Dari obat lainnya belum terdapat cukup data untuk menilai keamanannya pada binatang percobaan; salmeterol ternyata merugikan janin.

2b. Antikolinergika: *ipratropium (Atrovent), tiotropium (Spiriva) dan deproprolin*. Di dalam sel otot polos terdapat keseimbangan antara sistem adrenergik dan sistem kolinergik. Bila karena sesuatu sebab reseptor β_2 dari sistem adrenergik terhambat, maka sistem kolinergik akan berkuasa dengan akibat bronchokonstriksi. Antikolinergika memblok *reseptor muskarin* dari saraf-saraf kolinergik di otot polos bronchi, hingga aktivitas saraf

adrenergik menjadi dominan dengan efek bronchodilatasi.

Penggunaannya terutama untuk terapi pemeliharaan HRB, tetapi juga berguna untuk meniadakan serangan asma akut (melalui inhalasi dengan efek pesat). *Ipratropium* dan *tiotropium* khusus digunakan sebagai inhalasi, kerjanya lebih panjang daripada salbutamol.

Kedua obat ini terutama digunakan terhadap COPD, tetapi bagi kebanyakan penderita asma obat-obat ini kurang efektif.

Kombinasinya dengan β_2 -mimetika sering kali digunakan karena menghasilkan efek aditif. *Deproprolin (Brontin)* berkhasiat mengurangi HRB tetapi kerja spasmolitiknya ringan, sehingga diperlukan dosis tinggi dengan risiko efek samping yang lebih tinggi pula. Adakalanya senyawa ini masih digunakan untuk anak-anak kecil dengan hipersekresi dahak, yang belum dapat diberikan terapi melalui inhalasi.

Efek samping yang tidak dikehendaki adalah sifatnya yang mengentalkan dahak dan tachycardia, yang tidak jarang mengganggu terapi. Begitupula *efek atropin* lainnya seperti mulut kering, obstipasi, sukar berkemih dan penglihatan kabur akibat gangguan akomodasi. Penggunaannya sebagai inhalasi meringankan efek samping ini.

Sejak beberapa dekade antikolinergika dianggap sebagai bronchodilator of choice untuk pengobatan COPD, tetapi kurang diminati oleh pasien asma disebabkan mulai kerjanya lambat dan efeknya yang kurang baik bagi fungsi paru bila dibandingkan dengan beta-agonis (dihisap). Oleh karena itu beta-agonis long-acting yang dikombinasi dengan glukokortikoid menjadi pengobatan standar bagi pasien asma yang kurang memberikan respons terhadap glukokortikoid saja.

Disamping tiotropium yang bekerja panjang, sejak tahun 2013 telah dipasarkan obat inhalasi yang mengandung parasimpatolitikum **glikopironium (Seebri)** dan **aklidinium (Eklira Genuair)**. Kedua-duanya digunakan sebagai obat pemeliharaan terhadap COPD.

Untuk indikasi yang sama juga tersedia senyawa beta-2-simpatikomimetikum kerja panjang **olodaterol (Striverdi Respimat)** yang

digunakan melalui inhalator dengan dosis 5 mcg sehari.

2c. Derivat ksantin: teofilin, aminofilin

Khasiat bronchorelaksasinya diperkirakan berdasarkan *blokada reseptor adenosin*. Selain itu, teofilin –seperti juga kromoglikat– mencegah meningkatnya hiperreaktivitas dan berdasarkan ini bekerja profilaktik.

Resorpsi dari turunan teofilin sangat bervariasi; yang terbaik adalah teofilin *microfine* (*particle size: 1-5 micron*) dan garam-garamnya aminofilin dan kolinteofilinat.

Penggunaannya secara terus-menerus pada terapi pemeliharaan ternyata efektif mengurangi frekuensi serta hebatnya serangan. Pada keadaan akut (injeksi **aminofilin**) dapat dikombinasi dengan obat asma lainnya, tetapi kombinasi dengan β 2-mimetika hendaknya digunakan dengan hati-hati berhubung kedua jenis obat saling memperkuat efek terhadap jantung. Kombinasinya dengan efedrin (*Asmadex, Asmasolon*) praktis tidak meningkatkan efek bronchodilatasi, sedangkan efeknya terhadap jantung dan efek sentralnya sangat diperkuat. Oleh karena itu, sediaan kombinasi demikian tidak dianjurkan, terutama bagi para manula.

Tablet sustained release (*Euphyllin retard 125-250 mg*) adalah efektif untuk memperoleh kadar darah yang konstan, khususnya pada waktu tidur dan dengan demikian mencegah serangan tengah malam dan *'morning dip'*.

Kehamilan dan laktasi. Teofilin aman bagi wanita hamil. Karena dapat mencapai air susu ibu, sebaiknya ibu menyusui bayinya sebelum minum obat ini.

3. Kortikosteroid: hidrokortison, prednison, deksametason

Kortikosteroid berkhasiat meniadakan efek mediator, seperti peradangan dan gatal-gatal. *Khasiat antiradang* ini berdasarkan blokada enzim *fosfolipase-A2*, sehingga pembentukan mediator peradangan prostaglandin dan leukotrien dari *asam arachidonat* tidak terjadi (Lihat Bab 21, Analgetika antiradang/rema). Lagipula pelepasan asam ini oleh mastcells juga dihalangi. Singkatnya kortikosteroid menghambat mekanisme kegiatan alergen yang melalui IgE dapat menyebabkan de-

granulasi mastcells, juga *meningkatkan kepekaan reseptor- β 2* hingga efek β -mimetika diperkuat.

Penggunaannya terutama bermanfaat pada serangan asma akibat infeksi virus, selain itu juga pada infeksi bakteri terhadap reaksi peradangan. Pada *reaksi alergi lambat (type IV)* juga efektif. Untuk mengurangi hiperreaktivitas bronchi, zat-zat ini dapat diberikan per inhalasi atau peroral. Dalam kasus gawat dan status asthmaticus (kejang bronchi), obat ini diberikan secara i.v. (per infus), kemudian disusul dengan pemberian oral.

Penggunaan oral untuk jangka waktu lama hendaknya dihindari, karena menekan fungsi anak ginjal dan dapat mengakibatkan osteoporosis, maka hanya diberikan untuk satu kur singkat. Pada serangan hebat dan status asthmaticus, obat ini tidak dapat digunakan. Lazimnya pengobatan dimulai dengan dosis tinggi, yang dalam waktu 2 minggu dikurangi sampai nihil. Bila perlu kur singkat demikian dapat diulang lagi. Lihat selanjutnya Bab 46, ACTH dan Kortikosteroida.

Efek samping kortikosteroid pada penggunaan jangka waktu lama terdiri dari osteoporosis (tersebut di atas), retensi cairan, meningkatkan nafsu makan dan berat badan, borok lambung, hipertensi, katarak, diabetes dan gangguan psikis. Frekuensi dari efek samping ini meningkat dengan usia.

Usaha dilakukan untuk mengembangkan senyawa kortikoid dengan efek samping lebih sedikit, misalnya yang dimetabolisasi cepat di saluran pernapasan („soft steroids“).

Hambatan utama dari terapi penderita asma parah dan COPD adalah resistensi kortikosteroid (Barnes and Adcock, 2009)⁴⁵. Asma yang „steroid resistance“ ini disebabkan oleh menurunnya khasiat anti-peradangan dari kortikosteroid.

***Kortikosteroid inhalasi:** beklometason (*Qvar*), triamsinolon, flunisolida (*Aerobid*) dan budesonida (*Pulmicort*). flutikason (*Aerospan, Flovent*), mometason (*Asmanex*) dan siklesonida (*Alvesco*).

Sejak beberapa tahun obat-obat ini telah mendesak β 2-mimetika sebagai *terapi utama*, karena juga dapat mencegah peradangan

lokal di bronchi. Keuntungannya dibandingkan kortikosteroid oral adalah efek lokalnya yang langsung tanpa diserap ke dalam darah. Dengan demikian tidak menimbulkan efek samping sistemik serius (osteoporosis, tukak dan perdarahan lambung, hipertensi, diabetes dan lain-lain) walaupun absorpsi dalam jumlah kecil di paru tidak dapat dihindari.

Efek samping dari kortikosteroid inhalasi terdiri dari efek lokal akibat deposit dari obat ini pada selaput mulut dan tenggorok (suara serak, kandidiasis mulut dan tenggorok, batuk) dan efek sistemik (a.l. penipisan kulit dan fragilitas pembuluh kulit terutama pada lansia, katarak dan glaukoma (pada penggunaan intra-okuler), pneumonia pada penderita COPD, gangguan metabolisme (glukosa, insulin, trigliserida) dan gangguan psikis (eufori dan depresi).

Daya kerja dari triamsinolon dan flunisolida paling rendah, beklometason dan budesonida hampir seimbang, sedangkan flutikason 2 kali lebih kuat dari beklometason.

4. Mukolitik dan ekspektoransia: *asetil-/karbosistein, mesna, bromheksin, guaifenesin, ambroksol, kaliumiodida dan amoniumklorida.*

Semua obat ini mengurangi kekentalan dahak, *mukolitik* dengan merombak mukoprotein dan *ekspektoransia* dengan mengencerkan dahak, sehingga pengeluarannya dipermudah. Obat ini dapat meringankan perasaan sesak napas dan terutama bermanfaat pada serangan asma hebat yang bisa fatal bila sumbatan lendir sedemikian kental tidak dapat dikeluarkan. **Kaliumiodida** sebaiknya jangan digunakan untuk jangka waktu lama berhubung efek sampingnya (udema, urticaria, acne).

Penanganan simtomatik dengan menghirup uap air panas dapat membantu pencairan dahak yang kental sehingga lebih mudah dikeluarkan. Penderita dianjurkan untuk berbatuk guna mengeluarkan dahak. Lihat juga Bab 41, Obat-obat Batuk.

5. Antihistaminika: *ketotifen, oksatomida*

Obat-obat ini memblokir reseptor histamin (H_1 -receptor blockers) dan dengan demikian

mencegah efek bronchokonstriksi. Antihistaminika sangat efektif terhadap sejumlah gejala *rhinitis allergica* (*hay fever*), urticaria, kepekaan terhadap obat-obat (rash), pruritus dan gigitan/sengatan serangga. Tetapi efeknya pada asma umumnya terbatas dan kurang memuaskan, karena antihistaminika tidak mencegah efek bronchokonstriksi dari mediator lain yang dilepaskan mastcells. Banyak antihistaminika juga memiliki efek **antikolinergik** dan **sedatif**, mungkin inilah sebabnya mengapa kini masih agak banyak digunakan pada terapi pemeliharaan. *Ketotifen* dan *oksatomida* berkhasiat menstabilisasi mastcells, oksatomida bahkan bekerja antiserotonin dan antileukotrien. Antihistaminika lain (*cetirizin, azelastin*) pun memiliki khasiat antileukotrien. Lihat juga Bab 51, Antihistaminika.

Antihistaminika generasi pertama (mis. klorfeniramin, prometazin) memiliki khasiat anti-muscarinic dan dapat menembus barrier darah-otak, sehingga mengakibatkan pusing dan gangguan pergerakan (*psikomotor impairment*). Generasi ketiga dari senyawasenyawa ini (mis. loratadin, setirizin, feksofenadin) tidak memiliki efek ini dan praktis tidak menimbulkan perasaan pusing karena tidak menembus barrier darah-otak.

6. Zat-zat antileukotrien (LT)

Pada pasien asma leukotrien turut menimbulkan bronchokonstriksi dan sekresi mukus. Berdasarkan fakta ini para sarjana telah mengembangkan obat-obat „baru“, yaitu antagonis leukotrien yang bekerja spesifik dan efektif pada terapi pemeliharaan terhadap *asma*.

Untuk penanganan *rematik*, para ahli berupaya mensintesis obat-obat yang selain berdaya antiprostaglandin, juga bersifat antileukotrien (lihat juga Bab 21). Daya kerja antileukotrien bisa berdasarkan penghambatan sintesis LT dengan jalan *blokade enzim lipoksigenase* atau berdasarkan *penempatan reseptor LT* dengan *LT C4/D4-blocker*.

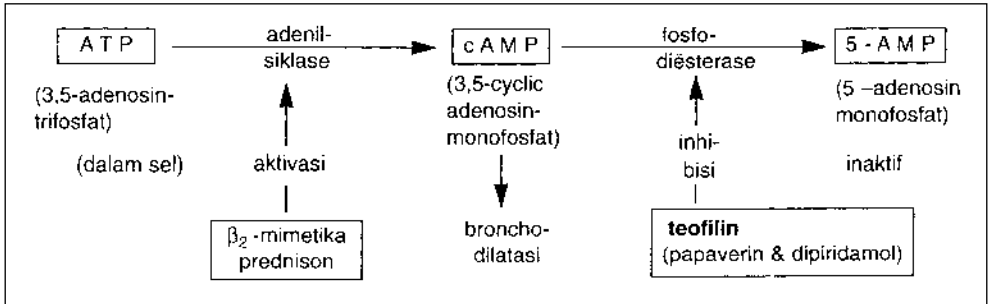
a. Lipoksigenase-blocker, misalnya antihistaminika generasi-2, yang disamping memblokir reseptor- H_2 juga menghambat pembentukan leukotrien dan mediator

radang lainnya (prostaglandin, kinin). Beberapa contohnya adalah *setirizin*, *loratadin*, *azelastin* (*Astelin*) dan *ebastin*. Lihat juga Bab 51, Antihistaminika.

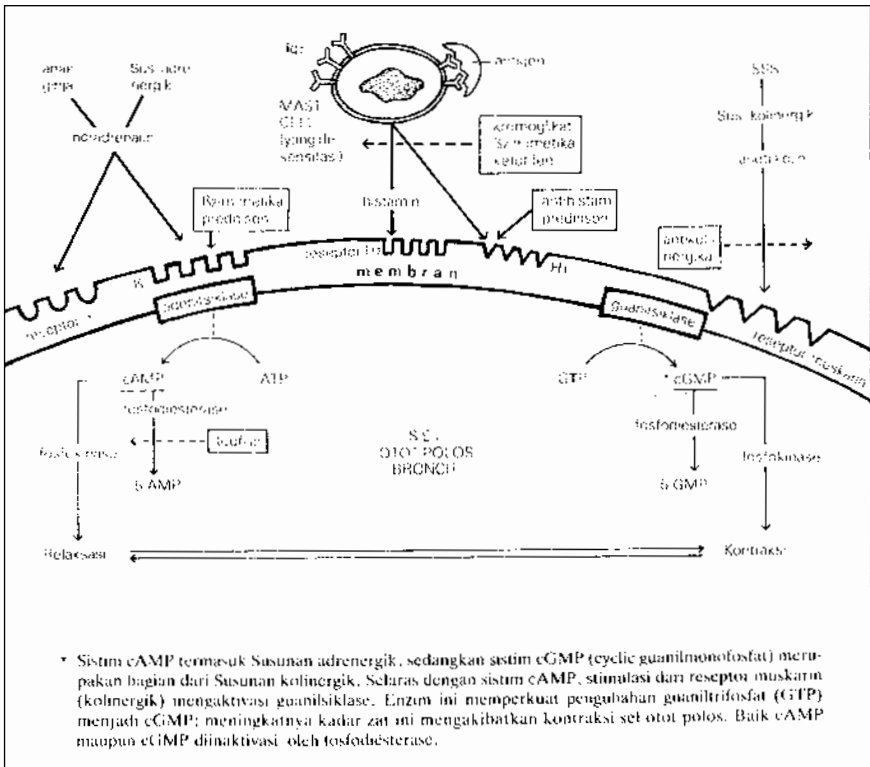
b. **LT-receptorblocker** (*leukotriënreceptorantagonis LTRA*) yang kini tersedia adalah *montelukast*, *zafirlukast* (*Accolate*) dan *pran-*

lukast (*Ultair*). Obat-obat anti-asma dari golongan ini berkhasiat menempati reseptor LTB4 dan/atau LT-cysteinyl (C4, D4 dan E4), lihat Bab 21. Obat2 rema.

Antagonis leukotriën ini mengurangi efek konstiksi bronchi dan inflamasi dari LTD4.



Gambar 40-1: Sistem cAMP dan titik-titik kerja beberapa obat asma



Gambar 40-2: Ringkasan skematis dari berbagai sistem fisiologi yang dapat memengaruhi otot-otot bronchi serta titik kerja obat-obat asma

MONOGRAFI

1. ANTI ALERGIKA

1a. Kromoglikat: *cromolyn sodium, Intal, Lomudal/Lomusol*

Zat sintetik ini merupakan keturunan dari *khellin*, suatu zat dengan kerja broncho-spasmoditis yang terdapat dalam biji saga (*Amni visaga*). Kromoglikat berkhasiat **menstabilisasi membran mastcell**, sehingga menghalangi pelepasan mediator vasoaktif, seperti histamin, serotonin dan leukotrien, pada waktu terjadinya reaksi antigen-antibody.

Penggunaan. Kromoglikat sangat efektif sebagai obat pencegah serangan asma dan bronchitis yang bersifat alergis, conjunctivitis/rhinitis allergica (*hay fever*) dan alergi akibat bahan makanan. Untuk profilaksis yang optimal, obat ini perlu diberikan minimal 4 kali sehari yang efeknya baru nyata sesudah 2-4 minggu. Sering kali dosis bronchodilator dan prednison dengan ini dapat dikurangi. Penggunaannya tidak boleh dihentikan dengan tiba-tiba karena dapat memicu serangan. Pada serangan akut, kromolin tidak efektif karena tidak memblokir reseptor histamin.

Dahulu penggunaannya cukup banyak karena keamanannya yang baik, tetapi akhir-akhir ini menurun drastis karena tersedianya obat inhalasi kortikosteroid yang lebih efektif terutama bagi anak-anak.

Resorpsi. Di dalam usus tidak terjadi resorpsi. Dari suatu dosis inhalasi (serbuk halus), senyawa ini hanya 5-10% mencapai bronchi dan diserap, yang segera diekskresikan lewat urin dan empedu secara utuh. Plasma- $t_{1/2}$ 1,5-2 jam, tetapi efeknya bertahan 6 jam.

Efek samping berupa rangsangan lokal pada selaput lendir tenggorok dan trachea, dengan gejala a.l. perasaan kering, batuk-batuk, kadang-kadang kejang bronchi dan serangan asma selewat. Untuk mencegah hal ini terlebih dahulu, dapat digunakan inhalasi salbutamol. Rangsangan mukosa dapat terjadi pada penggunaan nasal (*Rynacrom, Lomusol*) dan penggunaan pada mata (*Opticrom*).

Wanita hamil dapat menggunakan kromoglikat.

Dosis: inhalasi minimal 4 dd 1 puff (20 mg) sebagai serbuk halus dengan menggunakan alat khusus (*spinhaler*), atau sebagai larutan (*aerosol*). Nasal: 4 dd 10 mg serbuk dan untuk mata 4-6 dd 1-2 tetes dari larutan 2%.

* **Nedocromil** (*Tilade*) adalah senyawa dicarbonic acid, sebagai turunan kromoglikat (1986). Daya kerja dan penggunaannya sama, begitupula efek-efek sampingnya. **Dosis:** tracheal 4 dd 4 mg (garam di-Na).

2. ADRENERGIKA

2a. Adrenalin: *epinefrin, *Lidonest 5%*

Zat adrenergik dengan efek alfa + beta ini adalah bronchodilator terkuat dengan kerja cepat tetapi singkat dan digunakan untuk serangan asma hebat. Sering kali dikombinasi dengan *tranquillizer* peroral untuk mengatasi rasa takut dan cemas yang menyertai serangan. Secara oral, adrenalin tidak aktif. Lihat selanjutnya Bab 31, Adrenergika dan Adrenolitika.

Efek samping berupa efek sentral (gelisah, tremor, nyeri kepala) dan terhadap jantung (palpitasi, aritmia), terutama pada dosis lebih tinggi. Timbul pula *hiperglikemia*, karena efek antidiabetika oral diperlemah.

Dosis: pada serangan asma i.v. 0,3 ml dari larutan 1:1000 yang dapat diulang dua kali setiap 20 menit (tartrat).

2b. Efedrin: **Asmadex, *Asmasolon, *Bronchicum*

Derivat adrenalin ini memiliki efek sentral yang lebih kuat dengan efek bronchodilatasi lebih ringan dan bertahan lebih lama (4 jam). Efedrin dapat diberikan secara oral, maka banyak digunakan sebagai **obat asma** (bebas terbatas, tanpa resep) dalam berbagai sediaan populer, walaupun efek sampingnya dapat membahayakan.

Resorpsi baik dan dalam waktu $\frac{1}{2}$ -1 jam sudah terjadi bronchodilatasi. Di dalam hati sebagian zat dirombak; ekskresinya terutama lewat urin secara utuh. Plasma- $t_{1/2}$ 3-6 jam.

Efek samping. Pada orang yang peka, efedrin dalam dosis rendah sudah dapat menim-

bulkan kesulitan tidur, tremor, gelisah dan gangguan berkemih. Pada overdosis timbul efek berbahaya terhadap SSP dan jantung (*palpitasi*).

Dosis: 3-6 dd 25-50 mg, anak-anak 2-3 mg/kg/hari dalam 4-6 dosis, dalam tetes hidung (anti-mampat) larutan 1%, tidak boleh digunakan untuk jangka waktu lama.

* **Fenilpropranolamin** (*norefedrin*, **Koldex*, *Triaminic*) adalah derivat tanpa gugusan -CH₃ dengan kerja dan penggunaan yang sama, tetapi bertahan lebih lama. Efek sentralnya lebih ringan. Obat ini banyak terdapat dalam sediaan anti-pilek dan anti-selesma, dalam kombinasi dengan analgetika, anti-histaminika dan/atau obat batuk. *Dosis:* 3 dd 25-50 mg (HCl), tetes hidung 1-3%.

2c. Isoprenalin: *Isuprel*, *Aleudrin*

Derivat ini (1949) mempunyai efek β_1 + β_2 -adrenergik dan memiliki daya bronchodilatasi baik, tetapi resorpsinya di usus buruk dan tidak teratur. Resorpsinya dari mulut (*oromukosal*) sebagai tablet atau larutan agak lebih baik serta cepat dan efeknya sudah timbul setelah beberapa menit dan bertahan sampai 1 jam.

Penggunaannya sebagai obat asma sudah terdesak oleh adrenergika dengan khasiat spesifik terhadap reseptor- β_2 (bronchi) dan praktis tanpa efek β_1 (jantung), sehingga jarang menimbulkan efek samping. Turunan berikut juga dianggap obsolet dan sebaiknya jangan digunakan lagi.

* **Orsiprenalin** (*metaproterenol*, *Alupent*, **Silomat comp*) adalah isomer-isoprenalin dengan resorpsi lebih baik, tetapi efeknya dimulai lebih lambat (oral sesudah 15-20 menit) tetapi bertahan lebih lama, sampai 4 jam. Mulai kerjanya setelah 10 menit melalui inhalasi atau injeksi. *Dosis:* 4 dd 20 mg (sulfat), i.m. atau s.c. 0,5 mg yang dapat diulang setelah ½ jam, inhalasi 3-4 dd 2 semprotan.

3. BETA2-MIMETIKA

3a. Salbutamol: *Ventolin*, *Volmax*, *Salbuven*, **Ventide*

Derivat isoprenalin ini merupakan adrenergikum pertama (1968) yang pada do-

sis biasa memiliki daya kerja yang lebih kurang spesifik terhadap reseptor- β_2 . Selain **berdaya bronchodilatasi** baik, salbutamol juga memiliki efek lemah terhadap **stabilisasi mastcell**, maka sangat efektif untuk mencegah maupun meniadakan serangan asma. Dewasa ini obat ini sudah lazim digunakan dalam bentuk aerosol karena efeknya pesat dengan efek samping yang lebih ringan daripada penggunaan per oral. Pada saat inhalasi serbuk halus atau larutan, $\pm 80\%$ dari semprotan (puff) terendap pada langit-langit tenggorok dan $\pm 20\%$ mencapai trachea, tetapi hanya 7-8% dari bagian terhalus (1-5 mikron) tiba di bronchioli dan paru-paru.

Efek samping jarang terjadi dan biasanya berupa nyeri kepala, pusing-pusing, mual, dan tremor tangan. Pada overdosis dapat terjadi stimulasi reseptor β_1 dengan efek kardiovaskuler: tachycardia, palpitasi, aritmia dan hipotensi. Oleh karena itu, sangat penting untuk memberikan instruksi yang cermat agar jangan mengulang inhalasi dalam waktu yang terlalu singkat, karena dapat terjadi *tachyfyilaxis* (efek obat menurun dengan pesat pada penggunaan yang terlalu sering).

Dosis: 3-4 dd 2-4 mg (sulfat), inhalasi 3-4 dd 2 semprotan dari 100 mcg, pada serangan akut 2 puff yang dapat diulang sesudah 15 menit. Pada serangan hebat i.m. atau s.c. 250-500 mcg, yang dapat diulang sesudah 4 jam.

3b. Terbutalin: *Bricasma*, *Bricanyl*

Derivat metil dari orsiprenalin ini (1970) juga berkhasiat β_2 selektif. Per oral mulai kerjanya sesudah 1-2 jam, sedangkan lama kerjanya ± 6 jam. Lebih sering mengakibatkan tachycardia.

Dosis: 2-3 dd 2,5-5 mg (sulfat), inhalasi 3-4 dd 1-2 semprotan dari 250 mcg, maks. 16 puff sehari, s.c. 250 mcg, maks. 4 kali sehari.

* **Fenoterol** (*Berotec*, **Berodual*) adalah derivat terbutalin dengan khasiat dan penggunaan yang sama. Efeknya lebih kuat dan bertahan ± 6 jam, lebih lama daripada salbutamol (± 4 jam). *Dosis:* 3 dd 2,5-5 mg (bromida), suppositoria malam hari 15 mg dan inhalasi 3-4 dd 1-2 semprotan dari 200 mcg. **Berodual* = fenoterol 50 + ipratropium 20 mcg per puff.

3c. Salmeterol: *Serevent*, **Seretide*

Senyawa long-acting ini (1990) kerjanya cepat (setelah 10-20 menit) dan bertahan selama minimal 12 jam. Pada asma bronchial perlu dikombinasi dengan kortikoida inhalasi. Bila perlu dapat diberikan bersamaan obat asma kerja singkat (salbutamol) atau dengan suatu antikolinergikum (ipratropium, tiotropium).

Dosis: pemeliharaan 2 dd 50 mcg, pada COPD parah: 2 dd 100 mcg; anak-anak di atas 4 tahun 2 dd 50 mcg.

* *Seretide* = salmeterol 50 + fluticason 100-250-500 mcg per puff (serbuk inhalasi).

3d. Prokaterol: *Meptin*

Derivat kuinolin ini memiliki daya kerja bronchodilatasi yang sangat kuat dan hanya digunakan secara oral dengan dosis 2 dd 50 mcg.

3e. Teofilin: *1,3 dimetilksantin*, *Quibron-T/SR*, *Theobron*

Alkaloid ini (1908) terdapat bersama *kofein* (= *trimetilksantin*) di daun teh (*Yun. theos* = Allah, *phyllon* = daun) dan memiliki sejumlah khasiat, antara lain berefek **spasmolitis** terhadap otot polos, khususnya otot bronchi, **menstimulasi jantung** (efek inotrop positif) dan mendilatasinya. Teofilin juga **menstimulasi SSP** dan **pernapasan**, serta bekerja **diuretik lemah** dan singkat. Kofein juga memiliki semua khasiat ini walaupun lebih lemah, kecuali efek stimulasi sentralnya yang lebih kuat. Obat ini banyak digunakan sebagai obat prevensi dan terapi serangan asma⁹ sejak tahun 1930, terutama di negara-negara berkembang karena harganya yang murah. Tetapi penggunaannya semakin berkurang karena masalah efek samping dan tersedianya obat-obat yang lebih efektif seperti kortikosteroid inhalasi yang menghindari timbulnya efek samping sistemik.

Efek bronchodilatasi tidak berkorelasi baik dengan dosis, tetapi memperlihatkan hubungan jelas dengan kadar darah (dan kadar di air liur). *Luas terapeutiknya sempit* artinya dosis efektif berdekatan dengan dosis toksik. Untuk efek optimal diperlukan kadar dalam darah dari 10-15 mcg/ml, sedangkan

pada 20 mcg/ml sudah terjadi efek toksik. Oleh karena itu, dianjurkan untuk dosis ditetapkan secara individual berdasarkan kadar dalam darah. Hal ini terutama perlu pada anak-anak di bawah usia 2 tahun dan manula di atas 60 tahun, yang sangat peka terhadap overdosis, juga pada pasien gangguan hati dan ginjal.

Resorpsi di usus buruk dan tidak teratur. Itulah sebabnya mengapa bronchodilator tua ini (1935) dahulu jarang digunakan. Baru pada tahun 1970-an, diketahui bahwa resorpsi dapat menjadi lebih sempurna bila digunakan dalam bentuk serbuk **microfine** (besar partikel 5-10 mikron). Juga pada penggunaan sebagai larutan, yang seperlunya ditambahkan alkohol 20%. Plasma- $t_{1/2}$ 3-7 jam, ekskresi berlangsung sebagai *asam metilurat* lewat urin dan hanya 10% dalam keadaan utuh. Teofilin sebaiknya digunakan sebagai sediaan '*sustained release*' (walaupun hasilnya tidak begitu besar) yang menghasilkan resorpsi konstan dan kadar dalam darah yang lebih teratur.

Efek samping yang terpenting berupa mual dan muntah, baik pada penggunaan oral maupun rektal atau parenteral. Pada overdosis timbul efek sentral (gelisah, sukar tidur, tremor dan konvulsi) serta gangguan pernapasan, juga efek kardiovaskuler, seperti tachycardia, aritmia dan hipotensi. Anak kecil sangat peka terhadap efek samping teofilin.

Dosis: 3-4 dd 125-250 mg microfine (retard).
1 g teofilin 0 aq = 1,1 g teofilin 1 aq = 1,17 g aminofilin 0 aq = 1,23 g aminofilin 1 aq.

* **Aminofilin** (*teofilin-etilendiamin*, *Phyllocontin continus*, *Euphyllin*) adalah garam yang dalam darah membebaskan teofilin. Garam ini bersifat basa dan sangat merangsang selaput lendir, sehingga per oral sering kali mengakibatkan gangguan lambung (mual, muntah), juga pada penggunaan dalam suppositoria dan injeksi intra-muskuler (nyeri!). Pada serangan asma, obat ini digunakan sebagai injeksi i.v. *Dosis*: oral 2-4 dd 175-350 mg dalam bentuk tablet salut (tanpa dikunyah); pada serangan hebat i.v. 240 mg, rektal 2-3 dd 360 mg. Dosis maks. 1,5 g sehari.

4. ANTIKOLINERGIKA.

Lihat juga Bab 32, Kolinergika dan antikolinergika.

4a Ipratropium: *Atrovent*, **Berodual*, **Combi-vent*

Derivat-N-propil dari atropin ini (1974) adalah **antagonis-muskarin** dan **berkhasiat bronchodilatasi**, karena menghindari pembentukan cGMP yang menimbulkan konstriksi. Ipratropin **mengurangi hipersekresi** di bronchi, yaitu „efek mengeringkan“ dari obat antikolinergika, maka sangat efektif pada pasien yang mengeluarkan banyak dahak. Khusus digunakan sebagai inhalasi efeknya dimulai lebih lambat (15 menit) daripada β_2 -mimetika. Efek maksimal dicapai setelah 1-2 jam dan bertahan rata-rata 6 jam. Sangat efektif sebagai obat pencegah dan pemeliharaan, terutama pada bronchitis kronis. Kini zat ini tidak digunakan (lagi) sebagai monoterapi (pemeliharaan), tetapi selalu bersama kortikosteroid-inhalasi. Kombinasinya dengan β_2 -mimetika memperkuat efeknya (adisi).

Resorpsi peroral buruk (seperti semua senyawa amonium kuaterner). Secara tracheal hanya bekerja setempat dan praktis tidak diserap. Keuntungannya ialah zat ini juga dapat digunakan oleh pasien jantung yang tidak tahan terhadap adrenergika.

Efek samping jarang terjadi dan biasanya berupa mulut kering, mual, nyeri kepala dan pusing.

Dosis: inhalasi 3-4 dd 2 semprotan dari 20 mcg (bromida).

***Tiotropium** (*Spiriva*) adalah derivat long-acting (2000) yang juga memiliki rumus amonium kuaterner dan merupakan antagonis muskarin-reseptor kuat yang agak selektif. Banyak digunakan sebagai bronchodilator kerja panjang yang efektif pada terapi pemeliharaan COPD.³⁶

Antagonis muskarin-reseptor banyak digunakan pada berbagai gangguan, khususnya untuk menghambat efek aktivitas parasimpatolitik di saluran cerna dan urin, saluran pernapasan, mata dan jantung. *Dosis*: 1 dd 1

serbuk inhalasi (kapsul 18 mcg tiotropium) dengan menggunakan alat khusus “Handi-Haler” (*Ph Wkbl* 2002;137:871-5)

5. MUKOLITIKA.

5a Asetilsistein: *Fluimucil*

Di samping kerja mukolitiknya juga **ber-efek antioksidan** dengan melindungi jaringan paru terhadap kerusakan (lanjutan) pada COPD. Kerjanya langsung berkat gugus-thiol bebas yang dapat bereaksi dengan gugus elektrofil dari FR reaktif. Berefek antioksidans tak-langsung sebagai precursor dari glutathion (melalui zat antara sistein).

Glutathion (GSH), suatu tripeptida dari tiga asam amino (*glutamin, sistein dan glisin*) merupakan anti-oksidans alamiah esensial, yang, terdapat di semua sel hewan. GSH berperan sentral pada berbagai proses biokimiawi, seperti sintesis dari precursor DNA, prostaglandin dan leukotrien serta inaktivasi dari obat-obat tertentu, a.l. parasetamol. GSH merupakan unsur utama dari *cairan-UW* (*University of Wisconsin*), yang digunakan untuk menyimpan organ-organ donor berkat daya kerjanya dapat melindungi organ tersebut terhadap kerusakan.

Asetilsistein dengan dosis 600 mg sehari setelah 2 bulan dapat mengencerkan sputum, mempermudah pengeluarannya dan meringankan parahnya batuk. Juga berkhasiat mengurangi jumlah kuman di saluran pernapasan.

Resorpsi dari saluran cerna pesat, tetapi BA hanya $\pm 5\%$ akibat FPE yang tinggi. Seperti semua asam amino distribusi dalam tubuh baik dengan mencapai kadar tinggi, a.l. di saluran pernapasan dan sekret bronchi. Dalam hati diubah menjadi asam amino *sistein, sistin* dan *taurin* yang ekskresinya berlangsung melalui urin.

Mekanisme kerja. Sifat melindungi dari asetilsistein didasarkan atas **peningkatan persediaan GSH di samping memperkuat aktivitas antioksidan alamiah lain** (a.l. *dis-mutase*). Asetilsistein juga dapat ‘melahap’ FR dan mengurangi produksi FR oleh makrofag alveoler akibat asap rokok di samping juga mencegah *inaktivasi oksidatif* dari *anti-elastase*,

yang melindungi alveoli terhadap elastase. Karena itu elastase tidak dapat merombak dinding alveoli, sehingga timbulnya dan progresi emfisema dihentikan.

Penggunaan. Berkat kerja antioksidansnya AS yang dikombinasi dengan bronchodilator, pada COPD berkhasiat mengurangi frekuensi exacerbatio dan keluhan (batuk, banyaknya dan viskositas dahak), terutama pada pasien di atas 50 tahun. Di samping itu dahak kental dicairkan dan produksinya dikurangi. Bermanfaat pula bagi penderita *cystic fibrosis*, suatu penyakit keturunan yang menyebabkan kelenjar-kelenjar tertentu memproduksi sekret abnormal yang liat, kental atau padat dan yang gejala-gejalanya terutama memengaruhi saluran cerna dan paru-paru.

Asetsilsistein juga merupakan **zat penawar (antidotum)** terhadap **keracunan parasetamol** berdasarkan peningkatan persediaan *glutathion*. Senyawa ini mengikat metabolit toksik dari parasetamol dan dengan demikian dapat menghindari *necrosis hati* bila diberikan dalam waktu 10 jam (peroral atau i.v.) setelah terjadinya intoksikasi parasetamol.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah mual dan muntah, maka penderita tukak lambung perlu waspada. Sebagai obat inhalasi dapat menimbulkan kejang-kejang bronchi pada penderita asma. Pada dosis tinggi (seperti pada intoksikasi parasetamol) dapat timbul reaksi anafilaktik dengan rash, gatal, udem, hipotensi dan bronchospasme.

Wanita hamil dan selama laktasi boleh menggunakan obat ini.

Dosis: oral 3-6 dd 200 mg atau 1-2 dd 600 mg granulat, anak-anak 2-7 tahun 2 dd 200 mg, di bawah 2 thn 2 dd 100 mg. Sebagai antidotum keracunan parasetamol, oral 140 mg/kg berat badan dari larutan 5%, disusul dengan 70 mg/kg setiap 4 jam. Lihat juga Bab 41, Obat-obat Batuk.

***Karbosistein** (*Broncholit, Rhinathiol*) adalah derivat (1969) dengan sifat dan penggunaan sama. Juga dapat memutuskan „jembatan“ sulfur dari mukopolisakarida di selaput lendir lambung, sehingga mucus menjadi lebih cair. *Dosis* 2-3 dd 1 g.

6. ANTIHISTAMINIKA.

Lihat juga Bab 51.

6a. Ketotifen: *Zaditen*

Turunan pizotifen dengan =O pada cincin tujuh ini (1980) selain memblokir reseptor histamin, juga **menstabilisasi mastcells**. Zat ini sama efektifnya dengan kromoglikat pada profilaksis asma yang bersifat alergi. Efeknya baru nyata sesudah 6 minggu. Peroral, efek antikejangnya ringan, oleh karena itu tidak berguna pada serangan asma akut. Telah dibuktikan bahwa penggunaan antihistaminika dalam bentuk inhalasi dapat menghasilkan bronchodilatasi baik. Dengan digunakannya obat ini dosis adrenergika dan prednison yang diberikan bersamaan dapat dikurangi.

Resorpsi dari usus cepat dan baik (lebih dari 90%), tetapi FPE besar (70%) sehingga BA hanya $\pm 27\%$. Zat ini terikat pada protein untuk 80%, plasma- $t_{1/2}$ panjang ialah 8 jam. Ekskresi melalui urin sebagai *glukuronida*.

Efek samping berupa rasa kantuk, kadangkala mulut kering dan perasaan pusing yang hanya selewat. Zat ini dapat memperkuat efek sedatif dari alkohol. Kombinasi dengan antidiabetika oral tidak dianjurkan, karena dapat mengurangi jumlah trombosit darah.

Dosis: malam hari 1 mg selama 1 minggu, lalu 2 dd 1-2 mg (fumarat).

6b. Oksatomida: *Tinset*

Derivat piperazin ini (1982) berkhasiat **memblokir reseptor histamin, serotonin dan leukotrien** di otot, juga **menstabilisasi mastcells**. Dianjurkan sebagai obat pemeliharaan dan pencegahan pada asma alergik, *rhinitis alergik (hay fever)* dan *urticaria kronis* (berkat efek antiserotonin). Tidak berguna pada serangan akut.

Resorpsi dari usus cepat, PP 90% dan metabolisme dalam hati berlangsung cepat. Ekskresi berlangsung lewat urin.

Efek samping berupa rasa kantuk (selewat) dan bertambahnya nafsu makan yang berkaitan dengan sifat antiserotonin. Kombinasi dengan alkohol dan zat-zat penekan SSP lainnya memperkuat efeknya.

Dosis: 2 dd 30-60 mg sesudah makan.

7. ANTAGONIS LEUKOTRIËN

7a. Zafirlukast: *Accolate*

Zat antileukotriën ini (1996) melindungi terhadap bronchokonstriksi dan peradangan yang dipicu oleh berbagai stimuli, seperti mengeluarkan tenaga, hawa dingin, berbagai alergen dan PAF. Khasiat ini berdasarkan pengikatan pada reseptor leukotriën tertentu, sehingga daya kerja leukotriën LTC₄, LTD₄ dan LTE₄ dihindari. Digunakan untuk pengobatan asma bila ICS dan β₂-mimetika tidak atau kurang efektif.

Resorpsi dari usus dikurangi oleh makanan dengan 40%, oleh karena itu harus diminum pada perut kosong. PPP 99% dan masa paruh 10 jam. Dalam hati dirombak dengan drastis dan metabolitnya dikeluarkan dengan feses (90%) dan urin (10%). Keluhan asma berkurang sesudah beberapa hari sampai satu minggu.

Efek samping utama adalah gangguan lambung-usus (ringan), nyeri kepala dan reaksi alergi kulit. Obat ini masuk ke ASI.

Dosis: permulaan 2 dd 20 mg a.c., berangsur-angsur dinaikkan sampai 2 dd 40 mg, anak-anak 7-12 thn 2 dd 10 mg a.c.

7b. Montelukast: *Singulair*

LT-reseptorblocker selektif dengan efek bronchodilatasi ini (1997) memberikan efek dalam waktu 2 jam. Berkhasiat menghambat reaksi alergik, baik yang dini maupun yang lambat, juga menurunkan jumlah eosinofil dalam darah (seperti kortikoid). Digunakan sebagai terapi kombinasi dengan obat asma lainnya, juga untuk prevensi serangan asma setelah kegiatan yang melelahkan. Untuk menanggulangi serangan akut tidak efektif.

Resorpsi cepat dengan BA 73% yang tidak dipengaruhi oleh makanan, t_{1/2} ± 4 jam, ekskresi terutama dengan feses. Obat ini masuk ke dalam air susu ibu.

Efek samping yang tersering adalah gangguan saluran cerna dan sakit kepala, juga gejala flu, pusing, mulut kering dan *rash* (kulit).

Dosis pemeliharaan: di atas 15 tahun 1 tablet kunyah (10 mg) sebelum tidur dengan perut kosong. Anak-anak 6-14 thn 5 mg.

8. KORTIKOSTEROIDA

8a. Hidrokortison, predniso(lo)n, deksametason, triamsinolon.

Obat-obat ini hanya diberikan *peroral* pada asma parah yang tidak dapat dikendalikan dengan obat asma lainnya. Untuk menghindari supresi anak-ginjal, biasanya obat diberikan sebagai suatu kur singkat dari 2 dan maksimal 3 minggu. Pada *status asthmaticus*, hidrokortison atau prednisolon digunakan sebagai injeksi i.v. dengan dosis tinggi. Ternyata bahwa obat ini memperkuat efek adrenergika dan teofilin, juga mengurangi sekresi dahak.

Efek samping yang terpenting adalah *gejala Cushing* (osteoporosis, moonface, hipertrichosis, impotensi) serta penekanan fungsi anakginjal.

Kehamilan: predni(sol)on tidak memengaruhi janin pada dosis rendah (5-20 mg sehari).

Dosis: prednisolon untuk kur singkat 25-40 mg sesudah makan pagi yang setiap dua hari dikurangi dengan 5 mg sampai kur selesai dalam waktu 2-3 minggu. Untuk pemeliharaan 5-10 mg prednisolon setiap 48 jam, deksametason/betametason setiap hari 0,5 mg. Kemudian terapi dilanjutkan dengan suatu ICS. Bila kambuh lagi biasanya serangan asma hebat atau terjadi infeksi, perlu dijalani kur kembali.

Lihat selanjutnya Bab 46, ACTH dan Kortikosteroida.

* Kortikosteroid inhalasi (ICS)

Pada COPD kortikosteroid inhalasi kini digunakan sebagai obat yang setaraf dengan zat bronchodilator, bahkan lebih penting untuk memperlambat memburuknya penyakit. Penggunaannya *secara tracheal* (melalui tenggorok) sebagai semprotan aerosol dan juga *secara nasal* (melalui hidung) untuk profilaksis dan terapi rhinitis alergik. Kombinasi dari steroid dengan β₂-mimetika long-acting yang banyak digunakan adalah budesonida+salmeterol (**Seretide*) dan flutikason+formoterol (**Symbicort*).

Efek samping dari penggunaan kortikosteroid inhalasi berupa penurunan ketahanan lokal dari mukosa terhadap infeksi fungi dengan akibat timbulnya infeksi ragi *Candida*

albicans (*candidiasis*) di mulut (5% penderita) dan suara parau akibat iritasi tenggorok dan pita suara. Risiko infeksi ini dapat dihindari bila berkumur dengan air tiap kali setelah menyempatkan obat inhalasi. Pada inhalasi nasal juga dapat terjadi *candidiasis*, di samping bersin, perdarahan dan atrofia mukosa hidung.

Kehamilan dan laktasi. Belum ada cukup data untuk menilai keamanannya bagi janin pada penggunaan *secara tracheal* (*inhalasi*); beklometason dan flutikason bersifat teratogen pada binatang percobaan. Tidak diketahui apakah zat-zat ini dapat mencapai air susu ibu.

8b. Beklometason (dipropionat): *Becotide, Beconase, *Ventide*

Derivat betametason ini (1967), yang atom fluornya digantikan oleh klor, mempunyai daya larut buruk dan hanya sedikit diresorpsi oleh mukosa bronchi. Obat ini dengan cepat diinaktivasi melalui esterase. Karena sebagian besar dari suatu inhalasi (80%) terendap di mulut dan tenggorok, risiko resorpsi meningkat pada dosis tinggi dan bagi beklometason pada dosis di atas 1000 mcg sehari. Glukokortikoid ini dapat digunakan secara lokal dalam bentuk aerosol (*Nebuhaler*), serbuk inhalasi (*turbuhaler*) atau cairan inhalasi. Dengan cara pemberian ini, efek samping sistemik dari penggunaan oral dapat dihindari.

Dosis: tracheal 3-4 dd 2 puff dari 50 mcg (dipropionat), intranasal 2-4 dd 1 puff di setiap lubang hidung (*Beconase*).

8c. Budesonida: *Pulmicort, Rhinocort, *Symbicort, Obucort swinghaler*

Derivat tanpa atom halogen ini (1980) memiliki efek lokal yang dua kali lebih kuat daripada beklometason, karena tidak diinaktivasi di paru-paru (dan di kulit). Dari dosis inhalasi 10-30% mengendap di paru-paru. Efeknya baru nyata setelah 10 hari dan mencapai puncaknya setelah beberapa minggu. Obat yang diberikan per oral diserap dan dengan pesat dirombak untuk 90% dalam hati (FPE besar). Untuk menghindari infeksi *Candida* juga perlu berkumur setiap kali setelah inhalasi.

Dosis: tracheal 2 dd 2 puff dari 200 mcg, intranasal 2 dd 1 puff (*Rhinocort*). Salep/krem 0,25 mg/g.

* *Symbicort:* budesonida 100/200 + formoterol 6/6 microgram per inhalasi

8d. Flutikason: *Flixonase, Flixotide, Cutivate, *Seretide*

Derivat difluor (dalam inti steroida) ini dengan rantai samping -CO-S-CH₂F pada C17 (1990), pada penggunaan tracheal tidak diinaktivkan dalam paru-paru. Efeknya menjadi nyata setelah 1 minggu, daya kerjanya bertahan lebih panjang dari kedua obat lainnya (plasma- $t_{1/2}$ 3 jam). Dosis yang diminum hanya untuk sebagian kecil diserap, kemudian dirombak dalam hati menjadi metabolit inaktif.

Efek samping. Pada dosis tinggi (di atas 500 mcg/hari) ternyata menimbulkan efek sistemik: a.l. anak-anak dihambat pertumbuhannya. Penyebabnya mungkin karena bersifat sangat lipofil dengan volume pembagian lebih besar dan ikatan reseptornya yang lebih erat daripada obat lain. (*Todd G et al. Lancet 1996;348:27-9; Editorial. Lancet 1996; 348:765*)

Dosis: pemeliharaan asma 2 dd 100-500 mcg (propionat), maksimal 2 mg sehari, anak-anak 4-16 tahun 2 dd 50-100 mcg. Untuk kulit: krem 0,05% (*Cutivate*).

* *Seretide:* flutikason 100/250/500+salmeterol 50/50/50 microgram per inhalasi.

8e. Flunisolida: *Syntaris*

Pada penggunaan inhalasi intranasal, derivat fluor ini (1978) diresorpsi 50%, tetapi FPE besar dan cepat diinaktivasi oleh hati. Plasma- $t_{1/2}$ 105 menit.

Dosis: pada rhinitis alergik intranasal 2-3 dd 25-50 mcg.

9. PENGOBATAN IMUNOMODULATOR

a. Terapi immunosupresif

Ternyata kurang efektif pada asma (metotretsat, siklosporin A) dan memiliki lebih banyak efek samping daripada kortikosteroid oral.

b. Terapi Anti-IgE

Suatu antibodi monoklonal *omalizumab* (*Xolair*, *Avila*, 2007) dapat memblokir pengikatan IgE pada reseptor IgE di mastcel, menghindari aktivasinya oleh alergen dan menghindari peradangan kronis. Juga menurunkan jumlah IgE dalam sirkulasi. Hanya digunakan pada penderita asma yang sangat parah berhubung biayanya yang sangat mahal.

Digunakan sebagai injeksi subkutan tiap 2-4 minggu dengan dosis yang tergantung dari titer IgE yang bersirkulasi.

Efek samping utamanya reaksi anafilaktik yang jarang timbul (Cox et al., 2007)⁴⁶

DAFTAR PUSTAKA

- 17b. Salvi SS et al. The anti-inflammatory effects of leukotrienemodifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001; 119:1533-46.
- 17c. Dekhuijzen PNR. De plaats van de leukotriene-receptor antagonist. *Ph Wkbl* 2002; 137: 389.
22. Schayck CP van en Dekhuijzen PNR. Inhalatiocorticosteroiden bij COPD: mogelijk minder sterfte. *NTvG* 2003; 147:1896-9.
23. Vestbo J. et al. Longterm effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1999; 353: 1819-23.
24. Pauwels RA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-53.
25. Burge PS et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD. *BMJ* 2000; 320:1297-303.
26. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in COPD. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-9.
27. Smit HA, Beaumont M. De morbiditeit van asma en COPD in Nederland. Bilthoven: RIVM; 2000.
28. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-504.
29. Schayck CP van. De herziene standaard over COPD van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de eerste internationale WHO-standaard: verschillen en overeenkomsten. *NTvG* 2002; 146:353-6.
30. Kerrebijn KF. Consensus astma bij kinderen. *NTvG* 1993; 137:1239-46.
31. Hofhuis W et al. Nadelige effecten van passieve roken op het (ongeboren) kind. *NTvG* 2002; 146:356-9.
32. Gdalevich M et al. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.
33. Schayck CP van et al. Inhalatiocorticosteroiden bij COPD: mogelijk minder sterfte. *NTvG* 2003; 147: 1896-99.
34. Hacken NHT ten et al. Effectiviteit van combinatiebehandeling met corticosteroiden en beta2-agonisten bij volwassenen met astma. *NTvG* 2006; 150: 892-97
35. Lammers JWJ. COPD, nieuwe inzichten. *NTvG* 2006; 150:1218-21
36. Schuurbijs OCJ et al. Tiotropium, een langwerkende bronchusverwijderaar voor de behandeling van COPD. *NTvG* 2006; 150:1227-32.
37. Decramer M. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in COPD (Bronchitis randomized on NAC cost utility study, BRONCUS). *Lancet* 2005; 365:1552-60.
38. Dekhuijzen PNR. Acetylcysteine in de behandeling van ernstige COPD. *NTvG* 2005;150: 1222-26.
39. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Immunolog Rev*, 2008b, 8::183-192.
40. Wenzel SF, Busse WW. Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin Immunol*, 2007, 119:14-21
41. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2009, 33:1165-1185.
42. Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. *Curr Drug Deliv*, 2009, 6:38-49.
43. Virchow JC et al., Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med*, 2008, 102:10-19.
44. O'Byrne PM et al, Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthmals. *Chest* 2006, 129:1478-1485.
45. Barnes PJ, et al., Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*, 2009, 342:1905-1917.
46. Cox L., et al., Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120: 1373-1377. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther*, 2006, 111 476-494.

OBAT-OBAT BATUK

“Love and a cough cannot be hidden” (pepatah lama, sumber tidak diketahui)

FISIOLOGI BATUK

Batuk adalah suatu refleks fisiologi protektif yang bermanfaat untuk mengeluarkan dan membersihkan saluran pernapasan dari dahak, debu, zat-zat perangsang asing yang dihirup, partikel-partikel asing dan unsur-unsur infeksi. Orang sehat hampir sama sekali tidak batuk berkat *mekanisme pembersihan* dari bulu getar di dinding bronchi, yang berfungsi menggerakkan dahak keluar dari paru-paru menuju batang tenggorok. *Cilia* ini bantu menghindarkan masuknya zat-zat asing ke saluran pernapasan.

Etiologi

Pada banyak *gangguan saluran* pernapasan, batuk merupakan gejala penting yang ditimbulkan oleh terpicunya **refleks batuk**. Misalnya pada *alergi* (asma), sebab-sebab mekanik (asap rokok, debu) tumor paru, perubahan *suhu* yang mendadak dan *rangsangan kimiawi* (gas, bau). Sering kali juga disebabkan oleh *peradangan* akibat infeksi virus seperti virus selesma (*common cold*), influenza, *bronchitis* dan *pharyngitis*. Virus-virus ini dapat merusak mukosa saluran pernapasan, sehingga menciptakan “pintu masuk” untuk infeksi sekunder oleh kuman, misalnya *Pneumococci* dan *Haemophilus*. Batuk dapat mengakibatkan menjalarnya infeksi dari suatu bagian paru ke yang lain dan juga merupakan beban tambahan bagi pasien penyakit jantung.

Penyebab batuk lainnya adalah *peradangan* dari jaringan paru (*pneumonia*), tumor dan

juga akibat efek samping beberapa obat (*penghambat ACE*).

Pada 5-20% pasien, pengguna ACE (*Angiotensin-converting enzyme*) inhibitors terhadap hipertensi dapat timbul batuk kering yang menjemukan dan disebabkan oleh akumulasi di paru dari senyawa-senyawa bradikinin, zat P dan/atau prostaglandin. Untuk menghindari gejala ini dosis penghambat ACE dikurangi atau beralih ke obat-obat dari kelompok ARB (Angiotensin Receptor Blocker). Bila penggunaan obat penghambat ACE dihentikan, gejala batuk kering ini biasanya juga akan hilang dalam waktu 4 hari.

Batuk juga merupakan gejala terpenting pada penyakit kanker paru. Penyakit tuberkulosa di lain pihak, tidak selalu harus disertai batuk, walaupun gejala ini sangat penting. Selanjutnya batuk adalah gejala lazim pada penyakit tifus dan *dekompensasi jantung*, terutama manula, begitu pula pada asma dan keadaan psikis (kebiasaan atau “*tic*”). Akhirnya batuk yang tidak sembuh-sembuh dan “batuk darah” terutama pada anak-anak dapat pula disebabkan oleh *penyakit cacing*, misalnya oleh cacing gelang.

Di samping gangguan-gangguan tersebut, batuk bisa juga dipicu *oleh stimulasi reseptor-reseptor* yang terdapat di mukosa dari seluruh saluran pernapasan, (termasuk tenggorok), juga dalam lambung. Bila reseptor ini yang peka bagi zat-zat perangsang distimulasi, timbullah **refleks batuk**. Saraf-saraf tertentu menyalurkan isyarat-isyarat ke pusat batuk di sumsum lanjutan (*medulla oblongata*), yang kemudian mengkoordinasi serangkaian proses yang menjerus ke respons batuk.

Batuk yang berlarut-larut merupakan beban serius bagi banyak penderita dan me-

nimbulkan berbagai keluhan lain seperti sukar tidur, kelelahan dan inkontinensi urin.

* **Selesma** (*common cold*) yang umumnya disebut **flu** adalah infeksi akut oleh suatu *rhinovirus* yang terdapat dalam jumlah besar di udara. Gejalanya timbul setelah suatu periode inkubasi singkat (1-3 hari) dan berupa batuk-pilek, bersin dan sakit tenggorok yang sembuh dengan sendirinya bila tidak ada komplikasi lain dan sering kali tanpa demam. Penyebabnya adalah peradangan pada saluran pernapasan bagian atas, seperti hidung, tenggorok, *larynx* (pangkal tenggorok) dan bronchi. Pada musim hujan, keluhan yang banyak sekali timbul adalah flu, batuk dan infeksi saluran pernapasan.

Dahak bronchi

Dahak bronchi terdiri dari larutan suatu persenyawaan rumit *mukopolisakarida* dan *glikoprotein*, yang saling terikat melalui jembatan sulfur. Kekentalan dan keliatannya tergantung dari jumlah air dan jembatan-SH (*sulfhidril*) tersebut. Dalam keadaan normal saluran pernapasan membentuk sekitar 100 ml sekret seharinya, yang untuk sebagian besar ditelan. Pada keadaan sakit, seperti pada pasien asma dan bronchitis, produksi dahak bertambah, begitu pula kekentalannya meningkat hingga sukar dikeluarkan (lihat Bab 40, Obat asma dan COPD). Sering kali keadaan ini dipersulit lagi oleh terganggunya fungsi bulu getar.

Jenis batuk

Dapat dibedakan 2 jenis batuk, yaitu *batuk produktif* (*dengan dahak*) dan *batuk non-produktif* (*kering*).

1. Batuk produktif merupakan suatu mekanisme perlindungan dengan fungsi mengeluarkan zat-zat asing (kuman, debu, dan sebagainya) dan dahak dari batang tenggorok seperti diuraikan di atas. Batuk ini pada hakikatnya tidak boleh „ditekan“ oleh obat pereda. Tetapi dalam praktik sering kali batuk yang hebat mengganggu tidur dan meletihkan pasien ataupun berbahaya, misalnya setelah pembedahan. Untuk me-

ringankan dan mengurangi frekuensi batuk umumnya dilakukan *terapi simptomatis* dengan obat-obat batuk (*antitussiva*), yaitu zat pelunak, ekspektoransia, mukolitik dan pereda batuk.

2. Batuk non-produktif bersifat „kering“ tanpa adanya dahak, misalnya pada batuk rejan (*pertussis, kinkhoest*), atau juga karena pengeluarannya memang tidak mungkin, seperti pada tumor. Batuk menggelitik ini tidak ada manfaatnya, menjengkelkan dan sering kali mengganggu tidur. Bila tidak diobati, batuk demikian akan berulang terus karena pengeluaran udara yang cepat pada waktu batuk akan kembali merangsang mukosa tenggorok dan farynx.

Obat-obat batuk

Antitussiva (*L. tussis* = batuk) digunakan untuk pengobatan batuk sebagai gejala dan dapat dibagi dalam sejumlah kelompok dengan mekanisme kerja yang sangat beranekaragam, yaitu:

- a. **zat pelunak batuk** (*emolliensia, L. mollis* = lunak), yang memperlunak rangsangan batuk, melumas tenggorok agar tidak kering dan *melunakkan mukosa yang teriritasi*. Untuk tujuan ini banyak digunakan *sirop* (*Thymi* dan *Altheae*), *zat-zat lendir* (*Infus Carrageen*) dan gula-gula seperti *drop* (*akar manis, succus liquiritiae*), permen, pastilles hisap (memperbanyak sekresi ludah), dan sebagainya.
- b. **ekspektoransia** (*L. ex* = keluar; *pectus* = dada): *minyak terbang, guaiakol, Radix Ipeca* (dalam tablet/pulvis Doveri) dan *amoniumklorida* (dalam Obat Batuk Hitam). Zat-zat ini memperbanyak produksi dahak (encer) dan dengan demikian mengurangi kekentalannya, sehingga *mempermudah pengeluarannya* melalui batuk. Mekanisme kerjanya adalah merangsang reseptor-reseptor di mukosa lambung yang kemudian meningkatkan kegiatan kelenjar sekresi dari saluran lambung-usus dan sebagai refleks memperbanyak sekresi dari kelenjar yang berada di saluran pernapasan. Diperkirakan bahwa kegiatan ekspektoransia

juga dapat dipicu dengan meminum banyak air.

- c. **mukolitik:** *asetilsistein, mesna, bromheksin* dan *ambroksol*. Zat-zat ini berefek merombak dan melarutkan dahak (*L. mucus* = lendir, *lysis* = melarutkan) sehingga viskositasnya dikurangi dan pengeluarannya dipermudah. Lendir memiliki gugus sulfhidril (-SH) yang saling mengikat makromolekulnya. *Senyawa-sistein* dan *mesna* efektif membuka jembatan disulfida ini. *Bromheksin* dan *ambroksol* bekerja dengan memutuskan „serat-serat“ (rantai panjang) dari mukopolisakarida.
- Mukolitik digunakan dengan efektif pada batuk dengan dahak yang kental sekali, seperti pada *bronchitis, emfisema* dan *mucoviscidosis (= cystic fibrosis)*. Tetapi pada umumnya zat-zat ini tidak berguna bila gerakan bulu getar terganggu seperti pada perokok atau akibat infeksi.
- d. **zat pereda:** *kodein, noskapin, dekstrometorfan* dan *pentoksiverin (Tuclase)*. Obat-obat dengan kerja sentral ini ampuh sekali pada batuk kering yang menggelitik.
- e. **antihistaminika:** *prometazin, oksomemazin, difenhidramin* dan *d-klorfeniramin*. Obat-obat ini sering kali juga efektif berdasarkan efek sedatifnya dan juga dapat menekan perasaan menggelitik di tenggorok. Antihistaminika banyak digunakan terkombinasi dengan obat-obat batuk lain dalam bentuk sirup OTC. Lihat selanjutnya Bab 51, Antihistaminika.
- f. **anestetika lokal:** *pentoksiverin*. Obat ini menghambat penerusan rangsangan batuk ke pusat batuk.

Efektivitas dari *emolliensia, ekspektoransia* dan *mukolitik* untuk meringankan batuk menurut sejumlah peneliti masih diragukan, karena belum pernah dibuktikan secara objektif ilmiah. Efek baik yang sering kali dihasilkan oleh obat-obat ini terutama berdasarkan perasaan subjektif dan diperkirakan berkat **efek plasebo** yang terkenal besar pengaruhnya pada terapi batuk.

Penggolongan lain dari antitusiva dapat dilakukan sesuai titik-kerjanya, yaitu **dalam**

otak (**SSP**) atau **di luar SSP**, yakni *zat-zat sentral* dan *zat-zat perifer*.

1. **Zat-zat sentral.** Kebanyakan antitusiva bekerja sentral dengan menekan pusat batuk di sumsum lanjutan dan mungkin juga bekerja terhadap pusat saraf lebih tinggi (di otak) dengan efek menenangkan. Dengan demikian zat-zat ini dapat menaikkan ambang bagi impuls batuk.

Lalu juga dapat dibedakan antara zat-zat yang dapat menimbulkan adiksi (ketagihan) dan zat-zat yang bersifat non-adiktif.

a. **zat adiktif:** *candu (Pulvis Opii, Pulvis Doveri), kodein*. Zat-zat ini termasuk dalam kelompok obat yang disebut **“opioid”**, yaitu obat-obat yang memiliki (sebagian) sifat farmakologi dari *candu (opium)* atau morfin. Karena adanya risiko ketagihan yang agak besar, *candu* kini tidak digunakan lagi. *Kodein* hanya dalam dosis tinggi dan bila digunakan untuk jangka waktu lama merupakan risiko adiksi.

b. **zat non-adiktif:** *noskapin, dekstrometorfan, pentoksiverin*. Antihistaminika dianggap termasuk juga dalam kelompok ini, misalnya *prometazin* dan *difenhidramin*. Obat-obat ini tidak termasuk dalam Daftar Narkotika, bahkan dijual bebas tanpa resep.

2. **Zat-zat perifer.** Obat-obat ini bekerja di luar SSP (di *periferi*) dan dapat dibagi pula dalam beberapa kelompok yang sudah diuraikan di atas, yaitu *emolliensia, ekspektoransia, mukolitik, anestetika lokal* dan *zat-zat pereda*.

Penanganan batuk

Tindakan penting adalah terutama *berhenti merokok* untuk menghindari perangsangan lebih lanjut pada saluran pernapasan. Di samping itu dapat dilakukan **inhalasi uap air** (mendidih) yang dihirup untuk memperbanyak sekret yang diproduksi di tenggorok. Metode ini efektif dan murah, terutama pada batuk „dalam“, artinya bila rangsangan batuk timbulnya dari pangkal tenggorok.

Sering kali **minum banyak air** juga dapat menghasilkan efek yang sama.

Untuk meningkatkan efek inhalasi uap sering kali dibutuhkan *minyak atsiri* atau *mentol* pada air mendidih, agar uapnya turut dihirup yang menimbulkan vasodilatasi serta perasaan lega di saluran pernapasan.

Pengobatan³. Farmakoterapi batuk pertamanya hendaknya ditujukan pada mendeteksi dan mengobati penyebabnya (*terapi kausal*), seperti penggunaan antibiotika terhadap infeksi kuman dari saluran pernapasan, misalnya *bronchitis*, *pneumonia* dan *batuk rejan* (lihat boks).

* **Pneumonia** orang dewasa diobati dengan **doksisisiklin** selama 7 hari (permulaan 200 mg, lalu 1 dd 100 mg), bagi wanita hamil dan menyusui **amoksisilin** 3 dd 500 mg selama 7 hari atau **eritromisin** 4 dd 500 mg selama 7 hari. Anak-anak dapat diberikan **amoksisilin** 30mg/kg selama 7 hari, bila terdapat kontraindikasi: **azitromisin** (*Zithromax*) 1 dd 10 mg/kg selama 3 hari.

* **Batuk rejan** pada hakikatnya hanya diobati dengan antibiotika bila di lingkungan dekat terdapat bayi atau wanita hamil, jadi untuk prevensi penularan. Dalam hal ini pada anak-

anak diberikan **azitromisin** 1 dd 10 mg/kg selama 3 hari, dewasa 1 dd 500 mg selama 3 hari, wanita hamil dan menyusui **eritromisin** 4 dd 500 mg selama 7 hari.

Kemudian baru dapat dipertimbangkan apakah perlu diberikan *terapi sintomatis* untuk meniadakan atau meringankan gejala batuk berdasarkan jenisnya batuk, yaitu **batuk produktif** dengan (banyak) dahak atau **batuk "kering."** Dalam hal pertama dapat diberikan emolliensia, ekspektoransia, mukolitik atau antihistaminika, sedangkan dalam hal kedua zat pereda rangsangan bersama emolliensia adalah lebih efektif. Dalam kasus parah obat pilihan utama untuk anak-anak adalah **noskapiin** (2-4 dd 7,5-15 mg tergantung usia) dan untuk dewasa **noskapiin** 3-4 dd 15-30 mg atau **kodein** 3-4 dd 10-20 mg.

Kehamilan dan laktasi

Kodein, noskapiin dan dekstrometorfan boleh digunakan selama kehamilan dan laktasi, begitu pula mukolitik, amoniumklorida dan Ipeca. Bagi *oksolamin* dan *mesna* belum tersedia cukup data mengenai keamanannya. *Pentoksiverin* tidak boleh digunakan selama laktasi, karena mencapai air susu ibu dan dapat mengakibatkan sesak napas pada bayi.

* **Batuk rejan** (*pertussis*) adalah penyakit infeksi akibat inhalasi kuman Gram-negatif *Bordetella pertussis* yang terutama menyerang anak-anak kecil, tetapi juga dewasa dapat terinfeksi. Masa inkubasinya 7-10 hari. Penyakit bersifat sangat menular dan terdiri dari tiga fasa. Dalam fasa pertama terbentuk banyak lendir akibat radang mukosa saluran pernapasan bagian atas, gejala lainnya ialah perasaan lemah, malaise, anoreksia dan conjunctivitis. Kira-kira seminggu kemudian menyusul fasa kedua dengan *serangan-serangan batuk hebat* dengan suara tinggi khas, yang sangat meletihkan dan umumnya berakhir dengan muntah. Fasa ketiga adalah masa penyembuhan yang berlangsung 7-10 hari. Dengan pemberian **eritromisin** dalam fasa permulaan gejala-gejalanya dapat diperlunak dan masa penularannya (dari ±4 minggu) bisa dipersingkat. Di banyak negara Barat di mana bayi diimunisasi secara rutin dengan vaksin DKTP, kasus batuk rejan sudah menjadi jarang sekali. Lihat Bab 50, Vaksin.

***Radang paru** (*pneumonia*) adalah penyakit infeksi akibat berbagai mikro-organisme, kebanyakan oleh kuman, yaitu Stafilokok, Streptokok, Pneumokok, Coli, Proteus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas, Legionella, dan lain-lain. Ciri-cirinya adalah kombinasi dari batuk kering, diare, demam 38° C atau lebih dan kadar CRP > 20 mg per liter atau lebih (faktor radang).

Setelah kuman di determinasi melalui persemiaan, pengobatan dilakukan dengan **penisilin-G** dan **amoksisilin** terhadap kuman Gram-positif serta kombinasi dari **sefalosporin + aminoglikosida** terhadap kuman Gram-negatif, lihat juga Bab 5, Antibiotika. Untuk infeksi oleh Legionella dan Mycoplasma digunakan **eritromisin**.

MONOGRAFI

1. ZAT-ZAT PEREDA SENTRAL

1a. Kodein (F.I.): *metilmorfin*, **Codipront*

Alkaloid candu ini memiliki sifat yang menyerupai morfin, tetapi **efek analgetik** dan **meredakan batuknya** jauh lebih lemah, begitu pula efek depresinya terhadap pernapasan. Obat ini banyak digunakan sebagai pereda batuk dan penghilang rasa sakit, biasanya dikombinasi dengan asetosal yang memberikan efek potensiasi. *Dosis* analgetik yang efektif terletak di antara 15 - 60 mg. Sama dengan morfin, kodein juga dapat **membebaskan histamin** (*histamin-liberator*).

Resorpsi dari usus jauh lebih baik daripada morfin, begitu pula FPE-nya lebih ringan, sehingga $\pm 70\%$ mencapai sirkulasi besar. PP hanya 7%, plasma- $t_{1/2}$ 3-4 jam. Dalam hati zat ini diuraikan menjadi **norkodein** dan 10% menjadi **morfin** yang mungkin memegang peranan atas efek analgetiknya. Metabolitnya diekskresi sebagai glukuronida melalui urin dan 5-15% dalam keadaan utuh.

Efek samping jarang terjadi pada dosis biasa dan terbatas pada obstipasi, mual dan muntah, pusing dan termangu-mangu. Pada anak kecil dapat terjadi konvulsi dan depresi pernapasan. Dosis tinggi dapat menimbulkan efek sentral tersebut. Walaupun kurang hebat dan lebih jarang daripada morfin, obat ini dapat pula mengakibatkan ketagihan.

Dosis: oral sebagai analgetikum dan pereda batuk 3-5 dd 10-40 mg dan maks. 200 mg sehari. Pada diare 3-4 dd 25-40 mg.

**Sediaan kombinasi* dengan *feniltoloksamin* adalah **Codipront* di mana kedua obat terikat pada suatu resin (damar), yang memberikan efek kerja panjang.

1b. Noskapiin: *narkotin*, *Mercotin*, *Longatin*

Alkaloid candu alamiah ini tidak memiliki rumus *fenantren* seperti *kodein* dan *morfin*, tetapi termasuk dalam kelompok *benzilisokinolin* seperti alkaloid candu lainnya (*papaverin* dan *tebain*). Efek meredakan batuknya tidak sekuat *kodein*, tetapi tidak mengakibatkan depresi pernapasan atau obstipasi, sedangkan efek sedatifnya dapat diabaikan.

Risiko adiksinya ringan sekali. Berkat sifat baik ini, obat tersebut banyak digunakan dalam berbagai sediaan obat batuk populer. Noskapiin tidak bersifat analgetik dan merupakan *pembebas histamin* yang kuat dengan *efek bronchokonstriksi* dan *hipotensi* (*selewat*) pada dosis besar.

Efek samping jarang terjadi dan berupa nyeri kepala, reaksi kulit dan perasaan lelah-letih tidak bersemangat.

Dosis: oral 3-4 kali sehari 15-50 mg, maks. 250 mg sehari.

1c. Dekstrometorfan: *metoksilevorfanol*, **Romilar/exp*, **Benadryl DMP*, **Quelidrine*, **Triaminic*

Derivat *fenantren* non-narkotik sintetik ini (1953) **berkhasiat menekan rangsangan batuk** yang sama kuatnya dengan *kodein*, tetapi bertahan lebih lama. Tidak berkhasiat analgetik, sedatif, sembelit atau adiktif, oleh karena itu tidak termasuk dalam Daftar Narkotika. Mekanisme kerjanya berdasarkan peningkatan ambang pusat batuk di otak. Pada penyalahgunaan dengan dosis tinggi dapat terjadi efek stimulasi SSP dengan menimbulkan semacam euforia, maka kadangkala digunakan oleh pecandu drugs.

Resorpsi dari usus cepat dan mengalami FPE luas, padamana terbentuk *glukuronida* aktif dari **dekstorf**an (= isomer-dekstro dari *levorfanol*). Plasma- $t_{1/2}$ bervariasi individual dari 2-4 jam sampai 45 jam.

Efek samping hanya ringan dan terbatas pada mengantuk, termangu-mangu, pusing, nyeri kepala dan gangguan lambung-usus.

Dosis: oral 3-4 dd 10-20 mg (bromida) p.c., anak-anak 2-6 tahun 3-4 dd 8 mg, 6-12 tahun 3-4 dd 15 mg.

2. ANTIHISTAMINIKA

2a. Prometazin: *Phenergan*, **Phenergan exp*.

Derivat *fenotiazin* ini (1949) sebagai anti-histaminikum berkhasiat **meredakan rangsangan batuk** berkat sifat sedatif dan antikolinergiknya yang kuat. Obat ini terutama digunakan bagi anak-anak di atas usia 1 tahun pada batuk malam yang menggelitik. Perlu diperhatikan bahwa obat ini jangan diberikan kepada anak kecil di bawah

usia 1 tahun, karena dapat mengakibatkan depresi pernapasan dan kematian mendadak („*sudden infant death*“).

Efek samping antikolinergiknya dapat menyebabkan *retensi urin* dan gangguan akomodasi pada manula.

Dosis: 3 dd 25-50 mg (garam HCl) d.c., anak-anak di atas 1 tahun 2-4 dd 0,2 mg/kg. Lihat selanjutnya Bab 51, Antihistaminika.

* **Oksomemazin** (*Doxergan*, **Toplexil*) adalah derivat dengan khasiat dan penggunaan yang sama (1964), efek antikolinergiknya lemah. *Dosis*: 2-3 dd 15 mg, anak-anak 1-2 tahun 2,5-10 mg sehari, 2-5 tahun 10-20 mg sehari, 5-10 tahun 2-3 dd 10 mg.

2b. Difenhidramin: *Benadryl*

Sebagai zat antihistamin (H_1 -blocker), senyawa ini **bersifat hipnotik-sedatif** dan dengan demikian meredakan rangsangan batuk. Pada bayi dapat menimbulkan *perangsangan paradoks*, misalnya mengeringnya selaput lendir karena efek antikolinergik.

Dosis: 3-4 dd 25-50 mg.

3. MUKOLITIKA

3a. Asetilsistein: *Fluimucil*

Derivat dari asam amino alamiah **sistein** ini berkhasiat **mencairkan dahak yang liat** melalui pemutusan jembatan disulfida, sehingga rantai panjang antara mukoprotein terbuka dan lebih mudah dikeluarkan melalui proses batuk. Sebagai precursor dari glutathion, zat ini juga **bersifat antioksidan** dengan melindungi sel terhadap oksidasi dan perusakan oleh radikal bebas; derivatnya *karbosistein* dan mukolitik lainnya *mesna* (*Misatabron*) tidak memiliki sifat ini.

Asetilsistein juga mampu memperbaiki gerakan bulu getar (cilia) dan membantu **efek antibiotik** (doksisisiklin, amoksisiklin dan tiamfenikol). Zat ini terutama efektif terhadap dahak yang kental sekali dan sangat bermanfaat bagi pasien COPD dan *mucoviscidosis*. Asetilsistein juga merupakan zat penawar (*antidotum*) terhadap keracunan parasetamol melalui peningkatan persediaan *glutathion*. Zat ini mengikat metabolit toksik dari parasetamol dan dengan demikian da-

pat menghindari *necrosis hati* bila diberikan dalam waktu 10 jam (per oral atau i.v.) setelah intoksikasi.

Resorpsi pesat, tetapi BA hanya $\pm 5\%$ akibat FPE tinggi. Seperti semua asam amino, distribusinya dalam tubuh baik dengan mencapai kadar tinggi, a.l. di saluran pernapasan dan sekret bronchi. Dalam hati diubah menjadi *sistein*, *sistin* dan *taurin*, sedangkan ekskresinya berlangsung melalui urin.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah mual dan muntah, maka penderita tukak lambung perlu waspada. Sebagai obat inhalasi, zat ini dapat menimbulkan kejang bronchi pada penderita asma. Pada dosis tinggi (seperti pada intoksikasi parasetamol) dapat timbul reaksi anafilaktis dengan rash, gatal, udema, hipotensi dan bronchospasme.

Dosis: oral 3-6 dd 200 mg atau 1-2 dd 600 mg granulat, anak-anak 2-7 tahun 2 dd 200 mg, di bawah 2 tahun 2 dd 100 mg. Sebagai antidotum keracunan parasetamol, oral 150 mg/kg berat badan dari larutan 5%, disusul dengan 75 mg/kg setiap 4 jam.

* **Karbosistein** (*karboksimeilsistein*, *Mucocil*, *Rhinathiol*, *Solmux*) adalah derivat dengan penggunaan yang sama tetapi khasiat mukolitiknya lebih lemah. Diperkirakan bahwa efeknya terhadap lambung lebih jarang terjadi. Plasma- $t_{1/2}$ 2 jam. *Dosis*: oral 3-4 dd 750 mg, anak-anak 3 dd 100-375 mg.

3b. Bromheksin: *Bisolvon*, *Mosavon*

Derivat sikloheksil ini **bersifat mukolitik** pada dosis yang cukup tinggi. Viskositas dahak dikurangi melalui depolimerisasi seratserat mukopolisakaridanya. Bila digunakan melalui inhalasi efeknya sudah tampak setelah 20 menit, sedangkan per oral baru setelah beberapa hari dengan berkurangnya rangsangan batuk.

Resorpsi dari usus baik, mulai kerjanya per oral sesudah ± 5 jam, sedangkan sebagai inhalasi setelah 15 menit. Dalam hati zat ini dirombak praktis tuntas menjadi a.l. metabolit aktif **ambroksol** (*Ambril*, *Mucopect*), yang juga digunakan sebagai mukolitikum.

Efek samping berupa gangguan saluran cerna, pusing dan berkeringat, tetapi jarang

terjadi. Pada inhalasi dapat terjadi bronchokonstriksi ringan.

Dosis: oral 3-4 dd 8-16 mg (klorida), anak-anak 3 dd 1,6-8 mg, tergantung dari usia.

4. EKSPEKTORANSIA

4a. Kaliumiodida

Iodida menstimulasi sekresi *mucus* di cabang tenggorok dan mencairkannya, tetapi sebagai obat batuk (hampir) tidak efektif. Namun obat ini banyak digunakan dalam sediaan batuk, khususnya pada asma, walaupun risiko efek samping besar sekali. Kaliumiodida terutama digunakan untuk profilaksis dan terapi *struma* (gondok) dan *hipertirosis* (lihat Bab 48, Tiroksin dan tirostatika), serta sebagai obat tetes mata (larutan 1%) untuk lensa mata keruh (*katarak*).

Efek samping kuat dan berupa gangguan tiroid, *struma*, *urticaria* dan *iod-akne*, juga *hiperkaliemia* (pada fungsi ginjal buruk).

Dosis: pada batuk oral 3 dd 0,5-1 g, maks. 6 g sehari. Bagi pasien yang tidak boleh diberikan kalium, obat ini dapat diganti dengan **natriumiodida** dengan khasiat yang sama.

4b. Amoniumklorida

Berkhasiat diuretik lemah yang menyebabkan *acidosis*, yaitu kelebihan asam dalam darah, lihat Bab 33, Diuretika. Keasaman darah merangsang pusat pernapasan, sehingga frekuensi napas meningkat dan gerakan bulu getar (*cilia*) di saluran napas distimulasi. Sekresi dahak juga meningkat. Maka senyawa ini banyak digunakan dalam sediaan sirup batuk, misalnya *Obat Batuk Hitam*.

Efek samping hanya terjadi pada dosis tinggi dan berupa *acidosis* (khusus pada anak-anak dan pada pasien ginjal) dan gangguan lambung (mual, muntah), karena sifatnya yang merangsang mukosa.

Dosis: oral 3-4 dd 100-150 mg, maks. 3 g sehari.

4c. Guaifenesin (*gliserilguaiakolat*, **Toplexil*) adalah derivat guaiakol yang banyak digunakan sebagai ekspektoran dalam ber-

bagai jenis sediaan batuk populer. Pada dosis tinggi bekerja merelaksasi otot, seperti *mefenesin*.

Efek samping kadangkala berupa iritasi lambung (mual, muntah) yang dapat dikurangi bila diminum dengan segelas air.

Dosis: oral 4-6 dd 100-200 mg.

4d. Minyak atsiri

Minyak atsiri/mudah menguap, seperti **minyak kayu putih**, **minyak permen** dan **minyak adas** (*Oleum foeniculi*) berkhasiat *menstimulasi sekresi dahak*, *bekerja spasmolitik* (melawan kejang), *antiradang* dan juga bersifat *bakteriostatik* lemah. Berdasarkan sifat-sifat ini minyak terbang banyak digunakan dalam sirup batuk atau juga sebagai *obat inhalasi uap* (obat sedot), yaitu ±10 tetes dimasukkan ke dalam 1 liter air panas dan dihisap uapnya. Terbukti bahwa inhalasi demikian juga sangat efektif untuk meringankan sesama akibat infeksi virus, yang ternyata dapat diinaktifkan oleh suhu di atas 40° C.

4e. Ipecacuanhae radix (F.I.): **Doveri pulvis*

Akar tambahan dari tumbuhan *Psychotria ipecacuanha* (Rubiaceae) ini mengandung dua alkaloid, yakni **emetin** dan **sefaelin**. Zat-zat ini **bersifat emetik** (menimbulkan muntah), **spasmolitik** terhadap kejang saluran pernapasan dan **menstimulasi sekresi** bronchi secara reflektoris. Penggunaan utamanya adalah sebagai emetikum yang efektif pada peristiwa keracunan, terutama pada anak-anak. Sebagai ekspektorans hanya digunakan dalam kombinasi dengan obat-obat batuk lain, misalnya dalam *Pulvis/Tablet Doveri*, yakni campuran dengan *serbuk candu* dan dalam sediaan ini Ipeca juga berfungsi mencegah penyalahgunaannya.

Efek samping pada dosis biasa berupa reaksi hipersensitasi dan muntah-muntah pada dosis lebih tinggi.

Dosis: oral 3 dd 50 mg.

5. EMOLLIENSIA

5a. Succus liquiritiae: **Obat Batuk Hitam*.

Serbuk yang berwarna hitam ini diperoleh dari ekstrak akar tumbuhan *Glycyrrhiza glabra* (akar manis) dan mengandung dua

asam (**glycyrrhizic acid** dan **glycyrrhetic acid**), **liquiritin** yang bersifat spasmolitik dan **flavonoida** lain, seperti **fito-estrogen** (Yun. *phyto-* : berasal tumbuhan). Obat ini banyak digunakan sebagai salah satu komponen dari sediaan obat batuk untuk mempermudah pengeluaran dahak dan untuk memperbaiki rasa (*corrigens rasa*).

Efek samping pada dosis lebih tinggi dari 3 g sehari berupa nyeri kepala, udem dan terganggunya keseimbangan elektrolit, akibat efek *mineralokortikoid* dan *hipernatriemia*

dari asam glycyrrizinat. Yang terkenal adalah hipertensi pada mereka yang makan terlalu banyak *drop* (gula-gula dengan succus).

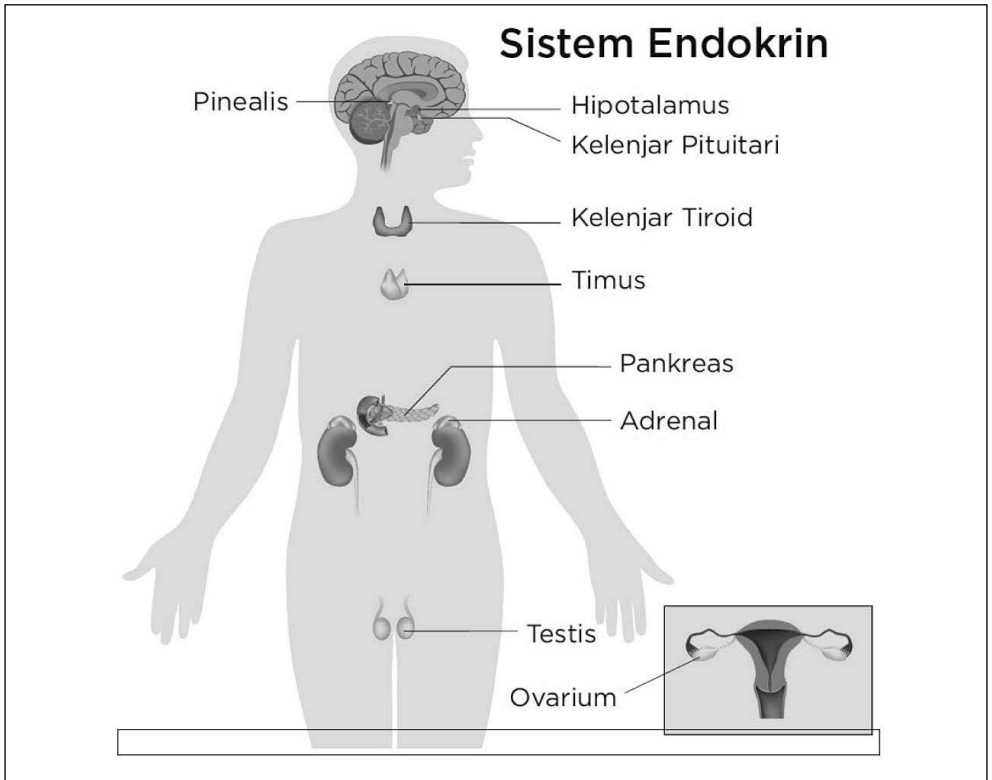
Dosis: oral 1-3 g sehari.

DAFTAR PUSTAKA

3. Balen, JAM van et al. Samenvatting van de standaard `Acuut hoesten` van hetNed. Huisartsen Genootschap. Ned Tijdschr v Geneesk. 2004. 148. 725-8

SEKSI VIII

HORMON-HORMON



Gambar Seksi VIII-1: Kelenjar-kelenjar endokrin utama

Hormon adalah zat kimiawi yang disekresikan oleh *kelenjar endokrin* dan masuk langsung ke dalam aliran darah. Efeknya terjadi di suatu organ lain dari tubuh yang membutuhkannya untuk dapat berfungsi secara normal.

Kelenjar endokrin adalah kelenjar dengan sekresi intern dan yang terpenting adalah *hipofisis*, *hipotalamus* dan *epifisis* di otak, *kelenjar kelamin (ovaria dan testes)*, *anak-ginjal*, *pankreas*, *tiroid*, *paratiroid* dan *timus*.

Penggunaan

Sediaan hormon banyak digunakan sebagai *terapi substitusi* untuk menggantikan kekurangan yang terjadi akibat *hipofungsi* suatu kelenjar endokrin, misalnya **insulin** pada *diabetes* dan **estrogen** pada masa setelah *menopause*. Tetapi jumlah terbanyak

digunakan sebagai obat pada gangguan yang tidak bersifat endokrin, tetapi berdasarkan kegiatannya yang khas. Misalnya penggunaan **kortikosteroida** pada antara lain gangguan yang berkaitan dengan peradangan dan **hormon kelamin wanita** dalam pil antihamil.

Dahulu sering kali digunakan sediaan organnya sendiri, yaitu kelenjar hewan (sapi, babi, domba) yang telah dikeringkan, dihaluskan dan distandardisasi. Tetapi sediaan tersebut dewasa ini praktis sudah seluruhnya ditinggalkan, karena banyak hormon sudah dapat dibuat secara sintesis, yang lebih murni dan kerap kali lebih kuat aktivitasnya. Sejak akhir tahun 1990-an, sejumlah hormon malah dibuat secara biosintetik melalui *teknik rekombinan-DNA*, misalnya **insulin**, hormon pertumbuhan **somatropin** dan **FSH (folitropine, Puregon)**.

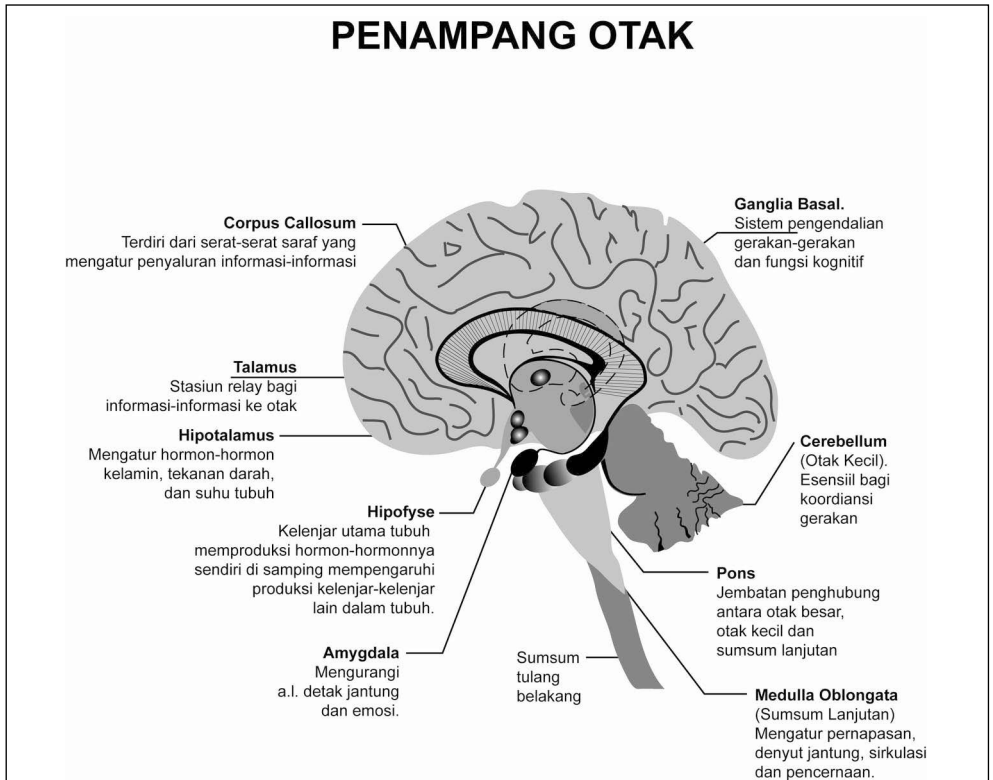
HORMON-HORMON HIPOFISIS

HIPOFISIS DAN HIPOTALAMUS

Hypophysis cerebri (embelan otak) atau **glandula pituitaria** adalah sebuah umbai kecil yang terikat dengan tangkai pada dasar otak. Kelenjar ini beratnya hanya 1 g, tetapi merupakan *mata rantai terpenting* antara SSP dan kelenjar-kelenjar endokrin lainnya dan terkadang juga disebut Kelenjar Utama (*Master gland*).

Hypothalamus adalah organ kecil yang secara anatomis dan fungsional berhubungan erat dengan hipofisis. Hipotalamus adalah bagian dari otak-tengah (*diencephalon*) bersama *talamus* dan merupakan pusat sangat penting, yang meregulasi a.l. suhu tubuh, tekanan darah serta sekresi hormon-hormon seks dan kortikosteroida.

Kedua organ endokrin tersebut menghasilkan hormon-hormonnya sendiri. Sekresi dari sebagian besar hormon hipofisis



Gambar 42-1: Lokasi hipotalamus dan hipofisis di otak

dikendalikan oleh hormon-hormon hipotalamus, yang disebut releasing hormones dan inhibiting factors. Contohnya adalah PRH (Prolactine Releasing Hormone) yang menstimulasi sekresi prolaktin, sedangkan PIF (Prolactine Inhibiting Factor) yang identik dengan dopamin, justru menghambatnya. Produksi hormon-hormon peptida ini di hipotalamus diatur oleh neurotransmitter seperti noradrenalin, serotonin dan dopamin.

Hormon-hormon hipofisis

Hipofisis terdiri dari dua bagian, yakni **umbai depan** dan **umbai belakang** yang membentuk hormonnya masing-masing.

1. Adenohipofisis: umbai depan (*lobus anterior*) merupakan bagian terbesar, kira-kira dua pertiga dari seluruh organ dan terdiri dari jaringan kelenjar (= Lat. *adeno*). Adenohipofisis menghasilkan minimal 10 peptida, yang disebut **hormon trophic** (akhirian *-troph* berasal Yun. *trophikos* = beri makan, *to feed*). Hormon-hormon ini memiliki **fungsi regulasi untuk organ endokrin lain** yang didorong olehnya untuk mengeluarkan hormonnya sendiri. Pengecualian adalah **prolaktin** dan **somatropin** yang berefek langsung terhadap masing-masing laktasi dan pertumbuhan jaringan.

Hormon-hormon adenohipofisis kini dapat disintesis dalam keadaan agak murni dan yang terpenting adalah:

- a. **gonadotropin** atau **hormon gonadotrop**: sekresinya distimulasi oleh hormon hipotalamus GnRH, lihat di bawah. Gonadotropin terdiri dari dua hormon, yakni:
 - **FSH**(= *Follicle Stimulating Hormone*): menstimulasi perkembangan folikel (de Graaf) dalam ovaria dan pembentukan spermatozoa dalam testes
 - **LH**(= *Luteinizing Hormone*), dahulu juga disebut **ICSH**(= *Interstitial Cell Stimulating Hormone*), menstimulasi antara lain transformasi folikel masak menjadi **badan kuning**(*Corpus luteum*) serta produksi estrogen dan progesteron oleh ovaria. Juga mendorong *sel-sel Leydig* (= *sel-sel interstitium testes*) untuk memproduksi testosteron.

- b. **kortikotropin, hormon kortikotrop** atau **ACTH** (= *Adreno-Corticotropic Hormone*) menstimulasi kulit anak-ginjal untuk memproduksi kortisol dan hormon-hormon kelamin
- c. **tirotropin, hormon tirotrop** atau **TSH** menstimulasi produksi tiroksin oleh kelenjar tiroid
- d. **somatropin (STH)** atau hormon pertumbuhan (*Growth hormone, GH*) menstimulasi pertumbuhan umum dari jaringan, juga berefek laktogen
- e. **prolaktin** menstimulasi sekresi air susu ibu yang telah "disiap-sediakan" oleh estrogen dan progesteron selama masa hamil. Juga untuk memelihara laktasi. Struktur molekul peptidanya mirip dengan STH.

Hormon-hormon lainnya belum diidentifikasi dengan tuntas dan mungkin juga berfungsi meregulasi. Beberapa hormon yang tersebut di atas, selain di adenohipofisis, juga disintesis di plasenta, misalnya **chorion gonadotropin** dengan efek sama seperti LH.

2. Neurohipofisis: umbai belakang (*lobus posterior*) terutama terdiri dari jaringan saraf. Kedua hormonnya adalah:

- a. **oksitosin** (*oxytocin*): berkhasiat mengkontraksi rahim dan menstimulasi dimulainya laktasi
- b. **vasopresin** atau **ADH**(*Anti Diuretic Hormone*) mencegah ekskresi air berlebihan oleh ginjal. Kedua hormon ini disintesis di dalam hipotalamus dan diangkut sebagai paket-paket kecil melalui ujung-ujung neuron di tangkai hipofisis ke umbai belakangnya.

A. HORMON ADENOHIPOFISIS

Gonadotropin

Efek atas ovaria. Setiap bulan FSH bersama LH menstimulasi pemasakan satu sel telur (**ovum**) hingga berkembang menjadi sebuah gelembung kecil, yaitu *Folikel de Graaf*. Produksi estrogen oleh ovaria juga distimulasi olehnya. Kira-kira 2 minggu kemudian, pada pertengahan siklus haid, produksi LH

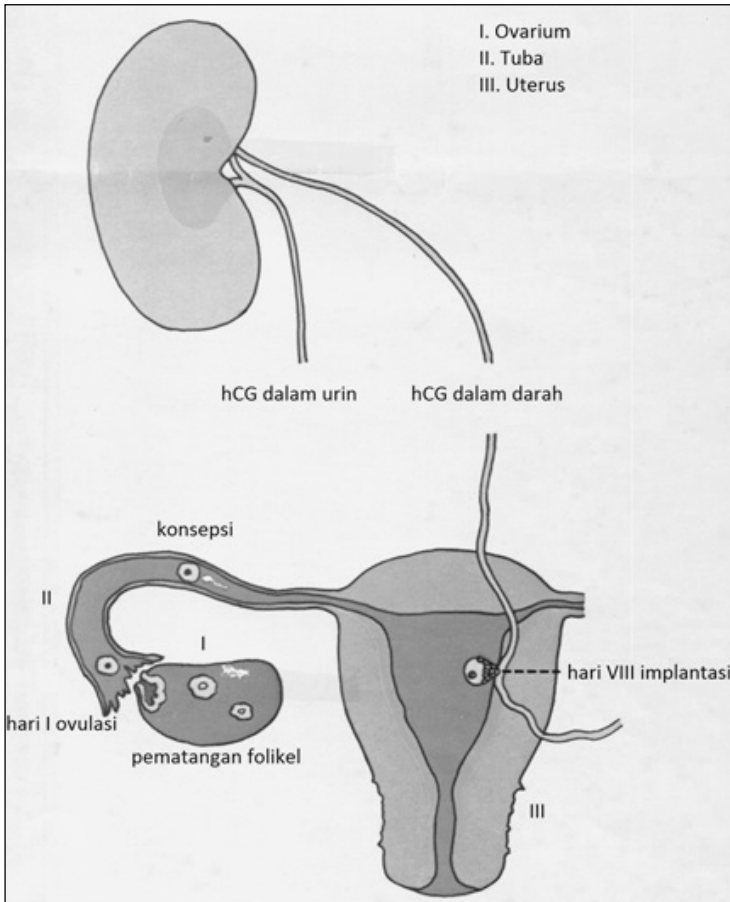
memuncak dan terjadilah ovulasi, yaitu folikel masak melepaskan sel telurnya. Juga di bawah pengaruh LH sisa folikel berkembang lagi menjadi suatu **Badan kuning** (*Corpus luteum*), yang distimulasinya untuk mensekresi **progesteron** dan **estrogen** dalam jumlah besar. Ketika terjadi kehamilan, setelah ovaria menghentikan produksinya sekitar bulan ke-4, plasenta membentuk HCG (*gonadotropin*) yang mendorong sekresi progesteron untuk memelihara kehamilan.

Efek atas testes. FSH khusus bertanggung jawab atas perkembangan testes dan pembentukan sel-sel mani (*spermatogenesis*), sedangkan LH bekerja terhadap sel-sel *Leydig* dalam testes untuk meningkatkan sintesis dan sekresi testosteron.

Sediaan

Gonadotropin dapat diperoleh dari air kemih wanita hamil dan wanita sesudah menopause. Berdasarkan ini tersedia 2 sediaan, yaitu *gonadotropin chorion* dan *gonadotropin menopausal*.

a. Human chorion gonadotropine (HCG). Telur yang sudah dibuahi dalam tuba sesudah kira-kira 8 hari tiba di rahim dan bersarang di endometrium. Janin muda berkembang dengan cepat dan sel-sel tertentu dari **plasenta** (= *uri*, organ penghubung antara ibu dan janin) tumbuh ke dalam pembuluh ibu. Sel-sel ini secara khas membuat **chorion gonadotropin** (*chorion* = selubung janin bagian luar). Gonadotropin juga memasuki sirkulasi



Gambar 42-1a: Kehamilan dini

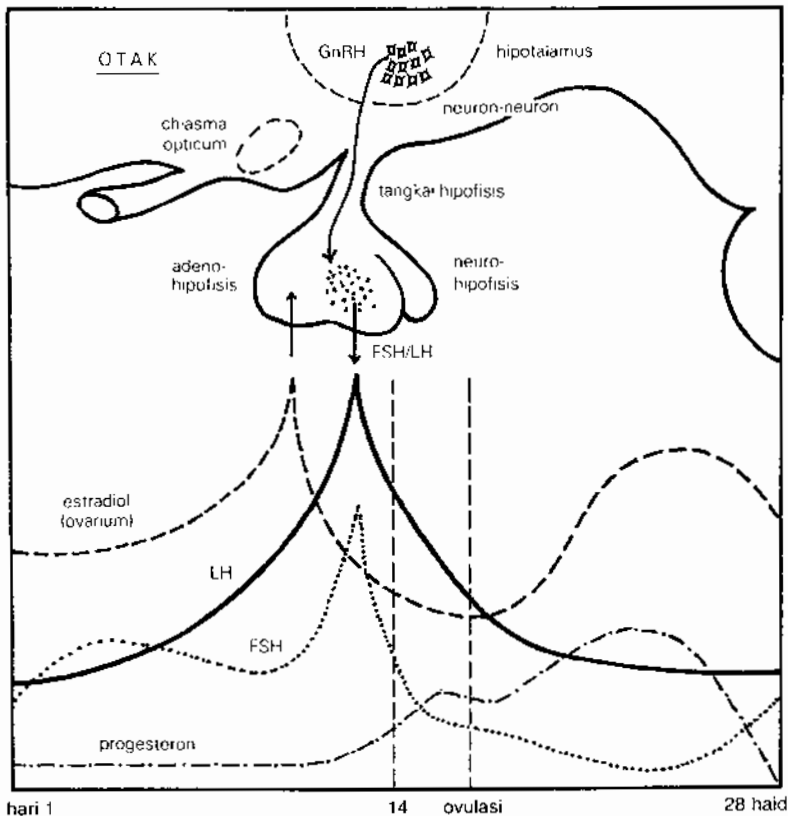
ibu untuk kemudian diekskresi lewat kemih, dari mana isolasi dapat dilakukan.

b. Human menopausal gonadotropine (*menotropin, HMG*). Pada wanita sesudah menopause produksi estrogen yang sangat menurun memicu bertambahnya sekresi FSH (dan LH) oleh hipofisis melalui feedback negatif. HMG ini diekskresi lewat urin.

***Tes kehamilan** semuanya didasarkan atas indikasi adanya HCG dalam urin dan dikenal *tes biologis* serta *tes imunokimiawi*. HCG terbentuk pada 6 hari pertama setelah pembuahan dan 9 sampai 11 hari setelah ovulasi HCG sudah dapat dideteksi dalam urin. Pada 8-12 minggu pertama dari nifas, kadarnya sangat meningkat sampai puncak 100–250.000 U/l urin dan kemudian menurun lagi.

Tes lama dapat mendeteksi HCG ± 2 minggu setelah tanggal haid yang diperkirakan. *Tes mutakhir* jauh lebih sensitif dan sudah mampu menentukannya pada kadar 25-50 mIU/ml, jadi sangat dini, bahkan sudah pada tanggal haid tersebut. Keberatan dari deteksi dini adalah bahwa rata-rata 30% dari semua kasus kehamilan, pada permulaan nifas berakhir dengan *abortus spontan*. Karena itu, tes kehamilan sebaiknya dilakukan beberapa waktu seusaai tanggal haid.

Tes kehamilan yang tersedia di Indonesia antara lain *Testpack Plus* (sensitivitas 25 mIU/ml), *Acon hCG Card/Strip Test* (sensitivitas 25 mIU/ml), *Sensitif* (sensitivitas 25 mIU/ml; *Plasmatec* (UK), dan *Trusty* (Blue Cross).



Gambar 42-2: Hubungan antara kadar estradiol dan kadar FSH/LH dengan mekanisme kerja feedback positif (M. Madlener, Hormon, vol XL, nr 1, p. 4)

Tabel 42-1: Hormon-hormon hipotalamus dan hipofisis dengan efek utamanya (7 hormon yang disekresi oleh adenohipofisis di bawah pengaruh hormon-hormon hipotalamus)

| Hormon hipotalamus | Hormon hipofisis | Organ tujuan | Efek-efek utama |
|---|--|--------------------------------------|---|
| GnRH = LH-RH = gonadorelin | <u>umbai depan</u> FSH LH (= ICSH) | ovaria dan testes | – pertumbuhan folikel, – produksi estrogen dan spermatozoa, ovulasi – pembentukan C. luteum, produksi progesteron/testosteron |
| ----- CRH = kortikorelin | ----- ACTH = kortikotropin | ----- anak ginjal | ----- stimulasi sekresi kortisol dan hormon kelamin |
| ----- TRH = protirelin GHRH = somatorelin *GHIF = somatostatin | ----- TSH= tireotropin GH=somatotropin — | ----- tiroid otot, tulang — | ----- stimulasi sekresi tiroksin stimulasi pertumbuhan umum menghambat GH |
| ----- PRL-RH *PIF = dopamin | ----- prolaktin (= LTH) — | ----- buah dada — | ----- stimulasi sekresi air susu menghambat laktasi |
| ----- | ----- <u>umbai belakang</u> oksitosin ADH= vasopresin | ----- rahim mammaria ginjal | ----- kontraksi “milk-ejecting” stimulasi, retensi air |

B. HORMON HIPOTALAMUS

Hormon-hormon hipotalamus menstimulasi atau menghambat sintesis dan pelepasan semua hormon hipofisis yang tersebut di atas. Kini dikenal tujuh hormon polipeptida dengan aktivitas khusus terhadap adenohipofisis, yaitu:

1. **GnRH** (= *Gonadotropin RH*), juga disebut **LHRH** (*Luteinizing Hormone RH*) atau **gonadorelin**
2. **CRH** (= *Corticotropin RH*) atau **kortikorelin**
3. **TRH** (= *Thyrotropin RH*) atau **protirelin**
4. **GHRH** (= *Growth Hormone RH*) atau **somatorelin**
5. **GHRIF** (= *GH Release Inhibiting Factor*) menghambat sekresi somatotropin (dan tiotropin). Selain di hipotalamus dan

otak, hormon ini juga disintesis di usus halus dan pankreas. Di saluran pencernaan hormon ini menghambat sekresi asam lambung, pepsin serta gastrin dan di pankreas menghambat sekresi insulin serta glukagon.

6. **PRL-RH** (= *Prolactine RH*)
7. **PIF** (= *Prolactine Inhibiting Factor*) adalah identik dengan neurotransmitter **dopamin** (*DA*)

Semua hormon ini sekarang dapat disintesis secara kimiawi. Gonadorelin dan analogon sintetiknya terutama digunakan berdasarkan efek tak-langsungnya terhadap kadar hormon kelamin. Kortikorelin, protirelin dan somatorelin digunakan sebagai diagnostika, sedangkan somatostatin dan analogonnya **oktreotide** untuk terapi. Lihat Tabel 42-1.

Mekanisme feedback negatif

Sekresi hormon adenohipofisis tidak hanya dikendalikan oleh peptida-peptida hipotalamus, tetapi juga oleh kadar hormon bersangkutan dalam darah. Umpamanya bila kadar kortisol meningkat di atas nilai tertentu, sekresi ACTH akan ditekan. Bila kadarnya turun, sekresi ACTH ditingkatkan untuk mendorong anak ginjal memperbanyak produksi kortisolnya. Begitu pula sekresi FSH, LH dan tirotropin juga diatur oleh kadar masing-masing estrogen, progesteron/testosteron dan tiroksin dalam darah. Fenomena ini disebut *mekanisme feedback negatif*.

Mekanisme feedback positif dapat pula terjadi, yaitu bila suatu hormon memengaruhi hipofisis secara positif. Contohnya adalah estradiol: peningkatan kuat dari produksinya pada fase pemasakan folikel, menstimulasi sekresi LH optimal sehingga terjadi ovulasi. Sekresi FSH justru agak dihambat, mungkin untuk mencegah agar jangan sampai lebih dari satu folikel menjadi masak. Lihat Gambar 42-2: **Progesteron** pun dapat memperlihatkan feedback positif demikian, sedangkan **zat-zat androgen** tidak.

Penggunaan

Terutama digunakan pada gangguan yang disebabkan oleh defisiensi hormon hipofisis, seperti *gonadotropin* pada **kemandulan wanita** akibat anovulasi dan *vasopresin* pada **diabetes insipidus**. Atau pada kekurangan Releasing Hormone dari hipotalamus, misalnya *gonadorelin* pada **cryptorchisme** (buah zakar tidak turun ke dalam kandung buah zakar). Di samping itu juga digunakan sebagai **diagnostikum** untuk menentukan fungsi suatu organ, seperti *protirelin* untuk diagnosis hipo- atau hiperfungsi tiroid. Akhirnya, digunakan juga pada keadaan khusus, misalnya *oksitosin* untuk memperkuat his pada permulaan persalinan dan *somastatin* pada perdarahan lambung-usus yang hebat.

C. HORMON EPIFISIS

Epiphysis cerebri atau *glandula pinealis* (*kelenjar nenas*) adalah kelenjar sangat kecil yang terletak di atas *hipotalamus* (di tengah

otak) dan memproduksi **melatonin** dan **serotonin**. Letaknya di atas titik di mana saraf mata bersilang (*nucleus suprachiasmaticus*), titik tersebut dihubungi langsung melalui serat-serat saraf dengan kelenjar epifisis. Beberapa dasawarsa yang lalu, kelenjar epifisis masih dianggap sebagai suatu organ sisa dari evolusi yang tak berguna. Tetapi kini sudah dipastikan bahwa melatonin memiliki berbagai fungsi vital dalam tubuh.

Fungsi faal utama melatonin adalah mengatur **ritme siang-malam**, yang dikendalikan oleh **nucleus suprachiasmaticus** (*SCN = inti di atas lintasan*), yaitu "*lonceng biologis pusat*" yang letaknya di hipotalamus. Rangsangan cahaya masuk ke dalam mata dan via retina dan jalur saraf mencapai SCN yang kemudian melalui SS simpatik berhubungan dengan epifisis, lihat Gambar. Dengan tibanya malam, stimulasi adrenerg akan bertambah yang berakibat meningkatnya produksi melatonin. Bila jumlah cahaya meningkat, pelepasan melatonin akan ditekan. Pada tengah malam kadar melatonin mencapai puncaknya dan dengan demikian merupakan pertanda khas dari senja dan bukannya dari tidur.

Orang tunanetra tanpa persepsi cahaya ternyata juga memiliki ritme siang-malam yang dihasilkan oleh SCN dengan siklus dari ± 25 jam, sehingga ritmenya bergeser setiap hari.¹²

Khasiat lain dan penggunaan.^{13,14} Kelenjar epifisis orang sehat setiap hari memproduksi ± 29 mcg melatonin. Berbagai obat seperti beta-blocker, dapat menekan produksi ini. Sekresinya terutama *pada waktu malam hari* dan dihambat oleh cahaya; produksi malam hari adalah 5-10 x lebih besar daripada waktu siang hari. Fungsi utamanya adalah sebagai **antioksidans** dan **zat pelindung kuat** terhadap kerusakan oksidatif akibat sinar-UV, juga **merегulasi bioritme siang-malam**, **memperlancar tidur alamiah** dan **memperkuat sistem imun**. Karena bersifat lipofil maupun hidrofil, distribusinya ke seluruh jaringan tubuh baik sekali. Daya kerjanya di tubuh sebagai *neurohormon* dan *neuromodulator* melalui reseptor melatonin yang banyak terdapat antara lain di hipotalamus, hipofisis, retina dan sistem kelamin.

Melatonin dan serotonin adalah derivat indolil, seperti juga *triptofan* yang merupakan bahan pangkal untuk sintesis alaminya. Lihat persamaan reaksi di bawah ini dan juga rumus bangun Bab 30, Antidepresiva.

MONOGRAFI

A. HORMON ADENOHIPOFISIS

1. Chorion Gonadotropin: HCG, Pregnyl, Profasi

Glikoprotein ini yang dibentuk oleh plasenta, diperoleh dari air kemih wanita hamil dan terdiri dari khusus LH. Terutama digunakan pada **infertilitas** wanita akibat terganggunya pemasakan folikel dan anovulasi. Biasanya terapi dimulai dengan pemberian HMG dengan aktivitas FSH selama 10 hari untuk memasakkan folikel. Disusul dengan HCG untuk menginduksi ovulasi.^{1,2}

Pada pria digunakan antara lain pada pubertas terlambat akibat insufisiensi fungsi hipofisis dan pada kemandulan untuk menstimulasi produksi sperma.

Efek samping dapat berupa sakit kepala, rasa letih, iritasi, gelisah, depresi, edema dan *gynecomastie*.

Dosis: kemandulan wanita i.m. 5-10.000 UI/hari selama 1-3 hari setelah kur HMG/folitropin. Sanggama hendaknya dilakukan pada hari ke-1 dan/atau ke-2 dari pemberian HMG. *Pria:* 1-2.000 UI/hari 2-3x seminggu, bersamaan dengan 75-150 UI HMG, selama minimal 3 bulan.

2. Menopausal Gonadotropin: HMG, menotropin, Humegon, Pergonal

Ekstrak murni yang diperoleh dari urin wanita postmenopause mengandung FSH dan LH dalam perbandingan 1:1. Sekarang juga dibuat dengan teknik rekombinan-DNA (*Puregon*), lihat di bawah.

FSH dan LH —berbeda dengan hormon hipofisis dan hormon hipotalamus lainnya— termasuk kelompok **glikopeptida**. Digunakan terutama pada kemandulan wanita dengan keberhasilan (ovulasi) $\pm 90\%$. Persentase poli-ovulasi dan kehamilan ganda cukup tinggi.

IVF. Meningkatnya permintaan akan HMG berkaitan dengan IVF (*in vitro fertilization*). Oleh karena kesulitan meningkatkan pengumpulan air seni, maka lambat-laun terjadi kekurangan HMG. Oleh karena itu, introduksi dari *folitropin rekombinan-DNA* adalah tepat pada waktunya.

Dosis: i.m. 150 UI selama 10 hari, setelah 24-48 jam disusul oleh HCG untuk menginduksi ovulasi. Untuk IVF, ada beberapa protocol dan dosisnya jauh lebih tinggi.

* **Folitropin (-alfa)** (*Puregon, Gonol-F*) dibuat dari sel-sel ovarium hewan hamster Cina dengan teknik rekombinan-DNA. Hanya **ber efek FSH** tanpa aktivitas LH (1996), struktur kimianya hanya berbeda dari FSH alamiah pada gugus samping karbohidratnya. Folitropin selain secara i.m. dapat juga diberikan subkutan. Sediaan folitropin melengkapi kekurangan HMG dengan baik, tetapi harganya rata-rata tiga kali lebih tinggi!

Dosis: pada anovulasi selama 7 hari i.m. 50 UI atau s.k. dengan pena khusus (*Puregon pen*). Pada IVF: hari ke-2 atau 3 dari siklus 150-225 UI/hari, maks. 450 U, sampai tercapai pertumbuhan folikel secukupnya (rata-rata 10 hari), disusul dengan HCG maks. 10.000 U untuk pemasakan folikel dengan tuntas.

* **Lutropin-alfa** (*Luveris*) adalah human LH sangat murni, yang diperoleh dari sel-sel ovarium hewan hamster Cina dengan teknologi-DNA. Digunakan untuk menunjang produksi estradiol serta menstimulasi pemasakan folikel dan selalu terkombinasi dengan folitropin, terutama bila terdapat kadar-LH dan -FSH yang rendah sekali (untuk induksi ovulasi).

Dosis: s.k. individual berdasarkan besarnya folikel dan kadar estradiol dalam darah.

3. Somatotropin: somatotrofin, Growth Hormone, GH, Saizen, Humatrope, Norditropin, Genotropin

Hormon pertumbuhan ini terdiri dari rantai polipeptida 191 asam amino dan dibuat sejak tahun 1985 dari kuman *E. coli* dengan teknik rekombinan-DNA. Produksi dari hipofisis manusia dihentikan setelah dilaporkan timbulnya *penyakit Creutzfeldt-Jakob* akibat infeksi viral.

Produksi GH distimulasi oleh GHRH dan dihambat oleh GHRIF dari hipotalamus. Faktor mana yang aktif tergantung dari kadar glukosa dalam plasma. Sekresinya berkurang bila kadar glukosa meningkat dan bertambah pada keadaan lapar atau sesudah injeksi insulin. Berbagai jenis stress, fisik dan psikis, termasuk olahraga, juga menstimulasi produksi GH.

Khasiat. Somatropin **berkhasiat anabol**, yaitu menstimulasi sintesis protein dan pertumbuhan dari semua organ dan jaringan, termasuk otot, kulit dan tulang terutama melalui peningkatan jumlah sel-sel otot kerangka. Gonad, hati, anak ginjal dan timus dapat membesar. Pada *anak-anak* GH menstimulasi pertumbuhan *cakram epifisis*, yaitu tulang rawan di kedua ujung tulang pipa panjang, tempat terjadinya pertumbuhan. Di samping itu somatropin memengaruhi metabolisme lemak dan karbohidrat.

Pada *orang dewasa* somatropin meningkatkan energi dan vitalitas, memperbesar masa otot dan menurunkan masa lemak, juga menstimulasi timus. Pada usia menua produksinya lambat laun berkurang; penelitian di AS (1990) menunjukkan **efek pemeajaan dan revitalisasi** pada manula yang «disuplesi» dengan GH. Sejumlah geriater di AS menganjurkan suplesi ini dalam rangka menghambat proses menua dan memperpanjang hidup (*life extension*). Daya kerja GH terutama melalui **insulin-like growth factors (IGF)**, suatu peptida yang dibentuk di semua jaringan, khusus dalam hati. Plasma- $t_{1/2}$ 4 jam.

Penggunaannya terutama pada *gangguan pertumbuhan pada anak-anak* akibat kekurangan GH, misalnya pada anak kerdil untuk meninggikan tubuhnya. Pemberian subkutan menghasilkan efek lebih baik dan kurang nyeri daripada secara intramuskuler. Terapi tidak ada gunanya bila cakram epifisis sudah menutup dan pertumbuhan memanjang berhenti (pada akhir pubertas). **IOC (International Olympic Committee)**, menganggap GH sebagai *zat doping*.

Efek samping jarang terjadi dan dapat berupa sakit kepala, sakit sendi dan otot, udem, reaksi kulit dan hipoglikemia. Pada anak-anak adakalanya dilaporkan leukemia.

Dosis: subkutan (kadang-kadang i.m.) 0,5-0,8 UI/kg/minggu dalam 6-7 dosis, sebaiknya pada malam hari.

4. Corifollitropine alfa: *Elonva*

Efektivitas senyawa ini pada IVF sama dengan follitropin (rFSH).

Merupakan glikoprotein yang diproduksi di sel-sel ovarium hewan hamster dari Cina. Khasiatnya sesuai dengan FSH rekombinan. Lama kerjanya 7 hari. Setelah resorpsi disalurkan terutama ke ovarium dan ginjal. Ekskresi khusus melalui ginjal. $T_{1/2} \pm 69$ jam.

Dalam kombinasi dengan antagonis GnRH digunakan untuk menstimulasi ovarium.

Efek samping sering kali sakit kepala, perasaan letih, mual dan sindrom hiperstimulasi ovarium (nyeri panggul). Kadang-kadang pusing, nyeri perut, muntah dan diare.

Dosis: parenteral dan disesuaikan dengan respons ovarii.

5. Mecasermine: *Increlex*

Merupakan faktor pertumbuhan rekombinan yang digunakan pada defisiensi/gangguan pertumbuhan anak. Metabolisasi di hati dan ginjal dengan $T_{1/2} \pm 6$ jam.

Efek samping sering kali hipoglikemia (bulan pertama), hipertrofi timus dan tonsil, sakit kepala, gangguan pendengaran, tachycardia dan rasa pusing.

Dosis: permulaan s.k. 2 dd 0,04 mg/kg dan lambat laun dapat ditingkatkan sampai maksimal 2 dd 0,12 mg/kg.

6. Tetracosactide: *Synacthen*

Polipeptida sintetik ini terdiri dari 24 asam amino ACTH alamiah. Khasiat biologiknya serupa dengan ACTH, yaitu stimulasi biosintesis glukokortikoid dan mineralokortikoid serta sebagian androgen.

Terutama digunakan untuk diagnostik gangguan fungsi anak ginjal dan terhadap eksaserbasi MS akut.

Efek samping terdiri dari reaksi hipersensitivitas, kadangkala syok anfilaktik; pada penggunaan lama dapat timbul efek-efek mineralokortikoid, glukokortikoid dan androgen.

Dosis: untuk diagnostik i.m. atau i.v. 0,25 mg; terapeutik i.v. infus permulaan sehari 1

mg dan untuk pemeliharaan 0,5 mg tiap 2-3 hari atau 1 mg seminggu.

7. Urofollitropine: *Fostimon*

Senyawa ini dibuat dari menopausal gonadotropin human (HMG) dan terdiri dari FSH dalam keadaan yang sangat murni. FSH berfungsi merangsang pertumbuhan dan pemasakan follikel dalam ovarium, kemudian memicu follikel memproduksi oestrogen. $T_{1/2}$ 50 jam (s.k.). Obat ini digunakan pada infertilitas akibat anovulasi dan bila terapi dengan klomifen tidak membuahkan hasil. Tetapi follitropin lebih efektif daripada urofollitropin pada in vivo fertilisasi (IVF).

Efek samping yang sering terjadi adalah sakit kepala, sembelit, sindrom hiperstimulasi ovarium, mual, nyeri perut dan dispepsi.

Dosis: permulaan i.m. atau s.k. 75-150 IE sehari, maksimal 225 IE sehari.

HORMON NEUROHIPOFISIS

8. Oksitosin: *Oxytocin-S, Piton-S, Syntocinon*

Nonapeptida (dengan 9 asam amino) ini bersama **vasopresin** sebetulnya dibentuk di hipotalamus dan hanya disimpan di umbai belakang hipofisis. Kini senyawa ini dibuat secara sintetik. Berkhasiat **oksitosik**, yaitu menimbulkan kontraksi ritmis pada rahim dan memperkuat kontraksi yang sudah ada. Di samping itu bekerja **laktogen** ('*milk-ejecting*') melalui kontraksi ritmis dari otot sekitar kelenjar susu. Bila bayi menghisap puting susu, secara reflektoris hipofisis mensekresi oksitosin. Tidak memengaruhi pembentukan air susu.

Penggunaannya khusus dalam ilmu kebidanan untuk menstimulasi kontraksi **sebelum persalinan** bila terdapat kelemahan his, tetapi hanya bila mulut rahim sudah praktis terbuka seluruhnya. Juga digunakan **sesudah persalinan** untuk mencegah perdarahan berlebihan.

Plasma- $t_{1/2}$ singkat, rata-rata 10 menit. Seperti semua peptida, oksitosin dalam lambung diuraikan oleh enzim proteolitik, sehingga tidak dapat digunakan per oral.

Efek samping berupa kejang rahim (*tetania*) dengan risiko rahim robek (*ruptura uteri*) dan

hambatan sirkulasi janin, juga aritmia dan reaksi hipersensitivitas.

Dosis: menjelang persalinan infus i.v. 0,001 UI/min dari larutan dengan 0,002-0,010 UI/ml. Sesudah persalinan i.v./i.m. 2-10 UI dari larutan 5-10 UI/ml. Spray hidung untuk mempermudah laktasi 4 UI di setiap lubang hidung, 2-5 menit sebelum menyusui.

9. Vasopresin: *antidiuretic hormone, ADH, Pitressin*

Nonapeptida ini diperoleh dari hipofisis babi dan hanya berbeda 1 asam amino (*lysine*) dari hormon manusia/sapi (*arginine*). Berkhasiat **antidiuretik**, yaitu mencegah ekskresi air berlebihan oleh ginjal melalui peningkatan resorpsi kembali oleh tubuli ginjal. Mekanisme kerjanya adalah pelebaran pori-pori membran mukosa tubuli, sehingga molekul air dapat melintasinya sekaligus dalam kelompok lebih besar. Dengan demikian dari ± 180 l filtrat glomerulus seharinya, hanya 1-1,5 l dikeluarkan sebagai urin. Lihat Bab 33, Diuretika, fisiologi ginjal.

Penggunaannya untuk menguji fungsi hipofisis berdasarkan efeknya **menstimulasi sekresi ACTH**. Terutama digunakan pada *diabetes insipidus* yang bergejala *poliuria* (banyak kencing) akibat kekurangan ADH. Juga pada *perdarahan varices di esofagus* (vena mekar), berdasarkan **efek konstiksi arteriole** dan biasanya bersamaan dengan nitroglicerina untuk mengurangi efek sampingnya.

Efek sampingnya berkaitan dengan efek kontraksinya terhadap jaringan otot polos dan berupa muka pucat, tekanan darah naik, bronchokonstriksi, kejang lambung-usus dan uterus, terutama pada dosis tinggi.

Dosis: diabetes insipidus, i.m. 1,5-5 UI setiap 1-3 hari (-tanat dalam minyak), pada varices esofagus infus i.v. 0,2-0,6 UI/menit selama 24 jam.

Sekarang ini vasopresin alamiah sudah praktis terdesak oleh *analogon sintetikanya*, yaitu :

a. **Desmopresin** (*Minrin*). Khasiat antidiuretiknya lebih kuat dan lebih lama kerjanya. Dapat digunakan intranasal sebagai spray atau tetes hidung, antara lain pada ngompol malam (*enuresis nocturna*).

b. **Terlipresin** (*Glypressin*). Khasiat antidiuretik lebih ringan, tetapi digunakan berdasarkan efek vasokonstriksinya, terutama pada saluran cerna dan rahim.

B. HORMON HIPOTALAMUS

10. **Gonadorelin**: GnRH, LH-RH, *Cryptocur*, *Relefact*, *Lutrelief*

Dekapeptida sintetik ini (dengan 10 asam amino, 1974) adalah identik dengan GnRH dari hipotalamus yang mengatur sekresi LH dan FSH oleh hipofisis. Digunakan pada *kemandulan wanita* akibat anovulasi dan pada *infertilitas pria* karena insufisiensi GnRH. Pada anak kecil dengan *cryptorchisme* (buah zakar tidak turun ke kandung zakar) sebaiknya digunakan pada usia dua tahun. Juga sebagai *diagnostikum* untuk menentukan fungsi adenohipofisis.

Bioavailabilitasnya pada penggunaan nasal adalah 1-2%, setelah injeksi subkutan 75-90%. Kerjanya hanya singkat, plasma- $t_{1/2}$ 15-60 menit.

Efek samping berupa nyeri buah dada, pada pria *gynecomasti* dan *priapisme*, jarang reaksi hipersensitivitas (gatal-gatal, udem, urticaria, bronchospasme, syok anafilaktik). Pada dosis tinggi menimbulkan mual serta nyeri perut dan sakit kepala. Pada wanita, risiko kehamilan ganda tidak demikian besar dibandingkan dengan penggunaan gonadotropin. Pada anak lelaki, kadang-kadang timbul agresi dan membesarnya penis.

Dosis: wanita i.v./s.c. 5-15 mcg sekali dengan interval 90 menit. Anak-anak: nasal 3 dd 0,2 mg di setiap lubang hidung selama 4 minggu, bila perlu diulang setelah 3 bulan.

* **Goserelin** (*Zoladex*, 1987) adalah analogon yang 50-100 x lebih kuat daripada GnRH. Obat ini mula-mula meningkatkan sekresi LH dan FSH oleh hipofisis, yang menyebabkan naiknya kadar estrogen atau testosteron. Bila penggunaan dilanjutkan, setelah 3 minggu hipofisis menjadi tidak peka lagi (*desensitasi*). Akibat turunnya jumlah reseptor aktif, maka **sekresi gonadotropin dihambat** dan kadar testosteron pada pria menurun sampai keadaan laksana kastrasi. Pada wanita kadar

estrogen menurun sampai nilai postmenopause.

Penggunaan. Berdasarkan **efek anti androgen/estrogen** tersebut goserelin digunakan pada **tumor prostat** (yang peka bagi testosteron dan sudah bermetastasis) dengan efek penghambatan pertumbuhannya. Terapi ini juga dinamakan *kastrasi kimiawi*, lihat juga Bab 43, Zat-zat androgen, Antihormon. Pada wanita penurunan kadar estrogen digunakan untuk menghambat pertumbuhan **kanker mamma** (yang peka bagi estrogen). Juga untuk mengecilkan **myoma uterus** dan mengurangi gejala **endometriosis** (antara lain nyeri perut dan dysmenorroe). Plasma- $t_{1/2}$ \pm 4 jam.

Dosis: implantasi s.k. di kulit perut 3,6 mg (sebagai asetat) setiap 4 minggu.

* **Buserelin** (*Suprefact*, 1984) adalah analogon yang 16x lebih kuat dengan penggunaan sama seperti goserelin. *Dosis*: s.k. selama 7 hari 3 dd 0,5 mg, disusul oleh spray nasal 3 dd 1 mg.

* **Leuprorelin** (*leuprolide*, *Tapros*, *Lucrin*, 1985) adalah analogon yang \pm 20x lebih kuat daripada GnRH. Juga digunakan pada kanker prostat dan endometriosis. Larutannya dalam air digunakan untuk injeksi subkutan; plasma- $t_{1/2}$ \pm 3 jam.

Dosis: s.k. sediaan *delayed action* 3,75 mg setiap bulan (sebagai asetat).

11. **Protirelin**: TRH, *Relefact*

Tripeptida sintetik ini (1970) adalah identik dengan **TRH** (*Thyreotrophin Releasing Hormone*) alamiah yang menstimulasi sekresi tireotropin dan prolaktin dari adenohipofisis. Protirelin terutama digunakan untuk diagnosis gangguan tireoid dan tumor hipofisis. Juga pada produksi prolaktin berlebihan (*hiperprolaktinemia*) yang antara lain menyebabkan kelebihan produksi air susu.

Dosis: oral 1-2 dd 40 mg a.c. atau i.v. 0,2 mg.

12. **Somatostatin**: *GHR-IF*, *SR-IF*, *Somatofalk*, *Stilamin*

Tetradekapeptida sintetik ini (1980) adalah identik dengan **SR-IF** alamiah, selain di hipotalamus dan otak juga dibentuk di

saluran lambung-usus dan pankreas. Somatostatin **menghambat sekresi** GH dan tirotropin di lambung dari gastrin, HCl dan pepsin, di pankreas dari insulin dan glukagon. Terutama digunakan pada perdarahan akut yang parah dari tukak lambung-usus dan varices esofagus.

Dosis: i.v. 250 mcg dalam 1-2 ml larutan NaCl 0,9%, langsung disusul dengan infus i.v. 3,5 mcg/kg/jam sampai perdarahan berhenti selama 48 jam.

13. Cetrorelix: *Cetrotide*

Senyawa ini seperti juga ganirelix termasuk GnRH antagonis, yang digunakan pada pembuahan artifisial (teknik IVF). Secara kompetitif mengikat diri pada reseptor GnRH di hipofisis, sehingga pelepasan LH maupun FSH diblokir dan ovulasi tertunda. Efek injeksi dari 0,25 mg berlangsung selama 24 jam.

Efek samping sering kali eritema, gatal dan bengkak pada tempat injeksi. yang hanya berlangsung singkat. Juga sakit kepala, mual dan alergi.

Dosis: s.k. 1 dd 0,25 mg di bagian bawah perut.

14. Ganirelix: *Orgalutran*

Antagonis gonadorelin (GnRH) ini memiliki khasiat dan penggunaan yang sama dengan cetrorelix dan juga lebih murah. Ekskresi melalui feses $\pm 75\%$ sebagai metabolit dan 22% via urin dalam keadaan utuh. $T_{1/2} \pm 13$ jam.

Efek samping hampir serupa dengan cetrorelix.

Dosis: s.k. 1 dd 0,25 mg di bagian paha.

15. Histreline: *Vantasse*

Pada penanganan paliatif dari kanker prostat lanjut, pilihannya adalah penggunaan agonis GnRH seperti leuprorelin, goserelin, buserelin dan triptorelin. Histrelin sebagai agonis GnRH dan antagonis GnRH degarelix juga dapat menurunkan kadar testosteron. Dimetabolisasi melalui hidrolisis dan dealkilasi. $T_{1/2} \pm 4$ jam.

Efek samping sering kali depresi, insomnia, pusing, sakit kepala dan obstipasi.

Dosis: sebagai implantasi s.k. di bagian lengan atas; tiap hari dilepaskan 50 mcg histrelin asetat.

16. Nafareline: *Synarel*

Adalah agonis gonadorelin (GnRH) dan merupakan analogon sintetik dari gonadorelin (LH-RH). Digunakan untuk penanganan endometriosis.

Ekskresi terutama sebagai metabolit via urin (35%) dan melalui feses (50%).

$T_{1/2}$ 2-4 jam.

Efek samping sakit kepala, mual dan gejala klimakterium,

Dosis: sebagai semprotan hidung 2 dd 200 mcg (=1 semprotan).

17. Octreotide: *Sandostatatin*

Merupakan oktapeptida sintetik dan analogon dari somatostatin alamiah, dengan daya kerja lebih kuat dan tahan lebih lama. Menghambat sekresi hormon pertumbuhan dan IGF-1, juga dari peptida sistem endokrin saluran lambung-usus dan pankreas. $T_{1/2}$ 100 menit (s.k.) dan 90 menit (i.v.)

Digunakan terhadap *akromegali* dan untuk meringankan gejala tumor endokrin dari saluran cerna dan pankreas. Sama dengan somatostatin senyawa ini juga digunakan terhadap perdarahan lambung/usus, berdasarkan antara lain penghambatan sekresi pepsin dan asam lambung.

Efek samping sering kali sakit kepala, diare, sakit perut, mual, obstipasi dan hiperglikemia.

Dosis: permulaan s.k. 0,05-0,1 mg tiap 8-12 jam

18. Triptoreline: *Decapeptyl, Pamorelin, Salvacyl*

Adalah juga agonis gonadorelin (GnRH) dan merupakan analogon sintetik dari gonadorelin (LH-RH) dengan daya kerja kuat. Metabolisasi terutama di hati dan ginjal menjadi peptida lebih kecil dan asam amino. Ekskresi via urin $\pm 5\%$ utuh. $T_{1/2}$ s.k. 3-5 jam.

Digunakan untuk kanker prostat yang sudah bermetastasis dan peka terhadap testosteron. Juga terhadap miom pra-bedah.

Efek samping sebagai akibat dari penurunan

kadar testosteron atau estrogen, sering kali gangguan mental dan penurunan libido. Juga depresi, iritasi, mual, gangguan tidur dan alergi.

Dosis: untuk kanker prostat permulaan s.k. 500 mcg sehari, selanjutnya s.k. 100 mcg sehari.

C. HORMON KELENJAR EPIFISIS

19. Melatonin

Sintesis dan pelepasan melatonin terjadi khusus pada waktu malam hari dan dihambat oleh cahaya. Pada musim dingin negara-negara belahan bumi Utara mengalami kekurangan cahaya matahari. Oleh karena itu sebagian penduduknya menderita *depresi musim dingin*, yang bertalian dengan kebanyakan produksi melatonin, lihat Bab 30, Antidepresiva. Melatonin diperoleh dari kelenjar epifisis anak sapi atau melalui sintesis kimiawi.

Fungsi faal. Melatonin **berkhasiat meregulasi bioritme** tubuh, yaitu *lonceng biologik* yang dimiliki oleh setiap makhluk hidup dan yang mengatur berbagai fungsi tubuh. Pada manusia terdapat banyak bentuk bioritme, misalnya sekresi hormon endokrin, denyut jantung (lamanya kira-kira 1 detik), siklus haid (± 28 hari), proses regenerasi jaringan (1 minggu) dan **ritme siang-malam** (*circadian rhythm*) yang lamanya 25 jam (Lat *circa* = kurang lebih, *diem* = hari). Karena satu hari (= ritme bola dunia) terdiri dari 24 jam, maka lonceng intern selalu terlambat sedikit dan perlu dicocokkan terus menerus. Sinkronisasi ini berlangsung melalui saraf mata. Di samping itu melatonin dapat dianggap sebagai **obat tidur alamiah**. Pada manula lonceng circadian umumnya bekerja kurang baik dengan akibat terganggunya ritme siang-malam, menurunnya kadar melatonin dan kualitas tidur.

Penggunaan. Melatonin (*Circadin*, tablet *slow-release 2 mg*) digunakan sebagai monoterapi bagi pasien di atas usia 55 tahun untuk gangguan insomnia primer akibat kualitas tidur yang buruk. Sifat-sifat insomnia primer adalah masalah sulitnya tidur dan kelangsungan tidur.

Di dalam tubuh melatonin diproduksi oleh

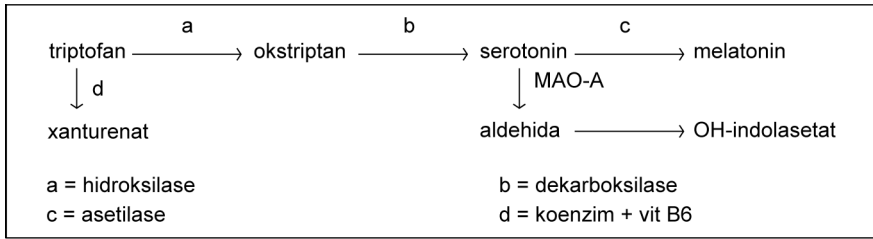
kelenjar pinealis dan mengatur siklus tidur-sadar sebagai agonis dari reseptor melatonin. Sekresinya meningkat setelah magrib dengan puncak antara pukul 2 dan 4 subuh dan kemudian menurun.

Meningkatnya kadar melatonin dalam darah menimbulkan rasa mengantuk dan penurunan suhu tubuh, Lansia memproduksi lebih sedikit melatonin.

Khasiat lainnya. Melatonin memiliki banyak khasiat lain dan yang terpenting di antaranya adalah:

- **khasiat anti ovulasi** berdasarkan penghambatan sekresi FSH. Atas dasar sifat ini pernah diselidiki penggunaannya sebagai *pil antihamil* kombinasi, lihat Bab 45, Antikonseptiva.
- **efek antioksidan intrasel.** Melatonin bersifat hidrofil dan lipofil, mudah melintasi sawar darah-otak dan mampu mencapai setiap sel dalam tubuh. Zat ini mengikatkan dirinya pada inti sel dan melindungi DNA-nya terhadap *radikal bebas* oksidatif, terutama dengan “menangkap” *radikal hidroksil* (OH) berbahaya. Juga menstimulasi anti-oksidan alamiah *glutathion-peroksidase*
- **stimulasi pertumbuhan timus** dan sekresi hormon **timosin**, yaitu polipeptida yang memegang peranan penting pada perkembangan dan pemasakan T-limfosit (*Thymus-dependent lymphocyte*). Bila pada hewan percobaan kelenjar epifisisnya dikeluarkan, timus akan mengerut. Lihat juga Bab 48, Hormon-hormon tiroid, timus.
- **stimulasi sistem imun** berkat stimulasi fagositosis dan pertumbuhan *natural killer cells* (NKc), juga mempercepat pertumbuhan sel-sel sumsum tulang. Ternyata T-helper cells juga memiliki reseptor melatonin.
- **antikanker.** Pada hewan percobaan, melatonin menghambat dengan kuat pertumbuhan kanker mamma dan prostat, yang mungkin berdasarkan efek melindunginya bagi inti sel dan stimulasi T-limfosit (NKc).

Penggunaannya terutama sebagai **obat mem-**



Sintesa Serotonin

Gambar 42-3: Skema pembentukan melatonin

percepat tidur bagi orang-orang yang lonceng biologik dan ritme circadiannya terganggu, misalnya manula dan karyawan yang bekerja pada malam hari. Juga sebagai **obat pencegah jet-lag** bagi wisatawan udara yang dalam waktu singkat melintasi beberapa zona waktu. Jet-lag terutama terjadi bila terbang dari Barat ke arah Timur.

Berdasarkan khasiat antioksidannya terdapat petunjuk bahwa melatonin dapat **memperlambat proses menua**. Berdasarkan khasiat melindungi membran sel dan inti sel, melatonin pada tahun-tahun terakhir dianjurkan oleh dokter alternatif **pada kanker** dan **untuk 'life-extension'**. Terutama di AS terdapat aliran yang yakin bahwa kehidupan dapat diperpanjang dengan menggunakan setiap hari 3 hormon, yakni *melatonin*, *somatotropin* dan *DHEA (dehidroepiandrosteron)*, suatu precursor dari testosteron, lihat Bab 43, Zat-zat androgen.

Resorpsi dari usus tidak konstan dengan FPE besar, BA bervariasi antara 3 dan 76%, PP $\pm 60\%$, plasma- $t_{1/2}$ singkat 30-45 menit. Dalam hati zat ini hampir seluruhnya dirombak menjadi *derivat-6-hidroksi* dan *N-asetilserotonin*, yang diekskresi lewat urin sebagai konjugatnya.

Efek samping dapat berupa perdarahan tak teratur, gangguan haid dan nyeri buah dada. Umumnya efek ini hanya selama 5 bulan pertama, kemudian hilang dengan sendirinya. Juga gangguan lambung-usus, nyeri ulu hati (*heartburn*), rasa lapar dan pusing. Penggunaannya tidak dianjurkan selama kehamilan dan laktasi.

Dosis: pada gangguan *ritme siang-malam* sebagai obat menidurkan 1 dd 3-5 mg malam hari, *prevensi jet-lag* dimulai satu hari sebelum

berangkat.

20. Serotonin: 5-hidroksitriptamin, 5HT

Neurohormon ini antara lain juga disekresi oleh kelenjar epifisis dan dapat pula terbentuk dari melatonin. Produksinya tidak begitu tergantung dari cahaya, tetapi dari insulin dan kadar glukosa darah. **Berkhasiat menghambat nafsu makan dan meningkatkan rasa kantuk**. Setelah makan banyak karbohidrat atau makanan manis (gula), produksi insulin naik berikut sekresi serotonin, sehingga hasrat makan menurun dan timbul rasa kantuk. Bila kadar 5HT di otak rendah, nafsu makan bertambah dan kebutuhan gula naik.

* **Antagonis serotonin:** siproheptadin (*Perialactin, Ennamax*) dan pizotifen (*Litec, Sandomigran*) meningkatkan nafsu makan berdasarkan pengaruhnya terhadap pusat-pusat tertentu di hipotalamus.

DAFTAR PUSTAKA

- Sack RL et al. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Eng J Med* 2000; 343:1070-7.
- Brzezinsky A et al. Effects of exogen melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med rev*, 2005; 9: 41-50.
- Graaff MJ de. Melatonin: fysiologische en pathofysiologische aspecten en mogelijke toepassing. *NTvG* 2006;150(36): 1971-75.

HORMON-HORMON PRIA

Testosteron adalah zat androgen utama yang disintesis dalam testis, ovarium dan anak-ginjal. Hormon ini pertama kali diisolasi oleh ahli fisiologi Belanda Ernst Laqueur dari testikel kerbau, (1935).

Sel-sel Leydig (sel interstitium) dari **testes** distimulasi oleh LH untuk menghasilkan testosteron sebanyak 2,5-11 mg sehari, sedangkan **ovaria** dan **anak-ginjal** membentuk hanya 0,5-2 mg sehari. Sintesis testosteron diregulasi oleh FSH dan LH dari hipofisis, yang juga menstimulasi pertumbuhan testes dan pembentukan sel-sel mani (*spermatogenesis*).

LH yang dahulu juga disebut **ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone)** bereaksi dengan sel-sel Leydig dengan efek peningkatan produksi *c-AMP (cyclic Adenosine-Mono-Phosphate)*. Hasilnya ialah dimulainya reaksi enzimatis: asetat → kolesterol → testosteron. Dalam ovaria dan folikel reaksi yang sama berlangsung di bawah pengaruh FSH. Pada pria **FSH** mengaktifkan *sel-sel Sertoli* dalam dinding saluran mani untuk memproduksi sel-sel sperma. Selain itu juga dapat menstimulasi sintesis testosteron dan memperkuat aktivitas LH. Kadar testosteron darah yang meningkat menimbulkan feedback negatif terhadap GnRH dan gonadotropin.

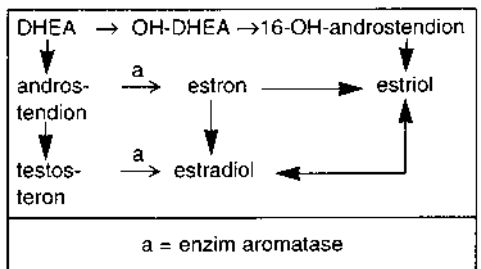
Produksi testosteron mencapai puncaknya sekitar usia 25 tahun, lalu menurun drastis sampai ±60% pada usia 40 tahun dan selanjutnya menyusut terus sampai kira-kira 50%, 37% dan 33% pada masing-masing usia 50, 70 dan 80 tahun.

* **Dihidrotestosteron (DHT)** adalah *metabolit aktif* yang terbentuk dengan bantuan enzim *5-alfa-reduktase* dalam darah dan di keba-

nyakan jaringan-tujuan dari testosteron. DHT berperan atas sebagian besar aktivitas androgen dan hipertrofi prostat, sedangkan rontok rambut dihubungkan dengan produksi DHT berlebihan. DHT dimetabolisasi selanjutnya menjadi **androsteron**. Testosteron atau metabolit-metabolit lainnya melaksanakan daya kerjanya hanya dalam otot kerangka dan sumsum tulang.

* **Androgen** (*Yun. andros = pria*) juga dapat disintesis oleh ovaria dan anak-ginjal; organ terakhir ini juga dapat membentuk 2 *precursor* dari testosteron dan estradiol, yakni **dehidroepi-androsteron (DHEA)** dan **androstendion**. Pada wanita testosteron diproduksi sekitar 0,25 mg sehari, separuhnya berasal dari pengubahan androstendion di jaringan. Produksi berlebihan dapat menimbulkan efek *virilisasi* (sifat kejantanan).

* **Estradiol**, suatu estrogen, adalah juga metabolit testosteron yang dibentuk di jaringan perifer dan berkhasiat memperkuat atau memperlemah beberapa efek androgen. Setiap hari dibentuk rata-rata 2-25 mcg, produksi yang berlebihan dapat mengakibatkan *feminisasi* pada pria.



Gambar 43-1 :Jalur biosintesis dari hormon-hormon pria

Kerja fisiologi

Testosteron memiliki sejumlah khasiat fisiologi dan farmakologi penting sebagai berikut:

- a. **efek virilisasi** (*Lat. virile* = jantan). Testosteron bertanggungjawab atas ciri-ciri kelamin primer dan sekunder serta memegang peranan penting pada spermatogenesis. Mungkin sekali hormon ini memengaruhi hasrat seks (*libido*) dan daya ereksi (*potensi*).
- b. **efek anabol**, yaitu *daya retensi protein* atau menghambat perombakannya, khusus dalam jaringan otot, juga *meningkatkan pembentukan protein* dan pertumbuhan sel-sel otot.
- c. **efek tulang**. Androgen mempercepat pertumbuhan tulang pipa dan *epifisisnya*, yaitu tulang rawan di kedua ujungnya. Pada anak lelaki selama pubertas produksi testosteron meningkat dengan kuat, yang mengakibatkan mereka tumbuh lebih panjang untuk beberapa waktu. Pertumbuhan ini kemudian berhenti, karena epifisis menutup ujung tulang seluruhnya. Dalam hal ini, *somatropin (GH)* juga memegang peranan penting.
- d. **efek anti-gonadotrop**, artinya menghambat sekresi FSH dan LH bila kadar testosteron dalam darah melebihi nilai tertentu. Sebaliknya kadar hormon rendah merupakan isyarat bagi hipofisis untuk meningkatkan sekresi gonadotropin, yang menstimulasi testes untuk memperbanyak produksi testosteron. Dengan demikian terdapat keseimbangan antara androgen dan gonadotropin. *Mekanisme feedback* ini juga berlaku bagi hormon-hormon lainnya. Pemberian androgen dari luar dapat menghambat sekresi testosteron melalui feedback negatif ini.
- e. **efek anti-estrogen**. Testosteron dapat melawan sejumlah efek estrogen, misalnya pertumbuhan endometrium rahim dan pertandukan epitel mukosa vagina.
- f. **efek atas sebum**. Kelenjar sebum diperbesar dan sekresi urapnya (*lemak kulit, 'talg'*) ditingkatkan, sehingga selama pubertas dapat mengakibatkan *acne*, juga pada anak perempuan. Pemberian estro-

gen memperbaiki gejala *acne* melalui penekanan sekresi gonadotropin dan androgen.

- g. **efek kolesterol**. Testosteron menurunkan kadar HDL-kolesterol dan menaikkan sedikit LDL. Sifat ini dianggap sebagai faktor risiko bagi terjadinya penyakit jantung dan pembuluh, lihat Bab 37, Obat jantung.
- h. **retensi garam dan air** dengan efek berat badan meningkat. Sifat ini dimiliki oleh *semua hormon steroida*.

Kinetik

Secara oral testosteron untuk sebagian besar diuraikan oleh mukosa usus selama absorpsi dan kemudian oleh FPE. Lagi pula dari jumlah ini sebagian besar terikat pada SHBG (*Sex Hormone Binding Globuline*), sehingga sedikit sekali terdapat dalam bentuk bebas aktif dalam darah. Injeksi dari larutan minyak, dengan cepat diinaktifkan oleh FPE.

Ester testosteron, yaitu *testosteron.-propionat, -enantat* dan *-undekanoat* sebagai injeksi diabsorpsi lebih lambat dan ternyata efektif menghasilkan kadar darah yang lebih tinggi. Dalam hati ester dimetabolisasi melalui oksidasi dari gugusan-17OH menjadi **androstendion**, reduksi dari gugusan-3-keto menghasilkan **androsteron**. DHT dirombak pula menjadi androsteron, androstandiol dan androstandion. Ekskresi berlangsung melalui urin untuk $\pm 90\%$ sebagai androsteron, hanya $\pm 6\%$ lewat feses.

Derivat 17-alkil (*metiltestosteron* dan *fluoksimesteron*) lebih lambat metabolismenya dalam hati, oleh karena itu dapat digunakan secara oral. Tetapi risiko hepatotoksitasnya lebih besar.

Penggunaan

Androgen digunakan sebagai **terapi suplesi** pada *insufisiensi* fungsi hipofisis atau testes (*hipogonadisme*), seperti setelah *kastrasi* dan pada *klimakterium pria* di atas usia ± 50 tahun, yang istilahnya kadangkala diplesetkan menjadi «*penopause*». Akibat menurunnya kadar testosteron dalam darah, maka dapat timbul beberapa keluhan, seperti berkurangnya

libido dan potensi seksual. Jika tidak terdapat sebab-sebab psikis, androgen dapat memberikan efek baik. Pada pria dengan kadar androgen darah normal pemberian testosteron tidak menimbulkan rangsangan seksual, bahkan tidak pada dosis tinggi. Oleh karena itu *tidak berguna sebagai afrodisiakum!*

Pada *pubertas terlambat*, bagi anak laki-laki di atas usia 16 tahun yang terlambat pertumbuhannya (kerdil) akibat hipofungsi hipofisis. Pengobatan dibatasi sampai maksimal 6 bulan berhubung risiko penutupan epifisis sebelum waktunya dan virilisasi. Indikasi lainnya seperti pada *kanker buah dada* dan *osteoporosis*, dewasa ini jarang digunakan lagi berhubung tersedianya obat-obat baru yang lebih efektif. Misalnya untuk kanker mammae pada umumnya kini diberikan suatu anti-estrogen.

Efek samping

Pada penggunaan oral selainnya efek samping ringan seperti mual, androgen juga dapat menimbulkan efek-efek yang lebih serius, yaitu:

- **efek virilisasi** pada wanita dengan gejala acne, tumbuhnya rambut di muka, suara menjadi rendah (umumnya tidak reversibel) dan gangguan haid. Anak-anak di bawah usia 16 tahun dapat terhambat pertumbuhannya akibat penutupan epifisis. Pada pria dapat terjadi peningkatan libido, *priapisme* dan hipertrofi prostat. Anabolika pada dosis tinggi juga bisa menimbulkan efek ini.
- **menekan spermatogenesis** dan degenerasi tubuli mani. Bila digunakan untuk jangka waktu lama, androgen dapat menyebabkan **azoospermia** akibat hambatan sekresi FSH/LH serta perombakan testosteron menjadi estradiol. Supresi ini sudah nampak setelah pemberian *testosteronpropionat* 25 mg i.m. selama 6 minggu. Setelah penghentian terapi dapat timbul impotensi pada pria, sedangkan pada wanita kemandulan yang tidak jarang bersifat irreversibel. Efek samping ini berlaku juga bagi anabolika.
- **efek feminisasi**, terutama *gynecomastia* (buah dada laki-laki membesar), terutama

pada anak-anak. Penyebabnya belum jelas, hanya diketahui bahwa ester testosteron menyebabkan kadar estrogen plasma meningkat.

- **udema dan naiknya berat badan** akibat retensi garam dan air, khususnya pada dosis tinggi. Sering kali disebabkan pula oleh bertambahnya nafsu makan. Pada pasien jantung dan pada manula, ude-ma memperbesar risiko gagal jantung (*dekompensasi*).
- **penyakit kuning** (*hepatitis cholestatic*) dapat terjadi akibat tersumbatnya kapiler empedu, khusus karena **derivat 17-alkil** yang aktif secara oral
- **tumor hati** dilaporkan pada penggunaan lama dengan dosis tinggi

Banyak efek samping ini dapat dihindari bila androgen digunakan untuk kur singkat dari *maksimal 3-4 minggu*. Kemudian bila perlu kur dapat diulang setelah istirahat empat minggu.

Anabolika

Steroida anabol adalah derivat testosteron (dan progesteron) sintetik yang telah dikembangkan untuk memperoleh daya kerja anabol besar dengan efek virilisasi seringan mungkin. Maksudnya ialah agar juga dapat digunakan oleh khususnya wanita dan anak-anak di bawah usia 16 tahun. Tetapi ternyata bahwa pemisahan kedua efek tersebut hanya berhasil untuk sebagian saja; semua anabolika masih memiliki sifat-sifat androgen yang tidak diinginkan.

Anabolika yang banyak digunakan adalah:

- **derivat testosteron:** metandrostenolon, metenolon (*Primobolan*), oksimetolon (*Zenanosyn*) dan stanozol (*Stromba*)
- **derivat nandrolon:** nandrolon dan etil-estrenol

Penggunaan. Obat-obat ini terutama digunakan untuk penanganan simptomatik pada *anemia aplastis*, osteoporosis parah yang resisten terhadap obat-obat lain dan kanker mammae yang sudah menyebar pada wanita postmenopausal. Di samping itu juga banyak disalahgunakan sebagai *doping* di dunia olahraga.

Disfungsi ereksi dan sildenafil.

Banyak pria di atas usia 50-60 tahun menderita gangguan potensi berupa **disfungsi (kegagalan) ereksi** dari alat kelaminnya (dahulu disebut **impotensi**) yang sangat memperburuk kehidupan seksual dan kesehatannya.

Ereksi terjadi karena pada eksitasi seksual saraf-saraf otak memberikan isyarat ke penis yang mencetuskan pelepasan sejumlah *neurotransmitter* oleh semua sel dinding pembuluh di badan pengembangnya, a.l. **nitrogenoksida (NO)**. Gas neurotransmitter ini berperan penting pada daya tahan tubuh serta imunomodulasi dan dengan demikian terlibat pada banyak masalah peradangan, lihat selanjutnya Bab 40, Obat Asma, boks Radikal bebas. Antara lain NO mengaktifkan enzim *guanylatcyclyase* yang menstimulasi perubahan **GTP (guanyltriphosphate)** menjadi **cGMP (cyclic guanyl-monophosphate)**. Zat ini juga disebut "*second messenger*" dan memegang peranan di banyak proses hayati. Misalnya cGMP menurunkan kadar kalsium dalam sel, sehingga terjadi relaksasi sel-sel otot dindingnya dan kemudian vasodilatasi lokal. Badan pembembang (*corpora cavernosa*) dari penis terisi darah dan terjadilah ereksi. Bandingkan dengan kerja *trinitrogliserin* di Bab 37B, Obat-obat Angina Pectoris.

Secara biokimiawi ereksi bercirikan adanya keseimbangan antara **cGMP** dan enzim **PDE-5 (phosphodiesterase tipe-5)** yang menguraikan cGMP menjadi 5-GMP, lihat Gambar di Bab 40, Obat asma dan Bab 37, Obat-obat Jantung, sub A3. Penghambat fosfodiesterase. Pada keadaan normal keseimbangan ini baik, yaitu darah dapat mengalir ke dalam penis tetapi tidak bisa keluar lagi. Baru se usai orgasme, PDE melaksanakan daya kerjanya dan ereksi berlalu.

Gangguan ereksi dapat disebabkan oleh kerusakan saraf, misalnya setelah kerusakan sumsum tulang belakang. Atau sebagai komplikasi pada penderita diabetes atau MS, pada peminum alkohol kronis, perokok berat atau setelah bedah prostat. Pada semua keadaan ini keseimbangan antara cGMP dan PDE terganggu, mungkin karena berkurangnya produksi cGMP sehingga persediaannya "dihabiskan" terlalu cepat.

Penanganan. Sejak dahulu gangguan ereksi ditangani dengan *afrodisiaka*, yaitu zat-zat yang dapat membangkitkan syahwat, seperti obat terkenal *yohimbin* atau *sediaan androgen*, tetapi hasilnya sering kali mengecewakan. Obat kuno *apomorfina* yang berkhasiat meningkatkan syahwat, semula dianggap tidak cocok karena efek sampingnya (mual, muntah-muntah) terlalu hebat. Tetapi dengan munculnya sildenafil dan meningkatnya minat luar biasa untuk obat-obat ereksi, apomorfina telah dipasarkan lagi, lihat di bawah *Uprima*.

Pada akhir tahun 80-an mulai digunakan *papaverin* yang diinjeksikan ke dalam badan pembembang dari penis. Juga diusahakan cara-cara mekanis yang berupa *pompa vakum* dan *implantasi prothesis penis*. Namun semua penanganan ini hingga sekarang tidak begitu banyak dipraktikkan, karena terlalu invasif atau sulit penggunaannya.

Baru akhir 1990-an telah ditemukan suatu obat ampuh, **sildenafil** yang dipasarkan untuk indikasi *disfungsi ereksi*. Obat revolusioner ini dalam waktu singkat menjadi sangat populer. Dewasa ini beberapa obat ereksi lain telah dipasarkan, a.l. **vardenafile (Levitra, Nuviva, efek lebih cepat)**, **tadalafil (Cialis, daya kerja lebih lama)**, **vasomax** dan **ICS**.

1. Sildenafil (*Viagra, 1998; Revatio*)

Obat ini telah mengakibatkan suatu gejala pada kelompok penderita impotensi di seluruh dunia. Penjualannya di AS selama enam bulan pertama (1998) sudah memecahkan semua rekor obat baru, termasuk obat antidepresi *fluoksetin (Prozac)*. Penemuan "**pil ereksi**" ini terjadi secara kebetulan oleh *Dr. Ian Osterloh, A.S.*, pada waktu sildenafil diteliti sebagai *vasodilator koroner* untuk terapi angina pectoris. Efek vasodilatasinya terhadap miocard kurang memuaskan, tetapi ternyata efektif untuk **memelihara ereksi selama beberapa jam**. [Dengan demikian sildenafil termasuk obat-obat *serendipity*, yaitu obat yang ditemukan secara tidak sengaja sewaktu seorang ilmuwan menyelidiki atau meneliti suatu zat mengenai khasiatnya untuk indikasi lain. Contoh terkenal adalah penemuan penisilin.] Mekanisme kerjanya berdasarkan **perintang enzim fosfodiesterase (PDE)** melalui blokade reseptornya di badan pembembang, sehingga cGMP terhambat penguraianya dan ereksi diperpanjang. Karena tidak menstimulasi pembentukan cGMP, tetapi hanya memperkuat dan memperpanjang

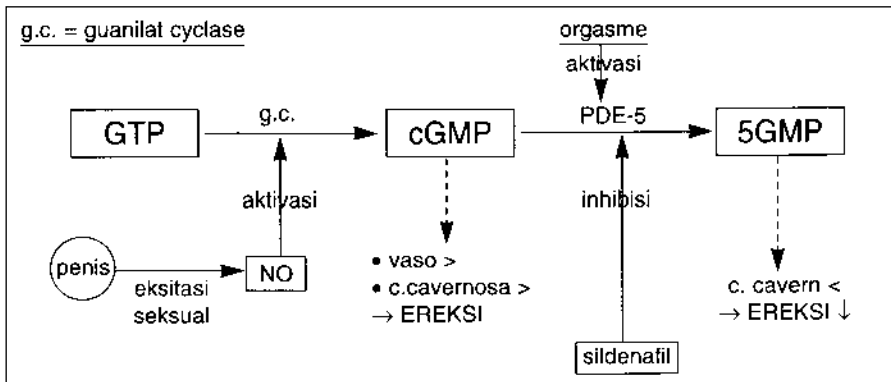
daya kerjanya, sildenafil tidak efektif jika belum terdapat stimulasi atau eksitasi seksual. Artinya, **tidak bekerja sebagai afrodisiakum** untuk menimbulkan syahwat (*libido*).

Pada 30-35% penderita disfungsi ereksi perintang PDE-5 kurang memberikan hasil memuaskan karena daya kerjanya tergantung pada kadar testosteron, yang pada defisiensi mengurangi efeknya.

1. Spitzer M, et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157:681-91.
2. Buvat J, et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction. (TADTEST study). *J Sex Med.* 2011;8:284-93.

Penggunaan lain dari sildenafil (*Revatio*) adalah untuk hipertensi arteri pulmonal dengan dosis 3 dd 20 mg.

Resorpsinya dari usus cepat dengan BA 41% dan efeknya sudah nampak setelah ± 20 menit. Kadar puncak dicapai setelah $\frac{1}{2}$ - 2 jam, PP di atas 95%, plasma- $t_{1/2}$ 3-5 jam. Dalam hati dirombak oleh *enzim* CYP3A4 menjadi *N-desmetilsildenafil* dengan aktivitas 50% dan masa paruh 4 jam.



Gambar 43-2: Mekanisme kerja sildenafil (bandingkan Adrenergika, Gambar 31-2. Sistem transmisi energi melalui cAMP)

Ekskresi sebagai metabolit terutama melalui feses (80%) dan untuk 13% via urin.

Efek samping umumnya bersifat singkat, tidak begitu serius dan tergantung dari dosis. Paling sering timbul sakit kepala (10%), muka merah (*flushing*) dan gangguan penglihatan (guram sampai melihat segala sesuatu kebiru-biruan, 3%) dan mual. Semua efek ini berkaitan dengan blokade PDE yang terdapat di seluruh tubuh. Lagi pula dapat terjadi hilangnya kesadaran (*'black out'*) akibat turunnya tensi terlalu drastis, terutama dalam kombinasi dengan *nitroglicerina* atau *antihipertensiva* lainnya. Beberapa kematian di antara pemakai telah dilaporkan, tetapi tidak ditemukan hubungan kausal dengan sildenafil. Namun lansia di atas 60 tahun yang mengidap **penyakit jantung, hipertensi** atau **diabetes hendaknya berhati-hati menggunakan sildenafil**.

Kontra-indikasi. Penggunaan bersamaan dengan obat yang juga dirombak oleh *enzim* CYP3A4 meningkatkan kadarnya dalam darah, seperti simetidin, ketokonazol, itraconazol, eritromisin dan obat anti-HIV penghambat-protease (AZT, DDI, dan lain-lain). Ritonavir bahkan meningkatkan kadar sildenafil dalam darah dengan 300%, oleh karena itu dosis perlu diturunkan menjadi 1x 25 mg per 48 jam.

Dosis: 25 - 100 mg (sebagai sitrat) 1 jam sebelumnya aktivitas seksual, maks. 1 x sehari.

***Vardenafil** (*Levitra*) adalah isomer sildenafil (2002) dengan efek dan penggunaan sama. Pada stimulasi seksual terbentuk NO yang mendorong produksi cGMP, yang kadarnya meningkat akibat

penghambatan PDE-5. Masa paruhnya 4 jam. Khasiatnya adalah relaksasi otot polos, peningkatan penyaluran darah dan ereksi dipertahankan selama 4-6 jam.

Dosis: 1 dd 5-40 mg

* **Tardanafil** (tadalafil, Cialis) adalah juga derivat dengan khasiat dan penggunaan sama, tetapi masa paruhnya lebih panjang, ±17 jam, maka efeknya bertahan sampai 36 jam. Juga hanya **bekerja setelah stimulasi seksual**. Dosis: 1 dd 10-20 mg.

2. Apomorfin :Uprima¹⁴

Derivat morfin ini tanpa khasiat opiat/narkotik adalah agonis dopamin yang digunakan sebagai obat Parkinson, lihat Bab 28, Obat-obat Parkinson. Di samping itu sejak 1998 juga digunakan sebagai obat disfungsi ereksi dengan mekanisme kerja yang sama seperti sildenafil, yaitu melalui senyawa NO. Setelah penggunaan sublingual kadarnya dalam darah memuncak dalam 40-60 menit dan ereksi dapat terjadi sesudah 20 menit. Masa paruhnya 3 jam.

Efek samping utama adalah mual (7%), juga sakit kepala (7%) dan pusing-pusing (4%). Lebih jarang terjadi perasaan mengantuk, batuk, pilek dan sakit tenggorok. Penderita jantung dan hipotensi tidak dianjurkan minum apomorfin. Tetapi berlainan dengan sildenafil dapat dikombinasi dengan nitrat (*Pharm.Wkbl 2002; 137: 823*)

Dosis: s.l. 2 mg dilarutkan di bawah lidah ±20 menit menjelang aktivitas seksual. Bila perlu dosis dapat ditingkatkan sampai 3 mg. Dosis kedua baru boleh diminum setelah 8 jam. Untuk penyakit Parkinson dosisnya lebih tinggi, sampai 4 dd 10 mg.

Doping

Doping didefinisikan sebagai pelanggaran kode antidoping dari World Anti-Doping Agency (WADA, didirikan th 2003) yang telah menyusun daftar dari obat-obat dan cara-cara yang dilarang. Susunan dari daftar ini berdasarkan 3 pilar, yaitu «fair play», merugikan kesehatan dan *image* olah raga. Yang termasuk obat-obat yang dilarang adalah a.l. obat anabol, beta-simpatikomimetika, eritropoetin (epo, doping darah), hormon pertumbuhan dan senyawa-senyawa yang menutupi penggunaan obat terlarang. Cara mengontrolnya adalah melalui pemeriksaan darah (deteksi obatnya sendiri) dan urin (deteksi zat-zat penguraianya). Dispensasi dapat diberikan untuk penggunaan medis dari obat yang tercantum dalam daftar.

Penggunaan anabolika oleh atlet-atlet dimaksudkan untuk mengembangkan dan memperkuat ototnya, terutama pada cabang olah-raga yang prestasinya sangat tergantung pada kekuatan otot, seperti *angkat besi* dan *atletik*, juga pada *bina raga* (*body building*). Volume dan kekuatan otot bertambah karena *peningkatan sintesis protein di otot kerangka*, begitu pula *berat badan meningkat*, antara lain karena retensi air. Prestasi dapat dinaikkan

10-15%, tetapi setelah 4 minggu menurun lagi. Efeknya hanya nyata bila sebelum dan selama penggunaan zat anabol dilakukan latihan intensif, yang disertai diet yang kaya akan protein dan kalori.

Mengingat dosis tinggi yang diperlukan untuk mencapai efek tersebut dan efek samping buruk yang dapat terjadi (yang terpenting adalah gangguan fungsi hati dan tumor hati, lihat di bawah), maka penggunaan doping tidak dapat dibenarkan. Semua organisasi olahraga dunia melarang penggunaan obat-obat yang dimuat dalam suatu *daftar khusus*. Atlet yang tertangkap basah atas dasar *tes urin* selalu didiskualifikasi dan didenda berat. Walaupun demikian, sampai sekarang masih sering kali dilaporkan terjadinya pelanggaran.

Zat-zat lain. Di samping **steroida androgen** dan **anabolika** (*nandrolon, stanozolol*) kini juga banyak digunakan sejumlah obat lain untuk doping. Misalnya **amfetamin** dan derivatnya yang berefek peningkatan prestasi (*efek ergogen*), terutama pada jenis olahraga yang memerlukan pengeluaran tenaga «eksplosif» untuk waktu singkat. **Adrenergika** (*obat asma efedrin, klenbuterol*) dan **somatropin** (GH) juga menghasilkan efek positif terhadap volume

dan kekuatan otot. Doping **darah sendiri** dan **eritropoetin** juga masih sering digunakan pada jenis olahraga yang membutuhkan keuletan jangka panjang (lari dan lomba sepeda 10 km atau lebih). Efek ergogennya berdasarkan antara lain peningkatan jumlah eritrosit dan kapasitas transpor oksigen dan CO_2 , lihat juga Bab 39, Hemopoetika.

Zat-zat anti androgen

Zat anti androgen adalah steroida sintetik yang berkhasiat menekan efek androgen secara selektif, antara lain **siproteron**, **finasterida** dan **danazol**. Senyawa-senyawa penghambat reseptor androgen (RA) atau singkatnya anti androgen non-steroida adalah **flutamida** dan derivat long-actingnya **nilutamida** dan **bikalutamida**. Zat-zat ini memiliki efek androgen lemah dan dapat menempati reseptor testosteron di hipotalamus dan organ tujuan. Karena aktivitasnya lebih ringan daripada hormon alamiah, maka efeknya adalah antagonistik. Kebanyakan zat ini juga berdaya progestatif dan anti gonadotrop.

Penggunaannya terutama pada *hiperseksualitas* pria (libido berlebihan) dan gangguan seksual lainnya. *Flutamida*, *nilutamida* dan *bikalutamida* digunakan sejak beberapa dekade untuk terapi ('kastrasi kimiawi') **kanker prostat** yang tersebar. Lazimnya bersama suatu *analogon LHRH* (*goserelin*, *buserelin*, *leuprorelin*) yang menekan produksi testosteron dengan melemahkan sel-sel hipofisis gonadotrop.

Wanita hamil tidak boleh diberikan obat-obat ini, karena dapat melintasi plasenta dan mengganggu perkembangan janin (maskulinasi dari foetus wanita).

Ref. Tombal B. Will new AR inhibitors reshape the prostate cancer landscape? The Lancet Oncology, Volume 15, Issue 9, Pages 912 - 913, 2014.

MONOGRAFI

A. ZAT ANDROGEN

1. Testosteron (F.I.): *Andriol*, **Sustanon*, *Testoviron*, *Nebido*.

Testosteron dibuat secara (semi) sintetik dari kolesterol atau *diosgenin*, suatu senyawa steroid berasalkan tumbuhan Mexican *Dioscorea spec*.

Resorpsi dari usus tidak teratur, BA hanya kecil karena inaktivasi di lambung-usus dan FPE besar. Oleh karena itu harus digunakan parenteral sebagai esternya. Pengikatan (PP) pada SHBG lebih dari 90%. Plasma- $t_{1/2}$ 20 menit. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit inaktif, antara lain **androstendion** melalui oksidasi dari gugusan 17-OH dan **androsteron** melalui reduksi dari gugusan-3-keto. Bentuk aktif **DHT** dirombak pula menjadi *androsteron*, *androstandiol* dan *androstandion*. Ekskresi berlangsung lewat urin untuk $\pm 90\%$ sebagai androsteron, lewat feses hanya untuk $\pm 6\%$ dan sisanya sebagai zat-zat konjugasi (glukuronida dan sulfat).

Ester-esternya:

* **T-undekanoat** (*Andriol*) adalah ester yang oral aktif karena sebagian diserap oleh sistem limfe bersama lemak dan diangkut ke sirkulasi besar. Dengan demikian dalam hati tidak diinaktivasi melalui FPE. Di jaringan perifer dihidrolisis menjadi hormon bebas lagi. *Dosis:* oral 2 dd 60-80 mg (larutan asam oleat) p.c. selama 2-3 minggu.

* T - **enانات** (*Testoviron*): i.m. 50-400 mg setiap 2-4 minggu;

* **T-propionat + dekanat** (*Sustanon*): i.m. 250 mg setiap 3 minggu.

2. Mesterolon: *Proviron*

Derivat dihidrometil dari testosteron ini (1941) dinyatakan menghambat hipofisis pada dosis terapi secara ringan, sehingga sekresi androgen dan spermatogenesis tidak dirintangi. Efek samping lebih ringan, antara lain kurang toksik bagi hati.

Dosis: oral permulaan 3 dd 25-50 mg p.c., lalu 2-3 dd 25 mg.

* **Fluoksimesteron** (*Halotestin*) adalah derivat fluor (1956) yang $\pm 5x$ lebih aktif dan bekerja lebih lama ($t_{1/2} \pm 9$ jam). *Dosis:* oral 5-20 mg sehari dalam 1-2 dosis.

3. Prasteron : *DHEA*, *dehidro-epi-androsteron*

Derivat androsteron ini diproduksi dalam jumlah besar di anak ginjal dalam bentuk

sulfat inaktif, 10-20 kali lebih banyak daripada produksi kortisol. DHEA merupakan *precursor* dari testosteron maupun dari estradiol yang disintesis dalam jaringan perifer, lihat Skema reaksi di atas. Kadar darahnya paling tinggi pada sekitar usia 30 tahun (4,1 - 8,7 mmol/l, rata-rata 30 mg), lalu berangsur-angsur menurun dengan $\pm 2\%$ setahun sampai 0,7-1,7 mmol/l (rata-rata 5 mg) pada usia 60 tahun. Pada wanita kadarnya rata-rata 30% lebih rendah. Pada lansia produksi *kortisol* menjadi jauh lebih besar daripada DHEA, seperti juga pada keadaan stres kronis. Penyusutan kontinu ini mungkin disebabkan oleh turunnya aktivitas *sel-sel retikularis* dari anak-anjal. Oleh karena itu prasteron adakalanya dianggap sebagai *biomarker* proses menua.*

«*Obat ajaib*». DHEA menjadi sangat populer di AS sebagai '*miracle anti-aging drug*' (**hormon antimenua**) yang dapat meningkatkan sistem imun, libido, membentuk massa otot, melindungi terhadap PJP, kanker, diabetes tipe-II dan demensia. Lagi pula dikemukakan dapat menghambat penyakit L.E., Parkinson dan Alzheimer. Zat ini diberi nama julukan 'sumber keremajaan abadi' (*fountain of youth*) berkaitan dengan klaim mengenai khasiatnya yang dapat **memperlambat proses menua**. Tetapi kebanyakan klaim tersebut tidak berdasarkan penelitian ilmiah absolut. Di AS DHEA tidak diregistrasi sebagai *obat* melainkan sebagai *food supplement*, walaupun tidak terdapat dalam sumber makanan mana pun.

Telah ditemukan bahwa pada penyakit menua tertentu terdapat *kadar DHEA* yang rendah, misalnya pada penyakit jantung dan pembuluh, diabetes type-II, rematik dan SLE, begitu pula pada Alzheimer (demensia), AIDS dan *schizofrenia*. Melalui penelitian serius pada lansia yang diberikan 50 mg DHEA sehari, ternyata kadarnya dalam darah meningkat sampai nilai tinggi. Begitu pula ternyata **berkhasiat memperbanyak T-killer-cells** dan **meningkatkan pelepasan IGF**, yaitu hormon peptida yang menstimulasi kegiatan *somatotropin* (GH). Selain itu juga memperbaiki suasana dan perasaan nyaman. Mekanisme kerjanya tidak diketahui. Terdapat

pula indikasi bahwa DHEA **menghambat agregasi trombosit** dan **memperkuat sistem imun** (melindungi terhadap infeksi virus dan kuman), berkhasiat meningkatkan kepekaan bagi insulin dan dapat meringankan gejala LE. Tetapi pernyataan-pernyataan ini perlu diteliti lebih jauh.³⁴

Efek samping pada wanita berupa efek androgen seperti akne, rambut rontok, *hirsutisme* dan suara menjadi rendah. Sebagai androgen DHEA juga dapat mendorong pertumbuhan kanker prostat.

Suatu penelitian pada pasien HIV yang diberikan 750-2.250 mg DHEA sehari selama 4 bulan menunjukkan bahwa tidak terdapat suatu efek samping apapun, bahkan jumlah virus (*viral load*) menurun dengan 90%!

Dosis: sebagai *food supplement* 25-50 mg sehari pagi hari, pada terapi alternatif berbagai gangguan 1-2 dd 200-600 mg.

B. ANABOLIKA

4a. Metandrostenolon (*NeoAnabolene*) adalah derivat metiltestosteron yang khusus dianjurkan pada osteoporosis postmenopausal.

Dosis: oral 1 dd 2,5-5 mg p.c.

4b. Nandrolon: 19-nortestosteron, *Deca/Durabolin*

Dosis: i.m. pada anemia 50-100 mg dekanotat 1x seminggu, pada osteoporosis parah 50 mg per 3 minggu, pada kanker mammae 50 mg setiap 2-3 minggu (-fenilpropionat).

4c. Stanozol (*Stromba*). *Dosis*: pada osteoporosis oral 5 mg/hari.

4d. Etilestrenol (*Orgabolin*). *Dosis*: oral 1-4 dd 2 mg, maks. 16 mg sehari.

C. ZAT ANTI ANDROGEN

5. Siproteron: *Androcur*, **Diane-35*

Derivat dehidro dari progesteron ini (1973) berkhasiat **anti-androgen** berdasarkan blokade reseptor androgen dan juga **berkhasiat progestagen kuat**, ± 2.000 kali lebih kuat dari pada progesteron. Oleh karena itu zat ini juga bekerja **anti gonadotrop** dengan menghambat sekresi LH/FSH dengan efek anovul-

asi. Efek lain adalah **menghambat konversi testosteron ke DHT** di organ tujuan.

Penggunaannya terutama pada *hiperseksualitas* pria, yang efeknya baru nampak sesudah beberapa minggu atau beberapa bulan. Pada *kanker prostat* hanya diberikan bila estrogen tidak memberikan efek lagi. Pada wanita digunakan terhadap *hirsutisme* (tumbuhnya rambut berlebihan, a.l. di muka) dan *akne ganas* yang resisten terhadap obat-obat akne biasa. Untuk wanita demikian yang serentak ingin menjalani antikonsepsi tersedia **pil akne/antihamil** *Diane-35*. Akne biasanya mereda dalam waktu 3 bulan, begitu pula sekresi lemak kulit berlebihan (*seborroea*).

Resorpsi dari usus kurang baik, plasma- $t\frac{1}{2}$ bifasis 12/48 jam. Ekskresi terutama melalui empedu dan feses (65%), sisanya sebagai metabolit hidroksi lewat urin.

Efek samping: perasaan lesu dan letih (sementara), keluhan lambung dan naiknya berat badan. Pada pria juga *gynecomastia* dan menurunnya fertilitas, sedangkan pada wanita *mammae* tegang dan nyeri serta perdarahan tidak teratur.

Dosis: oral 2 dd 50-100 mg, maksimal 200-300 mg/hari.

6. **Danazol**: *Danocrine, Danatrol, Azol*

Derivat 17-alfa-etinil (1974) dari testosterone ini berkhasiat **antigonadotrop** dengan mengurangi sekresi FSH/LH dan mencegah ovulasi. Danazol juga **berkhasiat androgen** dan **anabol lemah**, tidak memiliki efek estrogen atau progestagen. **Efek antiandrogennya** mengakibatkan berkurangnya spermatogenesis.

Penggunaan terutama pada *endometriosis* dan kemandulan yang lazim menjadi akibatnya. Zat ini juga dianjurkan pada *tumor payu dara* jinak.

Efek samping sebagian berkaitan dengan efek androgen (udema, berat badan naik, akne, perubahan suara, hirsutisme). Juga efek samping akibat berkurangnya estrogen yang mirip keluhan klimakterium, antara lain *flushing*, berkeringat, haid tak menentu, libido menurun dan atrofia mukosa vagina. Di samping itu efek umum seperti sakit ke-

pala, gangguan lambung-usus dan reaksi kulit.

Dosis: pada *endometriosis* oral 2-3 dd 200 mg selama 6-9 bulan. Pada benjolan *mammae* 2 dd 50-100 mg selama 3-6 bulan.

7. **Flutamida**: *Fugerel, Eulexin*

Derivat anilida ini (1982) berkhasiat **anti-androgen** kuat, khusus dalam prostat, berdasarkan **blokada reseptor androgen** sehingga testosteron tidak berfungsi. Juga **menghambat konversi testosteron menjadi DHT**. Tidak memiliki khasiat (anti) estrogen, prostagen, androgen atau antigonadotrop. Digunakan khusus pada *kanker prostat* tersebar sebagai obat tambahan pada kastrasi kimiawi dengan *agonis gonadorelin*, yang berfungsi menekan dengan tuntas daya kerja androgen perifer. Pertama untuk menanggulangi kenaikan sementara dari produksi testosteron selama minggu-minggu pertama pemberian LHRH. Kedua untuk memblokir testosteron yang diproduksi oleh anak-ginjal (yang tidak dihambat oleh LHRH). Kombinasi dengan **finasterida** meningkatkan efektivitasnya dengan efek samping minimal (hanya 14% dari pasien kehilangan libidonya).

Resorpsi dari usus cepat dan dalam hati diubah menjadi zat aktif *hidroksiflutamida*, yang diekskresi lewat urin. Plasma- $t\frac{1}{2}$ 6-8 jam.

Efek samping dapat berupa *gynecomastia*, benjolan nyeri di buah dada, berkurangnya libido, menurunnya produksi sperma dan udema. Jarang sekali gangguan jantung, fungsi hati dan lambung-usus. Urin bisa berwarna gelap sampai kehijau-hijauan.

Dosis: oral 3 dd 250 mg p.c., umumnya serentak dengan *goserelin* atau analogon LHRH lainnya.

* **Nilutamida** (*Anandron*) adalah derivat pirolidin (1990) dengan sifat dan penggunaan yang sama, berkhasiat panjang ($t\frac{1}{2}$ rata-rata 56 jam). *Dosis*: serentak dengan analogon gonadorelin 1 dd 300 mg selama 4 minggu; pemeliharaan 150 mg.

* **Bikalutamida** (*Casodex*) adalah juga derivat kerja panjang (1993) dengan penggunaan

sama, plasma- $t\frac{1}{2} \pm 1$ minggu. *Dosis*: oral 1 dd 50 mg bersama agonis-LHRH.

8. Finasterida: Proscar, Propecia^{12,13}.

Antihormon ini memiliki rumus yang menyerupai steroida (1992). Berkhasiat **menghambat enzim 5-alfa-reduktase** yang mengubah testosteron menjadi dihidrotestosteron. DHT bekerja lebih kuat dan berkhasiat menstimulasi pertumbuhan jaringan prostat dan terjadinya *hiperplasia benigne* (BPH, lihat box). Lagi pula DHT memegang peranan penting pada rontoknya rambut. Penggunaannya pada BPH dapat memperkecil prostat dengan $\pm 15\%$, berdasarkan blokade sintesis DHT. Efeknya baru kentara setelah 6 bulan dan paling nyata bila volume prostat membesar di atas 40 ml. Lagi pula memperbaiki aliran urin yang terganggu dan menurunkan kadar enzim **PSA** (*prostate specific antigene*) dalam darah. Obat lain terhadap BPH adalah *alfa-blocker* (*tamsulosin, alfuzosin, dan sebagainya*, lihat Bab 31 B, Adrenolitika) yang sama efektifnya untuk mengurangi gejala BPH tetapi

menghasilkan efek lebih cepat, dalam 3-6 minggu.

Penggunaan lain adalah sebagai obat anti-rontok rambut dan **menstimulasi pertumbuhan rambut** pada pria (*alopecia androgenetica*). Finasterida paling efektif bila digunakan di fasa dini pada pria 18-41 tahun yang rambutnya mulai rontok di bagian belakang kepala. Setelah 1 tahun pada 86% dari kasus, kerontokan dapat dihentikan atau nampak pertumbuhan rambut baru. Bila kerontokan rambut terjadi di depan atau di bagian tengah kepala, efeknya lebih rendah dan hanya 37% menunjukkan pertumbuhan rambut baru. Efek baik ini hilang setelah penggunaannya dihentikan beberapa bulan dan rambut baru akan rontok lagi. Oleh karena itu untuk memelihara pertumbuhan rambut baru, obat perlu digunakan terus-menerus. **Pada wanita** finasterida ternyata juga bisa efektif, tetapi dalam persentase lebih rendah, $\pm 60\%$.

Resorpsi dari usus baik dengan BA 80%, PP $\pm 93\%$, plasma- $t\frac{1}{2}$ 6 jam. Dalam hati senyawa ini dirombak menjadi 2 metabolit dengan

Prostate Specific Antigen pada BPH

PSA adalah suatu enzim (*glikoprotein*) yang dibentuk oleh sel-sel kelenjar dari prostat dan disekresi ke dalam cairan mani. Dalam sperma PSA berfungsi memecah molekul protein besar menjadi bagian-bagian yang lebih kecil sehingga sperma menjadi lebih cair. Sebagian kecil masuk ke dalam darah dan dapat ditentukan kadarnya. **Nilai PSA normal adalah < 4 mcg/l**. Tetapi dengan bertambahnya usia dan tanpa adanya kelainan di prostat, PSA dapat meningkat sampai ± 10 mcg/l. Begitu pula bila terdapat pembesaran prostat tidak ganas (**BPH**= *Benign Prostatic Hyperplasia*). PSA > 10 biasanya menandakan sesuatu yang tidak baik dan perlu diperiksa lebih lanjut, khususnya terhadap kemungkinan **kanker prostat**. Pemeriksaan lanjut terdiri dari *pemeriksaan rektal* ('*toucher*') untuk mendeteksi kelainan permukaan, bentuk dan besarnya prostat. Penentuan aktivitas *fosfatase alkalis* dalam darah yang dahulu digunakan sebagai indikator, kini dianggap obsolet. Diagnosis umumnya dituntaskan dengan pemeriksaan tambahan berupa *CT-scan/echografi dari pelvis* dan *biopsi dari prostat*. Hingga kini belum terdapat kepastian bahwa PSA tinggi tanpa kelainan fisik prostat, dapat menimbulkan kanker di masa depan.

Kesimpulan:

Tes PSA tidak dapat memastikan kanker dan harus dilanjutkan dengan misalnya pemeriksaan biopsi prostat;

Tes PSA tidak tuntas: dapat memberikan hasil abnormal walaupun tidak terdapat kanker (false-positive result) atau hasilnya normal sedangkan pasien menderita kanker (false-negative result).

Hasil PSA yang tinggi tidak selalu menunjukkan kanker, tetapi dapat juga berkaitan dengan sebab-sebab lain, misalnya BPH atau infeksi.

* **Kanker prostat** tidak selalu disertai PSA tinggi, tetapi PSA merupakan *petanda* (*marker*) yang sensitif untuk menentukan progres atau penghentian proses pertumbuhan tumor selama terapi. Bila tumor tumbuh atau menyusut, PSA juga akan menaik atau menurun.

aktivitas lemah dan diekskresi lewat urin dan feses.

Efek samping dapat berupa impotensi, libido dan ejakulat berkurang, juga gynecomastia. Terdapat indikasi bahwa pada hewan finasterida bekerja teratogen.

Dosis: pada BPH oral 1 dd 5 mg (*Proscar*), pada rontok rambut 1 dd 1 mg (*Propecia*).

***Dutasterida (Avodart)**

Juga merupakan penghambat 5-alfa-reduktase yang merintangikan perubahan testosteron menjadi dihidrotestosteron yang lebih kuat, sehingga besarnya prostat berkurang, menurunkan risiko retensi urin akut dan mengurangi keluhan penderita BPH. Mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan intraseluler dari iso-enzim tipe 1 dan tipe 2 dari 5-alfa-reduktase, sedangkan finasterida terutama menghambat tipe 1.

Efek samping: impotensi, ginekomasti, pusing dan reaksi alergi. *Dosis*: 1 dd 0,5 mg dengan minum banyak air.



Gambar 43-3: Prostat membesar dan menghambat aliran urin

DAFTAR PUSTAKA

12. Zuuren EJ van.Registratie finasteride tegen haarverlies. Pharm Wkbl 2002;137: 1105.
13. Anonym. Finasteride voor vroege stadia alopecia androgenetica bij mannen. Genm. Bull.2002;36:95
14. Editorial. Apomorfine alternatief voor sildenafilafil. Pharm Wkbl 2001; 136: 1038.
15. Bassaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010; 363: 109-22.
16. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metabol 2010; 95: 2560-76.

HORMON-HORMON WANITA

FISIOLOGI

Di bawah pengaruh FSH dari hipofisis, ovarium mulai memproduksi hormon *estrogen* dan *progesteron*, yang berperan bagi ciri-ciri kelamin primer dan sekunder wanita.

Estrogen (*estradiol*, *estron* dan *estriol*) bekerja terhadap mukosa rahim (*endometrium*) dengan mendorongnya untuk berkembang dan menebal. *Proses proliferasi* ini berlangsung pada 2 minggu pertama dari siklus haid dan berfungsi menampung telur yang sudah dibuahi.

Progesteron bersama estrogen, penting sekali bagi pemasakan folikel dan pelepasan telur. *Ovulasi* ini baru terjadi beberapa hari setelah kadar LH mencapai puncaknya. Sisa folikel berkembang lagi menjadi Badan Kuning (*Corpus luteum*), yang segera mulai membentuk progesteron. Dua fungsi penting dari progesteron adalah menstimulasi endometrium untuk tumbuh lebih lanjut (**fase proliferasi**) serta mensekresi dan mengumpulkan zat-zat gizi bagi perkembangan telur yang sudah dibuahi menjadi janin. **Fase sekresi** ini berlangsung sepanjang minggu ketiga dari siklus. Selain itu hormon ini juga berfungsi *memelihara kehamilan* karena terhentinya produksi progesteron dapat mengakibatkan pelepasan endometrium dan abortus. Khasiat ini disebut **daya kerja (pro) gestagen** (*Lat. pro = untuk, gestatione = kehamilan*). Oleh karena itu progesteron juga disebut **hormon kehamilan**.

Kedua hormon wanita ini juga memegang peranan penting pada pembuahan dan transportasi telur melalui tuba telur ke rahim

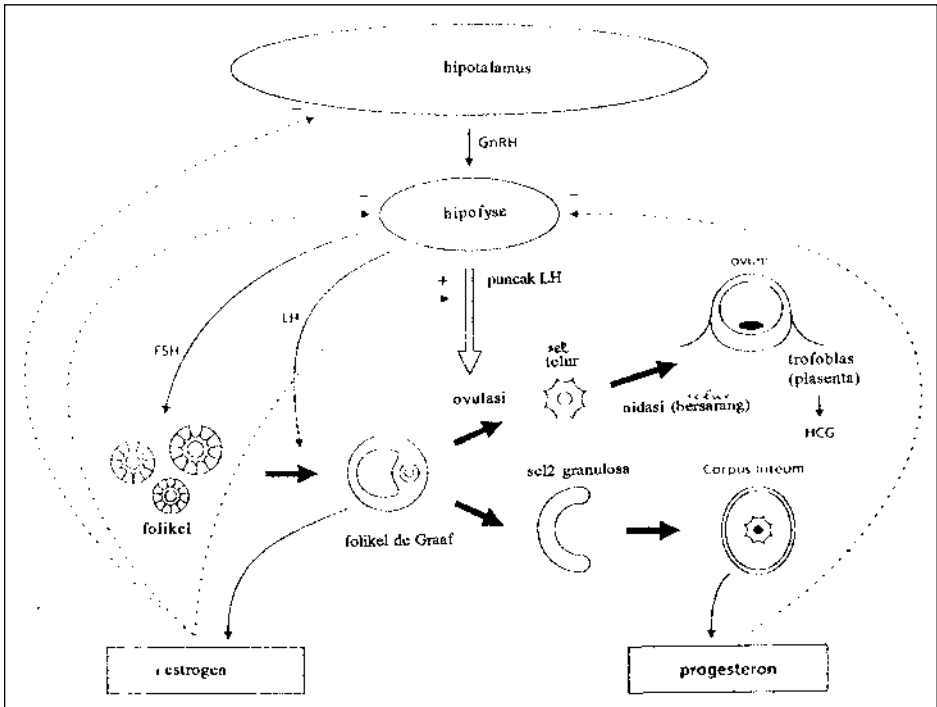
dan pada penanamannya di endometrium (*implantasi, nidatio*). Lihat Gambar 44-1.

Haid. Jika sel telur tidak dibuahi oleh sel mani, *Corpus luteum* pada akhir minggu keempat menghentikan produksi progesteronnya. Akibatnya rahim melepaskan endometrium yang sudah bersekresi itu dan dikeluarkan sebagai perdarahan, yakni **haid** atau **menstruasi**.

Bila ovaria tidak bekerja lagi atau telah diangkat, haid dapat diinduksi dengan pemberian estrogen untuk jangka waktu yang layak. Keadaan ini disebut **perdarahan penarikan** (*withdrawal bleeding*). Perdarahan-antara yang menjemukan dapat pula terjadi tanpa tambahan progestativum (*breakthrough bleeding*). Dalam hal ini, perdarahan dapat dihindari dengan meningkatkan dosis estrogen.

Abortus. Sesudah kira-kira tiga bulan, *Corpus luteum* mengurangi produksi progesteronnya, yang lalu dilanjutkan oleh ari-ari (**plasenta**), yakni jaringan hubungan darah antara rahim dan janin. Dengan berlangsungnya kehamilan, ari-ari berangsur-angsur meningkatkan produksinya. Jika karena sesuatu hal pembentukan progesteron ini terhenti, maka akibatnya rahim akan *melepaskan endometrium bersama janin* dan terjadilah **keguguran** (*abortus*).

Efek anti hamil. Akhirnya progesteron juga bertugas **mencegah pembuahan berikutnya** selama masa hamil, yang berlangsung dengan dua cara. Pertama melalui mekanisme feedback negatif *sekresi LH dihambat* sehingga *tidak terjadi ovulasi lagi*. Kedua, progesteron memengaruhi leher rahim (*cervix*) untuk *membuat lendirnya liat dan kental*, hingga su-



Gambar 44-1: Skema perkembangan telur di bawah pengaruh hormon

kar dilewati oleh sel-sel mani. Hal ini disebut **permusuhan cervix** (*cervical hostility*). Lendir ini pada waktu ovulasi bersifat sangat cair di bawah pengaruh estrogen guna memudahkan pembuahan. Seperti yang akan dibahas dalam Bab 45, Antikonseptiva, kedua prinsip tersebut di atas digunakan dalam pil anti hamil.

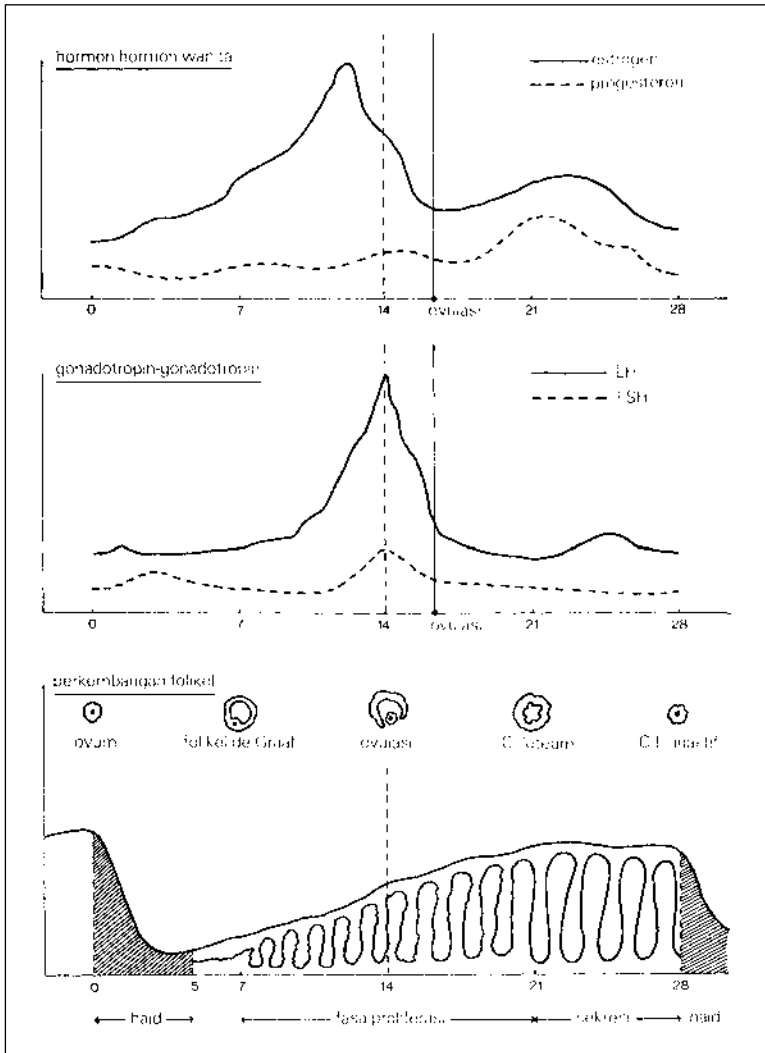
Gambar di bawah ini memberikan secara skematis pengaruh hormonal terhadap perkembangan sel telur. Lalu pada grafik dari Gambar 44-2 dapat dilihat hubungan antara siklus ovarium dan endometrium serta kadar estrogen-progesteron dan kadar gonadotropin dalam darah.

Klimakterium

Klimakterium pada wanita adalah **masa peralihan** antara masa subur (*fertil*) dan masa menua. Cirinya adalah berhentinya menstruasi (**menopause**) yang dapat disertai dengan sejumlah besar gejala-gejala.

Lazimnya masa peralihan dimulai pada usia sekitar 50 tahun dan diawali dengan menjadi kurang teraturnya siklus haid dan sering kali tanpa pelepasan telur. Akhirnya ovulasi berhenti sama sekali dan beberapa bulan sampai beberapa tahun kemudian haid berhenti pula. Jelaslah bahwa di masa menopause wanita tidak bisa mengandung lagi.

Gejalanya berbagai macam dan yang terpenting berupa gejala panas di muka (*hot flushes, flushing*), sewaktu-waktu berkeringat hebat (di waktu malam), debar jantung dan *dyspareunia*. Juga mudah tersinggung, kurang semangat dan depresif, serta perasaan lelah, sukar tidur, gelisah dan nyeri kepala, otot atau sendi. Di samping itu terjadi kelainan pada mukosa alat kelamin akibat terhambat pertumbuhan epitelnya, antara lain *atrofia mukosa vagina* dan timbulnya *osteoporosis* (*irreversibel*). Setelah pengangkatan kedua ovaria (*ovariectomy*) keluhan-keluhan ini segera muncul dengan cepat dan hebat.



Gambar 44-2: Pengaruh hormonal terhadap perkembangan ovum

Penyebab semua gejala tersebut berkaitan dengan *penyusutan drastis kadar estrogen* dalam darah, karena produksinya dalam ovaria menurun dengan kuat dan agak mendadak, dari rata-rata 50-60 mcg sampai 5-10 mcg sehari. Sebagian penurunan ini dikompensasi oleh kenaikan produksi di anak-ginjal. Hati dan jaringan lemak juga mensintesis estradiol bertolak dari *estron* yang berasalkan *androstendion* dari anak-ginjal. Tetapi pada umumnya jumlahnya tidak mencukupi un-

tuk menghindari timbulnya gejala-gejala tersebut.

**Climaterium virile* (Lat. *virile* = pria), yang istilahnya kadang-kadang diplesetkan menjadi '*penopause*', adalah masa peralihan pada pria di atas ±55 tahun. Berbeda dengan wanita produksi testosteron tidak menyusut dengan mendadak, tetapi secara berangsur. Oleh karena itu dimulainya masa peralihan juga berlangsung lambat. Turunnya kadar

testosteron dalam darah dapat menimbulkan beberapa keluhan, seperti berkurangnya libido dan potensi seksual.

Pengobatan

Terapi gejala klimakterium pada umumnya dapat dilakukan dengan **tranquillizers** dan **klonidin** dalam dosis rendah terhadap khususnya *flushing*. Pengobatan terbaik dan yang dianjurkan adalah **terapi sulih hormon** (*hormone replacement therapy*, **HRT**) dengan kombinasi estrogen-progestagen pada dosis serendah mungkin, yang digunakan secara siklis. Terapi substitusi hormonal ini sangat efektif untuk meniadakan keluhan dan memulihkan semangat hidup serta perasaan nyaman (*sense of general well-being*). Keuntungan tambahan dari HRT ini untuk jangka panjang adalah *efek preventifnya terhadap osteoporosis* dan mungkin juga ter-

hadap *penyakit kardiovaskuler*. Tetapi karena penyelidikan telah menunjukkan terjadinya peningkatan risiko kanker payudara, maka HRT sekarang ini hanya dianjurkan untuk waktu yang singkat dan hanya bagi wanita dengan keluhan hebat (*flushing*). Lihat di bawah *Pencegahan*.

Pengobatan alternatif* menggunakan beberapa food supplement yang berkhasiat meringankan keluhan, a.l. **isoflavin kedelai dengan efek fito-estrogen lemah **genistein** (2 dd 50 mg), juga **ekstrak "red clover"** (*Cimicifuga racemosa*, *Promeno*, *Ymea*) dan **asam gamma linolenat (GLA, 1-2 dd 250 mg)**, suatu PUFA (C18:3, n6). Sediaan nabati ini sering kali digunakan di ilmu kedokteran komplementer terhadap keluhan klimakterium dan PMS (*premenstrual syndrome*).

Osteoporosis (*rapuh tulang*)

Gangguan ini dapat diderita oleh $\pm 25\%$ dari semua wanita (Barat) sesudah menopause, biasanya pada usia di atas 60 tahun. Pada pria osteoporosis lebih jarang terjadi. Juga merupakan masalah umum (10-20%) bagi penderita penyakit lupus (SLE) yang terutama disebabkan oleh penggunaan glukokortikoid, di samping usia, gender, keturunan, kadar vitamin D yang rendah dan gaya hidup.

Akibat kehilangan **kalsium** tulang menjadi berpori, tipis, rapuh dan mudah patah. Akhirnya kerangka 'menciu' dan tubuh menjadi lebih pendek dan bungkuk, seperti sering terlihat pada orang yang tua sekali.

Penyebabnya. Dalam jaringan tulang normal terdapat keseimbangan dinamis antara pembentukan tulang (oleh *osteoblast*) dan perombakannya (oleh *osteoclast*). Hingga usia ± 35 tahun, pembentukan tulang yang aktif dan *kepadatan tulang (density)* mencapai puncaknya. Dengan meningkatnya usia, massa tulang berangsur-angsur menyusut. Faktor-faktor yang memicu terjadinya osteoporosis adalah *menopause* pada wanita dan *penggunaan glukokortikoida*.

**Menopause*. Pada wanita *postmenopausal* menurunnya produksi estrogen mengakibatkan perombakan tulang yang meningkat; dalam beberapa tahun dapat terjadi penyusutan dari 10-20%. Kemudian juga pembentukan tulang berkurang selama 5-10 tahun. Oleh karena itu kepadatannya menurun dan dapat terjadi osteoporosis. Apabila pasien ini terjatuh, risiko keretakan dari ruas tulang belakang, pangkal paha dan pergelangan tangan sangat meningkat. Wanita dengan menopause dini (sebelum usia 40 tahun) juga memiliki risiko yang meningkat untuk osteoporosis. *Life time risk* terhadap fraktur karena osteoporosis untuk wanita di atas usia 50 tahun adalah 40% dan pada pria 15%.

**Penggunaan prednison/prednisolon* dalam dosis di atas 7,5 mg sehari untuk jangka waktu lama juga mengakibatkan kehilangan massa tulang. Diperkirakan penyebabnya adalah menurunnya aktivitas osteoblast dan mungkin juga meningkatnya resorpsi tulang, berkurangnya absorpsi kalsium dari usus atau berkurang reabsorpsinya di tubuli ginjal. Lihat selanjutnya Bab 46, ACTH dan Kortikosteroida.

Pencegahan. Risiko osteoporosis dapat dikurangi dengan makanan yang susunannya baik, antara lain mengandung banyak kalsium, vitamin D, cukup gerak badan, tidak merokok dan latihan tenaga dan keseimbangan untuk mencegah terjatuh. Sering kali bagi wanita dengan risiko tinggi, karena misalnya menopause *prematur* (sebelum waktunya) atau sebab faktor keturunan, dianjurkan *terapi substitusi hormonal*. Yang digunakan adalah suatu *estrogen*, dikombinasi dengan *kalsium* dan *vitamin D*, dengan penambahan *progestagen* secara siklis untuk memperkecil risiko kanker. Namun suatu

penelitian intervensi besar dengan konjugat estrogen 0,625 mg sehari telah dihentikan sebelum waktunya, karena ternyata meningkatkan risiko kanker payudara.¹²Oleh karena itu HRT hanya dapat dibenarkan dalam kasus *hot flushes* sangat hebat serta osteoporosis dan hanya untuk rentang waktu singkat. Wanita dengan predisposisi familial untuk kanker payudara tidak boleh menjalani HRT.

Juga perlu diwaspadai bahwa obat-obat tertentu dapat menyebabkan atau memperparah osteoporosis. Misalnya penghambat aromatase, agonis LHRH, anti-androgen (terapi hormon pada kanker prostat) dan beberapa sitostatika. Penggunaan jangka waktu lama dari anti-epileptika, seperti fenitoin dan karbamazepin, juga berkaitan dengan rapuh tulang. Glukokortikoida dapat mengakibatkan menurunnya masa tulang.

Penanganannya dapat dilakukan dengan obat-obat yang menghambat resorpsi tulang (*bisfosfonat*, *kalsitonin* dan *estrogen*) dan/atau zat-zat yang menstimulasi pembentukannya (*steroida anabol* dan *fluorida*). Di samping itu, diberikan *kalsium* (500-1000 mg sehari) bersama *vitamin D₃* (800-1000 unit) untuk mencapai mineralisasi tulang normal. Penggunaan kalsium sebaiknya tidak melebihi 1200 mg sehari, karena bila berlebihan dapat menyebabkan risiko batu ginjal.

Untuk kebutuhan kalsium sehari (RDA), lihat Bab 53, Vitamin dan Mineral. Untuk gerak badan dianjurkan gerak jalan dua kali 1/2 jam setiap hari. Untuk **kalsitonin** dengan khasiat menghambat langsung terhadap osteoclast, lihat Bab 48, Hormon tiroid.

Alternatif dianjurkan flavonoid dari kedelai **genistein** (2 x 50 mg) yang berkhasiat sebagai estrogen lemah dan **glukosamin** (3 x 500 mg) bersama elemen spura **mangan + seng** untuk menstimulasi sintesis sel-sel tulang.

Sel-sel tumor mengganggu keseimbangan antara osteoblast dan osteoclast akibat produksi dari beberapa faktor yang meningkatkan perombakan, yaitu *faktor pertumbuhan*, *prostaglandin*, *enzim*, *sitokin*, dan lain-lain. Akibatnya adalah peningkatan perombakan (*resorpsi'*, *mineralisasi'*).

Bisfosfonat merupakan turunan dari pirofosfat alamiah ($H_4P_2O_7$) yang berkhasiat **menghambat perombakan tulang** oleh *osteoclast*. Mekanisme kerjanya sebagai obat antiresorptif, berarti memperlambat atau menghentikan proses alamiah penguraian jaringan tulang, sehingga kepadatan dan kekuatan tulang dipertahankan atau ditingkatkan. Dengan demikian proses osteoporosis dapat dihindari. Bila osteoporosis sudah terjadi, perlambatan proses penipisan tulang mengurangi risiko fraktur.

Obat-obat ini memiliki afinitas besar untuk kalsiumfosfat dan mengikat pada kristalnya di dalam tulang untuk kemudian secara berangsur diekskresi dari jaringan tulang. Oleh karena itu, obat ini selain untuk **pengobatan osteoporosis** juga digunakan pada **terapi dan prevensi metastasis kanker tulang**, khususnya pada tumor prostat, payudara, ginjal, tiroid dan paru-paru. Gejala metastasis kanker tulang berupa nyeri tulang, imobilisasi, fraktur, hiperkalsiemia dan kelumpuhan akibat terjepitnya saraf-saraf oleh sumsum tulang.

Sekarang banyak digunakan derivatnya etidronat, pamidronat, alendronat dengan perbandingan 1 : 10 : 10 : 100.

Bisfosfonat digunakan pada osteoporosis postmenopausal atau akibat kortikosteroid, penyakit Paget dan metastasis kanker, lihat juga Bab 14, Sitostatika. Metabolisme dari bisfosfonat buruk dan tinggal dalam tulang untuk waktu lama. Digunakan per oral (asam alendronat, asam etidronat atau per intravena (asam pamidronat dan asam zoledronat) tiap 3 atau 4 minggu.

Bisfosfonat yang digunakan per intravena (asam zoledronat-Reclast, ibandronat) merintang osteoclast lebih kuat daripada per oral dan terutama untuk pengobatan hiperkalsiemi dan metastasis kanker pada tulang atau bila pasien tidak dapat menggunakannya per oral.

Efek samping. Sering kali nyeri tulang/otot, bengkak persendian, nyeri perut, obstipasi, diare, sakit kepala, pusing, mual, muntah, kesulitan menelan (*disfagia*), gangguan alat cerna dan nekrosis tulang (*osteonecrosis*) terutama dari tulang rahang yang baru nampak bulanan setelah pemberian per i.v. (terutama asam zoledronat dan pamidronat). Osteonekrosis dari tulang rahang juga dapat terjadi pada penggunaan oral dengan insidensi sekitar 1:10.000, tetapi lebih sering pada penggunaan intravena.

Efek samping ini terjadi khusus pada tulang rahang karena dibandingkan dengan tulang kerangka lainnya, tulang rahang memiliki metabolisme yang lebih cepat dan *vaskularisasi* lebih baik, sehingga bisfosfonat tertimbun dalam osteoklasnya.

Franken aam et al.; Bisfosfonatgerelateerde osteonecrose van de kaak. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3077.

Van de Waal, I. Bisfosfonatgerelateerde osteonecrose van de kaak. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2012;119 (4):206-11.

Schortinghuis J. et al.; Osteonecrose van het kaakbot als bijwerking van de intraveneuze behandeling met bisfosfonaten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:314-8.

Bagger YZ et al. Alendronat has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone*, 2003;33:301-7.

Untuk menghindari rangsangan pada tenggorok (*oesofagitis*), bisfosfonat harus diminum pagi hari minimal 30 menit sebelum makan dengan segelas air dan pasien tidak boleh berbaring dalam sejam setelahnya untuk menghindari "heartburn".

Bisfosfonat terpenting adalah **ibandronat** (*Bonviva*), **risedronat** (*Actonel*, *Atelvia*), **alendronat** (*Fosamax*), **klodronat** (*Ostac*), **etidronat** dan **pamidronat**. Sediaan kombinasi *Actokit* diminum risedronat 1x seminggu 35 mg dan selama 6 hari per minggu 500 mg kalsium (sebagai kalsium karbonat) untuk menstimulasi pembentukan tulang. Kur dijalankan 3 bulan dan dapat diulang beberapa kali dengan tujuan meningkatkan kepadatan tulang. Sesudah 6 bulan ternyata jumlah keretakan ruas berkurang secara signifikan. Dengan **alendronat** 10 mg (atau 1 x seminggu **Fosavance* = alendronat 70 mg + vit D₃ 2800 I.U.) 0,5 jam a.c. pagi hari juga dapat dicapai pengurangan fractura tersebut.⁶ Berkat masa paruhnya yang panjang sekali, **ibandronat** (2004) dapat diminum 1 x sebulan 150 mg (garam Na) 1 jam a.c.

* **Etidronat** (*Didronel*, 1970), **pamidronat** (*APD*, *Aredia*, 1991) dan **risedronat** (*Actonel*, 1996) selain pada kanker²³ juga digunakan pada penyakit kronis tulang melunak (*M. Paget*) dan pada osteoporosis postmenopausal. Lihat juga Bab 44, Zat2 estrogen, box Osteoporosis.

* **Alendronat** (*Fosamax*) adalah aminobisfosfonat (1993) yang sama sifat kerja dan penggunaannya dengan pamidronat. Pada perut kosong BA-nya terbaik, yaitu hanya 0,65%, PP 78% dengan masa paruh panjang. Tidak boleh digunakan pada hipokalsemia.

Dosis: osteoporosis pasca menopause/akibat glukokortikoid 1 x seminggu 70 mg 0,5 jam a.c., langsung setelah bangun tidur, diminum dalam posisi berdiri dengan minimal 200 cc air tanpa dikunyah atau dilarutkan dalam mulut. Setelah diminum tidak boleh berbaring lagi (untuk menghindari iritasi mukosa oesofagus). Air mineral dan soft drink dapat mengurangi absorpsi obat, demikian juga sediaan-sediaan yang mengandung kalsium dan antasida yang baru dapat digunakan setelah minimal ½ jam. Juga terlebih-lebih harus waspada penggunaan bersamaan dari obat-obat yang merangsang saluran gastro-intestinal, seperti NSAID's.

Preventif: 1 dd 5 mg a.c

* **Risedronat** (*Acton*, 1988) juga buruk resorpsinya dari usus dengan BA 0,6 % , PP 25%. Tidak dimetabolisasi dan diekskresi melalui urin secara utuh, masa paruhnya juga panjang, ±20 hari. *Dosis*: 1 dd 5 mg 2 jam a.c. atau 1 x seminggu 35 mg 2 jam a.c.

* **Strontium ranelat** (*Protelos*, *Osseor*) juga efektif pada osteoporosis postmenopausal (2004) untuk mengurangi fraktur tulang punggung dan pangkal paha. Mekanisme kerjanya berdasarkan stimulasi pembentukan tulang dan penghambatan perombakannya oleh osteoclast. Zat ini berkumulasi di jaringan tulang dan diinkorporasi di kristal apatit. BA ±25%, masa paruh 60 jam. Efek samping utama adalah mual dan diare.

Senyawa ini telah diizinkan peredarannya di Eropa sejak tahun 2004 untuk pengobatan osteoporosis dan untuk mengurangi risiko fraktur tulang belakang dan pinggul pada wanita postmenopausal.

Di tahun 2012 indikasi ini juga diberlakukan bagi kaum pria. Di tahun 2013 timbul rekomendasi untuk membatasi penggunaannya hanya untuk pengobatan osteoporosis parah dengan risiko fraktur yang tinggi, bila terdapat kontraindikasi terhadap obat-obat lain (misalnya intoleransi). Pembatasan indikasi ini karena risiko efek samping kardiovaskuler. Strontium ranelat jangan digunakan pada pasien dengan riwayat gangguan jantung iskemik seperti angina atau infark, gangguan arterial perifer, trombo-emboli atau gangguan serebrovaskuler, juga jangan diberikan pada pasien hipertensi yang tidak terkontrol.

Dosis: oral 1 dd 2 g malam hari sebelum tidur. (*Geneesm Bull* 2006; 40:80-81).

***Teriparatide** (*Forsteo*). Merupakan suatu sediaan rekombinan human parathyroidhormon (PTH; *human parathyroid hormone 1-34*) dengan mekanisme kerja yang sama sekali berlainan dengan bisfosfonat dan raloksifen. Seperti diketahui kedua obat bisfosfonat ini (= *antiresorptiva*) terutama merintang resorpsi tulang oleh osteoclast dan sekunder disusul dengan meningkatnya mineralisasi. Sedangkan teriparatide (2005) memiliki terutama **efek anabol** yang menstimulasi osteoblast untuk pembentukan tulang baru dengan efek bertambahnya volume tulang dan memperbaiki strukturnya. Tetapi daya kerjanya tidak kausal, berarti tidak memperbaiki tulang yang sudah hilang. Dibandingkan dengan strontium ranelat yang di samping menghambat resorpsi tulang juga berdaya merangsang pembentukan tulang baru, efek anabol dari teriparatide jauh lebih kuat.

Penyelidikan menunjukkan bahwa teriparatide mengurangi drastis risiko fraktur pada wanita maupun pria. Terutama ditujukan bagi wanita postmenopause dengan osteoporosis parah dan berisiko besar untuk fraktur setelah pengobatan dengan bisfosfonat maupun raloksifen, atau yang tidak tahan terhadap kedua obat ini. Berhubung mekanisme kerja dari teriparatide berlawanan dengannya, maka tidak boleh digunakan bersamaan.

Efek samping tersering berupa pusing, kejang kaki (1-10%), mual, sakit kepala dan perasaan lemah.

Dosis: tiap hari parenteral 20 ug selama maksimal 18 bulan selama hidup, ditunjang dengan asupan kalsium dan vitamin D.^{14,15}

***Denosumab** (*Prolia, Xgeva*)

Merupakan IgG2 monoklonal antibodi human yang mengikat secara spesifik dan sangat kuat pada sitokin (RANKL) (*nuclear factor-kappaB ligand*) yang mutlak untuk pembentukan dan aktivasi osteoklas. Denosumab memblokir pengikatannya kepada RANK dan merintang pembentukan dan aktivitas osteoklas, mengurangi resorpsi tulang dan meningkatkan kepadatan tulang. Dimetabolisasi oleh peptidase menjadi peptida kecil dan asam amino. Waktu paruh $t_{1/2} \pm 26$ hari (6-52 hari).

Penggunaan. Sebagai prevensi bagi wanita postmenopause terhadap risiko fraktur akibat osteoporosis dan hanya dianjurkan pada osteoporosis parah dan meningkatnya risiko fraktur karena usia lanjut. Digunakan melalui injeksi s.k. bila terdapat toleransi terhadap bisfosfonat, yang sebetulnya merupakan pilihan pertama bagi pasien osteoporosis wanita postmenopause, seperti asam alendronin dan asam risedronin, karena efektivitasnya tinggi, pengalaman dengan bisfosfonat oral ini cukup banyak dan efek sampingnya yang lebih terbatas.

Denosumab juga dapat mengurangi risiko fraktur ruas tulang punggung pada pria penderita kanker prostat yang diterapi dengan androgen.

Karena bisfosfonat dimetabolisasi oleh ginjal sehingga merupakan kontraindikasi bagi pasien gagal ginjal, mungkin denosumab aman bagi pasien demikian sebab metabolisasi denosumab tidak melalui ginjal, walaupun penelitian mengenai hal ini masih harus dilakukan.

Ref.: N Engl J Med. Aug 20, 2009; 361(8): 818-820.

Efek samping. Sering kali katarak (1-10%), obstipasi, nyeri pada kaki-tangan, infeksi saluran urin dan alat pernapasan, infeksi kulit, osteonekrosis tulang dagu (terutama bila pernah diterapi dengan bisfosfonat) dan hipokalsiemia.

Sebelum dimulai terapi dengan suatu penghambat resorpsi tulang dianjurkan untuk terlebih dahulu ditentukan kadar dari kalsium maupun vitamin D dan bila perlu dioptimalkan untuk menghindari timbulnya hipokalsiemia.

Dosis: injeksi s.k. 60 mg sekali dalam 6 bulan di samping suplesi vitamin D₃ dan kalsium, terkecuali terdapat hiperkalsiemia.

Ref.:

1. Lopes VB et al.; Symptomatische hypocalciemie geïnduceerd door denosumab. NTvG 2013, 157-9.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361:756-65

**Pada pria* gejala peralihan adakalanya dapat ditanggulangi melalui terapi suplesi dengan androgen secara siklis atau dengan penggunaan pil ereksi *sildenafil* (*Viagra*).

A. ESTROGEN

Estradiol, estron dan **estriol** merupakan estrogen alamiah, yang adakalanya disingkat sebagai masing-masing **E2, E1** dan **E3** sesuai jumlah gugusan-OH dalam molekulnya. Estradiol memiliki khasiat estrogen terkuat dan 2-5 kali lebih aktif daripada kedua hormon lainnya.

Estrogen terutama dihasilkan oleh *ovaria* sebanyak 2-25 mcg sehari pada minggu pertama sampai 25-100 mcg di pertengahan siklus haid. Dalam jumlah lebih sedikit juga dibentuk oleh *folikel* dan *Corpus luteum, testes* dan *anak ginjal (pria dan wanita)*. *Plasenta* membentuk dalam jumlah berlimpah, sampai 30 mg (!) sehari pada bulan ke-9 kehamilan. Sesudah menopause produksi menurun sampai 5-10 mcg sehari.

Sintesisnya berlangsung di bawah pengaruh FSH dengan *asetat* dan *kolesterol* sebagai bahan pangkal dan *testosteron* sebagai *precursor*, di mana *c-AMP* juga memegang peranan penting. Adakalanya konversi *testosteron* → *estradiol* terhalang, yang berakibat terjadinya *hirsutisme* karena meningkatnya kadar androgen.

Kinetik. Secara oral dan dermal estrogen diabsorpsi dengan baik dan cepat, juga vaginal. Tetapi FPE dalam hati adalah sedemikian tinggi sehingga BA-nya rendah dan oral menjadi kurang aktif. Seperti hormon kelamin lainnya hormon ini terikat pada **protein transpor SHBG** (*Sex Hormone Binding Globuline*). Dalam hati hormon ini dirombak dengan pesat menjadi metabolit yang kurang aktif, antara lain **estron, estriol** dan glukuronidanya. Sebagian mengalami siklus enterohepatik. *Ester estradiol* dan *estrogen nonsteroida* lebih lambat inaktivasinya dalam hati dan jaringan lainnya, oleh karena itu daya kerjanya lebih kuat daripada estradiol. Ekskresi berlangsung melalui urin sebagai konyugat glukuronida.

Khasiat fisiologi dan farmakologi

Nama *estrogen* berasal dari daya kerja hormon ini yang menimbulkan *oestrus* pada hewan, yaitu hasrat bersenggama. Pada manusia efek-efek estrogen terpenting adalah sebagai berikut:

- a. **efek feminisasi** (*Lat. femina = wanita*), yaitu menimbulkan ciri-ciri kelamin wanita primer dan sekunder. Terutama vagina sangat peka bagi estrogen, yang antara lain menyebabkan pertandukan epitelnya. Kekurangan yang sama seperti sesudah menopause dapat mengakibatkan atrofia dan radang mukosanya (*vaginitis*).
- b. **proliferasi rahim dan endometrium.** Estrogen menstimulasi pertumbuhan rahim hingga dapat tumbuh besar (*hyperplasia*), di samping itu juga menimbulkan *fase proliferasi* dari endometrium. Sekitar pertengahan siklus (masa fertil wanita) leher rahim dirangsang untuk mensekresi lendir berlebihan yang cair sekali untuk mempermudah penetrasi sel-sel mani. Lagi pula menstimulasi kelenjar di dinding saluran telur untuk mensekresi lendirnya dan memperlancar transpor telur ke rahim.
- c. **terhadap menstruasi.** Kadar estrogen darah harus melebihi nilai ambang tertentu untuk memelihara fase proliferasi dan fase sekresi dari endometrium. Bila menurun di bawah nilai itu endometrium dilepaskan dan terjadilah perdarahan.
- d. **terhadap laktasi.** Estrogen membantu progesteron memelihara kehamilan normal dan pertumbuhan payudara. Sesudah persalinan estrogen membantu *prolaktin*, yang menstimulasi keluarnya air susu melalui penghambatan produksi **dopamin** (= *PIF, prolactin inhibiting factor*), hingga sekresi prolaktin meningkat. Laktasi turut didorong oleh oksitosin dari neurohipofisis. Pada dosis tinggi estrogen justru *menekan laktasi*, mungkin karena menghambat efek prolaktin terhadap payudara.
- e. **efek anti ovulasi** berdasarkan khasiat **antigonadotrop**. Estrogen dan juga progesteron di atas kadar tertentu meng-

- hambat GnRH di hipotalamus dan FSH/LH di hipofisis melalui feedback negatif. Salah satu akibatnya adalah tercegahnya ovulasi.
- f. **efek anabol**, yang lebih lemah daripada androgen.
 - g. **efek penutupan epifisis tulang** sama efektifnya dengan androgen.
 - h. **efek antiandrogen**. Melalui hipofisis hormon-hormon wanita di atas kadar tertentu menurunkan sekresi androgen, sehingga efeknya diperlemah. Lagi pula estrogen menstimulasi sintesis protein pengangkut SHBG dengan efek menurunkan kadar androgen bebas.
 - i. **efek terhadap kolesterol**. Estrogen meningkatkan kadar HDL kolesterol dan sedikit menurunkan kadar LDL, yaitu justru kebalikan dari efek androgen. Sifat ini adalah penyebab mengapa wanita sebelum menopause lebih jarang menderita penyakit kardiovaskuler dibandingkan dengan pria. Lagi pula estrogen memperlebar arteri jantung sehingga aliran darah lebih deras dan risiko penciutan dan infark menjadi lebih kecil.
 - j. **retensi garam dan air**, khususnya pada dosis agak tinggi dan pada paruh kedua dari siklus, yang mengakibatkan perasaan tegang dan nyeri di payudara. Juga edema dan naiknya berat badan.
 - k. **menghambat kehilangan tulang yang cepat** pada 5 tahun pertama dari menopause. Bila digunakan minimal 5 tahun *fractura* dikurangi dengan 50-60%.

Penggunaan

Estrogen digunakan pada berbagai gangguan dan yang terpenting adalah sebagai berikut:

- a. **terapi substitusi** untuk mensuplesi hormon bila produksi alamiah tidak mencukupi kebutuhan. Misalnya pada **hipogonadisme dan setelah pengangkatan ovaria** (*ovarectomi*). Begitu pula pada **keluhan serius selama klimakterium** yang tidak dapat diatasi dengan obat-obat biasa. Satu dosis kecil estrogen ternyata sudah efektif, misalnya *10-15 mcg etinilestradiol sehari*, dengan tambahan *progesteragen* pada hari ke-8 s/d hari ke-
- 20 untuk mencegah hiperplasia endometrium dan risiko kanker. Kombinasi sebaiknya digunakan secara *siklis*; artinya setiap tiga minggu diselingi istirahat 1 minggu untuk meniru keadaan alamiah. Tetapi dapat pula digunakan secara kontinu dengan “keuntungan” tidak timbulnya perdarahan pendarikan. Suatu studi meta analisis mengungkapkan risiko kanker payudara yang meningkat dengan semakin lama berlangsungnya terapi substitusi. Risiko ini menurun setelah penggunaan estrogen dihentikan dan praktis hilang sama sekali setelah 5 tahun. Sebaliknya ditemukan pula indikasi bahwa substitusi jangka panjang memberikan pengaruh baik terhadap risiko kematian.
- Mengenai penggunaan postmenopausal dari terapi substitusi ini, khusus mengenai indikasi eksak dan jangka waktunya, belum terdapat kesepakatan di antara para ahli.
- b. **anti ovulasi (pil antihamil)**, bersama suatu *progesteragen*, juga sebagai **morning-after-pill**, lihat Bab 45, Antikonseptiva oral.
- c. **menekan laktasi**. Estrogen—seperti juga *progesteragen* dan androgen—berkhasiat langsung menghambat sekresi air susu *secara primer*, artinya bila laktasi belum dimulai. Penggunaannya segera setelah persalinan untuk menghambat produksi air susu, sudah ditinggalkan berhubung risiko trombo-emboli *pada dosis tinggi* yang diperlukan. Sekarang digunakan **bromokriptin**, suatu zat penghambat sekresi prolaktin, yang juga aktif bila laktasi sudah dimulai.
- d. **menghambat pertumbuhan** anak-anak perempuan sekitar usia 12 tahun yang tumbuh terlalu pesat dan dikuatirkan menjadi terlampau tinggi. Estrogen menstimulasi penutupan epifisis tulang pipa yang mengakibatkan penghentian pertumbuhan.
- e. **pada osteoporosis postmenopausal**. Estrogen berkhasiat memulihkan keseimbangan antara pembentukan dan perombakan sel-sel tulang yang terganggu

- gu pada osteoporosis. Efeknya nampak relatif cepat, sesudah 6 bulan ternyata massa tulang naik sedikit dan kehilangan tulang dihentikan. Lihat selanjutnya di atas, boks Osteoporosis.
- f. **kanker prostat** (tersebar) dapat diusahakan pengobatannya dengan estrogen (misalnya **fosfestrol**) atau progestagen (misalnya **megestrol**). Tetapi penanganan utamanya terdiri dari *kastrasi kimiawi* dengan analoga LH-RH (**gonadorelin, dan lain-lain**), umumnya bersamaan dengan suatu antiandrogen (**flutamida, dan lain-lain**).
- g. **atrofia dan colpitis** (radang mukosa, Yun. *colpos* = vagina) yang dapat terjadi sesudah menopause, dapat efektif diobati dengan krem vaginal yang mengandung misalnya **diënestrol** atau **estriol**.

Penggolongan

Estrogen yang digunakan dalam terapi dapat dibagi dalam dua kelompok berdasarkan struktur kimiawinya.

- a. **Zat steroid:** *estradiol, estron, estriol, etinilestradiol, mestranol dan epimestrol (Stimovul)*
- b. **Zat non-steroid:** *dietilstilbestrol, diënestrol dan fosfestrol (Honvan)*
- c. **Fito-estrogen** adalah zat-zat *polifenol, flavon dan flavonoida* dari tumbuhan yang dalam saluran gastrointestinal dikonversi oleh flora usus menjadi zat-zat yang menyerupai estrogen. Senyawa ini dapat menempati reseptor estrogen dan berkhasiat sebagai estrogen lemah. Dapat ditemukan di kedele, kacang-kacangan, gandum, buah-buahan dan sayur-mayur. Di negara-negara dimana diet sehari-hari mengandung banyak fito-estrogen, insidensi kanker payudara dan prostat rendah sekali, begitu pula PJP dan osteoporosis, misalnya di Cina dan Jepang. Sebaliknya insidensi kanker usus besar meningkat. Hal ini belum dapat dimengerti dengan jelas.

Khasiat. Penelitian telah mengungkapkan, bahwa *genistein* dan *daidzein* (fito-estrogen kedele) **dalam konsentrasi rendah** merangsang pertumbuhan sel-sel

kanker payudara. Sebaliknya **dalam konsentrasi tinggi** pertumbuhan tumor *in vitro* dihambat. Fito-estrogen meringankan kerja anti estrogen dari tamoksifen. Karena mungkin bekerja mutagen dan karsinogen, maka fito-estrogen tidak dianjurkan pada wanita dengan riwayat kanker payudara atau yang sedang mengidapnya (*Thung, W. Pharm Wkbl 2002; 137 : 999*).

Efek samping

Estrogen dapat menimbulkan gangguan lambung-usus (mual, anoreksia, diare), nyeri kepala dan pusing-pusing, serta pada dosis tinggi mual dan muntah. Selain itu juga sejumlah efek samping yang lebih berat, yaitu:

- **efek feminisasi** pada pria dengan *gynecomastia*, libido berkurang, impotensi dan hambatan *spermatogenesis*
- **trombo-emboli**, yakni penyumbatan arteri kecil oleh darah beku, yang terutama dapat terjadi pada penggunaan lama dengan dosis tinggi (di atas 50 mcg sehari)
- **kanker endometrium**. Dosis tinggi yang diminum untuk jangka waktu lama mengakibatkan *hiperplasia* endometrium, yang meningkatkan risiko berkembangnya menjadi kanker. Maka lazimnya secara siklis digunakan dosis serendah mungkin *bersama prostagen* untuk menghindari pertumbuhan berlebihan tersebut. Hingga kini tidak terbukti bahwa estrogen pada penggunaan lama (pil antihamil!) meningkatkan risiko **kanker payudara**, seperti pernah dilaporkan. Namun ternyata bahwa estrogen menstimulasi tumor yang sudah ada dan bersifat "*estrogen dependent*" (memiliki reseptor estrogen)
- **perdarahan tak teratur** terjadi bila kadar estrogen faal menurun (*breakthrough bleeding*), bila perdarahan-antara ini hanya ringan disebut "*spotting*". Bila terapi estrogen dihentikan, timbullah **perdarahan penarikan** (*withdrawal bleeding*)
- **udema dan naiknya berat badan**, juga nyeri buah dada akibat retensi garam dan air, khususnya pada dosis tinggi. Pada pasien jantung dan manula, udema

meningkatkan risiko gagal jantung (*dekompensasi*).

Kontra-indikasi. Estrogen tidak boleh diberikan pada wanita hamil, pasien myoma atau kanker serta pasien jantung dan pembuluh. Penggunaan hendaknya berhati-hati pada pasien diabetes, migrain dan hipertirosis. Anak perempuan di bawah usia 16 tahun sebaiknya jangan diberikan estrogen (pil antihamil) berhubung stimulasi penutupan epifisis dan berhentinya pertumbuhan (memanjang).

Zat antiestrogen

Zat-zat ini dapat “melawan” atau mengurangi efek estrogen. Dalam arti luas androgen dan progestagen dapat dianggap sebagai zat anti-estrogen. Dikenal dua kelompok zat dengan khasiat antiestrogen, yakni **estrogen lemah** dan **penghambat enzim aromatase**.

a. Estrogen lemah *klomifen, epimestrol, tamoksifen dan raloksifen*.

Mekanisme kerja zat-zat ini diperkirakan berdasarkan *penggeseran hormon alamiah dari reseptornya di hipotalamus*, hingga aktivitas dan kadar estradiol darah menurun. Akibatnya ialah terhambatnya mekanisme feedback yang mengatur produksi estrogen. Ovaria dan folikel distimulasi dan sekresi FSH/LH ditingkatkan, yang ber efek ovulasi. Atas dasar **khasiat mendorong ovulasi** ini *klo-mifen* dan *epimestrol* digunakan pada **infertilitas wanita** akibat hipofungsi hipofisis dan anovulasi. *Tamoksifen* dan *raloksifen* khusus digunakan pada **terapi paliatif dari kanker mammae** dan *raloksifen* untuk terapi **osteoporosis** pada wanita pasca-menopause.

b. Penghambat aromatase: *aminoglutetimida, anastrozol (Arimidex), exemestan (Aromasin) dan letrozol (Femara)*.

Sejak tahun 90-an dari abad yang lalu, para peneliti menyelidiki cara-cara mengurangi/menghindari risiko timbulnya kanker payu dara melalui *kemoprevensi*. Dengan istilah ini dimaksudkan penghindaran penyakit

melalui medikasi. Dewasa ini kanker payu dara masih merupakan salah satu penyebab kematian utama para wanita. Penghindaran jenis kanker ini merupakan masalah yang sangat sulit, disebabkan demikian banyak faktor risiko yang tidak dapat dihindari (kadar estrogen tubuh sendiri, gangguan menses dan menopause, usia, genetik dan mutasi gen), maupun fakto risiko yang ada kemungkinan dapat diintervensi seperti pola hidup, obesitas dan inaktivitas.

Obat-obat penghambat aromatase mungkin dapat memberikan perubahan drastis karena ternyata lebih efektif dan lebih aman daripada tamoksifen untuk menghindari residif kanker payu dara pada wanita postmenopause.

Sebelum menopause produksi utama dari estrogen berlangsung di ovaria. Setelah menopause *estradiol* dan *estron* terutama dibentuk oleh **enzim aromatase** dari masing-masing *testosteron* dan *androstendion* di jaringan perifer (lemak, otot, hati, tumor mammae). Lihat skema biosintesis hormon-hormon ini Gambar 43-1 pada Bab 43, Zat-zat Androgen dan Bab 46, Kortikosteroid. Melalui blokade aktivitas enzim aromatase, penghambat aromatase merintangai perubahan dari androgen ke estrogen, yang berakibat menurunnya kadar estrogen dalam darah dan jaringan tumor.

Ref.

1. Verkooyen H.M. et al., Chemopreventie van borstkanker. Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156
2. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med. 2011;364:2381-91.

Aromatase terdapat pada $\pm 65\%$ dari penderita tumor payudara. **Anastrozol** dan **letrozol** menghambat aromatase *secara selektif*; **aminoglutetimida** juga turut menghambat sintesis glukokortikoida dan steroida lain. Obat-obat ini khusus digunakan pada kanker payudara (*estrogen receptor-positive; ER+*) yang tersebar pada wanita postmenopausal, bila tamoksifen tidak efektif (lagi). Dalam **dosis tinggi** zat-zat ini memperlihatkan efek estrogennya yang lemah dan justru **berkerja antagonotrop** dengan menghambat sekresi gonadotropin.

Efek samping: perasaan panas di muka (hot flashes), nyeri otot, pusing, mual, diare atau sembelit, perasaan lemah dan cape serta penipisan tulang pada wanita pasca menopause.

B. ZAT PROGESTAGEN

Progesteron adalah hormon wanita lainnya yang dibentuk oleh *Corpus luteum*, plasenta (dimulai dari bulan ketiga kehamilan), testes dan cortex anak ginjal (pria dan wanita) di bawah pengaruh FSH/LH dari hipofisis. Sebaliknya kadar progesteron (dan estrogen) dalam darah melalui mekanisme feedback turut menentukan banyaknya sekresi GnRH dan gonadotropin tersebut.

Progesteron berkhasiat menginduksi peralihan endometrium dari **fase proliferasi** (pengaruh estrogen) ke **fase sekresi** zat-zat gizi, agar telur yang sudah dibuahi bisa bersarang dan berkembang menjadi janin (*implantasi*). Selanjutnya progesteron bertugas **memelihara kehamilan**. Oleh sebab itu, setelah *C. luteum* menghentikan produksinya sekitar bulan ke-4 kehamilan, plasenta mulai membentuk progesteron dalam jumlah besar, sampai 150-250 mg seharinya pada saat sebelum persalinan. Pada fase proliferasi hanya diproduksi 3-4 mg sehari (juga sesudah menopause dan pada pria), lalu pada fase sekresi meningkat sampai 6-15 mg.

Zat-zat progestagen

Zat-zat progestagen atau **progestativa** adalah *steroid sintetik* dengan kegiatan progesteron, tetapi spektrum kerjanya berbeda banyak. Semua zat berkhasiat progestagen, tetapi tidak semuanya memiliki **efek gestagen** (memelihara kehamilan), **menghambat ovulasi** atau berkhasiat **anti estrogen**. Bahkan beberapa di antaranya memiliki sifat-sifat baru, seperti **efek estrogen** walaupun lemah. Berbeda dengan progesteron zat-zat ini *aktif secara oral*.

Secara kimiawi zat-zat ini dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu:

a. **derivat progesteron:** *hidroksiprogesteron,*

medroksiprogesteron, megestrol dan didrogesteron.

b. **derivat testosteron:** *noretisteron, tibolon, norgestrel, linestrenol, desogestrel, gestoden dan alilestrenol.* Semua zat ini juga memiliki **efek androgen**, kecuali alilestrenol. Linestrenol, noretisteron dan tibolon **berefek estrogen**. Norgestrel, desogestrel dan gestoden memiliki **efek anti estrogen kuat**, begitu pula noretisteron, linestrenol, megestrol dan medroksiprogesteron, tetapi lebih lemah.

Khasiat farmakologi

Di bawah ini diberikan ringkasan khasiat progestagen terpenting, yaitu:

- a. **efek progestagen**, yaitu mempersiapkan rahim untuk implantasi telur melalui induksi *fase sekresi* dari endometrium
- b. **efek gestagen** berupa **memelihara kehamilan**. Kedua efek ini paling nyata pada *OH-progesteron, didrogesteron* dan *alilestrenol*. Berdasarkan sifat ini gestagen digunakan untuk menghindari abortus. Medroksiprogesteron juga bekerja gestagen, tetapi tidak dianjurkan berhubung efek androgennya.
- c. **anti ovulasi**. Sebagai anti gonadotrop, zat ini bersifat mencegah ovulasi. Sifat ini terutama kuat pada *noretisteron, norgestrel, linestrenol, desogestrel* dan *gestoden*. Oleh karena sifat itu, zat-zat ini terdapat dalam kebanyakan pil antihamil.
- d. **efek androgen** dimiliki oleh progesteron dan kebanyakan zat progestagen turunan (nor)testosteron. Dalam dosis tinggi zat-zat ini mengurangi produksi androgen (dan estrogen).
- e. **efek estrogen**. Khususnya derivat testosteron berkhasiat estrogen lemah, karena di dalam hati diubah menjadi estrogen. **Efek antiestrogennya** nampak dari khasiatnya untuk mengentalkan lendir cervix, yang justru mencair di bawah pengaruh estrogen. Efek ini merupakan salah satu mekanisme kerja dari pil antihamil dan terkuat pada *norgestrel*.
- f. **efek termogen**, yaitu meningkatkan suhu badan. Sesudah ovulasi, kadar progesteron darah meningkat karena *C. luteum*

mulai memproduksinya dan suhu dasar badan naik kira-kira $0,38^{\circ}\text{C}$.

Prinsip ini digunakan pada *metode suhu anti-konsepsi*, lihat Bab 45, Antikonseptiva.

Penggunaannya

Penggunaan progestativa yang terpenting adalah pada berbagai keadaan, yaitu :

- **prevensi abortus** yang mengancam (*abortus imminens*) karena kekurangan progesteron. Berhubung risiko mencederai C. luteum (*luteolyse*) dan mengakibatkan cacat pada janin (*teratogenesis*), sebaiknya jangan menggunakan zat-zat sintetis, tetapi (hidroksi) progesteron atau alilestrenol.
- **pil antihamil** (bersama estrogen), juga sebagai zat tunggal dalam **pil mini** dan **pil suntik**, berdasarkan khasiatnya *menekan ovulasi* dan *menstruasi*. Efektivitasnya lebih ringan daripada pil kombinasi. Juga sebagai senyawa tunggal dalam **pil implantasi**.
- **gangguan haid** akibat defisiensi progesteron dan pada **PMS** (*premenstrual syndrome*), yaitu sekelompok gejala tidak nyaman sebelum datangnya haid (murung, tegang, mudah tersinggung serta nyeri payudara dan nyeri kepala). Efektivitasnya pada PMS masih diragukan.
- **klimakterium** sebagai tambahan (12-14 hari per siklus) pada terapi suplesi dengan estrogen untuk mengurangi risiko kanker endometrium. Tibolon digunakan sebagai monoterapi tanpa estrogen
- **endometriosis** yang mengakibatkan kemandulan
- **kanker endometrium/mammae** tersebar yang tidak dapat dibedakan

Efek samping

Zat-zat progestagen dapat menimbulkan efek samping agak ringan seperti mual, anoreksia, nyeri kepala, migrain, peningkatan berat badan, juga perdarahan penarikan setelah penggunaannya dihentikan. Selain itu juga memperlihatkan efek-efek lain, terutama pada dosis tinggi, seperti :

- **efek virilisasi** pada (janin) wanita bila

digunakan untuk jangka waktu lama dengan dosis tinggi, khususnya derivat testosteron akibat kerja sisa androgennya.

Juga uedema akibat retensi garam dan air

- **efek sentral**. Pada dosis tinggi semua steroid menekan SSP dan dapat menimbulkan rasa kantuk, kelesuan, perubahan suasana jiwa dan depresi
- **gangguan hati**, khususnya dapat terjadi penyumbatan saluran empedu (*cholestasis*).

Zat anti progestagen

Zat-zat ini "melawan" khasiat progesteron melalui blokade reseptornya secara kompetitif di organ tujuan. Digunakan khusus sebagai **abortivum medis** (misalnya janin mati) berdasarkan peniadaan efek gestagen dari progesteron. Kehamilan dihentikan akibat efek progesteron terhadap endometrium dihambat. Yang terkenal adalah **mifepriston** (*Mifegyne*) dengan struktur steroid, yang dengan dosis tunggal (600 mg) efektif untuk $\pm 80\%$ bila diberikan sampai 6 minggu setelah haid terakhir. Bila 36-48 jam kemudian ter-rapi disusul dengan suatu prostaglandin, misalnya **dinoprost** (*Prostin E2*), hasilnya naik sampai 95%.

Di samping itu, *mifepriston* 10 mg digunakan sebagai **morning-after-pill** (anti hamil) yang sangat aman dan dapat dipercaya, lihat Bab 45, Antikonseptiva oral. **Pil abortus** ini sudah dipasarkan di banyak negara Eropa, antara lain di Skandinavia, Inggris, Belgia, Jerman, Austria, Yunani dan Belanda.

MONORAFI

A. ESTROGEN

1. Estradiol: E2, Progynova, Estraderm TTS

Estrogen alamiah terkuat ini diperoleh antara lain dari jaringan plasenta. Oral kurang aktif akibat FPE tinggi yang berlangsung cepat, terkecuali *ester valeratnya* (*Progynova*) yang lebih lambat perombakannya dalam hati. Pada umumnya, zat ini digunakan parenteral sebagai *ester long-acting*, misalnya **ester benzoat, -fenilpropionat** dan **-valerat**

(*Progynon depot*). Terapi substitusi pada keluhan klimakterium dan prevensi osteoporosis perlu dikombinasikan dengan suatu zat progestagen selama 10-14 hari per 4 minggu. Estradiol diserap dengan baik melalui kulit (plester *Estraderm*) dan mukosa (krem vaginal).

Dosis pada insufisiensi dan prevensi osteoporosis: *Oral* 1 dd 1-2 mg p.c. (-valerat) siklis, bersama suatu progestagen. *Transkutan*: 1 plester *Estraderm TTS 50* yang melepaskan 50 mcg/24 jam setiap 3-4 hari, bersama progestagen selama 12-14 hari per bulan. *Intramuskuler* 10 mg valerat/minyak pada hari ke-1 dan ke-14 bersama progestagen pada hari ke-19 sampai ke-26. *Subkutan*: tablet implantasi 20 mg setiap 4-8 bulan. [*TTS* = *Transdermal Therapeutic System*].

**Cyclo-Progynova*: estradiol valerat 2 mg + norgestrel 0,5 mg

**Femoston* : estradiol 2 mg + didrogesteron 10 mg

***Etinilestradiol** (*EE*, *Lynoral*, **Diane 35*, **Lyndiol*, **Marvelon*, **Microgynon*, **Triquilar*, **Gynera*, **Mercilon*) adalah derivat semi sintetik yang berkhasiat sangat kuat, oral sama efektifnya dengan estradiol i.m. (atau 25 x daripada penggunaan oral). Zat ini juga dapat digunakan oromukosal dan merupakan komponen dari banyak pil antihamil dengan kadar 20-50 mcg. *Resorpsi* dari usus cepat dan lengkap, tetapi karena FPE tinggi maka BA hanya 40%. PP ±98%, plasma-t_{1/2} 6-20 jam. Mengalami siklus enterohepatik. Ekskresi melalui feses (60%) dan urin secara utuh dan sebagai metabolit.

Dosis: pada defisiensi oral 10-30 mcg selama 2 minggu per siklus haid; *prevensi osteoporosis*: 15 mcg sehari p.c. secara siklis, selalu bersama progestagen. Sebagai '*morning-after-pill*' 1 dd 1 mg p.c. selama 5 hari, dimulai 12 jam (maksimal 72 jam) setelah senggama, tetapi MAP yang paling efektif adalah pil antihamil 2 x 2 tablet dengan jarak waktu 12 jam. Lihat Bab 45, Antikonseptiva. Morning-after pill.

* **Mestranol** adalah metilester-EE yang baru aktif sesudah di dalam hati dirombak menjadi EE kembali. Adakalanya zat ini digunakan dalam sejumlah pil antihamil, walaupun

tidak lebih baik dibandingkan dengan EE. *Aktivitasnya*: mestranol 80 mcg = EE 50 mcg.

2. **Estron**: *E1*, *konyugat estrogen*, *Premarin*

Hormon alamiah ini diisolasi dari air seni kuda hamil (1929) dan mengandung sebanyak 100 mg **konyugat (= -sulfat dan -glukuronida)** dari sejumlah estrogen, terutama estron. Khasiat estrogennya agak lemah, dapat digunakan secara kontinu dan jarang menimbulkan perdarahan penarikan atau spotting bila digunakan untuk gejala klimakterium. Oleh karena itu *Premarin* banyak sekali digunakan untuk terapi substitusi hormonal, juga dalam pil antihamil.

Setelah diserap konyugat estron baru menjadi aktif setelah dihidrolisis menjadi *E1* (dan *E3*) bebas. Sebagian *E1* dalam hati diubah menjadi estriol. Efek samping lebih ringan daripada estradiol.

Dosis: pada klimakterium: oral 0,625-2,5 mg p.c. sehari, *prevensi osteoporosis*: 0,625/hari secara siklis atau kontinu, selalu bersama progestagen.

3. **Estriol**: *E3*, *Synapause*, *Ovestin*

Hormon alamiah yang terlemah ini juga aktif per oral. Sifatnya mirip estron. Sebagai **estrogen lemah** digunakan oral pada klimakterium secara kontinu dan sebagai krem berkat efek stimulasinya terhadap mukosa vagina dan cerviks. *Tidak menyebabkan proliferasi* pada endometrium, sehingga jarang atau tidak menimbulkan perdarahan.

Dosis: pada defisiensi oral 2 dd 2-4 mg (-suksinat) selama 1 minggu, lalu 1 dd 1-2 mg dengan istirahat 1 minggu setiap 3 bulan. Pada *atrofia vagina* oral 1 dd 0,25-3 mg atau vaginal 1 ovula dari 0,5 mg selama 2 minggu.

* **Epimestrol** (*Stimovul*) adalah derivat metoksi yang sebagai **estrogen lemah** memiliki aktivitas anti estrogen. Zat ini menstimulasi ovulasi melalui peningkatan sekresi gonadotropin dan digunakan pada kemandulan akibat hipofungsi hipofisis.

Dosis: oral 1 dd 5 mg selama 10 hari, dimulai pada hari haid ke-5. Bila perlu terapi dilanjutkan selama 3 siklus dengan dosis 10 mg sehari.

4. Dietilstilbestrol (F.I.): DES, stilbestrol

Derivat stilben ini tanpa rumus steroid (1938) memiliki aktivitas estrogen yang letaknya antara E1 dan E2. Aktif secara oral dengan kerja panjang. Di tahun 1960-an, obat ini banyak digunakan sebagai **obat anti abortus**. Sekitar tahun 1974 ternyata bahwa DES dapat menimbulkan kanker vagina (*adenocarcinome*) dan cerviks, serta kemandulan pada keturunan pengguna tersebut. Oleh karena itu sejak 1980 di banyak negara DES telah **ditarik dari peredaran**. Hanya beberapa derivatnya yang kini masih digunakan.

* **Fosfestrol** (*Hovvan*) adalah derivat dioksifosfat yang khusus digunakan pada kanker prostat dengan dosis 3 dd 1-4 tablet dari 120 mg.

* **Diēnestrol** (*Ortho-diēnestrol*) adalah isomer DES yang 4x lebih lemah. Zat ini terutama digunakan sebagai krem 0,01% pada vaginitis.

B. ANTI ESTROGEN

5. Klomifen: *Clomid*, *Profertil*

Derivat klor dari *stilbestrol* ini (1961) adalah campuran dari dua isomer dan hanya bentuk-cisnya yang aktif. Berkhasiat **anti-estrogen** cukup baik dengan **efek estrogen lemah** dan tidak memiliki efek androgen atau progestagen. Kerjanya panjang dengan plasma- $t_{1/2} \pm 5$ hari.

Digunakan pada **kemandulan wanita** tanpa ovulasi akibat hipofungsi hipofisis, tetapi dengan cukup estrogen endogen. Pada 70% pasien yang diinduksi ovulasi, hanya $\pm 40\%$ hamil. Pada **kemandulan pria** akibat *oligospermia* (terlalu sedikit sel mani), klomifen menghasilkan efek yang variabel.

Efek samping jarang terjadi dan berupa gangguan lambung-usus dan penglihatan, nyeri kepala, pusing, flushing, depresi dan sukar tidur. Hipertrofia dari ovaria akibat overstimulasi dan hiperovulasi —yang dapat menimbulkan kehamilan ganda— dapat terjadi, tetapi lebih jarang dibandingkan dengan terapi HMG + HCG, lihat Bab 42, Hormon hipofisis.

Dosis: oral 1 dd 5 mg selama 5 hari, dimulai pada hari haid ke-5. Bila perlu dapat diulang secara siklis.

6. Tamoksifen: *Nolvadex*, *Tamofen*

Derivat klomifen ini tanpa klor (1973) memiliki khasiat **anti estrogen kuat** dan efek **estrogen lemah**. Dengan lain kata tamoksifen merupakan antagonis dan sebagian agonis dari reseptor estrogen, lambat laun sifat agonisnya lebih menonjol sehingga mengurangi kegiatan anti kankernya.¹³ Hanya *isomer transnya* yang bekerja anti estrogen, tetapi oleh sinar-UV dapat diubah menjadi *isomer cisnya* dengan efek kebalikan, yaitu berkhasiat estrogen. Tamoksifen termasuk dalam 'selective estrogen receptor modulators' (**SERM's**), yaitu obat-obat dengan sifat estrogen (terhadap tulang dan endometrium) maupun anti-estrogen (terhadap jaringan payudara).

Khusus digunakan pada kanker payudara (sejak tahun 1970-an) yang peka terhadap estrogen. Senyawa ini tidak menyebabkan penurunan kadar estrogen, tetapi berdasarkan blokade reseptor estrogen dalam jaringan tumor sehingga oestrogen tidak meningkatkan pertumbuhan. Juga efektif untuk **prevensi kanker** pada wanita di atas 60 tahun yang berisiko tinggi.

Resorpsi dari usus baik. Di dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit aktif, yang diekskresi sampai 80% lebih lewat empedu dan feses. Plasma- $t_{1/2}$ 7-12 hari.

Efek samping dapat berupa gangguan lambung-usus, pusing, nyeri kepala, berkeri-keri, flushing, perdarahan tak teratur, pruritus vulvae dan sebagainya. Gejala tumor semula diperhebat. Yang terpenting adalah *hiperplasia sel endometrium* dan risiko meningkatnya *kanker endometrium*, begitu pula risiko *trombosis vena tungkai/paru-paru* dan emboli paru-paru.

Dosis: oral 20 mg sehari dalam 1-2 dosis (-sitrak), bila perlu setelah 1 bulan ditingkatkan sampai 40 mg/hari. Tablet harus disimpan dalam wadah yang tertutup baik dan kedap cahaya, untuk menghindarkan inaktivasi oleh lembab dan sinar UV.

* **Raloksifen** (*Evista*) adalah derivat (1998) yang juga termasuk dalam SERM tetapi profilnya berbeda dari tamoksifen, yaitu berdasarkan efek estrogen bekerja terhadap jaringan tulang (menghambat resorpsi tulang,

meningkatkan massanya) dan berdasarkan efek anti-estrogen berkhasiat menurunkan risiko kanker mammae dan endometrium. Resorpsi dari usus cepat dan agak baik (60%), tetapi BA hanya 2% akibat FPE besar. Dalam hati dirombak menjadi glukuronidanya, yang terutama diekskresi dengan tinja. PP di atas 98%, masa paruh ± 30 jam. Terutama digunakan untuk pencegahan dan pengobatan *osteoporosis* pasca menopause. Dilaporkan berkhasiat preventif terhadap kanker payudara tanpa menstimulasi pertumbuhan sel-sel endometrium, tetapi tidak ditemukan keuntungan jelas dibandingkan dengan tamoksifen. Dalam dosis dari 120 mg per hari menurunkan risiko timbulnya gangguan kognitif (mild cognitive impairment). *Dosis*: osteoporosis 1-2 dd 60 mg, prevensi 1 dd 60 mg.

C. PENGHAMBAT AROMATASE

7. Aminoglutetimida: *Orimeten*

Derivat piperidin ini (1981) **berkhasiat anti estrogen** melalui inhibisi enzim aromatase yang perlu untuk konversi testosteron menjadi estradiol di jaringan perifer. Berkhasiat pula **merintang sintesis kortikosteroid** melalui blokade pengubahan kolesterol menjadi *pregnenolon*, selain itu **menghambat sintesis hormon tireoid**. Digunakan pada kanker payudara dan prostat yang sudah bermetastasis sebagai obat pilihan kedua, dengan suplesi kortison. Begitu pula pada *sindroma Cushing* (dengan hiperproduksi kortisol).

Efek samping berupa menurunnya kesadaran (*lethargia*) dan ruam kulit, jarang gangguan hematologi. *Dosis*: pada kanker payudara dan prostat dimulai dengan 2 dd 125 mg, setiap minggu dinaikkan sampai 4 dd 500 mg, bersama suatu kortikosteroid. Terhadap *Cushing's syndrome* dosisnya sama, pemeliharaan 2-4 dd 250 mg.

8. Anastrozol: *Arimidex*

Derivat triazol ini (cincin lima dengan 3 atom-N dalam intinya, 1995) berkhasiat **merintang aromatase** secara selektif, sehingga pembentukan estrogen dari testosteron di jaringan lemak dan otot serta di tumor payudara dihambat. Khusus digunakan sebagai

obat pilihan kedua pada kanker payudara pada wanita pasca menopause, bila tamoksifen tidak efektif. Pada wanita sebelum menopause kurang efektif karena kekurangan estrogen akan merangsang ovaria via hipofisis untuk meningkatkan produksinya (*feedback*).

Resorpsi dari usus cepat dan tuntas, PP 40%, plasma- $t_{1/2}$ 40-50 jam. Dalam hati zat ini dirombak dengan kuat; ekskresi berlangsung melalui urin, hanya 10% dalam keadaan utuh.

Efek samping terpenting berupa mual dan muntah-muntah, juga sakit kepala, puffing, edema dan tidak bertena-ga (*asthenia*). Selama kehamilan dan laktasi tidak boleh digunakan.

Efek samping lain berupa gejala kekurangan estrogen (flushing, atrofia mukosa, perdarahan, rontok rambut) juga gangguan lambung-usus, SSP dan kulit, serta perasaan letih.

Dosis: oral 1 dd 1 mg.

* **Letrozol** (*Femara*) juga derivat triazol (1996) dengan khasiat dan sifat yang sama. Daya kerjanya lebih panjang, $t_{1/2}$ sampai 2 hari. *Dosis*: 1 dd 2,5 mg.

D. PROGESTAGEN

1. Progesteron (F.I.): *Progestine, Progestan, Crinone*

Progesteron diperoleh dari ovaria ternak (1933) atau dibuat secara sintetik dari diosgenin atau kolesterol. Resorpsi dari usus cepat dan baik, tetapi karena FPE besar, BA hanya kecil, rata-rata 5%. Oleh karena itu, zat ini terutama diberikan secara parenteral. Serbuk microfina (< 5 mcg) dalam minyak diserap *melalui sistem limfe* dan tidak mengalami FPE dalam hati, oleh sebab itu aktif per oral (*Progestan*). Dalam darah diangkut dalam keadaan terikat pada SHBG, lihat estradiol. Dalam hati zat ini dirombak menjadi beberapa metabolit, terutama **pregnandiol** inaktif dan juga **(di)hidroprogesteron** aktif. Zat-zat ini diekskresi lewat urin sebagai glukuronidanya. Plasma- $t_{1/2}$ 10-30 menit. Kadar pregnandiol dalam air seni digunakan sebagai ukuran untuk menentukan produksi sehari-hari.

Dosis: pada insufisiensi per oral kapsul 200 mg a.n. atau i.m. 25-50 mg selama 12-14 hari per bulan.

* **Hidroksiprogesteron** (*Proluton depot*) adalah metabolit dengan sifat-sifat yang sama (1956), efek progestatif dari injeksi bertahan 8-10 hari. Berkhasiat androgen lemah tanpa efek estrogen. Sekarang tidak digunakan lagi. *Dosis*: pencegahan abortus i.m. 500 mg 2-3 x seminggu, lalu 2x seminggu 250 mg (ester kaproat).

* **Medroksiprogesteronasetat** (*MPA, Depo/Pro-vera, Farlutal*) adalah derivat sintetik (1958) dengan khasiat progestagen agak lemah. Zat ini juga memiliki efek androgen tanpa efek estrogen. Berbeda dengan zat-zat lainnya MPA tidak memengaruhi lipoprotein darah. Digunakan pada kanker payudara yang rentan hormon setelah menopause dan juga sebagai **pil-suntik antikonsepsi** dengan dosis 150 mg MPA i.m. setiap 3 bulan. Pada dysmenorrhea oral 2,5-10 mg sehari.

* **Megestrol** (*Megace, Niagestin, 1963*) dapat dianggap sebagai turunan MPA yang dihidrogenasi (C6-7), tetapi khasiat progestagennya kira-kira 10 kali lebih kuat. Zat ini juga memiliki aktivitas anti estrogen. Kini megestrol terutama digunakan pada kanker payudara (4 dd 40 mg ester asetat) dan kanker endometrium 160 mg sehari dalam 1-4 dosis.

* **Didrogesteron** (*Duphaston*) (1960) adalah derivat dengan gugus metil pada C10; atom-H pada C14 berada dalam posisi alfa, artinya mengarah ke belakang (*Lat.=retro*). Maka zat ini disebut juga **retroprogesteron**. Khusus berkhasiat gestagen terhadap endometrium dan vagina tanpa efek androgen atau estrogen, juga tidak menekan ovulasi.

Dosis: pada abortus mengancam (*imminens*) oral semua 40 mg, lalu setiap 8 jam 10-20 mg sampai 1 minggu setelah semua gejala hilang.

* **Nomegestrol** (*Lutenyl*) adalah progestagen sangat selektif dan merupakan turunan dari progesteron alamiah. Berkhasiat anti gonadotrop, anti estrogen dan anti androgen lemah.

2. Noretisteron: *noretindron, Primolut-N*

Derivat nortestosteron ini (1957) **berkhasiat menekan ovulasi** serta memiliki **aktivitas androgen dan estrogen lemah**, juga efek

anti estrogen. Banyak digunakan dalam pil antihamil (1-3 mg N.asetat), juga untuk menunda haid. Plasma- $t_{1/2}$ 5-14 jam.

Dosis: menunda haid 3 dd 5 mg dimulai selambat-lambatnya 3 hari sebelum haid selama maksimal 14 hari; beberapa hari sesudah kur terjadi perdarahan penarikan.

* **Norgestrel (levo-)**: *Mirena*. Adalah isomer aktif dari norgestrel (1966) dan homolog dari noretisteron. Efek progestagennya kuat sekali dengan kerja panjang ($t_{1/2}$ 11-45 jam), juga berkhasiat **anti estrogen kuat dan androgen lemah**. Zat ini juga banyak sekali digunakan dalam pil antihamil kombinasi dengan kadar 50-250 mcg. (**Microgynon, *Nordiol*).

3. Linestrenol: *Exluton, Endometril, *Lyndiol, *Ministat*

Derivat nortestosteron ini (1961) tanpa gugus 3-keto, baru aktif setelah dalam hati dirombak menjadi **noretisteron**. Zat ini memiliki **khasiat estrogen, anti estrogen dan androgen**. Bersifat lipofil dan distribusinya ke dalam organ baik. Plasma- $t_{1/2}$ 17 jam. Berkat khasiat anti gonadotrop yang baik linestrenol terutama digunakan dalam pil anti hamil kombinasi, tetapi sebagai pil mini (monoterapi) ternyata tidak begitu meyakinkan dan kini sudah ditinggalkan. Juga banyak digunakan pada gangguan haid.

Dosis: gangguan haid 1-3 dd 5 mg, dalam pil kombinasi 0,75-2,5 mg sehari secara siklis.

* **Gestoden** (**Gynera, *Minulet, *Femodeen*) adalah derivat norgestrel dengan ikatan ganda pada C15-16 (1987). Berkhasiat progestagen terkuat dari semua derivat lainnya. Profil kegiatannya sama dengan desogestrel. Pada penggunaan lama zat ini meningkatkan risiko tromboemboli sampai 2 kali. Resorpsi dari usus hampir tuntas dan dalam hati seluruhnya dimetabolisasi menjadi metabolit inaktif. Ekskresi melalui urin dan tinja. Masa paruh 13-20 jam. Khusus digunakan dalam pil antihamil generasi k-3.

Dosis: dalam pil kombinasi 75 mcg bersama EE 30 mcg (= **Gynera*).

4. Desogestrel: *Cerazette, *Marvelon, *Mercilon*

Rumus steroid dasar zat ini sama dengan

linestrenol. Zat ini merupakan **pro-drug** yang di dalam hati diubah menjadi **keto-desogestrel** (= *etonogestrel*) aktif (1981) dengan masa paruh 25-31 jam. Berkhasiat **anti gonadotrop kuat** dengan **menekan ovulasi** dan **mengentalkan lendir cerviks**. Juga berkhasiat **anti estrogen kuat** dan bersifat **androgen lemah**. Desogestrel terutama digunakan dalam pil antihamil kombinasi dari generasi ketiga.

Efek samping. Pada akhir 1995 dilaporkan suatu penelitian WHO, yang menunjukkan adanya *risiko tromboemboli* yang dua kali lebih tinggi pada pengguna pil antihamil dengan *desogestrel* dan *gestoden*. Risiko tersebut untuk wanita yang tidak menelan pil adalah 1: 10.000, bila menelan pil konvensional lainnya rata-rata 1,3 : 10.000, sedangkan dengan kedua pil generasi-ke3 rata-rata 2,5: 10.000. Oleh karena itu di sejumlah negara Eropa (antara lain di Inggris, Jerman dan Norwegia) ahli-ahli kesehatan telah menganjurkan para dokter untuk membatasi pemberian pil-pil tersebut pada pasiennya.

Dosis: untuk antikonsepsi 0,125-0,15 mg sehari siklus, bersama estrogen.

* **Etonogestrel** (*3-ketodesogestrel*, *Implanon*) adalah metabolit aktif dari desogestrel yang dalam bentuk terdispersi dalam suatu kopolimer terdapat dalam "**pil implantasi**" (*Implanon*). Batang-batang kecil ini disuntikkan subkutan dan selama minimal 3 tahun membebaskan lebih dari 30 mcg etonogestrel sehari, yang dianggap cukup untuk mencegah konsepsi. Jumlah total progestagen dalam *Implanon* adalah 67 mg. Lihat juga Bab 45, Antikonseptiva oral.

5. Tibolon: *Livial*

Derivat nortestosteron ini (1988) memiliki ikatan ganda pada C 5-10 sebagai pengganti C 4-5. **Berkhasiat progestagen, estrogen dan androgen**, tetapi semuanya agak lemah. Tidak merangsang mukosa endometrium atau epitel vagina dan tidak menimbulkan perdarahan penarikan. Dianjurkan *sebagai monoterapi* pada gangguan klimakterium.

Dosis: oral 1 dd 2,5 mg selama 3-6 bulan.

6. Drospirenon: **Yasmin*, **Angeliq*

Senyawa steroid ini (2000) memiliki rumus berlainan. Di samping berkhasiat progestagen juga berefek anti androgen. Oleh karena itu menyebabkan retensi air lebih ringan dengan efek baik atas tekanan darah, berat badan, akne dan seborrhea. Resorpsi dari usus baik sekali, BA \pm 80%, PP 96%. Dalam hati dimetabolisasi tuntas yang kemudian diekskresi dengan urin dan feses. Masa paruh 20-40 jam.

Dosis: pil antihamil 3 mg sehari + 30 mcg EE (**Yasmin*)

**Angeliq* = drospirenon 2 mg + estradiol 1 mg

7. Ulipristal: *Esmyar*

Progesteron reseptor modulator ini memiliki afinitas selektif dan kuat bagi reseptor progesteron dan afinitas minimal bagi reseptor androgen. Memiliki efek langsung terhadap besarnya *myom* berdasarkan penghambatan proliferasi sel dan menginduksi apoptosis. Digunakan sebagai terapi awal prabedah *myom* di uterus dan merupakan terapi alternatif dengan GnRH agonis.

Juga sebagai kontraseptif darurat yang efektif sampai 120 jam setelah senggama tanpa perlindungan (unprotected).

Dosis harian dari 5 mg menghambat ovulasi pada kebanyakan wanita dan menyebabkan penurunan kadar FSH sebagian.

Resorpsi cepat, PP > 98% dan $T_{1/2}$ 38 jam. Metabolit-metabolitnya diekskresi terutama melalui feses dan 10% via urin.

Efek samping sering kali amenorroe (\pm 82%), penebalan endometrium, gangguan emosional, sakit kepala dan vertigo, juga nyeri perut dan mual.

Dosis: 1 dd 5 mg selama maksimal 3 bulan. Ref. Farm. Kompas ; Goodman & Gilman p.1837.

ANTIPROGESTAGEN

8. Mifepriston: *Mifegyne*

Zat steroid ini (1988) **berkhasiat anti progestagen** melalui blokade reseptor progesteron. Oleh karena itu aktivitas hormon

ini terhadap *endometrium* dan *myometrium* (lapisan otot) dihambat, sehingga stimulasi endometrium oleh prostaglandin lebih berperan dan kontraktilitas uterus dipacu yang mengakibatkan abortus. Mifepriston juga **berkhasiat agonis parsial** dan anti glukokortikoid. Setelah diminum BA-nya 70%, PP 98%, dalam hati dirombak menjadi beberapa metabolit aktif yang diekskresi lewat feses (90%) dan urin (10%). Masa paruh ± 18 jam.

Terutama digunakan untuk *abortus kimia-wi* (medis) sampai dengan 49 hari setelah haid terakhir bersama zat anti radang prostaglandin *misoprostol*. Dapat pula digunakan sebagai MAP sampai 120 jam sesudah senggama tanpa perlindungan.

Efek samping terpenting berupa perdarahan, kejang, nyeri perut dan mual.

Dosis: untuk penghentian kehamilan sekaligus 600 mg, setelah 36-48 jam disusul oleh misoprostol 0,4 mg. Sebagai MAP 600 mg sedini mungkin, sampai maks 72 jam sesudahnya.

DAFTAR PUSTAKA

12. Anon. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial JAMA 2002; 288:321-33.
13. Vogin Gary D.; N.E. J. Med. Oct.9 2003.

ANTIKONSEPTIVA

ANTIKONSEPSI DAN KELUARGA BERENCANA

Dengan bertambahnya penduduk dunia setiap tahun, pada tahun 2013 populasi dunia telah mencapai angka 7.171 juta manusia (United States Census Bureau) dan Indonesia mengambil bagian sebanyak 247 juta jiwa (Nov. 2013). Diperkirakan penduduk dunia di tahun 2050 akan melambung sampai sekitar 8.3 and 10.9 milyar jiwa.

1. "World Population Prospects, the 2012 Revision – "Low variant" and "High variant" values". UN. 2012. June 15, 2013.
2. "World population projected to reach 9.6 billion by 2050 – UN report". UN News Centre. June 14, 2013. June 16, 2013.

Teori *Malthus* (1766-1834; *Essay on Population*) mengatakan bahwa reproduksi manusia cenderung merupakan *deret ukur*, sedangkan pasokan bahan pangan hanya tumbuh sesuai *deret hitung*. Kini sudahlah jelas bahwa teori Malthus ini tidak tepat karena kendati populasi dunia sudah berlipat ganda dalam abad terakhir, namun produksi pangan selalu mencukupi kebutuhan. Namun di samping masalah makanan, ledakan pertumbuhan penduduk dunia akan membawa serta banyak aspek sosial lainnya.

Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (dahulu **Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional**), disingkat **BKKBN**, adalah Lembaga Pemerintah Non Departemen Indonesia. Telah dirintis sejak tahun 1968 (LKBN) dan bertujuan untuk meningkatkan kesejahteraan ibu dan anak serta mewujudkan keluarga kecil yang sehat dan sejahtera melalui pengendalian kelahiran

dan pertumbuhan penduduk. Penyelenggaraannya ditempuh oleh Pemerintah (BKKBN) maupun oleh unsur-unsur Non-Pemerintah, seperti organisasi profesi dan institusi Penunjang Program KB.

BKKBN pernah sukses dengan slogan *dua anak cukup, laki-laki perempuan sama saja*. Namun, untuk "menghormati" hak asasi manusia, kini BKKBN memiliki slogan *dua anak lebih baik*.

Tujuan keluarga berencana Indonesia.

Umum

Meningkatkan kesejahteraan ibu, anak dalam rangka mewujudkan NKKBS (Norma Keluarga Kecil Bahagia Sejahtera) yang menjadi dasar terwujudnya masyarakat yang sejahtera dengan mengendalikan kelahiran, sekaligus menjamin terkendalinya pertambahan penduduk.

Khusus

- Meningkatkan penggunaan alat kontrasepsi.
- Menurunkan jumlah angka kelahiran bayi.
- Meningkatkan kesehatan keluarga berencana dengan cara penjarangan kelahiran

Dengan demikian, kehamilan yang tidak diinginkan dapat ditekan dan angka kematian ibu melahirkan juga akan semakin menurun.

Akhir-akhir ini dilaporkan bahwa Program Keluarga Berencana (KB) sampai tahun 2013 ini belum sesuai harapan. Di antara beberapa sasaran yang belum tercapai adalah angka fertilitas (TFR) yang mengalami stagnasi

selama 10 tahun terakhir dan masih tetap 2,6 per wanita usia 15-49 tahun. Untuk menghadapi salah satu tantangan ini, BKKBN telah merumuskan beberapa kebijakan dan strategi akselerasi pembangunan KB untuk tahun 2013 dan 2014, a.l. meningkatkan sosialisasi dan pelayanan KB di lapangan dengan memberdayakan institusi masyarakat perdesaan dan perkotaan.

Ref. Deputi Bidang KB dan Kesehatan Re-produksi (KR) Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) Juni 2013.

Keluarga Berencana merupakan suatu cara efektif untuk antara lain mencegah mortalitas ibu dan anak dengan menghindari kehamilan risiko tinggi, mengurangi angka kesakitan, menghindari kelahiran yang tidak diinginkan, mendapatkan kelahiran yang memang diinginkan, mengatur jarak kehamilan dan menentukan jumlah anak dalam keluarga.

Cara-cara tradisional

Metode antikonsepsi yang ideal untuk digunakan secara massal harus memenuhi syarat sebagai berikut. Pertama-tama harus efektif, dapat dipercaya, aman, tanpa risiko gagal dan tanpa efek samping buruk, tidak memengaruhi senggama, mudah menggunakan dan mendapatkannya, serta harganya (relatif) murah. Juga hendaknya bersifat reversibel (dapat dibatalkan bila dikehendaki), dapat diterima (akseptabel) bagi sipemakai dan tidak memerlukan motivasi terus menerus.

Sejumlah metode tradisional seperti *alat-alat mekanis* dan *sediaan spermicida* memenuhi banyak persyaratan ini, tetapi dalam praktik ternyata kurang dapat dipercaya. Di samping itu cara lainnya adalah *sterilisasi* dan *pantangan berkala*.

Alat-alat mekanis berupa **kondom** lateks (tidak tahan lemak yang berasal dari krem dan ovula) bagi pria adalah sangat populer. Untuk wanita tersedia **pessarium** dan sejak 1994 tersedia suatu pessarium khusus, yaitu **kondom wanita** (*Femidon*), yang terbuat dari poliuretan (tahan lemak). Alat-alat ini men-

cegah pembuahan sel telur dengan membentuk rintangan mekanis bagi sel-sel mani.

Sediaan spermicida mengandung zat-zat yang dapat mematikan spermatozoa dan agak banyak digunakan, khususnya dalam bentuk *sediaan intravaginal*. Spermicida terkenal adalah **nonoksinol** dan *tablet busa fenilmerkuriasetat* yang sekarang jarang digunakan lagi. Juga (pernah) banyak digunakan adalah "*Intravag*" (tisu KB), yakni tisu yang di-impregnir dengan **alkil-fenoksipolietoksietanol**.

Penggunaan *alat mekanis* memberikan perlindungan yang agak tinggi, sekitar 97%, sedangkan *sediaan spermicida* lebih rendah. Bila digunakan bersamaan bahkan mencapai hampir 100%, misalnya kondom *Durex Top-safe*, yang mengandung suatu spermicida. Akan tetapi sukar sekali untuk memelihara motivasi berkelanjutan yang diperlukan untuk memperoleh efektivitas tersebut, oleh karena itu menimbulkan kegagalan yang jauh lebih tinggi, rata-rata 20%.

Sterilisasi secara operatif adakalanya dilakukan, baik pada wanita maupun pada pria (lihat di bawah). Pada wanita kedua saluran telur (*tubae*) "disumbat", sehingga sel-sel telur terhenti jalan keluarnya. Cara ini efektif untuk hampir 100% dan bersifat reversibel, artinya bila perlu saluran dapat disambung kembali dengan pemulihan (70-80%) fertilitas. Dengan perkembangan teknik-teknik modern dewasa ini sterilisasi sangat dipermudah. **Metode ovabloc** dilakukan poliklinik tanpa narkosa dan mempergunakan suatu *hysteroscop* khusus. Melalui kateter ke mulut saluran telur di rahim disemprotkan sedikit silikon yang membeku pada suhu badan. Dengan demikian transpor dari telur dan sel mani dihambat. Tetapi karena ternyata tidak begitu efektif, maka tidak pernah menjadi populer. Perkembangan baru menggunakan Essure untuk memblok saluran telur.

Cara-cara modern

Cara-cara baru yang populer dan sejak tahun 1960-an lazim digunakan di seluruh dunia adalah **pil antikonsepsi oral**, umumnya disebut **pil antihamil** atau **pil KB**. Metode

kedua adalah **AKDR** (*Alat Kontrasepsi Dalam Rahim*) atau **IUD** (*intra-uterine contraceptive device*).

1. IUD

IUD adalah alat kontrasepsi yang terbuat dari plastik halus dengan panjang beberapa cm, berupa spiral atau huruf T, yang dipasang oleh dokter atau bidan yang sudah terlatih ke dalam rahim melalui vagina dengan suatu alat khusus. Kerjanya diperkirakan berdasarkan *pencegahan implantasi sel telur* di endometrium, karena mukosa rahim selalu berada dalam keadaan terangsang dan timbulnya peradangan steril tanpa gejala. Akibat peradangan terjadi infiltrasi lekosit (*makrofag*) dan fagositosis dari sel-sel mani. Mungkin juga *pelepasan prostaglandin yang meningkat* di rahim memegang peranan. Penggunaan zat-zat antiprostaglandin (obat-obat rema NSAID) mengurangi sedikit efektivitas IUD.

Kontra indikasi pemasangan IUD / AKDR

1. Adanya sangkaan kehamilan
2. Pendarahan di saluran kencing

Efektivitas : Sangat efektif, yaitu 0,51 kehamilan per 100 perempuan selama satu tahun penggunaan. (*Ref. Universitas Sumatra Utara*)

Tembaga memperkuat reaksi radang dan berdaya toksik terhadap sel-sel mani, maka semua alat modern dililit dengan **benang tembaga** untuk meningkatkan daya kerjanya (*Flexi-T, Copper T, Nova T Cu 380 AG, Multiload Cu, GyneFix, T-Safe Cu*). Baru sesudah minimal 5 tahun, benang tembaga larut seluruhnya dan IUD perlu diganti dengan yang baru. Efektivitasnya terletak antara 97 dan 98% dan dapat ditingkatkan sampai hampir 100% bila diimpregnir dengan progestagen. Contohnya: *Mirena* mengandung 52 mg **levonorgestrel** yang dilepaskan sebanyak 20 mcg sehari. Keuntungan tambahan dari cara ini adalah bahwa hormon hanya bekerja lokal di rahim dan tidak sistemik.

IUD juga digunakan sebagai *spiral "morning-after"* (dalam 120 jam setelah senggama) berdasarkan penghindaran implantasi. Lihat di bawah.

***Nuvaring:** etinilestradiol + etonogestrel
Berbentuk cincin yang dimasukkan ke liang vagina dan selama 3 minggu melepaskan per hari rata-rata 0,015 mg etinilestradiol dan 0,120 mg etonogestrel (= metabolit aktif dari desogestrel) yang diresorpsi dengan cepat oleh mukosa vagina.

***Evra:** etinilestradiol + norelgestromin
Metode antikonsepsi berbentuk plester yang dalam waktu 24 jam melepaskan 34 mcg EE dan 203 mcg NGMN. PP NGMN > 97% dan di dalam hati dimetabolisasi menjadi norgestrel dan beberapa metabolit lain yang diekskresi melalui urin dan feses. $T_{1/2}$ 28 jam (NGMN) dan 17 jam (EE). Plester ini digunakan sebagai alternatif bila enggan untuk tiap hari minum pil. Keberatannya adalah kurangnya pengalaman, efek samping lokal (iritasi kulit), terlepasnya plester dan harganya yang tinggi.

2. Sterilisasi pria

Vasectomy di dunia Barat cukup sering dilakukan, karena hanya memerlukan pembedahan kecil poliklinik dengan pembiusan setempat. Menurut taksiran di seluruh dunia, sekitar 60 juta pria telah disterilisasi. Pada prosedur ini saluran mani (*vas deferens*) dalam testes diputuskan, hingga sel-sel mani terhenti jalan keluarnya dan diresorpsi kembali oleh jaringan testes. Pria yang telah disterilisasi masih tetap membentuk cairan mani (*ejakulat*), tetapi tidak berisi sel-sel mani lagi. Cara ini efektif untuk hampir 100% dan dianggap sebagai sterilisasi permanen. Fungsi seksual lainnya seperti libido dan potensi tidak berkurang. Bila dikehendaki sterilisasi dapat ditiadakan dengan menyambung kembali ujung-ujung saluran mani. Tetapi ternyata fertilitas hanya pulih kembali pada kira-kira 70% dari kasus dalam jangka waktu 18 bulan setelah pembedahan. Penyebabnya ialah mungkin karena tubuh sudah membentuk antibodi terhadap spermatozoa diri sendiri. Lagipula terdapat risiko 5% akan kehamilan di luar rahim (*ectopic pregnancy*).

3. Pil antihamil pria

Sejak beberapa puluh tahun para ahli telah menyelidiki kemungkinan untuk menerapkan antikonsepsi hormonal pada pria.

Tetapi hingga kini usaha ini belum berhasil. Problem terbesar untuk realisasi teknisnya adalah karena *spermatogenesis* lebih sulit dihambat secara fisiologis daripada *ovulasi*. Misalnya ovulasi ditekankan secara alamiah selama kehamilan dan laktasi, sedangkan *spermatogenesis* berlangsung terus mulai dari pubertas sampai mati. *Spermatogenesis* dapat dihambat oleh banyak zat, termasuk zat-zat anti androgen, sitostatika, *gossypol*, derivat sulfonamida (*sulfasalazin*, *dapson*) dan penghambat asam folat lainnya (*pirimetamin*). Tetapi zat-zat ini tidak dapat digunakan karena toksisitasnya atau kerjanya yang tidak reversibel.

Testosteron pada dosis tinggi juga menekan *spermatogenesis*, tetapi menimbulkan relatif banyak efek samping. **Zat progestagen** berefek sama, lagi pula menghambat produksi testosteron. Kombinasi testosteron dan progestagen mungkin efektif, prinsipnya adalah *progestagen* memperkuat supresi sekresi gonadotropin dan *spermatogenesis* oleh tes-tosteron, sedangkan *testosteron* berfungsi menghindarkan efek-efek samping akibat supresi sekresinya. (*Lancet* 1996; 347: 316).

Cara lain adalah melalui imobilisasi sel-sel mani oleh zat anti *progestagen* **mifepriston**. Motilitas spermatozoa tergantung dari tingginya kadar kalsium intraseluler, yang menurun dengan drastis di bawah pengaruh *mifepriston*. Daya kerja ini cepat sekali dan bertahan hanya untuk beberapa jam, yang merupakan keuntungan dibandingkan dengan metode hormonal. Penelitian dengan hewan percobaan telah memberikan harapan baik.

4. Pil perintang ovulasi

Pil antihamil adalah cara hormonal, yang menggunakan hormon wanita yang berkhasiat mencegah pelepasan telur. Pil ini merupakan cara antikonsepsi yang mendekati ideal, karena paling dapat dipercaya dengan keamanan sekitar 99,9%. Juga bersifat reversibel dengan efek samping yang sangat akseptabel. Oleh karena itu sekarang ini pil antihamil paling banyak digunakan di seluruh dunia, menurut perkiraan sekitar 180 juta wanita di antara usia 15 dan 49 tahun.

Keamanan dan Pearl-Index

Sebagai kriterium untuk keamanan metode antikonsepsi umumnya digunakan **PI = Pearl Index**, yang diintroduksi pada tahun 1934 oleh biolog Amerika dr R.Pearl. Semula angka ini menyatakan jumlah kehamilan per tahun yang terjadi pada 100 wanita bersuami. Dengan munculnya antikonseptiva, PI digunakan untuk menilai keamanan dari suatu metode kontrasepsi.

PI didefinisikan sebagai jumlah kehamilan yang terjadi pada 100 wanita yang telah menggunakan pil (atau menjalankan cara antikonsepsi lain) selama 1 tahun, yakni 1200 siklus. Dalam praktik dapat pula diambil lebih dari 100 wanita selama masa lebih dari satu tahun, asal saja semua siklus dijumlahkan.

$$\text{Pearl Index} = \frac{1.200 \times \text{jumlah kehamilan}}{\text{jumlah cycli total}}$$

PI = 'pregnancy rate' per 100 woman-years

Tabel 45-1: Derajat keamanan beberapa cara antikonsepsi

| Metode | Pearl Index |
|-------------------------|-------------|
| tanpa perlindungan ca | 85 |
| coitus interruptus | 12-38 |
| metode suhu | 5-20 |
| pil (monofasis) | < 0,1 |
| pil bifasis | 0,1-0,3 |
| pil trifasis | 0,15-0,32 |
| minipil | 0,9-5,0 |
| pil suntik | 0-0,8 |
| pil implantasi | 0 |
| kondom | 10 |
| kondom + spermisida | 1 |
| kondom wanita ca | 2 |
| pesarium | 2-20 |
| IUD | 0,5-2 |
| sterilisasi wanita/pria | 0-0,1 |

PIL PERINTANG OVULASI

Sejarah. Pil antihamil pertama pada tahun 1955 telah diintroduksi di Puerto Rico oleh

biolog Dr G.G.Pincus (1903-1967) yang menemukan bahwa progesteron merintang ovulasi. Pil kombinasi pertama yang kemudian dikembangkan (*Enovid*) terdiri dari suatu estrogen dan progestagen (*mestranol* 150 + *noretinodrel* 9,85 mcg) yang diminum secara siklis. Dengan demikian terjadi siklus haid tanpa ovulasi, yang menyerupai keadaan alamiah selama beberapa bulan pasca persalinan. Selama waktu itu banyak zat estrogen dan progesteron bersirkulasi dalam darah.

Pada tahun-tahun berikutnya banyak kombinasi lain dipasarkan, yang semuanya mengandung kombinasi dua hormon, yakni:

- **estrogen:** umumnya *etinilestradiol*, adakalanya *mestranol*
- **progestagen:** umumnya suatu derivat nortestosteron, antara lain *noretisteron*, *l-norgestrel*, *linestrenol*, *desogestrel*, *gestoden* dan *drospirenon*

Dengan bertambah banyaknya pengalaman ternyata dosis hormon tersebut dapat sangat diturunkan dengan mempertahankan efektivitasnya, sedangkan risiko efek samping serius menjadi minimal. Dewasa ini kebanyakan pil antihamil mengandung hanya 20-75 mcg estrogen dan 75-250 mcg progestagen.

Pada beberapa dekade yll berbagai alternatif antikonsepsi telah diintroduksi. Misalnya gestagen drospirenon dalam kombinasi dengan EE 20 ug, plester pil dengan EE dan norelgestromin, implantasi gestagen dengan etonogestrel (metabolit aktif dari desogestrel), cincin vagina dengan EE dan etonogestrel dan teknik sterilisasi histeroskopik.

Gestagen atau progestativum adalah hormon dengan sifat-sifat progesteron.

Mekanisme kerja

Pil antihamil berkhasiat berdasarkan dua komponennya, yaitu:

- *efek estrogen:* **perintang ovulasi** melalui supresi GnRH dan pelepasan gonadotropin;
- *efek progestagen:* **pengentalan lendir serviks** dan **perintang pertumbuhan endo-**

metrium. Beberapa bulan setelah penggunaan pil dihentikan, ovulasi pulih kembali dan pengguna bisa hamil lagi. Belum pernah terdapat bayi yang kemudian dilahirkan memperlihatkan kelainan buruk.

a. Perintang ovulasi. Estrogen maupun progestagen masing-masing memiliki efek menghambat pemasakan dan pelepasan ovum. Terutama *estrogen* berkhasiat menekan sekresi FSH, *progestagen* khusus menghambat sekresi LH sehingga di pertengahan siklus tidak terjadi puncak, yang mutlak bagi ovulasi. Lihat Bab 44, Hormon-hormon Wanita, grafik di Gambar 44-2. Selain itu, *progestagen* juga berperan utama bagi terjadinya perdarahan setelah kur selesai.

Penghambatan ovulasi nampak melalui penentuan kadar **pregnandioli** (metabolit progesteron) dalam air seni sesudah ovulasi atau kadar progesteron darah.

b. Pengentalan lendir serviks. Pada minggu pertama siklus, leher rahim tertutup oleh suatu sumbat lendir. Selama masa ovulasi di bawah pengaruh *estrogen*, lendir ini menjadi lebih cair dan bening untuk memudahkan masuknya spermatozoa ke dalam rahim. Akibat *progestagen* di dalam pil, lendir menjadi lebih kental dan liat, hingga sel-sel mani tidak dapat menembusnya lagi. Dengan demikian, mekanisme ini merupakan suatu katup pengaman ekstra terhadap pembuahan.

- *Pil mini*, "*pil suntik*" dan *pil implantasi* mengandung hanya progestagen tanpa estrogen dan bekerja khusus menurut mekanisme ini.
- *Morning-after pill* antara lain menggunakan estrogen tunggal dalam dosis tinggi dan penghentian penggunaannya menginduksi perdarahan penarikan. Lebih praktis adalah penggunaan 2 pil *Microgynon-50* (EE 50 + norgestrel 250 mcg) atau 1 pil *Postinor-2* (*norgestrel* 750 mcg), yang diulang dalam waktu 12 jam, lihat di bawah.

c. Perintang pertumbuhan endometrium. Di bawah pengaruh kedua hormon dalam pil, perkembangan dan proliferasi endometrium

dihambat, tidak mengalami fase sekresi dan setelah penggunaan lama malah menjadi lisut (*atrofia*). Dengan demikian dalam hal kedua mekanisme di atas gagal, implantasi telur tidak bisa berlangsung.

Jenis pil

Ada beberapa bentuk pil antihamil yang masing-masing berbeda baik isi, dosis maupun cara penggunaannya.

1. Pil kombinasi terdiri dari estrogen dan progesteragen. Pil mulai diminum pada hari haid pertama (atau hari kelima) selama 21 hari dan disusul dengan istirahat selama 7 hari dengan menggunakan 7 pil kosong tanpa hormon (*memory pills*). Akibat turunnya kadar progesteragen dalam darah maka pada hari istirahat ke-2 sampai ke-5 umumnya terjadi perdarahan penarikan yang mirip haid biasa. Setelah istirahat dilanjutkan dengan kur kedua dari 21 tablet, juga apabila perdarahan belum berhenti tuntas. Kemudian disusul dengan istirahat 7 hari dan seterusnya. Pil kombinasi terdapat dalam beberapa bentuk, yaitu sebagai:

- a. **pil monofasis** (*Microgynon, Marvelon, Gynera, Yasmin*) mengandung kedua hormon dalam dosis tetap. Dapat dibedakan **pil sub-50** dan **pil sub-30** dengan kadar estrogen masing-masing di bawah 50 dan 30 mcg. Kedua pil ini disebut "**pil ringan**" dibandingkan dengan "**pil berat**" yang berisi 50 mcg estrogen. Pil ini (sub-50) memiliki Pearl Indeks kurang dari 0,1 (artinya kurang dari 1 kasus kehamilan pada 100 tahun-wanita).
- b. **pil bifasis** (*Binordiol*) terdiri dari dua jenis tablet dengan susunan hormon berlainan. Yang paling banyak digunakan adalah **pil step-up** dengan kombinasi kedua hormon, tetapi selama 7-10 hari pertama dosis progesteragen adalah 2,5-5 x lebih rendah daripada 14-11 hari selanjutnya.
- c. **pil trifasis** (*Trinordiol, Trigynon, Triquilar*) terdiri dari 3 jenis tablet dengan perbandingan antar komponennya yang berbeda-beda, tergantung dari fase siklus. Dosis estrogen (*EE*) dalam ketiga fase adalah kurang lebih tetap, sedangkan

dosis progesteragen (*levonorgestrel*) ditingkatkan. Pearl Indeks bagi senyawa bifasis dan trifasis terletak antara 0,1 – 0,3.

Qlaira: penghalang ovulasi ini mengandung estradiolvalerat dan dienogest dalam kadar yang berbeda-beda tergantung dari fase siklus.

2. Pil mini hanya berisi progesteragen, misalnya *linestrenol* 500 mcg (*Exluton*) atau *desogestrel* 75 mcg (*Cerazette*). Pil mini mulai diminum pada hari haid pertama secara kontinu tanpa istirahat. Dosis agak rendah ini tidak selalu cukup untuk menghambat ovulasi melalui poros hipotalamus-hipofisis. Oleh karena itu efeknya khusus berdasarkan pembentukan sumbat lendir kental di cervix. Lama kerjanya hanya 24 jam, sehingga untuk menjamin efektivitasnya penting sekali untuk *diminum setiap hari pada waktu yang sama*, dengan kelonggaran 1-2 jam.

Keamanan pil mini lebih rendah dari pil kombinasi, sekitar 98% dan lebih rendah lagi bila terlupa satu hari. Datangnya haid semula tidak teratur, tetapi umumnya menjadi normal kembali sesudah beberapa bulan. Hanya jarang sekali berhenti seluruhnya. Karena tak jarang dilaporkan kehamilan di luar rahim (*extra-uterine*), maka bila haid terlambat hendaknya dilakukan tes kehamilan.

3. "Pil suntik" (*Depo Provera, Megestron, Sayana*) sebetulnya bukan pil, melainkan injeksi, yang juga hanya mengandung progesteragen MPA (*medroksiprogesteron-asetat 150 mcg*). Berdasarkan kerja panjangnya, penyuntikan cukup 3 bulan sekali (i.m.). Pengaruh kegagalan pasien (*patient-failure*) terhadap efektivitas di sini ditiadakan seluruhnya, maka pil suntik sangat cocok bagi wanita yang karena sesuatu sebab (antara lain penyakit jiwa) tidak sanggup atau tidak bersedia minum pil dengan teratur. *Mekanisme kerjanya* berdasarkan penghambatan pelepasan LH dan perintangannya ovulasi serta pengentalan lendir serviks. *Keberhasilannya* praktis 100%. Cara demikian banyak digunakan oleh para mahasiswa di Amerika dan Kanada.

Efek samping utamanya adalah menjadi kacaunya pola perdarahan, terutama pada bulan-bulan pertama dan sesudah 3-12 bulan umumnya berhenti dengan tuntas. Sering kali berat badan bertambah sampai 2-4 kg dalam waktu 2 bulan. Di Indonesia cara ini sangat populer berhubung relatif murah dan praktis.

4. Implant (*Norplant*, *Implanon*) khusus dikembangkan untuk program *family planning* besar-besaran di negara berkembang bagi keluarga yang sudah "lengkap". Alat kontrasepsi ini terdiri dari batang-batang kecil dengan kandungan hanya *progestagen* (bersama suatu *polymer* sebagai zat-pembantu), yang ditanam di bawah kulit lengan atas dengan suatu alat suntik khas (*trocar*). Melalui suatu membran semipermeabel, hormon dilepaskan secara berangsur-angsur dalam jumlah konstan selama 3-5 tahun. *Mekanisme kerja* dan *efek sampingnya* sama dengan pil suntik, haid bisa berhenti tuntas (25%) atau menjadi tidak teratur (75%). Setelah implantat dikeluarkan, haid akan kembali. *Keamanannya* 100% dan bila perlu implantasi dapat dengan mudah dikeluarkan lagi.

Sangat efektif (kegagalan 0,21 kehamilan per 100 wanita).

Kontraindikasi penggunaan IMPLANT : Pada kebanyakan pasien dapat menyebabkan perubahan pola haid berupa bercak perdarahan (*spotting*, *hipermenorea* serta *amenorea*).

Norplant* terdiri dari 6 batang (34 x 2,4 mm) yang keseluruhannya mengandung 216 mg kristal **levonorgestrel (+ dimetikon) yang pada tahun pertama melepaskan rata-rata 75 mcg LNG sehari dan selama 4 tahun selanjutnya ±30 mcg/hari. *Norplant* -2 adalah bentuk lain yang hanya terdiri dari 2 batang (44 x 2,4 mm) yang keseluruhannya mengandung 140 mg LNG dan lebih konstan melepaskan kandungan hormonnya.

Implanon* terdiri dari 1 batang yang mirip sebuah korek api (40 x 2 mm) dan mengandung **3-ketodesogestrel (+ etilvinilasetat). Batang ini melepaskan 60-70 mcg KDG/hari pada minggu ke-5 dan ke-6, yang menurun sampai 35-45 mcg pada akhir tahun pertama dan 25-30 mcg pada akhir tahun

ketiga. **3-Ketodesogestrel** adalah zat aktif dari **desogestrel**, lihat juga Bab 44, Hormon-hormon Wanita.

5. Pil acne (*Diane-35*) adalah pil kombinasi yang mengandung etinilestradiol dan progestagen **siproteron** (2 mg) dengan *efek anti androgen*. Hal ini berbeda dengan progestagen dalam pil lain yang memiliki *efek androgen*. Efek anti androgen dari siproteron (suatu derivat dari progesteron) diperkuat oleh estrogen, maka efektif pada wanita dengan acne hebat (*seborrhoea*) yang tidak dapat dikendalikan dengan obat-obat biasa.

Dianjurkan untuk menghentikan penggunaan obat acne ini setelah 3-4 bulan.

Juga digunakan bagi wanita dengan bentuk ringan *hirsutisme* (rambut berlebihan di muka, dada dan perut) akibat hiperaktivitas hormon pria.

Akhir-akhir ini diberitakan bahwa jawatan kesehatan Prancis akan menarik dari peredaran Diane-35 sebagai obat terhadap acne. Hal ini disebabkan oleh karena risiko trombosis dan emboli.

Ref.

1. European Medicines Agency starts safety review of Diane 35 and its generics. European Medicines Agency, press release 8 februari 2013.
2. van Hunsel F.P. et al., Trombose en embolie bij gebruik van Diane-35; Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A6651

Pil *acne* mengandung 35 mcg **etinilestradiol** dan termasuk pil "ringan", maka hanya digunakan bila terdapat indikasi serentak acne dan kontrasepsi. Keamanannya sama tingginya dengan pil-pil kombinasi lain.

6. Pil melatonin mengandung hormon alamiah dari epifisis, yang berkhasiat anti gonadotrop dan **merintang** ovulasi. Pil ini khusus *mengurangi sekresi LH*, sedangkan produksi FSH praktis tidak dipengaruhi sehingga proses menjadi masaknya folikel berlangsung terus, yang akhirnya akan diserap kembali. Melatonin dapat dianggap sebagai **zat anti konsepsi alamiah**. Di musim dingin dengan relatif sedikit sinar mata-

hari, pada umumnya kadar "hormon tidur" melatonin dalam darah agak tinggi dan hewan menjadi relatif infertil (lihat juga Bab 42, Hormon hipofisis, sub Epifysis). Juga telah ditemukan bahwa wanita dengan fertilitas rendah memiliki kadar melatonin darah agak tinggi. Atas dasar ini telah dibuat **pil anti hamil kombinasi** dari **melatonin 75 mcg + noretisteron 0,5 mg**. Penggunaan pil bifasis dalam sediaan kombinasi ini untuk 23 hari pertama dan hanya melatonin untuk lima hari selanjutnya. Sebaiknya pil mulai digunakan pada malam pertama haid, tetapi bisa juga sampai hari kelima. Kombinasi ini tidak dipasarkan karena keamanannya rendah dibanding jenis pil lainnya..

7. Morning-after pill (MAP)

MAP dapat digunakan sebagai cara anti-konsepsi *postcoital*, yaitu untuk menghindari kehamilan sesudah senggama "tanpa perlindungan", seperti pada peristiwa perkosaan atau bila kondom pecah. Pil ini diminum pada *pagi sesudahnya* sebagai suatu kur singkat dari beberapa hari. Semula khusus digunakan estrogen dalam dosis tinggi sekali (*etinilestradiol* atau *stilbestrol*), tetapi keberatannya adalah perasaan mual dan muntah yang sering kali terjadi. Kemudian ternyata bahwa *pil kombinasi* dengan dua dosis (*metode 2 x 2*, lihat di bawah) sama efektifnya, lagi pula toleransinya lebih baik. Mungkin MAP yang teraman dan terpercaya adalah anti progesteron **mifepriston**. Steroid ini menghambat ovulasi dan implantasi telur yang sudah dibuahi melalui pemblokiran secara kompetitif reseptor progesteron, lihat Bab 44, Hormon-hormon Wanita. Tetapi sediaan dengan senyawa ini tidak banyak digunakan sebagai MAP.

Mifepriston (*pil abortus*) kini digunakan untuk penghentian kehamilan (*abortus provocatus kimiawi*) bersama analog prostaglandin **misoprostol**.¹²

a. **Pil estrogen (Metode 5x5)** menggunakan **etinilestradiol** (5 dd 1 mg p.c.) selama 5 hari (atau 1 dd 5 mg). Efektif sampai 100% bila dimulai selambat-lambatnya 48 jam 'sesudahnya'. Mekanisme kerjanya berdasarkan perlambatan proliferasi

endometrium dengan 5 hari akibat meningkatnya kadar estrogen darah dengan faktor 50. Dengan demikian, telur yang mungkin sudah dibuahi tercegah implantasinya. Di samping itu ovulasi pun dirintangi. Perdarahan sering kali terjadi sebelum waktunya dan pada wanita dengan *oligomenorrea* (haid kurang deras) umumnya bahkan tidak terjadi sama sekali.

Efek samping utama berupa mual dan muntah akibat dosis estrogen tinggi, kadang-kadang pusing, perubahan suasana jiwa (*mood*) dan nyeri buah dada. Untuk menghindari mual sebaiknya diberikan bersamaan suatu anti emetikum, misalnya *domperidon*.

- b. **Pil kombinasi: Metode 2x2 (Yuzpe)** ini dianggap sebagai cara kontrasepsi yang paling praktis dan dapat digunakan sebagai MAP sampai selambat-lambatnya 72 jam setelah pembuahan. Cara ini juga lebih praktis dan menguntungkan karena kur hanya satu hari. Lagi pula pil ini lebih jarang menimbulkan efek samping. Yang digunakan adalah 2 tablet dari kombinasi *EE 50 mcg + l-norgestrel 250 mcg*. Tablet pertama harus diminum sedini mungkin (sebaiknya dalam waktu 24 jam), tablet kedua 12 jam kemudian. Metode ini telah diregistrasi di Inggris dan sejumlah negara lain, serta dimuat dalam "*Essential drugs list*" dari WHO.
- c. **Pil progestagen Norlevo** menggunakan 2 tablet **levonorgestrel 750 mcg** dengan selang waktu 12 jam. Metode ini kini banyak digunakan di seluruh dunia karena ternyata lebih efektif daripada Metode Yuzpe (85% dibanding 75%). Lagi pula pil ini lebih jarang menimbulkan mual dan muntah-muntah dibanding pil kombinasi.
- d. **IUD** juga dapat digunakan sebagai *pencegah kehamilan postcoital* yang sangat dapat dipercaya. Keuntungan besarnya ialah dapat dilakukan sampai 5 hari setelah pembuahan dan selambat-lambatnya pada hari ke-19 dari siklus teratur. Hal ini berkaitan dengan lamanya perjalanan telur yang sudah dibuahi dari saluran

telur ke rahim, yang memakan waktu 4,5–5 hari. Sebelum pemasangan IUD perlu dipastikan bahwa tidak ada kehamilan atau penyakit kelamin.

Penggunaan lainnya

Di samping untuk kontrasepsi pil antihamil dapat pula digunakan untuk sejumlah keadaan berikut.

a. gangguan haid. Untuk menormalisasi siklus tak teratur (*oligomenorrhea*) dan nyeri perut yang menyertainya (*dysmenorroe*);

b. menunda haid. Pil antihamil sering kali digunakan untuk menunda haid, misalnya berhubung dengan libur, perlombaan olahraga atau sering kali menjelang naik haji. Pengunduran haid sebaiknya dibatasi sampai 8 hari dan maksimal 2 minggu berhubung meningkatnya risiko perdarahan antara. Pengunduran lebih lama biasanya menimbulkan perdarahan tersebut dan juga tidak dianjurkan untuk melakukannya terlalu sering.

Cara penundaan adalah setelah satu kurungan mengadakan istirahat, tetapi melanjutkan minum pil selama 7 atau 14 hari bila haid ingin diundur dengan masing-masing 7 atau 14 hari. Sesudah itu baru diadakan istirahat;

c. a c n e, khususnya pil dengan siproteron (*Diane-35*), lihat di atas.

Faktor-faktor yang mengurangi keamanan pil

a. Terlupa minum

- bila lupa minum pil satu kali, dalam waktu 12 jam pil masih dapat diminum;
- bila lupa minum pil lebih dari 12 jam atau lebih dari 2-3 pil, keamanannya tidak dapat dijamin lagi. Pil-pil yang terlupa dibuang dan kur dilanjutkan sampai selesai dengan mengadakan cara antikonsepsi lain (kondom dengan spermisida). Bila pil yang terlupa lebih dari 12 jam merupakan satu dari empat pil terakhir, sebaiknya diadakan istirahat selama 4 hari, ketika akan terjadi perdarahan.

Kemudian dimulai lagi dengan kur baru.

- bila pil terlupa 3 kali atau lebih, kur harus dihentikan karena perdarahan penarikan tidak dapat dihindari lagi. Terlepas dari terjadinya perdarahan atau tidak, tanpa istirahat segera dimulai lagi dengan kur baru.

b. Gangguan lambung-usus juga dapat mengurangi keamanan pil anti hamil akibat berkurangnya resorpsi dari usus, misalnya karena diare atau muntah dalam waktu 3 jam sesudah meminumnya. Dalam keadaan ini sebaiknya sesudah beberapa waktu diminum satu pil baru.

c. Interaksi dengan obat-obat lain. Sejumlah obat yang diberikan bersamaan dengan pil anti hamil *mengurangi keamanannya* melalui *induksi enzim (mikrosomal hati)* sehingga hormon-hormon dalam pil dipercepat penguraian. Hal ini terutama berlaku bagi pil sub-50. Oleh karena itu risiko perdarahan *break-through (perdarahan antara dua periode menstruasi)* dan *spotting (perdarahan ringan berupa bercak-bercak)* juga lebih besar.

***Induktor enzim** terkenal adalah rifampisin, fenilbutazon, griseofulvin, terbinafin dan anti epileptika fenobarbital, karbamazepin, primidon dan fenitoin. Selain itu **antibiotik** seperti ampisilin, amoksisiklin dan tetrasiklin, juga mengurangi keamanannya. Menurut perkiraan hal ini disebabkan oleh efek buruknya terhadap flora usus, yang berefek mengurangi siklus enterohepatik dari hormon-hormon dan turunnya kadar darah.

***Efek terhadap obat-obat lain.** Di lain pihak, pil anti hamil *memperpanjang efek* diazepam, klordiazepoksida dan imipramin, karena mengurangi metabolisme oksidatifnya. Efek kortikosteroid dan teofilin diperkuat, begitu pula daya kerja dari antihipertensiva, antikoagulasi dan antidiabetika oral dapat dipengaruhi oleh pil.

Efek samping

Pil antihamil dapat mengakibatkan banyak efek samping yang tergantung pada dosis komponen-komponennya, keseimbangan es-

trogen-progestagen dalam pil dan lamanya penggunaan. Lagi pula efek-efek tertentu dari kedua hormon dapat saling diiadakan. Kebanyakan efek samping tidak terjadi pada pil ringan (sub-50).

a. Efek-efek kombinasi yang berkaitan dengan khasiat antikonsepsinya adalah **perdarahan-antara** bila pil pertama diminum pada hari ke-5 dari siklus haid, juga mual, nyeri kepala, buah dada tegang dan sensitif. Seringkali efek-efek ini hilang dengan sendirinya, tetapi bila tetap timbul perlu dipertimbangkan pil yang lebih berat (menganandung lebih banyak estrogen). Efek samping lebih serius adalah meningkatnya tekanan darah, berkurangnya toleransi glukosa, terbentuknya batu empedu dan pigmentasi kulit (*melasma*, bintik-bintik hitam). Serius pula adalah **trombosis** (terbentuknya gumpalan darah di pembuluh), yang risiko timbulnya lebih besar pada kombinasi dengan *progestagen generasi ketiga* (gestoden, desogestrel dan drospirenon). **Anovulasi** dan **amenorroe**a dapat terjadi setelah penggunaan dihentikan, pada umumnya selama 3-6 bulan.

b. Efek estrogen dapat berupa mual, muntah, mudah tersinggung, retensi air dan edema, nyeri buah dada dan kepala, peningkatan tekanan darah serta *melasma*. Lagi pula gangguan fungsi hati, hipermenorroe, perdarahan antara di paruh kedua dari siklus, pembesaran *myoma* dan kontraksi nyeri dari rahim. Kolesterol-HDL ditingkatkan dan LDL diturunkan.

c. Efek progestagen terdiri dari obstipasi, rasa letih, nyeri kepala, reaksi kulit alergi dan *melasma*, *varices* dan kejang tungkai, juga depresi. Di samping itu, zat ini juga dapat mengakibatkan perdarahan-antara di minggu-minggu pertama, hipomenorroe dan amenorroe, libido berkurang dan gangguan pembuluh. Kolesterol-HDL diturunkan.

d. Efek androgen dari *derivat nortestosteron* nampak sebagai acne, kulit dan rambut berlemak, bertambahnya nafsu makan dan

berat badan, penurunan kolesterol-HDL dan meningkatnya LDL *Pil trifasis* dengan kadar progestagen total yang rendah sekali, tidak memengaruhi HDL-LDL. Toleransi karbohidrat menurun.

Efek samping positifnya adalah berkurangnya insidensi kanker endometrium dan ovarium serta tumor mammae jinak (*benigne*), begitu pula membaiknya siklus haid dengan mengurangi nyeri perut, perdarahan ovulasi dan dysmenorroe.

Pilihan pil

Dari uraian di atas jelaslah bahwa *pilihan pertama* adalah pil dengan kadar hormon serendah mungkin, yaitu **pil sub-50** dengan estrogen di bawah 50 mcg dan progestagen di bawah 125 mcg. Juga yang paling dapat dipercaya adalah dengan Pearl Indeks kurang dari 0,1. Maka lazimnya antikonsepsi diawali dengan suatu pil sub-50 (*Stediril*), kebanyakan dengan EE 30 atau 37,5 mcg dan levonorgestrel 125 atau 150 mcg. **Pil sub-30** (*Mercilon, Meliane, Lovette*) dengan 20 mcg EE lebih jarang digunakan karena lebih sering mengakibatkan «spotting», perdarahan-antara dan amenorroe. Peristiwa ini terutama terjadi pada **pil-mini** yang hanya mengandung progestagen. Bila timbul keluhan demikian barulah dapat beralih ke pil yang lebih berat dengan 30 atau 50 mcg EE.

Bila pil menimbulkan *efek samping* tertentu, maka atas dasar keluhannya pil dapat diganti dengan pil lain yang lebih sesuai dengan profil hormon pemakai. Artinya, beralih ke pil dengan dosis estrogen/progestagen lebih tinggi atau lebih rendah.

Pil dengan 30 ug etinilestradiol dan levonorgestrel merupakan pil antikonsepsi standar.

Kontra-indikasi

Kontra-indikasi penggunaan pil antihamil dapat disimpulkan dari efek sampingnya. Untuk lengkapnya dikemukakan lagi keadaan pada mana pil (**sebaiknya**) **jangan diberikan**, yaitu:

- bila terdapat riwayat trombosis, hiperlipidemia, myoma dan semua jenis kanker

yang bersifat *estrogen dependent* (endometrium, mammae)

- perdarahan rahim yang tidak terdiagnosis
- pasien hati, migrain hebat, gangguan jantung dan pembuluh

Penggunaannya harus dengan **hati-hati** pada pasien *diabetes* dan *hipertensi*. Pil tidak dianjurkan untuk wanita di atas usia 40 tahun, terutama yang merokok dan terlalu gemuk, atau memiliki faktor risiko PJP lain. Tidak pula bagi wanita sekitar masa peralihan, berhubungan haid akan berlangsung terus dan saat menopause tidak dapat ditentukan. Karena itu sebaiknya penggunaan pil dihentikan pada usia sekitar 45 tahun, sebab pada usia ini kemungkinan hamil kecil sekali dan yang

lebih dikuatirkan adalah trombo-emboli, terutama pada wanita yang merokok.

SEDIAAN-SEDIAAN

Kebanyakan sediaan pil antihamil mengandung EE sebagai estrogen terkombinasi dengan berbagai progestagen. Tersedia beberapa sediaan yang hanya berisi progestagen. Dalam ikhtisar di bawah ini dimuat sediaan-sediaan yang paling banyak digunakan.

| |
|--|
| A. Pil “berat” dengan EE 50 mcg + progestagen |
| EE + norgestrel : Neogynon 50/250mcg, Microgynon-50 : 50/125 mcg |
| Binordiol 50/50 + 50/125 (bifasis) |
| EE + linestrenol : Ovostat 50/1000 mcg |
| |
| B. Pil “ringan’ (sub-50), dengan EE < 50 mcg + progestagen |
| EE + norgestrel : Microgynon , Microdiol, pil KB, Nordette-28, Stederil : 30/150 mcg |
| Trinordiol, Triquilar : 30/50 + 40/75 + 30/125 (trifasis) |
| EE + noretisteron : Trinovum 35/500 + 35/750 + 35/1000 (trifasis) |
| EE + linestrenol : Minipregnon, Ministat : 37,5/ 750 mcg |
| Ovanon 50/0 + 50/2500 (bifasis) |
| EE + gestoden : Gynera, Minulet 30/75, Meliane 20/75 mcg |
| Triminulet 30/50, 40/70, 30/100 (trifasis) |
| EE + desogestrel : Marvelon 30/150 , Mercilon 20/150 mcg |
| EE + drospirenon : Yasmin , Angeliq 30/ 3000 mcg |
| EE + siproteron : Diane-35 : 35/2000 mcg (pil acne) |
| |
| C. Pil dengan hanya progestagen |
| norgestrel : Postinor-2 750 mcg (morning after pill) |
| Norplant 216 mg (pil implantasi) |
| linestrenol : Exluton 500 mcg (pil mini) |
| desogestrel : Cerazette 75 mcg (pil mini) |
| etonogestrel : Implanon 68 mg (pil implantasi) |
| medroksiprogesteron : Depo-Provera 150 mg (“pil suntik”) |

DAFTAR PUSTAKA

11. VandenBroucke JP et al. Omgaan met kleine relatieve risico's in wetenschap en beleid, de 3e- generatie pil. Huisart Wetensch. 2000, 144. 254-8
12. Kleiverda G. Vroege medicamenteuze zwangerschapsafbreking: goede, maar in Nederland weinig gebruikte methode. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:766-9.

ACTH DAN KORTIKOSTEROIDA

ANAK-GINJAL DAN HORMON-HORMONNYA

Anak ginjal atau kelenjar adrenal adalah organ kecil yang letaknya berdampingan dengan ginjal pada bagian atas-dalamnya (Lat. *ad* = dekat, *ren* = ginjal). Organ ini terdiri dari bagian sumsum dan bagian kulit.

1. **Medulla** (= sumsum) adalah bagian dalam yang membentuk neurohormon **adrenalin**;

2. **Cortex** (= kulit) adalah bagian luar yang menghasilkan tiga jenis hormon steroid, yaitu:

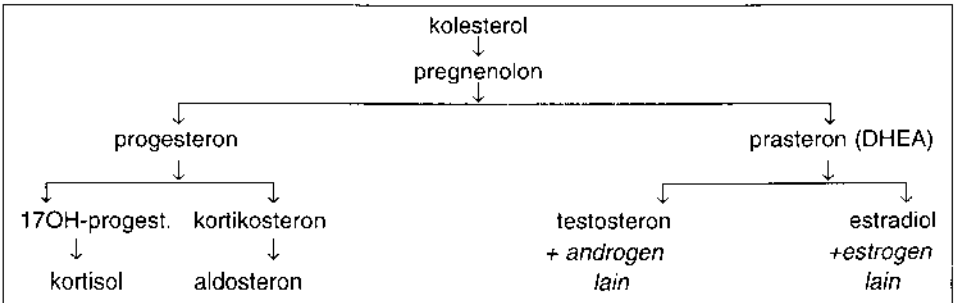
a. **glukokortikoida: kortisol** (*hidrokortison*), yang terutama berkhasiat bagi *metabolisme karbohidrat*, juga memengaruhi banyak efek lain, termasuk pertukaran zat protein, pembagian lemak dan reaksi peradangan. Sekresi ACTH (dan kortisol), yang memperlihatkan *ritme siang-malam (circadian)* fisiologis, naik di waktu pagi disusul oleh memuncaknya sekresi kortisol, yang sepanjang hari menurun lagi. Produksi kortisol total berjumlah 20-30

mg sehari. Pada *situasi stres* produksinya meningkat sampai 100-200 mg! *Efek mineralokortikoidnya* jauh lebih ringan daripada aldosteron (lihat di bawah);

b. **mineralokortikoida: aldosteron** serta dua precursornya, yaitu *kortikosteron* dan *desoksikorton*. Hormon-hormon ini terutama memengaruhi *metabolisme garam dan air*. Kedua precursor hanya ringan daya kerjanya, masing-masing 0,5 dan 3% dari efek aldosteron. Aldosteron dan kortikosteron juga memiliki efek glukokortikoida, lebih kurang 30% dibandingkan dengan kortisol. Pada penggunaan 5-10 g garam sehari, produksi hormon ini berjumlah 0,1-0,2 mg sehari.

c. **hormon kelamin:** produksi rendah dari *testosteron* dan *DHEA* (= *dehidro-epi-androsteron*), juga *estrogen* dan *progesteron*.

Sintesis dari semua hormon tersebut berlangsung dalam anak-ginjal melalui **kolesterol**, seperti juga sintesis hormon-hormon kelamin dalam testes dan ovaria. Garis besar reaksi sintetik ini tertera dalam gambar di bawah ini, lihat juga Gambar 43-1 Bab 43, Zat-zat Androgen.



Gambar 46-1: Metabolisme kolesterol di anak-ginjal dan sintesis DHEA serta steroida lain.

***ACTH (kortikotropin)** dari hipofisis menstimulasi produksi kortisol yang dikendalikan oleh hormon hipotalamus CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*), lihat Bab 42, Hormon-hormon Hipofisis. Sebagaimana telah diketahui produksi ACTH dihambat oleh kortisol melalui mekanisme *feedback negatif*, juga bila diberikan dari 'luar'. Sistem ini untuk mudahnya disingkat **sistem poros (axis)** atau **sistem HHA** (*Hipotalamus - Hipofisis - Adrenal*).

Aldosteron. Hormon pria ini berperan penting pada metabolisme elektrolit. Produksinya tidak tergantung dari ACTH, tetapi dari *sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)*, khususnya dari *angiotensin-II*, *kadar natrium* dan *kalium*, serta *volume plasma* yang mengalir melalui ginjal. Selama berlangsung diet garam dengan ketat (misalnya pada hipertensi) kedua nilai akan turun. Untuk mencegah terlalu menurunnya tensi, ginjal meningkatkan pelepasan enzim **renin** dengan akibat terbentuknya **angiotensin**. Peptida ini selain meningkatkan tekanan darah, juga menstimulasi produksi **aldosteron** oleh anak-ginjal, lihat Bab 35, Antihipertensiva, RAAS.

***DHEA** (*dehidro-epi-androsteron, prasteron*) berfungsi sebagai bahan pangkal untuk pembentukan hormon-hormon kelamin. Di samping itu DHEA berperan penting dalam metabolisme, sistem imun dan sistem saraf pusat. Produksinya 10-20 kali lebih banyak dibandingkan dengan kortisol dan mencapai puncaknya sekitar usia 30 tahun untuk kemudian berangsur-angsur menurun sampai 10-20% pada usia 80 tahun. Hanya dalam keadaan stres kronis produksi kortisol melebihi DHEA; pria lebih banyak membentuknya daripada wanita. Hewan menyusui tidak membentuk DHEA, kecuali orang utan (monyet).

Sejak awal tahun 1990-an, DHEA dianjurkan sebagai *smart drug* (obat pintar) **untuk menghambat proses menua dan memperpanjang harapan hidup** (*life extension*). Di Prancis penelitian mengenai penggunaannya sebagai obat dipimpin oleh *Prof E. Baulieu*. Lihat selanjutnya Bab 43, Zat-zat Androgen.

Khasiat fisiologi kortisol

Kortisol memegang peranan penting pada proses metabolisme hidratarang, protein dan lemak, serta pada pemeliharaan keseimbangan elektrolit dan air. Kortisol turut mengatur fungsi sistem kardiovaskuler, sistem saraf, otot, ginjal dan organ lain. Selain itu, kortisol **mendukung sistem tangkis**, sehingga tubuh menjadi lebih kebal terhadap rangsangan buruk yang tercakup dalam pengertian "**stres**", seperti yang timbul pada pembedahan, infeksi, luka berat, juga trauma psikis, lihat di bawah.

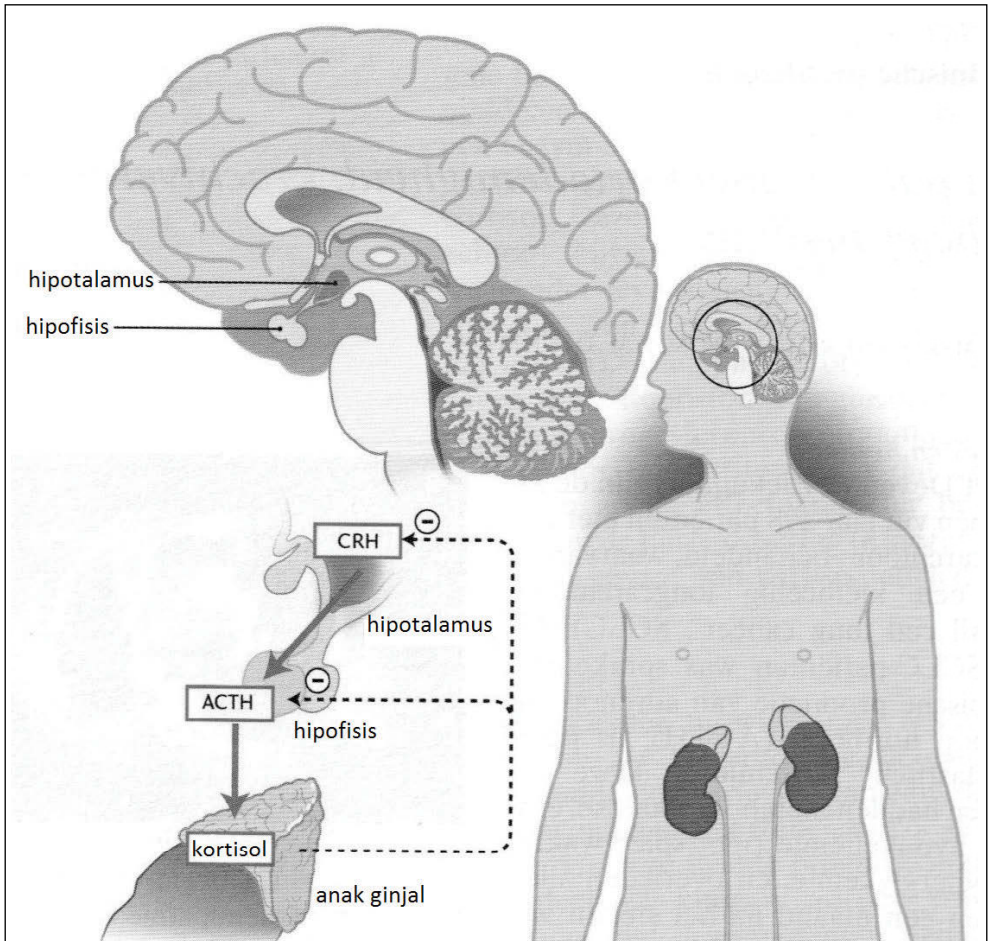
Reaksi stres

Stress (tekanan) adalah reaksi non-spesifik dari tubuh terhadap setiap rangsangan dalam bentuk apapun (dr H. Selye, 1947). *Perangsang* atau *stressor* yang menimbulkan stres dapat berbeda-beda dan menghasilkan beberapa bentuk stres, yaitu:

- **stres fisik** seperti kecelakaan, luka berat atau perdarahan, pembedahan, hawa dingin atau panas, juga olahraga;
- **stres psikis** berupa emosi negatif seperti perasaan marah, jengkel, dendam dan kebencian, perasaan tidak senang atau tidak puas dengan sesuatu, perasaan salah, kerinduan dan perasaan duka yang berlarut-larut;
- **stres akibat infeksi** dan **zat-zat kimiawi** (anestesia, kemoterapi).

* **Hormon stres.** Sebagai reaksi terhadap stres, anak-ginjal didorong untuk mensekresi berlebihan hormon-hormonnya **adrenalin/NA** dan **kortisol** melalui masing-masing SSP dan hipofisis; kedua sistem ini bekerjasama dengan erat. Sekresi **kortisol** dapat meningkat sampai 300 mg untuk mengatasi efek-efek stres, seperti antara lain radang, nyeri dan demam. **Kortisol** sebagai zat antiradang berfungsi menghambat reaksi sistem tangkis tubuh, sehingga respons terhadap stres jangan sampai terlampaui kuat.

Adrenalin. Sebagaimana telah diuraikan di Bab 31, Adrenergika dan Adrenolitik, **adrenalin** dan **NA** berfungsi mempersiapkan



Gambar 46-1a: Regulasi produksi kortisol secara skematik.

CRH disekresi oleh hipotalamus, misalnya karena stres, dan merangsang adenohipofisis melepaskan ACTH, yang menstimulasi anak ginjal memproduksi kortisol.

Kortisol berbalik memengaruhi secara negatif hipotalamus (mengurangi sekresi CRH) dan hipofisis (mengurangi sekresi ACTH).

Ref.: Ned Tijdschr Geneesk 2008 december; 11(4)

organisme untuk aksi (*fight or flight*) dengan mengaktifkan berbagai proses fisiologi. Yang terpenting di antaranya adalah stimulasi SSP dengan efek antara lain meningkatnya tekanan darah dan peningkatan alirannya ke otak, paru-paru dan otot perifer. Sintesis *protein* dikurangi dan produksi *glukosa* ditingkatkan melalui mobilisasi glikogen depot, begitu pula pelepasan asam lemak ke dalam darah. Asam lemak merupakan sumber

energi yang bisa langsung digunakan. Oleh karena itu, profil *lipida* memburuk dengan meningkatnya kadar trigliserida dan LDL-kolesterol serta menurunnya HDL. Dengan perubahan-perubahan ini, tubuh dapat *menyesuaikan diri (adaptasi)* pada tekanan yang mengancamnya.

Reaksi normal. Sebetulnya secara alamiah reaksi stres merupakan suatu reaksi emosi

yang bermanfaat bagi tubuh dalam penghidupan sehari-hari dan setiap orang pernah mengalami suatu ketegangan (*tension*), misalnya bila menghadapi ujian atau sebelum pemeriksaan oleh dokter. stres normal memungkinkan kita untuk menjadi lebih waspada (*alert*) dan bereaksi lebih cepat terhadap situasi sulit atau darurat. Tetapi, terlampau banyak *tension* dapat merugikan kesehatan dan menimbulkan atau memperburuk keluhan. Penelitian WHO telah menunjukkan adanya hubungan positif antara banyaknya pengalaman hidup dan keluhan kesehatan. Dengan demikian ternyata tubuh dapat belajar hidup dengan stres. Sekarang ini masyarakat mendapat tekanan berat dengan syarat-syarat ketat yang diharapkan dari masing-masing orang, misalnya untuk membangun karier, membina kehidupan keluarga di samping kesibukan pekerjaan dan juga keinginan berpenampilan sempurna. Oleh karena itu wajarlah bila banyak orang merasa tertekan dan tegang.

Ketegangan yang tidak nyaman itu baru menjadi stres yang merugikan **bila berlangsung terlampau lama**. Tubuh mencoba menyesuaikan diri dengan keadaan ini, tetapi serentak daya tahan terhadap bentuk-bentuk lain dari stres menurun. Dalam periode ini misalnya, orang menjadi lebih peka terhadap *alergi*. Lambat laun tubuh menjadi sangat letih dan tidak mampu menyesuaikan diri lagi untuk menyalurkan ketegangan ini dengan layak dan mengatasinya.

Bila keadaan stres berlangsung berlarut-larut dengan reaksi dari hormon stres yang terlampau hebat, maka **proses adaptasi** tersebut tidak berhasil lagi. Proses fisiologi mulai terganggu dan timbullah bermacam-macam keluhan, seperti *sakit kepala, sakit punggung dan perut, hilangnya nafsu makan, sukar bernapas, hiperventilasi dan berkeringat berlebihan*. Akhirnya dapat terjadi perubahan patologis pada organ-organ, sehingga dapat sangat merugikan.

Penanganannya terdiri dari usaha mengubah pola hidup, antara lain dengan gerak badan secara teratur untuk memperbaiki kondisi tubuh, misalnya dengan berjalan

kaki, bersepeda atau olahraga lainnya. Juga berekreasi dengan cukup hiburan, yang memengaruhi secara baik daya tahan tubuh. Selain itu teknik-teknik pernapasan seperti yoga, tai chi dan chi kung sangat berguna untuk mengatasi stres. Di samping itu suasana hidup harus tenang dengan menjauhi kesibukan, kegelisahan dan faktor-faktor stres lainnya sebanyak mungkin, serta memperhatikan cukup istirahat dan hiburan. Sejak lama telah diketahui bahwa stres emosional membuat penyakit tukak lambung bertambah parah, sedangkan pada waktu serangan akut biasanya timbul kegelisahan dan kecemasan pada penderita.

***Kortisol berlebihan** selama waktu lama akibat stres **menahun** dapat mengacaukan regulasi sistem imun yang sangat rumit. Misalnya, ratio jumlah sel T-helper dan T-supresor bisa berubah, yang dapat mencestuskan suatu **penyakit auto-imun**. Bila masalah tidak terpecahkan akhirnya akan terjadi kerusakan pada jaringan otot, saraf dan penurunan fungsi sistem imun, di samping kadar glukosa dan tekanan darah meningkat. *Sel-sel otak* bereaksi kuat terhadap kortisol, khususnya bagian otak di mana terletak *fungsi ingatan (hippocampus)*, di mana terdapat banyak reseptor kortisol dan dapat dianggap sebagai termostat untuk kortisol. Kelebihan kortisol mengakibatkan perubahan ekspresi dari gen-gen tertentu yang penting bagi sistem ketahanan. Oleh karena itu pasien lebih mudah menderita *berbagai infeksi serius (tbc, dan lain-lain)* atau mendapatkan suatu *gangguan psikosomatis*. Misalnya *hipertensi, infark jantung, tukak lambung, asma, eksem, colitis* atau *kanker*. Bila masalah tidak terpecahkan dan tekanan berlanjut, maka tubuh tidak berenergi lagi dan akan runtuh.

Khasiat farmakologi

Kortisol memiliki banyak fungsi farmakologi, yang baru menjadi nyata pada dosis besar dan dapat dibagi dalam dua kelompok, yaitu khasiat glukokortikoid dan khasiat mineralokortikoid.

1. Khasiat glukokortikoid meliputi antara

lain:

- a. **efek antiradang** (*anti-inflammatoir*), misalnya akibat trauma, alergi dan infeksi, yang berdasarkan **efek vasokonstriksi**. Juga berkhasiat merintang atau mengurangi terbentuknya cairan peradangan dan uedema setempat, misalnya sewaktu radiasi sinar-X di bagian kepala dan tulang punggung;
- b. **daya immunosupresif** dan **anti alergi**, yang mungkin ada hubungannya dengan khasiat antiradangnya. Reaksi imun dihambat, sedangkan migrasi dan aktivitas limfosit T/B dan makrofag menurun;
- c. **peningkatan glukoneogenesis**, artinya pembentukan hidratarang dari protein dinaikkan dengan kehilangan nitrogen. Pembentukan glukosa distimulasi, utilitasnya di jaringan perifer dikurangi dan penyimpanannya sebagai *glikogen* ditingkatkan;
- d. **efek katabol**, yaitu merintang pembentukan protein dari asam amino, sedangkan pengubahannya ke glukosa dipercepat. Sebagai akibat dapat terjadi **osteoporosis** (tulang menjadi rapuh karena massa dan kepadatannya berkurang), **atrofia otot** dan **kulit** dengan terjadinya *striae* (garis-garis). Anak-anak **dihambat pertumbuhannya**, sedangkan penyembuhan borok (lambung) dipersulit;
- e. **pengubahan pembagian lemak**. Yang terkenal adalah penumpukkan lemak di atas tulang selangka dan muka, yang menjadi bundar ("*moon face*"), juga di bagian perut dan di belakang tengkuk ("*buffalo hump*"). Gejala ini mirip *Sindroma Cushing*, yang disebabkan oleh hiperfungsi hipofisis atau adrenal, atau juga karena penggunaan kortikosteroid terlampaui lama.

2. **Khasiat mineralokortikoid** terdiri dari **retensi natrium** dan **air** oleh tubuli ginjal, sedangkan **kalium** justru ditingkatkan ekskresinya.

Derivat kortisol sintetik

Penggunaan hidrokortison dengan dosis tinggi yang sering kali diperlukan dalam terapi, kerap kali terganggu oleh efek-efek

sampingnya, seperti retensi garam/air, uedema dan hipertensi. Oleh karena itu telah disintesis banyak derivat dengan maksud *memperkuat efek glukokortikoid dan anti radangnya dengan menghilangkan sebanyak mungkin efek mineralokortikoidnya*. Zat-zat ini sering kali digunakan pada dermato-farmakoterapi.

Derivat-derivat yang kini tersedia secara kimiawi dapat dibagi dalam dua kelompok, yaitu *deltakortikoida* dan *fluorkortikoida*.

a. Deltakortikoida: *predniso(lo)n*, *metilprednisolon*, *budesonida*, *desonida* dan *prednikarbat*. Zat-zat ini berbeda dari kortisol dengan adanya ikatan ganda pada C1-2 (*delta 1-2*), karena itu namanya demikian. Efek glukokortikoidnya $\pm 5 \times$ lebih kuat dan daya mineralonya lebih ringan dibandingkan dengan kortisol, sedangkan lama kerjanya $\pm 2x$ lebih panjang.

b. Fluorkortikoida: *betametason*, *deksametason*, *triamsinolon*, dan lain-lain (lihat di bawah) merupakan *turunan fluor* dari prednisolon dengan 1 atau 2 atom fluor pada C6 atau/dan C9 dalam posisi -alfa. Khasiat glukokortikoid dan anti radangnya 10-30 x lebih kuat daripada kortisol, daya mineralonya praktis hilang sama sekali. Plasma- $t_{1/2}$ -nya lebih panjang (3-5 jam) karena perombakannya dalam hati dipersulit oleh adanya substituen fluor, oleh karena itu efeknya juga bertahan 3-5x lebih lama.

Penggunaan sistemiknya tidak menguntungkan dibandingkan prednisolon, karena efek sampingnya pada umumnya juga sebanding lebih kuat. Maka zat ini hanya digunakan bila predniso(lo)n diperlukan dalam dosis yang terlampaui tinggi. Khususnya ketiga zat yang tersebut di atas banyak digunakan per oral dan parenteral.

Penggunaan dermal dalam salep/krem sering sekali, begitu pula penyalahgunaannya, karena lebih manjur daripada hidrokortison. Tetapi sering kali penyakit lebih cepat kambuh, sedangkan efek sampingnya pada penggunaan tanpa aturan menjadi parah, seperti kulit menjadi tipis dan mudah terluka, dan lain-lain, lihat di bawah.

Penggolongan. Berdasarkan posisi dari atom fluor dalam rumus steroid, derivat-

derivat fluor dapat dibagi sebagai berikut:

- * **6-alfa-fluor** : fluokortolon, flunisolida
- * **9-alfa-fluor**: betametason, deksametason, triamsinolon, desoksimetason, fluormetolon dan flupredniden
- * **6,9-alfa-difluor**: flumetason, fluosinolon, diflukortolon
- * **9-alfa-fluor 21-klor** : klobetasol, klobetason
- * **6-alfa-fluor 9,11-diklor** : fluklorolon
- * **6,9-alfa-difluor 2-klor**: halometason

Tabel berikut ini memperlihatkan aktivitas biologik relatif dari sejumlah kortikoida alamiah dan sintetik dengan masa paruhnya.

| | Khasiat mineral-okort. | Khasiat glukokort. | Masa paruh (t ½) |
|----------------------|------------------------|--------------------|------------------|
| hidrokortison | 1 | 1 | 1,5-2 j. |
| kortison | 0,8 | 0,8 | 0,5-2 j |
| prednison/olon | 0,7 | 4 | 2,5-3 |
| 6-alfa-metilpredni. | 0,5 | 5 | 3,5 |
| triamsinolon | 0 | 5 | >5 |
| deksametason | 0 | >3 | 3-4,5 |
| betametason | 0 | >35 | |
| | | | |
| aldosteron | 3000 | 0,3 | – |
| kortikosteron | 15 | 0,35 | – |
| desoksikorton | 40 | 0 | – |
| fludrokortison | 800 | 10 | 0,5 |

Tabel 46-1: Khasiat relatif atas dasar berat dari beberapa kortikoida alamiah dan sintetik.

Kinetik

Semua kortikoida **secara oral** diserap baik, efeknya baru nampak setelah 4-6 jam, maka untuk efek cepat hendaknya digunakan parenteral dari derivat yang mudah larut. Masa paruh berkisar antara 1,5 dan 5 jam, tetapi bertahan jauh lebih lama. (t_½ biologiknya lebih panjang). Misalnya hidrokortison dan kortison 8-12 jam, prednisolon dan triamsinolon 12-36 jam, deksa- dan betametason (36-72 jam).

Secara intramuskuler kecepatan absorpsi tergantung dari zat yang digunakan, senyawa-Na dari suksinat dan fosfat yang dapat larut cepat diserapnya, sedangkan suspensi dari

asetat dan asetonida yang sukar larut lambat absorpsinya sehingga bekerja panjang. Oleh karena itu untuk **penggunaan intra-artikuler** dan **intrabursal** digunakan terutama senyawa asetat dan senyawa asetonida. Misalnya injeksi asetat memberikan efek antiradang dan analgetik yang dapat bertahan 2 hari sampai 2 bulan (asetonida), rata-rata 10 hari.

Absorpsinya **per rektal** sangat sangat berbeda-beda, pada umumnya senyawa dinatrium dari fosfat paling baik penyerapannya, maka banyak digunakan sebagai klisma pada colitis dan radang rektum (*proctitis*). Biasanya digunakan beklometasondipropionat dengan efek lokal sangat kuat dan efek sistemik agak ringan.

Kortikoida diikat pada protein plasma *transkortin* dan *albumin*. **Pengikatannya pada protein (PP)** berkisar antara 90-95% untuk hidrokortison dan 60-70% untuk derivat sintetikny. Prednison inaktif diubah menjadi prednisolon aktif selama *first pass* melalui hati, begitu pula kortison melalui proses sama menjadi hidrokortison aktif. Perubahan ini tidak terjadi di kulit, mata, sendi dan rektum, maka sediaan-sediaan lokal untuk lokasi tersebut, perlu digunakan senyawa hidronya. Setelah dirombak dalam hati metabolitnya dikeluarkan melalui urin dan feses.

Penggunaan. Glukokortikoida terutama digunakan berdasarkan berbagai khasiatnya sebagai berikut.

1. Terapi substitusi dilakukan pada *insufisiensi adrenal*, seperti pada **penyakit Addison** yang bercirikan perasaan letih, kurang tenaga dan otot lemah akibat kekurangan kortisol. Dalam hal ini diberikan **hidrokortison** karena efek mineralnya paling kuat.

2. Terapi non-spesifik dengan dosis lebih tinggi berdasarkan *khasiat anti radang* dan *khasiat immunosupresifnya* pada banyak jenis penyakit. Juga berefek menghilangkan *perasaan malaise* serta memberikan perasaan nyaman dan segar pada pasien (*sense of well-being*). Untuk ini pada umumnya digunakan **predniso(lon), triamsinolon, deksametason** dan **betametason** dengan kerja mineralokortikoid yang dapat diabaikan.

***Indikasi** terpenting di mana glukokortikoida telah membuktikan keampuhannya adalah pada gangguan-gangguan berikut:

- a. **asma hebat** akut atau kronis, misalnya *status asthmaticus*, tetapi efeknya lebih lambat daripada β_2 -mimetika. Inhalasi (spray, aerosol) merupakan terapi baku pada asma kronis, umumnya bersama suatu β_2 -mimetikum
- b. **radang usus akut** (*colitis ulcerosa*, penyakit *Crohn*)
- c. **penyakit auto imun**, pada mana sistem imun terganggu dan menyerang jaringan tubuh sendiri. Kortikoida menekan reaksi imun dan meredakan gejala penyakit, misalnya pada *rema*, *MS* (*multiple sclerosis*), *SLE* (*systemic lupus erythematosus*), *scleroderma*, *anemia hemolitis*, *p. Crohn* dan *colitis*.
- d. **sesudah transplantasi organ**, bersama *siklosporin* atau *azatioprin* untuk mencegah penolakannya oleh sistem imun tubuh
- e. **kanker**, bersama onkolitika dan **setelah radiasi X-ray**, untuk mencegah pembengkakan dan edema (khususnya *deksametason*). Juga sebagai anti emetikum, bersama obat-obat lain untuk prevensi mual dan muntah akibat penggunaan sitostatika.

* **Waktu minum.** Glukokortikoida sebaiknya diminum dalam satu dosis pagi hari, karena kadar kortisol alamiah maksimal antara pukul 8 - 9 dan terendah tengah malam (*ritme circadian*, *ritme siang malam*, lihat Bab 42, Melatonin). Dengan demikian risiko akan supresi sistem-HHA lebih kecil.

* **ACTH** dewasa ini khusus digunakan sebagai obat diagnostik fungsi anak-ginjal.

Penggunaan lokal

Di samping secara oral dan parenteral, kortikoida juga banyak digunakan secara lokal, yakni:

a. **pada mata**, terutama pada proses peradangan, seperti radang selaput mata, selaput bening dan pinggir kelopak mata (*conjunctivitis*, *keratitis*, *blepharitis*). Obat yang

lazim digunakan untuk terapi singkat adalah *hidrokortison*, *prednisolon*, *deksametason*, *betametason* dan *fluormetolon*. Obat-obat ini memiliki aktivitas relatif lemah dan tidak atau sedikit diserap ke dalam darah. Mengingat risiko akan efek sampingnya (**katarak** dan **glaukoma**), maka tidak boleh digunakan pada gangguan mata lain (gatal-gatal, mata merah).

b. **pada telinga** pada radang rongga gendang (*otitis media*) dan *otitis externa* kronis, ada kalanya terkombinasi dengan antibiotika.

c. **di hidung (intranasal)**. Digunakan sebagai spray hidung pada *rhinitis* (radang mukosa hidung, pilek) dan pada *polip* untuk menghambat atau mencegah pertumbuhannya.

d. **mulut (tracheal)** khusus pada asma dan umumnya bersama β_2 -mimetika. Ternyata efektif untuk mencegah serangan, pengembangan dan edema bronchi, dengan risiko ringan bagi supresi sistem-HHA. Untuk ini tersedia spray (*dosis aerosol*) dengan *beklometason*, *budisonida* dan *flutikason*, yang disemprotkan ke dalam tenggorok dan berkhasiat lokal di bronchi. Resorpsinya ke dalam darah hanya ringan sekali.

e. **rektal**. Kadang kala digunakan sebagai suppositoria terhadap wasir yang meradang, biasanya *hidrokortison* atau *triamsinolon*, dikombinasi dengan suatu anestetikum lokal, umumnya *lidokain*. Sebagai *lavemen/kлизма*, zat ini juga digunakan pada radang usus besar (*colitis ulcerosa*) untuk meringankan gejalanya (*betametason*, *prednisolon*).

f. **intra-artikuler**. Pada radang sendi, seperti *bursitis* ("tennis elbow", radang kandung sega) dan *synovitis* (radang selaput *synovium*) dapat disuntikkan *hidrokortison* atau *triamsinolon* di antara sendi-sendi untuk mencapai efek lokal.

g. **dermal**, lihat di bawah.

* **Kortison dan prednison** baru menjadi aktif sesudah diubah dalam hati menjadi derivat hidronya, yakni **hidrokortison** dan

prednisolon, maka bila peroral diperlukan efek cepat sebaiknya digunakan derivat hidro aktif ini. Di kulit dan sendi perubahan tersebut tidak terjadi, maka untuk salep/krem dan injeksi intra artikuler selalu harus digunakan hidrokortison dan prednisolon.

Efek samping

Efek samping kortisol terutama nampak pada **penggunaan lama** dengan **dosis tinggi**, yaitu melampaui 50 mg sehari atau dosis setaraf dengan derivat sintetiknyanya. Efek ini mirip gejala dari suatu gangguan yang disebabkan oleh produksi kortisol faal berlebihan, yaitu *sindroma Cushing*.

* **Sindroma Cushing** sering kali disebabkan oleh tumor di hipofisis dan hiperproduksi ACTH. Gejala utamanya adalah **retensi cairan di jaringan-jaringan** yang menyebabkan naiknya berat badan dengan pesat, muka menjadi tembam dan bundar ("*muka bulan*"), adakalanya kaki-tangan gemuk (bagian atas). Selain itu terjadi penumpukan lemak di bahu dan tengkuk. Kulit menjadi tipis, mudah terluka dan timbul garis kebiru-biruan (*striae*).

Ada **tiga kelompok efek samping** berdasarkan khasiat faali pokoknya, yaitu efek glukokortikoid, mineralokortikoid dan efek umum.

1. Efek glukokortikoid dapat menimbulkan efek samping sebagai berikut:

- a. **imunosupresi**, yaitu menekan daya tahan tubuh, seperti yang terjadi pada transplantasi organ. Jumlah dan *aktivitas limfosit-T/B* beserta *makrofag* dikurangi dan pada dosis sangat tinggi juga produksi antibodies. Akibatnya adalah **turunnya daya tahan dan tubuh menjadi lebih peka bagi infeksi** oleh jasad-jasad renik. Lagi pula gejala klinis dari infeksi dan peradangan **menjadi saru**. TBC dan infeksi parasiter dapat direaktifkan, begitu pula tukak lambung-usus dengan risiko meningkatnya perdarahan dan perforasi.
- b. **atrofia** dan **kelemahan otot** (*myopati steroid*), khusus dari anggota badan dan bahu.

Lebih sering terjadi pada hidrokortison daripada derivat sintetiknyanya.

- c. **osteoporosis** (rapuh tulang) karena menyusutnya tulang mengakibatkan risiko besar fraktur bila terjatuh. Efek ini terutama pada penggunaan lama dari dosis di atas 7,5 mg prednison sehari (atau dosis ekivalen dari glukokortikoid lain), seperti pada rema dan asma hebat. Pencegahan dapat dilakukan efektif dengan *vitamin D₃ + kalsium*, masing-masing 500 UI dan 1.000 mg sehari. *Senyawa bisfosfonat* (*alendronat, risedronat*) kini juga sering digunakan. Lihat juga Bab 44, Zat-zat Estrogen, osteoporosis (boks).
- d. **merintang pertumbuhan** pada anak-anak, akibat dipercepatnya penutupan epifisis tulang pipa;
- e. **atrofia kulit** dengan *striae*, yaitu garis kebiru-biruan akibat perdarahan di bawah kulit, juga *luka/borok* sukar sembuh karena penghambatan pembentukan jaringan granulasi (*efek katabol*);
- f. **diabetogen**. Penurunan toleransi glukosa dapat menimbulkan *hiperglikemia* dengan efek menjadi manifest atau memperparah diabetes. Penyebabnya adalah stimulasi pembentukan glukose berlebihan dalam hati.
- g. **gejala Cushing**, seperti tertera di atas;
- h. **anti mitosis**, yaitu menghambat pembelahan sel (*mitose*), terutama kortikoida-fluor berefek kuat, yang hanya digunakan secara dermal pada penyakit *psoriasis* (penyakit sisik), lihat di bawah.

2. Efek mineralokortikoid dapat menyebabkan efek samping sebagai berikut:

- a. **hipokaliemia** akibat *kehilangan kalium* melalui urin;
- b. **udema** dan **berat badan** meningkat akibat *retensi garam dan air*, juga risiko hipertensi dan gagal jantung.

3. Efek-efek umum:

- a. **efek sentral** (*atas SSP*) berupa gelisah, perasaan takut, sukar tidur, depresi dan psikosis. Perasaan *euforia* dengan ketergantungan fisik dapat pula terjadi.

- b. efek androgen, seperti acne, hirsutisme dan gangguan haid;
- c. katarak (bular mata) dan naiknya tekanan intra okuler (*glaukoma*), juga bila digunakan sebagai tetes mata. Risiko *glaukoma* meningkat.
- d. bertambahnya sel-sel darah: eritrositosis dan granulositosis;
- e. bertambahnya nafsu makan dan berat badan;
- f. reaksi hipersensitivitas;
- g. pada penggunaan intra-artikuler (dalam sendi): iritasi dan sakit di tempat injeksi, abses steril, *parestesia* (kesemutan) dan khusus setelah injeksi berulang kali, destruksi dari sendi.

Interaksi. Efek samping *ulcerogen* dari NSAIDs dapat diperkuat. Risiko borok lam-

bung-usus pada dosis lebih tinggi, penggunaan lebih lama dan pada lansia meningkat.

Zat-zat induktor enzim seperti fenobarb, fenitoin, karbamazepin dan rifampisin dapat menurunkan efek glukokortikoida. Estrogen justru memperkuat daya kerjanya. Efek dari antikoagulantia dapat diperkuat dengan peningkatan risiko perdarahan.

Wanita hamil harus berhati-hati bila diberikan kortikoida, karena pada hewan percobaan dilaporkan efek-efek teratogen. (Metil)prednisolon mencapai ASI dalam jumlah kecil yang pada bayi tidak menimbulkan efek buruk. Dari kortikoida lain belum tersedia cukup data.

Tabel 46-2: Tingkat-tingkat potensi dari sejumlah glukokortikoid pada penggunaan dermal

| | | | |
|--------------------------------|-----------------|---------|-------------------|
| Tingkat I. lemah | | | |
| hidrokortison | asetat | 1% | |
| metilprednisolon | asetat | 2,5 | Neo Medrol |
| | | | |
| tingkat II. sedang | | | |
| desoksimeseton | + salis. | 0,25% | Esperson |
| deksametason | + klorheksidin | 0,04 | *Dexatopic |
| hidrokortison | butirat | 0,1 | Locoid |
| flukortolon | pivalat | 0,25 | Ultralan |
| flumetason | pivalat | 0,02 | Locacorten |
| fluosinolon | asetonida | 0,025 | *Synalar |
| flupredniden | + neomisin 0,5% | 0,1 | *Decoderm3 |
| klobetason | butirat | 0,05 | Emovate |
| triamsinolon | asetonida | 0,1 | Kenacort-A |
| | | | |
| tingkat III. kuat | | | |
| beklometason | dipropionat | 0,025 % | Cleniderm |
| alklometason | dipropionat | 0,05 | Perderm, Aclosone |
| betametason | valerat | 0,1 | Celestoderm-V |
| betametason | dipropionat | 0,05 | Diprosone-OV |
| budesonida | - | 0,025 | Preferid |
| diflukortolon | valerat | 0,1 | Nerisona |
| fluklorolon | asetonida | 0,025 | Topilar-N |
| flutikason | propionat | 0,05 | Cutivate |
| halometason | - | 0,05 | Sicorten |
| halsinonida | - | 0,1 | Halog |
| mometason | furoat | 0,1 | Elocon |
| prednikarbat | - | 0,25 | Dermatop |
| | | | |
| tingkat IV. sangat kuat | | | |
| klobetasol | propionat | 0,05 % | Dermovate |

Tabel 46-3: Perbandingan resorpsi hidrokortison dari kulit di berbagai daerah tubuh

| | | | |
|------------------|------|---------------|------|
| lengan bawah | 1,0 | kepala (atas) | 3,5 |
| tangan (tapak) | 0,83 | ketiak | 3,6 |
| kaki (tapak) | 0,14 | muka | 6,0 |
| pergelangan kaki | 0,42 | rahang bawah | 13,0 |
| punggung | 1,7 | scrotum | 42,0 |

KORTIKOSTEROID DERMAL

Kortikoid merupakan obat paling ampuh dalam pengobatan gangguan kulit dan digunakan secara luas. Berkat efek anti radang dan anti mitotiknya zat-zat ini dapat menyembuhkan dengan efektif berbagai bentuk **eksem** dan **dermatitis**, **psoriasis** (penyakit sisik) dan **prurigo** (bintil-bintil gatal). Tetapi tidak jarang gangguan (khususnya eksem) segera kambuh lagi, terutama bila digunakan **fluorkortikoid** dengan khasiat kuat. **Tingkat daya kerja.** Berdasarkan aktivitasnya kortikoida lokal dapat dibagi dalam 4 tingkat dengan urutan potensi yang meningkat. Di Tabel 46-2. sediaan digolongkan atas dasar *kadar standarnya*; pada kadar yang lebih rendah, daya kerjanya juga menurun ke tingkat lebih rendah. Misalnya *triamsinolon 0,1%* termasuk tingkat II, tetapi *triamsinolon 0,05%* menurun ke tingkat I.

Pembagian potensi. Tabel 46-2 hendaknya dianggap sebagai penuntun saja, karena aktivitas sekian banyaknya sediaan sangat sukar untuk diperbandingkan. Lagi pula aktivitasnya tidak hanya tergantung dari tingkatan khasiatnya, tetapi juga dari *daya penetrasinya* ke dalam kulit dan *basis salep/krem* yang digunakan. Misalnya obat dalam bentuk salep lebih baik penetrasinya daripada krem, karena bertahan lebih lama di atas kulit. Penetrasi dapat pula ditingkatkan (lebih dari 10 kali) melalui **oklusi**, yaitu menutup bagian kulit dengan sehelai plastik. Atau dengan memberikan zat-zat tambahan seperti **urea** (10%), **asam salisilat** (3%), **asam laktat** (2%) dan **propilenglikol** (10%). *Keratolitik* ini melepaskan atau menghidratasi selaput tan-

duk kulit dengan efek meningkatnya penetrasi, resorpsi dan efeknya.

Resorpsi obat juga tergantung dari *lokasi pada tubuh* di mana salep diolesi, seperti dapat dilihat dari Tabel 46-3. Di tabel ini resorpsi hidrokortison pada lengan bawah (sekitar 1% dari dosis yang digunakan) dibandingkan dengan resorpsinya pada bagian-bagian tubuh lain.

Pilihan obat

Pada dasarnya terapi gangguan kulit dimulai dengan obat-obat klasik, seperti *mentol*, *ZnO*, *titanoksid*, *resorsin*, *ichtiol* dan *ter*. Bila obat-obat ini kurang efektif, barulah digunakan suatu kortikoid lemah (**tingkat I**), yaitu **hidrokortison 1%**. Misalnya pada berbagai bentuk *eksem*, *prurigo*, *gatal-gatal* dan *dermatitis popok*, juga pada *sengatan tawon*, untuk mengurangi reaksi radang dan alergi. Bila efeknya kurang memuaskan dapat beralih ke **obat tingkat II**, misalnya **triamsinolon 0,1%** pada *eksem kontak/alergik* dan *eksem konstiusional (atopik)*.

Zat-zat tingkat III dan IV berkhasiat anti mitotik, artinya menghambat pembelahan sel (*mitosis*). Oleh karena itu obat-obat ini lebih ampuh untuk gangguan yang berkaitan dengan pertumbuhan sel berlebihan, seperti *psoriasis* (penyakit kulit menahun dengan pembentukan *sisik*), begitu pula pada eksem dengan timbulnya *lichen* (bintil-bintil tertentu) dan *lupus discoid* (borok berbentuk cakram). **Zat-zat tingkat IV** hanya digunakan bila obat-obat tingkat III tidak efektif (lagi). Risiko akan efek samping lokal atau sistemik menjadi lebih besar. Maka pada dasarnya pengobatan hendaknya dilakukan sesingkat mungkin.

Berhubung dengan adanya perbedaan resorpsi yang substansial pada berbagai bagian tubuh, maka bila digunakan *pada kulit tipis* risiko efek sampingnya lebih besar dan sebaiknya digunakan suatu sediaan dengan tingkat lebih rendah. Misalnya di muka, lipatan kulit, daerah anogenital, bagian dalam paha dan pada permukaan luas.

***Kombinasi** dengan zat antimikotik atau antibiotik dapat digunakan pada *mycosis* kulit atau infeksi kuman, pada mana terdapat gejala-gejala radang yang nyata.

Terapi intermitten. Kortikoid ditimbulkkan di lapisan tanduk dari epidermis (kulit ari) dan dari depot ini dilepaskan ke lapisan dalam selama 24-36 jam. Berdasarkan ini telah dikembangkan kebijakan terapi dalam dua fase sebagai berikut:

a. penyembuhan: salep diolesi 2-3 kali sehari selama 1-2 minggu. dengan sediaan tingkat I-III, untuk secepat mungkin mendalihkan penyakit. Sebaiknya salep diolesi secukupnya secara kontinu, tanpa interupsi.

b. pemeliharaan untuk menghindari kambuhnya gangguan:

- selama 1-2 minggu 1 kali setiap hari salep tingkat I-III.
- selama 1-2 minggu 1 kali setiap hari kedua, untuk masing-masing tingkat III dan IV.
- selama 1-3 bulan 1 dd pada 2 hari seminggu.

Pada hari-hari 'istirahat' perlu digunakan suatu *salep/krem netral*, yang hanya mengandung basisnya tanpa kortikoid.

Bila penggunaan obat yang berkhasiat kuat dihentikan, hendaknya jangan secara mendadak, terutama setelah pengobatan lama. Sebaiknya diakhiri dengan salep berkhasiat lemah (hidrokortison) atau salep netral.

Efek samping

Khusus dapat terjadi pada bagian kulit yang peka dan berupa *atrofia* dan *striae*, peradangan sekitar mulut dan benjolan aki-

bat pembuluh menggelembung (*teleangiectasia*). Penambahan **tretinoin** pada kortikoid dapat mencegah timbulnya *striae*, tetapi membawa efek samping lain. Penyembuhan luka dihambat, akne dan *rosacea* (eritema di muka) dapat diperhebat, sedangkan infeksi mikroorganisme dapat tersamar (berlangsung tanpa gejala). Pada penggunaan terlalu lama di kelopak mata atau sekitarnya, kortikoid dapat mengakibatkan *glaukoma* dan *keratitis herpetica*.

***Efek samping sistemik** jarang terjadi bila petunjuk di atas diperhatikan. Risiko meningkat bila sediaan digunakan dalam jumlah besar, lebih dari 30-50 g seminggu, pada permukaan luas selama jangka waktu lama dan khususnya pada obat-obat yang bekerja kuat. Begitu pula bila obat digunakan di bawah tutup plastik (**oklusi**) atau dikombinasi dengan *keratolitika* atau *zat-zat hidratisasi*, terutama di bagian kulit dengan resorpsi baik.

Kontraindikasi. Sediaan kortikoid lokal tidak boleh digunakan pada gangguan kulit akibat infeksi kuman, virus, jamur atau parasit, juga tidak pada akne dan borok.

MONOGRAFI

1.KORTISON

1. Hidrokortison: HC, kortisol, 17-alfa-kortikosteron, Solu-Cortef

Hormon adrenal utama ini (1952) terutama berkhasiat terhadap metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, serta relatif ringan terhadap metabolisme mineral dan air. Hormon ini terutama digunakan pada **terapi substitusi**, misalnya pada penyakit *Addison*. Topikal banyak dipakai dalam salep/krem 1-2% (asetat) atau 0,1% butirat, juga dalam tetes mata dan telinga (1% asetat). Pada dosis biasa tidak menimbulkan efek samping. Tersedia banyak sediaan kombinasi dengan kemoterapeutika. Di banyak negara salep/krem dengan maksimal 1% HC dapat dibeli tanpa resep, antara lain di Inggris dan Skandinavia.

Resorpsi dari usus buruk, oleh karena itu tidak digunakan per oral tetapi sebagai injeksi (i.m. atau intra-artikuler). Dalam darah terikat 95% pada globulin pengangkut **transkortin**. Plasma- $t_{1/2}$ 1,5-2 jam, tetapi efek maksimalnya baru tercapai sesudah 6-8 jam. Keganjilan ini juga timbul pada prednison dan derivat lainnya. Ekskresi berlangsung lewat urin sebagai metabolit *17-keto* yang mudah larut.

Dosis: i.m./i.v. semula 100-500 mg larutan Na-suksinat, bila perlu diulang setiap 2-10 jam, maksimal 8 g sehari. *Rektal* pada wasir: suppos./salep 1-2 dd 5 mg, pada colitis: klisma 100 mg.

***Kortison (F.I.)** adalah derivat keto sintetik dari hidrokortison yang resorpsinya dari usus lebih baik dan cepat. Tidak aktif, tetapi dalam hati diubah menjadi kortisol. Pemberian i.m. $\pm 20\%$ lebih efektif, walaupun penyerapan ke dalam darah agak lambat (bahaya kumulasi!). Tidak dapat digunakan lokal atau intra-artikuler, karena di kulit dan sendi tidak terjadi perubahan enzimatis menjadi kortisol. Penderita gangguan hati sebaiknya jangan diberikan kortison oral.

Dosis: pada insufisiensi oral 3 dd 25-50 mg (asetat). Perbandingan efeknya: 25 mg kortisonasetat = 20 mg hidrokortison.

2. PREDNISON

2. Prednison: *Hostacortin*

Derivat keto ini (1954) baru aktif setelah dalam hati diubah menjadi derivat hidronya prednisolon. Khasiat dan penggunaannya sama, hanya tidak digunakan secara lokal dan intra artikuler karena tidak dihidrogenasi di kulit, mukosa mata dan sendi. Tidak dianjurkan bagi pasien hati.

Dosis: oral semula 1 dd 5-60 mg pagi hari, pemeliharaan 5 mg sehari.

***Prednisolon** (*delta-hidrokortison*, *Di-Adreson-F aquosum*)

Delta-steroid sintetik ini (1955) dengan ikatan ganda pada C1-2 berkhasiat $\pm 5 \times$ lebih kuat dari pada kortisol dengan efek mineralokortikoid yang lebih ringan. Daya kerjanya juga lebih panjang ($t_{1/2} = 3$ jam). Berhubungan dengan sifat-sifatnya, obat ini banyak digu-

nakan untuk terapi sistemik, begitu pula prednison. Kadar puncaknya dalam darah baru tercapai setelah 6-8 jam (per oral). Sifat merangsangnya ringan, maka sering kali digunakan untuk injeksi intra artikuler dan tetes mata (0,25-5%), juga dalam klisma pada colitis. *Dosis*: oral semula 1 dd 5-60 mg pagi hari, berangsur-angsur dalam waktu 4 minggu diturunkan sampai 5 mg sehari atau 10 mg setiap 2 hari; i.m./i.v. 25-75 mg sebagai diNa-fosfat atau Na-suksinat.

Perbandingan efek: 5 mg prednisolon = 20 mg hidrokortison.

***Metilprednisolon** (*Depo-Medrol*, *Solu-Medrol*, *Urbason*) berkhasiat $\pm 20\%$ lebih kuat dari pada prednisolon (1956) dengan berbagai cara penggunaan oral dan parenteral.

Dosis: oral semula 2-60 mg/ hari, pemeliharaan 4 mg sehari. Pada rema, MS dan LE 1 g sehari selama 3-10 hari atau lebih lama.

Advantan: krem/salep 0.1%.

***Budesonida** (*Pulmicort*, *Rhinocort*, **Symbicort*) adalah derivat (1980) yang khusus digunakan topikal sebagai salep/krem. Juga sebagai **spray inhalasi** (bersama suatu β_2 -mimetikum) pada asma untuk mencegah serangan dan meniadakan pengembangan dan edema dari mukosa bronchi. Efeknya kuat dan cepat; bahaya efek sistemik ringan karena cepat dan tuntas diinaktifkan oleh hati. Plasma- $t_{1/2}$ ± 3 jam. *Dosis*: tracheal 2-4 dd 1 puff dari 200 mcg, begitupula intranasal pada rhinitis.

**Symbicort turbuhaler*: 80/160 + formoterol fumarat 4,5/4,5 mcg per dosis. Salep/krem: 0,025% (*Preferid*)

3. DERIVAT 9-ALFA-FLUOR

Senyawa-senyawa ini pada penggunaan oral sering kali mengakibatkan *myopathy* (otot menyusut dan nyeri), terutama bila digunakan untuk jangka waktu lama dengan dosis tinggi, juga menekan adrenal agak kuat. Zat-zat ini praktis *tidak memiliki efek mineralokortikoid* dan yang terpenting adalah sebagai berikut.

3a. Triamsinolon (*Kenacort*) banyak digunakan oral, intra artikuler, i.m./i.v., rektal dan

dermal (1956). Secara dermal hanya aktif sebagai *asetonidanya*: salep/krem 0.05-0,1%.

Perbandingan efek: 4 mg triamsinolon = 20 mg hidrokortison.

Dosis: oral semula 8-32 mg sehari sesudah makan pagi, pemeliharaan 4-8 mg sehari.

***Halsinonida** (*Halog, Halciderm*) adalah triamsinolon tanpa ikatan ganda antara C1 dan C2, maka dapat dianggap sebagai derivat kortisol. Digunakan dalam krem 0,1%.

3b. Deksametason (*Oradexon, Fortecortin, *Dexatopic*) ±6x lebih kuat dari kortisol (1958). Zat ini menekan adrenal relatif kuat, maka risiko insufisiensi juga agak besar. Deksametason sering kali digunakan sebagai *zat diagnostik* untuk menentukan hiperfungsi adrenal (**tes supresi deksametason**). Topikal digunakan sebagai tetes mata/telinga (fosfat 0,1%), juga dikombinasi dengan antibiotika, misalnya dengan soframisin (**Sofradex*).

Perbandingan efeknya: 0,65 mg deksametason = 20 mg hidrokortison.

Dosis: oral semula 0,5-9 mg sehari sesudah makan pagi, pemeliharaan 0,5-1 mg sehari. Pada syok i.v. 100-300 mg larutan Na-fosfat.

***Desoksimetason** (*Esperson, Topicorte, *Denomix*) adalah deksametason tanpa gugus-OH pada C17 (1965). Efek lokalnya ±2x lebih lemah. Digunakan dalam krem 0,25%, juga dikombinasi dengan antibiotik. **Denomix*: desoksimetason 0,05 % + neomisin sulfat 0,5%.

3c. Betametason (*Celestone, Celestoderm, *Diprogenta*) adalah stereoisomer dari deksametason (1961), pada mana gugus metil pada C16 berada dalam *posisi-beta*. Khasiat antiradang pada penggunaan lokal lebih ringan. Zat ini digunakan dalam tetes mata sebagai diNa-fosfat 0,1% dan dalam salep sebagai valerat 0,1% atau dipropionat yang 2x lebih kuat: 0,05 % (*Diprosone*).

Dosis: oral 0,5-8 mg sehari sesudah makan pagi.

* *Diprogenta*: betametason diprop. 0.05% + gentamisin sulfat 0,1%

3d. Fluormetolon : *Flumetolon, FML liquifilm*

Derivat 9-alfa-fluor ini (1959) khusus digunakan dalam tetes mata dengan kadar 0,1%.

4. DERIVAT 6-ALFA-FLUOR

Senyawa-senyawa ini memiliki atom fluor pada C6 dalam posisi alfa.

4a. Fluokortolon (*Ultralan*) rumusnya mirip dengan deksametason, hanya posisi atom fluor tidak pada C9 tetapi pada C6 dan tanpa gugus-OH pada C17 (1976). Zat ini khusus digunakan dalam salep sebagai kapronat atau trimetilasetat 0,5%.

***Flunisolida** (*Syntaris*) adalah derivat fluokortolon (1978) yang khusus digunakan dalam spray hidung 0,025%.

5. DERIVAT DIFLUOR

Dengan ditambahkannya atom fluor kedua, zat-zat ini diperkuat khasiat antiradangnya dan pada penggunaan dermal termasuk tingkat kerja III.

5a. Fluosinonida (*fluosinolon-asetonida, Synalar, Topsyne*) memiliki rumus triamsinolon dengan atom fluor ekstra pada C6, dengan khasiat 5 x lebih kuat (1961). Khusus digunakan dalam salep/krem 0,025%.

5b. Flumetason (*Locacorten*) adalah deksametason dengan atom fluor kedua pada C6 (1963). Efek lokalnya juga ±5x lebih kuat. Digunakan khusus dalam salep/krem/pasta 0,02% pivalat, juga dalam kombinasi dengan asam salisilat 3% (*Locasalen*) atau vioform. Begitu juga dalam tetes telinga.

***Diflukortolon** (*Nerisona*) adalah flukortolon dengan atom fluor kedua pada C9 dan efek lokal yang 5x lebih kuat. Digunakan dalam salep/krem 0,1%, juga terkombinasi dengan zat antiseptik *klorkinaldol* 1%.

5c. Flutikason (*Cutivate, Flixotide, *Seretide*) adalah derivat trifluor dengan *belerang* pada C20 (-CO-S-CH₂-F) yang termasuk dalam tingkat III (1990). Digunakan sebagai krem 0,05% (propionat) dan salep 0,005%, juga sebagai inhalasi (*Flixotide*) dan spray hidung dengan 50 mcg/dosis (*Flixonase*).

**Seretide*: futikason prop 50 + salmeterol 25 mcg per 50 dosis inhaler.

6. DERIVAT KLOR

6a. Beklometason (*Cleniderm, Becotide, Beconase*) memiliki struktur betametason, pada mana atom F pada C9 diganti dengan atom Cl (1967). Ester dipropionatnya (C17 dan C21) berkhasiat ± 300 kali lebih kuat daripada kortisol. Plasma- $t_{1/2}$ singkat sekali, hanya 9 menit, secara lokal ± 2 menit. Di samping sebagai krem 0,025%, terutama digunakan **sebagai inhalasi pada asma** (bersama β_2 -mimetika) berkat efek lokalnya di bronchi. Zat ini dapat diresorpsi dari saluran pernapasan (dan usus) ke dalam darah, tetapi karena dalam hati FPE besar dengan cepat dirombak menjadi beklometason inaktif. Oleh karena itu pada dosis biasa tidak menekan sistem HHA.

Dosis: inhalasi 3-4 dd 2 puffs à 50 mcg (dipropionat), intranasal pada rhinitis 2-4 dd 50 mcg di setiap lubang hidung.

***Alklometason** (*Perderm, Alclosone*) adalah isomer dengan atom klor pada C6 sebagai ganti C8. Khasiatnya juga (agak) kuat. Digunakan sebagai salep/krem 0,5 mg/g (dipropionat) selama 3-5 hari, kemudian 1 x sehari dan setelah terjadi perbaikan 2-3 x seminggu.

6b. Mometason (*Elocon, *Elosalic*) adalah derivat diklor (C9, C21) tingkat III (1987), yang khusus digunakan sebagai salep 0,1% (furoat). Risiko alergi kontak pada obat ini kecil, seperti juga pada flutikason.

**Elosalic salep*: mometason furoat 0,1% + salisilat 5%.

7. DERIVAT KLOR-FLUOR

Kombinasi dari dua atom halogen di dalam molekul memperkuat khasiat anti radangnya, oleh karena itu zat-zat ini terhitung glukokortikoida yang terkuat (tingkat III dan IV). Penggunaannya di bagian kulit yang sensitif harus dengan sangat berhati-hati, misalnya di muka, ketiak, bagian paha dan alat kelamin.

7a. Klobetasol (*Dermovate*) adalah betametason, di mana gugusan OH pada C21 diganti dengan klor (1973). Penetrasinya ke dalam kulit baik sekali, juga pada penyakit *psoriasis*. Klobetasol berkhasiat anti radang, *vasokonstriksi* dan *antimitotik* yang paling kuat dari semua fluorkortikoida (**tingkat IV**). Oleh karena itu zat ini hanya dicadangkan untuk gangguan parah yang kurang bereaksi terhadap obat-obat tingkat III, seperti *psoriasis*, *lupus discoid* dan *hipertrofi parut*. Tersedia salep/krem dengan 0,05% propionat.

***Klobetasol** (*Emovate*) adalah derivat 17-keto dari klobetasol (1975) dengan khasiat lebih ringan (tingkat II), penetrasinya ke dalam kulit juga kurang. Digunakan dalam salep/krem 0,05% (butirat).

7b. Fluklorolon (**Topilar-N*) adalah derivat *difluorklor* yang khasiat lokalnya kuat (tingkat III) dan digunakan sebagai krem 0,025 % (asetonida).

***Halometason** (*Sicorten*) adalah juga derivat *difluorklor*, yang khasiat lokalnya mendekati klobetasol, daya kerjanya pun panjang (1983). Berkhasiat antimitotik kuat dengan efek atrofia ringan (tingkat III). Digunakan sebagai salep/krem 0,05%.

INSULIN DAN ANTIDIABETIKA ORAL

A. DIABETES DAN INSULIN

Diabetes mellitus, penyakit gula atau kencing manis adalah gangguan kronis yang disebabkan oleh kekurangan relatif atau absolut dari hormon insulin yang dihasilkan oleh sel-sel beta dari kelenjar pankreas. Gangguan ini bercirikan *hiperglikemia* (glukosa-darah terlampaui meningkat) dan khususnya menyangkut **metabolisme hidratarang (glukosa)** di dalam tubuh. Tetapi metabolisme lemak dan protein juga terganggu (Lat. *diabetes* = penerusan, *mellitus* = manis madu).

Kadar glukosa-darah ditentukan oleh keseimbangan antara insulin dan zat-zat tubuh yang bekerja antagonis terhadap insulin, seperti glukagon, katecholamin, hormon pertumbuhan dan glukokortikoid. Keseimbangan inilah yang pada penyakit diabetes terganggu.

Harapan hidup penderita diabetes rata-rata 5-10 tahun lebih rendah dan risikonya untuk PJP adalah 2-4 kali lebih besar.

Penyebabnya adalah **kekurangan hormon insulin**, yang berfungsi memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel untuk dimetabolisasi (dibakar) dan dimanfaatkan sebagai sumber energi. Akibatnya glukosa bertumpuk di dalam darah (*hiperglikemia*) dan akhirnya diekskresi lewat urin tanpa digunakan (*glycosuria*). Oleh karena itu produksi urin sangat meningkat dan penderita sering berkemih, merasa amat haus, berat badan menurun dan merasa lelah. Penyebab lain adalah menurunnya kepekaan reseptor sel bagi insulin (**resistensi insulin**) yang diakibatkan oleh makan terlalu banyak dan kegemukan (*overweight*). Rata-rata 1,5-2% dari seluruh penduduk dunia menderita diabe-

tes yang bersifat menurun (*familial*). Di Indonesia penderita diabetes diperkirakan 3 juta orang atau 1,5% dari 200 juta penduduk, sedangkan di Eropa mencapai angka 3-5%! Pada lima tahun terakhir jumlah ini telah meningkat secara eksplosif, yang disebabkan oleh meningkatnya *overweight* dan obesitas terutama di dunia Barat. Diperkirakan bahwa di tahun 2030 jumlah penderita diabetes akan meningkat sampai 366 juta jiwa, berarti ± 2 kali dari sekarang.²⁷

Insulin

Pankreas adalah suatu organ lonjong dari kira-kira 15 cm, yang terletak di belakang lambung dan sebagian di belakang hati. Organ ini terdiri dari 98% sel-sel dengan *sekresi eksterm*, yang memproduksi *enzim-enzim cerna* yang disalurkan ke duodenum (lihat Seksi III, Obat Saluran Cerna). Sisanya terdiri dari kelompok sel (**pulau Langerhans**) dengan *sekresi intern*, yaitu hormon-hormon endokrin yang disalurkan langsung ke aliran darah. Dalam pankreas terdapat empat jenis sel endokrin, yakni:

- a. *sel-alfa*, yang memproduksi hormon **glukagon**;
- b. *sel-beta* dengan banyak *granula* berdekatan membran selnya, dalam mana terdapat **insulin** (Lat. *insula*= pulau). Setiap hari disekresi ± 2 mg (= 50 UI) insulin, yang dengan aliran darah diangkut ke hati. Kira-kira 50% dari hormon ini dirombak di sini dan sisanya diuraikan dalam ginjal
- c. *sel-D* memproduksi *somatostatin* (antagonis somatotropin, lihat Bab 42, Hormon hipofisis)
- d. *sel-PP* memproduksi **PP** (*pancreatic polypeptide*), yang mungkin berperan pada

penghambatan sekresi endokrin dan empedu

* **Gluconeogenesis** (*pembentukan baru glukosa*). Hati merupakan organ utama yang menstabilkan keseimbangan **glukosa** (*homeostasis*) antara absorpsi dan penimbunannya sebagai **glikogen** (pati hewan). Glikogen ini sesudah makan dilepaskan ke dalam sirkulasi untuk menyesuaikan kecepatan pembakaran glukosa oleh jaringan perifer. Hati juga mampu mensintesis glukosa dari molekul-molekul beratom-3C yang berasal dari perombakan lemak dan protein (*proses gluconeogenesis*; Lat. *neo* = baru, *genesis* = terbentuk, jadi, tumbuh). Setiap hari «dibakar» ± 200 g glukosa, yang $\pm 25\%$ berasal dari gluconeogenesis.

* **Metabolisme glukosa**. Setelah karbohidrat dari makanan didegradasi dalam usus, glukosa lalu diserap ke dalam darah dan diangkut ke sel-sel tubuh. Untuk penyerapannya ke dalam sel-sel ini *dibutuhkan insulin*, yang dapat di-ibaratkan sebagai «*unci untuk pintu sel*». Sesudah masuk ke dalam sel, glukosa segera diubah di **mitochondria** ('pabrik energi') menjadi energi atau ditimbun sebagai glikogen. Cadangan ini digunakan bila tubuh kekurangan energi karena misalnya berpuasa beberapa waktu.

Setiap kali kita makan hidratarang (gula), maka kadar glukosa darah akan naik. Sebagai reaksi pankreas memproduksi dan melepaskan insulin untuk memungkinkan absorpsi glukosa oleh sel, sehingga kadar glukosa darah turun lagi dan pankreas menurunkan produksi insulinnya. Dengan demikian kadar glukosa dapat bervariasi antara *batas-batas normal* dari 4-8 mmol/liter (1 mmol/l = 180 mg glukosa/l darah).

* **Penggunaan glukosa**. Yang paling banyak menggunakan glukosa adalah *saraf* dan *otak*, pemasukannya mutlak (*obligat*) dan tidak tergantung dari insulin. Di dalam sel, glukosa dioksidasi menjadi karbondioksida dan air dengan menghasilkan energi.



Jaringan *otot* dan *lemak* menyerap glukosa hanya bila diperlukan, karena kebutuhan energi dapat pula dicapai melalui oksidasi asam lemak. Glukosa yang diserap di otot ditimbun sebagai **glikogen** atau dirombak menjadi **asam laktat**, yang dengan darah diangkut ke hati dan menjadi bahan pangkal untuk gluconeogenesis. Jaringan lemak menggunakan glukosa sebagai sumber energi dan sebagai substrat untuk sintesis **trigliserida**. Zat-zat ini mengalami *lipolysis* dengan menghasilkan **asam lemak** dan **gliserol**, yang juga merupakan bahan pangkal untuk gluconeogenesis.

* **Regulasi hormonal**. Bila kadar insulin rendah, produksi glukosa maksimal dan utilisasinya minimal. Pada kadar insulin tinggi terjadi kebalikannya. Molekul-molekul insulin mengikat diri pada *reseptor insulin* di membran sel dari sel tujuan (otot dan lemak). Pada reaksi ini terbentuk suatu kompleks, yang melalui impuls listrik mempercepat pelintasan membran sel dan masuknya glukosa ke dalam sel. Kompleks ini diinkorporasi di dalam sel, lalu insulin dirombak, reseptor dikembalikan ke membran yang dapat diduduki lagi oleh molekul insulin baru, dan seterusnya.

Resistensi insulin(RI)

Merupakan keadaan pada mana sel-sel menjadi kurang peka bagi insulin dengan akibat berkurangnya penyerapan glukosa dari darah. Lagi pula sel beta di pankreas distimulasi agar produksinya ditingkatkan. Akhirnya sel beta tidak mampu mempertahankan peningkatan insulin dan terlalu sedikit glukosa memasuki sel. Akibatnya kadar glukosa darah meningkat dan lambat laun terjadilah diabetes tipe-2 (DM2).

Penyebab lain adalah *berkurangnya jumlah reseptor* untuk mengikat insulin atau reseptor tidak bekerja (lagi) semestinya.

Di dalam sel, glukosa dibakar untuk menghasilkan kalori dan kelebihanannya *ditimbun terutama sebagai glikogen* dalam sel otot atau *sebagai lemak* dalam sel lemak, yang oleh karena itu sangat membesar. Bila memasukan glukosa berlangsung terus-mene-

rus akibat makan terlalu banyak, maka tumbuhnya sel-sel lemak akhirnya mengakibatkan *overweight* dan *obesitas*. Efek lainnya adalah *reseptor insulin berkurang jumlahnya* atau *menurun fungsinya* dan *pengikatan insulin dipersulit*. Jumlah glukosa yang memasuki sel berkurang, sedangkan banyak glukosa dan insulin beredar dalam darah (**hiperglikemia** dan **hiperinsulinemia**). Keadaan bahwa organ tujuan menjadi kebal bagi insulin ini disebut *tidak-kepekaan* atau **resistensi insulin (R.I.)**. Insulin yang disuntikkan menghasilkan kadar dalam darah yang rendah, maka efek biologisnya juga di bawah normal.

Resistensi insulin bisa terjadi akibat berbagai sebab, antara lain:

- *obesitas*. Orang gemuk membutuhkan lebih banyak insulin daripada orang 'normal';
- *gangguan jantung* (infark, dekompensasi);
- *obat-obatan*, misalnya kortikosteroid, diuretika tiazida (di atas 25 mg/hari) dan betablocker;
- *kekurangan krom*, yang perlu bagi berfungsi baik insulin dan metabolisme glukosa yang normal²².

Bila resistensi insulin tidak ditanggulangi dengan perubahan drastis pola hidup (penurunan asupan kalori dan peningkatan aktivitas tubuh), maka dapat dipastikan suatu waktu akan timbul penyakit gula (DM2).

Khasiat fisiologi

Insulin memiliki beberapa efek terhadap metabolisme ketiga bahan utama pangan, yaitu hidratarang, lemak dan protein. Ketiganya dapat mensuplai energi, tetapi karbohidrat adalah yang terpenting karena glukosa bisa menghasilkan energi dengan cepat. Khasiat insulin terhadap zat-zat gizi adalah sebagai berikut:

a. Efek karbohidrat. Fungsi utama insulin adalah *mengatur utilisasi glukosa* oleh sel sebagai sumber energi, antara lain dengan melancarkan pelintasannya melalui membran sel dan resorpsinya ke dalam sel-sel otot dan lemak. Selain itu

insulin *bekerja hipoglikemis*, yaitu menurunkan gula-darah dengan **menstimulasi perubahan kelebihan glukosa menjadi glikogen** di hati dan otot. Dengan demikian insulin menjaga jangan sampai gula-darah terlampau tinggi. Lagi pula insulin menghambat *gluconeogenesis* (pembentukan glukose) dalam hati dengan merintangi pelarutan glikogen.

- b. Efek lemak** yang terdiri dari *stimulasi lipogenesis* dan *menghambat lipolysis*, yaitu **menstimulasi sintesis lemak** dari glukosa dan pemasukannya ke dalam sel serta merintangi penguraian (Lat. *lipo-* = lemak, *genesis* = pembentukan, *lysis* = pemecahan, pelarutan) dan pelepasan asam lemak dari jaringan lemak.
- c. Efek protein** (efek anabol): **menstimulasi sintesis protein** dari glukosa.
- d. Stimulasi faktor pertumbuhan** dinding arteri, yang pada hiperinsulinemia kerap kali menebal, sehingga dapat mengakibatkan hipertensi.

Diagnosis diabetes

Dengan adanya gejala klinis atau komplikasi diabetes yang khas (misalnya retinopati), seperti tertera di bawah ini, diagnosis dapat dipastikan dengan penentuan *kadar glukosa darah*. Nilai *di atas 7,8 mmol/l (pada lambung kosong)* pada dua hari berlainan dianggap positif (WHO). Begitu pula "*post-load*" *di atas 11,0 mmol/l*, yaitu 2 jam setelah pembebanan glukosa 75 gram.

Kriteria baru (1997) dari ADA (*American Diabetes Association*) menurunkan nilai batas (pada perut kosong) >6,9 mmol/l. Kriteria post-load ditiadakan karena tes toleransi glukosa dalam praktik adakalanya tidak dapat dilakukan. Nilai antara 6,1-7,0 mmol/l menunjukkan *toleransi glukosa yang terganggu*. Misi dari asosiasi ini adalah untuk menghindari dan menangani diabetes dan memperbaiki kehidupan dari semua penderita diabetes. Untuk memenuhi tujuan ini ADA mendanai riset, mempublikasi hasil-hasil penemuan, memberikan informasi dan pelayanan kepada penderita dan publik.

Gejala

Penyakit diabetes mellitus ditandai **gejala 3P**, yaitu *poliuria* (banyak berkemih), *polydipsia* (banyak minum) dan *polifagia* (banyak makan), yang dapat dijelaskan sebagai berikut.

Di samping naiknya kadar gula darah, diabetes bercirikan adanya gula dalam urin (*glycosuria*) dan banyak berkemih karena glukosa yang diekskresi mengikat banyak air. Akibatnya timbul rasa sangat haus, kehilangan energi, berat badan menurun serta rasa letih. Tubuh mulai *membakar lemak* untuk memenuhi kebutuhan energinya, yang disertai pembentukan zat-zat perombakan, antara lain *aseton*, *asam hidroksibutirat* dan *diasetat*, yang membuat darah menjadi asam. Keadaan ini, yang disebut **ketoacidosis** dan terutama timbul pada tipe 1, sangat berbahaya karena dapat mengakibatkan pingsan (*coma diabeticum*). Napas penderita yang sudah menjadi sangat kurus sering kali juga berbau aseton.

Komplikasi lambat

Diabetes *sangat meningkatkan risiko akan PJP*, antara lain hipertensi dan infark jantung (*Diabetes and the heart. Lancet 1997; 350 suppl.1: 1-31*). Bila tidak atau kurang tepat diobati, lambat-laun dapat terjadi *gangguan kardiovaskuler* dan *neurovaskuler* serius yang sangat dikhawatiri. Risiko untuk komplikasi parah ini dapat dikurangi dengan mempertahankan kadar gula darah sedatar mungkin, artinya tanpa puncak-puncak tajam yang timbul setelah makan banyak (hidratarang). Komplikasi terpenting dapat berupa:

- a. **Infark jantung.** Di dinding arteri timbul benjolan-benjolan yang mengganggu sirkulasi darah dan akhirnya terjadi *atherosclerosis* yang dapat mengakibatkan **infark jantung**.
- b. **Retinopati.** Sering kali pada **retina** timbul ciri-ciri perdarahan, edema, mengelupas dan menjadi buta! Di dunia Barat, *retinopathy* merupakan penyebab teresering dari penglihatan buruk dan kebutaan.
- c. **Polineuropati.** Begitu pula kerusakan pada pembuluh kecil dan saraf dapat

timbul pada berbagai tempat, yang akhirnya mengakibatkan defek pada semua organ dan jaringan perifer. Gangguan ini sering terjadi dengan perasaan seperti ditusuk-tusuk dan hilang rasa di kaki-tangan atau benjolan sangat nyeri di kaki. Luka dan borok sukar sembuh dan tidak jarang mengakibatkan **gangren** (*mati jaringan*) dan amputasi.

- d. **Nefropati.** Selain itu dapat timbul kerusakan ginjal dengan hiperfiltrasi dan keluarnya albumin dalam kemih, yang sering kali bersifat fatal.
- e. **Lainnya: impotensi, infeksi stafilokok** pada kulit dan *keluhan claudicatio* (*penyakit etalase*) di tungkai yang berciri kejang-kejang sangat nyeri di betis setelah jalan sejumlah meter, lihat Bab 34, Vasodilator.

Jenis diabetes

Klasifikasi dari jenis-jenis diabetes adalah sangat penting untuk a.l. penentuan pengobatan dan prognosisnya. Untuk klasifikasi tepat dari jenis diabetes yang paling sering terjadi pada pasien-pasien dengan hiperglikemia, dapat digunakan sebagai pedoman BMI dan riwayat keluarga. Untuk tujuan ini dapat digunakan sejenis flow chart sederhana untuk diagnostik, klasifikasi dan terapi.²⁹

Dewasa ini diabetes dapat dibagi dalam 3 tipe, yaitu *tipe-1*, *tipe-2* dan tipe hamil.

a. Tipe-1, jenis remaja (*juvenile, DM1*)

Pada tipe ini terdapat destruksi dari sel-beta pankreas, sehingga tidak memproduksi insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak bisa menyerap glukosa dari darah. Karena itu kadar glukosa darah meningkat di atas 10 mmol/l, yaitu *nilai ambang ginjal*, sehingga glukosa berlebihan dikeluarkan lewat urin bersama banyak air (*glycosuria*). Di bawah kadar tersebut, glukosa ditahan oleh tubuli ginjal.

* *Prevalensi.* Tipe-I diderita orang-orang di bawah usia 30 tahun dan paling sering, tetapi tidak selalu, dimulai pada usia 10-13 tahun. Insidensinya di negara Barat telah berlipatganda dalam 20-30 tahun terakhir. Karena penderita senantiasa membutuhkan

insulin, maka tipe I dahulu juga disebut IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*).

* *Penyebabnya* belum begitu jelas, tetapi terdapat indikasi kuat bahwa jenis ini disebabkan oleh suatu infeksi virus yang menimbulkan **reaksi auto-imun berlebihan** untuk menanggulangi virus. Akibatnya sel-sel pertahanan tubuh tidak hanya membasmi virus, melainkan juga turut merusak atau memusnahkan sel-sel Langerhans. Dalam waktu satu tahun sesudah diagnosis, 80-90% penderita tipe I memperlihatkan **antibodies sel-beta** di dalam darahnya. Pada tipe ini faktor keturunan juga memegang peranan. Virus yang dicurigai adalah *virus Coxsackie-B*, *Epstein-Barr*, *morbilli (measles)* dan *virus parotitis ("bof")*.

* *Prevensi dan terapi*. Pengobatan satu-satunya terhadap tipe-1 adalah pemberian insulin seumur hidup. Berhubung tipe-1 merupakan **penyakit auto-imun**, maka *immunosupresiva* seperti *azatioprin* dan *siklosporin*, dapat menghambat jalannya penyakit, tetapi hanya untuk sementara. Di Jerman untuk menangani gejala neuropati digunakan obat komplementer *asam liponat* dengan sukses.

b. Tipe-2, jenis dewasa (*maturity onset, DM2*)

Biasanya timbul di atas 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk (*overweight*, dengan BMI > 27; lihat Bab 31, Adrenergika) dan pada usia lanjut. Bagi mereka yang hidupnya makmur, makan terlampau banyak dan kurang gerak badan lebih besar lagi risikonya.

* *Prevalensi*. Menurut perkiraan 5-10% dari orang di atas usia 60 tahun mengidap DM2. Sangat meresahkan bahwa dewasa ini orang semakin muda diserang penyakit ini. Penyebab utama dari meningkatnya insidensi adalah a.l. obesitas/kegemukkan.

Pada orang Afrika terdapat 2 kali lebih banyak pasien diabetes tipe-2 daripada orang Eropa; pada orang Asia Selatan bahkan rata-rata 4-5 kali lebih banyak. Orang Hindu di Eropa ternyata sangat rentan untuk diabetes berhubung pola genetiknya, ±30% dari kelompok populasi ini mengidap penyakit gula.

Mulainya DM2 sangat berangsur-angsur dengan keluhan ringan yang sering kali tidak dikenali. Tipe-2 bersifat menyestatkan ("treacherous"), karena dalam kebanyakan hal baru menjadi manifest dengan timbulnya gejala stadium lanjut. Bahkan bila sudah terjadi komplikasi, misalnya infark jantung atau gangguan penglihatan.

* *Penyebabnya*. Hiperglikemia pada diabetes mellitus type-2 singkatnya disebabkan oleh kombinasi dua faktor. Faktor pertama adalah berkurangnya kepekaan reseptor di jaringan hati, otot dan lemak bagi insulin yang disebut insulin-resistensi, sehingga dibutuhkan lebih banyak insulin untuk mencapai tujuan yang sama. Peristiwa insulin-resistensi ini berkaitan dengan berat badan berlebihan (BM > 27 kg/m²).

Berat badan berlebihan memicu timbulnya hiperlipidemia, terutama hipertriglisidemia dan kadar HDL-kolesterol rendah, serta hipertensi. Kombinasi dari hiperglikemia, hiperlipidemia dan hipertensi yang disebut *sindrom metabolik*, *sindrom X* atau *sindrom resistensi insulin*, cenderung meningkatkan risiko penyakit jantung dan pembuluh.

Faktor kedua adalah penurunan progresif dari produksi hormon insulin di sel-sel beta dari kepulauan Langerhans sehingga tidak mencukupi kebutuhan. Akibatnya adalah hiperglikemia.

Akibat proses menua, banyak penderita jenis ini mengalami penyusutan sel-sel-beta yang progresif serta penumpukan **amiloid di sekitarnya**. Pada 2006 telah ditemukan enzim yang bertanggungjawab untuk perombakan amiloid dan insulin. Sel-sel-beta yang tersisa pada umumnya masih aktif, tetapi *sekresi insulinnya semakin berkurang*.

* Tipe-2 pada hakekatnya tidak tergantung dari insulin, maka dahulu juga disebut NIDDM (= *non-insulin-dependent*) dan lazimnya dapat diobati dengan **antidiabetika oral**. Akan tetapi sejak 1997 semakin banyak penderita tipe-2 diterapi dengan insulin sehingga menurunkan risiko komplikasi lambat. Oleh karena itu perbedaan kedua nama tersebut tidak ada artinya lagi dan sudah ditinggalkan (Ph Wkbl 1998; 133: 32-5).

Antidiabetika oral pada umumnya tidak menimbulkan kecenderungan *acidosis*. Antara 70-80% dari semua penderita diabetes termasuk jenis ini, pada mana *faktor keturunan* memegang peranan besar. Bila salah satu orang tua menderita kencing manis, maka kemungkinan diturunkan penyakit ini ke anak-anaknya adalah 1:20.

Diagnosis dini. Tipe-2 umumnya baru didiagnosis pada stadium terlambat (lihat di atas), padahal diagnosis dini adalah penting sekali untuk menghindari komplikasi lambat. Maka bila terdapat *gejala* seperti haus hebat dengan sering berkemih dan turunnya berat badan serta rasa letih, maka sebaiknya segera mengkonsultasi dokter untuk diperiksa terhadap penyakit gula. Karena lebih dari separuh penderita diabetes juga mengidap **hipertensi**, maka sebaiknya tekanan darah dimonitor secara teratur.

c. Diabetes kehamilan (GDM) timbul pada trimester kedua dari kehamilan dan umumnya hilang setelah persalinan. Wanita dengan diabetes kehamilan cenderung mendapatkan diabetes tipe-2 pada usia lanjut.

Pada wanita hamil dengan penyakit gula, regulasi glukosa yang ketat adalah penting sekali untuk menurunkan risiko akan keguguran spontan, cacat dan kelebihan berat badan bayi atau kematian perinatal. Karena antidiabetika oral tidak dapat digunakan pengobatan harus dialihkan ke insulin.

Diabetes insipidus (DI)

Jenis diabetes ini berlainan sekali etiologinya dari pada DM, karena ditimbulkan oleh kekurangan sekresi **vasopressin (ADH)**, yaitu *Antidiuretic Hormone* oleh kelenjar hipofisis, lihat Bab 4. Penyebab defisiensi hormon itu agak sering timbul akibat suatu tumor di hipofisis atau hipotalamus, dapat juga akibat defek pada reseptor-reseptor ADH. Pada 45% dari kasus penyebabnya tidak diketahui. Gejalanya berupa *poliuri* (banyak sekali berkemih dengan akibat dehidrasi dan *polydipsi*, yaitu sangat haus. Terapi suplesi dapat dilakukan dengan hormon sintetik **desmopresin (Minrin)**.

Glukagon

Hormon peptida ini dapat dianggap sebagai antagonis dari insulin karena *berefek meningkatkan kadar gula darah*. Bila kadar glukosa rendah (*hipoglikemia*), *sel-sel-alfa* melepaskan glukagon dan menstimulasi perubahan glikogen → glukosa, sehingga kadar gula dinormalkan kembali. Selain itu lipolysis diperkuat yang dapat menimbulkan *ketosis*. Selanjutnya glukagon *berdaya inotrop positif*, yakni memperkuat kontraksi otot jantung dan menstimulasi penerusan impulsnya.

Dalam terapi peptida ini dengan BM 3000 digunakan parenteral pada keadaan *hipoglikemia yang parah*, khususnya bila tidak tersedia gula dan pada pasien yang pingsan. Dosis tinggi dapat menyebabkan mual dan muntah.

Penanganan diabetes

Tindakan umum

- a. **Diet**. Pokok pangkal penanganan diabetes adalah makan dengan bijaksana. *Semua pasien* selalu harus mengawali **diet dengan pembatasan kalori**, terlebih-lebih pada pasien dengan *overweight* (tipe-2). Makanan perlu dipilih secara saksama dengan memperhatikan *pembatasan lemak total, lemak trans dan lemak jenuh* untuk mencapai normalisasi kadar glukosa dan lipida darah. Lihat di bawah *Diet dan frekuensi makan*. Angka-angka di Tabel 47-1. hanya merupakan pedoman (bagi orang Barat).
- b. **Gerak badan**. Bila terdapat resistensi insulin, gerak badan secara teratur (jalan kaki atau bersepeda, olahraga) dapat menguranginya. Hasilnya insulin dapat dipergunakan lebih efisien oleh sel tubuh dan dosisnya pada umumnya dapat diturunkan.
- c. **Berhenti merokok** karena nikotin dapat memengaruhi secara buruk penyerapan glukosa oleh sel. Lagi pula merokok menghasilkan banyak radikal bebas, lihat dibawah d) dan juga Bab 35, Antihipertensiva.

| Usia | Aktivitas fisik | Pria | Wanita |
|-------------|-----------------|-----------|-----------|
| 20-35 tahun | ringan + | 2300 kcal | 1800 kcal |
| | sedang * | 2900 | 2200 |
| 35-55 | ringan | 2100 | 1700 |
| | sedang | 2700 | 2100 |
| 55-75 | ringan | 2000 | 1650 |
| | sedang | 2500 | 2000 |
| di atas 75 | ringan | 1800 | 1550 |
| | sedang | 2200 | 1900 |

Tabel 47-1: Kebutuhan energi berdasarkan usia, jenis kelamin dan aktivitas fisik.

* *stres oksidatif*. Banyak indikasi menunjukkan bahwa pada penderita diabetes, metabolisme glukosa yang terganggu menimbulkan *kelebihan radikal bebas*, yang mengganggu peranan penting pada terjadinya komplikasi lambat. *Stres oksidatif* ini dapat menimbulkan gangguan kronis pada mata, ginjal, pembuluh dan sistem saraf. Untuk prevensi dan pengobatan kerusakan oksidatif ini, terutama di kalangan ortomolekuler dianjurkan penggunaan **antioksidansia**, misalnya *asam liponat*, *vitamin E* dan *vitamin C*. Tetapi pendapat ini belum dapat diterima oleh kedokteran regular karena secara ilmiah belum dibuktikan dengan meyakinkan. Lihat di atas dan juga Bab 53, Vitamin, boks Antioksidansia.

Asam liponat sejak awal abad-ke 21 sudah digunakan di Jerman untuk menangani keluhan neuropati, seperti nyeri dan kesemutan (*paraesthesia*).

Pengobatan

a. Pasien tipe-1 dengan usia di bawah 40 tahun selalu perlu diobati dengan **insulin**, karena sel betanya tidak aktif lagi (0,6-0,9 UI/kg/hari) dan tidak dianjurkan minum antidiabetika oral. Banyaknya insulin yang dibutuhkan pertama-tama dipengaruhi oleh susunan makanan, tetapi juga faktor lain memegang peranan, misalnya stres, penyakit infeksi, haid dan kehamilan. Dalam semua keadaan ini **kebutuhan insulin meningkat**, mungkin karena ambang ginjal bagi glukosa menurun. Sebaliknya diketahui pula bahwa aktivitas tubuh yang teratur **menurunkan**

kebutuhan insulin, antara lain karena kepekaan tubuh bagi insulin meningkat. Olahragawan selama latihan memerlukan lebih sedikit insulin dibandingkan dengan pada waktu istirahat. Lagi pula olahraga teratur memperbaiki regulasi diabetes dan fungsi jantung.

Pengobatan komplementer*. Pada hewan yang sering kali mengidap diabetes telah dipastikan bahwa **vitamin B₃ (niasinamida) berkhasiat *menghambat sistem imun* dan memperlambat terjadinya diabetes. Vitamin B₃ *melindungi sel beta* terhadap kerusakan oleh sistem imun sendiri dan *membantu pemulihan sel beta yang rusak*. Anak-anak di A.S dengan antibodis terhadap sel betanya sendiri (artinya berisiko tinggi mendapatkan tipe-remaja) yang diberikan vitamin B₃, ternyata hanya 50% yang betul-betul mengidap diabetes tipe-1. Akan tetapi penelitian besar-besaran dalam 23 negara untuk menegaskan efek baik vitamin B₃ (*European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial, ENDIT*) tidak dapat mengkonfirmasi. Begitu pula penelitian lain dengan antioksidansia, yaitu *HOPE study* dengan **vitamin E** dan *Heart Protection Study* dengan cocktail dari **vitamin A, C, dan E** juga tidak memperbaiki morbiditas dan mortalitas. Di samping ini minyak ikan (EPA, DHA) telah dilaporkan manfaatnya untuk menstabilisasi jalannya penyakit diabetes.

b. Pasien tipe-2. Penanganan pertama adalah menurunkan berat badan (bila berlebihan) dan perubahan pola hidup (lebih banyak bergerak) dan menghentikan kebiasaan merokok yang dapat menurunkan gangguan jantung dan pembuluh dengan 50%. Bila tindakan umum (diet, gerak badan dan penurunan berat badan) tidak atau kurang efektif untuk menormalisasi kadar glukosa darah, perlu diberi tambahan pengobatan monoterapi oral (metformin). Bila hasilnya kurang efektif, sering kali diberikan terapi kombinasi (SU derivat kerja singkat tolbutamida atau gliklazida 80 mg) (sebaiknya tidak lebih dari dua jenis yang memiliki daya kerja aditif) dan apabila masih

belum mencapai tujuan dapat diberikan pengobatan parenteral dengan injeksi insulin (sekali malam hari NPH-insulin).

* **Tujuan jangka pendek.** Secara primer terapi diabetes ditujukan pada pencegahan efek jangka pendek seperti haus, banyak berkemih, rasa lelah dan khususnya keto-acidosis. Tujuan pengobatan adalah mencapai nilai glukosa darah di bawah 6,7 mmol/l (pada lambung kosong). Pada manula nilainya boleh lebih tinggi, sampai 8 mmol/l. Dengan sulfonilurea dan biguanida dapat dicapai penurunan rata-rata 3 mmol/l pada 60-70% dari penderita.

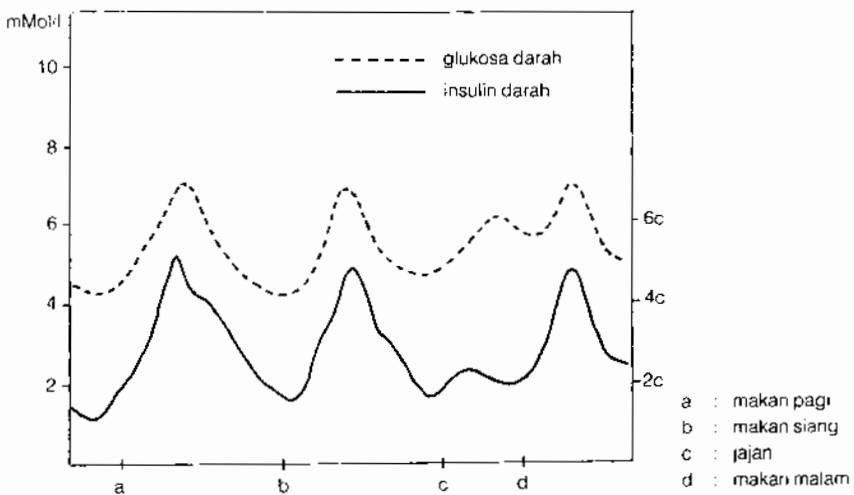
Tujuan jangka panjang. Yang lebih penting adalah *prevensi komplikasi lambat* seperti retinopati dan neuropati perifer (borok kaki), juga nefropati dan gangguan jantung/pembuluh. Untuk mencapai tujuan ini sangatlah penting untuk mengusahakan *regulasi gula darah yang optimal*. Sepanjang hari kadar gula darah - yang pada penderita diabetes sangat berfluktuasi - hendaknya dikendalikan di antara *batas normal*(= antara 4-7 mmol/l). Dengan maksud ini sekarang terdapat kecenderungan untuk memberikan insulin kepada penderita tipe-2 pada fase lebih dini. Lagipula karena injeksi insulin

sudah sangat dipermudah dengan adanya pena-insulin (*penfill*).

* **Regulasi optimal** berarti bahwa pemasukan hidrat arang dan profil insulin-darah (fluktuasi, turun-naiknya kadar) harus saling diselaraskan dengan baik. Demikian pula pola kadar gula sebanyak mungkin supaya *mendekati fluktuasi gula-darah normal* (pada orang sehat). Selama makan kadar insulin naik dengan pesat, lalu turun lagi ke nilai semula dalam waktu 2 jam. Oleh karena itu fluktuasi dari kadar-glukosa berkisar antara 4-7 mmol/l. Lihat grafik 47-1.

Pada umumnya regulasi yang lebih baik bisa dicapai dengan injeksi penfill *4 kali sehari* dibanding 2 kali sehari. Untuk memonitor kadar glukosa dengan baik, pasien perlu mengontrol gula darahnya 4 kali sehari. Banyak studi telah membuktikan bahwa dengan regulasi yang tepat, komplikasi lambat dapat diundur dengan nyata. Misalnya setelah enam tahun risiko akan nefropathy, retinopathy dan neuropathy ternyata berkurang dengan masing-masing 35%, 50%, dan 60%!

* **Pemeriksaan gula-darah** dapat dilakukan oleh penderita sendiri dengan *teststrip* yang memerlukan hanya satu tetes darah. Kadar



Gambar 47-1: Turun-naiknya kadar glukosa dan insulin darah sepanjang hari pada orang sehat

gula darah dapat diketahui dengan membandingkan warna yang timbul dengan standar. *Pengontrolan ini perlu dilakukan minimal 4 kali sehari.*

Diet dan frekuensi makan

Diet untuk pasien diabetes pada hakikatnya tidak berbeda dari diet yang dianggap ideal bagi orang sehat. *Pembatasan kalori* juga perlu dilakukan, lihat tabel kebutuhan energi berdasarkan jenis kelamin, usia dan aktivitas fisik dalam Bab 54, Dasar-dasar Diet Sehat. Pada *pasien gemuk (BMI > 27) perlu diawali dengan diet menurunkan asupan kalori menjadi 1000-1600 kkal/hari, tergantung dari berat badan.*

* **Susunan diet** yang dianjurkan hendaknya terdiri dari 4 komponen, yakni:

a. hidratarang: 50-55 En% (= % dari energi total), hendaknya sebagai **polisakarida**, yaitu karbohidrat yang tidak dimurnikan (*refined*) seperti pati gandum (roti, bakmi, makaroni), nasi, kentang, ubi tales, singkong dan jagung. Dari jumlah kalori ini, 5-10 En% diperbolehkan sebagai **mono-/disakarida**, yakni glukosa, fruktosa, laktosa dan gula pasir/jawa (jem atau buah masak). Tetapi hendaknya hanya bersamaan dengan bahan gizi lainnya dan tidak sendiri seperti sirup, Cola, perasan buah/jus. Misalnya puncak glukosa darah setelah makan sebuah *jeruk* (berisi serat) adalah lebih mendatar daripada setelah makan sejumlah hidratarang yang setaraf dengan *perasan jeruk* (tanpa ampas/serat).

b. protein: 10-15 En%. Misalnya pria berusia 55 tahun yang banyak bekerja duduk dengan aktivitas fisik ringan hanya membutuhkan ± 1700 kkal sehari. Orang demikian memerlukan 200-300 kkal zat putih telur. Protein ini diperoleh terutama dari *daging dan telur*, tetapi juga dari *sumber nabati*: khususnya jenis kacang (*beans*) dan jagung, juga banyak dalam daun ketela, sedikit di jenis gandum, kentang dan ketela.

c. lemak/minyak: 25-30 En%, yaitu dalam contoh di atas 500-600 kkal sehari. Hendaknya

terbagi untuk 1/3 sebagai asam lemak *poly-unsaturated* (PUFA), 1/3 *mono-unsaturated* dan 1/3 *saturated* (*fatty acids*).

d. serat gizi: 40-46 g sehari yang diperoleh dari 200-400 g sayur-mayur atau buah-buahan, juga berbagai kacang (tanah, jogo, kedele, polong, dan lain-lain), jagung dan beras tumbuk/merah yang mengandung cukup serat gizi. Idealnya setiap pangan hendaknya berisi serat gizi, karena berkhasiat mengikat hidratarang (dan lemak) yang kemudian dilepaskan secara berangsur. Dengan demikian kadar glukosa darah tidak melonjak-lonjak dan juga melepaskan insulin oleh pankreas berlangsung lebih teratur. Lihat Tabel 47-2 dan selanjutnya Bab 54, Dasar-dasar Diet Sehat.

* **Frekuensi makan.** Di samping susunan diet yang hendaknya sekonstan mungkin, penting pula membagi secara merata pemasukan kalori sepanjang hari. Hal ini perlu untuk *menghindari terlalu meningkatnya kadar gula darah*, yang merupakan rangsangan bagi pankreas untuk mensekresi insulin. Seperti telah dibahas di atas, pada tipe-2 sekresi insulin berlebihan tidak diinginkan berhubung pada umumnya sudah terdapat terlalu banyak insulin (tak aktif) dalam darah karena reseptor tidak diduduki secara optimal.

Pembagian kalori merata dapat dicapai dengan makan lebih sering daripada 3 kali sehari, yaitu 5-6 kali, tetapi setiap kalinya dengan porsi yang lebih kecil dan pada waktu yang tetap. Di samping itu setiap porsi sebaiknya selalu mengandung keempat bahan gizi tersebut di atas dengan susunan yang lebih kurang konstan. Yang terutama penting adalah pembagian merata dari hidratarang sepanjang hari. Hal ini perlu ditaati pula oleh **pasien tipe-1** agar mencapai keseimbangan yang sebaik mungkin antara makanan dan pemberian insulin.

Terapi dari komplikasi

a. Hipoglikemia ("hipo") adalah komplikasi yang paling lazim terjadi pada terapi dengan insulin, karena kadar gula darah turun terlalu

Tabel 47-2: Beberapa bahan makanan dengan isi dan kalorinya
(Kutipan Tabel Bahan Makanan dari Dewan Gizi Belanda)

| bahan makanan per 100 gr (belum dimasak) | kcal | KH | protein | lemak | serat | bahan makanan per 100 gr (belum dimasak) | kcal | KH | pro-tein | lemak | serat |
|--|------|----|---------|-------|-------|--|------|-----|----------|-------|---------|
| Gandum | | | | | | Buah-buahan (tanpa kulit) | | | | | |
| beras pabrik | 345 | 78 | 7 | 0.5 | 0.8 | pisang | 90 | 22 | 1 | — | 3.4 |
| beras tumbuk | 338 | 72 | 8 | 2 | 2.4 | mangga | 64 | 15 | 1 | — | 1.4* |
| roti putih | 239 | 46 | 8 | 2.5 | 2.7 | pepaya, apel | 44 | 10 | 1 | — | 1.2-2 |
| roti whole corn | 206 | 40 | 7 | 2 | 8.5 | anggur | 66 | 16 | 0.5 | — | 0.3-0.9 |
| roti rogge (rye) | 197 | 40 | 7 | 1 | 8* | jeruk, peer, pruum | 42 | 10 | 0.5 | — | 2-2.3 |
| makaroni/spageti | 346 | 71 | 12 | 1.5 | 3* | nanas | 50 | 12 | 0.5 | — | 1.2 |
| havermout | 362 | 62 | 13 | 7 | 7 | | | | | | |
| kentang | 84 | 19 | 2 | — | 2.1 | Daging & Telur | | | | | |
| kentang chips | 545 | 48 | 5 | 37 | | telur ayam | 151 | — | 13 | 11 | |
| kentang padat | 312 | 48 | 4 | 16 | | telur bebek | 178 | — | 14 | 13 | |
| dedak | 296 | 51 | 14 | 4 | 30* | d. sapi berlemak | 279 | — | 20 | 13 | |
| | | | | | | d. sapi tanpa lemak | 115 | — | 22 | 3 | |
| Sayur-mayur | | | | | | d. babi berlemak | 371 | — | 14 | 35 | |
| andijvie | 8 | 1 | 1 | — | 2.2 | d. babi tanpa lemak | 161 | — | 20 | 9 | |
| bayem | 53 | 7 | 4 | 1 | 6.3 | d. ayam | 170 | — | 20 | 10 | |
| kol putih | 24 | 4 | 2 | — | 2.7 | ikan berlemak | 208 | — | 16 | 16 | |
| blumkol | 25 | 3 | 2 | 0.5 | 2 | ikan tanpa lemak | 76 | — | 18 | 0.5 | |
| ketimun | 6 | 1 | 0.5 | — | 0.4 | ikan asin | 338 | — | 80 | 2 | |
| tomat | 16 | 3 | 1 | — | 1.5 | udang | 90 | — | 18 | 2 | |
| wortel | 26 | 6 | 0.5 | — | 2.9 | | | | | | |
| tauge | 41 | 3 | 5 | 1 | 3 | Susu (hasil) | | | | | |
| | | | | | | sapi | 64 | 4.5 | 3.5 | 3.5 | |
| Kacang (sediaan) | | | | | | kambing | 68 | 4.5 | 3.5 | 4. | |
| k. hijau | 345 | 60 | 24 | 1 | | yoghurt | 61 | 4 | 3.5 | 3.5 | |
| k. kedele | 424 | 36 | 34 | 16 | | keju muda | 344 | — | 23 | 28 | |
| k. jogo/putih/polong | 266 | 43 | 20 | 1.5 | | keju tua | 365 | 1 | 25 | 29 | |
| k. tanah | 655 | 13 | 27 | 55 | | | | | | | |
| k. biji monyet | 599 | 25 | 19 | 47 | | | | | | | |
| tahu | 76 | 2 | 8 | 4 | | | | | | | |
| tempe | 179 | 12 | 17 | 7 | | | | | | | |

drastis. Hal ini lebih jarang terjadi dengan antidiabetika oral. Keadaan berbahaya ini dapat disebabkan oleh *overdose obat*, kurang atau tidak makan sesudah injeksi, atau karena absorpsi insulin yang lebih lancar berhubungan lokasi injeksi berlainan ataupun karena kerja fisik berat atau olah-raga. Lokasi injeksi juga menentukan kecepatan resorpsi, misalnya penyuntikan di perut dan lengan bagian atas masing-masing 2 dan 2,5 kali lebih cepat daripada injeksi di paha.

* *Gejala*. Bila kadar glukosa menurun di bawah $\pm 3,3$ mmol/l timbul gejala 'otonom'

akibat stimulasi dari susunan saraf adrenerg. Antara lain berkeringat, gemetar, muka pucat dan jantung berdebar-debar, rasa lapar dan kesemutan sekitar mulut dan lidah. Bila kadar gula turun lebih lanjut di bawah 2,8 mmol/l akan timbul gejala khas akibat kekurangan glukosa di otak. Yang terpenting adalah *gangguan konsentrasi dan penglihatan, pusing, termangu-mangu, mengantuk*, kemudian bahkan *stupor dan koma*.

"Hipo" ringan sebaiknya diatasi dengan segera memberikan gula, perasan jeruk, sirop kental atau makanan apapun. "Hipo" hebat dengan berkurangnya kesadaran atau

pingsan adalah sangat berbahaya, karena bisa mengakibatkan kerusakan otak. Oleh karena itu harus segera diobati dengan injeksi i.v. larutan glukosa 40-50% atau s.k./i.m. *glukagon* 1 mg; penderita akan pulih kesadarannya sesudah 10-15 menit.

Berhubung dengan bahaya ini, penderita diabetes sangat dianjurkan selalu membawa bebrapa gumpal gula untuk keadaan darurat.

b. Resistensi insulin adalah komplikasi lain, yang umumnya diakibatkan oleh kegemukan, lihat di atas. Senyawa tiazolidindion, asam liponat dan krom digunakan untuk mengatasi komplikasi ini

B. ANTIDIABETIKA ORAL

Pada tahun 1954 *karbutamida* diperkenalkan sebagai obat diabetes oral pertama dari *kelompok sulfonilurea* yang struktur dan efek sampingnya mirip sulfonamida. Beberapa tahun kemudian, disintesis derivatnya, yaitu *tolbutamida* dan *klorpropamida* tanpa efek sulfa, yang selanjutnya disusul oleh banyak turunan lain dengan daya kerja lebih kuat. Sementara itu sekitar tahun 1959 ditemukan senyawa lain dengan efek antidiabetes, yaitu *kelompok biguanida*, a.l. metformin. Pada tahun 1990 dipasarkan *penghambat alfa-glukosidase* (*akarbose*, *miglitol*) yang cara kerjanya sangat berlainan dengan kedua kelompok sebelumnya. Akhirnya pada pertengahan tahun 90-an disalurkan *senyawa tiazolidindion* dengan khasiat peningkatan sensitivitas insulin, khususnya uptake glukosa perifer.

Antidiabetika oral dapat dibagi dalam enam kelompok besar, sebagai berikut

1. Sulfonilurea: a.l. *tolbutamida*, *klorpropamida*, *glibenklamida*, *gliklazida*, *glipizida*, *glikidon* dan *glimepirida*.

Kedua obat pertama termasuk *obat generasi ke-1* sedangkan yang lainnya disebut *obat generasi ke-2* dengan daya kerja 10-100x lebih kuat atas dasar berat badan.

Sulfonilurea menstimulasi sel-sel beta dari pulau Langerhans, sehingga sekresi insulin

ditingkatkan. Di samping itu, kepekaan sel-sel beta bagi kadar glukosa darah ditingkatkan melalui efeknya terhadap protein transpor glukosa. Obat ini hanya efektif pada penderita tipe-2 yang tidak begitu berat, yang sel-sel betanya masih bekerja cukup baik. Ada indikasi bahwa obat-obat ini juga memperbaiki kepekaan organ tujuan terhadap insulin dan menurunkan absorpsi insulin oleh hati.

Penderita biasanya mengalami resistensi insulin, sehingga sulfonilurea kurang efektif.

Resorpsi dari usus umumnya lancar dan lengkap, sebagian besar terikat pada protein antara 90-99%. Plasma- $t_{1/2}$ berkisar antara 4-5 jam (*tolbutamida*, *glipizida*), 6-7 jam (*glibenklamida*) sampai 10 jam (*gliklazida*) atau lebih dari 30 jam (*klorpropamida*).

Efek samping yang terpenting adalah *hipoglikemia* yang dapat terjadi secara terselubung dan adakalanya tanpa gejala khas (terutama pada lansia), khususnya pada derivat kuat seperti *glibenklamida*. Agak jarang terjadi gangguan lambung-usus (mual, muntah, diare), sakit kepala, pusing, rasa tidak nyaman di mulut, juga gangguan kulit alergis (*exanthema*, fotosensitasi). Nafsu makan diperbesar dan berat badan bisa naik, terutama pada mereka yang tidak mentaati diet. **Toleransi** pun dapat timbul pada 5-10% pasien sesudah beberapa tahun, mungkin karena sel-sel beta hilang kepekaannya terhadap insulin. Dengan **alkohol** terjadi **efek disulfiram** (*efek Antabuse*), khususnya pada *klorpropamida*.

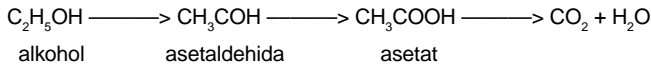
2. Kalium channel blocker : *repaglinida*, *nateglinida*

Senyawa ini sama mekanisme kerjanya dengan sulfonilurea, hanya pengikatan terjadi di tempat lain dan efeknya lebih singkat.

3. Biguanida

Berbeda dengan sulfonilurea, obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Zat ini juga **menekan nafsu makan** (*efek anoreksan*) sehingga berat badan tidak meningkat, maka layak diberikan pada penderita yang kegemukan. Mekanisme kerjanya hingga kini

* *Efek Antabuse* bercirikan penghambatan perombakan enzimatik dari alkohol pada tingkat asetaldehida, sehingga zat toksik ini menumpuk dalam darah. Antabuse digunakan sebagai **obat anti-minimum alkohol** untuk membantu pecandu yang ingin menghentikannya. Bila pecandu yang menjalani kur Antabuse minum alkohol lagi, ia akan mengalami penumpukan aldehida dengan gejala-gejala yang sangat tidak nyaman, yaitu jantung berdebar-debar, nyeri kepala, flushing, berkerengat dan mual. Persamaan reaksinya adalah:



belum diketahui dengan jelas. Di samping menghambat produksi glukosa di hati, juga menurunkan kepekaan perifer bagi insulin. Produksi insulin tidak distimulasi sehingga tidak mengakibatkan hipoglikemia. Telah dibuktikan bahwa metformin mengurangi terjadinya komplikasi makrovaskuler melalui perbaikan profil lipida darah, yaitu peningkatan HDL, penurunan LDL dan trigliserida, juga fibrinolisis diperbaiki sedangkan berat badan tidak begitu meningkat.

Efek samping. Jarang tetapi serius adalah *acidosis asam laktat* dan *angiopati luas*, terutama pada lansia dengan gangguan ginjal. Oleh karena itu kebanyakan biguanida sejak tahun 1979 telah ditarik dari peredaran, a.l. *fenformin* dan *buformin*. Metformin pada dosis normal hanya sedikit meningkatkan kadar asam laktat dalam darah.

4. Glukosidase inhibitors: *akarbose* dan *miglitol*

Zat-zat ini bekerja atas dasar persaingan *merintang* enzim *alfa-glukosidase* di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian *polisakarida* \longrightarrow *monosakarida* dirintang. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga puncak kadar gula darah dihindari. Mekanisme kerja ini mirip dengan efek dari makanan yang kaya akan serat gizi. Tidak ada kemungkinan untuk hipoglikemia dan terutama berguna pada penderita yang gemuk, bila tindakan diet tidak menghasilkan efek. Kombinasi dengan obat-obat lain memperkuat efeknya.

5. **Tiazolidindion**¹⁹: *rosiglitazon* dan *pioglitazon*

Obat dari kelas ini (1996) dengan efek farmakologi istimewa disebut *insulin sen-*

sitizers. Berkhasiat *mengurangi resistensi insulin* dan *meningkatkan sensitivitas* jaringan perifer untuk insulin. Oleh karena itu penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat, demikian juga kapasitas penimbunannya di jaringan ini. Efeknya adalah kadar insulin, glukosa dan asam lemak bebas dalam darah menurun, begitupula gluconeogenesis dalam hati. Obat-obat ini (misalnya pioglitazon) sering kali ditambahkan pada metformin bila efek zat ini kurang memuaskan.

Senyawa tiazolidindion (TZD, seperti pioglitazon [Actos] dan rosiglitazon [Avandia] menurut beberapa penyelidikan berkaitan dengan kanker kandung kemih.

Mamtani R et al. Association between longer therapy with thiazolidinediones and risk of bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012 Sep 19; 104:1411

Berhubung dengan efek samping ini sebagian dokter enggan menggunakan TZD yang juga tidak mutlak untuk menangani diabetes.

6. Sistem Incretin

Incretin adalah hormon intestinal yang bekerja terhadap pengaturan glukosa dari pankreas. Hormon-hormon ini merangsang pengeluaran insulin pada kadar glukosa darah tinggi dan sekaligus menghambat pengeluaran glukagon dari sel-sel beta. Obat-obat untuk DB-2 yang berkaitan dengan sistem incretin dibagi dalam 2 kelompok:

1. **dipeptidylpeptidase (DPP)-blocker** atau penghambat hidrolisis incretin.

Kelompok obat ini berkhasiat meningkatkan kemampuan tubuh sendiri untuk menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi. Obat-obat ini memblokir enzim

DPP-4 sehingga hidrolisis dari hormon incretin dihindari dan kadar plasma dari peptida GLP-1 serta peptida insulinotropik GIP meningkat. Akibatnya kadar incretin meningkat sehingga pelepasan insulin meningkat, sekresi glukagon menurun dan kadar glukosa darah puasa maupun postprandial menurun: saxagliptin (*Onglyza*), alogliptin (*Nesina*), linagliptin (*Trajenta*) dan vildagliptin (*Galvus*).

Per oral digunakan pada diabetes tipe-2 dalam kombinasi dengan metformin, derivat sulfonilureum dan/atau senyawa tiazolidindion.

2. **antagonis reseptor GLP-1** (antagonis GLP-1 atau **incretinmimetica**): exenatide (*Byetta*, *Bydureon*).

Pilihan obat

Antidiabetika oral umumnya baru diberikan bila diet (selama minimal 3 bulan), gerak badan dan upaya lain untuk penurunan berat badan tidak (cukup) menurunkan kadar gula yang tinggi.

* **Pasien kurus** biasanya diberi obat *sulfonilurea* dari *generasi pertama* yang agak lemah, yaitu *tolbutamida* atau *klorpropamida*, karena risiko hipoglikemia lebih ringan. Dimulai dengan 1 dd 500 mg tolbutamida yang bila perlu dapat dilipatgandakan sesudah 4 minggu, maksimal 2 g/hari. Bila kurang memberikan hasil dapat diganti dengan suatu obat dari *generasi ke-2* yang lebih kuat, misalnya *glibenklamida*, *glikazida*, *glipizida*, dan *lain-lain*. Bila perlu dosisnya dapat dinaikkan setiap 4 minggu hingga dosis maksimal dicapai. Dapat pula ditambahkan *metformin* 1 dd 500 mg pada pasien yang berat badannya terlampaui tinggi (BMI > 27). Bila perlu dapat dinaikkan setiap 4 minggu sampai maksimal 3 dd 850 mg. Bila terapi kombinasi ini belum juga menghasilkan efek, perlu ditambahkan **insulin** atau diganti seluruhnya dengan insulin. Kombinasi sulfonilurea dengan insulin (*medium-acting*, satu injeksi sehari) semakin banyak digunakan. Begitu juga kepada pasien kurus dan kadar gula sangat tinggi dapat diberikan insulin.

***Pasien yang gemuk sekali** (BMI > 30) pada umumnya secara primer diberikan *metformin* dengan khasiat anoreksans, karena pada mereka biasanya terdapat resistensi insulin yang tinggi. Kira-kira 80% dari semua pasien tipe-2 adalah terlalu gemuk dengan kadar gula tinggi, sampai 17-22 mmol/l (= 300-400 mg/100 ml). Biguanida berkhasiat memperbaiki kerentanan sel bagi insulin.

Insulin pada umumnya baru disuntikkan, bila obat-obat oral tidak memberikan (lagi) efek yang diinginkan atau menunjukkan resistensi. Insulin yang dibutuhkan bisa lebih banyak daripada untuk penderita tipe-1 karena lebih sering mengalami resistensi. Dewasa ini dianjurkan agar insulin mulai digunakan pada fasa lebih dini, karena demikian risiko akan komplikasi lambat dapat diperkecil.

Pada keadaan khusus seperti *kehamilan*, *keto-acidosis*, *infeksi*, *pembedahan* atau *gangguan hati dan ginjal*, tidak dapat digunakan antidiabetika oral. Dalam keadaan demikian tidak perlu diberikan antidiabetika oral terlebih dahulu, tetapi segera perlu disuntik insulin.

Interaksi dengan obat lain

Insulin dan antidiabetika oral mudah sekali dipengaruhi efeknya oleh obat-obat lain yang diberikan bersamaan, dengan akibat yang tidak nyaman dan berbahaya bagi pasien. Obat-obat yang paling sering menimbulkan interaksi terbagi dalam efek yang ditimbulkannya, yaitu:

a. **Efek potensiasi**, sering kali dengan penggeseran ikatan proteinnya yang tinggi:

- **analgetika**: salisilat, fenilbutazon;
- **antibiotika**: kloramfenikol, tetrasiklin, sulfonamida, INH;
- **lain-lain**: alkohol, antikoagulansia, klofibrat, probenesid.

Semua obat ini dapat meningkatkan kadar insulin darah dan mengakibatkan **hipoglikemia**, kerap kali dengan mendadak seperti alkohol, terlebih-lebih pada waktu perut kosong.

b. **Efek memperlemah**. Sejumlah obat menghambat sekresi insulin, sehingga mening-

katkan kadar gula darah dan dengan demikian memperlemah kerja insulin dan antidiabetika oral. Yang terkenal adalah *diuretika tiazida* dan *furosemda*, *hormon-hormon kortikoida*, *tiroksin*, *estrogen* (*pil antihamil!*), *adrenalin* dan *glukagon*. *Rifampisin* dan obat antiepilepsi *fenitoin* memperkuat perombakan sulfonilurea melalui induksi enzim dan dengan demikian menurunkan kadar dalam darah dan daya kerjanya. Semua obat ini pada dasarnya dapat meningkatkan gula darah yang tidak diinginkan (**hiperglikemia**).

MONOGRAFI

Insulin

Secara kimiawi insulin terdiri dari dua rantai peptida (A dan B) dengan masing-masing 21 dan 30 asam amino, yang saling dihubungi oleh 2 jembatan disulfida (dr Sanger, 1955). Berat molekulnya 5.700. Pada tahun 1974, sintesis keseluruhannya ditemukan, tetapi membutuhkan sekitar 200 reaksi kimia yang sangat mahal, sehingga tidak layak diproduksi secara besar-besaran. Dewasa ini insulin diproduksi secara *semisintetik* dan *biosintetik*.

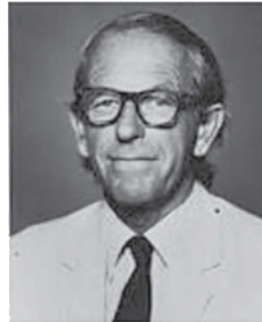
a. Cara semisintetik. Sebagai bahan pangkal digunakan **insulin babi**, yang diperoleh dari pankreasnya. Insulin babi lebih mirip hormon manusia daripada insulin sapi dan hanya berbeda 1 asam amino, yaitu *alanin* sebagai ganti *threonin* pada C30 yang terletak di ujung, lihat rumus bangun. Penukaran dengan threonin dapat dilakukan secara enzimatik dengan *transpeptidase*.

Insulin babi dapat **bekerja imunogen** dengan menginduksi pembentukan *antibodies* dan reaksi alergi. Insulin sapi bersifat lebih imunogen, karena strukturnya lebih berlainan dari insulin human, maka tidak digunakan lagi. Contoh insulin semisintetik babi adalah *Insulin Mix 30/70*, *Regular*, dan *Retard NPH*. Aktivitas insulin ini adalah 40 UI/ml.

b. Cara biosintetik melalui *rekombinan-DNA* (1982). Dengan teknik DNA-rekombinan gen untuk *pro-insulin human*, yakni suatu

rantai polipeptida dengan 84 asam amino, dimasukkan ke dalam kuman *E. coli* atau *ragi Saccharomyces cerevisiae*. Dari pro-insulin yang terbentuk kemudian dihilangkan peptida penghubung antara kedua rantai (A dan B) dan akhirnya tersisa insulin, lihat rumus bangunnya.

Insulin biosintetik identik dengan hormon pankreas faali; contohnya adalah *Insulin Mixtard Human*, *Monotard Human* dan *Insulatard Human*, yang semuanya berkadar 100 UI/ml. **Insulin human** ini sangat murni dan tidak bersifat imunogen, maka di banyak negara Barat insulin ini sudah menggantikan insulin babi dengan tuntas sejak awal tahun 1990-an.



Frederick Sanger (1918-2013)
Two time Nobel prize winner for chemistry:

1958 for his work on the structure of proteins, especially that of insulin
1980 for his work on DNA molecules ("Sanger method")

As noted in his obituary, he had described himself as "just a chap who messed about in a lab", and "academically not brilliant".

Lama kerjanya sediaan insulin tergantung dari lokasi injeksi, dosis, aktivitas fisik dan faktor individual lainnya. Misalnya pemberian intramuskuler bekerja lebih cepat dari pada subkutan dan s.k. di kulit perut lebih cepat dari pada di paha, lengan atau bokong. Juga tergantung dari *bentuk insulin* yang digunakan, yaitu insulin kerja singkat, medium atau kerja panjang.

1. Insulin kerja singkat: *Actrapid, Velosulin, Humulin Regular*. Sediaan ini terdiri dari insulin tunggal 'biasa'. Mulai kerjanya dalam 30 menit (injeksi subkutan), mencapai puncaknya 1-3 jam kemudian dan bertahan 7-8 jam. **Insulin lispro** (*Humalog*) adalah analogon sintetis dari insulin human, pada mana asam-asam amino di posisi 28 dan 29 saling ditukar. Mulai kerjanya dalam 10-20 menit dan lebih mendekati keadaan faal. Lama kerjanya lebih singkat 2-5 jam. Obat ini khusus dianjurkan untuk penderita tipe-1 yang kadar gulanya sukar diregulasi.^{16,17} **Insulin aspart** (*NovoRapid*) adalah analogon sintetis lain yang dibentuk oleh ragi.

2. Insulin long-acting. Untuk memperpanjang kerjanya telah dibuat sediaan long-acting, yang semuanya berdasarkan **memper-sulit daya larutnya** di cairan jaringan dan menghambat resorpsinya dari tempat injeksi ke dalam darah. Metode yang digunakan adalah mencampur insulin dengan *protein* atau *seng*, atau mengubah *bentuk fisiknya*.

- a. **Tambahan protein**, biasanya protamin (**in-sulin-isofan** atau **-NPH**). Karena agak sering mengakibatkan reaksi alergi kini jarang digunakan lagi. Lama kerja *Insulin isofan human* (*Insulatard, Humulin N*) adalah 14-24 jam.
- b. **Tambahan seng: zinc-insulin.** Tersedia sebagai sediaan:
 - *Humulin-Zinc* = kristal Zn-insulin, bekerja selama 28 jam
 - *Monotard Human* = Zn-insulin amorf 30% + kristal 70%, lama kerjanya 24-28 jam.
- c. **Bentuk fisik insulin:** suspensi dari bentuk kristal atau amorf (halus) memperlambat penyerapannya ke dalam sirkulasi.

3. Medium-acting. Jangka waktu efeknya dapat divariasikan dengan mencampur beberapa bentuk insulin dengan lama kerja berlainan. Misalnya, campuran insulin 'biasa' dengan seng-insulin dalam perbandingan dan bentuk kristal berbeda-beda, menghasilkan sediaan dengan efek cepat yang bertahan sedang, panjang atau sangat panjang. Mulai kerjanya sesudah $\pm 1,5$ jam,

puncaknya sesudah 4-12 jam dan bertahan 16-24 jam. Contohnya adalah:

- **Mixtard 30 HM (human)* = insulin 30% + insulin isofan 70%, bekerja 12-24 jam
- **Humulin 20* = insulin 20% + insulin isofan 80%, lama kerja 12-24 jam

Sifat-sifat insulin

Kinetik. Insulin tidak dapat digunakan per oral karena terurai oleh pepsin lambung, maka selalu diberikan sebagai *injeksi s.c. ½ jam sebelum makan*. Zat ini dirombak dengan cepat terutama di hati, ginjal dan otot. Plasma- $t_{1/2}$ hanya beberapa menit pada orang sehat, pada diabetici bisa diperpanjang sampai 13 jam, mungkin akibat pengikatan pada *antibodies*. Khasiatnya hanya singkat, lebih kurang 40 menit.

Efek samping terpenting yang dapat terjadi berupa hipoglikemia, reaksi alergi, resistensi, lipodistrofi dan gangguan penglihatan.

a. **Hipoglikemia** biasanya terjadi karena overdosis atau tidak/terlambat makan sesudah injeksi. Juga karena kerja fisik terlalu berat, atau interaksi dengan obat-obat yang diminum bersamaan. Sediaan depot lebih berbahaya, karena menimbulkan "hipo" secara berangsur-angsur yang tidak diperkirakan oleh pasien dan kebanyakan terjadi di tengah malam sewaktu tidur. "Hipo" ternyata lebih sering terjadi pada insulin human. Mungkin karena gejala adrenergik, seperti *rasa lapar, gemetar, berkeringat* dan jantung berdebar, kurang jelas dirasakan berhubung regulasi gula darahnya yang lebih baik. *Semakin baik regulasi gula darah, semakin besar risiko akan timbulnya hipoglikemia serius.*

b. **Reaksi alergi** di kulit pada tempat injeksi adakalanya terjadi dan kebanyakan ditimbulkan oleh zat-zat tambahan (protamin, seng, zat-zat pengawet, kotoran). Alergi untuk insulin jarang terjadi dan umumnya *bersifat lokal* (eksantema, gatal dan pengerasan di tempat injeksi, antara lain karena iritasi kulit, teknik injeksi kurang tepat, atau infeksi kuman). *Reaksi imunogen sistemik* jarang sekali terjadi *pada insulin babi* dan berupa antara lain urticaria, mual, muntah dan anafilaksia.

c. Lipodystrofia, yakni terganggunya pertumbuhan lemak subkutan di tempat injeksi, jarang terjadi dan bersifat ringan. Misalnya *atrofia* (penyusutan) dan *hipertrofia* (berlebihan), yang hampir selalu disebabkan oleh kurang sering mengganti lokasi injeksi.

d. Resistensi insulin terdapat bila kebutuhan insulin melebihi 200 UI/hari. Keadaan ini dapat disebabkan oleh pembentukan antibodys yang mengikat sebagian insulin. Resistensi terutama dapat timbul pada pasien dengan overweight, mungkin akibat berkurangnya reseptor insulin atau penurunan kepekaannya.

e. Gangguan akomodasi mata dapat terjadi akibat terlalu cepatnya penurunan gula darah, yang dapat menimbulkan terganggunya keseimbangan osmotik antara lensa dan cairan mata.

Catatan: IOC (Komite Olimpiak Int.) telah menyatakan insulin sebagai *zat-doping* (kelompok hormon peptida), kecuali bagi pasien diabetes (tipe-1).

Imunogenitas. Untuk menghindari reaksi alergi dan resistensi, maka telah dilakukan pemurnian insulin secara istimewa dengan hasil antara lain **sediaan MC (= monocomponent)**. Tetapi insulin ini masih mengandung spura **pro-insulin** sebagai pengotoran. Begitu pula insulin human (rekombinan) masih dapat bersifat imunogen dan kedua jenis ini mendorong pembentukan antibodys oleh limfosit, walaupun jauh lebih ringan daripada insulin babi.

Potensi insulin ditentukan dengan jalan **bio-assay** terhadap kelinci, pada mana kadar gula darah dibandingkan dengan suatu standar internasional. Kegiatannya dinyatakan dalam **Unit Internasional**, yaitu **50 UI = 2 mg**. Kekuatan sediaan *insulin babi* adalah 40 UI/ml, sedangkan *insulin human* 100 UI/ml.

Dosisnya sangat individual, begitu pula lama kerja sebenarnya yang tergantung dari diet dan pola hidup pasien (kerja fisik berat, banyak bergerak, dan sebagainya). Wanita hamil dan selama haid memerlukan dosis yang lebih tinggi dari biasanya, demikian juga penderita tiroid atau pengidap penyakit

infeksi. Selama berolahraga dosis justru perlu diturunkan.

Insulin inhalasi (aerosol). Cara penggunaan mutakhir dari insulin adalah dalam bentuk inhalasi (*Exubera*) yang telah diizinkan oleh FDA untuk terapi diabetes tipe-1 dan tipe-2. Obat ini terdiri dari human insulin rekombinan dalam bentuk serbuk. (*Inhaleerbare insuline. NTvG 2006;150:393.*)

Pemberian insulin yang lazimnya melalui injeksi subkutan, memiliki beberapa kendala penting, a.l. resorpsinya yang relatif lambat, variasi individual yang besar dan tiap kali harus mengganti lokasi injeksi serta keengganan kebanyakan penderita terhadap injeksi. Oleh karena itu sudah sejak tahun 1925 dicari alternatif pemberian insulin sebagai aerosol. Hal ini dimungkinkan karena luas permukaan resorpsi yang besar ($\pm 140 \text{ m}^2$), selaput alveoli yang tipis dan vaskularisasi yang baik, membuat paru-paru sangat optimal untuk penyerapan peptida kecil seperti insulin. Ternyata pula bahwa kecepatan mencapai saluran darah dari insulin yang diberikan melalui paru sama dengan insulin (kerja singkat) yang diberikan subkutan. Inhalasi insulin dapat diperoleh di Eropa, a.l. di negeri Belanda.²⁸

Insulin glargin (*Lantus, Abasria*) adalah analogon sintetik dari insulin human yang diproduksi melalui teknik DNA rekombinan; mulai kerjanya setelah 4-8 jam dan bertahan ± 24 jam.

Sediaan-sediaan insulin yang tersedia di Indonesia:

Actrapid HM/Penfill/Novolet (Novo Nordisk)
 Insulin glulisine: *Apidra* (Sanofi)
 Insulin lispro: *Humalog* (Eli Lilly)
 Insulin + isophane: *Humulin 30/70* (Eli Lilly)
Insulatard HM/Penfill/Novolet (Novo Nordisk)
 Insulin glargine: *Lantus* (Sanofi Aventis)
 Insulin detemir: *Levemir* (Novo Nordisk)
Mixtard 30/Mixtard 30/ Penfill/ 30 Novolet (Novo Nordisk)
 Insulin-protamin: *Novomix 30* (Novo Nordisk)
 Insulin aspatt: *Novorapid* (Novo Nordisk)

1. SUFONILUREA

1a. Tolbutamida: *Rastinon*

Obat ini memiliki struktur sulfonamida di mana gugus p.amino diganti dengan -metil (1956). Efek hipoglikemiknya relatif lemah, maka jarang mengakibatkan hipoglikemia. Banyak digunakan pada diabetes tipe-2.

Resorpsinya dari usus praktis lengkap, PP $\pm 95\%$, plasma- $t_{1/2}$ 4-5 jam, khasiatnya bertahan 6-12 jam. Dalam praktik ternyata bahwa satu single-dose pagi hari dari 500 mg cukup efektif untuk mengendalikan kadar gula selama 24 jam. Dalam hati zat ini dioksidasi menjadi metabolit inaktif, yang diekskresi 80% lewat urin.

Kehamilan dan laktasi. Tidak dianjurkan pemberiannya selama kehamilan dan laktasi, karena mencapai air susu ibu ($\pm 15\%$).

Dosis: permulaan 1 dd 0,5 g pada waktu makan (untuk menghindari iritasi lambung), bila perlu setiap minggu dinaikkan sampai maksimal 2 dd 1 g. Dosis di atas 2g/hari diperkirakan tidak ada gunanya.

* **Klorpropamida** (*Diabinese*) adalah derivat klor long-acting (1958), yang ± 4 kali lebih kuat. Plasma- $t_{1/2}$ rata-rata 35 jam dan efeknya bertahan 1-3 hari. Juga bekerja **antidiuretik**.

Efek samping lebih sering terjadi dan bersifat lebih berat, antara lain hipoglikemia dan reaksi kulit. Juga terdapat variasi inter-individual besar mengenai kadar plasma yang dicapai pada dosis yang sama. Karena efek samping tersebut, klorpropamida di kebanyakan negara Barat sudah ditarik dari peredaran.

Dosis: permulaan 1 dd 250 mg pagi hari, lansia 125 mg.

* **Gliklazida** (*Diamicon*) adalah derivat toluilsulfonilurea (1972), yang termasuk generasi ke-2 dan ± 6 kali lebih kuat dengan lama kerja lebih dari 12 jam ($t_{1/2} \pm 10$ jam). Berkhasiat **anti-agregasi trombosit** dan dapat **memperbaiki aktivitas fibrinolitik** dari endotel pembuluh. Jarang menimbulkan 'hipo'.

Dosis: oral 1-3 dd 80 mg dari sediaan retard.

* **Glimepirida** (*Amaryl*) adalah derivat pyrrolin (1995) dengan khasiat dan penggunaan sama. *Dosis:* 1 dd 1-4 mg, maks 6 mg sehari, a.c.

1b. Glibenklamida: *Daonil, Euglucon*

Derivat klormetoksi ini (1969) adalah obat pertama dari antidiabetika **generasi ke-2** dengan khasiat hipoglikemik ± 100 kali lebih kuat daripada tolbutamida. Sering kali ampuh bilamana obat-obat lain tidak efektif (lagi). Risiko 'hipo' juga lebih besar dan lebih sering terjadi terutama pada lansia (malam hari), juga gangguan hati atau ginjal, Pola kerjanya berlainan dengan sulfonilurea lain, yaitu dengan *single-dose* pagi hari mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa (sewaktu makan). Dengan demikian selama 24 jam tercapai regulasi gula darah optimal yang mirip pola normal.

Resorpsi dari usus praktis lengkap, PP di atas 99%, plasma- $t_{1/2} \pm 10$ jam, khasiatnya dapat bertahan sampai 24 jam. Dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit kurang aktif, yang diekskresi sama rata lewat urin dan feses.

Dosis: permulaan 1 dd 2,5-5 mg, bila perlu dinaikkan setiap minggu sampai maksimal 2 dd 10 mg.

* **Glipizida** (*Aldiab, Glibinese, Glucotrol XL*) adalah derivat pirazin dari glibenklamida yang juga termasuk generasi ke-2 (1971). Khasiat hipoglikemik dan pola kerjanya sama dengan glibenklamida; daya kerjanya bertahan 12-24 jam, walaupun plasma- $t_{1/2}$ hanya 2-4 jam. *Dosis:* 1 dd 2,5-5 mg $\frac{1}{2}$ jam a.c., maksimal 3 dd 15 mg.

* **Glikidon** (*Glurenorm*) adalah derivat metil (1975) dari glibenklamida yang ± 3 kali lebih lemah daripada glibenklamida. Risiko hipoglikemia juga lebih ringan. *Dosis:* 1 dd 15 mg pada waktu makan pagi, maksimal 2 dd 30 mg d.c.

* **Glucovance:** glibenklamid + metformin

* **Gliclazide:** *Diamicon MR 60*

2. K-CHANNEL BLOCKERS

2a. Repaglinida: *Novonorm, Dexanorm*

Termasuk kelompok *carbamoylmethyl-benzoic acid* (CMBA, 1998). Bekerja sesuai suatu mekanisme khusus, yaitu **memicu pelepasan insulin** dari pankreas segera sesudah makan.

Insulin yang dilepaskan cukup untuk menurunkan kadar glukosa darah sesuai makan. Digunakan sebagai obat **tunggal** pada diabetes tipe-2 atau **bersama metformin** untuk memperkuat efeknya. Harus diminum *tepat sebelum makan*; karena resorpsinya cepat dan tuntas kadar darah puncak tercapai dalam 1 jam. BA 63%, PP 98%, $t_{\frac{1}{2}}$ 1 jam dan dalam hati dirombak menjadi metabolit inaktif yang diekskresi terutama melalui feses.

Efek samping yang terpenting sama dengan antidiabetika oral lainnya (*hipoglikemia*). Juga gangguan visus, lambung-usus dan reaksi alergi.

Dosis: 3-4 dd 1-2 mg $\frac{1}{2}$ jam a.c.

***Nateglinida** (*Starlix*) adalah derivat (1999) dengan khasiat, penggunaan dan sifat-sifat yang kurang lebih sama. *Dosis*: 3 dd 60 mg a.c., maksimal 3 dd 180 mg.

3. BIGUANIDA

3a. Metformin: *Glucophage, Diabex*

Zat ini adalah derivat dimetil dari kelompok *biguanida* (1959) yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas insulin, terutama **menghambat pembentukan glukosa** dalam hati serta **menurunkan kolesterol-LDL dan trigliserida**. Lagipula **berkhasiat menekan nafsu makan** dan —berbeda dengan sulfonilurea— tidak meningkatkan berat badan. Oleh karena itu digunakan pada DB tipe 2 sebagai monoterapi pilihan pertama bagi terutama pasien (sangat) gemuk.

Dengan daya kerja supresi produksi dan penyerapan glukosa, fluktuasi gula darah menjadi lebih kecil dan nilai rata-ratanya menurun. Mekanisme kerja ini mirip dengan **efek serat gizi**, lihat Bab 54, Dasar-dasar diet sehat. Khusus digunakan pada diabetes tipe-2 bila diet tunggal tidak mencukupi.

Resorpsi dari usus tidak lengkap, BA 50-60%, PP rendah. Praktis tidak dimetabolisasi dan diekskresi utuh lewat urin. Plasma- $t_{\frac{1}{2}}$ 3-6 jam.

Efek samping pada awal terapi agak sering (20%) terjadi dan berupa gangguan alat pencernaan, antara lain mual, muntah, diare dan anorexia, terutama pada dosis di atas 1,5 g/hari. Jarang sekali terjadi *acidosis asam laktat*

yang mengancam jiwa, terutama lansia³⁰. Oleh karena itu pasien di atas 60 tahun sebaiknya jangan diberi metformin sebagai terapi permulaan. Rasa logam di mulut adakalanya dialami, risiko hipoglikemia sangat kecil.

Kehamilan dan laktasi. Berhubung kekurangan data mengenai keamanannya, maka metformin tidak dianjurkan selama kehamilan dan laktasi. Sebagai gantinya adalah insulin parenteral.

Dosis: 3 dd 500 mg atau 2 dd 850 mg d.c. Bila perlu berangsur-angsur dinaikkan dalam waktu 2 minggu sampai maksimal 3 dd 1 g.

4. PENGHAMBAT GLUCOSIDASE

4a. Akarbose: *Glucobay*

Senyawa tetra-maltosa ini berasal dari kuman (1990) dan berbeda cara kerjanya dengan antidiabetika lain. Dalam duodenum, zat ini **berkhasiat menghambat enzim glucosidase** (*maltase, sukrase, glukoamilase*) yang perlu untuk perombakan *di/polisakarida* dari makanan menjadi *monosakarida*. Dengan demikian, pembentukan dan penyerapan glukosa diperlambat, sehingga fluktuasi gula darah menjadi lebih kecil dan nilai rata-ratanya menurun.. Di AS sejak tahun 1994, zat ini juga digunakan pada *obesitas*, untuk mengurangi orang gemuk.

Resorpsi dari usus buruk, hanya $\pm 2\%$ dan naik sampai $\pm 35\%$ setelah enzimatis dirombak oleh kuman usus. Ekskresi berlangsung cepat lewat urin.

Efek samping yang tersering berupa terben-tuknya banyak gas di usus (beserdawa, kentut) dan kejang usus. Efek-efek ini diakibatkan oleh penumpukan hidratarang yang tidak dicerna dalam colon dan peningkatan penguraiannya oleh flora usus dengan antara lain pembentukan gas. Selain itu terjadi diare pada dosis lebih tinggi dan bila digunakan bersamaan dengan gula. Biasanya efek ini berkurang dalam waktu beberapa minggu/bulan. Tidak mengakibatkan hipoglikemia karena tidak merangsang sekresi insulin endogen.

Interaksi. Makanan yang mengandung gula (sakarosa) meningkatkan risiko efek samping. **Obat-obat lambung** (antasida, enzim cerna,

adsorbensia), **laksansia** dan **kolestiramin** dapat mengurangi daya kerja akarbosa. Resorpsi obat-obat lain berkurang bila terjadi diare sebagai efek samping. Berhubung dengan daya kerjanya yang kurang kuat dan efek samping tersebut, maka penggunaannya tidak dianjurkan.

Dosis: permulaan 3 dd 50 mg langsung sebelum makan, bila perlu dinaikkan setelah 1-2 minggu sampai maksimal 3 dd 100 mg.

4b. Miglitol (*Diastabol*) adalah derivat piperidintriol (1995) yang memiliki khasiat sama dengan akarbosa, tetapi resorpsinya dari saluran cerna jauh lebih baik (60-90%). Oleh karena itu efek sampingnya terhadap lambung-usus berkurang.

Dosis: permulaan 3 dd 50 mg a.c., berangsur-angsur dinaikkan dalam waktu 4-12 minggu menjadi dosis pemeliharaan 3 dd 100 mg.

5. TIAZOLIDINDION

5a. Rosiglitazon: *Avandia*, **Avandamet* 1999

Senyawa tiazolidindion ini (1997) memperbaiki sensitivitas insulin di antara lain jaringan lemak, otot kerangka dan dalam hati. Juga penyerapan glukosa perifer. Zat ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin, seperti sulfonilurea. Karena **efek protektif** ini terhadap fungsi sel beta, obat ini mungkin dapat menghindari komplikasi makrovaskuler diabetes jangka panjang (retinopathy, nefropathy, neuropathy) (Schoonjans K. Thiazolidinedions: an update. *Lancet* 2000;355:1008-10).

Penggunaan terutama pada pasien tipe-2 **dalam kombinasi** dengan metformin (pada orang gemuk) atau dengan sulfonilurea untuk mengoptimalkan regulasi glukosa darah.

Mekanisme kerja. Zat ini adalah **agonis PPAR-gamma** (*peroxisome proliferator activated receptor*). PPAR adalah suatu kelompok faktor transkripsi (alfa, beta dan gamma), yang berperan pada **pemasakan adiposit** (sel lemak) dan ekspresi dari gen-gen yang bertalian dengan metabolisme intermedier. Schimmel KJM. Rosiglitazon, de nodige reserve? *Pharm Sel* 2000;16: 144-8).

Efeknya adalah peningkatan sensitivitas adiposit bagi insulin, sehingga kapasitas pe-

nimbunannya bagi glukosa dan lipida diperbesar, dengan kenaikan HD. PPAR-gamma terutama terdapat di adiposit, lebih sedikit di sel-sel hati dan jaringan otot.

Resorpsi baik sekali, BA 99%, masa paruh 3-4 jam. Dalam hati dirombak menjadi a.l. para-hidroksisulfat yang mungkin aktif juga. Ekskresi berlangsung melalui feses dan urin. Hanefeld M. Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone. *Int J Clin Pract Suppl* 2001;121:19-25.

Efek samping utama adalah meningkatnya berat badan **akibat retensi air**, yang diperkuat oleh kombinasi dengan insulin atau NSAID. Oleh karena itu kombinasi ini tidak dianjurkan dan pasien gagal jantung tidak diperbolehkan minum obat ini. Fungsi hati perlu dipantau berhubung adanya risiko kerusakan hati, yang baru dapat timbul setelah 6 bulan dan bersifat reversibel (Ph Wkbl 2004;139:1065).

Efek samping lainnya (2007) adalah meningkatnya risiko untuk infark jantung.

Dosis: bersama metformin atau sulfonilurea, 1-2 dd 4 mg ac atau pc.

* **Pioglitazon**(*Actos*) adalah derivat (1999) dengan khasiat dan penggunaan yang sama. Resorpsi dari usus baik dengan BA >80%, masa paruh 16-24 jam dan diekskresi melalui urin dan feses. Khasiat maksimal baru tercapai setelah 6-8 minggu. Efek toksik reversibel terhadap hati sudah nampak sesudah 2-3 minggu, maka perlu pemantauan teratur sejak dini.

Efek samping yang serius terutama terhadap jantung dan pembuluh (a.l. uedema, gagal jantung) dan risiko meningkat untuk fraktur terutama pada penggunaan jangka lama.

Dosis: 1 dd 15-30 mg a.c atau pc.

* **Troglitazon** adalah glitazon pertama (1996) yang telah ditarik dari peredaran di A.S pada bulan Maret 2000 karena merusak hati secara irreversibel dan fatal, tetapi di Jepang masih dipasarkan.

6a. Sitagliptin fosfat (*Januvia*)

Digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasi dengan metformin atau pioglitazon, bila obat-obat ini kurang efektif.

H. Croonen et al. Januvia en Galvus, top of flop? Pharm.Wkbl 2007;142:24-7.

*Janumet: sitagliptin 50 + metformin 500 mg

6b. Vildagliptin (*Galvus*)

Absorpsi cepat dengan BA \pm 85% dan di-metabolisasi menjadi metabolit tidak aktif. $T_{1/2} \pm$ 3 jam.

Efek samping: tremor, sakit kepala, pusing, gangguan hati, bertambah berat badan dan hipoglikemi.

Dosis: 1-2 dd 50 mg dalam kombinasi dengan antidiabetika lain.

* *Eucreas/Galvusmet*: vildagliptin 50 + metformin 850 mg/1000 mg

6c. Exenatide (*Byetta, Bydureon*)

Adalah peptida dengan 39 asam amino dan bukan merupakan antidiabetikum oral, tetapi untuk penggunaan parenteral (s.k.) dalam kombinasi dengan metformin dan/atau suatu derivat sulfonilureum, bila dengan obat-orat ini tidak berhasil mengontrol kadar gula dengan optimal.

Bekerja sebagai incretinmimeticum, mengaktifkan reseptor GLP-1, meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon. Digunakan sebagai penurun kadar gula darah bagi penderita diabetes tipe-2. $T_{1/2}$ 2,4 jam.

Efek samping: hipoglikemia, sakit kepala, pusing, gagal ginjal dan gangguan saluran cerna.

Dosis: s.k. 2 dd 5 mcg, setelah sebulan dapat dinaikkan menjadi 2 dd 10 mcg.

6d. Liraglutide (*Victoza*)

Analog peptida GLP-1 yang diproduksi melalui teknologi rekombinan DNA pada *Saccharomyces cerevisiae*. Mengikat pada reseptor GLP-1 dan mengaktifkannya dengan akibat peningkatan cAMP.

Pada kadar glukose darah tinggi sekresi insulin ditingkatkan dan pelepasan glukagon dikurangi.

Sebaliknya pada keadaan hipoglikemi, sekresi insulin dikurangi sedangkan sekresi glukagon tetap.

Mengurangi rasa lapar dan berefek sekitar 24 jam.

Digunakan sebagai injeksi subkutan pada DB tipe-2 dalam kombinasi dengan metformin atau derivat sulfonilureum/thiazolidindion bila monoterapi tidak dapat mengontrol kadar gula.

Digunakan pada pasien dengan BMI > 35 kg/m² terutama berkat efek menurunkan berat badan.

Dosis: permulaan s.k. 1 dd 0,6 mg dan setelah minimal 1 minggu dinaikkan menjadi 1 dd 1,2 mg.

Efek samping: terutama mual dan diare, gangguan saluran cerna, sakit kepala dan pusing.

*Liraglutide (*Saxenda*): obat ini dengan nama paten Saxenda diusulkan penggunaannya terhadap obesitas kronis bagi pasien yang juga menderita gangguan lain akibat berat badannya, misalnya hipertensi. *Dosis*: 1dd 3 mg parenteral.

7. LAINNYA

7a. Asam liponat: *alpha-lipoic acid, thioctic acid*

Derivat ditiolan ini ($C_3S_2H_5-C_4H_8-COOH$) adalah suatu antioksidan alamiah, yang pada eksperimen hewan telah diselidiki efektivitasnya terhadap *neuropathy diabetes*. *Berefek antioksidans kuat* dan mengurangi stres oksidatif, di samping *meningkatkan sensitivitas bagi insulin*, juga memperbaiki penyaluran darah ke saraf perifer dan memperlancar laju transmisi impuls di saraf. Zat ini pada tikus dapat mencegah terjadinya tipe-1. Sejak 1996 di Jerman digunakan untuk *menanggulangi keluhan neuropati* pada penderita diabetes tipe-2, seperti nyeri dan kesemutan (*paraesthesia*). Cara kerjanya diperkirakan berdasarkan efek antioksidansnya, yaitu mampu mencegah oksidasi dari zat-zat lain (*Diab Care* 1995; 18: 1160-7). Contoh antioksidansia lain adalah senyawa faal endogen *vitamin A dan E, katalase, SOD (superoksidedismutase)* dan *glutathionperoksidase*, yang berfungsi menghindari oksidasi jaringan tubuh. Ternyata bahwa pasien diabetes mengalami lebih banyak oksidasi jaringan dibandingkan dengan orang sehat, sehingga pada mereka terdapat "*oxidative stres*" yang lebih besar.

Khasiat antioksidans liponat berdasarkan reduksinya dalam hati menjadi *dihidroliponat*, yang memiliki 4 sifat penting, yaitu:

- "menangkap" logam yang dapat bekerja sebagai katalisator bagi radikal oksigen;
- *menginaktivkan radikal bebas* yang berperan bagi stres oksidatif;
- *mereduksi kembali antioksidansia* lain yang sudah dioksidasi (*regenerasi*, "recycling"), sehingga masa kerjanya sangat diperpanjang;
- *dapat memperbaiki kerusakan oksidatif* sehingga **bekerja menyembuhkan**, berbeda dengan antioksidansia lain, yang hanya bekerja preventif. Sifat ini adalah sangat penting, karena memberikan kemungkinan untuk menangani penyakit lain, di mana bentuk stres oksidatif berperan penting, seperti kanker, penyakit jantung dan pembuluh, demensia, glaukoma dan asma. Beberapa penelitian telah menunjukkan manfaatnya pada demensia Alzheimer. Lihat juga Bab 28, C. Obat-obat Parkinson dan Demensia.

Dosis: oral 2-3 dd 100 mg.

7b. Ekstrak Cinnamom : ZN112, ekstrak kayu manis cina²⁰

Kayu manis mengandung zat-zat yang berkhasiat antidiabetik, yaitu *prospanida oligomer*, a.l. *catechin* dan/atau *epicatechin*. Zat-zat ini berkhasiat memperkuat daya kerja insulin terhadap reseptor-reseptornya dengan faktor 20! Suatu penelitian²¹ antara 60 pasien diabetes memperlihatkan bahwa 1-6 g serbuk kayu manis dalam waktu 40 hari menurunkan kadar gula-darah dengan rata-rata 23%, juga kolesterol dan trigliserida. Di kalangan komplementer* dewasa ini mulai digunakan ekstrak kering untuk memperbaiki pengendalian hiperglikemia dan juga untuk mengurangi risiko gangguan jantung pada penderita tipe-2.

Efek samping, Keamanan dari dosis tinggi belum diteliti dengan saksama. Minyak cinnamon a.l. mengandung kumarin yang bersifat mengencerkan darah.

Dosis: 1-2 dd 3 g ekstrak kering.

*Dewasa ini lebih sering digunakan istilah **kedokteran komplementer** dari pada kedok-

teran alternatif, karena di beberapa negara (a.l. Belanda) timbul kecenderungan pada sebagian dokter untuk mempraktikkan cara pengobatan ini sebagai tambahan (melengkapi) di samping ilmu kedokteran reguler. Juga telah dicetuskan istilah CAM, yang berarti Complementary and Alternative Medicine.

7c. Glucose Tolerance Factor: GTF^{23,24}

GTF adalah senyawa dengan 1 atom krom di pusat, dikelilingi oleh 2 molekul niasin dan 3 molekul asam amino (sistein, glutamin dan glisin). Krom bervalensi 6 tidak terdapat dalam alam dan sangat toksik. Elemen mikropsura krom trivalen diasup dengan makanan dan berefek **memperkuat kerja insulin** dan penting pada regulasi metabolisme hidratarang. Cara kerjanya diperkirakan sebagai berikut: GTF mengikat pada insulin serta pada reseptor-reseptor sel dan membantu pemasukan glukosa ke dalam sel sehingga kadarnya dalam darah menurun. Demikian dihindarkan terjadinya kadar glukosa tinggi yang kontinu dan dapat memicu diabetes mellitus-2. Glukosa berlebihan yang tidak dapat memasuki sel akan terus bersirkulasi dalam darah dan akhirnya bisa menimbulkan efek buruk pada a.l. sel-sel retina mata dan arteri-arteri. Monitoring yang baik dari glukosa darah dapat menghindari aterosklerosis dan PJP. Krom juga **berkhasiat antilipid** (kolesterol+TG) dan meningkatkan sedikit HDL. Digunakan pada resistensi insulin dan DM-2, lagi pula untuk prevensi kekurangan krom sedini mungkin.

Dalam tubuh orang Amerika terdapat rata-rata 6 mg krom, sedangkan populasi di Asia Tengah dan di Afrika memiliki masing-masing ± 4 kali dan 2 kali lebih banyak dalam tubuhnya. Ternyata di A.S. setiap tahun ± 300.000 orang menderita diabetes, sedangkan di bagian dunia tersebut di atas lebih jarang insidensinya. Sebabnya diperkirakan bahwa pangan orang Amerika mengandung lebih sedikit krom akibat tanahnya yang miskin krom dan pangannya juga lebih dimurnikan. *Defisiensi* terdapat pada lansia, penderita diabetes dan orang-orang yang

mengonsumsi banyak karbohidrat dan gula. Resorpsi krom dalam usus buruk sekali, tetapi dari kompleks organiknya lebih baik $\pm 10\%$, ekskresi terutama melalui feses. Menurut perkiraan tubuh membutuhkan minimal 1-1,5 mcg krom sehari, yang diperoleh dari makanan dan minuman, terutama air jeruk (*grape fruit*), anggur (*wine*) dan ragi bir, lebih sedikit dari gula yang tidak dimurnikan, merica hitam, hati, keju dan *wheat germ*. Efek baik dari minuman anggur bagi penderita penyakit jantung kerap kali dilaporkan terutama di Prancis. Semula efek baik ini diduga ada hubungannya dengan kadar krom tinggi, yaitu ± 100 mcg/gelas dari 250 ml. Tetapi kini diketahui bahwa kandungan **flavonoid** dengan efek antioksidannya, yang menimbulkan efek baik ini.

Dosis: 1 dd 200-300 mcg krompikolinat (asam pikolinat = *pyridin carbonic acid*)

Di tahun 2003 Cr-pikolinat dilarang peredarannya di AS (Food Standards Agency) karena *in vitro* dengan dosis tinggi menimbulkan kerusakan DNA pada hewan. Oleh karena itu perlu sangat berhati-hati dengan food suplemen ini.

7d. Dapagliflozin (*Forxiga*) per oral menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi reabsorpsi glukosa di ginjal, sehingga glukosa diekskresi melalui urin dan kadarnya dalam plasma menurun. $PP \pm 91\%$, $t_{1/2} \pm 13$ jam dan diekskresi sebagai metabolit melalui urin (75%) dan feses.

Efek samping: infeksi saluran urin, dysuri, poliuri, mual dan pusing.

Dosis: 1 dd 5-10 mg.

8. Lainnya:

alfa-liponzuur, (krom)pikolinat dan kayu manis

B. ZAT-ZAT PEMANIS

Zat pemanis digunakan sebagai pengganti gula pasir (*sakarosa*) yang boleh dikonsumsi oleh pasien diabetes. Hal ini sebetulnya tidak mutlak perlu, karena menurut pendapat modern, diabetici diperbolehkan makan gula dalam batas-batas tertentu, lihat di atas.

Orang gemuk yang menjalani kur melangsingkan badan menggunakan zat-zat pemanis ini.

Terdapat dua kelompok berdasarkan nilai energinya, yaitu zat-zat yang menghasilkan kalori dan yang tidak.

a. Zat-zat berkalori: polialkohol *ksilitol, sorbitol, manitol, maltitol* dan *laktitol*, juga monosakarida *fruktosa*. Zat-zat manis ini menghasilkan energi yang nilainya lebih rendah dari sakarosa. Namun jumlah yang dikonsumsi perlu diperhitungkan dalam jatah kalori sehari. Lihat tabel di bawah ini.

b. Zat-zat tanpa kalori: *aspartam, asesulfam, sakarin, siklamat* dan *steviosida*. Sebetulnya aspartam berkalori sama dengan sakarosa (4 kcal/g), tetapi karena 200 x lebih manis hanya diperlukan sedikit sekali. Satu tablet aspartam sama manisnya dengan 1 gumpal gula dari 4 g dan mengandung hanya 0,3 kcal (1 g = 17 kJ). Kombinasi dua zat pemanis sering kali digunakan karena menghasilkan sinergisme.

* **Steviosida (ekstrak Stevia).** Di Jepang sejak 25 tahun lalu tersedia zat pemanis **steviosida**, yang diperoleh dari daun *Stevia rebaudiana Bertoni* ("honey leaf"), suatu tanaman berasal dari Paraguay dan Brasilia. Di AS steviosida sejak 1995 diizinkan oleh FDA sebagai *food additive*. Struktur *diterpenglikosida* ini mirip dengan hormon wanita *estriol*, tetapi tidak memiliki aktivitas estrogen. Daya manisnya ± 300 kali gula putih, sukar larut dalam air (1:800) dan tahan pemanasan. Rasanya menyerupai *liquorice (drop)*. Praktis tidak diserap oleh usus. Steviosida **berdaya menstimulasi sekresi insulin** pada hewan percobaan dan juga **bersifat bakteriostatik**.

* *Sifat karsinogen.* Di tahun 1970-an, **siklamat** dan **sakarin** dihubungkan dengan kanker kandung kemih dan membuat cacat janin (*focomelia*) pada hewan. Oleh karena itu di banyak negara penggunaannya dibatasi sampai suatu dosis maksimal dan hanya untuk bahan makanan bagi diabetici. Tetapi akhir tahun 1980-an dipastikan bahwa ke-

dua zat tersebut *pada manusia* tidak bersifat karsinogen. Mungkin kombinasi dari zat-zat tersebut dapat bekerja demikian. Juga **aspartam** di akhir tahun 1990-an di hubungkan dengan kanker otak, tetapi FDA tidak memberikan reaksi terhadap tuduhan ini karena dianggap tidak serius.

* *Kehamilan dan laktasi.* Dari kebanyakan zat pemanis belum terdapat cukup data mengenai keamanannya untuk wanita hamil dan bayi. Hanya *sorbitol* dianggap aman, juga dari *aspartam, acesulfam* dan *siklamat* belum pernah dilaporkan dapat menimbulkan kerusakan pada janin.

| zat pemanis | kcal/g | daya manis dibanding gula |
|-------------|--------|---------------------------|
| sakarose | 4 | 1,0 × |
| glukosa | 4 | 0,5 × |
| fruktosa | 4 | 1,5 × |
| maltoza | 4 | 0,46 × |
| laktosa | 4 | 0,39 × |
| lactitol | 2 | 0,4 × |
| sorbitol | 2,8 | 0,5 × |
| mannitol | 2 | 0,6 × |
| maltitol | 2,8 | 0,9 × |
| xylitol | 4 | 1,0 × |
| siklamat | — | 25 × |
| acesulfam | — | 200 × |
| aspartam | 4 | 200 × |
| sakarín | — | 350 × |
| thaumatín | — | 2000 × |

Tabel 47-3: Daya manis dan kandungan kalori zat-zat pemanis

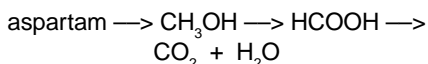
Perhatian. Meskipun keamanan zat-zat pemanis sudah dipastikan dengan jelas, namun konsumsinya dalam jumlah besar pada jangka panjang dapat mengganggu metabolisme glukosa menurut suatu mekanisme tertentu. Akibatnya dapat timbul *hiperinsulinisme* dan *hipoglikemia*. Terlalu banyak insulin dapat menstimulasi penimbunan lemak, sedangkan kadar glukosa rendah mencetuskan perasaan lapar. Oleh karenanya, pasien diabetes dan orang gemuk sebaiknya membatasi jumlah dan lamanya penggunaan zat-zat pemanis ini sampai seminimalnya.

MONOGRAFI

1. Aspartam (*Equal, Canderel, NutraSweet*) adalah dipeptida dari dua asam amino, asam asparaginat dan ester-metil dari fenilalanin, yang ± 200 kali lebih manis dari gula. Ditemukan secara kebetulan (*serendipity*) di AS (1965), sewaktu ahli kimia J. Schlatter meneliti suatu obat anti-ulcer dan menjilat jerijinya yang tercemar aspartam.

Tidak berasa pahit, tetapi terurai pada pemanasan di atas 180°C , maka sebaiknya ditambahkan pada makanan setelah selesai dimasak. Dalam usus, zat ini dihidrolisis menjadi metanol, asam asparaginat dan fenilalanin, yang semuanya diserap ke dalam darah. Banyak digunakan dalam minuman "berkalori rendah". Daya manis dari 1 tablet à 50 mg adalah sama dengan 1-2 gumpal gula dari 5 g, tetapi nilai kalorinya dapat diabaikan (1 g = 4.18 kcal seperti semua peptida). Persetujuan registrasi FDA sering kali tertunda karena pertikaian mengenai keamanannya; pada tikus aspartam diperkirakan dapat menimbulkan kerusakan dan kanker otak. Oleh karena itu baru setelah 10 tahun lebih diizinkan penggunaannya dalam makanan dan minuman (1993). Namun demikian di AS terdapat sekelompok pengguna yang terus berkukuh untuk mewujudkan pelarangan dari peredarannya, karena sendirinya telah mengidap berbagai keluhan neurologi dan lain-lain, yang diperkirakan akibat aspartam. Pada awal tahun 1999 melalui Internet di AS telah disiarkan oleh seorang awam peringatan yang meresahkan mengenai neurotoksisitas aspartam yang dapat mengakibatkan kerusakan neuron di otak. Gejalanya dikatakan mirip dengan gejala MS (*multiple sclerosis*) dengan antara lain hilang ingatan, hilang rasa di tungkai, sukar berbicara dan nyeri sendi. Menurut pendapatnya, sindroma ini disebabkan oleh keracunan asam formiat (*acidosis*), yang dibentuk dari metanol pada perombakan aspartam. Formiat menghambat enzim oksidatif di mitochondria, dengan efek hipoksia dan turunnya produksi energi (ATP) dalam sel. Ungkapan ini sangat mustahil, karena kuantitas metanol dan formiat yang

dilepaskan oleh beberapa tablet aspartam dari 50 mg adalah sangat kecil untuk dapat menimbulkan intoksikasi. Lagi pula sekian banyaknya studi mengenai toksisitas aspartam, secara ilmiah tidak dapat membenarkan tuduhan ini. Persamaan reaksi dari perombakan aspartam adalah sebagai berikut:



Efek samping yang tersering timbul pada dosis tinggi dapat berupa nyeri kepala dan lambung, pusing, mual, muntah dan perubahan suasana jiwa, lebih jarang reaksi alergi dan serangan epilepsi. Adakalanya aspartam dalam Cola light dapat mencestuskan serangan migrain. Tidak boleh diberikan pada anak-anak dan wanita hamil dengan fenilketonuria (PKU), pada mana terdapat kekurangan enzim yang mengubah fenilalanin menjadi tirosin. Akibatnya fenilalanin akan menumpuk dalam darah dan dapat merusak saraf otak. Lihat juga *Bab 54, Dasar-dasar Diet Sehat*.

Dosis: ADI (*Acceptable Daily Intake*) 40 mg/kg sehari, dewasa maksimal 2,4 g/hari. Pada pasien diabetes sampai 2.7 g/hari aspartam tidak memengaruhi kadar gula darah. 1 tablet = 50 mg.

2. Aseulfam (**Natrena*) adalah derivat oxtiazine (cincin-6 dengan O, S dan N dalam inti) yang ± 200 kali lebih manis dari gula (1988). Pada dosis tinggi menimbulkan rasa pahit. Tidak berkalori. Diserap dengan cepat dari mukosa mulut dan usus, ekskresi secara utuh melalui terutama urin. Efek samping tidak diketahui dan tahan pemanasan.

Dosis: ADI 9 mg/kg, maks. 15 mg/kg sehari.

3. Siklomat (**Natrena*) adalah garam Na atau Ca dari suatu asam aminosulfonat (1950), yang ± 25 kali lebih manis dari gula dan tidak berkalori. Berhubung tahan terhadap suhu tinggi (pemanasan) dan tidak menimbulkan rasa pahit, maka banyak digunakan dalam makanan dan minuman "berkalori rendah".

Dosis: ADI 11 mg/kg sehari, dewasa maks. 650 mg sehari (garam-Na).

4. Sakarin (*benzosulfimida, Sionon*) adalah zat pemanis tertua (1879) dan ± 350 kali lebih manis dari gula. Tidak berkalori, tetapi memberikan rasa pahit. Resorpsi dari usus cepat dan diekskresi secara utuh lewat urin. Kecurigaan tentang sifat karsinogennya tidak didukung secara ilmiah, maka dianggap aman.

Dosis: ADI 2,5 mg/kg, dewasa maks. 150 mg sehari (garam-Na).

5. Fruktosa terdapat di banyak buah-buahan, antara lain korma, grapefruit dan prune, juga dalam madu. Daya manisnya 1,5 kali dari sakarosa. Resorpsinya dari usus lebih lambat daripada glukosa, tetapi metabolismenya dalam darah lebih cepat. Dalam hati, fruktosa difosforilasi dan tergantung dari keadaan diuraikan menjadi *piruvat* atau diubah menjadi glukosa dan glikogen. Fruktosa mampu memasuki sel-sel jaringan tanpa insulin dan tidak menstimulasi pankreas untuk mensekresi insulin. Tidak cocok untuk menanggulangi keadaan hipoglikemia, karena SSP tidak dapat mempergunakannya. Sementara ahli menganggap fruktosa sebagai zat pengganti gula yang terbaik.

Efek samping. Risiko akan hiperglikemia lebih ringan dari glukosa, maka sering dianjurkan untuk diabetici sebanyak 20-30 g sehari dengan memperhatikan kadar kalorinya. 1 g = 15.7 kJ. Konsumsi terlalu banyak dapat meningkatkan kadar trigliserida darah.

Dosis: untuk pemberian energi/infus i.v. 100-300 g sehari larutan 5-20%.

***Glukosa** adalah stereoisomer dari fruktosa yang $\pm 0,5$ kali kurang manis dari gula. Glukosa adalah sumber energi utama dari tubuh yang dibakar oleh tubuh untuk memperoleh kalori untuk proses tubuh, antara lain kerja jantung dan otot, lihat *Bab 54, Dasar-dasar diet sehat, Hidratarang*.

Larutan glukosa 50% terutama digunakan parenteral untuk pemberian energi dan/atau air pada hipoglikemia. Tubuh dapat memetabolisasi ± 800 mg/kg glukosa per jam.

Dosis: pada hipoglikemia, oral 10-20 g, bila perlu diulang setelah 10-20 menit, sebagai infus i.v. 10-50 ml larutan 50%.

6. Sorbitol dan maltitol adalah polialkohol (C6 dengan 6 gugus-OH) yang terdapat dalam banyak buah-buahan (apel, pear, prune dan lain-lain). Diperoleh dari hasil hidrolisis pati. Masing-masing 0,5 dan 0,9 kali kurang manis daripada sakarosa. Tahan pemanasan, tetapi bersifat higroskopik; dapat menghasilkan 2,8 kcal/g.

Resorpsi dari usus tidak menentu dan lambat sekali, maka pada dosis di atas 40 g sehari *bekerja sebagai laksans* osmotik. Dalam hati, sorbitol dioksidasi dengan perlahan menjadi fruktosa dan untuk sebagian kecil menjadi glukosa. Pengaruhnya terhadap kadar gula hanya ringan, maka banyak digunakan dalam bahan makanan untuk diabetici, juga sebagai pengganti gula dalam gula-gula (*candy*) karena tidak mengakibatkan *caries* (rusak gigi). 1 g = 12,5 kJ.

Dosis: sebagai zat pemanis maks. 25 g/hari, sebagai laksans 30-50 g/hari, sebagai hidratan ("pembasah") dalam krem sampai 70%.

* **Ksilitol**(*Xylitol*) adalah pentanpentanol yang sama manisnya dengan gula. Diserap dari usus sekitar 20% dan dalam hati dapat diubah menjadi glukosa sekitar 20-80%. Banyak digunakan dalam *chewing gum* dan gula-gula berkat daya *anticariësnya*. 1 g = 15 kJ. Dapat bekerja sebagai laksans.

Dosis: 1 g /kg berat badan sehari, umumnya 50-70 g sehari.

* **Laktitol** diperoleh dengan jalan hidrogenasi dari laktosa. Tidak diserap oleh usus, tetapi dalam usus dirombak oleh kuman menjadi antara lain asam yang akhirnya mensuplai kalori. Dapat bekerja sebagai laksans dan membentuk gas. Tahan terhadap suhu tinggi dan asam.

* **Manitol** terdapat di mana-mana di alam dan diperoleh melalui reduksi d-glukosa. Tahan suhu tinggi dan secara kimiawi agak stabil. Rasanya manis segar, 1 g = 8 kJ.

7. Thaumatin adalah zat pemanis alamiah, yang terdiri dari campuran protein dengan daya manis kuat sekali. Diperoleh dari biji buah kecil tanaman *Thaumatococcus danielli*.

Efek pemanisnya lambat dan bertahan lama, maka layak dikombinasi dengan zat-zat pemanis lain. Tahan pemanasan dan digunakan dalam gula-gula dan *chewing gum*.

DAFTAR PUSTAKA

- Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001;357:1870-5.
- Solkema B van. Glimpepiride, een nakomertje in de tweede generatie sulfonylurea-derivaten. *Pharma Select* 1996; 12: 83-6.
- Holleman F et al. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337: 176-83.
- Tack CJJ et al. Kortwerkende insuline-analogen. *Geneesm Bull* 1997; 31:123-6.
- Biewenga G. Lipoic acid, a pharmacochemical study. Diss. 1997. VU, Amsterdam.
- Garritsen S. Pioglitazon en rosiglitazon. Ph. Wkbl 2001;137:150-5
- Broadhurst cl et al. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plants aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem* 2000;48: 849-52
- Khan A et al. Cinnamom improves glucose and lipids of people with type-2 diabetes. *Diab Care* 2003; 26 (12): 3215-8
- Kleefstra N et al. Chrom en insulineresistentie. *NTvG* 2004 :148 (5) :217-20
- Pittler MH et al. Chromium picolinate for reducing body weight *Int J Obes RelMetab Dis* 2003: 27:522-9
- Yeh GY et al. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diab Care* 2003; 26:1277-94
- Trumbo P et al Dietary reference intakes: vit A, vit K, arsenic, boron, chromium,copper, iodine, iron, manganese, molybdenium, copper, silicon, vanadium and zinc.*J AmDiet Ass* 2001-101-294-301
- Anderson RA et al.Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in DM2 patients.*Diab* 1997: 46: 1786-01.
- Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
- Simsek S. et al. Behandeling van patienten met diabetes mellitus door middel van inhalatie-insuline. *NTvG* 2006;150:829-32.
- Simsek S. et al. Diabetes mellitus: eenvoudige classificatie en bijpassende behandeling. *NTvG* 2006;150;1007-11.

TIROKSIN DAN TIROISTATIKA

A. TIROKSIN DAN LIOTIRONIN

Tiroid atau **kelenjar gondok** adalah sebuah organ kecil yang terdiri atas dua bagian (*lobus*) yang terletak di sebelah kanan dan kiri trakhea dan yang dihubungkan oleh secarik jaringan tiroid yang disebut *istmus*. "Jembatan" ini melintasi trakhea di sebelah depannya dan mirip suatu perisai (Yun.= *thyreos*).

Tiroid **berfungsi** sebagai termostat (pengatur kalor) dari metabolisme tubuh yang aktivitasnya diatur oleh hipofisis. Di bawah pengaruh hormon **TRH** (*Thyrotropin Releasing Hormone, protirelin*) dari hipotalamus, hipofisis mensekresi **TSH** (*Thyreoid Stimulating Hormone*), yang selanjutnya menstimulasi tiroid untuk mensekresi hormonnya **liotironin** (T3) dan **tiroksin** (T4).

Sekresi hormon-hormon ini diatur oleh *sistem H-H* (Hipotalamus-Hipofisis) tersebut melalui mekanisme feedback negatif. Bila produksinya melampaui kebutuhan tubuh, yaitu sekitar 0,5 mg sehari, maka hipotalamus mengurangi pelepasan TRH yang berakibat menurunnya produksi TSH dan kemudian berkurangnya sekresi T3 dan T4. Sekresi TRH ternyata distimulasi oleh neurohormon noradrenalin, sedangkan sekresi TSH dihambat oleh somatostatin.

***Kalsitonin** adalah hormon polipeptida kecil (terdiri dari 32 asam amino), yang dibentuk oleh sel-sel C dari tiroid. Fungsinya adalah untuk **melindungi tubuh terhadap peningkatan akut dari kadar kalsium darah** (*hiperkalsiemia*) melalui beberapa mekanisme:

a meningkatkan ekskresi kalsium (dan fosfat) oleh ginjal

b menghambat penyerapan kalsium dari usus dan
 c menghambat perombakan tulang (resorpsi) ke dalam darah berkat kerja langsung terhadap sel-sel perombak tulang (*osteoclast*).

Sekresinya distimulasi dan meningkat bila *kadar kalsium* darah tinggi dan juga oleh naiknya *kadar magnesium* darah dan hormon-hormon lambung-usus.

Berkat efeknya menghambat osteoclast, kalsitonin adakalanya digunakan bersama suatu bisfosfonat pada osteoporosis.

Paratiroid

Paratiroid atau *anaktiroid* terdiri dari empat kelenjar kecil yang terletak di belakang tiroid dan membentuk hormon **parathormon (PTH)**, suatu polipeptida dengan 84 asam amino. PTH bersama vitamin D dan kalsitonin memegang *peran utama* dalam mengatur kadar kalsium dalam darah. Bertentangan dengan kalsitonin, PTH berfungsi **meningkatkan kadar kalsium** darah bila kadarnya menurun. Oleh karena itu dalam hal kadar Ca rendah, sekresi PTH ditingkatkan.

***Hiperkalsiemia** dapat terjadi oleh produksi PTH berlebihan (*hiperparatiroidi*), dapat pula oleh a.l. terlampau banyak pemasukan Ca dan vit D. Gejalanya berupa mual, muntah, rasa penat, dehidrasi dan murung, juga banyak berkemih, nyeri tulang dan perut. Penanganan terdiri atas rehidrasi dan pemberian bisfosfonat i.v (*pamidronat*) Lihat juga Bab 53, Gambar 53-3, metabolisme vitamin D.

Gangguan tiroid

Dapat dibagi dalam dua kelompok, sebagai berikut.

1. Primer: penyakit auto-imun yang terutama timbul pada wanita dan lansia dengan atau tanpa perubahan volume kelenjar tiroid.
2. Sekunder: timbul perubahan volume kelenjar tiroid dan penyebab hipo/hipertiroidi yang terletak di hipofisis atau di SSP.

Bila dari pemeriksaan diperkirakan adanya gangguan fungsi tiroid perlu dianalisis kadar TSH dan bilamana menyimpang harus diperiksa kadar T4 bebas, yaitu yang tidak terikat pada protein.

Yang paling sering terjadi adalah *hipofungsi* (*hipotiroisis*, *hipotiroidi*) atau *hiperfungsi* (*hipertiroisis*, *hipertiroidi*) dari kelenjar tiroid, pada mana produksi hormon masing-masing di bawah atau melebihi nilai normal.

a. Hipotiroisis. Tiroid yang bekerja terlalu lamban menimbulkan kekurangan T3 dan T4 dan penurunan metabolisme umum, yang dapat menimbulkan sejumlah gejala. Gejala yang sangat khas adalah keadaan mental mundur, lesu dan mengantuk, *berat badan meningkat*, *obesitas*, bradycardia, muka pucat dengan suara mendalam, kulit menebal, rambut kering, sembelit dan perasaan dingin.

* **Kekerdilan.** Bila hipotiroisis terjadi sejak lahir, pertumbuhan mental dan fisik akan terhambat (*cretinisme*) dan mendekati pandir (*idiotia*). Tubuh tetap kerdil dan sering kali dengan **struma** (gondok) di leher akibat membesarnya tiroid.

* **Mixudema** adalah juga suatu *penyakit hipofungsi* tiroid, yang bercirikan infiltrasi dan pengembangan kulit oleh lendir (*mucus*), yang terutama jelas pada kelopak mata dan bibir. Gejala lain adalah proses metabolik mundur, terdapat kecenderungan untuk obesitas, juga gerakan, cara berpikir, bicara dan denyut nadi lamban, kulit menebal dan kering, serta rambut rontok. Pada wanita sering kali suara serak dan haid berlangsung lebih deras.

Penyebab hipotiroisis bisa bermacam-macam, misalnya karena *tidak ada iod* di dalam bahan makanan atau air minum, seperti di

daerah pegunungan tertentu (Himalaya, Amerika Selatan dan Afrika Tengah). Atau, karena tubuh tidak mampu membentuk *mono-* dan *diiodtirosin*, ataupun tidak dapat mempersenyawakannya menjadi T3 dan T4. Lihat skema reaksi di bawah.

* *Kekurangan iod atau iodida* mengakibatkan menurunnya produksi tiroksin, sehingga hipofisis distimulasi terus untuk mensekresi TSH (melalui TRH). Akibatnya ialah tiroid dirangsang dan tumbuh berlebihan (*hiperplasia*) dengan bertambahnya pembuluh darah (*vaskularisasi*) dan akhirnya terjadi gondok (**struma**). Bahan makanan tertentu, seperti jenis kol, mengandung zat-zat yang menghalangi penyerapan iodida, atau mencegah iodisasi dari tiroksin. Untuk menghindari peristiwa ini, di banyak negara iodida dibubuhkan pada **garam dapur** atau **garam untuk pembuatan roti** (2,5-6 mg/kg), terutama di daerah di mana gondok terdapat secara endemik.

Pengobatannya berupa terapi substitusi dengan tiroksin, yang pada dasarnya perlu dijalani seumur hidup.

b. Hipertiroisis bercirikan overproduksi T3 dan T4, seperti pada *penyakit Graves* (dahulu disebut *penyakit Basedow*). Gejala terpeningnya adalah *efek jantung* (*tachycardia*, *atriunfibrilasi*), *struma*, serta bola mata menonjol secara abnormal (*exophthalmus*), meskipun kedua gejala terakhir ini tidak selalu nampak. Gejala lainnya dapat berupa menurunnya berat badan akibat peningkatan kecepatan metabolisme dan penggunaan energi ('pembakaran'), palpitasi, tremor, transpirasi, gelisah, rasa takut, sukar tidur, diare akibat peningkatan peristaltik dan nafsu makan bertambah. Lihat juga di bawah *B. Tiroistatika. Penyakit Graves*.

Pada manula, gejala hiperfungsi sering kali hanya nampak sebagai kelemahan jantung, tachycardia, edema, banyak berkemih, gangguan ritme jantung (fibrilasi atrium) dan hati membesar. Gejala ini mudah dikelirukan dengan gangguan jantung.

Penyebab hipertiroisis kebanyakan adalah karena stimulasi tiroid oleh suatu globulin darah yang memiliki aktivitas TSH, yang

disebut **LATS**(*longacting thyreoid stimulator*). Sering kali juga disebabkan adanya benjolan kecil di dalam kelenjar (**noduli**), yang secara otonom membentuk hormon berlebihan di luar sistem H-H. Penyebab lainnya adalah kelebihan minum obat yang mengandung iod atau iodida (obat batuk!) selama jangka waktu panjang, ataupun makanan dengan kadar iod tinggi, seperti lumut laut (*seaweed*, bio alga, kelp), misalnya pada penangkap ikan Jepang. Dalam hal ini, penyakit tersebut disebut **iod-struma** atau **iod-Basedow**.

Sintesis

Pembuatan hormon tiroid berlangsung dalam beberapa tahap. Pertama-tama tiroid menarik iodida dari darah, yang lalu dipekatkan ±25 kali dan dioksidasi oleh *peroksidase* menjadi iod. Lalu iod ini secara enzimatik pula dipersenyawakan dengan asam amino **tiro-sin** (Yun. *tyros* = keju) menjadi mono- atau di-iodtiro-sin. Akhirnya zat-zat ini saling bersenyawa dan menghasilkan **liotironin (T3)** dan **tiroksin (T4)**.

Sebagian besar T4 dalam darah diubah di jaringan perifer menjadi T3 (80%) dan hanya 20% T3 disekresi langsung oleh tiroid. Di samping itu di jaringan juga dibentuk ‘reverse’ T3 (rT3) melalui deiodisasi T4. Reverse T3 ini dianggap sebagai metabolit inaktif, yang terbentuk sebagai pengganti T3 selama puasa atau penyakit parah.

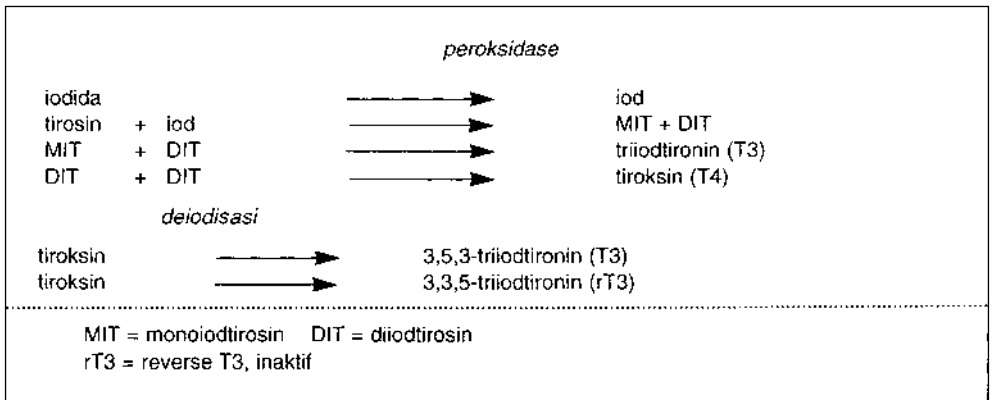
Untuk jelasnya lihat skema reaksi berikut:

T3 dan T4. Di dalam tiroid kedua hormon ini terdapat dalam bentuk terikat pada protein *tireoglobulin*. Di bawah pengaruh TSH, kompleks ini dihidrolisis dan hormon dibebaskan ke dalam darah. Di sini terjadi pengikatan lagi untuk lebih dari 99% pada *protein-pengangkut*, sehingga menjadi fisiologis inaktif. Hanya sebagian kecil yang beredar bebas dan aktif, yakni T3 0,4% dan T4 0,04%. Kebanyakan T4 di dalam jaringan perifer (hati, ginjal, otot) melalui *deiodisasi* diubah menjadi T3, yang berdaya 5 kali lebih kuat dan mengikat pada reseptor khas di dalam sel. Hanya 10-25% dari T3 dalam darah berasal dari sintesis dalam tiroid. T4 dapat dianggap sebagai pro-hormon dari T3 aktif.

Fungsi

Hormon-hormon tiroid bekerja terhadap semua sel tubuh dan berfungsi *meningkatkan metabolisme sel* melalui *mitochondria dan penggunaan oksigen*, juga *mendorong sintesis protein* di dalam sel yang terutama penting bagi pertumbuhan anak-anak. Hormon tiroid penting bagi perkembangan susunan saraf sentral anak-anak.

Pertumbuhan sel dan perkembangan otak/ SSP distimulasi, begitu pula kerja jantung dan sirkulasi darah, sedangkan peristaltik lambung-usus diperkuat. Daya kerjanya terhadap jantung mungkin disebabkan otot jantung menjadi lebih peka terhadap *katecholamin*.



Gambar 48-1: Sintesis faal dari T3 dan T4

Tes fungsi tiroid. Penggunaan oksigen selama bertahun-tahun telah merupakan prinsip untuk menentukan **metabolisme basal** (dasar) seseorang dengan maksud menilai fungsi tiroidnya. Metode ini kurang saksama, maka sudah lama diganti dengan penentuan tiroksin langsung dalam darah.

Penggunaan

Hormon tiroid digunakan untuk berbagai indikasi, yaitu pada gangguan-gangguan berikut:

- a. **Hipotirosis. Tiroksin** terutama digunakan untuk **terapi substitusi** pada hipofungsi tiroid, yang disebabkan insufisiensi hipotalamus, hipofisis atau tiroid. **Liotironin** yang berkhasiat lebih kuat - meskipun kerjanya lebih cepat - tidak dianjurkan, karena bertahan lebih singkat dengan risiko efek samping yang lebih besar. Oleh karena itu hormon ini hanya digunakan dalam keadaan gawat, seperti pada *koma/mixudema*.
- b. **Obesitas.** Adakalanya tiroksin digunakan terhadap kegemukan, yaitu sebagai komponen dari obat pengurus badan, berdasarkan efek stimulasinya terhadap metabolisme umum. Cara penggunaan ini tidak dapat dibenarkan, karena pada dosis tinggi yang diperlukan untuk «membakar» lemak berlebihan, dapat terjadi gejala *hipertirosis* yang justru menyebabkan bertambahnya nafsu makan.
- c. **Kolesterol tinggi.** Bentuk dekstro dari tiroksin (**d-tiroksin**) dengan aktivitas ringan terhadap metabolisme dan jantung (hanya 10% daripada bentuk-levonya), adakalanya digunakan pada **hiperkolesterolemia** tertentu untuk menurunkan kadar kolesterol. Lihat Bab 36, Antilipemika.

Efek samping dan pentakaran

Pada pentakaran yang tepat tidak timbul efek samping. Pada overdosis timbul gejala hipertirosis (kecuali *exophthalmus*), terutama palpitasi, gelisah dan sukar tidur. Pada pentakaran yang terlalu mendadak tinggi dapat timbul efek jantung, seperti angina

pectoris, dekompensasi dan infark. Untuk menghindari efek samping ini, dosis harus ditentukan secara individual atas tuntunan gejala dan/atau kadar hormon dalam darah. *Dosis permulaan hendaknya rendah sekali* dan secara berangsur-angsur dinaikkan. Semakin berat keadaan hipotirosis, semakin besar kepekaan organisme untuk hormon tiroid dan semakin rendah pula hendaknya dosis permulaan.

Interaksi. Tiroksin memperkuat efek anti-koagulasi dan memperlemah efek insulin, antidiabetika oral dan digoksin. Beberapa obat, antara lain garam litium, amiodaron, kelp (lumut laut) dan zat kontras Röntgen yang mengandung iod dapat mengakibatkan gangguan fungsi tiroid.

MONOGRAFI

1. **l-Tiroksin:** *levo-thyroxin Na, tetraiodtironin, T4, Thyrax, Euthyrox*

Hormon ini dibuat secara sintetik dan telah menggantikan *serbuk tiroid* yang kerjanya kurang konstan dan pentakarannya kurang saksama. Tiroksin berfungsi sebagai *prohormon* untuk **liotironin** yang lebih aktif. Deiodisasi T4 menjadi T3 terjadi secara enzimatik di hati, ginjal dan otot. Mulai kerjanya lambat dengan masa laten 7-10 hari, efek maksimalnya tercapai setelah 3-4 minggu, tetapi bertahan lama. Bila terapi dihentikan, obat masih bekerja terus selama 1-3 minggu.

Resorpsi dari usus tidak menentu (50-80%) dan tergantung pada adanya makanan, maka sebaiknya diminum pada lambung kosong-setengah jam sebelum makan pagi. Makanan berserat mengurangi resorpsinya, demikian juga penggunaan bersamaan waktu dari senyawa-senyawa yang mengandung besi dan obat-obat pengikat asam. Plasma- $t_{1/2}$ 6-7 hari, sehingga cukup dengan single-dose sehari. Eliminasi seperti T3 terjadi untuk 60% melalui deiodisasi menjadi tiroksin, 25% melalui konyugasi dengan glukuronida/sulfat yang diekskresi lewat empedu, untuk kemudian dideiodisasi pula.

Dosis: oral permulaan 1 dd 25 mcg (garam-Na) ½-1 jam a.c., setiap 2 minggu dinaikkan dengan 25 mcg, pemeliharaan 1 dd 100-125 mcg a.c. Lansia dan pasien jantung: permulaan 1 dd 12,5 mcg.

2. Liotironin: T3, triiodtironin, Cytomel

Liotironin dibuat secara sintetik (1956); khasiatnya ±5 kali lebih kuat dari tiroksin. Mulai kerjanya cepat, efek maksimal dicapai setelah 2-3 hari dan terapi bertahan sampai 3 hari setelah penghentian. Plasma- $\frac{1}{2}$ 1-2 hari.

Efeksampingnya lebih berbahaya, khususnya infark jantung, maka kurang layak bagi terapi jangka panjang. Zat ini hanya digunakan bila dibutuhkan kerja cepat dan kuat, misalnya pada *mixudema*. Juga bila tiroksin tidak efektif dan sebagai zat pembantu diagnosis hipertirosis.

Dosis: pada hipotirois berat, oral permulaan 25 mcg sehari, berangsur-angsur dinaikkan sampai maksimal 75 mcg. Pada *mixudema* dan struma: 1 dd 2,5-5 mcg.

3. Kalsitonin: *salcatonin* (salmon), *Miacalcic*

Polipeptida sintetik ini (1972) adalah identik dengan kalsitonin yang berasal dari ikan salem (*salcatonin*). Berdaya **meningaktifkan osteoclast dan perombakan tulang, juga menghambat resorpsi kembali kalsium** di tubuli ginjal, yang berdampak turunnya kadar kalsium darah. Di samping itu **berkhasiat analgetik**. Oleh karena itu, zat ini digunakan untuk *penyakit Paget (ostitis deformans)*, yaitu melunaknya tulang secara kronis yang mengakibatkan deformitas dengan nyeri hebat. Juga untuk terapi simtomatis dari *hiperkalsiemia* dan *osteoporosis postmenopausal*, meskipun efeknya terhadap insidensi fraktur belum dipastikan.

Efek samping kerap kali terjadi dan berupa mual dan *flushing*, lebih jarang diare, sakit perut, polyuria dan reaksi kulit di tempat injeksi.

Dosis: pada *penyakit Paget* i.m./s.c. 0,5 mg sehari, setelah 2 minggu dinaikkan sampai 2 dd 0,5 mg atau diturunkan sampai 2-3 kali seminggu 0,5 mg tergantung dari efeknya, selama minimal 6 bulan. Pada *hiperkalsiemia*: kalsitonin salem sintetik setiap 6-8 jam i.m./

i.v./s.c. 400 IE hingga kadar Ca dan fosfat turun atau gejala klinis hilang.

B. TIROISTATIKA⁹

Tiroistatika atau **zat antitiroid** adalah zat-zat yang berkhasiat menekan produksi hormon tiroid. Khusus digunakan pada keadaan hiperfungsi kelenjar tersebut, yang sering kali disertai peningkatan sekresi tiroksin. Keadaan itu disebut *hipertiroidisme, hipertirosis*, atau *thyreotoxicosis*.

Penggolongan

Obat-obat ini dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yakni:

- a. **thionamida** (dahulu disebut derivat thio-urea) dan dibagi dalam:
 - derivat thiourasil : propiltiourasil
 - derivat tioimidazol: karbimazol, tiamazol

Obat-obat ini menghambat secara langsung sintesis hormon tiroid dengan **mencegah pengikatan iod pada tirosin atau penggandengan mono- dan diiodtirosin menjadi T3/T4**. Juga pengubahan T4 menjadi T3 di jaringan perifer dihambat. Kelenjar masih tetap aktif, pelepasan hormon (yang masih tersedia) tidak dihambat, hanya produksinya terhenti. Oleh karena itu hipofisis kehilangan kendalinya dan meningkatkan sekresi TSH, dengan akibat tiroid dirangsang berlebihan dan tumbuh membesar. Untuk menghindarkan *hiperplasia* dan kemungkinan hipotirois, terapi dengan thionamida selalu dikombinasi dengan dosis ringan **tiroksin**. Exophthalmus yang sudah ada akan memburuk. Di samping itu, tiroistatika juga **berkhasiat immunosupresif**.

Efek samping terpenting yang tergantung dari dosisnya adalah agranulositosis (demam, sakit tenggorok), gangguan kulit dan persendian.

- b. **iod dan iodida** dalam dosis tinggi menghambat sintesis dan pelepasan hormon-hormon tiroid, juga pemasukan iodida ke dalam tiroid dirintangi. Tiroid menjadi

lebih padat (kecil) dan vaskularisasinya berkurang, sehingga juga digunakan untuk persiapan pembedahan. Setelah beberapa waktu efeknya berkurang, maka biasanya dikombinasi dengan suatu thionamida. *Iod sebagai elemen* tidak digunakan lagi, karena pentakarannya kurang saksama, lagi pula baru diserap di usus sesudah diubah menjadi iodida.

Efek sampingnya adalah alergi (eksantema, mata merah dan bercair, bronchospasm) pada penderita yang peka. Penggunaan yang lama (amiodaron) pada sebagian pasien dapat menimbulkan struma dengan hipotiroidia.

- c. **iod radioaktif** berupa isotop **iod-131** (^{131}I) yang setelah diserap secara selektif oleh tiroid merusak sebagian jaringan melalui radiasi beta-radioaktif. Tiga bulan sebelum penanganan dengan iod radioaktif, harus dihindari penggunaan senyawa-senyawa yang mengandung iodium, seperti amiodaron dan obat kontras Röntgen, karena resorpsi iod radioaktif oleh kelenjar tiroid tergantung dari a.l. kadar iodium anorganik dalam plasma. Pada umumnya, radioiod ini hanya digunakan pada pasien di atas usia 40 tahun.

Efek samping yang terpenting adalah hipotiroidia yang dapat bertahan bertahun-tahun. Oleh karena itu pasien demikian harus memeriksakan kadar TSH-nya minimal setahun sekali selama hidupnya.

- d. **propranolol** adakalanya digunakan untuk mengurangi beberapa keluhan, seperti tachycardia, fibrilasi serambi jantung dan kegelisahan. Beta-blocker ini mengurangi efek tiroksin di jaringan perifer dengan jalan blokade susunan saraf simpatis.

Hipertirosis

Gangguan ini bercirikan *hiperaktivitas kelenjar tiroid* dan dapat ditimbulkan oleh banyak sebab. Yang paling sering (70-80%) adalah akibat *penyakit Graves* dan pada orang di atas usia 50 tahun oleh *hiperfungsi (TMG, toxic multinodular goitre)*. Di samping itu, juga oleh *hiperfungsi* akibat adanya adenom (tumor) atau peradangan tiroid (*tiroiditis*).

a. Penyakit Graves (nama lama **penyakit Basedow**)⁸

Gangguan ini diakibatkan oleh suatu **proses auto-imun**, pada mana antibodies IgG mengikat pada reseptor untuk TSH di tiroid. Efeknya adalah *stimulasi produksi T4*, jadi sama dengan aktivasi oleh TSH. Mungkin pembentukan antibodies tersebut dipicu oleh infeksi suatu kuman Gram-negatif (antara lain *E. coli*, *Yersinia*, dan lain-lain) yang memiliki titik pengikatan TSH. Penyakit auto-imun ini terutama timbul pada usia muda/menengah dan wanita 5 kali lebih sering daripada pria. Pada sekitar 25-50% dari semua kasus terjadi penyembuhan spontan dalam waktu satu tahun. *Lihat juga di awal bab ini: Hipertirosis.*

Gejalanya yang khas berupa trias: bola mata menonjol (*exophthalmus*) dengan pembesaran tiroid (*struma difus* 60%) dan *tireotoxicosis* (tachycardia, atriumfibrilasi, tremor, badan menjadi kurus). Gejala lain dapat berupa *keluhan mata* (nyeri, visus guram, peka cahaya, edema, conjunctivitis) juga akibat proses auto-imun (auto-antibodies, kompleks imun). Gejala ini dapat ditanggulangi dengan **prednison** 40 mg atau lebih, yang berkhasiat menekan proses auto-imun seluler dan humoral (imunosupresif). Dosis prednison yang tinggi tersebut berangsur-angsur dikurangi sampai dosis pemeliharaan 5-10 mg.

Gejala penting kedua dari hipertirosis (10-15%) yang terutama timbul pada lansia berbentuk struma (multi)nodular. Lihat di bawah.

Penyebab iatrogen lain adalah penggunaan obat-obat yang mengandung iodium seperti amiodaron dan senyawa-senyawa kontras pada penyinaran dengan X-ray.

Terdapat pula hipertiroidia setelah persalinan yang disebut postpartum thyreoiditis, juga merupakan gangguan auto-imun yang biasanya akan spontan berlalu setelah persalinan.

Penanganan. Pembedahan (*thyroidectomy subtotal*) dilakukan bila struma menjadi sangat besar, sehingga arteri leher atau batang tenggorok terancam tersumbat. Hanya *sebagian tiroid* dikeluarkan. Untuk mempermudah pembedahan, 1-2 minggu sebelumnya diberi terapi dengan tirostatika dan/

atau iodida. Maksudnya adalah untuk mengurangi vaskularisasi tiroid dan memadatkan konsistensinya. Kemungkinan lain adalah menginaktivkan sebagian kelenjar melalui *iod radioaktif*.

Pengobatan. Hipertiroidisme dapat ditangani dengan obat antitiroid (*tiroistatika*) untuk mengurangi aktivitas tiroid dengan mengurangi produksi hormonnya. Keberatannya adalah sering terjadi residif setelah pengobatan dihentikan, pada penyakit Graves $\pm 50\%$ dan pada struma nodular bahkan sampai 90%.

**Terapi kombinasi.* Untuk mencegah hiperplasia dan risiko hipotiroidosis, umumnya dilakukan *terapi kombinasi* tionamida dengan tiroksin (“block and replace” treatment).

1. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 2000;343:1236-48
2. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005;352:905-17).

Thionamida diberikan terlebih dahulu dengan dosis yang *untuk sebagian besar* menekan fungsi tiroid. Lazimnya *tiamazol* 30 mg atau *karbimazol* 40 mg/hari sudah mencukupi. Efeknya baru nampak sesudah ± 4 minggu, karena depot hormon dalam tiroid harus dihabiskan dahulu (*masa laten*). Kemudian, atas pengarahan dari kadar T4 bebas dalam darah baru disuplesi **1-tiroksin** (1,6 mcg/kg) untuk menormalisasi sistem H-H dan menghindari hipotiroidosis.

Berdasarkan kadarnya dalam darah, setiap triwulan dosis tiroksin disesuaikan. Lazimnya setelah 1 tahun pemberian kedua obat dihentikan, tetapi sering kali juga perlu dilanjutkan sampai 3 tahun sebelum semua gejala hilang.

**Terapi tunggal* hanya menggunakan thionamida, yang setelah kadar hormon normal tercapai, diturunkan dosisnya sampai 50%. Kemudian berdasarkan kadar tiroksin dalam darah sebagai penuntun, dosis disesuaikan menurut kebutuhan. Cara ini memerlukan lebih banyak monitoring dan kemungkinan kambuh lebih besar dibandingkan dengan terapi kombinasi, maka dewasa ini jarang digunakan lagi

Exophthalmus tidak dapat disembuhkan, karena tidak disebabkan oleh TSH, tetapi oleh suatu zat khusus yang belum diketahui.

Bila terjadi residif dalam waktu 2 tahun, penanganan dengan **iod 131** atau **pembedahan** dapat dipertimbangkan. Kemungkinan kambuh sesudah 2 tahun adalah kecil. Di AS umumnya langsung dilakukan pembedahan di bawah “perlindungan” **propranolol**, atau terapi singkat dari thionamida dan/atau kaliumiodida (“*plummering*”).

b. Struma multi-nodular (TMG)

Penyakit ini jarang memperlihatkan *remisi* spontan (terhentinya atau berkurangnya gejala untuk sementara) dan juga ditangani dengan terapi kombinasi. Tetapi segera setelah terapi dihentikan penyakit umumnya kambuh lagi, sehingga terapi perlu dilanjutkan *seumur hidup*. Ini juga berlaku bagi *adenom tunggal*. Kemungkinan lain setelah dicapai nilai hormon normal (*euthyreoidie*) langsung dimulai penanganan dengan **iod 131**. Cara ini memberikan keuntungan tambahan bahwa struma dapat menyusut. Bila struma sangat besar dapat langsung dilakukan pembedahan.

Di berbagai negara digunakan metode penanganan berlainan, misalnya di AS 69% dokter memilih radioiod dan 31% dokter memilih tiroistatika. Di Eropa dan Jepang, angka tersebut masing-masing 22-77% dan 11-83%.

c. Tiroiditis

Radang tiroid dapat disebabkan oleh infeksi virus atau kuman (strepto-/stafilokok). Gejalanya berupa leher membengkak, dengan rasa sakit yang menjalar ke telinga atau rahang, demam dan malaise umum. *Pengobatannya* dilakukan dengan analgetika (dan bila parah dengan prednison) atau antibiotika.

** Struma Hashimoto* adalah suatu bentuk tiroiditis kronis, yang merupakan **gangguan auto-imun**, seperti penyakit Graves. Bercirikan pembesaran tiroid menahun (struma, gondok) tanpa peradangan, akibat suatu proses auto-imun. Gangguan ini terutama diderita wanita lanjut usia. Pada awalnya

dapat terjadi hipertirosis, tetapi kerap kali berakhir dengan hipotirosis. *Terapi* dilakukan dengan tiroksin.

MONOGRAFI

1. Karbimazol: *Neo-Mercazole*

Derivat tioimidazol ini (1951) berkhasiat antitiroid kuat dan paling sering digunakan. Resorpsinya dari usus cepat dan langsung diubah dengan lengkap menjadi metabolit aktifnya ialah **tiamazol**. 10 mg karbimazol menghasilkan 6-7 mg tiamazol. Plasma- $t_{1/2}$ 9 jam.

Efek samping jarang terjadi pada dosis normal dan biasanya tidak serius, antara lain sakit kepala dan sendi, gangguan lambung-usus, hilang rasa di mulut, rambut rontok dan reaksi kulit (gatal, ruam). Pada dosis lebih tinggi dapat terjadi efek serius, seperti depresi sumsum tulang dengan antara lain *agranulositosis* dan *leukopenia* (reversibel). Kelainan darah ini bisa timbul dengan sangat mendadak selama bulan pertama, maka terapi harus segera dihentikan sambil menjalani pemeriksaan darah bila terjadi sakit tenggorok atau demam.

Wanita hamil hanya dapat diberikan karbimazol dan tirostatika lainnya dengan pengawasan dosis yang saksama untuk menghindari struma dan *aplasia cutis congenita* pada bayi bila dosis terlampaui tinggi. Obat pilihan pertama selama kehamilan adalah **propiltiourasil** dalam dosis rendah (50-100 mg per hari). Ibu yang menyusui sebaiknya jangan menelan obat-obat ini karena juga mencapai air susu.

Dosis: oral 3-4 dd 10 mg atau 1 dd 30-40 mg selama 6-8 minggu, kemudian ditambahkan tiroksin, atau dapat juga beralih ke dosis pemeliharaan 5-20 mg/hari.

* **Tiamazol** (*metimazol*, *Strumazol*, *Thyrozol*) adalah derivat merkaptometil (1950), yang sebagai metabolit karbimazol memiliki khasiat sama. Mungkin juga berkhasiat **imunopresif**, yang meningkatkan efek antitiroidnya. Plasma- $t_{1/2}$ hanya 2-6 jam, tetapi

afinitasnya untuk tiroid besar dan lama kerja biologisnya berkorelasi dengan kadarnya di tiroid. Oleh karena itu zat ini aktif selama 24 jam (pada dosis 10-30 mg) dan dapat diberikan sebagai single-dose. Praktis tidak terikat pada protein. *Tiamazol merupakan obat pilihan utama* dan banyak digunakan di AS dan negara-negara lain. *Dosis*: 1 dd 15-30 mg, maksimal 120 mg sehari, selama 6-8 minggu, pemeliharaan 5-30 mg/hari.

2. Propiltiourasil (F.I.)

Derivat pirimidin ini (1948) adalah analog dari **metiltiourasil**, yaitu zat antitiroid pertama (1945). Khasiat tirostatikanya $\pm 10 \times$ lebih lemah daripada karbimazol. Resorpsinya cepat, PP $\pm 80\%$, plasma- $t_{1/2}$ singkat (1-2 jam) maka perlu ditakarkan 3-4 kali sehari. Berbeda dengan karbimazol, obat ini **merintang pengubahan T4 menjadi T3** (yang lebih aktif) di jaringan perifer, misalnya dalam hati. Efek samping mirip karbimazol. Turunnya kadar T3 dan T4 berlangsung lebih lambat, maka tidak begitu sering digunakan seperti karbimazol.

Dosis: permulaan 3 dd 70-200 mg selama 6-8 minggu, pemeliharaan 50-300 mg/hari atau dikombinasi dengan tiroksin.

3. Kaliumiodida

Garam ini adalah obat pertama yang digunakan pada struma dan hipertirosis. Sesudah diserap dengan baik oleh usus, iodida diabsorpsi secara selektif oleh tiroid dan dipekatkan di sini sampai 25 kali. Mulai kerjanya cepat, dalam 1-2 hari, tetapi bersifat sementara, setelah ± 2 minggu sering kali tidak efektif lagi dan gejala memburuk.

Penggunaannya bervariasi, yaitu untuk:

- **premedikasi** untuk memadamkan kelenjar 10-14 hari sebelum pembedahan;
- **profilaksis** pada orang yang terkena radiasi 25 rem atau lebih, misalnya pada bencana reaktor di Chernobyl (Rusia, 1986). Pada kecelakaan pusat tenaga nuklear ini banyak produk pembelahan dilepaskan ke atmosfer, termasuk isotop-iod radioaktif. Kaliumiodida (dan kaliumiodat) mampu merintang uptake iod radioaktif tersebut ke dalam tiroid untuk 90-99% bila di-

minum sebelum atau tepat sesudah *exposure*. Bila digunakan dalam 3-4 jam sesudah *exposure* perintangannya adalah $\pm 50\%$. Kaliumiodida 130 mg memberi perlindungan untuk 24-48 jam terhadap iod radioaktif.

- **ekspektoran** dalam sirop batuk untuk memudahkan pengeluaran dahak, lihat Bab 41, Obat batuk. Efektivitasnya belum pernah dibuktikan secara ilmiah dan sangat diragukan, sedangkan risiko efek samping serius (struma) agak besar. Oleh karena itu penggunaannya tidak dianjurkan lagi.
- **tetes mata** 1% pada *bular mata* (*cataract*) jarang digunakan lagi dan cara kerjanya juga kurang jelas.

Efeknya kompleks terhadap tiroid dan **tergantung dari dosis** serta keadaan organ. Pada orang sehat kelebihan iodida dapat mengakibatkan struma, umpamanya dalam obat batuk atau dalam rumput laut (*seaweed, kelp*) yang banyak dimakan oleh penangkap ikan Jepang (*iod-Basedow*). Sebaliknya, kekurangan iod juga dapat menimbulkan struma, lihat di atas. Kebutuhan tubuh akan iodida berjumlah sekitar 150 mcg/hari. Garam dapur mengandung ± 65 mg KJ/kg, garam roti ± 60 mg/kg untuk profilaksis gondok. Pada **hipertirosis**, *dosis sedang* KJ berkhasiat meningkatkan produksi hormon berkat peranannya sebagai bahan dasar untuk sintesis T3 dan T4. Tetapi *dosis tinggi* cepat menghambat pelepasan hormon dan memadamkan serta memperkecil kelenjar. Mekanisme kerja efek ini belum dapat dijelaskan.

Efek samping agak sering terjadi dan lazimnya berupa reaksi alergi seperti *iod-acne*, urticaria, juga udema dan sesesma. Dosis tinggi dan penggunaan lama bisa menimbulkan hipotirosis atau struma, juga depresi, nervositas, sukar tidur, impotensi dan mixoedema.

Wanita hamil dan selama laktasi tidak boleh diberikan iodida, karena senyawa ini melintasi plasenta dan mencapai air susu ibu, dengan risiko terjadinya struma pada janin dan bayi.

Dosis: untuk persiapan *strumectomy* oral 15 ml larutan KJ/NaJ 1% selama 10-14 hari sebelum pembedahan. Sebagai *profilaksis pada radiasi*, hendaknya dimulai 24 jam sebelum radiasi dengan radioaktif iod: di atas 1 tahun 130 mg/sehari selama 3-10 hari, di bawah 1 tahun 65 mg/hari.

Sebagai obat batuk: 3 dd 0,5-1 g. 1 g KJ berisi 765 mg iod.

4. Iod 131

Radiofarmaka merupakan kelompok obat, yang digunakan dalam *ilmu kedokteran nuklear* untuk terapi dan diagnosis, berkat dayanya melepaskan sinar-sinar ionisasi. Dewasa ini tersedia antara lain isotop-isotop sebagai berikut: *aurum 198, krom 51, kobal 57, galium 67, indium 111, iod 131, kripton 81, stronsium 89, talium 201 dan ksenon 133.*

* **Iod radioaktif.** Setelah diresorpsi, iod 131 secara selektif diserap oleh tiroid dan mulai radiasinya. Terutama memproduksi **sinar-beta** dengan daya penetrasi ringan (± 2 mm) dan sedikit **sinar-gama** yang penetrasinya lebih dalam. Efeknya panjang dengan masa paruh ± 8 jam, sehingga lebih disukai daripada isotop iod lainnya yang kerjanya lebih singkat atau lebih lemah.

Penggunaannya dalam bentuk **natrium radioiodida** (= NaI dengan I 131), antara lain pada hipertirosis. Terapi dengan tiroistatika harus dihentikan 2 hari sebelumnya. Efeknya dapat disamakan dengan pemoangan sebagian kelenjar pada pembedahan. Di samping itu, radioiod juga digunakan untuk diagnosis fungsi tiroid atau terapi kanker tiroid.

Efek samping berupa peradangan tiroid dan sementara memburuknya gejala hipertirosis. Efek yang lebih serius adalah risiko (kecil) terjadinya leukemia dan kanker tiroid yang dapat timbul 20-30 tahun kemudian. Karena itu, radioiod pada dasarnya hanya diberikan pada pasien di atas usia 40 tahun. *Wanita hamil dan yang menyusui* tidak boleh menggunakan radioiod.

Dosis: oral atau i.v. 925-1850 MBq sebagai larutan *natriumiodida I 131* (USP).

C. TIMUS

Timus (*Thymus*) atau **kelenjar kacang** adalah suatu organ kecil yang terdiri dari 2 paruh lonjong (mirip perisai) berukuran 2-3 kali 3-4 cm dengan berat ± 10 gram pada bayi yang baru lahir.

Timus adalah penting sekali bagi proses sistem imun dan adakalanya disebut "*master-gland of the body's defense system*" (Yun. *thymos* = *mind, feeling*). Letaknya di depan batang tenggorok dan di belakang tulang dada. Thymus mencapai ukuran maksimal (sebesar buah dukuh, ± 40 g) selama pubertas, kemudian dengan berangsur lisut (*atrofia*) sampai sekecil butir jagung pada usia 70 tahun (± 6 g).

Timosin (thymosin, *Zadaxin*). Timus membentuk minimal 4 hormon yang dinamakan *timosin* dan berperan bagi pemasakan sel-sel dasar (*stem cells*) dari sumsum tulang belakang menjadi **limfosit T** (*Thymus dependent cells*). T-cells didiferensiasi menjadi **CD4+** (*T-helper cells*) dan **CD8+** (*T-supressor cells*) masak. Sel-sel regulasi ini memegang peranan utama pada ketahanan tubuh dengan mengatur aktivitas sel-sel lain dari sistem imun. Dengan demikian timosin – yang juga diproduksi oleh antara lain sel-sel epitel kulit – mengendalikan imunitas seluler. Lihat selanjutnya Bab 49, Dasar-dasar Imunologi.

Timosin diperoleh dari ekstraksi timus anak sapi. Digunakan sebagai **imunostimulans** pada berbagai keadaan imunodefisiensi seluler, terutama sebagai obat tambahan pada **imunoterapi komplementer kanker**. Lihat selanjutnya Bab 14, Sitostatika, Terapi komplementer.

Khasiatnya dapat disimpulkan sebagai berikut:

- **menstimulasi pemasakan** limfosit menjadi T-cells masak. Sel-sel ini "dilatih" mengenali sel-sel asing yang masuk ke dalam aliran darah. Kuman, virus dan sel-sel tumor tersebut kemudian dapat dimusnahkan dengan pelepasan limfokin dan pembentukan *killercells*. Limfosit juga "dilatih" mengenali sel-sel tubuh sendiri, agar tidak diserang olehnya.
- **mengatur keseimbangan** antara T-helper, T-supresor dan NK-cells (yang pembentukannya distimulasi oleh T-cells). Perbandingan normal adalah CD4+ : CD8+ = 1,5-2,2; sedangkan pada *penyakit auto-imun* (Graves, Hashimoto, Sjögren, diabetes-1, myasthenia gravis, M.S., SLE, dan lain-lain) perbandingannya meningkat sampai di atas 3.
- **turut meregulasi sistem hormonal lain di otak**, misalnya LRH serta LH dan mungkin memegang peranan pada proses menua. Juga turut memengaruhi pelepasan hormon di anak-ginjal.

Efek samping berupa reaksi kulit pada tempat injeksi dan kadangkala demam menggigil.

Dosis: 2-3 kali seminggu 150 mg ekstrak i.m./s.c. selama maksimal 10 minggu (*Thymex-L*), kemudian oral 2 kali sehari 300-600 mg (tablet e.c. *Zellmedin*) pada perut kosong selama 3 bulan, pemeliharaan: 1 dd 300 mg.

DAFTAR PUSTAKA

8. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-48
9. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17

SEKSI IX

LAIN-LAIN

DASAR-DASAR IMUNOLOGI

SISTEM IMUN

Tubuh memiliki dua sistem pembuluh, yaitu *sistem pembuluh darah* dan *sistem limfa*.

a. **Sistem pembuluh darah** mengangkut 3 kelompok sel darah, yaitu:

- *eritrosit* untuk transpor oksigen dan karbondioksida ke seluruh tubuh;
- *lekosit* untuk melindungi tubuh terhadap zat-zat asing dalam darah. Sel darah putih ini juga dapat bersirkulasi di luar sistem pembuluh darah, yakni dalam *sistem limfa*.
- *trombosit* (pelat darah) yang berperan penting pada pembekuan darah (*hemostasis*).

Semua sel darah tersebut dibentuk dalam sumsum tulang belakang dan berasal dari **sel-sel batang** yang belum terdiferensiasi (*stem cells*). Sel-sel ini memperbanyak diri secara kontinu dan dengan demikian memelihara persediaan sel-sel darah.

b. **Sistem limfa** berisi limfa yang susunannya sama dengan darah, tetapi tanpa eritrosit dan trombosit. *Sistem ketahanan* tubuh menggunakan jaringan luas dari rongga dan pembuluh untuk melindungi tubuh terhadap zat-zat asing dari luar. Limfa mengangkut zat gizi ke semua organ dan jaringan, lalu menyerap zat sampah dan membawanya ke darah untuk pengolahan selanjutnya. Yang termasuk dalam sistem ini adalah **organ-organ limfoid**: *kelenjar limfa, amandel (tonsil), limpa, thymus* dan *pelat Peyer*.

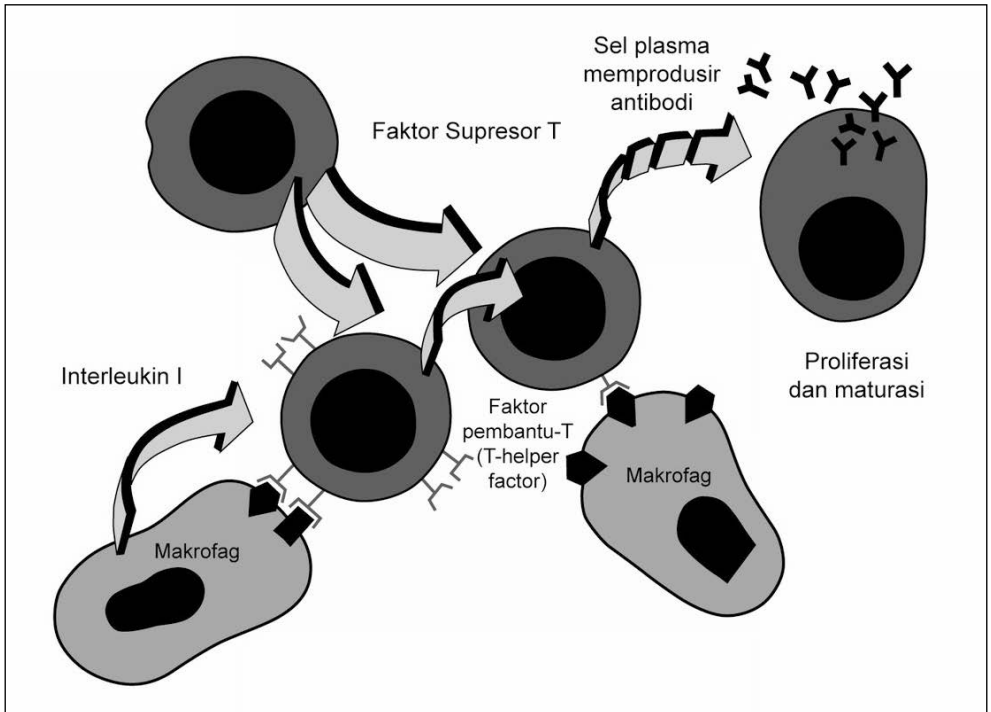
Pelat Peyer letaknya di mukosa usus halus dan terdiri atas tumpukan *limfosit* dan *sel plasma*. Sel-sel ini berperan pada terjadinya reaksi imun yang berlangsung melalui IgA terhadap jasad-jasad dari flora usus. Pem-

bentukan *memory cells* (sel-sel pengingat) terhadap flora tersebut juga diatur di sini.

Sebelum membicarakan **cara kerja sistem tangkis** dan *obat-obat yang dapat memengaruhi proses imun*, akan terlebih dahulu dibahas pemeranan utama dan alat-alatnya. Berturut-turut akan dijelaskan sifat dan fungsi *'serdadu' sistem imun*, yaitu **lekosit** yang terdiri dari **limfosit-T/B, NKcells, memory cells** dan **granulosit** (sel neutrofil, eosinofil dan basofil). Khasiat *"peralatan"* dan *"senjatanya"*, yaitu **sitokin** : monokin dan limfokin (interferon, interleukin dan Tumor Necrosis Factor) juga akan dibicarakan. Akhirnya akan dibahas pula obat-obat yang berkhasiat menstimulasi atau menekan sistem ketahanan.

LEKOSIT

Di dalam darah perifer terdapat tiga kelompok sel darah putih, yakni *limfosit, granulosit* dan *fagosit*. Jangka hidupnya beberapa jam sampai beberapa hari dan senantiasa diperbaharui oleh sumsum tulang belakang. Makrofag jaringan dan limfo-T bertahan lebih lama. Semua permukaan epitel, juga organ-organ berongga, seperti pembuluh darah dan limfa, merupakan *garis pertahanan permeabel*, yang dapat dilintasi oleh mikrofag, makrofag, limfosit dan **zat-zat humoral** (*imunoglobulin, sitokin dan enzim lysosomal*). Kuman dan molekul protein yang lebih besar juga mampu menembus membran permukaan tersebut, misalnya vaksin oral mampu melintasi mukosa usus dan masuk ke dalam darah. Kulit ari (*epidermis*) hanya dapat dilintasi oleh molekul kecil, seperti obat-obat (dari plester).



Gambar 49-1: Gambaran skematis interaksi antara limfosit T dan B yang menjurus ke pembentukan antibodi oleh sel-sel plasma.

A1. Limfosit

Limfosit berasal dari sel batang, yang tergantung dari tempat perkembangannya menjadi **limfo-T (T-cells)** atau **limfo-B(B-cells)**. Kemudian, sel-sel ini melalui kelenjar limfa masuk ke dalam sirkulasi darah dan berbagai organ. Limfosit adalah sel-sel berinti, yang sedikit lebih besar daripada eritrosit.

T-cells dan B-cells merupakan hampir separuh dari semua lekosit yang beredar dalam darah dan berperan penting pada sistem tangkis tubuh, limfo-T pada **imunitas seluler** dan limfo-B pada **imunitas humoral**. Lihat juga Bab 50.

1a. Limfosit-T (T-cells, Thymus-dependent cells, limfo-T) menjadi masak dalam organ limfoid **thymus (kelenjar kacang)**. Dapat dibedakan **T-helpercells** dan **T-supressorcells**, yang bekerja sebagai sel-sel regulasi. Sel-sel ini berperan utama pada sistem tangkis me-

lalui pengaturan aktivitas sel-sel lain dari sistem imun. **Sel-sel sitotoksik** dan **Natural Killercells (NK-cells)** adalah **sel pelaksana (effector)** yang dapat langsung memusnahkan semua zat asing, termasuk organ transplan-tasi.

- **T-helpercells (T4, CD4+)** yang "mengenal" zat asing (**antigen**) atas dasar HLA, mendorong limfo-B untuk memproduksi antibodi, mengaktifasi sel-sel sitotoksik, juga menstimulasi makrofag untuk membentuk sitokinnya. Jumlahnya dalam darah perifer adalah $\pm 50\%$ dari seluruh jumlah limfosit, $\pm 1000/\text{mm}^3$. Berkurangnya sel ini mengakibatkan penyusutan daya tangkis dengan drastis, seperti pada AIDS.

Sel-T4 memiliki pada membrannya suatu **reseptor unik untuk mengikat antigen**. Untuk dapat mengenalinya, antigen tersebut harus disajikan (**presentasi**) oleh

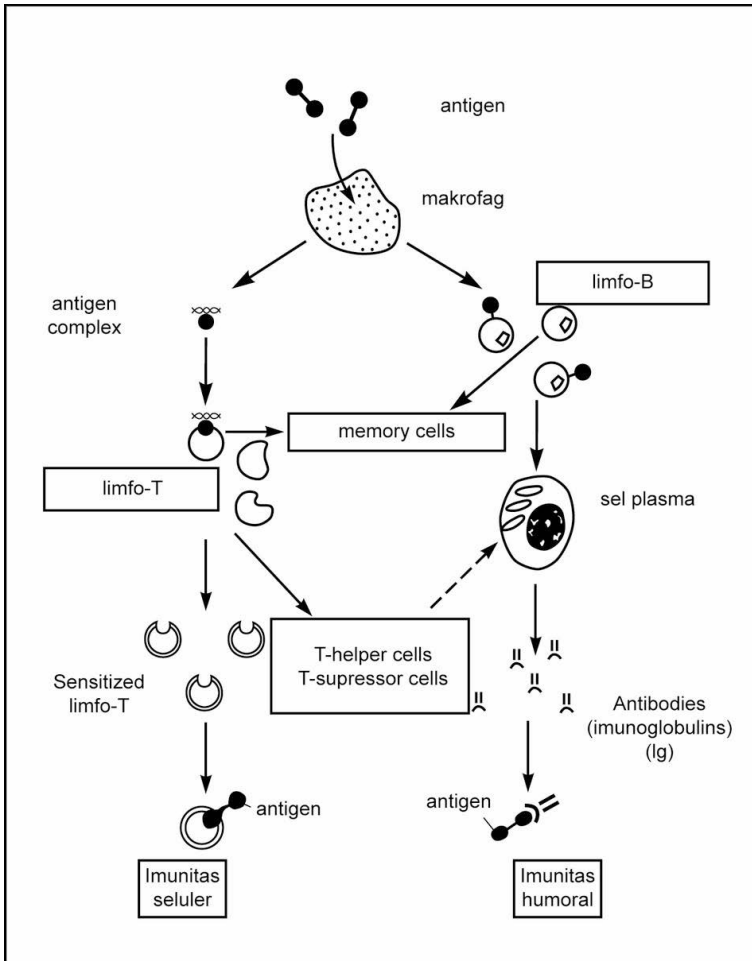
suatu APC (*Antigen Presenting Cells*) bersama molekul MHC/HLA (Major Histocompatibility Complex/Human Leukocyte Antigen-complex), lihat di bawah.

T-helper cells bisa memproliferasi menjadi **T-memory cells**, yang pada kontak kedua kali dengan antigen yang sama memungkinkan respons imun yang lebih pesat, sama halnya dengan B-memory cells, lihat di bawah.

- **T-supressor cells** (T8, CD8+) yang bila perlu menekan T4 dan reaksi tangkis. Juga mendorong pembentukan sejumlah limfokin tertentu yang mencetuskan

sintesis CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*), ACTH dan *hidrokortison*, yang menghambat menjadi masaknya (*maturation*) limfo-T di thymus. Jumlahnya dalam darah perifer adalah $\pm 30\%$ dari jumlah limfosit perifer. Sel-T8 ini berfungsi membatasi respons imun agar jangan berlangsung berlebihan, dengan menghambat T4-cells.

- **Cytotoxic T-cells** (= *toksik bagi sel*) di bawah pengaruh limfokin memproduksi granul sitotoksik. Bila zat toksik ini « disemprotkan » ke dalam antigen (virus), zat asing itu langsung dimusnahkan



Gambar 49-2: Imunitas Seluler dan Humoral.

tanpa perantara antibodies. Hanya virus yang dipresentasikan sebagai kompleks dengan MHC diserang demikian, lihat di bawah.

- **Natural Killer Cells (NKc)** dapat menanggulangi sel tumor dan sel yang terinfeksi virus.

NKc termasuk kelompok *limfosit granuler besar* yang dapat melarutkan zat asing tanpa antibodies atau pengenalan antigen. Oleh karena itu cara kerjanya langsung tanpa diaktivasi terlebih dahulu oleh antigen, seperti halnya dengan sitotoksik T-cells. Dianggap sebagai sel pelaksana (*effector cell*) penting pada pertahanan imun terhadap tumor. Jumlahnya 8-20% dari semua limfosit.

* **LAK-cells** (*Lymphokin Activated Killercells*) adalah NK-cells yang diaktivasi in vitro. NKc dari darah pasien dibiakkan dengan *interleukin-2* selama beberapa hari. LAK-cells yang terbentuk menjadi sangat *sitotoksik* dan dikembalikan ke sirkulasi. Terutama digunakan pada kanker ginjal dan melanoma dengan efektivitas ±30%.

1b. Limfosit-B(*B-cells, Bursa dependent cells, limfo-B*)

Sel-sel ini menjadi masak di tempat lain dari thymus. Pada anak ayam telah diketemukan bahwa B-cells dibentuk di suatu kelenjar khusus: *bursa dari Fabricius* (*bursa* = ruang berbentuk kantong). Tetapi organ limfoid ini belum pernah ditemukan pada manusia. Jumlahnya ±25% dari jumlah total limfosit.

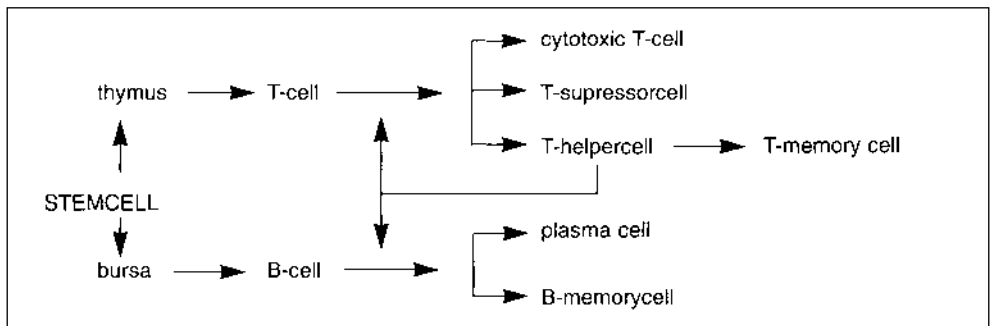
Pada membran B-cells terdapat *reseptor khas untuk mengikat antigen*, seperti pada T-cells, yaitu molekul antibodi. Segera setelah suatu antigen masuk ke dalam aliran darah, B-cell dapat mengenali dan berafiliasi dengannya. Sebagai akibat terjadilah pembelahan sel dengan cepat, disusul maturasi menjadi *sel plasma* atau *memory cell-B* di bawah pengaruh makrofag.

Sel-sel plasma berbeda dengan B-cells, tidak memiliki antibodi yang terikat pada membran, tetapi dengan bantuan T-helper-cells dapat memproduksi banyak **antibodies**.

Tergantung dari jenis antigennya, dapat disintesis dan disalurkan 5 tipe **antibodi** atau **imunoglobulin**, yakni tipe A, D, E, G dan M, yang disingkat menjadi **IgA, IgD, IgE, IgG dan IgM**.

Setiap antibodi memiliki sifat spesifiknya. Misalnya **IgA** khusus terdapat di cairan tubuh, seperti liur, air mata dan getah usus. **IgD** diduga berperan pada pengenalan antigen oleh limfo-T. **IgE** atau **reagin** hanya terbentuk pada suatu reaksi alergi yang disebut **reaksi atopik** (lihat juga *Bab 51, Antihistaminika*). **IgG** (dan **IgM**) terutama dibentuk setelah infeksi dengan kuman atau virus.

Memory cells adalah *sel pengingat imunologik*, yang termasuk dalam **sel-plasma** dan juga dapat membentuk antibodies. Tetapi berbeda dengan sel plasma biasa, jangka hidupnya jauh lebih panjang. Sel-sel ini dapat bersirkulasi dalam tubuh selama bertahun-tahun dan pada kontak berikutnya dengan



Gambar 49-3: Perkembangan stemcell menjadi T- dan B-cell

antigen yang identik mampu “mengingat” bahwa antigen tersebut sudah pernah memasuki tubuh. Pada invasi pertama sesudah kontak antara makrofag-antigen dan B-cell, reaksi rantai yang akhirnya membentuk antibodies, baru berlangsung *setelah beberapa jam sampai beberapa hari*. Pada kontak kedua dengan antigen yang sama, sistem tangkis-berkat sel-sel memori- dapat bereaksi *lebih cepat* dengan segera memproduksi antibodies khas dalam jumlah *lebih banyak* daripada pertama kali. Efeknya adalah “penyerbu” dimusnahkan jauh lebih cepat.

Pada **vaksinasi** penyakit anak tertentu (*morbili, rubeola, dan lain-lain*), sel memori “bermukim” seumur hidup dalam tubuh dengan efek melindungi seumur hidup. Dalam kasus lain, perlindungan hanya singkat, maka setelah beberapa tahun vaksinasi perlu diulang (*booster*) untuk membangun ingatan imunologik yang cukup kuat. Sebagai contoh dapat disebutkan vaksinasi batuk rejan (*pertussis*), *tetanus* dan *polio*. Lihat juga Bab 50.

A2. Granulosit

Granulosit adalah lekosit dengan butir (*granula*) di permukaannya, yang memiliki beberapa inti (*polynuclear*). Dikenal 3 kelompok granulosit, yakni: **sel neutrofil**, **sel basofil** dan **sel eosinofil**, yang juga disebut **mikrofag** (Lat. sel kecil yang melahap) sebagai kontras dengan **makrofag** yang lebih besar (lihat di bawah).

2a. Sel neutrofil adalah sel kecil dengan inti dan butir-butir kecil yang di dalamnya terdapat dua enzim **lysozyme** dan **collagenase** serta **lactoferrin**, suatu protein antibakterial. Jangka waktu pemasakannya dalam sumsum tulang adalah 10 hari, tetapi dalam darah hanya beredar selama 6-8 jam. Fungsi utamanya adalah mencari/mendeteksi dan memusnahkan *kuman, fungi* dan *sel-sel cacat/mati*, yang dilarutkan olehnya melalui **fagositosis**. Neutrofil ditarik ke lokasi infeksi atau peradangan melalui proses **kemotaksis**. Pada proses fagositosis, neutrofilnya sendiri mati dengan melepaskan zat-zat limfokin, yang mengaktivasi makrofag.

* **Laktoferin** (dalam granula) yang dibentuk oleh neutrofil, adalah suatu glikoprotein yang bekerja *bakterisid* melalui pengikatan besi yang diperlukan kuman untuk pertumbuhannya. Laktoferin terdapat dalam air mata, liur, lendir bronchi, air susu ibu dan empedu dengan fungsi mencegah infeksi kuman.

* **Agranulositosis** adalah gangguan pada mana jumlah granulosit, khususnya *neutrofil*, menurun sampai praktis nihil. Pada **neutropeni** jumlah neutrofil adalah kurang dari 1,5 milyar/liter. Kedua gangguan berdasarkan *supresi sumsum tulang*, yang dapat disebabkan antara lain oleh infeksi kuman atau virus, secara auto-imun atau bawaan (*congenital*), misalnya pada orang kulit hitam. Begitu pula obat-obat tertentu dapat mengakibatkan efek berbahaya ini, antara lain sulfonamida, sitostatika, obat anti nyeri metamizol, psikofarmaka klopazin dan mianserin. Bila gejalanya seperti sakit tenggorok, demam dan stomatitis timbul, penggunaan obat harus segera dihentikan.

2b. Sel eosinofil adalah sedikit lebih besar dibandingkan sel neutrofil dan mengandung butir-butir besar dengan enzim dan asam amino arginin. Sel-sel ini berperan pada *respons alergi atopik* (reaksi IgE-antigen) dan *pada pemusnahan parasit (cacing, protozoa)*. Terutama terdapat di jaringan yang berdekatan dengan proses peradangan dan hanya sedikit dalam darah.

* **Eosinofilia** adalah gangguan, pada mana jumlah sel eosinofil melebihi 0,4 milyar/liter. Peningkatan ini dapat disebabkan antara lain oleh infeksi cacing, alergi (hay fever) dan gangguan kulit (eksem, urticaria). Bisa juga oleh penyakit paru (asma, COPD) atau kanker (leukemia, Hodgkin).

2c. Sel basofil memiliki inti yang sama dengan eosinofil, tetapi granulanya berwarna hitam. Sel ini terdapat dalam darah dan sebagai **mastcells (mastocyt)** di banyak jaringan. Dalam butirnya terdapat histamin, serotonin, heparin dan enzim-enzim yang

dilepaskan bila **IgE (reagin)** bereaksi dengan antigen khas. Sel basofil berperan pada reaksi peradangan.

A3. Sel-sel fagosit mononuklear

Fagosit mononuklear adalah sel berinti tunggal yang berkhasiat *fagosit*, yaitu dapat "memakan" zat-zat asing. Pada dasarnya sel tersebut adalah *promonosit* yang dapat tumbuh menjadi *monosit* dan *makrofag*, mungkin juga menjadi *dendrosit* dan *sel Langerhans*. Semua sel ini berkhasiat "menyajikan" antigen pada limfosit, lihat di bawah C2, *Antigen Presenting Cells*.

3a. Monosit merupakan *precursor* dari makrofag jaringan. Monosit hanya "bermukim" di dalam darah selama beberapa jam dan selanjutnya berkembang biak dan hidup bertahun-tahun di jaringan. Sedikit lebih besar dari neutrofil, tetapi sitoplasmanya berisi lebih sedikit granula; diameternya 10-15 μ .

3b. Makrofag (Lat. sel-sel besar yang melahap) memiliki diameter 15-20 μ . Berbeda dengan *neutrofil (mikrofag)* yang lebih kecil, hidupnya lebih lama karena tidak mati setelah fagositosis. Kerjanya tidak spesifik dan tanpa "memori". Terdapat di organ-organ limfoid, alveoli, hati dan pada proses peradangan, juga di jaringan sebagai *makrofag dalam keadaan inaktif*. Makrofag mensintesis sejumlah sitokin, antara lain TNF- α dan IL-8.

3c. Dendrosit atau **sel dendrit** (Yun. *dendron* = pohon) adalah sel dengan beberapa tentakel panjang (*dendrit*). Tidak berkhasiat fagosit, walaupun diduga juga berasal dari promonosit. Banyak terdapat di kelenjar limfa, dikelilingi oleh limfo-B, di mana sel-sel tersebut *menyajikan antigen*. Biasanya terikat sebagai kompleks dengan antibodi pada permukaan dendritnya. Khasiat mengenali dan *presentasi antigennya* jauh lebih kuat daripada **sel-sel APC** (*Antigen Presenting Cells*) lainnya, lihat di bawah C.

3d. Sel Langerhans (jangan dikelirukan dengan pulau *Langerhans* dalam pankreas yang

memproduksi insulin). Sel dendrit ini terdapat di epidermis kulit dan juga berasal dari promonosit. Bercirikan adanya *banyak molekul MHC kelas II* yang terikat pada membrannya dan juga berperan penting pada *presentasi antigen* pada sistem T-cell.

B. SITOKIN

Sitokin adalah protein kecil yang dibentuk oleh *sel tubuh* dengan fungsi utamanya berkomunikasi antar berbagai bagian dari sistem imun. Terutama dibentuk oleh *monosit* dan *makrofag*, tetapi limfosit, granulosit, hepatosit, keratinosit, fibroblast dan sel-sel epitel dapat membentuknya juga. Bila sitokin sudah mencapai sel tujuannya, timbulah efek biologis tertentu, seperti aktivasi, pembiakan atau pemindahan ke tempat lain dari tubuh. Contoh lainnya adalah **interferon** dengan aktivitas *anti viral*, *anti tumor* dan *stimulasi sistem imun*. Sitokin khusus adalah **limfokin** dan **monokin**, yang dibentuk oleh masing-masing limfosit dan monosit. Sel-sel ini berperan penting pada aktivasi dan pemasakan (*maturasi*) dari B-cells menjadi sel plasma dan sel memori. Begitu pula pada aktivasi sitotoksik T-cells.

* **Sitokin pro-radang** dan **anti-radang**. Fungsi normal adalah koordinasi dari proses-proses pada reaksi peradangan lokal. Dapat dibedakan sitokin yang menstimulasi dan yang menghambat peradangan.

– **Sitokin pro-radang**: TNF- α , interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12, dan interferon-gama. Produksi zat-zat ini diatur oleh antara lain sitokin anti-radang, penghambat lainnya (lihat di bawah) dan kortisol.

– **Sitokin anti-radang**: IL-10 dan IL-6. Zat-zat ini berkhasiat menghambat langsung reaksi peradangan, lagi pula menurunkan produksi sitokin pro-radang. Juga zat-zat penghambat sitokin pro-radang lainnya, seperti reseptor-TNF dan antagonis reseptor-IL-1.

Limfokin adalah polipeptida yang dibentuk oleh limfosit pada reaksi antara limfo-T ter-

sensitasi dengan antigen. Berfungsi sebagai mediator imunologi, yang antara lain mendorong makrofag untuk memproduksi enzim-enzim hidrolitik dan unsur-unsur komplemen yang ditujukan terhadap antigen. Semua limfokin bertanggung-jawab bersamaan bagi efek reaksi imun seluler (reaksi tipe-IV). Limfokin yang terkenal adalah **interferon**, **interleukin** dan **MIF** (*Migration Inhibiting Factor*: zat yang dibentuk oleh limfo-T dan menghambat migrasi dari makrofag).

B1. Interferon (IFN)

IFN adalah glikoprotein yang termasuk dalam defensi tubuh terhadap virus. Diproduksi oleh lekosit, terutama *T-cells* dan *NK-cells*, sebagai reaksi pertama terhadap berbagai rangsangan, seperti infeksi virus.

Fungsi utamanya adalah sebagai **zat isyarat antar sel** untuk mengatur reaksi imun, yaitu mengatur fungsi sel dan perbanyakannya ketika terjadi infeksi, misalnya *IFN-gama* berkhasiat menstimulasi peradangan. Selain itu, interferon memperkuat ekspresi antigen-MHC pada permukaan makrofag, monosit, B-cells dan T-cells, juga pada endotel.

Khasiat antiviralnya adalah secara tak langsung dan berdasarkan interaksi dengan reseptor di sel-sel lain, yang menginduksi protein tertentu. *Protein-efektor* ini berkhasiat menghambat translasi, transkripsi, sintesis protein dan maturasi virus, sehingga sel menjadi resisten terhadap infeksi virus. Di lain pihak berbagai sel dari sistem imun, seperti *NK-cells* dan *sitotoksik T-cells* diaktivasi oleh interferon. **Khasiat antitumor**nya berdasarkan dihambatnya pertumbuhan akibat perlambatan dari seluruh siklus sel. Mekanisme ini hanya efektif terhadap bentuk tumor tertentu.

Penggolongan. Ada 3 kelompok interferon: **IFN-alfa**, **-beta** dan **-gama**. IFN-alfa dan -beta dapat dibentuk oleh hampir semua sel berinti. **IFN- α** terutama oleh limfosit, yaitu IFN-alfa-2a, -2b, dan -2c yang berbeda mengenai dua posisi asam amino. Lihat selanjutnya *Bab 7, Virustatika*. Obat-obat antiviral **IFN- β -1a** dan **IFN- β -1b** dibentuk terutama oleh fibroblast, sel-sel epitel dan makrofag.

B2. Interleukin (IL)

Interleukin terdapat minimal dalam 13 tipe dan yang terpenting adalah **IL-1**, **IL-2**, **IL-4** dan **IL-6**, yang dibentuk oleh lekosit (terutama limfosit dan monosit), juga oleh sejumlah besar sel lain, antara lain *enterosit*, yaitu sel-sel epitel dari jonjot usus (*villi*). Fungsinya adalah sebagai **zat komunikasi (messenger)** antara berbagai sistem sel/organ dan lekosit, juga berperan penting pada regulasi respons imun.

- **IL-1** dibentuk oleh makrofag/monosit dan berbagai sel endotel (antara lain dari epitel usus). Berkhasiat menstimulasi perbanyakan T- dan B-cells, mendorong T-helpercells untuk produksi IL-2 dan menstimulasi peradangan pada infeksi bakterial. IL-1 juga mengatur pertumbuhan sel dan aktivitas sel-sel endokrin.
- **IL-2** (dahulu disebut *T-cell growth factor*) dibentuk oleh limfo-T4 yang diaktivasi dan berkhasiat menstimulasi perbanyakan NK-cells dan limfo-T yang disensitasi. IL-2 perlu sekali untuk proliferasi dan diferensiasi T-cells. Bila produksi atau aktivitasnya terganggu dapat terjadi *penyakit autoimun*, *AIDS* dan *tumor ganas*. Kini IL-2 digunakan pada antara lain kanker ginjal.
- **IL-4** dan **IL-5** juga dibentuk oleh limfo-T4 dan berfungsi menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas limfo-B serta sel eosinofil. Berperan pada reaksi IgE, sedangkan pada asma aktivitas IL-5 meningkat.
- **IL-6** dibentuk oleh *fibroblast* (sel yang menjadi serat jaringan ikat). Mendorong pertumbuhan B-cells dan produksi antibodinya. Penggunaannya eksperimentalnya pada kanker tertentu ternyata mengecewakan. Dapat menstimulasi maupun menghambat peradangan.
- **IL-8** terutama dibentuk oleh makrofag dan berkhasiat *kemotaktis*, yaitu menarik secara kimiawi sel-sel tangkis ke tempat tertentu (*chemotaxis*). Pada asma hebat aktivitas IL-8 dalam darah dan mukosa bronchi sangat meningkat.
- **IL-10** berperan pada penghambatan peradangan infeksi bakterial.

- **IL-12** mengaktivasi T-cells dan juga bekerja *anti-angiogenesis*, yaitu menghambat pembentukan pembuluh baru (kanker). IL-12 juga berkhasiat menstimulasi peradangan.
- **IL-13** memegang peranan penting pada terjadinya asma. Obat-obat yang memblokir IL-13 pada tikus berefek mencegah timbulnya gangguan pernapasan.

B3. Tumor Necrosis Factor (TNF- α/β)

TNF adalah *polipeptida* yang dibentuk oleh monosit, makrofag dan limfosit, sebagai reaksi terhadap antara lain infeksi kuman atau stimulasi peradangan lain. Terdapat 2 bentuk yaitu *TNF pro-radang* dan *anti-radang*, lihat di atas. TNF berkhasiat **mematikan langsung sel tumor** dan sendirinya **mendorong pelepasan mediator lain**, seperti *interleukin (IL-1, IL-6)*, *prostaglandin* dan *leukotrien*. Dengan demikian TNF berperan sentral pada proses peradangan dan aktivasi limfo-T dan -B.

* **Produksi TNF berlebihan.** Bila produksi TNF terlampaui banyak seperti pada kanker, AIDS, lepra dan tbc, kondisi tubuh menjadi lebih buruk. Pada pasien kanker TNF merupakan penyebab dari perasaan sangat lelah, tidak bertenaga dan kondisi tubuh buruk (*cachexia*). Pada lepra ganas diperkirakan TNF berperan pada terjadinya luka yang sangat nyeri, tetapi dapat ditanggulangi dengan zat-zat yang memblokir produksi TNF (misalnya **talidomida**). Pada proses peradangan akibat rematik (RA) akut, TNF-alfa berperan penting, yang inaktivasinya dengan antibodies-TNF dapat menghasilkan perbaikan nyata dari keluhan.

TNF-blocker

Pada *penyakit Crohn* (radang kronis usus halus) terdapat produksi berlebihan dari TNF. Obat-obat baru infliximab (*Remicade*) dan adalimumab (*Humera*) adalah *antibodies monoclonal*, yang dihasilkan di laboratorium dengan jalan persemaian ("*cloning*") dari hanya satu sel antibody tunggal. Zat-zat ini berkhasiat mengikat dan menginaktifkan TNF-alfa. Efektivitasnya $\pm 80\%$; bahkan pada

sepertiga pasien, semua gejala hilang (N Engl Med J, 9 Oktober 1997).

Penggunaan TNF-blocker meningkatkan risiko atau reaktivasi dari *Mycobacterium tuberculosis*.

Oleh karena itu dianjurkan untuk memonitor pasien rema yang menggunakan obat ini secara teratur terhadap masalah ini. Lihat Bab 21 Analgetika antiradang dan obat-obat rema.

C. MEKANISME SISTEM TANGKIS

Sistem tangkis tubuh bekerja melalui dua cara, yaitu:

- **defensi aspesifik** yang turut serta pada semua reaksi tangkis
- **defensi spesifik** yang diarahkan terhadap suatu zat asing tertentu.

C1. Tangkisan aspesifik

Tangkisan aspesifik **bersifat umum** dan tidak diarahkan terhadap suatu zat asing tertentu atau perlu diaktivasi terlebih dahulu seperti pada *tangkisan spesifik*.

Pemeran utama pada sistem tangkis ini adalah *makrofag*, dibantu oleh *neutrofil* dan *monosit*. Sel-sel ini membuat kontak pertama dengan zat asing (**antigen**), seperti kuman, virus dan juga sel tumor. Fungsinya adalah membasminya melalui **fagositosis** (= melahap/melarutkan sel) dan melontarkan sejumlah proses tangkis, seperti reaksi peradangan, pelepasan mediator dan demam.

* **Reaksi peradangan dan fagositosis.** Kulit yang terluka merupakan pintu masuk bagi kuman yang menimbulkan suatu *reaksi peradangan* dengan pembengkakan, nyeri dan kemerah-merahan. Serentak sel-sel defensif seperti *makrofag* dan *monosit*, *dimobilisasi* untuk menyingkirkan zat asing tersebut melalui *fagositosis*. Makrofag bersentuhan dengan virus atau kuman, melekat padanya dan lalu mengurungnya.

* **Pelepasan mediator.** Di samping itu juga sel-sel lain (*granulosit*, *mastcell*) turut berperan

dengan *membentuk sitokin dan mediator lain* yang mempermudah reaksi tangkis. Sebagai contoh dapat disebut **histamin** yang menimbulkan *dilatasi pembuluh setempat dan peningkatan permeabilitas dindingnya*. Karena itu, lekosit dapat lebih mudah bergerak ke lokasi infeksi untuk melakukan kerjanya.

Catatan: bila histamin terbentuk berlebihan, maka timbullah reaksi hipersensitasi dan alergi, lihat Bab 51).

* **Demam.** Reaksi tangkis aspesifik lain adalah demam yang sering kali timbul pada infeksi dengan mikroorganisme. Makrofag antara lain membentuk **interleukin-1** yang menstimulasi pusat suhu di otak. Pada kenaikan suhu tubuh dengan beberapa derajat di atas normal (37°C), perbanyak mikroorganisme sangat menurun, sedangkan aktivitas sel-sel tangkis justru ditingkatkan. Oleh karena itu bila suhu badan tidak meningkat terlampau tinggi, demam sebetulnya lebih baik jangan ditekan dengan obat (*antipiretika*).

C2. Tangkisan spesifik

Tangkisan khas ini dilakukan oleh *limfosit-T* dan *-B* yang bekerjasama secara erat, pada mana **limfo-T4** merupakan poros dari *imunitas spesifik*. Makrofag merombak *antigen* (protein) yang telah “ditangkapnya” menjadi *peptida*. Kemudian peptida diikat sebagai kompleks dengan *molekul MHC* pada membrannya (lihat di bawah ini).

Presentasi dari antigen. Kompleks-MHC yang terbentuk disajikan pada limfo-B dan limfo-T yang dapat “mengenali” antigen. T-helpercells diaktivasi dan melalui khususnya IL-1 mendorong pembentukan antibodies oleh B-cells. Bila antigen yang dipresentasikan adalah virus, sel-sel sitotoksik diaktivasi. Kuman ditangani terutama melalui rute MHC-II dan antibodies.

***Antigen Presenting Cells (APC).** Selain **makrofag**, juga **monosit**, **dendrosit** dan **sel-Langerhans** berkhasiat mengikat antigen pada MHC-nya. Bila perlu sel-sel ini menguraikan antigen menjadi peptida kecil, yang kemudian bersama molekul-HLA disajikan

pada T4-helpercells dan B-cells. Sebagai akibat limfo-T dan limfo-B memperbanyak diri yang disusul oleh maturasi selanjutnya.

* **Major Histocompatibility Complex (MHC)** adalah kelompok protein pada permukaan semua sel berinti dari manusia dan hewan yang unik bagi sesuatu individu. **Eritrosit** tidak memiliki inti dan tidak pula antigen MHC, melainkan sejenis antigen lain. Atas dasar antigen khas tersebut, eritrosit dibagi dalam *kelompok darah A, B, AB, dan O* (*Landsteiner, Nobel-prize 1930*).

Fungsi sebagai ‘marker’. MHC adalah spesifik bagi setiap orang dan berdasarkan pada sistem tangkis dapat membedakan sel-sel sendiri dan sel-sel asing. Karena tidak ada dua orang dengan MHC identik, sedangkan terdapat berjuta-juta antigen-HLA yang berbeda, maka hal ini menjadi masalah sangat besar pada transplantasi organ. Bila MHC pasien dan MHC donor berbeda terlalu banyak mengenai *antigen transplantasinya*, yaitu molekul-molekul HLA-nya, maka akan terjadi **penolakan** transplantat. MHC juga dinamakan **cell marker** (*penanda sel*) spesifik.

Human Leukocyte Antigen-complex (HLA) adalah istilah yang digunakan bagi **MHC manusia**, karena pertama kali ditemukan pada lekosit. Sistem-HLA terdiri dari berjuta-juta jenis antigen, yang terdapat di berbagai sel dari tubuh manusia. Setiap individu memiliki antigen-HLA-nya sendiri yang spesifik. HLA adalah esensial **bagi pengenalan imunologis** dan **reaksi tangkis berikutnya**. Bila sel terinfeksi, molekul HLA yang terdapat di bagian luar sel mempertunjukkan fragmen peptida yang dapat dikenali oleh T-killercells dan antibodies.

* **Kelas HLA/MHC.** HLA terdapat dalam dua kelas, yakni *kelas-1* dan *kelas-2*.

– **Antigen HLA kelas-1** terdapat (*‘diekspresikan’*) pada membran luar semua sel berinti (termasuk trombosit, terkecuali eritrosit), juga pada sel-sel tumor. Berperan pada pengenalan sel yang terinfeksi. *Sel sitotoksik* hanya dapat memusnahkan zat asing, bila disajikan serentak dengan antigen HLA-1 dari tubuh sendiri.

- **Antigen HLA kelas-2** hanya terdapat (*diekspresikan*) terbatas, yaitu hanya pada membran dari sel-sel APC. Terutama berfungsi untuk memungkinkan pengenalan antigen oleh T-helpercell, yang lalu disusul oleh proliferasi dan diferensiasi; dengan demikian reaksi tangkis dipacu. Juga efektif terhadap mikroorganisme yang lebih besar (kuman). Setelah menangkap dan mengikat antigen, makrofag menyajikannya pada limfo-T₄, yang mendorong sintesis dari banyak **sel sitotoksik** untuk memusnahkan kuman tersebut.

Penolakan transplantasi. Setelah suatu organ ditransplantasikan, penolakan dapat terjadi dengan antigen HLA memegang peranan penting. Pada *penolakan akut*, T-cells yang bekerja terhadap antigen HLA-2 dari donor menginfiltrasi ke dalam transplantat. Penolakan dapat dihindari dengan pemberian segera suatu *immunosupresivum*. Pada *penolakan kronis* imunitas humoral dengan B-cells berperan penting. Fungsi organ yang ditransplantasikan lambat-laun memburuk, sehingga perlu disingkirkan karena tidak dapat ditanggulangi lagi oleh immunosupresiva.

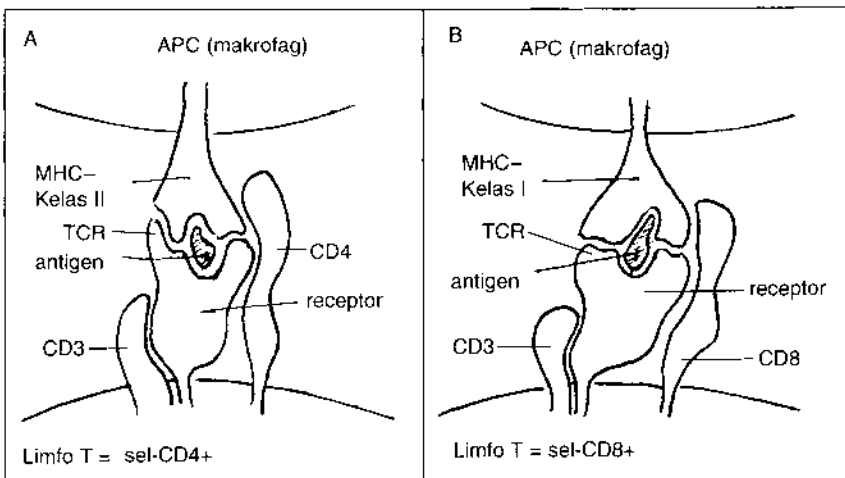
Limfo-B dapat mengenali berbagai jenis antigen (protein, lipida, polisakarida) yang

terikat sebagai MHC pada membran atau juga yang terlarut dalam darah. Setelah antigen disajikan, limfo-B akan mengikat diri pada kompleks makrofag-antigen dan melalui sejumlah isyarat kimiawi diubah menjadi **sel-sel plasma**. Sel-sel ini dapat mensintesis antibodies (immunoglobulin) khas yang mengikat antigen dan selanjutnya mengaktifasi **sistem komplemen** (lihat di bawah D). Sistem ini kemudian mendatangkan sel-sel *neutrofil* untuk memusnahkan antigen bersama dengan makrofag yang diaktivasi oleh limfokin. Pada saat sistem imun mendeteksi zat asing, maka sistem lain dapat diberikan informasi, khususnya otak dan sistem neuroendokrin. Dengan demikian, suatu infeksi selalu disusul oleh meningkatnya sekresi hormon hipofisis dan anak-ginjal.

Limfo-T melalui reseptornya mengenali kompleks antigen dalam hubungannya dengan struktur molekul-MHC-nya sendiri. Oleh karena itu antigen yang tidak terikat dengan MHC pada permukaan APC, tidak dapat dikenalnya. Lihat gambar.

C3. Pengenalan antigen asing

Penting sekali bahwa *sistem tangkis spesifik* tubuh dapat membedakan antara sel-sel sendiri dengan sel-sel asing. Bila tidak, sel tangkis dapat menyerang dan merusak



Gambar 49-4: Lukisan skematis dari makrofag yang melalui HLA-nya menyajikan antigen pada T-cell (CD₄ atau CD₈).

organ tubuh sendiri. Limfo-T4 bersifat *virus-spesifik*, artinya dapat mengenali secara khas suatu virus. Pengenalan terjadi pada waktu T-cell bersentuhan dengan suatu sel terinfeksi (bukan sel asli sendiri) yang mengandung antigen virus, *dalam kombinasi* dengan antigen HLA sendiri pada permukaannya (Zinkernagel & Doherty, pemenang Nobel-prize Ilmu Kedokteran 1996).

D. SISTEM TANGKIS USUS

Di samping kedua sistem defensif tersebut di atas, tubuh juga masih memiliki berbagai alat tangkis alamiah untuk mencegah infeksi oleh mikroorganisme, yaitu:

- a. **kulit** merupakan barrier mekanis terhadap infeksi. Lagi pula sel-sel kelenjar tertentu dalam kulit memproduksi *asam laktat* dan *asam lemak* yang dapat mematikan kuman.
- b. **paru-paru**. Lendir yang terbentuk di paru-paru dapat menangkap jasad renik. Pergerakan bulu getar (*cilia*) mengangkutnya ke bagian atas alat pernapasan dan kemudian menyingkirkannya lewat bersin atau batuk.
- c. **liur** dan **air mata** mengandung enzim bakterisid (**lysozym**) yang berkhasiat melarutkan dinding kuman.
- d. **usus** dan **flora komensal**.

Flora usus dan fungsinya

Sejak beberapa tahun para ahli imunologi mulai menyadari bahwa selain organ dari *sistem reticulo-endothelial* (**RES**: amandel, kelenjar limfa, thymus, limpa), **saluran usus** juga merupakan organ imunologi yang sangat penting bagi daya tahan tubuh. Di samping fungsinya untuk pencernaan dan sintesis vitamin B/K, usus dengan luas permukaan total dari $\pm 400 \text{ m}^2$ sebetulnya merupakan organ imun terbesar dari tubuh. Di sini terjadi $\pm 80\%$ *imunitas-perolehan*, maka sistem imun usus yang berfungsi baik adalah esensial bagi daya tahan tubuh. Untuk ini keseimbangan mikroflora usus yang hidup bersama (*symbiosis*) memegang peranan penting.

Mikroflora, dysbiose dan **usus "bocor"**. Flora dalam usus besar terdiri dari 400-500 jenis kuman, yang seluruhnya bisa berjumlah sampai 100 milyar jasad renik dengan berat total lebih dari 200 g! Flora dapat digolongkan dalam kelompok **jasad renik "baik"** yang tidak merugikan tuan rumah dan **jasad renik "buruk"** yang potensial bersifat patogen. Antara kedua jenis jasad renik ini terdapat keseimbangan. Bila flora "baik" disingkirkan, misalnya akibat antibiotik broad-spectrum, kuman atau fungi patogen menjadi dominan (*kolonisasi*), yang a.l. dapat menimbulkan diare atau kandidiasis. Sistem imun usus (GALT) tidak dapat menanggulangi lagi invasi zat-zat asing, dengan akibat efek buruk terhadap daya tahan tubuh.

GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) atau **MIS** (*Mucosa Immune System*) terdiri dari seluruh selaput lendir usus. Tersebar di sepanjang usus terdapat banyak *kelompok jaringan limfa* (**pelat Peyer**) dan **simpul limfa**. GALT termasuk sistem ketahanan setempat yang menjadi bagian dari ketahanan sistemik total dan merupakan **barrier imunologik** terhadap zat-zat asing.

Dinding usus secara kontinu bersentuhan dengan antigen potensial, yaitu molekul makanan, kuman, toksin, parasit dan bermacam-macam alergen. Antigen tersebut tidak dapat menembus lapisan epitel dari mukosa yang utuh. Namun, akibat kerusakan kecil atau adanya celah di antara sel-selnya, antigen dapat masuk ke lapisan di bawah epitel (*lamina propria*), di mana terdapat jaringan limfoid. Masuknya selalu diiringi sel-sel transpor khusus, yaitu **M-cells**, yang dalam membrannya memiliki molekul **MHC kelas-II**. Dengan demikian, M-cells dapat melakukan presentasi antigen, artinya beberapa partikel daripadanya dipindahkan ke permukaan sel antigen dan "diletakkan di atas semacam tempat penyajian" (= molekul MHC-II). Akibat presentasi ini, sel-sel-T dapat mengenali antigen tersebut dan mencetuskan sejumlah reaksi imun untuk memusnahkannya. Respons imun GALT ini mencakup reaksi seluler dan humoral (pembentukan **IgA**), tetapi juga beberapa mekanisme tangkis non-spesifik lainnya. Di

samping limfo-T, sel lain dari GALT (dendrit dan makrofag) dapat berfungsi sebagai *Antigen Presenting Cells*.

Bila terdapat banyak "lubang" pada epitel mukosa (*permeabilitasnya meningkat*), maka banyak molekul sampah besar dapat melintasi dinding. Karena sistem Galt tidak mampu menahannya lagi, zat-zat ini mencapai sirkulasi dan dapat mengakibatkan reaksi alergi.

Probiotika adalah kuman hidup non-patogen yang diasup sebagai suplemen makanan dan berkhasiat memperbaiki keseimbangan mikrobiologi dalam saluran cerna tuan-rumah, terutama keseimbangan antara jumlah kuman "baik" (khususnya *Lactobacillus* = basil laktat) dan kuman patogen (*E. coli*, Enterokok, stafilokok, dan lain-lain). **Kuman aerob** membutuhkan oksigen yang mendifusi dari darah ke usus, sedangkan basil laktat termasuk **kuman anaerob**, dapat hidup tanpa oksigen.

Kuman "baik" terdiri dari terutama *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Kuman ini hidup dari lendir usus dan dari serat nabati (selulosa, pektin, dan lain-lain) yang sampai di usus besar sebagai sampah yang tidak dapat dicernakan oleh enzim. Basil anaerob ini membentuk *asam laktat* (dan *asam asetat*), yang menstimulasi peristaltik dan penting sekali bagi penyerapan Ca dari makanan. Lagi pula, dalam lingkungan asam, kuman dan fungi patogen tidak dapat memperbanyak diri. Mikroba ini juga melepaskan **asam lemak**, yang merupakan "makanan" bagi sel epitel dari dinding usus. Oleh karena itu selaput lendir dan GALT dapat berfungsi baik untuk melawan masuknya antigen ke dalam tubuh (darah), antara lain dengan membentuk imunoglobulin (IgA).

Khasiatnya. Probiotika berkhasiat **memperkuat sistem imun** dengan **meningkatkan jumlah limfo-B** dalam *pelat Peyer*, yang merupakan pusat dari sistem ketahanan di usus halus. Juga dengan **meningkatkan produksi gama-interferon** (IF- γ) oleh limfo-T dengan efek pembentukan NK-cells juga meningkat.

Efek lainnya adalah **antidiare** dan **menurunkan kadar kolesterol** darah. Juga berkhasiat **antitumor** pada hewan percobaan

(kanker usus besar) dengan mencegah pembentukan **nitrosamin** yang bersifat karsinogen.

Penggunaannya dianjurkan untuk menstimulasi sistem imun umum, menurunkan kadar kolesterol yang tinggi dan mempersingkat proses diare (gastro-enteritis *Salmonella*). Bersama antibiotika *broad-spectrum* digunakan untuk prevensi gangguan saluran pencernaan, juga untuk mencegah infeksi *Candida*. Digunakan sebagai zat tambahan yoghurt (*Yakult*, *Vivit*) atau dalam bentuk kapsul yang mengandung 2-4 milyar kuman.

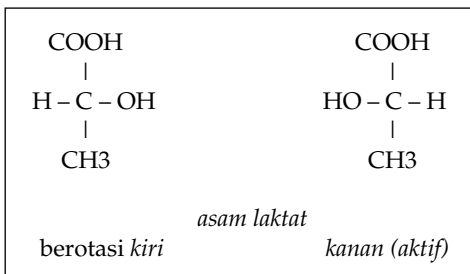
Kuman-kuman

- a. *L. acidophilus* terutama melekat pada dinding usus halus, vagina, serviks dan uretra. Kuman ini membentuk asam laktat (*racemis*), yang menciptakan lingkungan asam ringan, yang tidak cocok bagi kuman patogen. Selain itu, bakteri ini membentuk enzim **laktase** dan meningkatkan resorpsi mineral, a.l. kalsium. Sejumlah varietas kuman dapat membentuk *vitamin B* dan *antibiotika* yang menghambat pertumbuhan jasad renik patogen.
- b. *Bifidobacterium bifidum* terdapat di seluruh saluran cerna, tetapi paling banyak pada dinding usus besar. Juga membentuk asam laktat berotasi kanan dan vitamin B (biotin, B₃, asam folat), juga menghambat perbanyakannya kuman patogen, a.l. *Salmonella*. Menurut perkiraan juga berkhasiat menurunkan kadar kolesterol, antiviral dan antifungi.
- c. *L. bulgaricus* alamiah tidak terdapat dalam tubuh, berlainan dengan a dan b. Bakteri ini tidak mengikat diri pada dinding usus, tetapi melintasi seluruh saluran cerna. Setelah perjalanan rata-rata dua minggu, bakteri ini meninggalkan tubuh lewat tinja. Juga membentuk laktat dan laktase.
- d. *Streptococcus thermophilus* sama sifatnya dengan *L. acidophilus*, juga membentuk laktat berotasi kanan.
- e. *Lactobacillus casei* GG.

Asam laktat terdapat dalam usus sebagai dua stereoisomer, yaitu yang berotasi kanan

dan yang berotasi kiri. **Yogurt** dibuat dari susu dengan jalan fermentasi laktosa dengan bantuan 2 jenis kuman, yakni *Streptococcus thermophilus* dan *L. acidophilus*, yang membentuk **laktat racemis**. *L. bifidus* (juga *L. plantarum* dan *L. casei*) hanya membentuk **laktat berotasi kanan**. *Lactobacillus bulgaricus* dari saluran lambung-usus mendesak kuman laktat lainnya yang penting bagi tubuh.

- **L(+)** *Lactic acid* yang **berotasi kanan (+)** menunjukkan ke arah mana suatu berkas cahaya terpolarisasi dibiaskan. Gugus OH-nya pada C-tengah terletak di sebelah kiri (Lat. *laevus*= *L*). Ini adalah bentuk faal yang terdapat dalam jumlah kecil dalam darah dan jaringan otot, terutama setelah mengeluarkan tenaga. Dalam tubuh, asam ini diubah menjadi glukosa dan glikogen. Bentuk ini diproduksi oleh *L. bifidus* dan *Str. thermophilus* (yoghurt "Biogarde"). Dalam usus bentuk kanan ini berjumlah lebih banyak daripada bentuk kiri.
- **D (-)** *Lactic acid* yang **berotasi kiri (-)** dengan gugus-OH di sebelah kanan (Lat. *dexter*= *D*) dari atom-C tengah, lihat rumus bangun. Diproduksi oleh antara lain *L. bulgaricus* (yoghurt "biasa"). Bentuk ini walaupun tidak bersifat merugikan, tetapi tidak dapat dipergunakan dalam proses fisiologi tubuh. Oleh karena itu sebagian besar dikeluarkan dalam bentuk utuh lewat urin.



Gambar 49-5: Kedua stereoisomer asam laktat

Prebiotika adalah zat-zat (bukan kuman) dalam pangan yang tidak dicernakan oleh enzim-enzim saluran cerna dan berkhasiat menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas

flora kuman di usus besar. Misalnya oligofruktosa, inulin dan laktulosa yang secara selektif memacu perbanyakan Bifidobacteria. Sebaliknya, pertumbuhan kuman patogen dihambat olehnya melalui sekresi suatu *zat penghambat*.

* **Inulin** adalah polisakarida yang terdiri dari 3 molekul fruktosa + 1 molekul glukosa. Inulin merupakan zat sampah yang dapat larut. Khasiatnya memperbaiki pencernaan dan mendukung flora usus alamiah. *Dosis:* 15 g/hari dengan makanan.

Synbiotika merupakan kombinasi dari pre- dan probiotika, yang sekarang sudah digunakan dalam produk-produk susu (*dairy*) terfermentasi seperti yoghurt. Prebiotikum dapat memperbaiki penerusan (*passage, transit*) probiotikum dari lambung-usus.

Di samping prebiotika dan probiotika, juga zat-zat bioaktif lain dapat memperkaya *bahan pangan fungsional, yaitu:*

* **asam lemak esensial**, seperti EPA dan DHA, memiliki banyak manfaat bagi kesehatan (kadar kolesterol, tensi, penyakit radang, fungsi otak). Asam-asam ini dapat pula ditambahkan pada bahan makanan, misalnya susu, yoghurt, margarin dan keju.

* **sterol nabati** (*sitosterol, stigmastanol*) berkhasiat menurunkan kadar kolesterol darah dengan mengikat dan menurunkan absorpsinya dalam usus. Sejak beberapa tahun fitosterol ditambahkan pada "*functional food*" seperti margarin, yoghurt dan susu (*Benecol, Becel pro-aktif*) dan demikian bantu menurunkan risiko PJP.

Lih. selanjutnya Bab 36, Antlipemika, 5a. Sterol nabati.

E. MEKANISME SISTEM IMUN MELAWAN INFEKSI

E1. Tangkisan terhadap kuman

Kuman yang memasuki tubuh segera dikelilingi dan diikat pada antibodies yang dibentuk oleh B-cells dalam waktu dua

hari setelah infeksi. Hal ini mempermudah makrofag untuk memusnahkan semua kuman, termasuk kuman yang membentuk toksin dan menghambat aktivitas makrofag.

E1a. Oponisasi adalah proses pada mana zat-zat asing dikelilingi dan dilekatkan pada **imunoglobulin** dan **komplemen**, dengan efek memperkuat dan memperlancar fagositosis oleh makrofag.

E1b. Sistem komplemen. Komplemen (*zat pelengkap*) adalah serangkaian protein yang melalui suatu reaksi rantai memperkuat daya tahan dan dapat membasmi zat-zat asing. Komplemen perlu sekali bagi sistem *imunitas humoral* (antibodies).

Sistem ini terdiri atas minimal **20 glikoprotein** (C_1 sampai C_{20}), yang untuk sebagian dibentuk oleh makrofag. Aktivasi terjadi akibat pengikatan dengan antara lain **kompleks imun** pada permukaannya, yang menimbulkan serangkaian reaksi rantai. Efek akhir dari reaksi tersebut adalah:

- kuman dan sel tumor dimusnahkan karena dirusak dindingnya;
- permeabilitas pembuluh darah diperbesar, sehingga sel-sel tangkis dari darah dapat lebih cepat mencapai “tempat bencana” untuk memusnahkan “penyerbu”;
- proses kemotaksis dimulai, dengan ditariknya lekosit secara aktif ke tempat bencana dengan bantuan sitokin;
- kompleks imun disingkirkan melalui *opsonisasi* atau *solubilisasi* berdasarkan sifat lytisnya dari beberapa komplemen ($C_5 - C_9$) atau mencegah pengendapannya di jaringan, lihat 1c.

Defisiensi komplemen meningkatkan kepekaan seseorang terhadap bermacam-macam infeksi kuman.

E1c. Kompleks imun (KI) adalah kompleks dari molekul antigen dan molekul antibody yang pada konsentrasi rendah menstimulasi makrofag/monosit. Tetapi bila kadar KI terlalu besar justru *memblok aktivitasnya*, lagi pula KI dapat mengendap di jaringan. Endapan ini mengakibatkan **reaksi peradang-**

an dan kerusakan dalam berbagai organ, misalnya endapan di glomeruli ginjal dan di otot jantung. Pengikatan KI pada eritrosit mengaktivasi komplemen dan merusak sel darah dengan timbulnya *anemia hemolitik*, seperti yang terjadi akibat kinin. Pengendapan di pembuluh kulit berperan penting pada terjadinya berbagai jenis *erythema*.

***Kompleks imun beredar (KIB).** Bila terdapat antigen berlebihan, maka dapat terbentuk KI yang sukar “diolah” oleh tubuh dan beredar dalam darah. KIB ini dapat menimbulkan reaksi peradangan lokal di dinding pembuluh (*vasculitis alergis, penyakit serum*). Reaksi ini dinamakan *reaksi Arthus*, lihat Bab 51. Antihistaminika, reaksi alergi. KIB juga terdapat dalam darah pada *penyakit auto-imun*, seperti rema dan SLE (lihat di bawah). Bisa juga terdapat pada infeksi dan pertumbuhan tumor dengan efek menghambat daya tangkis terhadap mikroorganisme dan sel tumor. Oleh karena itu deteksi dan identifikasinya adalah penting untuk mendiagnosis penyakit-penyakit tersebut. Lazimnya kompleks imun disingkirkan dari tubuh oleh sel-sel fagositik dan sistem komplemen.

E2. Tangkisan terhadap virus

Virus adalah parasit yang hanya dapat hidup di dalam sel-sel yang dimasukinya. Di situ virus memperbanyak diri dengan mengambil alih seluruh metabolisme sel-sel tersebut. yang akhirnya akan mati. Virus hanya dapat ditanggulangi oleh **antibodies** selama masih berada dalam darah. Sekali masuk ke dalam sel-sel tuan-rumah, antibodies tidak berdaya lagi. *Vaksin virus* bekerja berdasarkan prinsip ini dengan mengikat virus oleh antibodies sebelum melakukan kerja merusaknya.

Bila virus sudah masuk ke dalam sel, dalam waktu beberapa jam setelah dimulainya infeksi, **sistem interferon** dengan **kehasiat antiviral** melakukan fungsinya. Interferon adalah protein yang dibentuk oleh sel-sel terinfeksi virus dengan tujuan *melindungi sel-sel lain* terhadap penyebaran infeksi. Virus tidak bisa membiak lagi dalam sel-sel yang telah berkontak dengan interferon. Di samping itu, interferon juga menstimulasi

aktivitas makrofag dan limfo-T serta meningkatkan produksi antibodies oleh limfo-B.

Akhirnya **T-cells** memusnahkan sel-sel yang terinfeksi virus setelah mengenalinya melalui antigen virus yang timbul pada dinding luar sel-sel tersebut.

F. IMUNOMODULATOR

Imunomodulator, juga disebut *Biological Response Modifiers*, adalah zat-zat yang memengaruhi reaksi biologis tubuh terha-

dap zat-zat asing. Fungsi sistem imun dapat distimulasi (**imunostimulator**) maupun disupresi (**imunosupresiva**).

F1. Imunostimulator

Pada beberapa jenis penyakit, sistem imun tubuh sangat menurun, misalnya pada AIDS akibat pemusnahan limfosit (*T4-cells*), sehingga pasien akhirnya meninggal akibat suatu infeksi parah. Begitu pula penderita kanker pada umumnya memiliki sistem tangkis lemah akibat **toksin tumor** dan

Ilmu kedokteran komplementer

Ilmu kedokteran komplementer (= tambahan), juga disebut **alternatif**, didefinisikan sebagai cara terapi dengan zat-zat alamiah (terutama berasal tumbuhan) berdasarkan pengobatan tradisional dan pengalaman rakyat selama berabad-abad. Penggunaan **obat komplementer** tersebut dalam kebanyakan hal manfaatnya tidak/belum dibuktikan secara ilmiah menurut syarat-syarat tertentu. Oleh karena itu obat-obat ini sering kali menimbulkan prasangka, kurang pengertian, bahkan ejekan dari para sarjana kedokteran reguler.

Obat-obat alternatif terdiri atas banyak golongan dengan titik kerja pada sistem imun yang berbedabeda. Yang terpenting di antaranya adalah **obat homeopati**, **fitoterapeutika**, **food supplements** dan **sediaan thymus**.

a. Obat homeopati adalah obat-obat yang telah 'diperkuat' (*dipotensiasi*) melalui suatu proses pengenceran khusus. **Homeopati** adalah suatu cara pengobatan yang menggunakan kadar rendah sekali dari bahan-bahan tertentu, yang pada orang sehat justru menyebabkan gejala penyakit yang sama dengan apa yang hendak diobati. (Lat. *homeo* = *homo* = sejenis, sama). Patokan dasarnya berbunyi «*Similia similibus curantur*», yang berarti «yang sejenis disembuhkan oleh yang sama». Sebagai bahan dasar sering kali digunakan ekstrak alkohol dari tumbuhan atau larutan dari garam-garam, yang telah diencerkan ratusan sampai jutaan kali. Misalnya, preparat *Chamomilla D3* berarti ekstrak kamomila yang diencerkan $10^3 = 1000$ kali dan *Calcium carbonicum D12* berarti CaCO_3 yang diencerkan (dengan laktosa) 10^{12} kali! Berhubung dengan kadar minimal yang digunakan itu dan belum terdapatnya penelitian ilmiah yang layak mengenai keampuhannya, maka manfaatnya sangat diragukan. Walaupun demikian, di Eropa, terutama di Inggris, Jerman, Swis, Belanda dan Italia, obat-obat homeopati cukup populer.

b. Fitoterapeutika (Lat. *phyto* = tumbuhan) berasal dari tumbuhan, termasuk ramuan jamu. Pada dasarnya dalam *ilmu kedokteran reguler* sejak puluhan tahun sudah digunakan tumbuhan yang dikeringkan, yang dinamakan **simplicia** (bentuk jamak dari *simplex*). Misalnya *Folia orthosiphon* (daun kumis kucing), *Folia hyoscyami* (sejenis daun kecubung) dan *Folia digitalis* dengan ekstrak serta tingturnya. *Simplicia* ini yang bertahun-tahun terdapat dalam farmakope Belanda dan Eropa, telah diterima oleh dunia ilmiah. Baru pada edisi tahun 1970-an, monografi *simplicia* seluruhnya telah dikeluarkan karena dianggap obsolet.

c. Food supplements adalah zat-zat yang dipasarkan sebagai makanan tambahan (tidak sebagai obat) dan dapat dibeli bebas (tanpa resep dokter). Sediaan ini dapat mengandung berbagai macam bahan, dari *vitamin* dan *mineral* (dalam dosis tinggi) sampai *ekstrak tiram* dan *tulang rawan ikan hiu*. Terhadap banyak 'obat tambahan' ini, pada umumnya telah dilakukan banyak penelitian dengan sering kali hasil yang baik. Walaupun demikian hasil tersebut tidak/belum diterima resmi oleh para sarjana reguler, karena dianggap tidak memenuhi persyaratan cara penelitian ilmiah (*placebo-controlled, double blind, randomized, cross-over* dan *populasi besar*).

penanganan dengan sitostatika, radiasi atau pembedahan. Lagi pula, **sel-sel tumor** ternyata memiliki hanya sedikit sekali antigen HLA-I pada membrannya, dengan lain kata 'ekspresi HLA-nya sangat diturunkan'. Oleh karena itu limfo-T (*sel-sel sitotoksik/NK-cells*) tidak mengenalinya sebagai sel-sel sendiri.

Imunostimulator secara tidak langsung berkhasiat **mereaktivasi sistem imun** yang **lemah** dengan *meningkatkan respons imun tak-spesifik*. Antara lain perbanyakkan limfo-T4, NK-cells dan makrofag distimulasi, begitu juga pelepasan interferon dan interleukin. Sebagai efek akhir dari reaksi kompleks ini, *zat asing* dapat dikenali dan dimusnahkan. Pada *sel-sel tumor*, ekspresi antigen transplantasi diperkuat olehnya, sehingga lebih mudah dikenali oleh TNF dan sel-sel sitotoksik.

Zat-zat imunostimulator yang kini digunakan adalah **vaksin BCG**, **limfokin (interferon, interleukin)** dan **levamisol**.

Imunostimulator pada terapi komplementer

Terapi komplementer untuk menstimulasi daya tahan tubuh banyak menggunakan sediaan nabati seperti Echinacea, Ginseng, bawang putih, flavonoida (genistein, quercetin) dan ubiquinon, juga sediaan thymus (kelenjar kacang).

a. Echinacea adalah tumbuhan pertama yang dibuktikan secara ilmiah khasiat stimulasinya terhadap sistem imun. Penelitian dari dekade terakhir menghasilkan penemuan bahwa masih terdapat banyak tumbuhan yang mengandung zat-zat alamiah *bersifat stimulasi sistem tangkis apesifik*.

b. Bioflavonoida. Banyak imunostimulator alamiah termasuk dalam kelompok (**iso flavon**, yang terdapat di kebanyakan sayur-mayur dan buah-buahan. Flavon penting adalah **genistein** (dalam kedele) dan **quercetin** dengan efek antitumor dan antioksidan kuat. Lihat Bab 14.

Zat-zat alamiah lain dengan khasiat memperkuat sistem imun adalah **ubiquinon (co-enzym Q₁₀)**, **thymus**, **akar ginseng**

dan **bawang putih**. **Vitamin C** juga berkhasiat sebagai imunostimulator melalui peningkatan aktivitas dan perbanyakkan limfo-T dan makrofag.

MONOGRAFI

1a. Vaksin BCG: *Oncotice*

Vaksin BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) dibuat dari basil TBC (sapi) hidup, yang tidak virulen (ganas). Berkhasiat **imunostimulator tak-spesifik umum** dan **imunostimulator spesifik** terhadap **lepra (dan tbc)** (lihat Bab 9 dan 10), juga bekerja **anti tumor**. Banyak digunakan untuk prevensi TBC dan lepra di daerah-daerah berisiko tinggi. Imunisasi memberikan perlindungan selama minimal 10-15 tahun. Berkat sifat antitumor dan imunostimulasinya, vaksin BCG juga digunakan intravesikal pada **kanker kandung kemih**. Lihat selanjutnya Bab 14.

1b. Interferon-alfa: *IFN-alfa-2, Roferon-A(2a), Intron-A(2b)*

Interferon-alfa, -beta dan -gamma adalah limfokin alamiah yang pada umumnya dibentuk sebagai reaksi terhadap infeksi viral.

IFN-alfa terdiri dari 165 asam amino yang diperoleh melalui teknik rekombinan-DNA dari kuman *E. coli* yang telah dimanipulasi secara genetik. Pada tipe-**2a** terdapat *gugusan lysin* pada posisi 23, sedangkan pada tipe-**2b** gugusan *arginin*. Lihat selanjutnya Bab 7 dan Bab 14.

Dosis: i.m. atau s.c. 3 juta UI sehari selama 16-24 minggu.

* **Interferon-gama (IFN-g-1b, Immukine)** adalah derivat yang terdiri dari 140 asam amino, juga diperoleh dengan teknik rekombinan-DNA. Berkhasiat **mengaktivasi fagosit mononuclear** (makrofag/monosit) dengan membentuk radikal oksigen yang **berkhasiat bakterisid**. Khusus digunakan *sebagai obat pembantu* untuk prevensi infeksi berat pada penyakit kronis tertentu pada mana sitotoksitas makrofag sangat terganggu. *Dosis:* IFN-g-1b, s.c. 3x seminggu 1,5 mcg/m².

1c. Interleukin-2: *IL-2, aldesleukin, Proleukin*

Adalah glikoprotein yang dibuat oleh kuman *E. coli* dengan teknik rekombinan-DNA. Berkhasiat menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas T-cells, NK-cells dan limfosit lainnya, juga menginduksi produksi dan pelepasan sitokin lain. Dengan demikian sistem imun diaktivasi dengan kuat dan sel-sel tumor dapat dimusnahkan.

Penggunaannya dalam bentuk *LAK-cells* pada imunoterapi melanoma dan kanker ginjal yang tersebar, lihat di atas.

Dosis: infus i.v. 1 ml = 18 million UI/m² sehari selama 5 hari. Kur diulang setelah 2-6 hari.

1d. Levamisol: *tetramisol, Ascaridil, Ergamisol*

Obat cacing ini berkhasiat **menstimulasi sistem imun seluler**, tetapi juga dapat mensupresi sistem imun, tergantung dari dosis. Meningkatkan perbanyakan dan migrasi limfo-T, serta memperkuat fagositosis dan kemotaksis makrofag. Berguna pada terapi kanker dengan sitostatika dan prednison. Lihat selanjutnya Bab 14.

Dosis: oral 3 dd 50 mg selama 3 hari (bersama 5-FU) setiap 10 hari, total maksimal 52 minggu.

1e. Tingtur Echinacea: *Echinaforce*

Dibuat dari semua bagian tanaman segar *Echinacea purpurea* (*Rudbeckia*) yang berasal dari Amerika Utara. Varietas *pallida* dan *angustifolia* juga digunakan untuk produksinya. Berkhasiat **memperkuat fagositosis** dengan meningkatkan aktivitas makrofag dan limfo-T, serta **memperlancar kemotaksis**. Selain itu **meningkatkan pelepasan interferon** dan menghambat enzim hyaluronidase, sehingga sel-sel sekitarnya sukar ditembusi virus lagi. Tanaman ini telah menerima pengakuan resmi dengan dimasukkannya dalam buku homeopati resmi Jerman (*Homöopathisches Arznei Buch*), sejenis farmakope sediaan homeopati.

Mengandung antara lain minyak atsiri, alkilamida, asam-asam amino, asam-asam lemak, vitamin C, fitosterol dan polisakarida. Ketiga zat terakhir terutama bertanggungjawab atas efek imunostimulasinya.

Penggunaan. Kini tingtur Herba Echinacea (dalam alkohol 70%) banyak digunakan di Eropa untuk **meningkatkan daya tahan imun** sebagai pencegahan infeksi kuman dan virus (selesma, influenza). Atau pada situasi daya tahan tubuh rendah, seperti pasca bedah, radiasi atau setelah menderita penyakit berat. Bila digunakan pada serangan flu, lamanya penyakit dipersingkat sampai 2-3 hari. Penggunaan sebaiknya jangan kontinu, tetapi setelah 2-3 bulan diselingi dengan istirahat 1-2 bulan. Pemakaian sebagai obat luar adalah untuk mempercepat penyembuhan luka kulit berkat sifatnya yang dapat *mendorong granulasi*, yaitu pembentukan jaringan baru pada permukaan luka.

Efek samping hingga kini belum terdapat data. Tidak dianjurkan penggunaannya pada penyakit ganas seperti tbc, MS dan SLE.

Dosis: dimulai dengan 40 tetes, disusul dengan 3 dd 20 tetes 0,5 jam a.c, dilarutkan dalam sedikit air dan dibiarkan dalam mulut beberapa menit sebelum ditelan.

1f. Ubiquinon: *co-enzym Q₁₀, Ubi-Q*

Benzokinon ini adalah *food supplement* yang juga banyak digunakan dalam kalangan alternatif (*complementary medicine*). Zat ini terdapat dalam kebanyakan organisme aerob (bakteri, tanaman dan hewan). Rumus bangunnya mirip vitamin K₂, lihat Bab 53, Vitamin dan Mineral. Tubuh manusia juga memiliki zat ini (±2 g pada usia muda) yang berasal dari makanan (daging, kacang-kacangan, bayem) dan juga membentuknya sendiri.

Khasiat utamanya adalah sebagai pemeran esensial pada **fosforilasi oksidatif**, yaitu pembakaran glukosa, lemak dan protein. **Produksi enersi** ini berlangsung di *mitochondria* ("pabrik" enersi kecil), yaitu butir-butir bundar atau lonjong yang terdapat dalam plasma sel. Ubiquinon melakukan transpor elektron antara sederet kompleks enzim pada oksidasi tersebut yang berakhir dengan produksi enersi (ATP) melalui enzim ATP-sintetase. Di samping itu Q₁₀ **bersifat antioksidan** kuat dengan efek "menangkap" radikal bebas. Juga **memperkuat sistem imun** dengan meningkatkan aktivitas bio-

energetiknya, stimulasi perbanyakkan limfo-T, meningkatkan produksi IgG dan aktivitas makrofag.

Digunakan sebagai obat penguat jantung dengan meningkatkan volume pukulan sampai $\pm 20\%$ (*cardiac output* naik), sehingga daya prestasi meningkat. Terutama dianjurkan bagi olahragawan dan manula yang kekurangan energi. Pada kanker ubiquinon digunakan sebagai obat tambahan untuk merangsang daya tahan tubuh.

Dosis: pada keadaan lesu dan kurang energi 2 dd 30 mg p.c., pada kanker 3x 100 mg dicampur dengan sedikit minyak jagung/kelede (untuk memperbaiki resorpsinya).

1g. Ginseng

Akar dari tanaman *Panax Ginseng* (*Araliaceae*) berasal dari pegunungan antara Nepal – Manchuria dan Siberia Utara sampai Korea. Di samping **Ginseng Korea** “sejati” ini juga tersedia **Ginseng Jepang** (*P.pseudoginseng japonicus*), **Ginseng Amerika Utara** (*P. quinquefolium*) dan **Ginseng Siberia** (*Eleutherococcus senticosus Maxim.*) Ketiga akar terakhir ini lebih rendah harganya. Nama Ginseng diturunkan dari bahasa Cina (gin = orang, seng = mirip), berhubung bentuk akarnya mirip tubuh manusia. Dalam cara pengobatan tradisional Cina, Ginseng digunakan sebagai obat ampuh pada a.l. keadaan lemah dan kurang enersi serta stres fisik, juga pada disfungsi ereksi (impotensi). Ginseng mengandung minjak atsiri, zat pahit, vitamin B1, B2 dan 10 zat **ginsenosida** (*triterpenglikosida*) yang bertanggungjawab untuk **kehasiat adaptogennya** (anti stres, anti letih, anti lemah, peningkatan daya tahan tubuh). Selain itu juga **berkehasiat antioksidans kuat dan melindungi organ**. Kini banyak digunakan oleh **terutama lansia** sebagai **stimulans umum (roborans)** untuk meningkatkan sistem tangkis dan daya tahan fisik, misalnya untuk revitalisasi setelah mengidap penyakit berat. Orang muda di bawah ± 50 tahun tidak dianjurkan minum sediaan Ginseng (ekstrak, tingtur).

Mekanisme kerjanya belum jelas walaupun terdapat banyak teori. Mungkin kehasiat antioksidannya disebabkan oleh **sintesis NO**

(**nitrogenoksida**) yang **ditingkatkan** di endotel paru-paru, jantung, ginjal dan *corpus-cavernosum*. NO sebagai antioksidan ampuh menimbulkan vasodilatasi dan dengan demikian menginduksi ereksi. Bandingkan mekanisme kerja sildenafil dan apomorfina di Bab 43, Hormon-hormon Pria.

Dosis: 1 dd 200 mg ekstrak kering Ginseng Korea (*Ilwa*)

1h. Sediaan thymus: Zellmedin, Thymex-L

Lihat Bab 14, Sitostatika.

F2. Imunosupresiva

Imunosupresiva adalah zat-zat yang justru menekan aktivitas sistem imun melalui interaksi di berbagai titik dari sistem tersebut. Cara kerjanya dalam proses imun berupa **penghambatan transkripsi dari sitokin**, sehingga mata rantai penting dalam respons imun diperlemah. Khususnya **IL-2** adalah esensial bagi perbanyakkan dan dife-rensiasi limfosit, yang dapat dihambat pula oleh *efek sitostatik langsung*. Lagi pula T-cells dapat diinaktifkan atau dimusnahkan dengan pemberian antibodies terhadap limfosit.

Penggunaan. Imunosupresiva banyak digunakan untuk mencegah **reaksi penolakan** setelah **transplantasi organ**, akibat tubuh membentuk antibodies terhadap sel-sel asing yang diterimanya. Untuk ini sampai tahun 1995 selalu diberikan **kortikosteroida, azatioprin, siklosporin** dan kombinasinya. Introduksi dari obat *calcineurinblockers* (**siklosporin** dan **takrolimus**) dapat menurunkan secara drastis penolakan akut dan meningkatkan persentase *survival*, begitu juga dengan tibanya obat kelompok terbaru **IL2-receptorblockers daktlizumab (Zenapax), basiliksimumab (Simulect)** dan **sirrolimus (Rapamune)**, yang bekerja long-acting dan memberikan lebih sedikit efek samping. Obat-obat ini digunakan bersamaan dengan prednisolon dan siklosporin atau takrolimus.

Sebagai profilaksis terhadap penolakan organ juga digunakan **everolimus (Certican)** dalam kadar rendah. Penghambat proteinkinase ini dengan nama paten *Afinitor* juga diindikasikan terhadap kanker ginjal

yang sudah progresif. Dari kelompok ini juga terdapat **temsirolimus** (*Torisel*) untuk penyakit sama yang sudah bermetastasis.

Walaupun insidensi *penolakan akut* sudah menurun dengan drastis, tetapi masa hidup organ transplantat pada dasawarsa terakhir tidak begitu meningkat. Penyebabnya adalah terjadinya *disfungsi kronis*, padamana fungsi organ lambat laun mengalami kemunduran. *Ph Wkbl* 2002 ; 137 : 1030-4 ; 1055

Imunosupresiva yang digunakan setelah transplantasi sel punca (stem-cell) mengakibatkan pasien mudah mendapatkan infeksi oportunistik dan yang terpenting adalah infeksi oleh sitomegalovirus (CMV), yang disebut sebagai "*troll of transplantation*" ("*pe-nyihir*" transplantasi). Efek klinik dari in-

feksi CMV dapat dikurangi dengan terapi profilaksis dan tersedianya obat-obat antivirus yang efektif. Kadar dari CMV DNA di dalam darah (*viremia*) dimonitor melalui polymerase-chain-reaction (PCR) dan bila dideteksi viremia, pasien diberikan gansiklovir atau prodrugnya valgansiklovir sampai DNA viral tidak lagi terdeteksi.

Griffiths P.D. et al; Taming the Transplantation Troll by Targeting Terminase; *N Engl J Med* 2014; 370:1844-1846

Imunosupresiva juga sering digunakan untuk menekan aktivitas **penyakit auto-imun**. Misalnya pada *rematik* dan penyakit radang usus (*colitis ulcerosa*, *M. Crohn*) diberikan **sulfasalazin** dan **sitostatika** (*MTX*, *merkaptopurin* dan *azatioprin*) dengan efek baik.

Penyakit auto-imun

Ciri dari penyakit ini adalah produksi (berlebihan) dari imunoglobulin yang sebagian diarahkan terhadap antigen dari tubuh sendiri dan pada umumnya disertai hipersensitivitas.

Imunoglobulin dibentuk dari sel-sel plasma yang akibat rangsangan oleh antigen terbentuk dari limfosit dalam sistem limfatik. Limfosit ini memiliki "*daya ingat*" terhadap suatu antigen yang menyebabkan produksi dari antibodi dalam jumlah besar.

Antigen eksogen adalah:

- protein, lemak dan karbohidrat yang asing bagi tubuh dan sebagian terikat pada polisakarida;
- sel-sel asing bagi tubuh;
- bakteri dan virus

Pada keadaan normal tidak akan terbentuk antibodi terhadap protein dan sel-sel tubuh sendiri berdasarkan suatu sifat yang disebut *toleransi* pada mana organ timus memegang peranan.

Timbulnya auto-imitas dapat disebabkan oleh hilangnya sifat toleransi atau karena perubahan-perubahan pada protein atau sel-sel tubuh akibat rangsangan tertentu, terutama infeksi virus.

Hipersensitivitas yang diiringi dengan pembentukan auto-antibodi misalnya terjadi pada penyakit *lupus erythematodes disseminatus* (LED). Sebagai akibat dari terutama obat-obat tertentu, juga eritrosit, lekosit dan trombosit dapat berfungsi sebagai antigen bagi tubuh sendiri, dengan akibat timbulnya trombositopeni dan lekopeni.

Peranan auto-antibodi juga terdapat pada gangguan tiroid (*penyakit Hashimoto*), anemia perniciososa, RA (rheumatoid arthritis), multiple sclerosis (MS), colitis ulcerosa dan myasthenia gravis.

Pembentukan auto-antibodi dapat dicegah a.l. oleh obat-obat kortikosteroid, terutama prednison. Bila kortikoida tidak berhasil cukup baik, dapat juga digunakan sitostatika, misalnya anti-metabolit 6-merkaptopurin dan azatioprin (*Imuran*) yang memblokir metabolisme purin dan multiplikasi sel.

Catatan: Hadiah Nobel ilmu kedokteran tahun 1972 diberikan kepada R. Porter (Univ. Oxford) dan G. Edelman (Rockefeller Univ.-NY) untuk kontribusinya mengenai struktur dan sifat-sifat biologi dari imunoglobulin.

MONOGRAFI

Azatioprin (*Azafalk*, *Imuran*) dan merkaptopurin (*Puri-Nethol*, *Xaluprin*) adalah imunomodulasi yang termasuk dalam kelompok tiopurin, seperti juga obat kanker tio-guanin (*Lanvis*).

Pengobatan komplementer menggunakan sediaan enzim (*Wobenzym* = **papain** 100 mg, **bromelain** 60 mg dan **pancreatin** 100 mg) untuk memusnahkan auto-antibodies serta kompleks imun dan dengan demikian menghentikan serangan terhadap organ sendiri.

Penyakit auto-imun. Pada penyakit ini, fungsi sistem imun terganggu akibat adanya **auto-antibodies**, pada mana limfo-T dan NK-cells menyerang jaringan dan organ tubuh sendiri. Keadaan ini dapat terjadi bila sistem imun tidak berdaya (lagi) untuk mengenali jaringan tubuh sendiri dan menyerangnya. Yang terkenal adalah penyakit **rema**, **diabetes tipe-I** (*pada orang muda*), **MS** (*Multiple Sclerosis*), **SLE** (*Systemic Lupus Erythematoses*), **MG** (*Myasthenia gravis*) dan **radang tiroid**. Penyebab mengapa sistem tangkis kehilangan daya pengenalannya belum begitu jelas, walaupun diketahui bahwa faktor genetik, hormonal, viral dan lingkungan berperan pada manifestasi dan hebatnya penyakit.

* **Auto-antibodies** dalam keadaan normal juga dibuat oleh sistem imun, tetapi segera dinaktifkan oleh makrofag dan limfo-T. Bila produksinya terlampaui banyak, barulah dapat merusak jaringan. Auto-antibodies dapat **bereaksi langsung terhadap organ** dengan **menimbulkan peradangan** dan **kerusakan**, seperti pada membran glomerulus ginjal. Dapat pula **mengacaukan fungsi** suatu proses, misalnya dari receptor asetilkolin (ACh) pada *myasthenia gravis*.

Kemungkinan lain adalah terbentuknya **kompleks imun yang beredar** dengan aktivitas biologik, lihat di atas. Adakalanya kompleks ini didapatkan di ginjal, kulit, sendi dan sistem saraf dengan mengakibatkan kerusakan jaringan hebat. Dapat pula terjadi **aktivasi dari komplemen**, **akumulasi dan aktivasi dari neutrofil** dengan pelepasan enzim protease yang bersifat merusak pula. Pada destruksi jaringan ini, ternyata juga terlibat makrofag, monosit, sel-T4 dan sel-T8.

2a. Siklosporin: *Sandimmun*, *Neoral*

Endekapeptida siklis ini (1983) diperoleh dari fungi *Tolypocladium inflatum* dan terdiri dari 11 asam amino. Berkhasiat **imunosupresif** istimewa melalui penghambatan spesifik respons imun seluler. Proliferasi T-helpercells dan cytotoxic cells dihambat secara selektif dan reversibel. Juga merintang produksi dan pelepasan IL-2 serta banyak limfokin lain. Produksi limfo-T supressorcells justru distimulasi. Tidak berkhasiat myelosupresif. Siklosporin terutama digunakan berkat sifat-sifat ini pada transplantasi organ atau sumsum untuk profilaksis dan penanganan reaksi penolakan. Juga pada *psoriasis*, *colitis* dan *penyakit Crohn*. Siklosporin dapat dikombinasi dengan kortikoida atau immunosupresiva lain dengan tujuan mengurangi nefrotoksitasnya.

Resorpsinya dari usus sangat variabel, BA 10-50%, PP 98%, plasma- $t_{1/2}$ \pm 20 jam. Bersifat sangat lipofil, maka distribusinya berlangsung baik ke semua jaringan tubuh. Dalam hati dirombak menjadi 15 metabolit yang terutama diekskresi melalui empedu dengan siklus enterohepatik. Hanya 6% dikeluarkan lewat urin. *Efek samping* utamanya adalah *nefrotoksitas* yang tergantung dari dosis dengan menurunnya nilai kreatinin (reversibel). Juga dapat terjadi *hipertensi*, *hiperlipidemia*, *hipertrichosis*, gangguan lambung-usus, nyeri kepala, tangan rasa terbakar, konvulsi dan gangguan darah. Bersifat **karsinogen**, terutama bila digunakan untuk jangka waktu lama dengan dosis tinggi (limfoma, kanker kulit).

Dosis: 4-12 jam sebelum transplantasi oral 2,5-15 mg/kg selama 1-12 bulan, juga sebagai infus intravena. Dosis disesuaikan dengan kadar siklosporin dalam darah.

2b. Takrolimus: *Advagraf*, *Prograf*, *Protopic*

Senyawa makrolida ini diekstraksi dari jamur *Streptomyces tsukubaensis* (1993). Khasiat dan mekanisme **imunopresifnya** sama dengan siklosporin, tetapi \pm 50x lebih kuat dalam hal pencegahan sintesis IL-2 yang mutlak diperlukan untuk proliferasi sel-T.

Juga bersifat sangat lipofil dan sama efektifnya dengan siklosporin pada transplantasi hati, jantung, paru-paru dan ginjal. Terutama di-gunakan bersama kortikosteroida. Lebih sering menimbulkan efek samping toksisitas bagi ginjal dan saraf.

Dosis: infus i.v. 0,05-0,1 mg/kg/hari, 6 jam setelah tranplantasi selama 2 -3 hari, lalu dilanjutkan oral 0,15-0,3 mg/kg/hari dalam 2 dosis.

***Pimekrolimus** (*Elidel*) adalah derivat makrolaktam yang memblokir sintesis dari sitokin meradang pada T-cel. Digunakan lokal pada dermatitis atopik (eksim) bila penggunaan kortikosteroid tidak memberikan hasil.

Efek samping : perasaan terbakar, iritasi lokal, gatal, eritema dan gangguan kulit.

Dosis : lokal 2x sehari sebagai krem.

2c. Mikofenolat mofetil: *CellCept*

Obat ini (1996) adalah produk dengan **khasiat menekan perbanyakan limfosit** melalui inhibisi enzim dehidrogenase yang diperlukan untuk sintesis *purinnya* (DNA/RNA). Ternyata sangat efektif terhadap *penolakan akut* setelah transplantasi ginjal. Dibandingkan dengan obat-obat lainnya, yaitu *azatioprin* dan *siklosporin* (dan *prednison*), persentase penolakan dikurangi sampai 50%. Lagi pula efek sampingnya lebih sedikit. Mungkin juga berkhasiat untuk menghambat *penolakan menahun* (jangka panjang) yang sampai kini merupakan masalah serius.

Resorpsi dari usus baik, dengan BA 90%. Dalam hati segera diubah menjadi **asam mikofenolat aktif**. Ekskresi berlangsung melalui urin sebagai glukuronidanya (inaktif), sesudah mengalami resirkulasi enterohepatik. Plasma- $t_{1/2} \pm 16$ jam.

Dosis: dalam waktu 72 jam setelah transplantasi 2 dd 1g a.c. dengan minum banyak air.

* **Mikofenolat Na** (*Myfortic*) menghambat enzim inosinmonofosfat dehidrogenase dengan menghasilkan efek sitostatik terhadap limfosit B dan T. Dalam kombinasi dengan siklosporin dan glukokortikoid digunakan sebagai profilaksis terhadap penolakan organ

pada transplantasi ginjal. *Dosis*: oral 1440 mg terbagi dalam 2 dosis.

2d. Kortikosteroida

Hormon anak ginjal **berkhasiat anti radang, immunosupresif dan anti alergik**. Kedua efek terakhir untuk sebagian berhubungan dengan khasiat anti radangnya dan terutama nampak pada reaksi imun di jaringan. Misalnya migrasi sel dan aktivitas fagositosis dari makrofag/monosit dikurangi. Juga jaringan limfe dirombak, pada mana limfosit-T dan -B berperan. Pembentukan antibodies hanya ditekan pada dosis sangat tinggi.

Kortikosteroida banyak digunakan sebagai obat tambahan pada penyakit auto-imun, seperti *rema*, *Sjögren*, *SLE* dan *MS*, juga pada terapi *kanker*. Efektif sekali untuk menekan dengan cepat *exacerbatio* penyakit (mendadak menjadi parahnya gejala penyakit). Untuk memelihara remisi pada penyakit usus beradang kronis ternyata kurang efektif. Lihat selanjutnya Bab 46 ACTH dan Kortikosteroida.

2e. Talidomida: *Synovir*

Derivat piperidin ini (1957) adalah **obat tidur** dengan efek *teratogen* sangat kuat (*peristiwa Softenon*, 1962, lihat *Edisi empat*), berdasarkan khasiat **anti angiogenesisnya**. Juga berdaya **immunosupresif (anti-TNF) dan anti radang**. Setelah dilarang peredarannya selama lebih dari 25 tahun sejak awal tahun 1990-an talidomida mulai digunakan lagi antara lain untuk menekan reaksi lepra (lihat Bab 10) dan meringankan gejala AIDS seperti luka hebat (*aphthae*) di mulut, kerongkongan dan kemaluan, serta diare dan kehilangan bobot yang serius.

Di AS penggunaannya pada lepra disahkan kembali sejak akhir tahun 1997 dengan syarat-syarat ketat. Juga diselidiki secara klinis efektivitasnya untuk berbagai penyakit auto-imun. Lihat juga Bab 24.

Talidomida ternyata dapat memperpanjang remisi penyakit *myeloma*, suatu penyakit para lansia (rata-rata usia 60 tahun) yang sangat kompleks dan tidak dapat disembuhkan. Mekanisme kerja talidomida pada penyakit ini belum diketahui.

***Lenalidomida** (*Revlimid, Celgene*). Imunomodulator dengan struktur menyerupai talidomida ini menghambat proliferasi dari sel-sel tumor hematopoietik, meningkatkan imunitas dan jumlah sel NKT. Metabolisasi dalam jumlah kecil di dalam hati dan diekskresi terutama melalui urin (82%) dan feses (4%). Digunakan dalam kombinasi dengan deksametason terhadap *myeloma multipel* (*penyakit Kahler*). Bersifat teratogen dan kemungkinan masuk ke dalam air susu ibu.

Dosis: sangat individual.

2f. Sulfasalazin adalah persenyawaan dari sulfapiridin dengan 5-ASA (lihat Bab 8, Sulfonamida dan Kuinolon). Berkhasiat **anti radang** melalui blokade siklo-oksigenase dan lipoksigenase dan dengan demikian mencegah sintesis prostaglandin dan leukotrien. Sulfasalazin **memengaruhi fungsi limfosit**, mungkin melalui sitokin dan juga berdaya **'menangkap' radikal bebas O_2** . Zat ini digunakan khusus pada penyakit usus beradang kronis (*Crohn, colitis*) dan pada rema. Lihat juga Bab 21, Analgetika perifer dan Bab 14 Sitostatika, B2 Imunosupresiva.

VAKSIN DAN IMUNOGLOBULIN

Penyakit infeksi merupakan jenis penyakit yang hampir selalu menempati urutan teratas, terutama di negara-negara berkembang yang taraf kehidupan sosialnya masih di bawah garis yang layak. Keadaan ini antara lain menyangkut pola higiene yang erat hubungannya dengan penularan dan penyebaran penyakit infeksi.

Dewasa ini tersedia berbagai obat ampuh, terutama dari golongan kemoterapeutika untuk memerangi penyakit infeksi. Namun, tujuan utama dari program penanggulangan penyakit infeksi adalah *profilaksis atau menghindari terjangkitnya infeksi*. Hal ini dapat dicapai dengan antara lain :

- menghilangkan sumber atau memutuskan mata rantai penyebaran suatu penyakit infeksi dan
- mengurangi kepekaan seseorang terhadap organisme patogen atau dengan kata lain meningkatkan kekebalannya terhadap suatu infeksi. Keadaan ini dapat dicapai melalui proses **imunisasi**.

Di Indonesia, semua jenis sera yang mengandung imunoglobulin spesifik dan vaksin dibuat oleh **PT Bio Farma (d/h Lembaga Pasteur)**.

BUMN (Badan Usaha Milik Negara) ini merupakan satu-satunya produsen vaksin dan anti sera di Indonesia dengan tujuan turut serta mendukung program imunisasi nasional. Program ini bertujuan memberikan kekebalan pada bayi agar dapat mencegah penyakit dan kematian bayi serta anak yang disebabkan oleh penyakit yang sering berjangkit di Indonesia.

Ref.:

Proverawati, Atikah. 2010. Imunisasi dan Vaksinasi. Yogyakarta)

Hidayat, A. Aziz Alimul. 2009. Pengantar Ilmu Kesehatan Anak untuk Pendidikan Kebidanan. Jakarta: Salemba Medika.

Hidayat, A. Aziz Alimul. 2010. Metode Penelitian Kebidanan dan Teknik Analisis Data. Jakarta: Salemba Medika.

IDAI. 2008. Pedoman Imunisasi Di Indo-nesia. Jakarta: Satgas Imunisasi.

Pengawasan sumber dan transmisi

Sumber infeksi utama adalah *makanan* dan *air minum* yang mutlak harus dipantau tingkat kebersihannya dalam rangka memberantas penyakit infeksi yang menyerang saluran cerna, misalnya diare. Bagi jenis penyakit lainnya, pengendalian *perantaranya (vector)* adalah esensial, misalnya jenis nyamuk yang merupakan vektor dan penyebab penyakit malaria dan *dengue* (demam berdarah).

Yang merupakan topik sekarang ini adalah *screening* dari *donor darah* dalam rangka menghindari penyebaran penyakit HIV dan hepatitis B/C.

Mengurangi kepekaan terhadap penyakit infeksi

Kondisi ini dapat dicapai dengan jalan imunisasi. Cara ini telah mengubah sejarah dari banyak jenis penyakit infeksi. Sejak dahulu telah diketahui bahwa orang yang luput dari serangan *penyakit sampar (pes)* yang mematikan, tidak akan diserang untuk kedua kalinya oleh penyakit ganas ini. Tetapi, pada waktu itu tidak diketahui kesimpulan ilmiah mengenai peristiwa ini.

Edward Jenner (1749 -1823). Pada tahun 1796 dr *Jenner*, seorang dokter Inggris sederhana, mengintroduksi penyuntikan pertama

dengan cairan cacar lembu sebagai vaksin alami, suatu kejadian yang menakjubkan dan membuatnya termashur. Peristiwa tersebut terjadi sewaktu *penyakit cacar* melanda dunia dan hampir semua orang bisa menjadi korban. Pengidap cacar umumnya berisiko kematian atau menjadi cacat seumur hidup, terutama di bagian muka. Dalam kasus ini ternyata bahwa seseorang tidak dapat diserang penyakit yang sama untuk kedua kalinya atau dengan lain kata bahwa seorang yang telah terjangkit penyakit cacar akan terbebas untuk seumur hidupnya (Edward Jenner 1798). Di tahun 1980 WHO mendeklarasi bahwa penyakit cacar telah dieradikasi dari seluruh dunia dan hal ini merupakan suatu achievement terbesar dalam sejarah kedokteran.

Dr. Jenner menemukan bahwa **imunitas** seperti itu juga bisa diperoleh bila sejenis *penyakit cacar lembu*, yang jauh kurang berbahaya, ditularkan dengan sengaja kepada manusia. Cara ini disebut **vaksinasi** (Lat. *vacca* = lembu, *vaccinia* = cacar lembu). Demikianlah asal mula istilah vaksinasi, yaitu menyuntikan cacar lembu kepada manusia.

Sekarang istilah vaksinasi digunakan untuk segala bentuk imunisasi aktif yang diberikan per oral, subkutan, intramuskular, maupun dengan cara menggosokkan pada kulit (*skarifikasi*).



Edward Jenner (1749 -1823)
 “Cowpox to prevent smallpox”.

Louis Pasteur(1822- 1895). Baru limapuluh tahun kemudian sarjana biologi dan kimia Prancis *Dr L. Pasteur* yang termashur, mendemonstrasikan bahwa keganasan (*virulensi*) suatu kuman patogen dapat dikurangi tanpa mengurangi kemampuannya untuk menimbulkan imunitas (*sifat imunogen*). Hal ini dicapai dengan cara pemanasan atau melalui «*passage*», yaitu menginjeksikan kuman ini secara beruntun pada sejumlah hewan percobaan, lihat di bawah.



Louis Pasteur (1822-1895),

ahli kimia Prancis, pencetus pengetahuan modern mengenai imunologi.

“The most perfect man who has ever entered the kingdom of Science.”

Imunitas (lihat juga Bab 49, Dasar-dasar imunologi). Teori yang mendasari fenomena tersebut di atas adalah sebagai berikut. Bila tubuh kemasukan mikroba, maka tubuh akan melawannya dengan membentuk *zat-zat penangkis* yang disebut **antibodies** (atau juga *immunity bodies*). Dalam kasus ini, mikroba tersebut berfungsi sebagai **antigen** (zat yang imunologik aktif), yaitu suatu zat yang menstimulasi pembentukan antibodies dan dengan demikian memobilisasi defensi imunologi tubuh. Bila tubuh berhasil memusnahkan mikroba ini, maka antibodies yang terbentuk dalam jumlah berlebihan memberikan kekebalan (**imunitas**) terhadap infeksi selanjutnya oleh mikroba tersebut. Kekebalan ini dinamakan **kekebalan yang diperoleh**

(*acquired immunity*), sedangkan kekebalan asli yang sudah ada dalam tubuh berasal dari bawaan disebut **kekebalan alamiah** (*natural immunity*).

Antigen yang paling ampuh adalah protein bermolekul besar atau kombinasi dari protein dan karbohidrat (*glycoprotein*). Zat-zat ini biasanya terdapat dalam dinding bakteri atau bagian luar yang menyelubungi virus.

Mekanisme terbentuknya imunitas

Dua jenis sel darah putih yang memegang peranan penting dalam sistem imunitas adalah **makrofag** dan **limfosit**. Respons imun terhadap suatu antigen pada awalnya dimulai dengan penyerapannya oleh makrofag, yang kemudian „menyajikan“ antigen tersebut kepada limfosit untuk dimusnahkan. Seperti diketahui limfosit terdiri dari dua jenis, yakni **T-cells** (*thymus-dependent*) dan **B-cells** (*bursa-dependent*), lihat juga Bab 49, Dasar-dasar imunologi.

***Imunitas seluler.** T-cells dalam thymus kemudian dimatangkan menjadi „*sensitized T-limfosit*“ yang mampu **bereaksi langsung dengan antigen** khusus tersebut, di samping juga **berdaya mengaktivasi makrofag**. Keadaan ini disebut *imunitas seluler*.

* **Imunitas humoral.** Di lain pihak, B-cells berubah menjadi *sel-sel plasma* yang memproduksi **antibodies** yang juga disebut **immunoglobulin** (= *Ig*). Senyawa-senyawa ini terutama terdapat dalam serum darah atau di atas permukaan membran mukosa serta khusus diarahkan terhadap suatu antigen tertentu. Inilah yang dinamakan **imunitas humoral**. Lihat Bab 49, Dasar-dasar Imunologi, Gambar Imunitas seluler dan humoral.

Memory cells adalah sel-sel „*ingatan*“ yang dibentuk oleh T-cells maupun B-cells dan merupakan sistem defensif cadangan terhadap suatu antigen tertentu. Oleh karena itu, bila terjadi lagi kontak dengan antigen ini, akan timbul suatu respons imunitas yang lebih cepat dan lebih ampuh. Lihat Gambar 49-2, Dasar-dasar Imunologi.

Tujuan akhir dari kedua jenis imunitas yang secara artifisial dapat ditimbulkan dengan jalan vaksinasi adalah untuk menciptakan perlindungan tubuh terhadap antigen atau terhadap mikroba yang membawanya. Lihat selanjutnya Bab 49, Dasar-dasar Imunologi.

A. IMUNISASI AKTIF

Dengan ini dimaksudkan pencapaian imunitas jangka panjang secara buatan melalui pemberian antigen via injeksi i.m., s.k. atau oral untuk menimbulkan respons imunitas yang **spesifik**, berupa antibodi, T-sel yang diaktivasi dan memori spesifik. Antigen dapat berupa kuman patogen yang mati, dilemahkan (*attenuated*) atau produk metabolismenya, yaitu eksotoksin yang telah dimurnikan atau diinaktifkan dan dinamakan **toksoid** (*difteri, tetanus*) serta bagian-bagian kuman atau virus. Secara alamiah kekebalan aktif juga dapat diperoleh sebagai akibat dari infeksi dengan *kuman patogen* (Yun. *pathos* = penyakit, *genesis* = memproduksi). **Imunisasi aktif** ini diperoleh melalui **vaksin**, misalnya terhadap *cacar, kolera, pertussis, pes, tbc, rabies, influenza, tifus* dan *poliomyelitis*. Dapat pula digunakan **toksoid**, mis terhadap *difteri* dan *tetanus*.

Perbedaan antara vaksin yang mengandung mikroorganisme hidup. diperlemah atau mikroorganisme mati adalah penting, karena pada sebagian pasien dengan defisiensi imunologik dapat timbul infeksi fatal pada penggunaan vaksin dengan mikroorganisme hidup atau yang diperlemah.

| Vaksin | Tipe |
|---------------------|-----------------------------|
| BCG | Bakterial, hidup/diperlemah |
| Kolera | Bakterial, mati |
| Difteri toksoid | Bakterial, mati |
| Haemoph. Infl B | Bakterial, mati |
| Hepatitis A | Viral, mati |
| Hepatitis B | Viral, mati |
| Influenza | Viral, mati |
| Batuk rejan | Bakterial, mati |
| Virus papilloma | Viral, mati |
| Poliomyelitis | Viral, mati |
| Rabies | Viral, mati |
| Tetanus toksoid | Bakterial, mati |
| Tifus (per injeksi) | Bakterial, mati |
| Varicella | Viral, hidup/diperlemah |

Tabel 50-1: Jenis-jenis vaksin dan sumbernya

V a k s i n

Tujuan pemberian vaksin adalah **merangsang imunitas seluler** maupun **humoral** seperti yang layaknya timbul sebagai reaksi terhadap suatu infeksi alamiah. Bila seseorang yang sudah divaksinasi mengalami infeksi yang mungkin sekali serius, gejalanya akan lebih ringan atau sama sekali tanpa manifestasi klinis. Vaksinasi menghindari efek-efek serius yang diakibatkan oleh mikroba yang virulen.

Oleh karena itu, vaksin merupakan salah satu senjata yang paling ampuh dalam ilmu kedokteran preventif terhadap penyakit infeksi. Kendala dari vaksin hidup yang telah diperlemah adalah kekuatiran bahwa mikroba tersebut melalui proses mutasi menjadi virulen kembali.

Vaksin kuman adalah sediaan aman dari bakteri yang telah dimatikan (tifus) atau dari bakteri hidup yang diperlemah dan tidak ganas (*virulen*) lagi (sampar atau pes). Tetapi sebagai antigen, vaksin demikian masih mampu menstimulasi sistem imunitas tubuh manusia atau hewan. Dengan *imunisasi aktif* ini tubuh dapat dilindungi terhadap penyakit infeksi kuman bersangkutan.

Vaksin virus terdiri dari beberapa jenis virus yang telah dimatikan atau yang dibuat non-virulen melalui *passage hewan*. Lazimnya vaksin virus dibuat dengan pembiakan pada telur, ginjal atau otak hewan.

Cara pembuatannya dapat dengan *cara passage telur*, *kultur sel* atau melalui *kultur jaringan*. Dapat digunakan mikroba yang tersedia di laboratorium (*'stock-vaccine'*) atau mikroba yang dipisahkan dari tubuh penderita sendiri (*'auto-vaccine'*).

– **Vaksin bakterial.** Pertama-tama bakteri dari suku (*strain*) tertentu ditanam dalam medium cair yang optimal dalam botol atau pada produksi besar-besaran dalam tangki fermentasi. Sebagai medium lazimnya digunakan kultur persemiaan (*brothculture*). Setelah suatu masa tertentu, kuman dimatikan dengan cara pemanasan atau dengan zat kimia dan bila perlu dipisahkan dari mediumnya.

Bakteri yang sudah mati ini kemudian diproses sebagai suspensi sel utuh atau sebagian tertentu diisolasi, misalnya: fraksi polisakarida.

- **Vaksin viral.** Langkah pertama adalah memelihara sel-sel untuk replikasi virus, karena virus tidak mampu memperbanyak diri sendiri kecuali di dalam sel hidup (*host cells*). *Host cells* yang telah dipenetrasi oleh virus (DNA/RNA) kemudian dirangsang untuk memproduksi lebih banyak materi virus, yang kemudian diisolasi, dimurnikan dan distabilisasi.
- **Cara-cara khusus.** Teknik **rekayasa genetik** memungkinkan untuk memproduksi vaksin yang aman/murah dan dengan biaya yang relatif rendah. Melalui **teknik DNA rekombinan** dapat dibuat antigen bakterial dan viral secara massal. Lalu, hanya fraksi DNA yang cocok dengan suatu antigen tertentu diisolasi dan dipindahkan ke sel-sel tuan rumah.

Melalui sintesis organik dapat pula dibuat bagian yang aktif dari suatu antigen tertentu, setelah rangkaian asam aminonya diidentifikasi. Namun, untuk dapat menimbulkan daya imunitas, peptida sintetik ini harus diikat pada suatu protein lain yang berfungsi sebagai "carrier". Perkembangan lebih lanjut di bidang bioteknologi membuka aspek-aspek baru dalam produksi vaksin.

Penggolongan. Vaksin dapat digolongkan antara lain berdasarkan jenis, *viabilitas*, komposisi dan cara pembuatannya.

Jenis mikroba dalam vaksin menghasilkan:

- a. *vaksin bakterial*, yang terdiri dari bakteri hidup yang dilemahkan atau diinaktifkan, polisakarida dari kapsel bakteri, atau fragmennya yang memiliki sifat antigen;
- b. *vaksin viral*, yang terdiri dari virus hidup yang dilemahkan atau diinaktifkan, juga fragmen virus yang memiliki sifat antigen;
- c. *vaksin parasiter*, yang terdiri dari suatu protein yang terdapat pada permukaan

sporozoit *Plasmodium falciparum* (vaksin malaria, eksperimental).

Komposisi antigen menentukan jenis vaksin, yakni:

- *whole vaccine*: terdiri dari mikroba utuh;
- *split/sub-unit vaccine*: dibuat dari bagian-bagian mikroba yang mengandung antigen paling aktif;
- *vaksin toksoid*: dibuat dari (**ekso**)toksin bakteri yang diisolasi atau dibuat secara biosintetik dan kemudian dinetralkan dengan formaldehida.

Antibodi (*immunoglobulin*) pada *imunisasi aktif* bertahan untuk jangka waktu lebih lama dari pada antibodi yang diberikan dari luar sebagai **serum** (*imunisasi pasif*). Dengan demikian, imunisasi aktif adalah long-acting dan terutama digunakan bila dikehendaki kekebalan yang bertahan lama terhadap suatu penyakit. Lazimnya imunitas ini bertahan selama beberapa bulan sampai beberapa tahun, yang pada umumnya dapat diperkuat kembali atau diperpanjang dengan **injeksi ulang** ('*booster*', *revaksinasi*). Injeksi booster ini harus diberikan paling lambat maksimal 6 bulan setelah serangkaian injeksi primer (*imunisasi dasar*).

Antibodi monoklonal adalah antibodi yang hanya aktif terhadap satu antigen spesifik. Dibuat dengan teknik rekombinan DNA dengan menggunakan sel-sel hewani, pada umumnya tikus.

Adjuvantia. Di samping antigen tersebut di atas, vaksin dapat mengandung zat-zat tambahan (*adjuvantia*) seperti bahan untuk mensuspensikan, zat pengawet, stabilisator, antibiotika dalam kadar rendah dan zat lain yang tidak memengaruhi respons imunitas. Begitu juga **garam-garam aluminium** (mis. Al-fosfat) atau **kalsium**, yang berdaya mengadsorpsi jasad yang telah diinaktifkan atau metabolitnya (toksoid, fragmen virus yang bersifat antigen). **Vaksin jerap** demikian yang telah *diserap* pada garam, dimaksudkan untuk menciptakan suatu *daya kerja depot*, sehingga sifat antigen diperkuat dan dapat menimbulkan imunitas dengan jangka kerja lebih lama.

Penggunaan. Vaksin dan imunoglobulin terutama digunakan untuk tujuan **profilaksis**, untuk menghindari terkena infeksi misalnya cacar, polio, rabies dan tetanus. Tetapi beberapa jenis vaksin juga digunakan sebagai **pengobatan** penyakit menahun, misalnya pada penyakit yang disebabkan oleh stafilokok atau gonokok, sehingga mendorong tubuh membentuk antibodies ekstra terhadap infeksi tersebut.

Vaksin kombinasi. Selain vaksin khusus untuk prevensi satu jenis penyakit, misalnya vaksin cacar, juga dapat dibuat vaksin kombinasi terhadap beberapa jenis penyakit sekaligus dengan tujuan mempermudah penggunaannya. Lagi pula sering kali saling memperkuat khasiatnya. Contohnya adalah vaksin terhadap kolera-tifus-paratifus (*Kotipa*) dan terhadap *difteri-tetanus-pertussis* (*DTP*). Juga tersedia **kombinasi dari vaksin dan toksoid**, misalnya vaksin *DKTP*, yang terdiri dari toksoid difteri/tetanus dan jasad pertussis/polio.

Sama dengan *vaksin pasif* (*dahulu disebut serum*), maka secara teoretis vaksin aktif dapat dibuat dari berbagai jenis mikroba, tetapi beberapa pertimbangan mengenai khasiat dan faktor ekonomi memegang peranan penting.

Serokonversi. Sukses dari suatu vaksinasi dalam kebanyakan hal tampak dari serokonversi pasien. Dengan ini dimaksudkan bahwa pasien yang sebelumnya tidak memiliki antibodies spesifik (*seronegatif*) sekarang memilikinya (*seropositif*). Tetapi hal ini tidak berarti bahwa sudah tercapai imunitas.

B. IMUNISASI PASIF

Dengan ini dimaksudkan pemberian antibodies "siap-pakai" dalam bentuk imunoglobulin yang telah dimurnikan untuk menghasilkan imunitas dalam waktu singkat dan ternyata efektif untuk prevensi dan terapi (*imunoprofilaksis* dan *imunoterapi*) beberapa jenis infeksi bakteriil maupun viral. **Imunitas yang diperoleh** demikian dengan **vaksinasi pasif** ini selalu bertahan agak sing-

kat, biasanya hanya beberapa minggu sampai beberapa bulan, tergantung dari $\frac{1}{2}$ antibodies yang digunakan.

Keuntungan imunisasi pasif adalah perlindungan yang berlangsung dengan **segera**, tetapi "kerugiannya" adalah jangka waktu perlindungan yang singkat.

S e r a diperoleh dari darah hewan yang mengandung **antibodi spesifik** (*imunoglobulin*) dalam kadar tinggi. Dalam arti luas, serum (bentuk jamak: sera) sebetulnya dimaksudkan cairan darah yang telah dikeluarkan sel-sel darah dan fibrinnya. Fibrin adalah suatu zat serat protein yang pada pembekuan darah memisahkan diri.

Seekor hewan, umumnya kuda, disuntik dengan suatu antigen mikroba tertentu yang kemudian dalam darahnya akan terbentuk antibodi terhadap antigen tersebut (*imunisasi aktif*). Dari darah ini, melalui ekstraksi dan pemurnian, dibuat serum yang bila disuntikkan pada manusia, menimbulkan kekebalan pasif terhadap penyakit tersebut (*imunisasi pasif*). Tetapi, karena selalu masih mengandung sisa-sisa protein hewan, penggunaan serum ini dapat menimbulkan reaksi-reaksi hipersensitivitas yang tidak diinginkan. Kasus demikian dapat terjadi bila suatu serum yang berasal dari hewan yang sama (kuda) digunakan untuk kedua kalinya. Oleh karena itu, sekarang ini di banyak negara sera hewan sudah diganti dengan sera berasal dari darah manusia, yang dinamakan **imunoglobulin**, misalnya *tetanus imunoglobulin* dan *difteri-imunoglobulin*.

Sumber sera adalah darah hewan, bila darah manusia yang digunakan disebut imunoglobulin (antibodi).

Penggunaan. Pada keadaan akut, misalnya bila infeksi sudah terjadi, maka imunisasi aktif tidak dapat digunakan dengan efektif. Penyebabnya ialah masa inkubasi suatu infeksi berlangsung antara 2-5 hari, sedangkan pembentukan antibodies dalam tubuh umumnya membutuhkan waktu beberapa minggu. Misalnya, masa tunas rabies adalah panjang, antara 1-6 bulan, maka seorang yang telah digigit anjing gila dapat

segera diberikan *imunoglobulin rabies* untuk perlindungan langsung dan „menjembatani“ masa tunas. Serentak disuntik pula dengan *vaksin rabies* untuk menimbulkan *imunitas aktif* yang setelah antibodies terbentuk, *bekerja* lebih kuat dan lebih panjang.

Singkatnya kedua cara imunisasi, aktif (melalui vaksinasi) maupun pasif (melalui pemberian serum atau imunoglobulin) dapat dikombinasi.

Rabies (penyakit gila anjing) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus rabies yang via air liur hewan (anjing, kelawar) atau manusia yang terinfeksi ditularkan melalui gigitan atau garukan. Bila gejala-gejala klinisnya sudah timbul, penyakit ini tidak dapat disembuhkan dan berlangsung fatal.

Penyakit ini dapat dihindari melalui vaksinasi yang pertama kali dilakukan oleh Louis Pasteur, ahli bakteriologi termashur, di tahun 1885.

Ref. Ned Tijdschr Geneesk 2008, 1 Maart;152 (9), 473-477

Pada umumnya *sera antibakterial* memiliki khasiat terapi yang rendah sekali. Sebaliknya, sera terhadap infeksi virus (*sera antiviral*) memiliki khasiat yang tinggi bila diberikan setelah penyakitnya sudah berjangkit. Dalam kasus demikian, lazimnya terapi dengan imunoglobulin dan vaksin menjadi kurang efektif. Pengecualian adalah pengobatan dengan antiserum spesifik terhadap gigitan ular berbisa (*polyvalen antivenin*). Begitu pula *antitetanus imunoglobulin* digunakan untuk pengobatan bila diagnosis tetanus sudah ditentukan secara klinis.

Dalam kasus lainnya harus digunakan kemoterapeutika.

Efek-efek samping

a. Imunoglobulin. Banyak orang memiliki kepekaan berlebihan (*hipersensitivitas*) terhadap protein asing hewani, yang mengakibatkan timbulnya *anafilaksis* (= tanpa perlindungan) bila diinjeksi dengan sediaan yang mengandung protein ini. Juga terdapat kepekaan bawaan (*idiosinkrasi*) terhadap

produk metabolisme bakteri. Kuda dan kelinci adalah hewan yang terbanyak digunakan untuk pembuatan imunoglobulin. Suatu injeksi dengan serum yang mengandung imunoglobulin ini dapat membuat seseorang peka terhadap komponen darah hewan tersebut. Injeksi selanjutnya dengan serum dari hewan yang sama dapat menyebabkan reaksi alergi, seperti '*serum sickness*' (demam, nyeri di persendian) atau **syok anafilaktik**.

* **Hipersensitivitas. Serum sickness** merupakan reaksi hipersensitivitas ke-III (Arthus atau imunkompleks, lih. Bab 51 Antihistaminika) dan sering kali timbul akibat injeksi serum asing pada pengobatan penyakit infeksi. Dapat juga akibat misalnya penggunaan antibiotika seperti penisilin, streptomisin dan sulfonamida. Diperkirakan bahwa peristiwa ini disebabkan oleh pembentukan kompleks antigen-antibodi yang mengendap di saluran darah, kulit, ginjal dan persendian. Gejalanya berupa antara lain demam, *urticaria*, radang kulit, proteinuria dan timbulnya eosinofilia yang khas.

Dengan tujuan untuk sementara waktu menghilangkan kepekaan yang berlebihan ini dapat dilakukan injeksi dengan serum dalam jumlah sekecil-kecilnya (*desensitizing, desensibilisasi*). Atau, memberikannya dengan suatu cara yang menyebabkan absorpsi berlangsung lambat atau memberikan serum yang dibuat dari hewan lain.

- **Tes hipersensitivitas.** Pada proses pembuatannya, sera telah dipekatkan dan dimurnikan dengan saksama. Walaupun demikian, suatu tes untuk menyelidiki kemungkinan adanya kepekaan berlebihan (*hipersensitivitas*) selalu harus dilakukan, sebelum menyuntikkan suatu serum hewan. Untuk ini tersedia antara lain dua cara, yakni *tes intradermal* dan *tes konjungtiva*.
- **Tes intradermal:** serum hewani yang telah diencerkan 1:10 disuntikkan intradermal sebanyak 0.1 ml untuk kemudian dipantau selama 15 menit. Timbulnya kemerahan (*eritema*) dan *udema* yang disertai timbulnya suatu gelembung

(*wheal*) pada kulit, menandai hipersensitivitas spesifik terhadap serum ybs.

- **Tes konjungtiva:** pemberian 1 tetes bahan yang telah diencerkan 1:10 pada konjungtiva akan menimbulkan kemerahan, air mata dan gatal dalam 5 menit apabila yang bersangkutan hipersensitif. Sebagai kontrol, 1 tetes larutan garam fisiologi diteteskan pada mata sebelahnya.

b. Vaksin. Pada umumnya efek samping dari penggunaan vaksin tidaklah begitu serius, biasanya hanya berupa reaksi ringan setempat yang selewat (*eritema, bengkak dan nyeri lokal*). Reaksi ini dapat timbul segera, setelah beberapa hari atau lebih lama lagi. Efek samping setempat yang lebih serius dapat ditimbulkan oleh beberapa vaksin yang terdiri dari mikroorganisme hidup. Misalnya *vaksin BCG* dan *vaksin cacar* dapat menimbulkan peradangan, abses/ulserasi dan timbulnya parut.

Efek samping dapat pula timbul sebagai akibat dari kepekaan terhadap beberapa jenis antibiotika, misalnya *penisilin* dan *streptomisin*, yang kadang-kadang digunakan pada pembuatan vaksin.

Keamanan. Mikroba hidup yang diperlemah praktis tidak menimbulkan infeksi, sedangkan jasad yang telah *diinaktifkan* dan toksinnya bukan merupakan sesuatu yang hidup dan tidak menimbulkan infeksi.

Kontra indikasi. Vaksinasi pada umumnya hanya diberikan pada orang sehat dan tidak pada pasien yang sedang menderita suatu infeksi (pilek, batuk) atau dalam masa inkubasi suatu penyakit infeksi. Pengecualian adalah pemberian vaksinasi terhadap rabies dan tetanus.

Kontra-indikasi lain terhadap penggunaan vaksin adalah selama pengobatan dengan *steroida* dan *imunopresiva* (hormon kelenjar, kortison dan vitamin D), karena zat-zat ini merintangi pembentukan antibodis. Misalnya, pencacaran pada orang yang sedang menjalani terapi dengan steroida dapat mengakibatkan reaksi hebat dan adakalanya fatal. Tetapi steroida tidak membatasi penggunaan sera.

Vaksinasi juga jangan diberikan pada mereka yang diketahui memiliki kepekaan berlebihan atau yang pernah memberikan reaksi serius terhadap vaksin tertentu.

* *Anak-anak.* Pemberian beberapa jenis vaksin kepada anak-anak di bawah usia tertentu tidak ada gunanya, karena pada

WAKSINASI SELAMA KEHAMILAN

Selama kehamilan terdapat suatu keseimbangan pada sistem imun sang ibu.

Di satu pihak ibu harus melindungi dirinya sendiri dan janin terhadap infeksi, tetapi di pihak lain tidak boleh memicu reaksi imunologi/penolakan terhadap janinnya. Keseimbangan imunologi ini dapat dipengaruhi secara tidak baik oleh vaksinasi, terutama bila terdapat zat-zat tambahan pada vaksin yang digunakan. Sebagai akibat dapat timbul pertumbuhan terhambat dari janin, abortus atau lahir prematur dan juga risiko efek teratogen dari vaksin. Lagipula kemungkinan timbulnya infeksi pada janin akibat vaksin yang mengandung jasad hidup.

Tetapi vaksinasi selama kehamilan dapat melindungi neonat terhadap penyakit infeksi melalui pengalihan zat-zat anti dari sang ibu. Sebagai contoh adalah vaksinasi terhadap infeksi dengan risiko tinggi bagi sang ibu, seperti influenza pandemik di tahun 2009.

Status imun selama kehamilan

Pada hakikatnya janin merupakan suatu *allograft* asing bagi tubuh sehingga proses-proses yang timbul selama kehamilan dapat disamakan dengan proses pemeliharaan toleransi setelah suatu transplantasi organ. Oleh karena ini dapat dipahami bahwa sistem imun sang ibu harus mengalami perubahan untuk dapat menerima janin.

Penelitian mengenai efek sistemik dari vaksinasi selama kehamilan tidak/belum banyak dilakukan. Tetapi berdasarkan keyakinan baru terhadap imunologi selama kehamilan dan pengalaman sampai sekarang, vaksinasi lebih bermanfaat ketimbang risiko potensialnya. Namun tiap keadaan memerlukan pertimbangan sendiri mengenai untung ruginya yang dapat diputuskan oleh dokter yang merawat.

Ref. Eden W.van: Vaccinatie tijdens de zwangerschap: veilig of niet? Ned Tijdschr Geneeskde Infectieziekten 2014; 1(1).

anak-anak yang terlampau muda sistem imunnya belum berkembang. Vaksin dengan bakteri hidup juga jangan diberikan pada anak-anak di bawah usia 1 tahun, karena kemungkinan mereka masih memiliki antibodys yang berasal dari ibunya, sehingga akan melemahkan respons imunnya.

* *Kehamilan dan laktasi.* Pemberian vaksin dengan jasad hidup pada wanita hamil atau wanita yang diperkirakan akan hamil dalam jangka waktu 3 bulan setelah vaksinasi, merupakan *kontra-indikasi* karena ada kemungkinan terjadinya infeksi pada janin. Di lain pihak, vaksin dengan kuman mati/diinaktifkan atau toksoid, pada umumnya dapat diberikan. Untuk penggunaan selama laktasi belum tersedia data yang cukup.

Vaksinasi juga jangan diberikan bila pasien menderita infeksi parah akut yang disertai demam tinggi. Juga harus berhati-hati pada penggunaan vaksin dengan mikroorganisme hidup pada penderita dengan defisiensi imunologik atau immunosupresi, karena bahaya timbulnya infeksi menyeluruh (*generalized*). Pasien demikian dapat diberikan vaksin dengan mikroorganisme mati, walaupun vaksinasi menjadi kurang efektif karena berkurangnya pembentukan antibodi. Dalam hal ini perlu dipantau titernya.

C. DIAGNOSTIKA

Salah satu metode pemeriksaan dalam ilmu pengobatan pencegahan (*preventive medicine*) penyakit infeksi, didasarkan atas reaksi antara suatu antibodi dengan antigen yang bersangkutan. Untuk ini digunakan suntikan intrakutan atau goresan di atas kulit (*immunity skin test*) dengan suatu antigen dalam kadar yang serendah-rendahnya, yang masih memungkinkan timbulnya reaksi.

– **Reaksi positif** dalam bentuk semacam benjolan di atas kulit menunjukkan bahwa tubuh sudah memiliki antibodi tertentu. Hal ini berarti bahwa orang itu pernah mengalami infeksi dengan kuman tersebut ataupun pernah dikebalikan dengan sengaja. Antibodi itu melindungi tubuhnya terhadap infeksi ulang dengan antigen (kuman) bersangkutan.

– **Reaksi negatif** menunjukkan bahwa tubuh tidak memiliki antibodi itu, berarti tanpa perlindungan. Dalam keadaan demikian, lazimnya orang tersebut diberikan suatu vaksin untuk membalkan tubuhnya secara aktif.

* **Reaksi tuberkulin** adalah salah satu tes kekebalan yang terkenal untuk mendiagnosis penyakit tuberkulosa (*Mantoux skin test*, *Pirquet's scarification test*). Tuberkulin adalah larutan filtrat dari perbenihan basil *Mycobacterium tuberculosis*. Reaksi negatif biasanya dilanjutkan dengan pemberian **vaksin BCG** (vaksin tbc). 1 ml mengandung 100.000 U.T. alt tuberkulin.

* **Schicks skin-test toxin** adalah suatu reaksi lainnya untuk mendiagnosis penyakit difteri. Tes ini menggunakan larutan encer dari toksin difteri (*Toxinum diphthericum diagnosticum*).

MONOGRAFI

A. VAKSIN MIKROBA

Vaksin digunakan untuk **imunisasi aktif** terhadap penyakit bersangkutan. Yang kini tersedia adalah vaksin-vaksin berikut:

1. Autovaksin

Autovaksin mengandung mikroba mati yang diperoleh dan dikembangkan dari jaringan sakit penderita. Digunakan untuk imunisasi terhadap infeksi kronis yang tidak kunjung sembuh, misalnya *furunculosis*.

2. Vaksin BCG kering (*Bacillus Calmette Guérin*)

Khusus digunakan sebagai pencegahan terhadap penyakit TBC bagi mereka yang bereaksi negatif terhadap **tes tuberkulin**. Vaksin ini mengandung suspensi basil *Mycobacterium bovis* (*lembo*) hidup dari susu atau susu Paris yang sudah dilemahkan. Kontra-indikasi adalah bila **reaksi Mantoux** positif. Perlindungan yang diberikan oleh vaksinasi ini berlangsung untuk 10-15 tahun. Efektivitasnya sering kali disangsikan oleh sebagian ahli (Lancet 1997, December 13, 350).

Tetapi ada petunjuk kuat bahwa vaksin BCG juga memberikan perlindungan terhadap pe-

nyakit kusta bentuk menjaral (*bentuk-L*), lihat Bab 10, Leprostatika. Di samping memiliki **sifat imunostimulans spesifik**, vaksin ini juga **menstimulasi imunitas aspesifik**. Berdasarkan yang terakhir ini, vaksin tersebut juga digunakan pada kanker kandung kencing, lihat juga Bab 49, Imunostimulansia.

Efek samping: timbulnya ulserasi dan abses pada tempat injeksi yang kemudian terjadi parut. Beberapa tuberkulostatika dapat mengurangi efektivitas vaksinasi, karena perlipatgandaan *Mycobacterium* terhambat.

Dosis: bayi < 1 tahun: 0,05 ml i.k.; anak > 1 tahun: 0,1 ml i.k. Imunisasi ulang: usia 5-7 tahun 0,1 ml dan usia 12-15 tahun 0,1 ml.

3. Vaksin Campak Kering (*measles*)

Vaksin yang dibeku-keringkan ini mengandung virus campak hidup *suku „CAM 70“* yang sudah sangat dilemahkan. Tidak boleh diberikan kepada wanita hamil, karena efek vaksin virus campak hidup terhadap janin belum diketahui.

Dosis: anak mulai umur 9 bulan s.k. 1 dosis 0,5 ml dari vaksin yang telah dilarutkan.

4. Vaksin Hepatitis-B Rekombinan: *HB Vax*

Adalah vaksin virus rekombinan yang telah di-inaktivasi dan non-infectious, berasal dari HbsAg yang dihasilkan dalam sel ragi menggunakan teknologi DNA rekombinan.

Digunakan untuk imunisasi aktif terhadap infeksi akibat HBV, tidak untuk Hepatitis A (*Avaxim, Havrix*) atau C. Khusus dianjurkan bagi mereka yang memiliki risiko tinggi terhadap infeksi oleh virus ini. Misalnya, tenaga (para-)medis, penderita hemofili, pasien hemodialisis dan orang yang sering mendapatkan transfusi darah, pecandu obat bius suntik dan kaum homoseksual. Satu bulan atau lebih setelah imunisasi dasar, dianjurkan untuk menentukan *titer anti-HBsAg* dan perlu/tidaknyanya revaksinasi tergantung dari titer ini.

Penyebaran. Di seluruh dunia lebih dari 2 miliar orang telah terinfeksi HBV, ±350 juta di antaranya merupakan pembawa kronis. Maka, pada tahun 1991, WHO menyarankan untuk mencantumkan vaksin HBV pada program vaksinasi di semua negara. Di

Taiwan, bayi menerima dosis pertama langsung setelah dilahirkan, yang disusul oleh dosis berikutnya setelah 1 dan 2 bulan, lalu pada usia 12 bulan. Pada tahun 1984, seroprevalensi pada anak-anak di bawah usia 12 tahun adalah 9,8%, setelah 10 tahun turun secara dramatis sampai 1,3%. (NTvG 1996; 140: 2106). Lihat juga Bab 7, Virustatika.

Wanita hamil: vaksinasi tidak dianjurkan, karena pengaruh antigen terhadap janin belum diketahui.

Imunisasi pasif-aktif dapat dilakukan dengan jalan pemberian serentak **serum hepatitis-B**, yang mengandung minimal 90% IgG serta IgA dan IgM dalam jumlah sedikit.

Dosis: Vaksin terdiri dari 3 dosis, yang disuntikan i.m. dengan interval 1 dan 6 bulan (pada bulan 1, 2, dan 7). Kemudian setiap 5 tahun setelah imunisasi dasar.

5. Vaksin influenza: *Influvac, Vaxigrip, ACT-HIB, Agrippal, Fluarix, Hiberix*

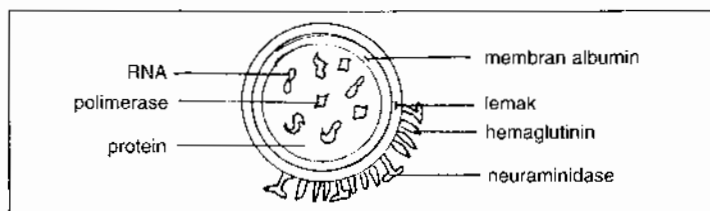
Influenza atau 'griep'/'flu disebabkan oleh suatu virus RNA kecil (diameter 0,1 μ), yang terdiri atas inti protein dengan antara lain RNA dan *polimerase*. Bagian luarnya adalah membran dari albumin dan lemak, di mana terdapat tajuk („*spikes*“) dari glikopeptida [**hemagglutinin (HA)** dan **neuraminidase (N)**] yang bekerja sebagai antigen. Lihat Gambar 50-1 di bawah.

Disebabkan adanya mutasi spontan yang terjadi hampir setiap tahun, maka susunan vaksin influenza juga perlu diganti setiap tahun, sebab tidak ampuh lagi terhadap mutan baru. Lihat juga Bab 7, Virustatika, sub 4. Virus influenza. Masalah sama dike-temukan pada perkembangan vaksin AIDS, yang sering kali bermutasi. Hal ini berbeda dengan vaksin virus lainnya, seperti polio, cacar dan rubella, yang tidak mengalami mutasi.

Di tahun 2005 telah diberitakan⁹ bahwa suatu perusahaan Hongaria yang bekerja sama dengan Institut Virologi Hongaria telah berhasil untuk membuat vaksin terhadap virus flu burung A/ H₅N₁. Dikabarkan bahwa vaksin ini mudah di sesuaikan dengan varian-varian baru dari virus. Tetapi vaksin ini belum boleh diedarkan sebelum semua persyaratan keamanan bagi suatu obat baru telah di penuhi untuk mendapatkan izin pendaftaran dari instansi kesehatan Hongaria maupun Eropa.

* *Jenis vaksin influenza.* Vaksin terdiri dari virus influenza dari 1 atau lebih suku tipe A dan/atau B yang diinaktivasi dengan formaldehida, lalu disemaikan pada telur ayam yang telah dibuahi. Jenis yang paling banyak digunakan adalah *split-virus vaccin* dan *subunit vaccin*.

- *Split-virus vaccin (Vaxigrip)*, di mana lapisan lemak dan sebagian protein dikeluarkan setelah inti virus dirombak. Mengandung virion yang diuraikan, yakni antigen selubung HA dan N, juga bahan intinya.
- *Subunit vaccin (Influvac)* atau „*sub-virion*“ *vaccin* adalah vaksin split-virus yang dimurnikan: hanya terdiri dari antigen HA dan N tanpa kotoran tak-berguna lainnya. Vaksin ini paling murni dengan efek samping paling ringan (nyeri otot, demam dan sebagainya). Dalam praktik, khasiat melindungi kedua jenis vaksin itu ternyata tidak berbeda banyak sewaktu timbul **mutasi 'drift'** kecil. Pada suatu mutasi „**shift**“-antigen besar dengan subtipe baru, efeknya belum diketahui.
- *Vaksin trivalen.* Vaksin yang kini dibuat setiap tahun lazimnya terdiri atas kombinasi dari 3 suku (*trivalen*), yang susun-



Gambar 50-1: Virus influenza

annya setiap tahun ditentukan pada bulan Maret oleh para ahli WHO berdasarkan ramalan epidemiologi.

* *Siapa yang harus divaksinasi.* Penggunaannya khusus dianjurkan bagi lansia (>65 tahun), pasien berisiko tinggi, antara lain pasien asma dan bronchitis kronis, pasien jantung, epilepsi, diabetes, pasien ginjal kronis dan tbc. Tidak dianjurkan bagi ibu hamil dalam 3 bulan pertama dan bayi di bawah usia 6 bulan.

Di negara Barat, vaksinasi biasanya dilakukan pertengahan November berhubungan munculnya epidemi griep selalu di bulan Desember atau Januari. Imunitas humoral (antibodies) baru terbentuk sesudah ± 10 hari dan bertahan hanya 8-12 bulan. Untuk memperoleh perlindungan selama masa inkubasi itu, maka dapat diberikan **aman-tadin** (*Symmetrel*) 2 dd 100 mg selama 10 hari. *Obat Parkinson* ini bekerja cepat (dalam 1-2 jam) dan melindungi terhadap virus influenza A subtipe H_1N_1 , H_2N_2 , dan H_3N_2 , dan mungkin juga terhadap subtipe lainnya. Terhadap virus B tidak berdaya. Saat ini dianjurkan **oseltamivir** (*Tamiflu, per oral*) yang juga aktif terhadap flu burung H_5N_1 , lihat selanjutnya Bab 7.

Dosis: vaksin flu subkutan 0,5 ml.

6. Vaksin kolera: *Kotipa

Tiap ml mengandung suspensi dari 4 miliar kuman *Vibrio cholerae Inaba* resp. *Ogawa* yang telah dimatikan melalui pemanasan. Kadang-kadang juga digunakan tipe *El Tor*. Perlindungan (terbatas) yang diberikan oleh vaksinasi ini terhadap kolera menurun setelah 3-6 bulan.

Dosis: untuk imunisasi dasar s.k. 2 dosis dengan jarak antara 4-6 minggu. Besarnya dosis sesuai usia.

* **Vaksin Kotipa** adalah vaksin kombinasi untuk imunisasi aktif terhadap kolera, tifus dan para tifus.

7. Vaksin pertussis: *DKTP, Tripacel

Batuk rejan (*pertussis, kinkhoest*) adalah penyakit infeksi saluran pernapasan oleh kuman *Bordetella pertussis*, yang telah dibahas

dalam Bab 41, Obat-obat Batuk. Vaksin ini hanya digunakan dalam **vaksin cocktail DKTP** (difteri, pertussis, tetanus dan polio). Mengandung suspensi dari **toksoid** difteri dan tetanus serta **kuman pertussis** yang dimatikan dan virus polio yang diinaktifkan. Kekebalannya berlangsung selama 2-4 tahun dan menurun selama 10 tahun berikutnya sampai nihil. Untuk memperpanjang daya kerja vaksin ini, dapat juga diendapkannya dengan **garam aluminium** (*aluminium precipitated vaccinn*) atau diadsorpsi pada permukaan **aluminium hidroksida** (*vaksin jerap/ serap pertussis*). Berhubung efek sampingnya, di Belanda tidak digunakan lagi vaksin yang mengandung seluruh kuman (*whole cell vaccinn*), tetapi suatu *acellular vaccinn*, yang terdiri dari hanya beberapa protein kuman yang berperan pada respons imun.

Morbiditas dan kematian akibat batuk rejan paling besar pada bayi di bawah usia 4-5 bulan. Infeksi bakteri yang sangat menular ini menyerang 30 hingga 50 juta orang di seluruh dunia setiap tahun (data WHO) dan menewaskan sekitar 300 ribu per tahun, sebagian besar anak-anak di negara-negara berkembang. Oleh karena itu timbul pertanyaan apakah bayi cukup terlindungi dengan program vaksinasi dewasa ini (*NTvG 1996; 140: 2006*).

Dosis: imunisasi bayi pada usia 3, 4 dan 5 bulan 3 dosis pertama; minimal 6 bulan kemudian dosis ke-4.

8. Vaksin Polio Oral Trivalen(Albert Sabin, 1961): Imovax Polio

Vaksin ini terdiri dari *virus poliomyelitis* hidup dari tipe 1, 2, dan 3 dari suku *Sabin* yang telah dilemahkan dan dibuat dalam biakan jaringan ginjal kera. Vaksin ini diberikan per oral dan mengakibatkan infeksi tanpa-gejala (*asintomatis*) di bagian usus besar selama beberapa minggu. Vaksin ini memberikan kekebalan ke seluruh tubuh. Keuntungan vaksin suku Sabin ini adalah mudah diberikan (per oral), terjadinya kekebalan yang lebih cepat (dalam beberapa minggu) dan perlindungan yang lebih sempurna. Vaksin yang terdiri dari jasad hidup, seperti vaksin polio, tidak boleh diberikan

kepada mereka yang kekebalan tubuhnya bermasalah (immunodeficient patients) *NTvG 2006; 150:2691*.

Dosis: dasar, mulai usia 3 bulan diberikan per oral 3 dosis dari 2 tetes selang 6 minggu; ulangan (*booster*) 3 tahun kemudian 1 dosis (2 tetes).

* **Vaksin polio dari Salk** adalah vaksin trivalen dan terdiri atas ketiga tipe polio tersebut di atas yang telah diinaktifkan dengan formaldehida. Kekurangan dari vaksin ini adalah *lambatnya pembentukan antigen* di tubuh, di samping *tidak memberikan perlindungan yang sempurna*. Kebaikan utamanya adalah khasiatnya yang dapat mengurangi gejala kelumpuhan. Vaksin ini diberikan dengan cara injeksi subkutan atau intramuskular dan memberikan perlindungan selama ± 14 tahun. Setelah waktu itu, perlu diberikan injeksi booster.

Dosis: bayi sejak usia 2 bulan s.k. 1 ml, 1-2 bulan kemudian dosis kedua, 6-12 bulan kemudian dosis ke-3.

9. Vaksin rabies kering: *Verorab, Imovax Rabies Vero*

Vaksin yang dibeku-keringkan ini mengandung suspensi otak bayi menceit yang telah disuntik dengan *virus rabies* (Lat. *rabere* = mengamuk) dan digunakan sebagai pencegah terhadap penyakit anjing gila (*rabies, lyssa* atau *hydrophobia* = takut kepada air). Imunisasi aktif ini biasanya dilakukan selama masa inkubasi (yang agak panjang, antara 1-6 bulan) setelah digigit oleh seekor anjing yang diduga menderita rabies. Profilaksis ini adalah sangat penting karena bila penyakit sudah berjangkit, maka rabies adalah fatal berhubung tidak adanya suatu terapi khusus. *Pengobatan* dilakukan dengan cara vaksinasi atau penyuntikan rabies immune globulin (*ImogamRabies*). Cara terakhir ini terutama dilakukan bila gigitan anjing terletak pada bagian tubuh yang dekat kepala, karena virus rabies terutama menyerang otak (lihat juga di bawah C.2 *Rabies immune globulin*). Vaksin rabies diberikan dengan cara penyuntikan subkutan sekitar pusar atau antara tulang belikat (*interskapuler*). Cara imunisasi tergank-

tung pada tujuannya, yakni untuk *pengobatan (sesudah digigit)* atau *pengecahan (sebelum digigit)*.

Dosis: s.k. anak-anak < 3 tahun 1 ml, di atas 3 tahun/dewasa 2 ml.

10. Vaksin sampar (pes)

Tiap ml mengandung suspensi 1 miliar kuman pes (*Pasteurella pestis*, ditemukan oleh Alexandre Yersin 1893) hidup yang sudah dilemahkan dari suku *Ciwidey* dan *Harbin*. Kuman ini dibuat non-virulen dengan cara pembiakan melalui berbagai jenis hewan (*animalpassage, Otten*).

Dosis: untuk imunisasi dasar s.k. 2 dosis vaksin dengan jarak antara 4 minggu. Dosis disesuaikan dengan usia dan di daerah endemis pemberian booster tiap 6 bulan.

11. Vaksin Stafilokok Polivalen

Tiap ml mengandung 1 miliar kuman mati yang terdiri dari *Staphylococcus aureus haemolyticus* dan *anahaemolyticus* dengan *Staph. albus*. Vaksin ini antara lain digunakan terhadap *furunculosis*.

12. Vaksin Streptokok Polivalen

Tiap ml mengandung 1 miliar kuman mati yang terdiri atas *Streptococcus haemolyticus* dan *anahaemolyticus* serta *S. viridans*.

13. Vaksin tifus: *Typhim VI, Vivotif, Typherix*

Vaksin tifus digunakan untuk imunisasi aktif terhadap tifus (*typhoid fever*). Tiap ml mengandung 1 miliar kuman *Salmonella typhi* yang telah dimatikan melalui pemanasan. Suatu vaksin lain mengandung hanya *antigen-Vi (= virulensi)*, yang memberikan perlindungan selama 3 tahun.

Vaksin oral (*Vivotif Berna*) terdiri dari 3 kapsul *enteric coated*, yang berisi suatu suku *S. typhi*. Suku ini telah diperlemah dan dibuat non-patogen dengan mengubah dinding selnya dengan mempertahankan sifat imunogennya. Daya kerjanya juga bisa sampai 3 tahun. *Dosis:* i.m. 1 x 0,5 ml, oral pada hari ke-1, ke-3 dan ke-5: 1 kapsul 1 jam a.c. dimulai 3 minggu sebelum berangkat ke daerah endemik.

* **Vaksin TIPA** digunakan untuk imunisasi aktif terhadap tifus (*typhoid fever*), paratifus A, B dan C. Vaksin ini merupakan suatu vaksin kombinasi yang terdiri dari suspensi kuman mati pembangkit tifus (*Salmonella typhi*) dan paratifus A/B/C (*S. paratyphi A/B/C*). Kekebalannya berlangsung selama beberapa bulan sampai beberapa tahun.

Dosis: untuk imunisasi dasar diperlukan 2 dosis vaksin, s.k. dengan jarak antara 4-6 minggu. Dosis bagi orang dewasa 1 ml dan untuk anak-anak di antara 2-12 tahun 0,5 ml. Selanjutnya, revaksinasi setelah 12 bulan.

14. Vaksin lainnya

Masih terdapat sejumlah vaksin lain, yang di negara Barat sudah banyak digunakan. Yang terpenting di antaranya adalah sebagai berikut.

a. Vaksin Bof (*Mumpsvox*) dibuat dari *virus parotitis (paramyxovirus)* hidup yang dilemahkan dan disemaikan dalam embrio anak ayam (seperti vaksin influenza). Kadar antibodi optimal baru tercapai sesudah 2-3 minggu dan bertahan minimal 10 tahun. Kini dipertimbangkan untuk divaksinasi semua anak lelaki antara 1 dan 9 tahun (subkutan).

b. Vaksin German measles/‘rode hond’ (*Meruvox*) dibuat dari *virus rubella* hidup yang dilemahkan. Khusus digunakan untuk imunisasi aktif dari anak perempuan sebelum pubertas (di atas 11 tahun) dan wanita tak-imun segera setelah persalinan atau selama haid. Seperti diketahui, *penyakit “rode hond”* ini (= anjing merah) yang berjangkit selama kehamilan dapat menyebabkan bayi cacat, khususnya pada mata. Vaksinasi subkutan memberikan imunitas selama minimal 3 tahun, mungkin juga seumur hidup.

c. Vaksin cacar air: *Varicella, Okavax*. Vaksin terhadap «*waterpokken*» (*chickenpox*) ini khusus dikembangkan bagi anak-anak yang sistem imunnya tidak bekerja lagi, misalnya karena penyakit ganas, seperti leukemia.

d. Vaksin pneumokok : *Pneumo 23, Prevenar 13, Synflorix*. Di banyak negara Eropa, insidensi infeksi pneumokok cukup besar, misalnya di Belanda 50.000 kasus setahun (termasuk 5.000 kasus *pneumonia*) dengan angka kematian tinggi, ±3.000 kasus. Ter-

utama diberikan kepada para penderita penyakit kronis berisiko tinggi, seperti pasien PJP, paru-paru, hati, diabetes atau AIDS. Pada tahun 1988, WHO menyarankan untuk memvaksinasi semua lansia di atas 65 tahun terhadap pneumokok. Oleh karena itu, di sejumlah negara (Inggris, Skandinavia, Jerman dan Belgia) sejak beberapa tahun sudah dilakukan vaksinasi aktif sebagai tindakan preventif.

e. Vaksin meningokok tipe C: *Mencevax, Menveo, Pedvax Hib*. Digunakan terhadap *radang selaput otak (meningitis)* akibat infeksi *meningokok (Neisseria meningitidis)*. Meningitis berbahaya ini kebanyakan melanda anak-anak usia 5-18 tahun dan bercirikan demam, sakit kepala, termenung-menung, adakalanya timbul bercak kebiru-biruan di kulit dan bintik-bintik perdarahan kecil (*petachiae*). Bila kuman berproliferasi cepat, maka akan terjadi *sepsis*, yang sangat gawat. Pasien menderita *kejang tengkuk* (dagu tidak bisa ditundukkan ke dada) dan *dengan sangat mendadak* menjadi sangat nyeri. Tanpa penanganan di ICU rumah sakit, keadaan ini selalu berakhir fatal. Lihat Seksi II. Kemoterapeutika, Sepsis.

f. Vaksin Haemophilus influenzae (tipe B). Meningitis juga bisa disebabkan oleh kuman *Haemophilus influenzae* (tipe B). Di Belanda dan banyak negara Barat, vaksin ini sudah dimuat dalam program vaksinasi anak-anak. Kuman ini tidak seganas meningokok.

Organisasi Kesehatan Dunia WHO telah menyusun suatu model pola imunisasi aktif yang dianjurkan bagi negara-negara berkembang dan dapat disesuaikan dengan kebutuhan dan tersedianya vaksin.

Di bawah ini disampaikan jadwal imunisasi dasar dari **Bio Farma** bagi bayi/anak-anak sebelum usia 1 tahun terhadap 7 penyakit infeksi yang dapat dicegah dengan imunisasi.

Dari jadwal ini dapat dilihat bahwa beberapa jenis vaksin dapat diberikan kepada bayi langsung setelah dilahirkan, mis. BCG dan HBV. Lainnya tergantung dari usia bayi, karena respons imunitas dari bayi yang baru lahir pada umumnya belum memadai, lagipula antibodies sang ibu masih beredar dalam tubuh bayi.

Imunisasi Dasar pada Bayi

Lima Imunisasi Dasar Lengkap untuk bayi di bawah 1 tahun (L-I-L)

Berikut adalah lima imunisasi dasar yang wajib diberikan sejak bayi lahir.

- Imunisasi BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) sekali untuk mencegah penyakit Tuberkulosis. Diberikan pada umur sebelum 3 bulan. namun dianjurkan pemberian imunisasi BCG pada umur antara 0-12 bulan.
- Imunisasi Hepatitis B sekali untuk mencegah penyakit Hepatitis B yang ditularkan dari ibu ke bayi saat persalinan.
- Imunisasi hepatitis B-1 diberikan sedini mungkin (dalam waktu 12 jam) setelah lahir.

Imunisasi hepatitis B-2 diberikan setelah 1 bulan (4 minggu) dari imunisasi hepatitis B-1 yaitu saat bayi berumur 1 bulan. Imunisasi hepatitis B-3 diberikan pada umur 3-6 bulan.

- Imunisasi DPT-HB 3 (tiga) kali untuk mencegah penyakit Difteri, Pertusis (batuk rejan), Tetanus dan Hepatitis B. Imunisasi ini pertama kali diberikan saat bayi berusia 2 (dua) bulan. Imunisasi berikutnya berjarak waktu 4 minggu.
- Imunisasi polio diberikan 4 (empat) kali dengan jang waktu (jarak) 4 minggu.
- Imunisasi campak diberikan saat bayi berumur 9 bulan. (IDAI, 2008).

Jadwal Imunisasi

| Umur | Jenis Imunisasi |
|----------|--------------------|
| 0-7 hari | HB 0 |
| 1 bulan | BCG, Polio 1 |
| 2 bulan | DPT/ HB 1, Polio 2 |
| 3 bulan | DPT/ HB 2, Polio 3 |
| 4 bulan | DPT/ HB 3, Polio 4 |
| 9 bulan | Campak |

Di tahun 2012, Bio Farma meluncurkan produk baru yaitu **Vaksin Pentavalen** (DPT-HB-Hib) yang merupakan gabungan dari lima antigen, yaitu difteri, pertusis, tetanus, hepatitis B serta *Haemophilus influenzae* tipe B atau HiB (vaksin 5 in one).

Vaksin ini merupakan pengembangan dari vaksin tetavalen (DPT-HB) dengan penambahan *Haemophilus influenzae* type B (HiB).

Sebelum penggabungan vaksin DPT, HB dan HiB masing-masing diberikan 3 kali sehingga total anak disuntik 9 kali. Dengan imunisasi pentavalen, anak hanya disuntik 3 kali, karena setiap kali disuntik sudah 'kombinasi' dari ketiga jenis vaksin tersebut.

Vaksin Pentavalen berupa cairan yang diberikan dalam bentuk suntikan intramuskuler, bagi bayi berusia dua bulan dan diberikan tiga dosis. Sehingga bayi hanya disuntik tiga kali dengan waktu minimal satu bulan.

Dalam penggunaannya produk ini sangat efisien karena satu suntikan berarti untuk pencegahan 5 penyakit sekaligus, sehingga mengurangi jumlah suntik dan biaya jasa dokter.

Dengan digunakannya vaksin Pentavalen bersama vaksin campak, polio dan BCG, maka program imunisasi baru ini bisa mencegah delapan penyakit sekaligus.

Ref. : Kementerian Kesehatan RI

B. VAKSIN TOKSOID

Toksoid atau *anatoksin* adalah suatu toksin yang telah diubah strukturnya oleh pemanasan atau formaldehid, sehingga tidak toksik lagi. Sifat antigeniknya tidak dihilangkan, yakni kemampuannya untuk menstimulasi *pembentukan antibodis*. Beberapa jenis bakteri, misalnya basil difteri dan tetanus, dapat mengeluarkan racun kuat, **eksotoksin** (Lat. *exo* = dari /ke luar), yang dapat dipisahkan dari perbenihan dengan cara penyaringan. Toksoid dapat diberikan sebagai **toksoid biasa** (plain, crude, atau fluid, misalnya *fluid-formol-toksoid*) atau sebagai **sediaan long-acting**. Ini adalah toksoid biasa yang telah diendapkan dengan tawas (*alun, K-Al-sulfat*) atau diadsorpsi pada permukaan *aluminiumhidroksida* atau zat koloida lainnya. Adsorpsi dan sekresi dari sediaan yang tidak melarut ini berlangsung lebih lambat, sehingga memberikan kadar (titer imunitas) yang lebih tinggi pula daripada toksoid biasa. Begitu juga sifat antigen dan kekebalan yang dihasilkannya berlangsung lebih lama.

15. Vaksin Jerap Difteri (*Infanrix*)

Vaksin jerap (jerap/serap = diadsorpsi) difteri terdiri atas suspensi steril dari toksoid difteri yang dimurnikan dan diadsorpsikan pada permukaan Al-fosfat, Al-hidroksida atau K-Al-sulfat. Diperoleh dari perbenihan basil (*Corynebacterium diphtheriae*). Berhubung kemungkinan timbulnya reaksi kepekaan lokal dan umum, maka sebaiknya terlebih dahulu dilakukan suatu tes intrakutan dengan toksoid yang telah diencerkan sebelumnya. Kekebalannya berlangsung selama ± lima tahun.

Efek samping kadang kala terjadi dengan reaksi kuat dan demam tinggi, terutama bila sebelumnya pernah diberikan vaksinasi ini (*hiperimunisasi* pada orang dewasa). Oleh karena itu, orang dewasa divaksinasi dengan dosis toksoid yang lebih rendah.

Dosis dan cara imunisasi: untuk imunisasi dasar 3 kali 0,5 ml i.m.; suntikan pertama dan kedua dengan jarak antara 4-6 minggu, suntikan ketiga 6 bulan kemudian.

16. Vaksin Jerap Difteri-Pertussis (DP) digunakan untuk imunisasi aktif secara simultan terhadap difteri dan batuk rejan. Vaksin ini mengandung toksoid difteria dari kuman *B. pertussis*.

Dosis dan cara imunisasi: untuk imunisasi dasar 3 x 0,5 ml i.m. dengan jarak antara 4-6 minggu. Booster 6 bulan kemudian dengan dosis 0,5 ml i.m.

17. Vaksin Jerap Tetanus

Vaksin Jerap Tetanus mengandung toksoid tetanus yang telah dimurnikan dan teradsorpsi pada Al-fosfat. Diperoleh dengan cara yang sama seperti toksoid difteri dari perbenihan basil *Clostridium tetani*. Memberikan kekebalan selama 5-10 tahun. Toksoid ini tidak efektif mencegah tetanus bila lukanya (infeksi) sudah timbul, karena bekerja terlampau lambat. Maka, dalam kasus demikian harus dilakukan imunisasi pasif dengan **tetanus immune globulin** dan serentak diberikan juga injeksi pertama dari **vaksin tetanus** untuk imunisasi aktif.

Dosis dan cara imunisasi: untuk imunisasi dasar 3 x 0,5 ml i.m.; suntikan pertama dan

kedua dengan jarak antara 4-6 minggu, suntikan ketiga 6 bulan kemudian.

* **Vaksin Jerap Difteri-Tetanus (DT):** untuk imunisasi aktif secara simultan terhadap difteri dan tetanus. Mengandung toksoid difteri dan toksoid tetanus yang telah dimurnikan dan teradsorpsi pada Al-fosfat. *Dosis dan cara imunisasi:* sama dengan Vaksin Jerap Tetanus. Untuk usia sampai 8 tahun, dosis 0,5 ml i.m.

* **Vaksin Jerap Difteri-Tetanus-Pertussis (DTP) (*Tetract-HIB*):** untuk imunisasi aktif secara simultan terhadap difteri, tetanus dan batuk rejan.

Dosis dan cara imunisasi: untuk imunisasi dasar 3 x 0,5 ml i.m. dengan jarak antara 4-6 minggu. Booster 6 bulan kemudian dengan dosis 0,5 ml i.m.

***Pediaceel:** mengandung toksoid difteri, tetanus dan batuk rejan, serta vaksin polio dan haemophilus B.

***Tetraxim:** mengandung toksoid difteri, tetanus dan batuk rejan, serta vaksin polio.

C. IMUNOGLOBULIN

Human serum immune globulin adalah serum *polyclonal* yang dibuat dari plasma darah donor sehat atau orang yang baru divaksinasi. Mengandung terutama ke-empat subklas dari IgG.

Jarak kerjanya hanya terbatas dan bila diperlukan dapat diperpanjang dengan injeksi ulang. Sediaan ini harus diberikan intramuskuler dan mutlak tidak boleh intra-vena, karena gumpalan antibodi dapat mengaktivasi agregasi trombosit.

Efek samping jarang terjadi dan biasanya hanya peradangan ringan setempat dan nyeri di tempat injeksi. Imunoglobulin dikeluarkan melalui ASI dan membantu daya tangkis imun dari bayi yang baru dilahirkan.

1. Tetanus immune globulin

Basil tetanus (*Clostridium Tetani*, pertama kali diisolasi oleh Emil von Behring 1891) bersifat Gram-positif dan anaerob, artinya hanya dapat berkembang pada tempat di

mana tidak ada oksigen/udara. Membentuk spora sangat resisten, yang tersebar di tanah dan juga terdapat di dalam saluran cerna manusia dan herbivora (mis. kuda dan sapi). Spora ini musnah pada pemanasan selama 20 min pada 120° C. Tetanus, suatu penyakit akut, dapat timbul bila suatu luka bersentuhan dengan tanah, debu jalan atau pupuk kandang (sewaktu berkebum) dan demikian terinfeksi. Dalam lingkungan anaerob spora ini berkembang dan toksin yang terbentuk akan menjalar di dalam tubuh.

Vaksin pasif anti-tetanus biasanya dibuat dari plasma kuda dan mengandung antibodies serta digunakan untuk menetralkan toksin tersebut, tanpa memengaruhi basil tetanusnya. Digunakan terutama sebagai profilaksis pada luka yang dalam dan terinfeksi dengan **basil tetanus**. Lazimnya pengobatan dikombinasi dengan kemoterapeutika. Selama penggunaan vaksin pasif ini harus diwaspadai timbulnya hipersensitivitas terhadap serum hewan (kuda atau kelinci).

1 ml serum mengandung antitoksin tetanus 1500 U.I. (untuk pencegahan) atau 5000 U.I. (untuk pengobatan)

Dosis: untuk pencegahan i.m. 1500 U.I.; untuk pengobatan i.m. atau i.v. 5000–10.000 U.I.

2. Rabies immune globulin

Immunoglobulin ini diperoleh dari serum kuda yang telah dikebalkan dengan *virus fixe rabies* dan digunakan tersendiri atau dikombinasi dengan vaksinnya untuk pengobatan terhadap *gila anjing*.

Berhubung vaksinasi pasif ini hanya memberikan perlindungan yang tidak lengkap, maka tidak dapat menggantikan imunisasi aktif dengan vaksin rabies (lihat sub A9). Tujuan utama dari serum ini adalah memperlambat menjalarnya virus dan memperpanjang masa tunas (rata-rata 1-3 bulan), maka terutama digunakan pada korban yang telah digigit, misalnya pada bagian muka atau leher dengan masa inkubasi lebih singkat. Setelah gejala rabies timbul, immunoglobulin maupun vaksin tidak bermanfaat lagi.

Virus rabies memperbanyak diri di sel-sel otot yang berdekatan dengan luka gigitan

anjing yang terinfeksi. Kemudian virus menembus ujung-ujung saraf dan menjalar ke sumsum tulang belakang dan otak. Setelah berproliferasi lagi di SSP, virus menjalar ke kelenjar ludah, paru dan ginjal melalui saraf-saraf otonom. Pada 50% penderita timbul *hydrophobia* (takut air) disebabkan kejang farinx hebat bila berusaha minum atau makan. Penderita mengalami konvulsi, kejang alat pernapasan dan aritmia jantung yang akhirnya berakhir fatal.

Dosis: 0,5 ml (= 50 UI, *Bio Farma*) per kg berat badan, sebagian kecil diinfiltrasikan di sekitar luka gigitan dan selebihnya i.m.

3. Difteri immune globulin

Vaksin pasif ini merupakan fraksi globulin yang dipekatkan dari serum kuda yang telah dikebalkan secara aktif terhadap (exo) toksin basil difteri (*Corynebacterium diphtheriae*). Digunakan untuk pencegahan dan pengobatan difteri.

1 ml mengandung 2.000 U.I. antitoksin difteri.

Dosis: untuk pencegahan, dewasa i.m. 3.000-5.000 U.I.; untuk pengobatan i.m. atau i.v. 10.000 U.I. atau lebih.

4. Hepatitis B immune globulin: *Engerix-B, Euvax B, Twinrix*

Digunakan sebagai pencegahan terhadap timbulnya Hepatitis B, misalnya setelah infeksi dengan darah yang positif terhadap HBsAg (transfusi darah). Dibuat dari plasma darah manusia yang mengandung zat anti-HBs dengan titer yang tinggi dan terutama terdiri dari immunoglobulin G (IgG).

5. Immunoglobulin anti-bisa ular polivalen

Vaksin pasif ini digunakan untuk mengobati gigitan ular berbisa, yang berefek neurotoksik dan hemolitik. Serum polivalen ini yang dimurnikan dan dipekatkan berasal dari plasma kuda yang dikebalkan terhadap bisa ular. Ular yang kebanyakan terdapat di Indonesia adalah ular kobra (*Naya sputatrix*), ular belang (*Bungarus fasciatus*) dan ular tanah (*Ankistrodon rhodostoma*).

Dosis: i.v. sangat perlahan atau melalui infus.

Perkembangan baru

a. Vaksin AIDS

Merebaknya penyakit AIDS secara dramatis pada tahun-tahun lalu sangat meresahkan para ahli di seluruh dunia. Setiap hari diperkirakan ±10.000 pasien baru terinfeksi HIV. Di Afrika, HIV mengakibatkan suatu "pembantaian" massal, dengan 24,5 juta penderita atau lebih dari 60% penduduk yang terinfeksi. Kini dikhawatirkan bahwa Thailand dan Cina akan dilanda epidemi besar-besaran, sedangkan insidensi di India, dan negara-negara Eropa Timur juga sangat meningkat.

Menurut data awal tahun 2011 penderita HIV/AIDS di Indonesia berjumlah 310.000 pasien dan tertinggi adalah di Irian Jaya yakni 1,4 per 10.000 penduduk. (data WHO/UNICEF, 2013). Lihat selanjutnya Bab 7, Virustatika.

Peningkatan penyebaran HIV/AIDS terutama, disebabkan oleh maraknya penggunaan bersama jarum suntik oleh para pecandu narkoba (Pengguna Napza Suntik), disusul oleh hubungan heteroseksual dan homoseksual.

Daya upaya untuk menemukan vaksin yang mungkin dapat menolong jiwa berjuta-juta orang diberikan prioritas tinggi oleh WHO. Namun sampai sekarang semua usaha untuk membuat vaksin AIDS yang efektif telah gagal, antara lain *vaksin selubung protein*, *vaksin virus "tak-lengkap"* dan *vaksin DNA*.

Vaksin selubung protein. Vaksin ini telah dibuat dari satu protein selubung (**gp120**) yang terdapat di bagian luar virus HIV. Vaksin ini ternyata efektif terhadap **hepatitis B (HVB)**, lihat di bawah. Tetapi, hasil kajian menunjukkan bahwa vaksin HIV dengan gp120 tidak memberikan perlindungan yang cukup efektif.

Vaksin DNA mengandung sedikit bahan genetik virus, yang mencetuskan produksi protein virus dan kemudian antibodies terhadapnya. Setelah 1 dan 6 bulan diberikan injeksi booster kedua dan ketiga, sehingga dapat dicapai imunitas yang baik. Vaksin ini efektif tetapi sangat mahal dan tidak praktis karena memerlukan tigo penyuntikan.

Berhubung dengan epidemi yang dewasa ini mengancam Thailand, maka WHO melakukan percobaan klinis massal dengan **vaksin gp120**, yang dari ketiga vaksin tersebut di atas perkembangannya paling maju. Semboyanannya adalah „lebih baik vaksin yang kurang efektif daripada tiada vaksin sama sekali.“

* **Imunitas alami.** Di seluruh dunia terdapat beberapa ratus orang, yang walaupun terinfeksi dengan HIV, ternyata mampu menangkis virus tersebut dan tidak mengidap AIDS. Semua orang ini memperlihatkan daya tahan yang unik dari sel-sel *CD8+* terhadap infeksi (*T-suppressor cells*). Berdasarkan penemuan ini, penyelidikan kini ditujukan pada usaha untuk membangkitkan dan menstimulasi daya tangkis demikian secara buatan.

b. Vaksin malaria

Sejak tahun 1976, WHO telah melancarkan penelitian besar-besaran mengenai cara baru untuk memberantas malaria dan yang terpenting adalah perkembangan sejenis vaksin untukengebalkan populasi.

Sudah diketahui bahwa pada permukaan eritrosit manusia terdapat sejenis reseptor yang *merozoit* Plasmodium tidak dapat memasukinya (lihat Bab 11, Obat-obat Malaria, Siklus hidup parasit). Infeksi oleh parasit menstimulasi sistem imunologi untuk membentuk imunitas seluler dan humoral. Inilah sebabnya mengapa penduduk di daerah malaria setelah menderita beberapa kali infeksi menjadi (agak) imun terhadap suku Plasmodium yang terdapat setempat.

Dalam riset terhadap vaksin malaria, diketemukan antara lain suatu protein khusus dari *merozoit P. falciparum* yang dapat melekat pada protein *glikoforin* yang terdapat pada membran eritrosit. Usaha untuk membuat suatu vaksin dengan protein ini sebagai antigen tidak memberikan hasil yang memuaskan.

Vaksin atas dasar sporozoit. Telah dibuktikan bahwa pada percobaan terhadap manusia, orang dapat dikebalkan terhadap jenis Plasmodium khusus dengan jalan

sengatan nyamuk yang telah diinfeksi dengan parasit tersebut. Nyamuk demikian telah disinari dengan sinar *Röntgen* yang menginaktifkan *sporozoit* di dalam tubuhnya. Dari sporozoit ini juga telah diisolasi suatu protein khusus yang bersifat antigen. Namun vaksin yang dibuat dengan antigen tersebut ternyata juga mengecewakan.

Kini dilakukan penyelidikan dari suatu antigen khusus yang terdapat pada permukaan sporozoit, yakni *circumsporozoite antigen* (CSA). Suatu **vaksin** dari CSA bersama **antigen HBV** (*hepatitis-B-surface antigen*) yang dibuat dengan teknik rekombinasi, ditambah dengan **dua imunostimulansia** ternyata dapat memberikan perlindungan baik selama beberapa minggu.

* **Vaksin kanker cervix** (*Gardasil, Cervarix*) adalah vaksin kanker pertama (2006) terhadap suatu jenis kanker. Mengandung antibodi terhadap Human Papillomavirus type 6,11,16 dan 18 yaitu penyebab kanker mulut rahim.

Vaksin ini terutama dianjurkan bagi wanita dari 16-26 tahun.

Dosis: kur dari 3 injeksi a 0,5 ml sesuai jadwal 0 - 2 - 6 bulan.

* **Vaksin pollinosis** (*Grazax*). Vaksin pertama terhadap pollen rumput ini telah diregistrasi di negeri Belanda (2006). Tidak saja bekerja simptomatis tetapi juga kausal. Terapi terdiri dari tablet sublingual setiap hari selama 8 minggu, yang dimulai 8 minggu sebelum tibanya musim **demam merang** („*hay fever*“) (*Ph Wkbl* 2006; 141:1516).

DAFTAR PUSTAKA

9. Vaccin tegen H₅N₁ vogelgriep. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:2639-40.
11. Boukes FS et al. Tetanusprofylaxe in de huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:2172-3.

ANTIHIISTAMINIKA

HISTAMIN

Histamin (suatu *autacoid* atau hormon lokal) adalah suatu amin nabati (bioamin) yang ditemukan oleh *dr. Paul Ehrlich* (1878) dan merupakan produk normal dari pertukaran zat *histidin* melalui dekarboksilasi enzimatik. Asam amino ini masuk ke dalam tubuh terutama melalui daging (protein) yang kemudian di jaringan (juga di usus halus) diubah secara enzimatik menjadi histamin (*dekarboksilasi*).

Terdapatnya. Hampir semua organ dan jaringan memiliki histamin dalam keadaan terikat dan inaktif, terutama dalam sel-sel tertentu. '**Mast cells**' ini (Ing. *mast* = menimbun) menyerupai bola-bola kecil berisi gelembung yang penuh dengan histamin dan zat-zat mediator lain (lihat di bawah). Sel-sel ini banyak ditemukan di bagian tubuh yang bersentuhan dengan dunia luar, yaitu di kulit, mukosa dari mata, hidung, saluran napas (bronchia, paru-paru) dan usus, juga dalam **leukosit basofil** darah. Dalam keadaan bebas aktif juga terdapat dalam darah dan otak, di mana histamin bekerja sebagai *neurotransmitter*. Di luar tubuh manusia histamin terdapat dalam bakteri, tanaman (bayam, tomat) dan makanan (keju tua).

Histamin dapat dibebaskan dari mast cells oleh berbagai unsur, misalnya oleh suatu *reaksi alergi* (penggabungan antigen-antibody, lihat di bawah), kecelakaan dengan cedera serius dan sinar UV dari matahari. Selain itu, dikenal pula zat-zat kimia dengan daya kerja membebaskan histamin ('*histamine liberators*') seperti racun ular dan tawon, enzim proteolitik dan obat-obat tertentu (morfin dan kodein, tubokurarin, kloridiazepoksida).

Fungsi dan kegiatannya. Histamin memegang peran utama pada *proses peradangan* dan pada *sistem daya tahan*. Mekanisme kerjanya berlangsung melalui tiga jenis reseptor, yaitu **reseptor-H₁, -H₂ dan -H₃**. Reseptor-H₁ secara selektif diblok oleh **antihistaminika (H₁-blockers)**, reseptor-H₂ oleh **penghambat asam lambung (H₂-blockers)**, lihat di bawah. Reseptor-H₃ memegang peranan pada regulasi tonus *saraf simpatikus*.

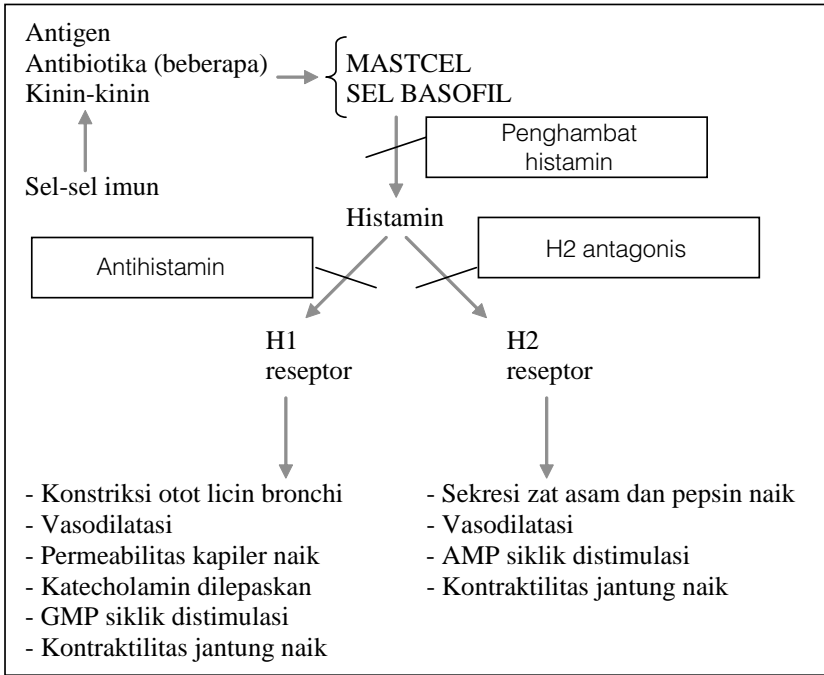
Aktivitas terpenting histamin adalah:

- kontraksi otot polos bronchi, usus dan rahim;
- vasodilatasi semua pembuluh dengan penurunan tekanan darah;
- memperbesar permeabilitas kapiler untuk cairan dan protein, dengan akibat *udema* dan pengembangan mukosa;
- hipersekresi ingus dan air mata, ludah, dahak dan asam lambung;
- stimulasi ujung saraf dengan eritema dan gatal-gatal.

Dalam keadaan normal, kadar histamin dalam darah hanya rendah, ± 50 mcg/l, sehingga tidak menimbulkan efek. Baru bila mast cells dirusak membrannya sebagai akibat dari salah satu faktor tersebut di atas, maka dibebaskanlah banyak histamin sehingga efeknya menjadi nyata. Setelah melakukan kegiatannya, kelebihan histamin diuraikan oleh enzim *histaminase* yang juga terdapat dalam jaringan.

A. REAKSI ALERGI

Alergi (*Lat.* = berlaku berlainan). Istilah ini, yang juga disebut *hipersensitivitas*, pertama kali (1906) dicetuskan oleh Von Pirquet yang



Gambar 51-1: Daya kerja H₁ dan H₂

menggambarkan reaktivitas khusus dari tuan rumah (*host*) terhadap suatu unsur eksogen, yang timbul pada kontak kedua kali atau berikutnya. Reaksi hipersensitivitas ini meliputi sejumlah peristiwa auto-imun dan merupakan *kepekaan berbeda* terhadap suatu *antigen eksogen* berdasarkan proses imunologi. Pada hakikatnya reaksi imun tersebut, walaupun bersifat „merusak“, berfungsi melindungi organisme terhadap zat-zat asing yang menyerang tubuh. Peristiwa alergi dapat lebih diperjelas sebagai berikut.

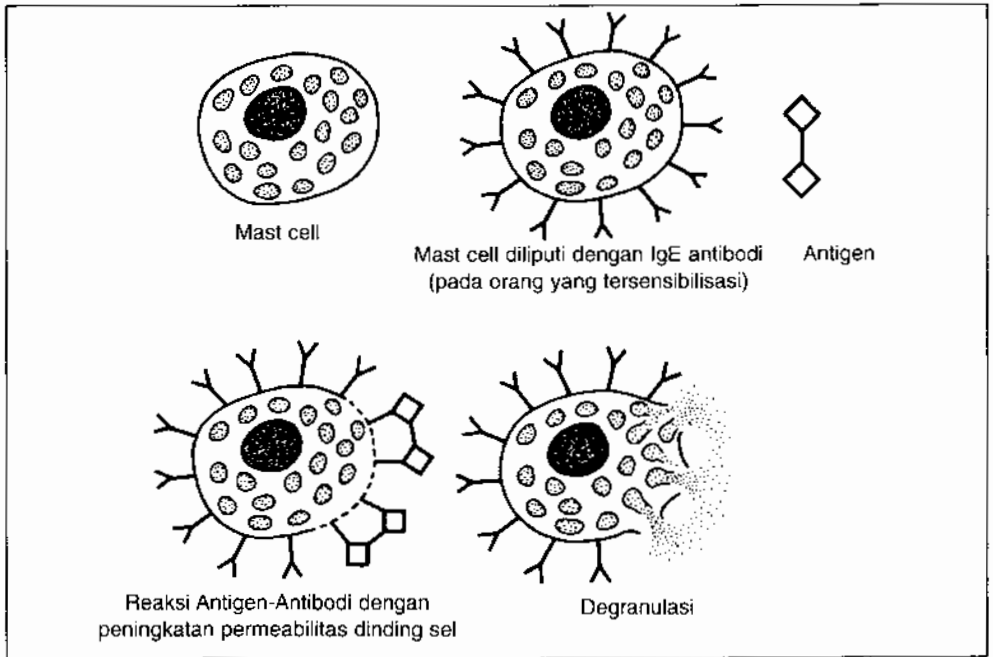
Bila suatu protein asing (antigen) masuk berulang kali ke dalam aliran darah *seorang yang berbakat hipersensitif*, maka limfosit-B akan membentuk antibodies dari **tipe IgE** (di samping IgG dan IgM, lihat di bawah). IgE ini, yang juga disebut **reagin**, mengikat diri pada membran mast cells tanpa menimbulkan gejala.

Apabila kemudian **antigen(alergen)** yang sama atau yang mirip rumus bangunnya memasuki darah lagi, maka IgE akan mengenali dan mengikat padanya. Hasilnya adalah

suatu **reaksi alergi** akibat pecahnya membran mast cells (*degranulasi*; lihat Gambar51-2). Sejumlah zat perantara (*mediator*) dilepaskan, yaitu **histamin** bersama *serotonin, bradikinin* dan *asam arachidonat*, yang kemudian diubah menjadi *prostaglandin* dan *leukotrien*. Zat-zat ini menarik *makrofag* dan *neutrofil* (= lekosit tertentu, lihat Bab 49, Dasar-dasar imunologi) ke tempat infeksi untuk memusnahkan penyerbu. Di samping itu juga mengakibatkan beberapa gejala, a.l. bronchokonstriksi, vasodilatasi dan pembengkakan jaringan sebagai reaksi terhadap masuknya antigen. Mediator tersebut secara langsung atau melalui susunan saraf otonom menimbulkan berbagai penyakit alergi penting, seperti **asma, rhinitis allergica** (*hay fever*) dan **eksim**.

Syukurlah bahwa kebanyakan orang *tidak berbakat hipersensitif* sehingga reaksi alergi demikian tidak terlalu sering terjadi!

Gejala reaksi alergi tergantung pada lokasi di mana reaksi alergen-antibodi berlangsung, misalnya di hidung (*rhinitis allergica*), di kulit



Gambar 51-2: Mastcell dan reaksi antigen-antibodi.
Drugs for Nurses p262

(*eksim*, *urticaria* = biduran, kaligata), mukosa mata (*conjunctivitis*) atau di bronchi (*serangan asma*). Gejala tersebut juga dapat timbul bersamaan waktu di beberapa tempat, misalnya pada asma, 'demam merang' (*hay fever*, *pollinosis*) dan eksim.

Anafilaksis. Dalam keadaan gawat dapat timbul suatu **reaksi anafilaktik** (Yun. *ana* = tanpa, *phylaxis* = perlindungan). Pada *syok anafilaktik*, masuknya antigen pertama kali membuat tubuh *tanpa perlindungan* terhadap pemasukan antigen berikutnya. Kadar histamin dapat meningkat dengan drastis, seperti pada peristiwa kecelakaan dengan banyak kehilangan darah atau cedera bakar hebat.

Pada kelompok orang tertentu yang telah disensibilisasi terhadap satu atau beberapa jenis alergen dapat timbul suatu reaksi *anafilaktik* hebat. Misalnya, alergen dalam makanan (kacang-kacangan, buah kiwi, arbai, dan lain-lain) atau obat-obat dari kelompok penisilin.

Penggolongan

Reaksi alergi dapat digolongkan berdasarkan prinsip kerjanya menurut *Gell & Coombs (1968)* dalam 4 tipe **hipersensitivitas**, yaitu tipe I-IV.

- **Tipe I, reaksi segera** berdasarkan reaksi antara *alergen-antibody (IgE-dependant)* dengan degranulasi mast cells dan khusus terjadi pada mereka yang berbakat genetik (keturunan). Tipe-I ini juga disebut **alergi atopik** atau **reaksi anafilaktik** dan terutama berlangsung di saluran napas (*serangan pollinosis, rhinitis, asma*) dan di kulit (*eksim resam = dermatitis atopik*), jarang di saluran cerna (*alergi makanan*) dan di pembuluh (*syok anafilaksis*). Mulai reaksinya cepat, dalam waktu 5 sampai 20 menit setelah kontak dengan alergen, maka sering kali disebut reaksi segera. Gejalanya bertahan ± 1 jam.
- **Tipe II, autoimunitas (reaksi sitolitik).** Antigen yang terikat pada membran sel

bereaksi dengan **IgG** atau **IgM** dalam darah dan menyebabkan sel musnah (*cytos* = sel, *lysis* = melarut). Reaksi ini terutama berlangsung di sirkulasi darah. Contohnya adalah gangguan auto-imun akibat obat, seperti *anemia hemolitik* (akibat penisilin), *agranulositosis* (akibat sulfonamida), *arthritis rheumatica*, SLE (*systemic lupus erythematoses*), akibat hidralazin atau prokainamida. Reaksi auto-imun jenis ini umumnya sembuh dalam waktu beberapa bulan setelah penggunaan obat dihentikan.

Timbulnya penyakit autoimun adalah bila sistem imun tidak "mengenal" jaringan tubuh sendiri dan menyeringnya. Gangguan ini bercirikan terdapatnya auto-antibodies atau sel-sel-T autoreaktif dan lazimnya dibagi dalam dua kelompok:

- auto-*imunitas organ-spesifik* (menyangkut organ tunggal), mis. anemia pernicious, Addison's disease, lih. Bab 46, ACTH dan Kortikosteroida.
 - auto-*imunitas non-organ spesifik* (menyangkut berbagai organ), mis. SLE, MS dan rema.
- **Tipe III, gangguan imun-kompleks (reaksi Arthus).** Pada peristiwa ini antigen dalam sirkulasi bergabung dengan terutama **IgG** menjadi suatu imun-kompleks, yang diendapkan pada endotel pembuluh. Sebagai respons timbul peradangan, yang disebut *penyakit serum* yang bercirikan *urticaria*, demam serta nyeri otot dan sendi. Reaksinya dimulai 4-6 jam setelah „terkena“ (*exposure*) dan lamanya 6-12 hari. Obat-obat yang dapat menginduksi reaksi ini adalah sulfonamida, penisilin dan iodida. Imun-kompleks dapat terjadi di jaringan yang menimbulkan reaksi lokal (Arthus) atau dalam sirkulasi (gangguan sistemik).
- **Tipe IV (reaksi lambat, 'delayed').** Antigen terdiri dari suatu kompleks *hapten + protein*, yang bereaksi dengan T-limfosit yang sudah disensitasi. *Limfokin* tertentu (= sitokin dari limfosit) dibebaskan, lalu menarik makrofag dan neutrofil, se-

hingga timbul reaksi peradangan. Proses penarikan itu disebut *chemotaxis*. Mulai reaksinya sesudah 24-48 jam dan bertahan beberapa hari. Contohnya adalah *reaksi tuberkulin* dan *dermatitis kontak*.

Bentuk alergi tipe I s/d III berkaitan dengan *imunoglobulin* dan **imunitas humoral** (Lat. *humor* = cairan tubuh), artinya ada hubungan dengan plasma. Hanya tipe IV berdasarkan **imunitas seluler**(*limfosit-T*).

Alergi atas dasar IgE

Diagnosis untuk alergi atopik dilakukan melalui **tes kulit** (intrakutan) dengan ekstrak alergen inhalasi. Reaksi dini ditentukan sesudah 15-20 menit dan reaksi lambat setelah 6-10 jam. Tes kulit ini dilengkapi dengan **penentuan laboratorium** mengenai antibodies IgE dalam darah. Gangguan alergi atopik yang terpenting adalah *asma*, *rhinitis*, *eksim resam* dan *alergi makanan*.

a. Alergi makanan

Jenis alergi ini disebabkan oleh protein yang terdapat dalam makanan dan berlangsung melalui IgE dan pelepasan mediator. *Alergen makanan* terkenal adalah **ikan**, **udang**, **kerang**, **daging babi**, **putih telur**, **susu sapi**, **keju/mentega (diaries)**, juga **gluten**, suatu protein dari jenis gandum. Selain itu termasuk pula *additiva*, seperti **zat pengawet** (asam benzoat, asam sorbat, nipagin), **zat warna**(*tartrazin kuning*), **zat rasa** dan **zat penyedap**(*monosodiumglutamat/MSG, Vetsin*).

Gejalanya dapat berupa serangan asma, urticaria dan keluhan lambung-usus (mual, muntah, kejang perut, diare). Bila penyebabnya dikeluarkan dari makanan, gejala akan hilang dalam waktu 1-2 hari. Alergi makanan dapat terjadi bersamaan waktu dengan **intoleransi untuk makanan**. Keduanya dapat dideteksi dengan jalan mengeluarkan jenis pangan yang dicurigai dari diet atau menambahkannya lagi padanya.

* **Intoleransi makanan** adalah bentuk alergi berdasarkan pembebasan mediator *langsung* dari mastcells, jadi *tanpa perantara*an reaksi alergen-antibodi. Oleh karena itu disebut juga **pseudo-alergi**(*pseudo* = imitasi,

mirip). Contohnya adalah makanan dengan kandungan **amin vasoaktif**, yang dapat memicu serangan migrain, misalnya *histamin-liberators* (tomat, arbai, bayem), *feniletilamin* (cokelat) dan *tiramin* (keju Prancis masak, anggur merah). Intoleransi **untuk obat-obat** juga dapat terjadi, a.l. untuk *asetosal* dan *zat-zat kontras-iod*.

b. Eksim atopik (= dermatitis atopik)

Alergen hanya menimbulkan reaksi IgE signifikan pada individu yang berdasarkan keturunan terdisposisi, keadaan ini disebut *atopik*. Salah satu penyakit atopik adalah eksim atopik yang juga disebut eksim endogen, yang timbul pada 10-15% anak-anak atopik. Gangguan ini terutama timbul pada tahun-tahun pertama sejak kelahiran, yang umumnya akan membaik dengan meningkatnya usia. Eksim ini dapat diperhebat oleh alergi terhadap bahan makanan, sering kali **putih telur, susu sapi dan kacang tanah**.

Gejalanya berupa bercak kemerah-merahan tanpa batasan tajam, benjolan dan gelembung kecil yang menggerisik dan gatal-gatal. Lokasi eksim lazimnya di muka, juga di bagian dalam siku dan lutut, pergelangan tangan dan tengkuk. Kerap kali ada hubungan dengan asma, pollinosis dan rhinitis. Lazimnya bentuk eksim ini hilang pada usia 5-7 tahun tetapi pada usia pubertas dapat muncul kembali dalam bentuk asma, rhinitis atau alergi makanan.

Pengobatannya dapat dimulai dengan salep/krem yang mengandung **ter** (*pix lithantracis, liquor carbonis detergens*) yang berkhasiat a.l. antiradang dan antigatal. Bila efeknya tidak memuaskan, maka dapat digunakan krem **kortikosteroida** (*hidrokortison 1-2%, triamsinolon 0,05-0,1%*), lihat Bab 46, ACTH dan Kortikosteroida.

* **Eksim kontak alergik** adalah bentuk eksim yang juga berdasarkan reaksi *alergi lambat* (tipe IV). Zat-zat tertentu mampu menimbulkan sensibilisasi kuat pada kontak intensif, tetapi gejala hipersensitivitas baru dapat terjadi setelah bertahun-tahun. Biasanya berkaitan dengan pekerjaan, perhiasan

atau benda yang digunakan. Contohnya adalah **logam** (nikel dalam gelang, anting, senyawa krom dalam semen), **zat-zat kimia** *formaldehida, p-fenilendiamin* (dalam cat rambut), **zat-zat warna, obat-obat** (*balsem Peru, neomisin, kloramfenikol*), **minyak wangi dan zat pengawet** dalam kosmetika.

Penanganannya terdiri dari menghindari alergen penyebab dan mengobati gejalanya dengan **krem kortikosteroida**.

c. Asma

Asma atau *bengek* sering kali timbul pada orang dengan resam (*konstitusi*) atopik yang dalam darah dan ludahnya terjadi peningkatan jumlah granulosit eosinofil (*eosinofilia*). Pernapasan dipersulit oleh *penyempitan bronchia* akibat reaksi antigen-IgE dan terlepasnya mediator dengan efek vasokonstriksi. Ditambah pula dengan *obstruksi bronchia* akibat *peradangan kronis*, pembengkakan mukosa serta banyaknya dahak dan kejang-kejang, turut mengakibatkan sesak napas. Selanjutnya lihat Bab 40, Obat-obat Asma.

d. Demam merang (*hay fever*)

Rhinitis allergica adalah radang mukosa hidung (Yun. *rhino* = hidung), yang merupakan *gangguan alergi (atopik)* yang paling banyak terjadi. Sering kali disertai radang selaput ikat mata (*conjunctivitis*).

Gejalanya a.l. **selesma** berat, banyak mengeluarkan ingus dan air mata, bersin, hidung mampat dan gatal-gatal di sekitar mata dan hidung. Umumnya, gejala ini bertahan lebih dari empat minggu dan sering kali kambuh. Terutama diderita pada usia 5-45 tahun dan setelah masa ini dapat berkurang atau hilang dengan sendirinya.

Rhinitis merupakan suatu reaksi tipe I, di mana **IgE** yang spesifik bagi alergen tertentu memegang peranan. Sistem imun membuat antibodis khas tersebut dengan maksud „memerangi“ alergen dan memusnahkannya, juga menimbulkan suatu reaksi peradangan. Lagi pula akibat *chemotaxis*, jumlah *granulosit eosinofil* setempat (sejenis lekosit, lihat Bab 49, Dasar-dasar Imunologi) meningkat dan membentuk zat-zat yang diperkirakan mengakibatkan *hiperreaktivitas*.

* **Rhinitis hiperreaktif** (*non-alergik*) adalah suatu bentuk rhinitis yang disebabkan oleh *kepekaan berlebihan*, pada mana terjadi reaksi yang abnormal hebatnya. Dengan pengertian **hiperreaktivitas** dimaksud terjadinya gejala akibat *rangsangan tak-spesifik (asap rokok, bau, uap, udara dingin dan lain-lain)*, yang pada orang sehat tidak menimbulkan reaksi. Istilah ini khusus digunakan untuk *asma/bronchitis kronis* untuk melukiskan hipersensitivitas saluran napas terhadap rangsangan demikian. Efeknya adalah gejala di hidung, mata dan bronchia (batuk, sesak) seperti tersebut di atas.

Penyebab

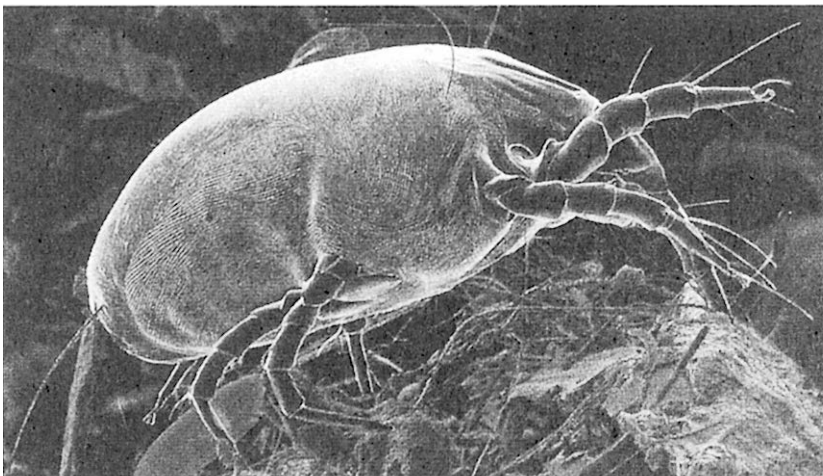
Rhinitis dapat diakibatkan oleh reaksi alergi terhadap *tepung sari (pollen), tungau debu rumah, spora jamur, serpihan kulit hewan atau bahan makanan*. Dalam semua kasus ini **protein** sebagai salah satu zat kandungannya selalu merupakan alergen yang sebenarnya.

* **Pollen** adalah sel-sel perbanyakan jantan dari rumput dan pohon, yang penyerbukannya dilakukan oleh angin. Di negara dingin dengan empat musim, pollen mempunyai peranan penting pada terjadinya rhinitis. Khususnya di musim semi dan musim panas, banyak sari bunga terdapat di udara. Di Indonesia alergi pollen (*pollinosis*) berperan lebih ringan.

Bila pollen diinhalasi bersama udara, maka dengan perantara *makrofag* dan *limfosit T (helper cells)*, sel-sel limfo-B membentuk IgE khas. IgE ini terutama mengikat diri pada reseptor di membran mast cells dan juga pada makrofag, eosinofil dan basofil yang disensitasi. Pollen yang kemudian memasuki darah lagi 'ditangkap' oleh IgE tersebut pada mast cells, yang disertai pelepasan mediator. Juga alergen yang terikat pada sel-sel tersensitasi tersebut mensintesis dan/atau melepaskan mediator seperti *histamin, prostaglandin* dan *leukotrien*. Efeknya adalah **pollinosis**, juga disebut **'demam merang'** (*hay fever*), dengan gejala rhinitis alergik tersebut di atas.

* **Debu rumah** merupakan "cocktail" dari beragam produk: tungau, fungi (spora) dan bakteri, serpihan kulit, rambut orang dan binatang piaraan, sisa serangga mati pada pakaian, tanah dan lain-lain.

– **Tungau debu rumah** (*Dermatophagoides farinae*) adalah serangga transparan sebesar 0,3 mm. Syarat hidupnya yang optimal adalah suhu 25°C dan *derajat kelembapan relatif* di atas 75%. Ditemukan praktis pada semua benda di rumah, paling banyak di kasur kapuk dan kasur bulu burung, selimut serta karpet. Dalam satu gram debu kasur terdapat sampai 15.000 tungau yang hidup dari serpihan kulit.



Gambar 51-3: Tungau

- Tinjanya sebesar 2-10 micron bersifat alergen dan dengan demikian memasuki saluran napas melalui pernapasan. Lihat Gambar 51-3.
- **Jamur** dapat memperbanyak diri dengan sangat cepat pada suhu dan kelembapan tinggi. Terutama spora banyak terdapat di udara dan mudah dihirup ketika bernapas, tetapi juga *myceliumnya* (benang-benang) dapat berperan sebagai alergen dan penyebab rhinitis. Alergi untuk jamur tidak sering terjadi dan terutama jenis *Aspergillus* dan *Penicillium*.

Prevensi

Tindakan umum. Pada prinsipnya sedapat mungkin semua alergen inhalasi yang dapat menimbulkan reaksi alergi harus dihindari. Untuk **pollen**, hal ini adalah sesuatu yang mustahil, tetapi kontak dapat dikurangi dengan a.l. menggunakan kaca mata atau menutup jendela mobil dan ruang tidur pada malam hari. Rumah orang yang berbakat alergis dibuat bebas alergen semaksimal mungkin. Hal ini sukar sekali dicapai, tetapi risiko penghirupan alergen dari *debu rumah* dapat diperkecil dengan mentaati **higiene di seluruh rumah**. Kamar tidur perlu dibersihkan setiap hari dengan saksama, meskipun debunya tidak nampak. Lantai dipel atau disedot debunya dengan *vacuum cleaner*, spreng (dan selimut) perlu dicuci secara teratur. Kasur sebaiknya dari poliester atau karet busa sebagai pengganti kapuk. Hewan piaraan hendaknya jangan masuk ke dalam rumah dan terutama tidak ke ruang tidur. *Ventilasi* yang baik adalah penting sekali untuk menjamin udara kering di dalam rumah.

Profilaksis terhadap serangan rhinitis dapat dilakukan dengan obat-obat yang pada reaksi alergen-IgE mencegah degranulasi mast cells, sehingga mediator peradangan tidak dibebaskan. Tersedia **natrium kromoglikat** dan **nedokromil** (*Tilade*) dalam bentuk serbuk inhalasi (aerosol), tetes hidung dan tetes mata. Obat-obat ini efektif pula terhadap *conjunctivitis alergis*.

Hiposensibilisasi (desensitasi)

Cara ini dilakukan pada pengidap alergi atopik untuk *mengurangi* kepekaan ter-

hadap suatu alergen dan dengan demikian mengurangi parahnya keluhan. Mekanismenya adalah mengurangi respons dari IgE dan mengalihkannya menjadi IgG. Untuk ini pasien disuntik subkutan dengan larutan ekstrak alergen dalam kadar meningkat menurut suatu pola tertentu selama beberapa tahun. Hasil yang baik dicapai dengan *ekstrak pollen, tungau debu rumah, serpihan kulit binatang dan racun tawon*. Hiposensibilisasi memperbaiki keadaan pasien dan meringankan reaksi kulit lambat, juga meningkatkan antibodis khas **IgG**.

Pada pelaksanaan desensitasi ini tetap harus waspada terhadap risiko reaksi anafilaktik, walaupun penyuntikan dimulai dengan dosis alergen yang kecil sekali.

Pengobatan

Sebagai tindakan pertama perlu diusahakan identifikasi dari alergen penyebab alergi dan menyingkirkannya. Misalnya, bulu hewan piaraan (anjing, kucing dan sebagainya) serta debu rumah, lihat di atas. Obat-obat yang kemudian dapat digunakan terhadap gejala rhinitis adalah *antihistaminika, decongestiva dan kortikosteroida inhalasi*.

***Antihistaminika-H₁** (lihat di bawah) dapat menanggulangi gejalanya secara efektif, terutama bersin dan gatal-gatal pada mata. Bila digunakan pada waktunya, obat ini juga berkhasiat menekan produksi mediator dalam mast cells, dengan efek meringankan reaksi alergi lambat. Antihistaminika generasi kedua lebih disukai karena long-acting dan (hampir) tidak bekerja sedatif, yaitu **astemizol, terfenadin, cetirizin dan loratadin**.

***Decongestiva** digunakan untuk membuka saluran yang tersumbat (hidung mampat) dengan mengurangi penumpukan mukosa (*congestio*). Untuk ini banyak digunakan **adrenergika**, seperti **ksilometazolin** dan **oksimetazolin** dalam bentuk tetes hidung atau spray, adakalanya juga secara oral. Lihat Bab 31 A, Adrenergika dan Adrenolitika.

* **Kortikosteroida** dalam dosis rendah sering kali digunakan sebagai spray dan

sangat efektif terhadap hiperreaktivitas dan semua gejala lambat. Tersedia **beklometason**, **budesonida** dan **flutikason** (*Flixotide*).

B. ANTIHISTAMINIKA

Antihistaminika adalah zat-zat yang dapat mengurangi atau menghalangi efek histamin terhadap tubuh dengan memblokir reseptor histamin (penghambatan saingan). Pada awalnya hanya dikenal satu tipe antihistaminikum, tetapi setelah ditemukannya jenis reseptor khusus pada tahun 1972, yang disebut *reseptor-H₂*, maka secara farmakologis reseptor histamin dapat dibagi dalam **dua tipe**, yaitu *reseptor-H₁* dan *reseptor-H₂*.

Berdasarkan penemuan ini, antihistaminika dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu **antagonis reseptor-H₁** (singkatnya disebut *H₁-blockers* atau *antihistaminika*) dan **antagonis reseptor-H₂** (*H₂-blockers* atau *zat penghambat asam*).

1. H₁-blocker (antihistaminika klasik) menentang histamin dengan memblokir reseptor-H₁ di otot licin dari dinding pembuluh, bronchi dan saluran cerna, kandung kemih dan rahim. Begitu pula melawan efek histamin di kapiler dan ujung saraf (gatal, *flare reaction*). Efeknya adalah simtomatis, antihistaminika tidak dapat menghindari timbulnya reaksi alergi.

Dahulu antihistaminika dibagi secara kimiawi dalam 7-8 kelompok, tetapi kini digunakan penggolongan dalam 2 kelompok atas dasar kerjanya terhadap SSP, yaitu zat-zat generasi ke-1 dan ke-2.

a. Antihistaminika generasi ke-1: prometazin, oksomemazin, tripelennamin, (klor) feniramin, difenhidramin, klemastin (*Tavegil*), siproheptadin (*Periactin*), azelastin (*Allergodil*), sinarizin, meklozin, hidrokisizin, ketotifen (*Zaditen*) dan oksatomida (*Tinset*).

Obat-obat ini **berkhasiat sedatif** terhadap SSP dan sebagian besar memiliki efek antikolinergik.

b. Antihistaminika generasi ke-2: astemizol, terfenadin dan fexofenadin, akrivastin (*Semprex*), setirizin, loratidin, levokabastin (*Livocab*) dan emedastin (*Emadin*). Zat-zat ini bersifat hidrofil dan sukar mencapai CCS (cairan cerebrospinal), maka pada dosis terapeutik tidak bekerja sedatif. Keuntungan lainnya adalah plasma-t_{1/2}-nya yang lebih panjang, sehingga dosisnya cukup dengan 1-2 kali sehari. Efek anti alerginya selain berdasarkan *khasiat antihistamin*, juga berkat kemampuannya *menghambat sintesis mediator radang*, seperti prostaglandin, leukotrien dan kinin. Lihat Bab 40, Obat-obat Asma, Antileukotrien.

2. H₂-blocker (penghambat asam). Obat-obat ini secara selektif menghambat sekresi asam lambung yang meningkat akibat histamin, melalui persaingan terhadap reseptor-H₂ di lambung. Efeknya adalah berkurangnya hipersekresi asam klorida, juga mengurangi vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Senyawa ini banyak digunakan pada **terapi tukak lambung-usus** untuk mengurangi sekresi HCl dan pepsin, juga sebagai zat pelindung tambahan pada terapi dengan kortikosteroida. Lagi pula sering kali digunakan bersama suatu perangsang motilitas lambung (*cisaprida*) pada penderita reflux.

Penghambat asam yang dewasa ini banyak digunakan adalah **simetidin**, **ranitidin**, **famotidin**, **nizatidin** dan **roksatidin** yang merupakan senyawa-senyawa heterosiklik dari histamin. Lihat selanjutnya Bab 16, Obat-obat Lambung.

Penggunaan

Lazimnya dengan "*antihistaminika*" selalu dimaksud H₁-blockers. Selain bersifat antihistamin, obat-obat ini juga memiliki berbagai khasiat lain, yaitu **antikolinergik**, **antimetik** dan **efek menekan SSP (sedatif)**, sedangkan beberapa di antaranya memiliki **efek antiserotonin** dan **lokal anestetik** (lemah).

Berdasarkan efek-efek ini, antihistaminika digunakan secara sistemik (oral, injeksi)

untuk mengobati gejala berbagai gangguan alergi yang disebabkan oleh pembebasan histamin. Di samping *rhinitis*, *pollinosis* dan *alergi makanan/obat* (lihat di atas) juga sering kali digunakan pada sejumlah gangguan berikut:

- a. **Asma** yang bersifat alergi, untuk menanggulangi gejala bronchokonstriksi. Walaupun kerjanya baik, namun efek keseluruhannya hanya rendah karena tidak berdaya terhadap mediator lain (leukotrien) yang juga mengakibatkan penciutan bronchi. Terdapat indikasi bahwa penggunaan dalam bentuk sediaan inhalasi menghasilkan efek yang lebih baik. Obat-obat *ketotifen* dan *oksatomida* berkhasiat mencegah degranulasi dari mastcells dan efektif untuk mencegah serangan.
- b. **Sengatan serangga**, khususnya tawon dan lebah, yang mengandung a.l. histamin dan suatu enzim yang mengakibatkan pembebasannya dari mastcells. Untuk memperoleh hasil yang memuaskan, obat perlu diberikan segera dan sebaiknya melalui injeksi. Dalam keadaan hebat biasanya diberikan injeksi adrenalin i.m. atau hidrokortison i.v.
- c. **Urticaria** (*kaligata*, *biduran*). Pada umumnya bermanfaat terhadap meningkatnya permeabilitas kapiler dan gatal-gatal, terutama zat-zat dengan kerja antiserotonin seperti *alimemazin* (*Nedeltran*), *azatadin* dan *oksatomida*. Khasiat antigatal mungkin berkaitan pula dengan efek sedatif dan efek anestetik lokalnya.
- d. **Stimulasi nafsu makan**. Untuk menstimulasi nafsu makan dan meningkatkan berat badan, yaitu *siproheptadin* (dan turunannya *pizotifen*) dan *oksatomida*. Semua zat ini berefek antiserotonin.
- e. **Sebagai sedativum** berdasarkan efeknya menekan SSP, khususnya *prometazin* dan *difenhidramin* serta turunannya. Obat-obat ini juga berkhasiat meredakan rangsangan batuk, sehingga banyak digunakan dalam sediaan obat batuk populer.
- f. **Penyakit Parkinson** berdasarkan efek antikolinergiknya, khusus *difenhidramin*

dan turunan *4-metil(orfenadrin)* yang juga berkhasiat spasmolitik.

- g. **Mabuk jalan** (mual) dan **pusing** (*vertigo*) berdasarkan efek antiemetiknya yang juga berkaitan dengan khasiat antikolinergik, terutama *siklizin*, *meklizin* dan *dimenhidrinat*, sedangkan *sinarizin* digunakan terutama pada vertigo.
- h. **Syok anafilaktik**, di samping pemberian adrenalin dan kortikosteroid.

Selain itu antihistaminika banyak digunakan dalam *sediaan kombinasi terhadap selesma dan flu*.

* **Pilihan obat** hendaknya secara individual, tergantung pada efek dan kerja sampingnya. Kadang-kadang terjadi *tachyphylaxis* (berkurangnya respons) dan obat harus diganti dengan obat lain dari golongan kimiawi yang berlainan.

Efek samping

Kebanyakan antihistaminika tidak menyebabkan efek samping serius bila diberikan dalam dosis terapeutik. Yang paling sering terjadi adalah:

- **efek sedatif-hipnotik** (mengantuk) akibat depresi SSP dan khasiat antikolinergiknya. Efek ini paling nyata pada *prometazin* dan *difenhidramin*, tetapi agak kurang pada *d-klorfeniramin* dan *mebidrolin*, walaupun sifat ini sangat bervariasi secara individual. Pada umumnya dalam beberapa minggu terjadi **toleransi** terhadap efek sedatif-hipnotis ini.

Efek sedatif ini tidak dimiliki oleh antihistaminika generasi kedua (lihat di bawah), misalnya *astemizol* dan *terfenadin*, sehingga dengan aman dapat diberikan pada misalnya pengemudi kendaraan bermotor. Sebaliknya, kedua obat ini bila diminum serentak dengan suatu obat yang menghambat perombakannya dalam hati, kadar histamin dalam plasma dapat meningkat kuat sehingga menimbulkan gangguan jantung berbahaya (*cardiac arrest*, aritmia ventrikuler). Obat-obat *induktor enzim* demikian adalah *ketokonazol*, antibiotika

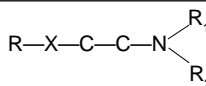
makrolida (*eritromisin*) dan makanan (jus grapefruit).

- **efek sentral** lainnya berupa pusing, gelisah, rasa letih, lesu dan tremor (tangan gemetar), sedangkan dosis berlebihan dapat mengakibatkan konvulsi dan koma;
- **gangguan saluran cerna** juga sering terjadi dengan gejala mual, muntah dan diare sampai anoreksia dan sembelit. Efek ini dapat dikurangi bila obat diminum setelah makan.
- **efek antikolinergik** (*anti muskarin*) dapat terjadi, seperti mulut kering, gangguan akomodasi dan saluran cerna, sembelit dan retensi kemih. Berhubung sifatnya ini, antihistaminika jangan diberikan pada pasien *glaukoma* dan *hipertrofi prostat*.
- **efek antiserotonin** dapat *meningkatkan nafsu makan* dan berat badan. Bila efek ini tidak dikehendaki, maka untuk penggunaan lama sebaiknya jangan diberikan *siproheptadin* atau *oksatomida*;
- **sensibilisasi** dapat terjadi pada pemberian oral, tetapi terutama pada penggunaan lokal. Obat-obat dengan **efek menstabilisasi mastcells** pada dosis tinggi memperlihatkan *efek paradoksal*, yaitu justru menstimulasi pelepasan histamin (*histamin liberator*), bahkan tanpa adanya antigen. Efek ini mungkin disebabkan oleh mekanisme merusaknya terhadap membran sel;
- **efek teratogen**, mungkin pada derivat piperazin (meklizin, siklizin, hidroksizin dan setirizin).

* **Wanita hamil dan menyusui.** Hanya sinarizin, hidroksizin, siklizin dan meklozin, ketotifen, mebhidrolin dan siproheptadin dianggap aman bagi janin. Dari obat-obat lainnya kurang tersedia data mengenai keamanannya selama kehamilan dan laktasi. Terfenadin, cetirizin dan loratadin masuk ke dalam air susu.

Penggolongan

Sesuai struktur kimianya antihistaminika dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yang di antaranya memiliki rumus dasar sebagai berikut:



di mana X = atom O, N, atau C; R = gugus aromatik dan/atau heterosiklik; R₁ dan R₂ = gugus metil atau heterosiklik. Dapat dilihat bahwa inti molekul terdiri atas **etilamin**, yang juga terdapat pada molekul histamin. Adakalanya gugus ini merupakan bagian dari suatu struktur siklik, misalnya pada *antazolin* dan *klemastin*.

MONOGRAFI

1. Derivat etanolamin (X=O)

Zat-zat ini memiliki khasiat antikolinergik dan sedatif yang agak kuat.

1a. Difenhidramin: *Benadryl*

Di samping efek antikolinergik dan sedatif yang kuat, antihistamin ini juga **bersifat spasmolitik, anti-emetik dan antivertigo**. Digunakan sebagai obat tambahan pada terapi penyakit Parkinson (lihat Bab 28, Obat-obat Parkinson) dan sebagai obat antigatal pada urticaria akibat alergi (*Caladryl*).

Dosis: oral 4 dd 25-50 mg, i.v. 10-50 mg.

* **Orfenadrin** (*2-metildifenhidramin, Disipal*) memiliki khasiat antikolinergik dan sedatif ringan, sehingga lebih disukai sebagai obat tambahan pada pengobatan Parkinson dan terhadap gejala ekstrapiramidal pada terapi dengan antipsikotika. *Dosis:* oral 3 dd 50 mg.

* **Dimenhidrinat** (*Dramamine*) adalah senyawa *klorteofilinat* dari difenhidramin yang khusus digunakan terhadap mabuk jalan dan muntah kehamilan. *Dosis:* oral 4 dd 50-100 mg, i.m. 50 mg.

* **Klorfenoksamin** (*Systral*) adalah derivat klor dan metil, yang kadang-kadang digunakan sebagai obat tambahan pada terapi penyakit Parkinson. *Dosis:* oral 2-3 dd 20-40 mg (klorida); dalam krem 1,5%.

1b. Klemastin: *Tavegyl*

Zat ini memiliki struktur yang mirip klorfenoksamin, tetapi dengan substituen

siklik (piridil). Efek antihistaminnya sangat kuat; mulai bekerja cepat (dalam beberapa menit) dan bertahan lebih dari 10 jam. Mekanisme kerjanya adalah a.l. mengurangi permeabilitas kapiler dan efektif terhadap *pruritus allergica* (gatal-gatal).

Dosis: oral 2 dd 1 mg a.c. (fumarat), i.m. 2 dd 2 mg.

2. Derivat Etilendiamin (X = N)

Obat-obat dari kelompok ini pada umumnya memiliki khasiat sedatif yang lebih ringan.

2a. Antazolin: *Antistin*

Efek antihistaminnya tidak begitu kuat tetapi tidak merangsang selaput lendir, sehingga cocok digunakan pada pengobatan gejala alergi pada mata dan hidung (selesma) sebagai sediaan kombinasi dengan nafazolin (*Antistin-Privine*).

Dosis: oral 2-4 dd 50-100 mg (sulfat).

* **Tripeleennamin** (*Tripel*), kini hanya digunakan sebagai krem 2% pada gatal-gatal akibat alergi terhadap sinar matahari, sengatan serangga, dan lain-lain.

* **Mepirin** (*piranisamin*) adalah derivat metoksi dari tripeleennamin yang digunakan dalam kombinasi dengan feniramin dan fenilpropanolamin (**Triaminic drops*) terhadap hay fever.

* **Klemizol** adalah derivat klor yang sekarang hanya digunakan dalam salep/suppositoria antiwasir (**Scheriproct, *Ultraproct*).

3. Derivat Propilamin (X = C)

Obat-obat dari kelompok ini memiliki khasiat antihistamin kuat.

3a. Feniramin: *Avil*

Feniramin memiliki khasiat antihistamin dan efek **meredakan batuk** yang cukup baik, oleh karena itu juga digunakan dalam ramuan obat batuk.

Dosis: oral 3 dd 12,5 - 25 mg (maleat) atau 1 dd 50 mg tablet retard; i.v. 1-2 dd 50 mg; krem 1,25%.

* **Klorfeniramin** (*klorfenamin, klorfenon*) adalah derivat klor dengan khasiat 10 kali lebih kuat dan derajat toksisitas yang sama. Efek sampingnya sedatif ringan dan sering kali digunakan dalam obat batuk.

* **Deksklorfeniramin** (*Polaramine*) adalah bentuk dekstronya yang dua kali lebih kuat daripada bentuk-dl (rasemis)-nya.

* **Tripolidin** (**Actifed, *Stop-Cold*) adalah derivat dengan rantai sisi pirolidin, yang khasiatnya agak kuat. Mulai kerjanya cepat dan bertahan lama, sampai 24 jam (tablet retard). *Dosis:* oral 1 dd 10 mg (klorida) pada malam hari karena efek sedatifnya.

4. Derivat Piperazin

Obat-obat dari kelompok ini tidak memiliki inti etilamin tetapi inti piperazin dan pada umumnya bersifat long-acting (lebih dari 10 jam).

4a. Siklizin: *Marzine, *Migril*

Mulai kerjanya cepat dan bertahan 4-6 jam. Terutama digunakan sebagai *obat antiemetik* dan *pencegah mabuk jalan*. Pada hewan percobaan siklizin dan derivatnya **meklozin** (*Suprimal*) bersifat teratogen. Karena sifatnya ini, peredarannya di Indonesia dilarang sejak Januari 1963. Tetapi pada manusia efek teratogennya belum pernah terbukti dan di kebanyakan negara Barat masih dipasarkan. Meskipun demikian, obat-obat ini jangan diberikan pada wanita hamil, terutama selama trimester pertama.

Dosis: mabuk jalan 1 jam sebelum berangkat 50 mg, bila perlu 3 kali sehari; untuk mual dan muntah 3-4 dd 50 mg, anak-anak 6-13 tahun 3 dd 25 mg.

* **Homoklorsiklizin** (*Homoclomin*) adalah derivat klor, pada mana cincin piperazin diganti dengan cincin 7-diazepin. Bersifat anti-serotonin dan digunakan pada *pruritus allergica* (gatal-gatal). *Dosis:* oral 1-3 dd 10 mg.

4b. Sinarizin: *Stugeron*

Derivat cinnamyl dari siklizin ini di samping sifat antihistaminnya juga **berkhasi-**

at vasodilatasi perifer. Sifat ini berkaitan dengan efek relaksasinya terhadap arteriole perifer (betis, kaki-tangan) dan otak, karena penghambatan masuknya ion kalsium ke dalam sel-sel otot polos. Lihat selanjutnya Bab 34, Vasodilator, antagonis kalsium. Di samping itu juga **berkhasiat antipusing** dan **antiemetik** serta sering kali digunakan sebagai obat vertigo, telinga berdengung (*tinnitus*) dan pada mabuk jalan. Mulai kerjanya agak cepat, bertahan selama 6-8 jam dengan efek sedatif ringan.

Dosis: oral 2-3 dd 25-50 mg.

* **Flunarizin** (*Sibelium*) adalah derivat difluor dengan khasiat antihistamin lemah. Tetapi sebagai antagonis kalsium, sifat vasorelaksasinya kuat. Digunakan terhadap *vertigo* dan sebagai *obat pencegah migrain* (lihat Bab 52, Obat-obat Migrain dan Bab 34, Vasodilator).

4c. Oksatomida: *Tinset*

Derivat siklizin ini (1982) memiliki khasiat **antihistamin**, **antiserotonin**, **anti-leukotrien** dan **juga efek menstabilisasi mastcells**. Berdasarkan sifat-sifat ini, oksatomida digunakan sebagai obat pencegah maupun pengobatan asma dan "*hay fever*". Juga memiliki efek stimulasi nafsu makan. Lihat juga Bab 40, Obat-obat Asma.

Dosis: oral 2 dd 30 mg p.c.; untuk asma 120 mg sehari.

4d. Hidroksizin: *Iterax, Atarax*

Derivat klor ini adalah salah satu antihistamin pertama (1957) dengan berbagai jenis khasiat, a.l. **sedatif** dan **anksiolitik**, **spasmolitik**, **anti-emetik** serta **antikolinergik**. Sangat efektif pada urticaria dan gatal-gatal.

Dosis: 1-2 dd 50 mg. Sebagai anksiolitik: 1-4 dd 50 - 100 mg.

* **Cetirizin** (*Riztec, Ryzen, Zyrtec*) adalah metabolit aktif dari hidroksizin (1987) dengan efek kuat dan panjang ($t_{1/2}$ 8-10 jam). Merupakan obat generasi kedua, bersifat hidrofil, sehingga tidak bekerja sedatif, juga tidak antikolinergik. Menghambat migrasi dari *granulosit eosinofil*, yang berperan pa-

da reaksi alergi lambat. Digunakan pada urticaria dan rhinitis/conjunctivitis. *Dosis:* 1 dd 10 mg malam hari.

5. Derivat Fenotiazin

Senyawa trisiklik ini memiliki khasiat antihistamin dan antikolinergik yang tidak begitu kuat, tetapi sering kali berefek sentral kuat dengan **khasiat neuroleptik**. Berdasarkan sifat ini, turunannya banyak digunakan pada gangguan psikosis, lihat Bab 29. Antipsikotika. Juga sering kali digunakan dalam obat batuk berdasarkan efek sedatifnya di samping meredakan batuk.

5a. Prometazin: *Phenergan*

Antihistamin tertua ini (1949) digunakan pada reaksi alergi terhadap tumbuhan dan akibat gigitan serangga, juga sebagai antiemetikum terhadap mual dan mabuk jalan. Selain itu, prometazin digunakan pada vertigo dan sebagai sedativum pada batuk dan sukar tidur, terutama untuk anak-anak.

Efek samping bersifat umum, tetapi kadangkala dapat terjadi hipotensi, fotosensibilisasi, hipothermia (suhu badan rendah) dan efek terhadap darah (*leukopenia, agranulosis*). Semua senyawa fenotiazin dapat menimbulkan reaksi ini.

Dosis: oral 3 dd 25-50 mg dan sebaiknya dimulai pada malam hari; i.m. 50 mg.

* **Oksomemazin** (*Doxergan*) adalah derivat dioksi (pada atom-S) dengan efek dan penggunaan sama seperti prometazin, a.l. digunakan dalam obat batuk (*Toplexil*). *Dosis:* oral 2-3 dd 10 mg.

5b. Isotipendil: *Andantol*

Derivat azofenotiazin ini bekerja lebih singkat dari prometazin dengan efek sedatif yang lebih ringan.

Dosis: oral 3-4 dd 4-8 mg; i.m./i.v. 10 mg.

6. Derivat Trisiklik lainnya

Sejumlah antihistaminika memiliki rumus dasar yang terdiri atas satu cincin tujuh yang terikat pada dua cincin enam di kanan dan kiri. Zat-zat ini memiliki **khasiat antiserotonin kuat** dengan **menstimulasi**

nafsu makan. Penggunaannya terutama sebagai perangsang nafsu makan dan pada urticaria, juga sebagai obat interval pada migrain.

6a. Siproheptadin: *Periactin, Pronicy*

Berdasarkan efek stimulasinya terhadap pertumbuhan jaringan normal, dahulu obat ini banyak digunakan untuk pasien kurus dengan nafsu makan buruk. Lama kerjanya 4-6 jam, efek antikolinergiknya ringan.

Efek sampingnya umum a.l. rasa kantuk yang biasanya lewat sesudah seminggu. Obat ini sekarang hanya dianjurkan sebagai antihistaminikum.

Dosis: oral 3 dd 4 mg (klorida).

6b. Pizotifen: *Lysagor, Sandomigran*

Zat ini berkhasiat antihistamin dan antiserotonin. Di samping sebagai stimulan nafsu makan, zat ini juga digunakan pada terapi interval migrain, lihat Bab 52, Obat-obat Migrain.

Dosis: oral semula 1 dd 0,5 mg (maleat), berangsur-angsur dinaikkan sampai 3 dd 0,5 mg.

* **Ketotifen** (*Zaditen*) adalah derivat keto *long-acting* tanpa efek antiserotonin. Berdasarkan sifat **menstabilisasi mastcells**, obat ini digunakan sebagai obat pencegah serangan asma. *Dosis:* oral 2 dd 1-2 mg (fumarat).

* **Loratadin** (**Clarinase, Claritin*) adalah derivat klor (1988) yang sebagai zat generasi kedua pada dosis biasa tidak berefek sedatif maupun antikolinergik. Plasma- $t_{1/2}$ -nya lebih panjang: 12 jam, sedangkan metabolit aktifnya 20 jam. Digunakan pada rhinitis dan conjunctivitis alergis, juga pada urticaria kronis. *Dosis:* 1 dd 10 mg.

6c. Azelastin: *Alergodil*

Adalah obat generasi kedua (1991) yang berkhasiat antihistamin, antileukotrien dan antiserotonin dan juga menstabilisasi mastcells. Khusus digunakan pada rhinitis alergis. Efeknya minimal 12 jam ($t_{1/2} \pm 20$ jam, dari metabolit aktifnya 50 jam!)

Dosis: oral 1-2 dd 2 mg.

7. OBAT GENERASI KEDUA

Obat-obat generasi kedua memiliki khasiat antihistamin **tanpa efek sedatif-hipnotik**. Berdasarkan sifat ini, layak sekali diberikan pada penderita alergi yang pekerjaannya memerlukan kewaspadaan, seperti pengemudi kendaraan bermotor dan mereka yang bekerja dengan mesin. Tersedia beberapa obat yaitu *terfenadin, astemizol, levokabastin, loratadin, azelastin* dan *setirizin*. Ketiga obat terakhir sudah dibahas di atas, yang pada hakikatnya termasuk kelompok ini karena efek sedatifnya relatif ringan dibandingkan obat-obat lain. Berhubung efek sampingnya terhadap jantung, walaupun jarang terjadi tetapi bisa bersifat fatal, maka **terfenadin** dan **astemizol** sudah dihentikan peredarannya di AS dan banyak negara Eropa.

7a. Terfenadin: *Nadane, Triludan*

Derivat butilamin heterosiklik ini (1982) adalah suatu *prodrug*, dengan khasiat antihistamin (H_1) yang menyerupai klorfeniramin. Tidak dapat melintasi barrier liquor (CCS), maka tidak memiliki efek sentral (sedatif). Digunakan pada *rhinitis allergica, urticaria* dan reaksi alergi lainnya.

Resorpsi dari usus baik, mulai kerjanya sesudah 1 jam dan bertahan 12-24 jam. Dalam hati dengan cepat dan tuntas dirombak oleh sistem enzim *cytochrom P450* menjadi a.l. metabolit aktifnya *terfenadin karboksilat* dengan plasma- $t_{1/2} \pm 17$ jam. Ekskresi berlangsung lewat tinja (60%) dan urin (40%).

Efek samping jarang terjadi dan berupa gangguan saluran cerna, nyeri kepala dan berkering. Dengan beberapa obat (*eritromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol*) terjadi **interaksi berbahaya** dengan efek *gangguan ritme dan terhentinya jantung*, yang adakalanya fatal! Kelainan ritme ini juga dapat timbul pada dosis terlampau tinggi dan juga akibat **grapefruit juice**, yang bersifat menghambat enzim *cytochrom P450* sehingga kadar terfenadin dalam darah meningkat. Oleh karena itu, pada awal tahun 1997, DepKes AS telah menarik dari peredaran semua sediaan terfenadin (*Allergin, Fenalan*).

Dosis: oral 2 dd 60 mg; anak-anak 3-6 thn 2 dd 15 mg, 6-12 thn 2 dd 30 mg.

***Fexofenadin** (*Telfast*) adalah suatu metabolit aktif dari terfenadin (1996) yang tidak perlu diaktivasi oleh hati. Sifat dan penggunaannya sama. *Dosis:* oral 1 dd 120 mg.

7b. Astemizol: *Hismanal*

Senyawa fluor ini (1983) memiliki khasiat antihistamin kuat, juga **tanpa efek sentral** maupun **antikolinergik**. Penggunaan dan efek sampingnya sama dengan terfenadin. Begitu pula metabolit aktifnya, terutama *desmetilastemizol*, berperan bagi daya kerjanya. Jangka waktu kerjanya panjang sekali dengan plasma- $t_{1/2}$ 20 jam sampai 10 hari. Juga digunakan terhadap *hay fever*. Tetapi efek optimalnya baru dicapai setelah 2-3 hari, sehingga tidak layak untuk terapi serangan alergis akut.

Efek samping kurang lebih sama dengan terfenadin. Pertengahan tahun 1999 astemizol ditarik dari peredaran oleh pabriknya di banyak negara Eropa.

Interaksi. Pada dosis di atas 10 mg sehari dan penggunaan serentak dengan eritromisin, ketokonazol dan itraconazol ada kalanya menghambat metabolisme yang mengakibatkan gangguan ritme serius, bahkan terhentinya kegiatan jantung (sama dengan terfenadin).

Dosis: 1 dd 10 mg sebelum makan; anak-anak 6-12 tahun 1 dd 5 mg, di bawah 6 tahun 1 dd 0,2 mg/kg.

7c. Levokabastin: *Livostin, Livocab*

Senyawa piperidinecarbonic acid ini (1991) berkhasiat antihistamin kuat dan praktis tidak bekerja sentral. Hanya digunakan topikal dalam tetes mata dan spray hidung (0,05%).

* **Ebastin** (*Kestine*) adalah derivat (1995) yang sebagai *prodrug* dalam hati diubah menjadi zat aktif **karebastin**. Khusus digunakan pada rhinitis alergis kronis dengan efektivitas sama seperti astemizol 10 mg, cetirizin 10 mg, loratadin 10 mg dan terfenadin (2 dd 60 mg). *Dosis:* oral 1 dd 10-20 mg.

8. LAIN-LAIN

8a. Mebhidrolin (*Interhistin, Incidal*) digunakan a.l. pada pruritus dengan dosis 2-3 dd 50 mg.

8b. Dimetinden (*Fenistil*) juga digunakan terhadap pruritus dengan dosis 3 dd 1-2 mg (maleat).

8c. Kortikosteroida (lihat Bab 46. Kortikosteroida). Glukokortikoida dapat menekan daya tangkis seluler sehingga mengurangi reaksi alergi. Digunakan terhadap peradangan dan mengurangi pembentukan mediator-mediator. Kortikosteroida digunakan sebagai berikut:

* *lokal* terutama

- terhadap asma dan *hay fever*: **beklometason** (*Beconase, Becotide*), **budesonida** (*Pulmicort, Symbicort*) dan **fluticason** (*Flixotide, Seretide*), sebagai obat semprot hidung atau aerosol;
- terhadap radang mata: **deksametason**, **fluormetolon** (*FML-Neo* tetes mata), **hidrokortison** dan **prednisolon**;
- terhadap dermatoses (gangguan kulit).

* *sistemik* (bersamaan dengan adrenalin) pada syok anafilaktik, kejang bronchi karena reaksi alergi dan status asthmaticus (lihat Bab 40, Obat-obat Asma).

8d. Natrium kromoglikat: *Intal, Rynacrom*

Zat ini bukan suatu antihistamin, tetapi disinggung di sini berkat khasiat profilaksisnya terhadap *hay fever*. Mekanisme kerjanya melalui stabilisasi membran mast cells, sehingga menghambat pembebasan histamin dan mediator lain. Khasiat menstabilisasi ini juga diberikan oleh **ketotifen**, suatu obat profilaksis lain terhadap asma yang dapat diberikan per oral, lihat Bab 41, Obat-obat Batuk. Zat ini bermanfaat bila diberikan sebelum terjadi granulasi mast cells dan hanya bekerja profilaksis terhadap reaksi alergi. Karena absorpsi dari usus buruk, maka pada asma digunakan dalam bentuk aerosol atau inhalasi serbuk halus. Juga dalam tetes hidung pada *rhinitis*

allergica dan tetes/salep mata (*Opticrom*), pada radang selaput mata alergis (*conjunctivitis*).

Efek samping lemah, a.l. iritasi setempat.

Dosis: 4 dd 20 mg serbuk halus kering untuk inhalasi (garam dinatrium).

* **Nedokromil**(*Tilade*) adalah suatu senyawa kuinolin (1986) dengan khasiat sama dengan kromoglikat. Digunakan untuk prevensi serangan asma, juga yang diprovokasi oleh pengeluaran tenaga (*exertion*). *Dosis*: dosis aerosol 4 dd 4 mg.

OBAT-OBAT MIGRAIN

Migrain (Yun. *hemicrania* = nyeri sebelah kepala; *hemi* = setengah, *cranium* = tengkorak) adalah penyakit yang bercirikan serangan nyeri hebat dari satu sisi kepala (*unilateral*) yang datang secara berkala, disertai gangguan saluran cerna seperti mual dan muntah. Serangan dapat terjadi beberapa kali setahun sampai beberapa kali seminggu, sedangkan lama serangan umumnya 1-2 jam, yang bisa disusul oleh sakit kepala tersebar selama beberapa hari. Sakit kepala kronis ini merupakan suatu masalah sosial-ekonomis besar yang memengaruhi kebahagiaan hidup dan mengakibatkan kehilangan ratusan ribu hari kerja setahunnya.

JENIS NYERI KEPALA LAINNYA

Sindroma sakit kepala yang sejak berabad-abad menjadi keluhan banyak orang, tidak semuanya sama. Di samping **migrain** yang diakibatkan oleh pembuluh darah yang secara bergiliran berkontraksi dan berelaksasi, masih dikenal dua bentuk sakit kepala yang agak sering terjadi.

* **Sakit kepala tegang** (*tension headache*), yang paling mudah diobati dan disebabkan oleh otot-otot yang menegang di bagian kepala dan tengkuk. Kerap kali sakit kepala ini disebabkan oleh stres dalam berbagai bentuk, seperti kerja di bawah tekanan dan hubungan buruk di rumah atau di pekerjaan. Jenis sakit kepala ini dapat muncul selama masa dengan penuh kekhawatiran dan perasaan murung.

Gejalanya berupa sakit terus-menerus di sebagian atau di seluruh kepala dan adakalanya dirasakan seperti bando yang diikat

ketat di sekitar kepala, tetapi tanpa denyutan seperti pada migrain. Nyeri kerap kali sudah terasa bila kulit kepala disentuh, yang dapat bertahan berbulan-bulan.

Penanganan dapat dilakukan secara efektif dengan jalan masase kulit kepala dan latihan-latihan tertentu untuk menghilangkan ketegangan otot. Bila stres merupakan penyebab terjadinya sakit kepala, 'terapi wicara' dengan petunjuk bagaimana menanggulangi dan menghadapi ketegangan, sering kali ampuh (*stress management*). Pengobatan dengan *analgetika* hanya efektif untuk sementara.

* **Sakit kepala cluster** (*cluster headache*) terhitung sakit kepala *vaskuler* pula (seperti migrain), yang disebabkan oleh pembuluh darah yang hiperreaktif (Ing. *cluster* = kelompok). Meskipun gejalanya mirip, bahkan bersifat lebih parah, namun tidak termasuk penyakit migrain. Gejalanya berupa sakit sebelah kepala yang sangat hebat dan berpusat di sekitar satu mata, disertai keluarnya air mata dan hidung mampat, juga muntah. Ciri khas jenis sakit kepala ini adalah serangannya timbul dalam siklus-siklus tertentu, kadang-kadang 2-3 gelombang seharusnya, terutama pada tengah malam. Lamanya serangan beberapa jam. Masa bebas serangan bisa sampai 1 tahun. Gangguan ini lebih sering diderita kaum pria (antara usia 30-50 tahun) daripada wanita.

Pengobatan dilakukan dengan *sumatriptan* subkutan, sedangkan efek pengobatan dengan *ergotamin* hasilnya kurang optimal atau tidak menentu. Untuk memutuskan siklus, dapat digunakan *metiserghida*, *pizotifen* atau antidepresivum *litiumkarbonat* sebagai profilaksis dan obat interval.

* *Diagnosis.* Kadang-kadang timbul kesulitan untuk mengetahui jenis sakit kepala guna menentukan apakah penderita memerlukan pengobatan atau harus menjalani terapi "stress management".

Akhir-akhir ini telah dikembangkan suatu **screening test** 15 menit (*Ohio University*) untuk memperoleh informasi di mana letaknya nyeri, keparahan dan faktor penyebabnya.

Gejala-gejalanya

Fasa prodromal. Sekitar 25% penderita migrain mendapat serangan setelah didahului oleh suatu *fasa pertanda*, umumnya $\frac{1}{2}$ - 2 jam sebelum nyeri kepala muncul. Fasa ini bercirikan tanda-tanda pertama (**aura**) yang berupa gejala neurologik, seperti *fonofobia* dan *fotofobia*, yaitu kepekaan berlebihan terhadap bunyi-bunyian yang keras, bau yang tajam, maupun cahaya yang tampak seperti kilat (*teichopsia*), bintik-bintik hitam atau warna-warni (*scotomata*). Gejala ini disertai perasaan gelisah, mudah tersinggung, pusing dan termenung-menung. Umumnya terjadi gangguan lambung-usus (mual, muntah), pengosongan lambung dihambat, sehingga absorpsi obat yang diberikan diperlambat. Oleh karena itu pengobatan dengan analgetika sebaiknya disertai suatu prokinetikum (*domperidon* atau *cisaprida*). Lamanya fasa ini $\pm \frac{1}{2}$ - 1 jam lebih.

Serangan. Aura dihubungkan dengan *ischemia* (tak menerima darah) dari arteri otak yang menciut kuat (*vasokonstriksi*) selama kira-kira 15 menit sampai 1 jam. Kemudian disusul oleh *vasodilatasi*, udem dari pembuluh darah dan sakit kepala yang berdenyut-denyut. Penyaluran darah ke bagian kepala meningkat dan denyutan arteri (*pulsasi*) diperkuat sehingga tampak jelas di permukaan pelipis (sebelah atau kedua pelipis). Gejala ini menimbulkan nyeri hebat, seolah-olah kepala mau « pecah ». Perasaan mual meningkat, timbul muntah dan pasien cenderung tiduran di tempat yang gelap. Setelah beberapa jam, serangan migrain ini berhenti, kemudian dapat timbul diare dan pasien cenderung banyak kencing dan mengantuk.

Jenis-jenis migrain

Bila ditemukan semua gejala tersebut di atas, penyakit disebut **migrain cum aura** (dahulu disebut *migrain klasik*), dengan insidensi 10-15%. Pada **migrain biasa tanpa aura**, serangan berlangsung tanpa gejala neurologik. Migrain biasa paling sering terjadi dengan gejala sakit kepala yang timbul-hilang, perasaan mual serta malaise.

* *Insidensi.* Migrain terhitung penyakit keturunan dan banyak orang menderita gangguan ini; wanita dua sampai tiga kali lebih sering terserang migrain daripada pria, terutama menjelang haid atau saat menopause. Frekuensi dan intensitas serangan kadang-kadang meningkat saat penggunaan pil antihamil, selama hamil dan ketika timbul hipertensi. Di atas usia 55 tahun, insidensinya lebih rendah dan terus menurun. Serangan migrain pada umumnya tidak lebih dari 6 kali sebulan, tetapi bila lebih sering dapat disebabkan oleh sebab-sebab lain, misalnya sakit kepala tegang (*tension headache*) atau sakit kepala yang dicetuskan oleh obat-obat (*medicamentous*, misalnya oleh ergotamin dan analgetika).

Patogenesis

Penyebab migrain belum diketahui dengan pasti, walaupun dikenal beberapa teori, lihat di bawah. Hanya jarang sekali diakibatkan oleh suatu penyakit organik, seperti tumor otak atau cedera kepala. Namun sudah dipastikan bahwa migrain adalah suatu *gangguan sirkulasi darah*, yang menimbulkan vasodilatasi dan penyaluran darah berlebihan ke selaput otak (*meninges*) dengan efek nyeri hebat di sebelah kepala.

Keturunan memegang peranan pada kepekaan seseorang untuk migrain. Para peneliti di Edinburg (1997) telah menemukan suatu **gen** yang terlibat pada kambuhnya migrain. Gen yang dapat diturunkan ini menghambat kemampuan sel-sel tubuh menggunakan *kalسيوم* agar dapat berkomunikasi satu dengan yang lain. Tetapi faktor keturunan ini tidak selalu menentukan. Ada juga orang-orang

yang mempunyai predisposisi demikian, tetapi baru mendapat serangan migrain bila ada faktor-faktor lain yang memicunya, misalnya faktor lingkungan.

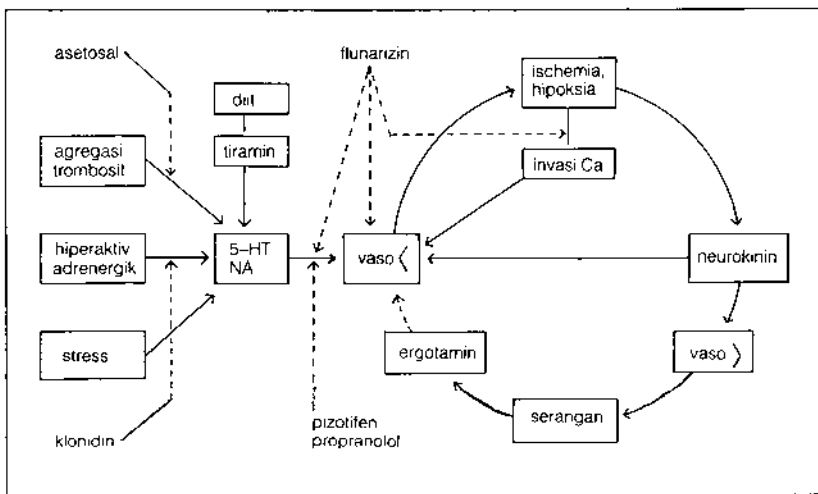
Teori. Ada sejumlah teori tentang terjadinya migrain, yang terpenting adalah *teori neurovaskuler* dan *teori agregasi trombosit*.

a. Teori neurovaskuler. Pada keadaan tertentu, misalnya stres, terjadi **hiperaktivitas saraf adrenergik**, yang melepaskan NA dan 5-HT berlebihan dengan efek vasokonstriksi kuat. Akibatnya ialah kekurangan penyaluran darah setempat di dalam otak (*intracranial*) dan timbul kekurangan oksigen. **Hipoksia** ini menyebabkan fase prodromal dan aura, juga mendorong sel-sel otak untuk mensekresi *neurokinin*. Zat mediator ini mengakibatkan vasodilatasi dari arteri *extracranial*, antara lain arteri leher. Oleh karena itu, penyaluran darah ke otak bertambah dengan terjadinya **edema**. Membran dari sel-sel dengan hipoksia menjadi lebih permeabel bagi *ion kalsium*, yang kemudian menginvasi sel-sel itu dengan menimbulkan vasospasme. Dengan demikian keadaan hipoksia ditunjang terus dan prosesnya seperti lingkaran setan (*vicious circle*) dengan serangan-serangan yang berlangsung terus pula.

b. Teori agregasi trombosit. Seperti telah dibicarakan di Bab 31 Adrenergika dan Bab 30 Antidepresiva, praktis semua **serotonin** dalam darah diangkut oleh trombosit. Pelat-pelat darah ini bergumpal di bawah pengaruh induktor, seperti **adrenalin** (*stress*) dan **tiramin** (*keju*) pada orang yang peka. Pada proses *agregasi* ini, serotonin dilepaskan ke dalam darah, yang membuat trombosit lain lebih peka terhadap induktor tersebut. Dengan demikian pada migrain proses agregasi dipercepat dan juga berlangsung lebih cepat daripada keadaan normal. Oleh karena itu pada permulaan serangan, kadar serotonin (dan NA) dalam darah naik sedikit, tetapi kemudian menurun, sedangkan dalam urin kadar metabolitnya (*5HIAA*) meningkat.

Serotonin menimbulkan vasodilatasi atau konstiksi, tergantung dari tipe reseptor-5HT yang berada di pembuluh tertentu. Pada arteri besar serotonin *berefek vasokonstriksi* kuat, tetapi pada arteriole *berefek dilatasi*, sedangkan *kapiler* antara arteri-vena (*anastomose arteriovena*) ditutup (*konstriksi*). Penurunan kadar serotonin mengakibatkan efek sebaliknya, antara lain mendilatasi arteri otak, juga dapat menurunkan ambang nyeri.

Pada migrain, khususnya reseptor 5-HT_{1D} dan 5-HT₂, memegang peranan. Reseptor 5-HT_{2A} antara lain bertanggung jawab atas



Gambar 52-1: Skema patogenesis migrain menurut teori neurovaskuler dengan titik-titik kerja berbagai obat pencegah.

kontraksi otot polos pembuluh, sedangkan reseptor 5HT meningkatkan nafsu makan.

Obat-obat anti-agregasi trombosit, seperti asetosal dan propranolol, ternyata efektif pada penanganan jenis migrain ini.

Faktor-faktor pencetus serangan

Ada sejumlah faktor yang dapat memicu serangan migrain, yang untuk setiap penderita harus ditentukan secara individual.

a. Stress fisik dan mental, misalnya terlalu letih, sibuk atau kurang tidur, serta emosi berlebihan dan ketegangan, memicu anak-ginjal melepaskan noradrenalin (NA). Yang terkenal adalah migrain yang muncul justru setelah ketegangan reda dan stres sudah lewat (*"weekend migraine"*, *"let-down headache"*).

b. Diet yang mengandung *amin vasoaktif*, artinya yang dapat mengakibatkan vasokonstriksi, seperti **tiramin** dalam keju masak (terutama jenis keju dari Prancis, seperti *brie*, *camembert*, dan sebagainya), **anggur merah** (wine) dan **feniletilamin** dalam cokelat pahit. Bahan makanan lain yang diketahui dapat menginduksi serangan adalah ikan, telur, susu, mentega, pisang, tomat dan berbagai jenis buncis, juga alkohol dalam minuman, mungkin karena meningkatkan resorpsi amin tersebut dari saluran cerna.

c. Alergen, yaitu zat-zat yang dapat menimbulkan reaksi alergi, misalnya bau-bauan (bensin, ter, aspal) dan wangi-wangian (parfum, khususnya muskus), juga sinar matahari kuat (silau) dan perubahan suhu yang mendadak.

d. Perubahan hormonal. Sejak lama diduga bahwa ada hubungan antara hormon seks tertentu dan migrain.

* *Masa haid*. Sebagian wanita menderita sakit kepala sewaktu haid, karena *turunnya kadar estrogen dan progesteron* pada akhir siklus, atau juga karena naiknya kadar-kadar itu.

* *Selama minum pil antihamil* kadar hormon-hormon tersebut meningkat, yang juga dapat mencetuskan serangan.

* *Gangguan ginekologi*. Wanita dengan masalah ginekologi mempunyai kecenderungan

dua kali lipat untuk serangan sakit kepala berat kronis dibandingkan dengan wanita lainnya. Misalnya wanita dengan *siklus haid* yang tidak teratur, adanya *kista di indung telur*, atau setelah menjalani pembedahan *hysterectomy* (pengangkatan rahim).

* *Selama masa kehamilan* sering kali migrain tidak timbul, juga setelah masa peralihan (*klimacterium*), yang berkaitan pula dengan perubahan kadar hormon dalam darah.

e. Hipoglikemia, kadar gula darah terlampau rendah, misalnya karena puasa atau lapar karena makan terlambat.

Pencegahan

Pertama-tama penderita perlu menentukan faktor mana dari daftar di atas yang mencetuskan serangan dan menghindarinya sejauh mungkin. Pencegahan tersebut termasuk menghentikan penggunaan pil antihamil atau mengganti jenisnya. Di samping ini, penderita harus berusaha menjalani pola hidup yang tenang dan teratur. Makan dan tidur tepat pada waktunya, jangan melampaui kemampuan diri sendiri, baik fisik maupun psikis dan menjauhi sedapat mungkin segala jenis stres dan emosi berlebihan. Selain itu, psikoterapi (*"terapi wicara"*) bermanfaat untuk meningkatkan semangat penderita serta menghilangkan kegelisahan.

Pengobatan serangan akut

a. Kombinasi antiemetikum/prokinetikum-analgetikum. Untuk melawan dengan efektif serangan akut yang ringan sampai sedang, *pilihan pertama* terdiri atas kombinasi dari obat antimual dan analgetik. Sedini mungkin, sebaiknya di fasa prodromal, penderita diberi *domperidon* (20 mg) atau *metoklopramida* (10 mg) terhadap mual dan meniadakan terhambatnya peristaltik yang biasanya menyertai serangan. Cara ini memperbaiki resorpsi obat antinyeri yang diminum ½ jam kemudian. *Pilihan utama* adalah *parasetamol* (1 g), yang bila kurang memberikan efek dapat diulang setelah 4 jam. Bilamana obat itu belum juga efektif, dapat diberikan *asetosal* atau suatu NSAID dengan dosis tinggi, misalnya *asetosal* 1200 mg, *ibuprofen* 600 mg atau *naproksen* 1 g.

Kofein dengan khasiat *vasokonstriktif* sering kali ditambahkan pada parasetamol dan asetosal untuk memperkuat daya kerjanya. **Indometasin** dapat pula digunakan, yang di samping bekerja analgetik juga berkhasiat vasokonstriktif terhadap arteri otak cukup baik.

Suppositoria*. Penderita yang sudah mual dan tidak dapat minum obat-obat tersebut, dapat menggunakan kedua jenis obat **secara rektal dalam bentuk suppositoria.

b. Vasokonstriktiva. Bila penanganan di atas tidak menghasilkan efek, barulah digunakan obat klasik **ergotamin** dan suatu triptan, misalnya **sumatriptan**. Kedua zat ini adalah obat migrain spesifik yang mampu menghentikan serangan secara lebih efektif, tetapi efek sampingnya juga lebih banyak. Sebagai **agonis serotonin** obat ini menstimulir reseptor 5HT_{1D} yang menurut perkiraan menyebabkan *konstriksi kuat arteri otak* yang telah mendilatasi, *mengurangi peradangan neurogen* sekitarnya dan *meningkatkan ambang nyeri di SSP*.

* **Ergotamin** dapat diberikan oral, tetapi sebaiknya rektal dengan dosis 1 mg, yang bila perlu dapat diulang maksimal 3 kali sehari dengan interval 30-60 menit. Sering kali ergotamin dikombinasi dengan **kofein** untuk meningkatkan resorpsi (oral dan rektal) dan memperkuat efeknya. Keberatan ergotamin ialah efek sampingnya yang berupa sakit kepala dan mual, yang dapat disalahtafsirkan sebagai gejala migrain dengan bahaya overdosis dan keracunan. Oleh karena itu, sebaiknya obat ini dicadangkan untuk kasus yang parah saja. **Dihydroergotamin** adalah derivat dihidronya dengan khasiat sama, yang sewaktu juga digunakan untuk menghentikan serangan.

* **Sumatriptan.** Sama efektifnya dengan ergotamin untuk menanggulangi serangan yang belum begitu hebat (oral 100 mg). Boleh diulang setelah setiap 1 jam sampai maksimal 300 mg per 24 jam. Pada *serangan hebat*, sumatriptan lebih baik diberikan subkutan 6 mg, jika perlu setelah 1 jam diulang satu kali.

Senyawa triptan lain yang tersedia adalah *zolmitriptan*, *naratriptan*, *rizatriptan* dan yang lebih baru *almotriptan* serta *eletriptan*. Semua derivat ini bekerja lebih lama dan lebih sedikit efek sampingnya dibanding dengan sumatriptan.

Efektivitas pengobatan. Sejumlah penelitian menentukan bahwa perbandingan efektivitas dari *ergotamin* dan *sumatriptan* adalah 50:75%. Tetapi setelah terapi dengan sumatriptan, banyak penderita migrain kambuh lagi serangnya sesudah beberapa jam. *Sumatriptan* oral mulai bekerja sesudah 30 menit, secara intranasal dan injeksi subkutan lebih cepat efeknya (sesudah 10-15 menit).

c. Obat-obat tambahan. Di samping **kofein** yang memperkuat efek parasetamol, asetosal dan ergotamin, adakalanya juga ditambahkan **diazepam** (5 mg) terhadap perasaan gelisah dan takut serta merelaksasi otot-otot yang tegang.

Singkatnya pengobatan serangan akut adalah sebagai berikut.:

Step 1: prokinetikum + 1000 mg parasetamol atau 1200 mg karbasalat-Ca; Bila kurang bermanfaat atau karena efek samping;

Step 2: prokinetikum + 600 mg ibuprofen atau 500 mg naproksen atau 50-100 mg diklofenak. Bila kurang bermanfaat atau karena efek samping;

Step 3: untuk serangan berlangsung lama (2-3 hari): prokinetikum + 1-2 mg ergotamin (maks. 4 mg dan 1x seminggu) (+ kofein)

Ref. Farmaceutisch Kompas 2012

Profilaksis

Terapi interval (*terapi prevensi*) pada umumnya baru dilakukan bila pasien menderita *lebih dari dua serangan sebulannya*. Maksudnya ialah untuk mengurangi frekuensi dan intensitas/lamanya serangan serta memperkecil risiko akan kelainan otak akibat terlalu sering terjadi hipoksia, seperti atrofia, edema dan infark.

Obat-obat yang digunakan untuk profilaksis ini semuanya secara langsung atau tak langsung **berkhasiat vasodilatasi**. Yang digunakan adalah β -blocker *metoprolol* dan

propranolol, antagonis serotonin *pizotifen* dan *metisergida*, obat hipertensi *klonidin* dan antagonis-Ca *flunarizin*. Semua obat itu tidak efektif untuk menanggulangi serangan akut!

Ref. Theus R., Preventie van migraine in de eerste lijn. Ned Tijdschr Geneeskde 2013; 157:C1789)

* **Propranolol** dan **metoprolol**. β -blocker tanpa sifat ISA ternyata paling efektif untuk prevensi jangka panjang, lagi pula efek sampingnya relatif ringan. Obat-obat ini mengurangi aktivitas serotonin dan NA dengan menempati reseptor- β di otak. Ternyata bahwa β -blockers lain (antara lain dengan ISA) tidak efektif, sehingga diperkirakan bahwa kejanggalkan ini disebabkan oleh mekanisme lain yang belum diketahui.

* **Klonidin** adalah zat α_2 -adrenergik yang mencegah vasokonstriksi perifer dengan menstimulir reseptor- α_2 di otak

* **Antagonis-serotonin** mengurangi aktivitas serotonin melalui persaingan reseptornya.

– *Pizotifen* adalah suatu antihistaminikum, yang dalam dosis rendah justru memperkuat efek serotonin dan karena ini mungkin juga merintang transmissi isyarat nyeri di otak, hingga ambang nyeri dinaikkan.

– *Metisergida* adalah derivat ergotamin yang tidak begitu dianjurkan, karena dapat menimbulkan efek samping kuat.

* **Flunarizin** adalah antagonis kalsium selektif yang berkhasiat anti-vasokonstriktif dengan menghambat pemasukan ion-ion kalsium ke dalam sel dinding pembuluh. Obat ini terutama dianjurkan pada penderita migrain dengan gangguan vena (*penyakit Raynaud*).

Singkatatnya **profilaksis** terhadap serangan migrain dengan frekuensi 2 kali atau lebih sebulan: 100-200 mg metoprolol sehari atau dibagi dalam dua dosis; atau 80-160 mg propranolol sehari atau dibagi dalam 2 dosis; atau 1,5 mg pizotifen atau valproat-Na 500-1000 mg sekali gus atau dibagi dalam 2 dosis.

Setelah 3 bulan hasilnya dimonitor dan bila cukup baik (50% pengurangan frekuensi), profilaksis dihentikan.

Catatan: propranolol memperkuat efek vasokonstriksi dari ergotamin.

Ref. Farmaceutisch Kompas 2012

Obat-obat prevensi lainnya. Di samping obat-obat khas tersebut di atas sering kali juga digunakan obat-obat tambahan yang ternyata efektif sebagai obat prevensi serangan.

* **Antidepresiva.** *Amitriptilin* dengan efek *anksiolitik* terutama diberikan pada pasien dengan gejala depresi sekunder, yang umumnya timbul sesudah bangun tidur pada akhir serangan. Beberapa SSRI (*fluvoksamim* dan *fluoksetin*) ternyata juga efektif. Semua zat itu bersifat *serotoninerg* kuat, artinya meningkatkan kadar serotonin dalam otak, sehingga justru kebalikan dari efek obat-obat profilaktis lainnya. Mekanisme kerjanya belum dapat dijelaskan, mungkin seperti pizotifen berdasarkan peningkatan ambang nyeri dengan memperkuat efek serotonin. Lihat juga Bab 30, Antidepresiva.

* **Tranquillizer:** *diazepam*, *klobazam* dan *oksazepam*. Kedua obat pertama juga bersifat *antikonvulsif*, yang menguntungkan bagi pasien dengan EEG abnormal selama serangan (*EEG = electro-encephalogram*, foto otak). Benzodiazepin bermanfaat untuk menghilangkan faktor provokasi, seperti ketegangan, kegelisahan dan rasa cemas, yang umumnya menghebat pada hari-hari sebelum serangan.

* **Asam valproat** ternyata efektif sebagai profilaktikum dan telah diregistrasi di AS untuk indikasi ini. Mekanisme kerja obat epilepsi ini tidak diketahui.

* **Ekstrak Tanacetum** (*feverfew*, *moederkruid*). Daun tanaman komposit *Tanacetum parthenium* ini sejak lama digunakan dalam ilmu pengobatan tradisional sebagai pencegah migrain. Kandungan aktif utamanya adalah **parthenolida**, suatu *sesquiterpenlacton*, yang sebagian bekerja melalui blokade reseptor 5HT_{2A}. Zat-zat kandungan lainnya juga berperan meningkatkan efeknya.

Mekanisme kerja obat-obat prevensi. Untuk

penanganan serangan diperlukan agonisme dari 5HT_{1D} (**ergotamin** dan **sumatriptan**). Titik-titik kerja dari profilaktika kurang jelas, diperkirakan bahwa blokade dari reseptor 5HT_{2A} dan/atau 5HT_{2C} bertanggungjawab atas efeknya, seperti juga pada **metisergida**. Selain itu, mekanisme lain dapat menimbulkan efek antimigrain, seperti ternyata pada beberapa antidepresiva (SSRIs).

Pentakaran obat prevensi hendaknya serendah mungkin yang masih efektif. Pengobatan umumnya perlu dilanjutkan minimal 6 bulan, kemudian dosis dengan berangsur-angsur diturunkan untuk mencegah timbulnya serangan «*rebound*». Adakalanya obat dapat dihentikan seluruhnya, tetapi lebih sering perlu dilanjutkan dengan dosis yang lebih rendah.

Efek plasebo ternyata cukup besar pada migrain. 'Tablet kosong' pada lebih dari 50% ternyata efektif, walaupun frekuensi serangan hanya berkurang lebih sedikit dibandingkan obat-obat interval sejati.

MONOGRAFI

1. Ergotamin: *Cafergot, *Bellapheen

Alkaloid sekale ini mirip struktur kimianya dengan LSD (lihat Bab 23, Drugs). Ergotamin menstimulasi maupun memblokir reseptor alfa-adrenerg dan serotoninerg. Misalnya menstimulir reseptor 5HT₁, khususnya 5HT_{1D} (tidak begitu selektif dibandingkan sumatriptan) dan memblokir reseptor-alfa (**alfa-blocker**) dengan efek **vasodilatasi** ringan. Sifat ini didominasi oleh **khasiat vasokonstriksi** kuat dari arteri otak dan perifer berdasarkan **daya antiserotoninnya** (blokade-5HT₁). Berkat sifat vasokonstriktif itu, ergotamin banyak digunakan sebagai obat khas *terhadap serangan migrain*, yang hanya efektif (walaupun tidak selalu) bila digunakan pada fase permulaan. Biasanya obat ini dikombinasi dengan **kofein** dan obat antimual, terutama **siklizin**, terhadap muntah-muntah. Ergotamin juga digunakan pada **sakit kepala cluster**. **Efek oksitosiknya** (*merangsang otot rahim*) lebih ringan daripada

ergometrin.

Resorpsi dari usus tidak teratur dan sangat bervariasi, dengan BA hanya $\pm 2\%$, maka sebaiknya digunakan sebagai injeksi i.m. atau secara rektal (BA 1-5%) dan sublingual. **Kofein** meningkatkan resorpsi (oral, rektal) dan memperkuat efeknya. PP 98%, plasma-t_{1/2} panjang sekali, sampai 21 jam, sehingga dapat menyebabkan kumulasi. Ekskresi berupa metabolit, terutama lewat empedu dan tinja.

Efek samping berupa mual, muntah dan sakit kepala mirip gejala migrain. Bila diminum lebih banyak, gejala bertahan dan terjadilah lingkaran setan. Akibat kumulasi dapat timbul efek toksik, seperti kejang otot kaki, kelumpuhan, vasospasme dengan jari-jari tangan menjadi dingin, akhirnya terjadi *gangrena* (mati-jaringan). Karena sifat-sifat itu, ergotamin tidak boleh diberikan pada pasien jantung dan hipertensi. *Wanita hamil* tidak boleh diberikan obat ini, berhubung efek oksitosiknya.

Dosis: oral/rektal 3-4 dd 1 mg, maksimal 4 mg per serangan dan 8 mg seminggu. Sebaiknya dikunyah halus sebelum ditelan untuk mempermudah resorpsi atau diletakkan di bawah lidah (sublingual). Sebagai *aerosol* 360 mikrogram, *injeksi* i.m. atau s.k. 0,25-0,5 mg, semuanya sebagai garam tartrat.

Sediaan kombinasi:

- * *Cafergot* = E. 1 mg + kofein 100 mg;
- * *Bellargal Retard* = E. 0,6 mg + fenobarb 20 mg + alkal. Belladon. 0,1 mg;
- * *Bellapheen* = E. 0,3 mg + fenobarb 20 mg + alkal. Belladon 0,1 mg.

* **Dihidroergotamin** (*Dihydergot*) adalah derivat dihidro dengan sifat-sifat yang lebih kurang sama. Adakalanya digunakan pula pada serangan migrain, tetapi indikasi utamanya adalah pada tekanan darah yang terlalu rendah (*hipotensi ortostatik*) berdasarkan efek adrenergiknya (**ISA = intrinsic sympathomimetic activity**) yang terutama tampak pada vena perifer dengan efek peningkatan tonusnya. Juga digunakan pada nyeri kepala cluster. *Dosis: oral* permulaan 1-2 mg (*mesilat* = metanosulfat), bila perlu setelah 30-60 menit diulang, maksimal 3 mg.

2. Sumatriptan: *Imigran, Imitrex*

Derivat indolmethansulfonamida ini (1991) merupakan **agonis serotonin selektif** dari reseptor 5HT₁ dan khusus dari reseptor 5HT_{1D}. Sumatriptan sangat ampuh menghentikan serangan hebat dalam waktu 0,5-2 jam (injeksi/tablet). Tetapi pada 40% pasien, migrain kambuh lagi dalam 24-48 jam. Menurut perkiraan mekanisme kerjanya berdasarkan penurunan pelepasan *neuropeptida peradangan (substansi-P)*, yang berdampak penghambatan reaksi radang dari selaput otak luar (*dura mater*), sehingga sakit kepala di-atasi. Di samping itu, terjadi *vasokonstriksi di otak* di mana terdapat reseptor 5-HT₁, yang meniadakan dilatasi penyebab sakit kepala. Sumatriptan tidak bekerja terhadap gejala aura, tetapi juga efektif terhadap sakit kepala "cluster". Penggunaannya secara oral, subkutan atau spray hidung bagi pasien yang mual.

Resorpsi setelah penggunaan oral cepat, tetapi tidak lengkap, dengan BA hanya $\pm 14\%$ akibat FPE besar. Mulai kerjanya setelah 30 menit (s.k. 10-15 menit), kadar plasma mencapai maksimum setelah lebih kurang 25 menit. Sumatriptan praktis tidak melintasi barier darah-otak. PP 14-21% dan $t_{1/2}$ 2 jam. Zat ini diuraikan di dalam hati menjadi metabolit *indol-asam asetat* yang diekskresi melalui urin.

Efek samping berupa perasaan panas dan tertekan di leher dan dada, perasaan letih/lemah, mengantuk, juga pusing-pusing dan *flushing*. Pada penggunaan subkutan nyeri di tempat injeksi. Jarang sekali infark jantung.

Kontra-indikasi adalah gangguan jantung, hipertensi dan gangguan fungsi hati dan ginjal. Tidak dianjurkan bagi manula dan jangan dikombinasi dengan ergotamin karena ada kemungkinan timbul kejang pembuluh.

Kehamilan dan laktasi. Keamanan bagi janin dari semua zat triptan belum dipastikan karena datanya belum lengkap. Obat-obat ini mencapai air susu ibu, maka sebaiknya jangan digunakan selama laktasi.

Dosis: oral 1 dd 100 mg (garam suksinat), maksimal 300 mg dalam 24 jam. Subkutan 6 mg, maksimal 12 mg/24 jam.

* **Zolmitriptan** (*Zomig*), **naratriptan** (*Naramig*) dan **rizatriptan** (*Maxalt*). Derivat-derivat ini (1996) diserap lebih baik daripada

sumatriptan dengan BA masing-masing 40, 70 dan 40%. Mulai kerjanya lebih cepat, efeknya bertahan lebih lama dengan masa paruh 3, 6 dan 3 jam. Zolmitriptan dan naratriptan dibandingkan dengan sumatriptan lebih mudah melintasi barier darah-otak. Obat ini kurang efektif untuk serangan hebat, maka dianjurkan hanya untuk serangan ringan-sedang. Pentakaran ketiga obat itu lebih rendah, yaitu masing-masing 1-2 dd 2,5, 2,5 dan 10 mg.

* **Almotriptan** (*Almogran*) dan **eletriptan** (*Relpax*) adalah derivat terakhir (2000) dengan resorpsi baik dan BA 70 dan 50%, plasma- $t_{1/2}$ 3,5 dan 4,5 jam. Dosis masing-masing 12,5 dan 40 mg, yang bila perlu diulang setelah minimal 2 jam.

3. Metisergida: *Deseril*

Derivat ergotamin ini (1960) adalah suatu *antagonis serotonin* tidak selektif melalui blokade dari reseptor 5HT₁ dan 5HT₂. Karena sifat ini, metisergida digunakan sebagai obat pencegah migrain untuk maksimal 6 bulan.

Resorpsi di usus kurang baik, BA 13% akibat FPE besar. Dalam hati zat ini dirombak menjadi *metilergometrin* yang terutama diekskresi lewat urin. Plasma- $t_{1/2}$ 1-4 jam.

Efek samping berupa gangguan saluran cerna yang bersifat sementara, juga efek psikisnya menyerupai LSD (halusinasi, gelisah, pusing), kadang-kadang rambut rontok dan kejang pembuluh. Pada penggunaan lama dapat terjadi *fibrosis beradang* parah di paru, ginjal dan organ-organ lainnya. Oleh karena itu penggunaan metisergida dianjurkan hanya pada keadaan parah dan hanya selama maksimal 6 bulan berturut-turut. Pengobatan juga jangan dihentikan dengan mendadak karena risiko serangan "rebound".

Dosis: oral permulaan 1 mg (maleat) p.c. sebelum tidur, berangsur-angsur dinaikkan sampai 2-3 dd 1-2 mg selama maksimal 6 bulan.

4. Pizotifen: *Mosegor, Sandomigran, Lysagor*

Senyawa trisiklik ini (1968) memiliki struktur dan sifat yang mirip antihistamin **si-proheptadin** (*Periactin*). Keduanya memiliki *khasiat antihistamin dan antiserotonin* ber-

dasarkan blokade reseptor 5HT₂ di arteri dan saraf otak. Di samping ini, pizotifen juga **berkhasiat antikolinergik dan sedatif lemah**. Berkat kerja antiserotoninnya yang panjang ($t_{1/2} = 23$ jam), pizotifen banyak digunakan pada terapi interval migrain. Sama dengan **siproheptadin**, adakalanya zat ini digunakan untuk menstimulir nafsu makan.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah rasa letih dan mengantuk yang bersifat sementara (sekitar 2 minggu), jarang pusing, mulut kering, mual dan obstipasi. Berkat efek antiserotoninnya, di samping efek hipoglikemik ringan, nafsu makan dan berat badan dapat meningkat.

Dosis: permulaan 0,5 mg sebelum tidur, berangsur-angsur dinaikkan dalam waktu 5 minggu sampai 3 dd 0,5 mg, atau sekaligus 1,5 mg sebelum tidur untuk menghindarkan rasa kantuk pada siang hari. Sebagai stimulasi nafsu makan 3 dd 0,5 mg.

5. Flunarizin: *Sibelium*

Derivat difluor dari sinarizin ini (1982) adalah antagonis-Ca selektif terhadap pembuluh otak dengan **efek anti-vasokonstriksi**, melindungi sel-sel dan saraf otak terhadap **hipoksia** akibat vasospasme. Berkat sifat-sifat ini, dianjurkan penggunaannya pada terapi interval migrain. Sama efektifnya dengan propranolol dan pizotifen mengenai pengurangan frekuensi dan intensitas serangan, tetapi lamanya serangan kurang dipengaruhi. Efeknya panjang ($t_{1/2}$ 18 jam), tetapi *baru tampak setelah kira-kira 3 bulan*. Berlainan dengan Ca-blockers lainnya, obat ini tidak bekerja terhadap jantung, arteriole dan vena perifer (lih. Bab 37, Obat jantung, Antagonis kalsium). Di samping itu, flunarizin juga digunakan **pada profilaksis pusing-pusing** (*vertigo*) berkat **efek sedatif-**

nya terhadap organ keseimbangan, lihat selanjutnya Bab 34, Vasodilator.

Efek samping jarang terjadi dan berupa mengantuk dan gangguan saluran cerna, terutama selama 2 minggu pertama. Pada overdosis dapat terjadi gejala ekstrapiramidal dan depresif, terutama pada manula.

Dosis: profilaksis migrain dan vertigo: oral malam hari 10 mg, manula di atas 65 tahun 5 mg. Karena masa paruh panjang ($t_{1/2} = 18$ hari!), setelah 2 bulan dosis pemeliharaan sebaiknya diturunkan sampai 10 mg setiap 2 hari. Sesudah 6 bulan dianjurkan penghentian medikasi dengan mempertimbangkan apakah terapi masih perlu dilanjutkan.

6. Propranolol: *Inderal*

Obat jantung dan hipertensi ini adalah salah satu β -blocker (reseptor- β_1 dan - β_2) tanpa efek ISA, yang efektif sebagai pencegah serangan migrain. Khasiat ini mungkin berdasarkan **daya kerja antiserotonin, ansiolitik dan antitrombotiknya**, juga karena **berkhasiat mencegah dilatasi arteri dan menghambat lipolysis** yang diinduksi oleh katecholamin (NA, 5HT, DA) sehingga sintesis prostaglandin dikurangi. Obat-obat dengan khasiat kardioselektif (*β_1 -blockers*) sama efektifnya, seperti **metoprolol dan atenolol**. Obat-obat ini tidak dapat dikombinasi dengan ergotamin, karena sebagai salah satu efek samping β -blocker secara tidak langsung (melalui β_2 -blokade) juga menimbulkan **vaso-konstriksi** (kaki dan tangan dingin).

Dosis: oral permulaan 2-3 dd 40 mg, bila perlu berangsur-angsur dinaikkan sampai 2-3 dd 80 mg.

Lihat selanjutnya Bab 35, Antihipertensiva dan Bab 37, Obat-obat jantung.

VITAMIN DAN MINERAL

A. VITAMIN

Vitamin adalah zat kimia organik dengan komposisi beraneka-ragam, yang dalam jumlah kecil dibutuhkan oleh tubuh manusia untuk memelihara metabolisme, pertumbuhan dan pemeliharaan normal. Vitamin bukan merupakan 'bahan bakar' atau bahan untuk membangun tubuh. Kebutuhannya berkisar dari beberapa mcg (mikrogram), misalnya vitamin B₁₂, sampai ratusan mg (vitamin C dan E). Tubuh manusia memiliki persediaan tertentu, yang tergantung dari jenisnya adalah cukup untuk kebutuhan beberapa minggu sampai beberapa tahun.

Istilah 'vitamin' diberikan atas dasar perkiraan semula bahwa semua zat ini memiliki struktur *amin* (Lat. *vita* = kehidupan), tetapi ternyata hanya tepat bagi beberapa zat saja, antara lain *tiamin* (vitamin B₁). Kebanyakan vitamin atau zat pelopornya yang disebut **provitamin**, diperoleh dari bahan makanan dan hanya beberapa saja dapat disintesis sendiri dalam usus oleh tubuh, yaitu vitamin B₂, B₅, K₂ serta biotin. Vitamin A dan D₃ juga dapat disintesis dalam tubuh dengan masing-masing karoten dan kolesterol sebagai bahan pangkalnya.

Fungsinya sangat bervariasi. Banyak vitamin secara biologis tidak aktif, tetapi membutuhkan perubahan kimia dalam tubuh, misalnya proses *fosforilasi* (vitamin B₁, B₂, B₃ dan B₆). Vitamin B₂ dan B₃ perlu penggabungan pada nukleotida *purin* atau *piridin*. Banyak vitamin berfungsi sebagai **ko-enzim** bagi enzim tertentu, misalnya vitamin dari **kelompok B** bekerja sebagai ko-enzim, yang aktif pada proses metabolisme dan pembentukan energi. **Vitamin A** bekerja

sebagai bahan-pangkal untuk pigmen retina *rodopsin*, yang esensial bagi proses penglihatan dalam keadaan kurang cahaya. **Vitamin C** berfungsi pada sistem reduksi-oksidasi yang memegang peranan penting pada banyak proses *redoks*, sedangkan **vitamin D** dalam bentuk aktifnya penting bagi regulasi kadar Ca dan P dalam jaringan tubuh.

Vitamin C ditemukan oleh peneliti Hungaria, A.von Szent-Gyorgyi (1893-1986), penerima hadiah Nobel di tahun 1937.

Enzim dan ko-enzim

Enzim adalah protein yang bekerja sebagai katalisator untuk mencetuskan suatu reaksi kimiawi tanpa dirinya mengambil bagian pada reaksi tersebut. Daya kerja suatu enzim bersifat spesifik, misalnya *lipase* hanya berdaya merombak lemak, *protease* memecahkan hanya protein dan *amylase* hanya dapat mengubah amilum (pati).

Enzim terdiri dari kompleks suatu protein (**apo-enzim**) dan suatu zat non-protein (**gugus prostetik**), yang berfungsi sebagai **ko-enzim** (aktivator). Apo-enzim tidak bisa melakukan kerjanya sebelum diaktivasi oleh ko-enzim ini. Banyak vitamin dari kelompok-B berfungsi sebagai ko-enzim bagi enzim-enzim penting. Suatu ko-enzim metabolisme penting adalah **ko-enzim A**, yang berfungsi mentransfer gugus asetil (transasetilasi) dalam siklus asam sitrat (*siklus Krebs*).

Gangguan yang berkaitan dengan kebutuhan untuk vitamin dapat di bagi dalam 3 kelompok:

1. **Hipovitaminosis**: kekurangan dari satu atau lebih vitamin;
2. **Avitaminosis**: persediaan dari suatu

vitamin praktis kosong (misalnya vitamin B₁₂ pada anemia perniciososa);

3. **Hipervitaminosis:** kelebihan dari suatu vitamin, sering kali disebabkan overdosis yang mengakibatkan gejala-gejala intoksikasi serius.

Hipovitaminosis. Dapat timbul akibat genetik dari proses metabolisme vitamin. Sering kali sebabnya adalah ketidakmampuan ko-enzim dari vitamin yang bersangkutan (walaupun tersedia dalam jumlah cukup) untuk mengikat diri pada apo-enzim dengan efek yang sama seperti tidak tersedianya vitamin tersebut. Contohnya adalah antara lain penyakit rachitis akibat resistensi vitamin D.

Hipervitaminosis. Jarang sekali disebabkan asupan makanan, tetapi kebanyakan akibat penggunaan suplemen (multi)vitamin yang tidak rasional.

Defisiensi. Sejak dahulu dikenal gangguan akibat defisiensi vitamin yang menimbulkan gejala khas, seperti buta malam (**vitamin A**), *beri-beri* (**vitamin B₁**), radang lidah dan bibir (*cheilosis*, **vitamin B₂**), *pelagra* (**vitamin B₃**), *skorbut* (**vitamin C**) dan penyakit Inggris *rachitis* (**vitamin D**). Dalam semua kasus di atas, pemberian vitamin bersangkutan dalam dosis yang 5-10 kali lipat dari kebutuhan normal berkhasiat menghilangkan gejala defisiensi secara cepat dan efektif.

Defisiensi vitamin D terutama dapat timbul pada bayi dan balita. Sediaan kombinasi A/D diberikan untuk menghindari penyakit *rachitis* bila juga ada kemungkinan kekurangan vitamin A. Tetapi perlu diingat bahwa bayi sehat tidak memerlukan tambahan vitamin A. Di samping ini harus juga diwaspadai bahaya intoksikasi dari vitamin A bila diperlukan dosis tinggi pada terapi rachitis dengan kombinasi A/D.

Vitamin B-kompleks dapat diberikan pada keadaan resorpsi buruk (misalnya karena gangguan serius pada usus halus) atau diet yang tidak sempurna sehingga timbul defisiensi dari vitamin kelompok B. Tetapi

dianjurkan bahwa kombinasi demikian tidak mengandung vitamin B₁₂ (tidak bermanfaat pada dosis rendah yang lazim dalam sediaan demikian) atau asam folat (cave: anemia megaloblaster yang tidak terdeteksi).

Kebutuhan akan berbagai vitamin tergantung dari usia, kelamin dan susunan makanan sehari-hari. Misalnya, bila *diet kaya protein*, maka kebutuhan akan riboflavin dan piridoksin, yang berperan sebagai ko-enzim dalam metabolisme asam amino, ternyata meningkat. Pada *diet dengan banyak karbohidrat* dibutuhkan lebih banyak vitamin yang berperan pada metabolisme gula, seperti aneurin dan niasinamida (vitamin B₃). Lihat tabel di bawah ini untuk kebutuhan vitamin sehari-hari.

RDA (Recommended Daily Allowance)

Banyak negara memiliki panitia ilmiahnya yang secara periodik meneliti kebutuhan gizi (*nutrient*) sehari-hari dari penduduknya. Misalnya di AS ada *Food & Nutrition Board* yang memberikan rekomendasi mengenai jumlah kebutuhan sehari-hari (RDA) yang mutlak untuk memelihara kesehatan dan sebagai dasar penyusunan pola konsumsi makanan. RDA dipublikasikan pertama kali dalam tahun 1941, yang kemudian secara periodik direvisi setiap 5 sampai 10 tahun. Rekomendasi mencakup kebutuhan akan unsur gizi yang penting, termasuk *fat-soluble vitamins*, *water-soluble vitamins* dan *mineral* bagi bayi, anak-anak, pria, wanita serta wanita hamil dan yang menyusui.

Diet referensi. RDA didasarkan atas *diet referensi* bagi kelompok penduduk tersebut, di mana untuk setiap komponen ditetapkan jumlah yang sebaiknya dimakan setiap hari. Untuk susunannya lihat Bab 54, Dasar-dasar diet sehat. Menurut pendapat ini bila seseorang mengonsumsi diet tersebut dalam jumlah yang ditetapkan, maka ia akan menerima semua (mikro)nutrien yang diperlukan untuk memelihara kesehatannya, khususnya untuk prevensi gangguan akibat defisiensi vitamin. Artinya, menerima cukup

| Food supplement | * RDA | Food supplement | |
|------------------|-----------|-----------------|---------------|
| | | Prevensi | Terapi |
| vitamin A | 2666 UI | 4000 UI | 25-200.000 UI |
| b-karoten | (1,45 mg) | 10-40 mg | 30-150 mg |
| tiamin (B1) | 1,4 mg | 25-100 mg | 50-250 mg |
| riboflavin (B2) | 1,6 mg | 25-100 mg | 50-250 mg |
| niacin (B3) | 18 mg | 25-200 mg | 50-500 mg |
| pantotenat (B5) | 6 mg | | |
| piridoksin (B6) | 2 mg | 10-150 mg | 50-500 mg |
| biotin (B7) | 150 mcg | | |
| asam folat (B11) | 200 mcg | 2-400 mcg | 4-500 mcg |
| cyanokobalamin | 1 mcg | 2- 10 mcg | 1.000 mcg |
| vitamin C | 70 mg | 1-3 g | 3-15 g |
| vitamin D3 | 3 mcg | 5 mcg | 10 - 125 mcg |
| vitamin E | 10 mg | 2-600 mg | 800-3.000 mg |
| vitamin K | 80 mcg | — | — |
| kaliun | 70 mMol/l | 50-250 mg | 250-1.000 mg |
| kalsium | ** | 100-900 mg | 100-2.000 mg |
| magnesium | 450 mg | 100-1.000 mg | 100-2.000 mg |
| besi | 9-15 mg | 10-20 mg | 10-50 mg |
| selenium | 30 mg | 100-300 mcg | 200-2000 mcg |
| seng | 12,5 mg | 15-50 mg | 15-150 mg |
| krom | 0,2 mg | 50-200 mcg | 100-600 mcg |
| tembaga | 2 mg | 1-2 mg | 1-3 mg |
| iod | 225 mg | 50-150 mcg | 50-1.000 mcg |
| fluor | 1 mg | | |

* negeri Belanda

** lihat Tabel 53-4 (kalsium)

Tabel 53-1: RDA dan dosis alternatif dari vitamin dan mineral

zat-zat gizi utama berupa karbohidrat, protein, lemak, vitamin, mineral, elemen spura dan *enzim*. Oleh karena itu para ahli gizi menganggap bahwa pada hakikatnya suplesi nutrien sama sekali tidak diperlukan.

• **RDA baru di AS.** Awal tahun 1999 Dewan Nutrisi USA telah mempertimbangkan kembali RDA bagi semua mikronutrien. Untuk pertama kali rekomendasi juga memberikan perhatian pada **asupan optimal** dari zat-zat gizi tersebut untuk meminimalkan risiko penyakit kronis, seperti kanker dan PJP. Dalam dua laporan pertama (dari seluruhnya tujuh laporan) RDA untuk antara lain kalsium dan asam folat sudah dinaikkan sampai masing-masing 1000 mg (sebelumnya: 700-900 mg) dan 400 mcg (sebelumnya: 200-300 mcg). Sangat mencolok adalah nasihat bagi **orang di atas usia 50 tahun** untuk mensuplesi vitamin B₁₂ ekstra, karena penggunaannya

pada 10-30% dari lansia tersebut ternyata tidak memadai (Food & Nutrition Board USA, 1998).

Penggunaan

Dari sudut pandang medis regular, penggunaan *vitamin tambahan* hanya dibenarkan pada keadaan kekurangan, bila kebutuhannya meningkat atau selama minum obat-obat tertentu. Beberapa keadaan tersebut adalah sebagai berikut.

a. Pada defisiensi akibat *kelainan metabolisme bawaan* yang sangat jarang terdapat. Juga pada *malabsorpsi*, antara lain pada pecandu alkohol (vitamin B-kompleks), *anoreksia* (asam folat), *diet ketat untuk melangsingkan tubuh* (multivitamin), juga bagi *lansia* (multivit) dan *bayi "botol"*. **Sindrom malabsorpsi** bisa terjadi pada penyakit usus kronis, seperti *gastritis* (vitamin B₁₂), penyakit hati dan pankreas,

diare lemak, sariawan, begitu pula pada *hipertirosis* dan *anemia perniciososa*.

b. Lansia. Pada orang di atas usia 60 tahun, semua proses faali dalam tubuh mulai mundur dan berlangsung lebih lambat. Sel-sel sistem imun bekerja kurang efisien dan kurang mampu lagi mereparasi kerusakan. Jaringan hilang kelenturannya akibat *cross-linking non-enzimatik* dari glukosa dengan protein. Misalnya, paru-paru dan otot jantung lebih sukar bekerjanya, pembuluh darah berangsur bertambah kaku dan urat mengeras. *Fungsi kognitif* dari otak (konsentrasi, ingatan, kreativitas, daya belajar) kerap kali mulai berkurang akibat proses menua dari sel otak dan kemunduran transmisi impuls antar sel-sel saraf. Akibat perubahan dalam mukosa dan jonjot usus (*villi*) **resorpsi vitamin dan elemen** dari makanan ke dalam darah sering kali berkurang dan tidak optimal lagi. Dengan demikian dapat terjadi defisiensi mikronutrien penting. Karena sukar menentukan zat-zat mana yang pada seseorang adalah defisien, maka lansia dianjurkan untuk minum tablet **multivitamin** (yang juga berisi **mineral**) secara teratur. Untuk memelihara fungsi otak terutama diperlukan vitamin dari **kelompok B-kompleks**, beberapa di antaranya merupakan prekursor dari neurotransmitter di otak.

Walaupun pada umumnya tidak ada bukti jelas terhadap indikasi yang rasional untuk penggunaan multivitamin sebagai profilaksis, tetapi adalah kebiasaan untuk meresepkan kombinasi-kombinasi tertentu, misalnya vitamin A/D dan vitamin B-kompleks.

c. Bila kebutuhannya meningkat, seperti sebelum dan *selama kehamilan* (asam folat, multivitamin), selama menyusui, pada *anak-anak sampai 6 tahun yang sedang tumbuh* (vitamin A, D) dan *bayi sampai 3 bulan* (vitamin K, yang belum dibentuk oleh kuman usus dan kurang tersedia dalam air susu ibu). Begitu pula pada vegetarir (vitamin B₁₂, yang hanya terdapat dalam produk hewani), orang yang mengikuti diet melangsingkan tubuh (multivitamin), perokok dan olahragawan

berat (vitamin B-kompleks, vitamin A, C dan E akibat stres oksidatif berhubung penggunaan O₂ lebih tinggi). Akhirnya juga sesudah pembedahan, radiasi X-ray dan pada berbagai keadaan stres lain (vitamin A, C, E).

d. Pasien kronis dan pengguna obat. Dewasa ini diketahui bahwa berbagai penyakit kronis, seperti diabetes, COPD dan Parkinson disertai stres **oksidatif** berlebihan. Kelebihan radikal bebas dapat merusak jaringan dan karena itu memperburuk progresnya penyakit. Pemberian vitamin yang optimal, khususnya yang bersifat antioksidans (vitamin A, C dan E) menurunkan risiko komplikasi dan memburuknya penyakit. Obat-obat tertentu yang digunakan menahun dapat mengganggu resorpsi, sintesis, penimbunan atau ekskresi vitamin tertentu. Yang terkenal adalah *zat-zat antagonis-piridoksin* (*INH, hidralazin dan penisilamin*) serta *tetrasiklin* yang menghambat flora usus, sehingga sintesis vitamin B₂, B₇, biotin dan vitamin K₃ terhenti. Obat-obat lainnya adalah laksansia, antikonvulsiva, kemoterapeutika, analgetika, sedativa dan diuretika. Di samping itu banyak obat mengurangi nafsu makan atau menimbulkan mual, nyeri lambung, diare atau obstipasi, yang berakibat berkurangnya pemasukan vitamin dengan makanan.

* **Preventif.** Telah ditemukan semakin banyak indikasi bahwa berbagai vitamin dan mineral dengan sifat antioksidan (**vitamin A, C, E, magnesium, seng dan selen**) dalam pangan berfungsi melindungi terhadap PJP dan kanker. Penelitian populasi telah menunjukkan, bahwa orang yang mengonsumsi banyak vitamin melalui makanannya memiliki risiko lebih kecil untuk mengidap **kanker**. Risiko akan **infark jantung** dikurangi oleh vitamin E, magnesium, begitu pula **asam folat**¹¹ tunggal atau terkombinasi dengan vitamin B₆ dan B₁₂, karena menurunkan kadar homosistein yang meningkat (lihat juga Bab 37, Obat-obat Jantung, Faktor risiko). Suatu studi besar-besaran (*Select study*) telah dilangsungkan untuk memastikan efek melindungi dari **selenium** dan **vitamin E** terhadap kanker

prostat. **Asam folat** diperkirakan menurunkan risiko akan kanker usus dan bekerja preventif terhadap PJP, selain khasiatnya dapat menghindari *spina bifida* pada bayi. **Asam lemak omega**, juga disebut **vitamin F** (dari Fatty acid) juga bekerja preventif terhadap PJP; suatu penelitian dari 20 tahun menyatakan bahwa pria yang makan ikan berlemak dua kali seminggu mengurangi risiko infark jantung dengan 50% dibandingkan pria yang jarang mengonsumsi ikan. Menurut studi lain, hal ini juga berlaku bagi wanita. Di samping itu juga ditentukan bahwa EPA & DHA melindungi terhadap penyakit-penyakit peradangan, seperti rematoid dermatitis, lagi pula menginaktivasi enzim-enzim tertentu yang memegang peranan pada berkembangnya kanker usus besar, lihat selanjutnya Bab 36, Antilipemika, EPA dan Bab 54, Dasar-dasar Diet Sehat.

Suplesi vitamin

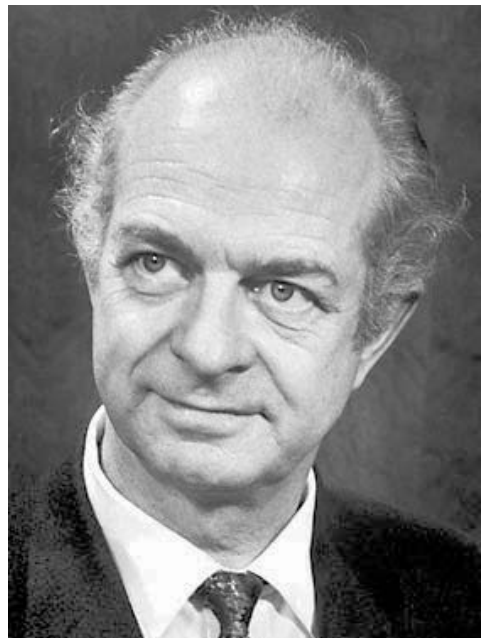
Junlah nutrien yang terkandung dalam **diet referensi tersebut** di atas sukar sekali diimplementasikan dengan tuntas oleh sebagian besar orang karena berbagai sebab. Misalnya banyak orang tidak dapat "*mengikuti*" *komposisi ideal* dari diet tersebut sehingga asupan mikronutrien tertentu berada di bawah RDA. Bahkan, walaupun bisa memenuhi seluruhnya, namun komponen dietnya tidak sesuai dengan RDA yang ditetapkan untuk vitamin dan mineral, antara lain **vitamin B₆**, **iodium** dan **selen**. Penyebabnya ialah karena kandungan nutrien tersebut dalam bahan makanan sangat bervariasi dan *tergantungan dari tanah* tempat tumbuhnya tanaman. Bila tanah miskin akan elemen spura seperti **selenium**, **molybden**, **borium** dan **iodium**, maka tanamannya juga akan mengandung sedikit elemen-elemen penting tersebut.

Berdasarkan pertimbangan ini para **ahli ortomolekuler** (lihat boks) menyimpulkan bahwa selain pada keadaan yang telah diuraikan di atas, **suplesi nutrien** berguna sekali bagi orang yang tidak mungkin atau tidak mampu mengikuti diet ideal tersebut. Terutama bagi orang yang sering menderita gangguan kesehatan (ringan) dan selalu

merasakan badannya kurang sehat. Bagi orang sehat tanpa keluhan pada umumnya suplesi nutrien **bermanfaat untuk memelihara daya tahan dan kesehatan yang optimal**.

Bahan makanan yang diperkaya. Di banyak negara antara lain di Belanda (sejak 1996), Dewan Kesehatan telah memberikan izin untuk menambahkan vitamin dan mineral pada bahan makanan. Kini sudah beredar produk susu, *cornflakes* dan minuman (soft drinks) yang diperkaya dengan zat-zat demikian sampai maksimal 100% ADH. Pengecualian adalah vitamin A, D dan asam folat serta mineral spura Se, Cu dan Zn berhubung ADH dan letak dosis toksiknya berdekatan. Di AS dan Kanada pembubuhan **asam folat** pada tepung roti diwajibkan sejak Januari 1998^{12,12c}. Keharusan demikian tidak berlaku bagi Eropa.

Dari berbagai survey ternyata bahwa dalam praktik sudah banyak orang di luar kelompok yang disebut di atas secara teratur mengonsumsi vitamin dengan dosis



Linus C. Pauling (1901-1994)
Pemenang hadiah Nobel ganda (Kimia
1954 dan Perdamaian 1962)

TERAPI ORTOMOLEKULER

Istilah ini dilontarkan pada tahun 1968 oleh ahli kimia dan pemenang hadiah Nobel ganda *Dr. Linus Pauling* (1901-1994) dan dimaksudkan sebagai penanganan penyakit melalui penggunaan *zat-zat pangan yang tepat* dalam dosis optimal (Yun. *orthos* = tepat, lurus, baik). Pentakaran yang digunakannya adalah jauh lebih besar dari pada dosis yang direkomendasi (RDA). Dengan kata lain, **makanan yang optimal** menciptakan lingkungan optimal pada mana proses reparasi seluler dalam tubuh bisa berlangsung sebaik-baiknya.

Ahli ortomolekuler umumnya menganggap RDA yang ditetapkan oleh *Dewan Nutrisi* dari kebanyakan negara terlampau rendah untuk mempertahankan kesehatan pada jangka panjang. Misalnya RDA **vitamin C** di kebanyakan negara adalah 60-70 mg, sedangkan menurut mereka seharusnya 500-1.000 mg sehari. Jumlah tinggi ini dibutuhkan untuk melakukan fungsinya *sebagai antioksidan*, yaitu melindungi jaringan terhadap kerusakan oksidatif oleh radikal bebas, yang akhirnya dapat merugikan jaringan tubuh, antara lain membran sel dan inti DNA-nya.

Antioksidansia (AO)

Radikal bebas. Pada semua proses metabolisme tubuh, terutama reaksi dengan oksigen, terbentuk molekul dengan kekurangan elektron (tak berpasang, *unpaired*) di kulit luarnya. **Radikal bebas** (FR, *Free Radicals*) ini memegang peranan esensial pada misalnya regulasi tekanan darah, pencegahan infeksi kuman dan eliminasi zat-zat asing. Daya kerja ini berdasarkan reaktivitas tinggi FR berkat elektron bebasnya dengan kecenderungan 'mencuri' elektron dari praktis semua molekul dari lingkungannya.

Pembentukan FR dalam tubuh pada hakikatnya adalah suatu hal yang normal, bahkan dibentuk secara kontinu karena dibutuhkan untuk proses tertentu, antara lain oksidasi lipida. Tanpa produksi FR kehidupan tidaklah mungkin. Misalnya FR berperan penting pada ketahanan terhadap jasad renik. FR dibentuk di dalam hati secara enzimatik dengan maksud memanfaatkan toksisitasnya untuk merombak obat-obat dan zat-zat asing beracun lainnya.

Beruntung tubuh memiliki suatu sistem pelindung ampuh dari **antioksidansia alamiah** yang berfungsi mengendalikan reaksi radikal tersebut agar jangan sampai merugikan organ tubuh. Bila pengendalian ini gagal, karena pembentukan FR terlalu banyak sehingga terdapat kelebihan FR dan kekurangan relatif dari antioksidansia, dapat terjadi stres **oksidatif** dengan kemungkinan kerusakan sel dan organ.

Antioksidansia (AO) dengan demikian merupakan *perlindungan terhadap kelebihan FR*, yang selanjutnya dapat terbentuk pula pada pembakaran tak-lengkap dari zat-zat gizi dan pada aktivitas berlebihan dari enzim yang menstimulasi pembentukan FR normal. Mekanisme kerjanya berdasarkan sifatnya, yaitu **mudah dioksidasi** (*menyerahkan elektron*) dan dengan demikian menetralkan sebagian besar FR berlebihan tersebut. Yang terpenting adalah antioksidansia **vitamin A, C dan E, asam liponat** serta **enzim alamiah** [*glutathion-peroxydase (GPx)*, *superoxide-dismutase (SOD)* dan *katalase*].

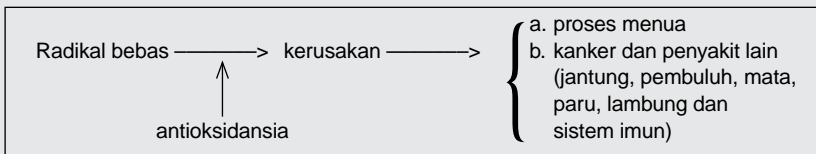
Gangguan yang dihubungkan dengan FR. Bila karena sesuatu sebab tubuh **kekurangan AO**, maka membran sel dan inti sel dapat dicerderai dengan akibat dipercepatnya proses menua dari jaringan serta terjadinya cacat DNA dan sel-sel tumor. Selain itu FR juga dianggap turut bertanggungjawab atas sejumlah gangguan lain, seperti **pengeruhan lensa mata** (*staaar, cataract*) dan **pengendapan oks-LDL kolesterol** pada dinding pembuluh (*aterosklerosis*). Pada **penyakit Parkinson** di samping kekurangan dopamin, juga terdapat persediaan glutathion (GS) rendah di otak, yang melindungi saraf terhadap kerusakan oksidatif.

FR alamiah. Contoh penting dari FR tubuh adalah radikal **hidroksil (OH[•])**, **superoksida** dan **peroxyl (ROO[•])**. Begitu pula **oksigen singlet (O₂[•])**, yang terdiri dari 2 atom-O tanpa elektron tak-berpasang (*unpaired*). Walaupun bukan FR sejati, O₂ singlet bersifat sangat reaktif karena berada dalam keadaan energetik meningkat dan mampu "merugikan" protein, juga menginisiasi peroksidasi lipida berbahaya dari asam lemak tak-jenuh. Peroksidasi lipida dicurigai terlibat pada timbulnya tumor di prostat, mamma dan kulit.

Lingkungan kita juga menghasilkan FR, antara lain sinar UV dari matahari, asap rokok, gas buangan kendaraan bermotor dan pabrik, smog dan sebagainya. Pembebanan FR (*stress oksidatif*) oleh pengotoran lingkungan (polusi) tidak selalu bisa dihindari dan sampai derajat tertentu dapat ditanggulangi oleh orang sehat. Tetapi bila pembebanan terlampaui tinggi atau daya tahan tubuh tidak optimal, keadaan ini dapat merugikan kesehatan.

Proses yang dapat membebaskan radikal bebas adalah:

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| - pembentukan energi tubuh | - obat-obat |
| - pembelahan sel | - operasi dan radiasi |
| - oksidasi lemak/protein | - stres mental & fisik |
| - proses sistem imun | - merokok |
| - detoksifikasi di hati | - polusi, ozon |



Gambar 53-1: Sebab-sebab pembentukan FR dan akibatnya bagi tubuh

Antioksidansia yang banyak digunakan sebagai food supplement adalah **vitamin A** (karoten, lycopene), **C dan E**, **flavonoida** (quercetin, genistein), **senyawa selen (Se)** dan **seng (Zn)**, **ubiquinon** (co-enzim Q_{10}), **pycnogenol (OPC)** dan **asam amino mengandung belerang: asetil/sistein, metionin dan taurin**. Zat-zat yang juga ditemukan sifat antioksidannya adalah **asam liponat, melatonin dan curcumin**. Di kebanyakan negara semua senyawa ini dapat dibeli bebas tanpa resep sebagai suplemen gizi.

Kombinasi AO dalam dosis tepat dari beberapa antioksidansia dapat saling memperkuat efeknya (*synergisme*). Misalnya kombinasi dari vitamin E, vitamin C + glutation (GSH) + asam liponat merupakan suatu rentetan antioksidans ('*cascade*'). Selesai penyerahan elektron pada radikal bebas, vitamin E yang telah teroksidasi dapat direduksi kembali oleh vitamin C. Kemudian vitamin C yang teroksidasi pada gilirannya direduksi kembali oleh glutation, lalu oksiglutation dikembalikan lagi pada keadaan aslinya oleh asam liponat. Dengan demikian ketiga antioksidansia pertama direaktivasi lagi (*recycled*) dan dapat melanjutkan fungsinya, sehingga efektivitasnya sangat ditingkatkan.

- **Vitamin A** adalah lipofil, maka berperan penting untuk melindungi asam lemak tak-jenuh dalam membran sel terhadap oksidasi. Kerusakan yang terjadi pada *lipid peroxidation* itu dapat mencetuskan suatu reaksi rantai yang akhirnya dapat memusnahkan seluruh membran.

β-karoten juga berfungsi menetralisasi radikal bebas karsinogen, oleh karena itu bekerja preventif terhadap kanker. Begitupula karoten dalam dosis tinggi berdaya melindungi lansia terhadap infark jantung.

- **Vitamin C** bersifat hidrofil dan **melindungi membran sel** dari luar, karena terutama bekerja dalam cairan di luar sel. Di sini bisa terdapat FR yang lolos dari proses fagositosis oleh fagosit. Sel tangkis ini terutama aktif selama aktivitas sistem ketahanan tubuh meningkat. Limfo-T juga membutuhkan banyak vitamin C dan bila jumlahnya cukup (di atas 2,5 g sehari) menjadi sangat aktif. Di samping **mengaktivasi fagosit vitamin C juga menstimulir produksi interferon** dengan khasiat antiviral. Oleh karena itu dalam keadaan stres kontinu dan pembebanan ketahanan berlebihan, asupan vitamin C dalam dosis tinggi sangat bermanfaat.

- **Vitamin E** dalam membran sel memegang peranan khusus untuk melindungi otot terhadap kerusakan selama gerakan tubuh dan olahraga. Vitamin A, C dan E, bersama AO enzimatis tersebut di atas, melindungi paru-paru terhadap oksidasi dan kerusakan oleh FR. Bila efek melindungi kurang sempurna, dapat terjadi kerusakan pada epitel gelembung paru yang menimbulkan penyakit, seperti bronchitis dan emfisema (lihat Bab 40, COPD).

yang jauh melampaui RDA. Hal ini terlihat jelas dari sangat meningkatnya penjualan vitamin pada dasawarsa terakhir, tidak hanya secara bebas, tetapi juga atas resep dokter dari kelompok **ilmu pengobatan alternatif** ("*complementary medicine*") yang kini mulai diakui oleh sebagian kecil dunia ilmiah. Kelompok ini terutama aliran **ortomolekuler**, semakin bertambah banyak penganutnya. Lihat juga Bab 14, Onkolitika, terapi alternatif.

Penggunaan alternatif. Sejumlah penyakit sering kali diobati secara *komplementer* dengan suplesi vitamin. Antara lain selesma dan penciutan pembuluh di kaki (**vitamin C dan D**) tetapi juga penyakit jantung dan saluran napas (**vitamin E dan C**), *schizofrenia* (antara lain **vitamin B₃**, **B₆** dan **C**), serta kanker (antara lain **vitamin A, C, E, selen**, dan **genistein**). Beberapa indikasi di antaranya sudah diterima dunia ilmiah dan menjadi lazim di kalangan regular, seperti vitamin B-kompleks dan multivitamin (*Supradyn*) pada keadaan lemah dan letih sesudah pembedahan atau penyakit berat. Begitu pula terapi megadose untuk jenis neuralgia (nyeri urat saraf) dengan kombinasi **vitamin B₁**, **B₆** dan **B₁₂** (*Neurobion*).

Banyak ahli ilmu kedokteran biasa (*«regular medicine»*) hingga kini sangat meragukan kegunaan suplesi vitamin secara komplementer diluar indikasi tersebut di atas. Mereka menganggap penelitiannya masih kurang bersifat ilmiah. Namun dalam praktik tidak jarang para dokter ortomolekuler ternyata melakukan terapi lebih dini daripada kedokteran regular. Sebagai contoh nyata dapat disebut penggunaan **asam folat** pada wanita hamil muda untuk menghindari cacat hebat pada bayi (*spina bifida, neural tube defect*), yang sekarang sudah menjadi rutin. Sebenarnya asam folat sudah dianjurkan oleh ahli ortomolekuler sejak awal tahun 1990-an.

Contoh lain adalah peristiwa **free radicals (FR)** dan penggunaan **antioksidansia** untuk menetralkan efek merusaknya terhadap jaringan. Misalnya peranan FR pada banyak penyakit, seperti pada timbulnya plak oksidasi LDL kolesterol dan aterosklerosis, kerusakan membran dari sel-sel alveoli paru-paru pada emfisem. Akhirnya, sejak beberapa tahun dokter 'biasa' juga menganjurkan **antioksidansia (vitamin E, selenium)** untuk prevensi oksidasi LDL dan PJP serta **asetilsistein** pada emfisem untuk menghambat progres penyakit paru-paru (COPD).

Keamanan penggunaan vitamin

Sudah menjadi lazim untuk menyatakan keamanan vitamin sebagai kelipatan dari ADH, meskipun antara kedua unsur tidak ada hubungan. Dalam tabel di bawah ini tertera persentase ADH global dari vitamin yang oleh ahli regular dianggap masih aman.

Vitamin C dalam dosis tinggi (di atas 1 g/hari) diperkirakan dapat mengakibatkan batu ginjal pada sekelompok kecil orang yang membentuk asam oksalat berlebihan. Tetapi hal ini belum pernah dilaporkan dalam kepustakaan, bahkan juga tidak pada penggunaan jangka waktu lama dari 10 g (!) sehari pada terapi kanker.

Penggolongan

Berdasarkan daya larutnya dalam air atau lemak, vitamin biasanya dibagi dalam dua kelompok, yaitu zat *hidrofil* dan zat *lipofil*.

a. Vitamin larut air (*hidrofil*): vitamin B, C dan flavonoida

Semua senyawa ini melarut dalam air. Vitamin B-kompleks secara resmi meliputi 11 zat, yaitu B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₁₁, B₁₂, biotin, cholin, inositol dan asam para-amino-benzoat (PABA). Dikenal pula beberapa

| vitamin | A | B kompl. | C | D | E-K |
|-------------|-----------|----------|----------|---------|----------|
| - dewasa | 15 X ADH | 50 x ADH | 30 x ADH | 5 x ADH | 50 x ADH |
| - wan.hamil | 3-4 x ADH | | | | |

Gambar 53-2: Kadar vitamin yang dianggap aman.

vitamin tak-resmi yang sebetulnya bukan vitamin dan hanya digunakan pada terapi alternatif, yaitu vitamin B₁₅ dan «vitamin B₁₇». **PABA** pada hakikatnya juga bukan vitamin sejati bagi manusia, tetapi merupakan faktor pertumbuhan bagi kuman tertentu. Fungsinya adalah sebagai precursor untuk *sintesis asam folat*. Pada dasarnya, **cholin** dan **inositol** tidak termasuk golongan vitamin.

***Sediaan vitamin B-kompleks** dapat bermanfaat, karena kebanyakan komponen vitamin B biasanya terdapat dalam makanan yang sejenis sehingga timbul *defisiensi multipel*. **Asam folat** jangan diberikan langsung dalam sediaan demikian, karena mempersulit (masking) diagnosis *anemia perniciosa*, sedangkan terlambatnya pemberian vitamin B₁₂ dapat menimbulkan gangguan saraf yang irreversibel. Asam folat dapat memperbaiki anemi megaloblaster, tetapi tidak bermanfaat terhadap kerusakan saraf akibat defisiensi vitamin B₁₂.^{12d}

Banyak jenis vitamin B alamiah terdapat dalam sediaan **ragi bir**, bersamaan dengan zat-zat karbohidrat, protein dan enzim.

• **Flavonoida**, juga disebut **polifenol** (quercetin, genistein, rutin, hesperidin, dan lain-lain) adalah zat-zat nabati yang terdapat sebagai glikosidanya (senyawa dengan sakarida) dalam banyak makanan. Khususnya terdapat dalam **teh** dan **bawang putih**, tetapi juga dalam **sayur-mayur** dan **buah-buahan** (terutama **apel** dan **anggur merah**), sering kali dalam zat-zat berwarna merah, jingga, kuning atau hijau. Meskipun pada prinsipnya bukan merupakan vitamin, namun zat-zat ini sangat penting bagi tubuh berkat daya antioksidan, bersama sifat anti-tumor dan anti-aterogennya. Seperti telah diutarakan di bab-bab terdahulu, antioksidansia melindungi jaringan terhadap kerusakan oksidatif akibat radikal bebas yang berasal dari proses-proses dalam tubuh atau dari luar. Penelitian ilmiah dari tahun-tahun terakhir menegaskan bahwa zat-zat ini memegang peranan penting pada pemeliharaan kesehatan dan prevensi berbagai penyakit, antara lain gangguan jantung dan pembuluh, paru-paru dan kanker.

Berdasarkan penemuan ini berbagai Dewan Nutrisi negara-negara Barat menghimbau untuk mengonsumsi sekurang-kurangnya 200 g sayuran dan 2 jenis buah sehari. Lihat juga Bab 54, Dasar-dasar Diet Sehat.

Semua flavonoida mudah diserap oleh usus dan lancar pula ekskresinya lewat kemih atau tinja, maka bahaya akumulasi ringan sekali. Pada umumnya tidak bersifat toksik. Penimbunannya dalam jaringan hanya sedikit dan gejala defisiensi sudah tampak setelah lebih kurang 4 bulan.

b . Vitamin larut-lemak (lipofil): A, D, E dan K.

Zat-zat ini larut dalam lemak dan diserap bersamaan dengan lemak, kemudian melalui sistem limfe masuk ke dalam darah dengan lipoprotein tertentu (*chylomikron*). Gangguan pada pencernaan lemak, seperti kekurangan asam empedu, mengurangi resorpsinya. Ekskresinya berlangsung lambat (masa paruh panjang), sehingga dapat terjadi akumulasi dan efek toksik. Hati dan jaringan lemak dapat menimbun zat-zat ini dalam jumlah besar, maka gejala defisiensi baru menjadi nyata setelah lebih dari satu tahun, kecuali pada vitamin K (lebih cepat).

Toksitas

Pada umumnya derajat toksitas vitamin rendah sekali, terutama *vitamin yang larut dalam air* dan pada kadar darah tertentu diekskresi melalui urin. **Vitamin B₆** bersifat neurotoksik dan dapat merusak sistem saraf perifer bila digunakan pada dosis tinggi untuk jangka waktu lama (neuropati), *Editorial Lancet 1998; 351: 1523*.

* **Asam folat** dalam dosis di atas 1 mg/hari dapat menyelubungi defisiensi vit B₁₂, yang bisa menjadi fatal.

Vitamin yang melarut dalam minyak karena bersifat akumulasi dapat mengakibatkan efek samping yang tidak diinginkan, terutama *vitamin A* dan *vitamin D*. Kedua vitamin ini, *asam folat*, *seng*, *selen* dan *iodium* tergolong nutrisi yang indeks terapinya agak sempit, artinya RDA-nya terletak berdekatan dengan dosis toksiknya yang dapat menimbulkan efek merugikan.

- **Vitamin A.** Penggunaan lama (beberapa bulan) dari **retinol** dalam dosis di atas 50.000 UI/hari dapat menyebabkan intoksikasi kronis. Gejalanya berupa hiperosteosis dengan rasa nyeri dari tulang kaki (menjadi tebal), juga malaise, nyeri kepala/sendi, pusing, demam, keluhan lambung-usus, pembesaran hati dan limpa, perubahan pada kulit dan mukosa serta kelainan hematologi. Pada anak-anak vitamin A lebih toksik daripada bagi orang dewasa, juga wanita hamil harus berhati-hati jangan sampai menggunakannya di atas 8.000 U sehari berhubung sifat *teratogenya*.

- **Vitamin D** selama waktu lama pada dosis tinggi, yaitu bagi orang dewasa lebih dari 50.000-100.000 U kolekalsiferol/hari dan bagi anak-anak di atas 1.000-4.000 U, dapat menimbulkan intoksikasi kronis. Gejalanya berupa *hiperkalsiemia* akibat terlarutnya kalsium dari kerangka, dengan endapan kalsiumfosfat di berbagai organ (kornea, pembuluh, jantung, ginjal, lambung, paru-paru dan sendi). Juga osteoporosis, penghambatan pertumbuhan pada anak-anak, aritmia, nyeri otot dan sendi, gangguan lambung-usus dan fungsi ginjal, rasa lemah serta letih. Kerusakan pada janin baru timbul pada dosis sangat tinggi, di atas 10.000 U/kg berat badan, tetapi tidak sehebat vitamin A.

Kehamilan dan laktasi. Semua vitamin dapat digunakan selama kehamilan dan laktasi dalam dosis biasa, juga vitamin D₃ (kolekalsiferol) 400 UI/hari. Hanya dosis vitamin A tidak boleh melebihi 8.000 UI / hari.

MONOGRAFI

1. Kelompok vitamin A

Vitamin A adalah nama umum bagi **senyawa retinoida** yang memiliki khasiat biologis dari **retinol**. Sebagai ester zat ini terutama terdapat dalam pangan hewani, seperti susu dan produk-produknya, kuning telur, hati dan dengan kadar tinggi dalam minyak ikan. Kebutuhan sehari-hari vitamin A sebagian

dipenuhi oleh **karotenoida** (*provitamin A*), yakni kompleks dari 2 molekul retinol yang dalam usus diuraikan menjadi vitamin aktif. **Provitamin A** terdapat dalam banyak sayuran hijau tua, berbagai jenis kol dan sebagai pigmen kuning-jingga dari berbagai buah dan sayur, antara lain wortel dan tomat, lemak susu dan kuning telur.

1a. Retinol: vitamin A, axeroftol

Resorpsi di usus cepat dan praktis sempurna, kecuali bila dosisnya terlampau tinggi. Resorpsinya lebih cepat dalam bentuk "larutan" air (emulsi homogen) daripada larutan minyak. Zat ini terikat dan ditranspor dengan RBP (*Retinol Binding Protein*), sebagian dioksidasi menjadi **retinal** dan **asam retinoat**, yang bersama glukuronidanya diekskresi lewat kemih dan tinja. Sebagian retinol ditimbulk dalam hati yang cukup bagi kebutuhan 7-8 bulan.

Fungsinya beragam, yakni vitamin A penting sekali bagi **sintesis rodopsin**, suatu pigmen fotosensitif yang terurai oleh cahaya dan memungkinkan kita untuk melihat dalam keadaan setengah gelap. Dalam jaringan vitamin A menstimulasi **sintesis RNA**, juga **glukoprotein** dan **kortikosteroida**, serta berperan pada terpeliharanya keutuhan sel-sel epitel dan mukosa. Pada anak-anak vitamin A **menstimulasi pertumbuhan tulang**.

Defisiensi tidak sering terjadi dan terutama timbul pada diet yang kurang bervariasi; sekunder pada defisiensi protein (*kwashiorkor*) dan bila resorpsi terganggu. Bila terjadi kekurangan vitamin A di dalam makanan, persediaan di dalam hati masih mencukupi untuk 7 sampai 8 bulan. Namun anak-anak yang baru lahir tidak memiliki cadangan ini, sehingga risiko malnutrisi dan kebutaan meningkat. Kebutuhan sehari-hari adalah 1.000-4.000 UI bagi anak-anak, 4.000-5.000 UI bagi orang dewasa dan 5.000-6.000 UI pada waktu hamil dan laktasi. *Gejala defisiensi* antara lain **buta malam**, *xeroftalmia* (kornea mengering dan mengeras) serta akhirnya kebutaan. Juga dapat timbul *hiperkeratosis* (pembentukan selaput tanduk berlebihan), *atrofia* dari mukosa dan terhambatnya pertumbuhan pada anak-anak.

Penggunaan yang khas adalah untuk terapi *buta malam*, sebagai profilaksis terhadap *kwashiorkor* dan pemberian secara rutin pada waktu hamil dan laktasi, juga bagi bayi dan anak-anak sampai usia 6 tahun. Telah ditemukan hubungan erat antara kadar karoten yang terlampau rendah dalam diet/darah dan timbulnya *kanker paru-paru* dan *saluran cerna*. Atas dasar penemuan ini vitamin A/karoten digunakan dalam *megadose* sebagai profilaksis dan terapi kedua jenis kanker tersebut. Dalam hal ini karoten diduga berfungsi sebagai **anti-promotor karsinogen** (lihat Bab 14, Sitostatika).

Efek toksik dari megadose di atas 100.000 U sehari secara kronis (atau lebih dari 1 juta UI sekaligus) berupa mual, muntah, sakit kepala, halusinasi, juga kulit bersisik (*squamation*) dan gatal-gatal, rambut rontok, persendian nyeri, kelainan darah dan mata, serta gangguan pertumbuhan pada anak-anak. WHO menganjurkan **maksimal 8.000 U** sehari bagi wanita hamil berhubung pada dosis tinggi (25.000 UI sehari atau lebih) risiko teratogen atau cacat pada janin meningkat (1990).

Dosis: pada defisiensi 25-50.000 U sehari selama maksimal 2 bulan; profilaksis bagi anak-anak 1.000 U dan dewasa 2.500-5.000 U sehari (asetat atau palmitat).

Potensi: 1 UI vitamin A = 0,3 mcg retinol = 0,344 mcg retinol-asetat = 0,55 mcg retinolpalmitat = 0,18 mcg beta-karoten.

- **Oleum iecoris aselli** ("minyak ikan", *levertraan*, *Scott's Emulsion*, *Seven Seas Syrup*) diperoleh dari hati segar ikan *Gadus morhua* (cod, kabeljauw). Kandungan kadar **vitamin A** dan **vitamin D₃** agak tinggi, masing-masing minimal 600 dan 85 U/g. Begitu pula mengandung sejumlah *poly-unsaturated fatty acids* (PUFA), termasuk $\pm 18\%$ asam lemak omega-3 (EPA, DHA), yang berkhasiat menurunkan kadar kolesterol (lihat Bab 36, Antilipemika dan Bab 54, Dasar-dasar diet sehat). Dahulu banyak digunakan bagi anak-anak sebagai *obat pencegah rachitis* dan sebagai *obat penguat* pada keadaan lemah sesudah mengalami infeksi (15-30 ml sehari). Berhubung baunya yang tidak enak

dan kandungan zat-zat toksik (insektisid) sebagai kotoran, sekarang sudah terdesak oleh sediaan vitamin murni. Topikal masih digunakan **dalam salep** (10%) untuk membantu penyembuhan *luka bakar*, tetapi jangan digunakan bila luka sudah terinfeksi. Sediaan kombinasi vitamin A/D sintetik mengandung campuran dari kedua vitamin terlarut dalam minyak atau tersolubilisasi dalam air dengan bantuan suatu detergens (*Tween*).

1b. Karotenoida

Karotenoida adalah pigmen alamiah kuning, jingga dan merah yang terdapat dalam banyak sayuran, buah-buahan dan bunga. Dikenal lebih dari 100 senyawa, antara lain 21 zat yang terdapat dalam darah manusia, yaitu *alfa-*, *beta-* dan *gamma-karoten*, *lycopen*, serta derivat-OH dari β -karoten (*lutein*, *zeaxanthin* dan *cryptoxanthin*). Kebutuhan tubuh adalah 100-150 mg sehari sebagai alfa/beta-karoten dan lycopen.

- **Beta-karoten** (*Carotaben*) adalah **provitamin A** terpenting yang diperoleh dari algae/rumput laut *Dunaliella salina* yang membentuknya dalam jumlah besar. Senyawa ini juga dibuat secara sintetik. **Berkhasiat antioksidan** spesifik untuk menetralkan oksigen singlet reaktif dan mencegah *pembentukan radikal-peroxyl* akibat peroksidasi lipida. Juga berperan pada "komunikasi" intraseluler.

- **β -Karoten alamiah** secara kimiawi terdiri dari rata-rata 60% bentuk-trans dan 40% bentuk-cis. Cis-karoten dapat menangkap radikal bebas (**efek antioksidan**) lebih kuat dan efektif daripada bentuk transnya. Sebaliknya, trans karoten memiliki **efek provitamin A** terkuat.

- **β -Karoten sintetik** terutama mengandung bentuk trans, daya antioksidannya $\pm 5\times$ lebih lemah daripada produk alamiah. Daya antioksidan dari alfa- dan gama-karoten agak ringan.

Resorpsi dari usus hanya $\pm 30\%$, yang dapat ditingkatkan oleh lemak. Dalam hati sebagian diubah melalui retinal menjadi retinol (vitamin A) dan selebihnya disimpan di kulit dan jaringan lemak. Plasma- $t_{1/2}$ 10 hari.

Penggunaan regular khusus pada penyakit tertentu (*protoporfiria*) untuk melindungi kulit terhadap efek cahaya. Bekerjanya (di kulit) lambat, sehingga setelah 2-3 minggu baru tampak efeknya. Pada terapi alternatif banyak digunakan untuk **prevensi** dan sebagai tambahan pada **penanganan berbagai jenis kanker**. Penggunaan lainnya adalah untuk **prevensi gangguan jantung dan pembuluh**, sebaiknya dalam kombinasi dengan lain antioksidansia. Lihat Bab 54, Dasar-dasar diet sehat, antioksidansia. Terhadap "sunburn" tidak bermanfaat. Untuk keperluan farmasi dan industri makanan digunakan sebagai zat warna jingga yang aman (E 160a, E dari Eropa), maksimal 5 mg/kg.

Efek samping hanya berupa menguningnya kulit (reversibel), yang paling nyata di bagian dalam tangan dan kaki setelah digunakan 2-6 minggu. Jarang sekali dilaporkan diare dan nyeri sendi. Pada overdosis tidak terjadi hipervitaminosa A.

Dosis: oral 25-200 mg sehari. 1 mg β -karoten = 5556 UI vitamin A.

* **Lycopen** (*pseudo-karoten*, E 160d) adalah isomer dari beta-karoten, di mana kedua cincin-enam terbuka dan menjadi dua ikatan tak-jenuh ekstra. **Daya antioksidannya** terhadap radikal *singlet oxygen* dan *peroxyl* adalah terkuat dari semua antioksidansia dan 3 x lebih efektif daripada β -karoten. Lycopen terdapat sebagai kristal merah yang ± 8 x lebih intensif dari karoten, dalam buah-buahan yang masak, khususnya dalam tomat (20 mg/kg), *grapefruit merah*, *papaya*, *semangka merah* dan *buah kembang ros*. Dalam tubuh zat ini ditemukan dalam kadar tinggi di anak-ginjal, prostat dan testes. Penderita kanker kandung kemih, pankreas dan paru-paru ternyata memiliki kadar lycopen rendah di dalam darahnya. Pada kanker paru-paru diet dengan banyak tomat, sebaiknya sebagai ketchup, menghasilkan efek nyata atas survival. Digunakan sebagai zat warna jingga-merah dalam industri makanan (E 160d dalam minyak).

Dosis: pada terapi kanker alternatif 3 dd 1,5 mg. Lihat juga Bab 14, Sitostatika, 8a. Antioksidansia.

***Lutein dan zeaxanthin** diasup dengan pangen, khususnya dengan sayuran daun berwarna hijau tua. Terdapat dalam lensa mata, juga dalam jumlah tinggi di *retina*. (selaput pelangi). Berdaya antioksidan kuat dengan efek protektif lebih kuat terhadap oksidasi lipida daripada lycopen. Sangat efektif terhadap FR *oksigen singlet* (O^{\cdot}) yang sangat reaktif dan dibentuk a.l. akibat eksposisi sinar UV pada lensa mata. Oleh karena itu O^{\cdot} bisa merusak protein lensa dan memicu terjadinya cataract (*staar*).

Sering kali digunakan dalam ilmu kedokteran mata komplementer untuk mengurangi risiko dan progres *katarak* dan *degenerasi makula senil*. Bercak kuning (*macula lutea*) adalah bagian pusat dari selaput pelangi, yang dibutuhkan untuk melihat secara tajam. Bila karena usia lanjut macula cacat akibat proses oksidatif, daya lihat akan sangat memburuk. Sebagian besar manula mengidap degenerasi macula demikian.

Selain itu, lutein juga **berkhasiat antiaterogen** dengan menghindari oksidasi kolesterol-LDL menjadi oksidasi-LDL. Lagi pula telah dinyatakan **berkhasiat antitumor**, a.l. menghambat pertumbuhan kanker payudara dan mengurangi risiko kanker kolon dan prostat. Karena berasal dari tubuh sendiri karotenoida berwarna kuning ini tidak memiliki efek samping yang tidak diinginkan. Dosis: oral 1-2 dd 3 mg.

1c. Retinoida

Retinoida adalah derivat retinol yang khusus digunakan pada penyakit kulit, antara lain pada akne, psoriasis dan beberapa jenis kanker kulit, juga secara kontroversial pada *ichtyosis* dan kerut muka. **Wanita hamil** tidak boleh menggunakan berhubung sifat teratogennya. Wanita yang akan menjalani terapi oral dengan retinoida harus menjalani antikonsepsi yang dimulai minimal sebulan sebelum terapi sampai minimal 2 tahun setelah penghentian.

* **Tretinoiin** (*asam vitamin A, asam retinoat, Eudyna*) adalah retinol pada mana gugus-ujung $-CH_2OH$ diganti dengan $-COOH$ (1962). Berkhasiat menstimulasi produksi sel-sel tanduk dan dengan demikian **mence-**

gah terbentuknya comedo (Lat. *cum edo* = saya turut makan; sumbatan talg). Hanya digunakan topikal pada bentuk hebat **akne** (jerawat) dengan banyak comedo atau peradangan. Gejala acne pada 3-4 minggu pertama bisa memburuk dan kemudian baru membaik. Untuk kosmetika digunakan dalam krem antikerut 0,05% pada *photo-aging* (UV) dari kulit. Setelah 3 bulan kulit menjadi lebih lembut, hiperpigmentasi dan *lentigin* dikurangi serta kerut-kerut kecil diratakan. Efek sama diperoleh dalam 2 bulan dengan derivatnya **tazaroten** (krem 0,05-0,1%) (NTvG 2002 ;146 :642)

Efek *samping* berupa iritasi kulit setempat dengan rasa terbakar, kemerah-merahan, menyengit serta hipo- atau hiperpigmentasi. Penggunaan serentak dengan obat acne lain **benzoilperoksida** menginaktifkan khasiatnya, oleh karena itu perlu digunakan secara terpisah.

Dosis: sekali sehari sebagai lotion atau krem (0,25-0,5 mg/ml), bila kurang berhasil kadarnya dapat dinaikkan sampai 1 mg/ml.

* **Isotretinoin** (*13-cis-asam retinoat*, *Roaccutane*) adalah isomer-cis (1983), yang oral diberikan pada penderita acne yang resisten terhadap terapi lain. Berkhasiat mengurangi produksi lemak (talg) dan antiradang ringan. Dalam darah zat ini sebagian besar terikat pada protein (99%), plasma- $t_{1/2}$ -nya panjang (rata-rata 15 jam). *Dosis*: permulaan 1 dd 40 mg, bila perlu sesudah 2 minggu sampai 2 dd 40 mg, maksimal selama 16 minggu.

* **Acitretin** (*Neotigason*) adalah derivat tretinoin (dan metabolit dari etretinat), yang berkhasiat **menghambat pembelahan sel yang pesat, sintesis RNA dan protein** (1989). Oleh karena itu zat ini khusus digunakan untuk kasus hebat dari *psoriasis* (penyakit sisik) dan beberapa gangguan keratinisasi lain. Kerjanya panjang ($t_{1/2}$: 50 jam) dan ditimbun dalam jaringan lemak. **Etretinat** (*Tigason*) tidak digunakan lagi karena plasma- $t_{1/2}$ -nya terlampaui panjang (100-175 hari). *Dosis*: oral permulaan 1 dd 25-30 mg d.c. selama 2-4 minggu, bila perlu dinaikkan sampai maksimal 75 mg sehari.

Bila dikombinasi dengan kortikosteroida dan PUVA, dosisnya dapat diturunkan.

2. Kelompok Vitamin B

Kelompok vitamin ini terdiri dari sebelas senyawa yang sangat berbeda dalam struktur kimiawi dan kegiatan biologisnya. Zat-zat ini dikelompokkan bersama, karena pada awalnya diisolasi dari sumber yang sama, yakni *hati dan ragi*. Kebanyakan vitamin ini berfungsi sebagai **ko-enzim** pada metabolisme karbohidrat, asam amino dan lemak. Pada umumnya vitamin dari kelompok B ini terdapat dalam makanan yang sama, sehingga defisiensinya adalah multipel, walaupun gejalanya ditentukan oleh satu komponen tertentu. **Sindrom defisiensi** dapat terjadi pada tiamin, riboflavin, piridoksin, nikotinamida, asam folat dan sianokobalamin. Komponen lain dari B-kompleks tidak menunjukkan gejala defisiensi pada manusia.

2a. Tiamin: *aneurin, vitamin B₁*

Vitamin ini (Christiaan Eijkman, penemu dan peraih hadiah Nobel, 1936) terutama



Christiaan Eijkman (1958-1930)
Peraih hadiah Nobel untuk Fisiologi/Ke-
dokteran (1929)

terdapat dalam kulit luar gandum (dedek, beras tumbuk, “*zilverolies*”), juga dalam daging babi dan organ (hati, ginjal, otak). Dalam tubuh zat ini bekerja dalam bentuk aktifnya, yakni **tiaminpirofosfat (ko-karboksilase)** yang berfungsi sebagai **ko-enzim** dari karboksilase, yaitu suatu enzim esensial pada metabolisme karbohidrat (*proses dekarboksilasi*) dan pembentukan bio-energi serta insulin. Aneurin juga menstimulasi pembentukan eritrosit dan berperan penting pada regulasi ritme jantung serta berfungsinya susunan saraf dengan baik.

* **Beri-beri.** Dahulu, sebelum tahun 1935, defisiensi tiamin banyak terjadi di Indonesia akibat konsumsi beras giling yang selaput luarnya (dedek, “*zilverolies*”) telah dibuang. Menyebabkan hambatan kuat dari perombakan glukosa, dengan akibat gangguan fungsi saraf perifer pada otot jantung dan pada SSP. Ciri-ciri pertamanya adalah anoreksia, obstipasi, kesemutan dan kejang otot, lalu timbul **beri-beri** dengan polineuritis, arteri mendilatasi kuat dan udema, serta *myocardiopati*, akhirnya radang otak, hilang ingatan dan demencia.

Penggunaan. Selain pada defisiensi tiamin, juga digunakan pada **neuralgia** (nyeri pada mana urat saraf memegang peranan), sering kali dikombinasi dengan piridoksin dan vitamin B₁₂ dalam dosis tinggi, yakni masing-masing 100 mg dan 1 mg (*Neurobion amp.*) Sediaan oral B₁-B₆-B₁₂ lain adalah *Bioneuron* dan *Neurofort*. Dalam kalangan ortomolekuler, kombinasi ini juga digunakan untuk memperbaiki gejala lemah ingatan. Sementara orang juga menggunakannya bila melawat ke daerah malaria untuk menghalau nyamuk, yang tidak menyukai baunya yang khas dalam darah. (Untuk maksud sama dapat juga diminum tablet bawang putih).

Resorpsi maksimal pada penggunaan oral adalah 8-15 mg sehari. Setelah diserap, tiamin disalurkan ke semua organ dengan konsentrasi terbesar di hati, ginjal, jantung dan otak. Tiamin dalam dosis tinggi tidak menyebabkan keracunan, karena kelebihanannya diekskresi melalui kemih dalam bentuk utuh atau sebagai metabo-

litnya. Kebutuhan sehari-hari untuk bayi diperkirakan sekitar 30 mcg/kg berat badan dan untuk dewasa 1-1,5 mg/kg berat badan. Sebagian kebutuhan ini disintesis oleh flora usus.

Dosis: pada defisiensi 3 dd 5-10 mg, profilaksis 3 dd 2-5 mg (garam HCl).

- **Benfotiamin** (1961) dan **bisbentiamin** (*Beston*, **Bestopyron*) (1963) adalah derivat tiamin yang lebih mudah diresorpsi dan memberikan kadar darah yang lebih tinggi daripada tiamin. Tidak memiliki bau tiamin yang khas pada napas dan keringat. *Dosis:* untuk pengobatan sehari 100-300 mg benfotiamin; 5-300 mg bisbentiamin sehari. 100 mg tiamin HCl = 114 mg bisbentiamin = 140 mg benfotiamin

2b. Riboflavin: *laktoflavin*, vitamin B₂

Vitamin berwarna kuning ini (1935) terdapat dalam susu, daging, telur, sayur-mayur, ragi dan roti *whole grain* (padi-padian lengkap). Dalam tubuh riboflavin diubah menjadi 2 ko-enzim, pertama **rf-5-fosfat** (= *flavin-mononukleotida*, FMN), lalu dalam hati menjadi *flavin-adenin-dinukleotida* (*FAD*). Kedua metabolit ini juga disebut **flavoprotein**, yang sebagai **ko-enzim** memegang peranan esensial pada sintesis antioksidansia faal, antara lain **glutasion**. Beberapa di antaranya mengandung logam, misalnya **mangan** dalam **xantinoksidase**. Vit B₂ juga penting bagi pemeliharaan kesehatan kulit (bibir), mata, otot dan tulang.

Defisiensi jarang terjadi karena kebutuhan tubuh hanya sedikit sekali, untuk bayi ±60 mcg, dewasa ±1,1 mg dan sewaktu hamil/ laktasi 1,8/2,1 mg sehari. Bila pemasukan kalori meningkat, maka kebutuhan akan B₂ juga naik. Penggunaan lama klorpromazin dan antidepresiva trisiklis dapat mengakibatkan kekurangan B₂, karena resorpsinya di usus terhambat akibat terganggunya mekanisme transpor. Gejala defisiensinya berupa nyeri tenggorok dan stomatitis dan pada fase lanjut timbul radang ujung bibir (*cheilosis*) dan radang lidah (*glossitis*).

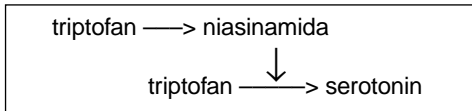
Dosis: pada defisiensi 5-10 mg sehari, profilaksis 2 mg (Na-fosfat).

1 g riboflavin = 1,37 g rf-Na-fosfat.

2c. Nikotinamida: *niacinamida, PP faktor, vitamin B₃*

Banyak makanan seperti daging, hati, ginjal, ayam, ikan, gandum, kacang-kacangan (*nuts*) dan kopi mengandung **asam nikotinat (niasin)**, yang dalam hati diubah menjadi niasinamida dan zat aktifnya **NAD** (*niacin-adenin-dinukleotida*). Niasinamida (1937) merupakan komponen dari *dua ko-enzim* (antara lain dari *dehidrogenase*) yang berperan pada berbagai *proses reduksi-oksidasi* (pernapasan sel, glikolisa dan sintesis lipida). Niasinamida juga dapat disintesis oleh tubuh sendiri dengan **triptofan** dari makanan sebagai bahan pangkalnya, pada mana 60 mg *triptofan* menghasilkan 1 mg *vitamin B₃*.

Fungsi dan penggunaan. Vitamin B₃ juga diperlukan untuk pengubahan triptofan menjadi serotonin. Kekurangan vitamin B₃ menimbulkan kelebihan triptofan di otak dengan gejala perubahan suasana jiwa dan perilaku.



Pada terapi alternatif dari depresi dan schizofrenia **vitamin B₃** (dan **vitamin B₆**) sering kali digunakan dengan hasil baik untuk meringankan gejalanya. Di samping itu vitamin B₃ juga merupakan komponen (bersama logam krom) dari **GTF (Glucose Tolerance Factor)**, yang esensial bagi efektivitas insulin. Pada percobaan binatang niasinamida ternyata **mampu mencegah diabetes** berkat *khasiatnya menghambat sistem imun dan memperbaiki sel-sel-beta yang rusak*. Tetapi penelitian klinis belum dapat memastikan daya kerja ini. Lihat juga Bab 47, Insulin.

Niasin praktis tidak digunakan walaupun sama efektifnya, karena efek sampingnya yang mengganggu (vasodilatasi, muka merah, gatal-gatal). *Defisiensi* jarang terjadi dan khusus di daerah di mana jagung adalah pangan utama dengan sedikit sekali daging (mengandung triptofan). Gejalanya adalah gangguan kulit (dermatitis), diare dan demencia dengan kelainan perilaku.

Kebutuhan seharinya diperkirakan 15 mg untuk dewasa bila diet mengandung cukup protein (60-70 g) dan ±4 mg untuk bayi; air susu ibu mengandung ±0,6 mg/100 ml.

Dosis: pada **pellagra** (Itali *pelle* = kulit, *agra* = kasar) oral 50-300 mg sehari, profilaksis 15-30 mg sehari. Untuk meringankan gejala schizofrenia 3 dd 1-2 g. Juga i.m./i.v. 2-5 dd 25-100 mg.

- **Inositolniasinat** adalah senyawa inositol dari niasin yang seperti niasinamida juga jarang menimbulkan flushing.

2d. Asam pantotenat: *vitamin B₅*

Vitamin ini (1939) terdapat dalam semua jaringan tubuh dan praktis dalam berbagai macam bahan makanan (Yun. *pantos* = di mana-mana), tetapi dapat juga disintesis oleh flora usus. Hanya **d-isomernya** yang aktif dan merupakan bagian dari **ko-enzim A**, yang terlibat pada banyak reaksi asetilasi. Juga berperan pada antara lain sintesis dan perombakan karbohidrat, lemak dan protein, juga pada sintesis kolesterol dan hormon steroida.

Defisiensi belum pernah dilaporkan. Kebutuhan sehari-hari diperkirakan 5-10 mg (garam-Ca) bagi dewasa dan sedikit lebih banyak bagi anak-anak muda. Air susu ibu mengandung ±0,26 mg per 100 ml.)

Dosis: 5-10 mg sehari (garam Ca).

- **d-Pantotenol** (*dekspantenol, Bepanthen*) adalah derivat alkohol dari pantotenat dengan khasiat sama (1944), lagi pula berkhasiat mempercepat penyembuhan borok. *Dosis:* 5-10 mg sehari, dalam salep 2-5%.

2e. Piridoksin: *adermin, vitamin B₆*

Derivat piridin ini (1939) terdapat antara lain dalam daging, hati, ginjal, telur, gandum *whole grain*, kacang kedede dan biji-biji gandum (*wheat germ*). Dikenal dalam bentuk alkohol, aldehida dan amin, yaitu *piridoksin, piridoksal* dan *piridoksamin*. Di dalam hati vitamin B₆ dengan bantuan ko-faktor riboflavin dan magnesium diubah menjadi zat aktifnya **piridoksal-5-fosfat (P5P)**. Zat ini berperan penting sebagai ko-enzim pada **metabolisme protein** dan **asam-asam amino**,

antara lain pada perubahan triptofan melalui okstriptan menjadi serotonin (lihat Bab 30 Antidepresiva, Triptofan) dan pada sintesis GABA. Juga mempunyai peranan kecil pada metabolisme karbohidrat dan lemak.

Defisiensi jarang terjadi, misalnya pada pasien yang menjalani terapi jangka panjang dengan *INH*, *hidralazin* dan *penisilamin* yang meniadakan efek piridoksin. Gejalanya berupa gangguan kulit, stomatitis, glossitis dan efek neurologi (konvulsi, neuropati dan sebagainya), sedangkan pada anak-anak terjadi hambatan pertumbuhan dan anemia. Kebutuhan sehari-hari diperkirakan 0,3 mg untuk bayi, 2 mg bagi dewasa (± 20 mcg per gram protein asupan) dan 2,5 mg pada waktu hamil dan laktasi. Air susu ibu mengandung ± 10 mcg/100 ml.

Penggunaannya selain pada keadaan defisiensi, juga terhadap mual-muntah dan *pada depresi* post-natal dan depresi akibat pil anti hamil, mungkin karena kekurangan serotonin di otak akibat metabolisme triptofan yang meningkat. Juga digunakan untuk menurunkan *kadar homosistein* meningkat, yang merupakan faktor risiko untuk PJP, khususnya pada wanita. Lihat juga di bawah asam folat. Dalam megadosis, zat ini berdasarkan empiris dianjurkan pada banyak penyakit lain, misalnya **PMS** (*premenstrual syndrome*), *schizofrenia*, autisme, hiperkinesia pada anak-anak, dermatitis atopik dan asma berat.

Efek samping jarang terjadi dan berupa reaksi alergi. Penggunaan lama dari 500 mg/hari dapat menimbulkan ataksia (jalan limbung) dan neuropati serius, begitu pula pada dosis tinggi dari 2-6 g sehari. (*Med Farm Mededel* 1999,9:111).

Dosis: oral selama terapi dengan antagonis piridoksin 10-100 mg (HCl) sehari, profilaksis 2-10 mg, mual hamil 50 mg dan pada depresi akibat pil antihamil 125 mg sehari selama 7 hari sebulan. Pada *schizofrenia*: 1 dd 250-500 mg. Untuk menurunkan kadar homosistein yang tinggi 1 dd 250 mg bersama asam folat 5 mg.^{11b}.

• **Piridoksal-5-fosfat (PSP, ko-dekarboksilase)** adalah zat aktif dari piridoksin dengan penggunaan sama. Daya kerjanya lebih cepat

dan juga lebih efektif. Tetapi resorpsinya tidak menentu karena sel-sel usus menghilangkan molekul fosfatnya sebelum dapat diserap (*Labadarios D et al. Gut* 1977; 18: 23-7). Penggunaannya khusus dianjurkan bagi pasien dengan gangguan fungsi hati, yang tidak mampu mengubah B6 menjadi PSP.

2f. Biotin: vitamin B₇, vitamin H

Vitamin ini terdapat dalam banyak makanan, lagi pula dapat disintesis oleh flora usus. Berfungsi sebagai ko-enzim bagi sejumlah **reaksi transkarboksilasi**, oleh karena itu penting sekali pada metabolisme protein, karbohidrat dan lemak.

Defisiensi jarang terjadi dan khususnya pada bayi bila air susu ibu mengandung terlampau sedikit biotin, yaitu kurang dari $\pm 0,7$ mg/100 ml, dengan gejala radang kulit (*seborrhoeic dermatitis*). Putih telur mengandung **avidin** yang mengikat biotin secara irreversibel, maka orang yang mengonsumsi terlalu banyak telur mentah juga dapat menderita defisiensi biotin. Gejalanya antara lain rambut rontok dan otot lemah. Kebutuhan sehari-hari diperkirakan 0,1-0,2 mg.

Dosis: pada defisiensi 5-10 mg sehari, profilaksis 0,15 mg.

2g. Asam folat: vitamin B₁₁, folic acid, folacin

Vitamin ini (1947) terdapat dalam gandum *whole grain*, sayuran hijau yang kaya serat gizi (Lat. *folium* = daun) dan banyak pangan lain seperti buncis dan kelapa, daging, ikan, hati dan ragi. **Berkhasiat mencegah spina bifida** pada bayi. Selain itu, **berkhasiat meringankan risiko stroke** dan diperkirakan dapat **mencegah PJP** (dengan menurunkan kadar homosistein darah), khususnya infark jantung serta **memiliki daya kerja protektif terhadap kanker kolon**. Pada orang dengan asupan folat tinggi risikonya akan kanker kolorektal dapat diturunkan dengan 25%. (Int J Canc 2005;113:825-8), sebaliknya folat juga memiliki beberapa efek negatif, yaitu asupan tinggi folat dapat menyelubungi defisiensi vitamin B₁₂ lagipula dapat menstimulasi perkembangan tumor kolon yang sudah ada (NTvG 2006;150: 1443- 48). Dalam hubungan ini **antagonis folat** yaitu **metotreksat** sudah

sejak puluhan tahun digunakan untuk menghambat pertumbuhan tumor.

Penggunaan pada *anemia megaloblaster* akibat defisiensi folat dan sebagai preventif rutin selama kehamilan untuk memperkecil risiko spina bifida pada bayi, juga digunakan selama terapi rematik dengan metotreksat untuk mengurangi efek toksik dari antagonis folat ini.

Efek samping jarang terjadi dan berupa reaksi alergi, juga gangguan lambung-usus dan sukar tidur.

Dosis: anemia megaloblaster permulaan 1-2 dd 0,5 mg, pemeliharaan 1 dd 0,1-0,5 mg. Profilaksis spina bifida tiap hari 0,5 mg dimulai minimal 4 minggu sebelum konsepsi sampai dengan minggu ke-8 kehamilan. Untuk menurunkan kadar homosistein yang tinggi dan aterosklerosis prematur 1 dd 5 mg bersama vit B6 250 mg ^{1b}.

- **Asam folinat** (*folinic acid, Leucovorine, Rescuvolin, Vorina*) adalah metabolit folat yang terbentuk melalui reduksi. Dari campuran rasemis hanya bentuk levonnya aktif. Terutama digunakan sebagai antidotum terhadap keracunan darah akibat dosis tinggi MTX. Pada pengobatan rema efek samping MTX dapat dikurangi tanpa melemahkan efek antirema. Begitu pula digunakan untuk menurunkan efek samping **kotrimoksazol** terhadap darah. Kombinasi dengan **5-FU** meningkatkan efeknya pada kanker kolorektal yang tersebar. *Dosis:* oral, i.m. atau i.v. 6 – 100 mg/m² tergantung dari dosis MTX yang digunakan.

2h. Sianokobalamin: vitamin B₁₂, extrinsic factor

Vitamin ini terdapat dalam semua produk hewan, terutama dalam daging, hati dan susu. Di alam dan tubuh vitamin B₁₂ terutama terdapat sebagai **hidrokso-**, **metil-** dan **adenosilkobalamin**. Secara kimiawi vitamin B₁₂ (1950) yang dapat larut dalam air, memiliki rumus cincin besar dengan **atom kobal** di pusat. Kebutuhan sehari-hari orang sehat adalah 1-5 mcg, tetapi selama kehamilan dan laktasi keperluan ini meningkat sampai masing-masing 3 dan

3,5 mcg. RDA dewasa adalah 2,5 mcg/hari. Penelitian telah mengungkapkan, bahwa 25% dari lansia mengidap kekurangan vitamin B₁₂ dalam tubuhnya, yang dapat mengakibatkan kemunduran fungsi otak dan **gangguan daya ingat**, akhirnya juga **anemia** dan **gangguan neurologi**. *Penggunaan:* pada defisiensi dan untuk mencegah anemia megaloblaster pada keadaan malabsorpsi.

Dosis pada defisiensi: oral atau sublingual 2 dd 1 mg selama 1 bulan, pemeliharaan 1 mg sehari. Profilaktis dalam sediaan multivitamin 1-10 mcg sehari, i.m. 0,5-1 mg/minggu, pemeliharaan 1 mg setiap 2 bulan. Lihat selanjutnya Bab 39. Hemopoëtika.

- **Kobamamide** (*dibenzoide, *Superton*) adalah metabolit bioaktif dari vitamin B₁₂ yang bekerja sebagai ko-enzim. Digunakan oromukosal sebagai tablet isap untuk absorpsi optimal.

- **Hidroskobalamin** (*hidrokobamin*) adalah derivat sianokobalamin dengan kerja lebih panjang dan paling sering digunakan. *Dosis:* pada defisiensi i.m. atau s.k. 2 x seminggu 1 mg selama 5 minggu, lalu 1 mg setiap 2 bulan.

3. Vitamin C: asam askorbat, Redoxon, Vitacimin

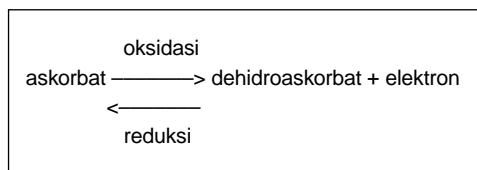
Vitamin C banyak terdapat di semua sayur-mayur, khususnya kol, paprika, Peterseli dan asperges, serta buah-buahan terutama dari jenis sitrus (jeruk nipis dan jeruk lain), arbei dan buah kembang ros. Juga agak banyak di kentang bila direbus dengan kulitnya dan hanya sedikit dalam susu sapi dan daging, kecuali hati. Dalam tubuh terdapat di banyak jaringan, termasuk darah dan leukosit. Vitamin C mudah dioksidasi dan diinaktifkan (oksidasi) bila makanan dimasak terlalu lama. Khasiat terpenting *pada dosis terapeutik yang cukup tinggi* adalah **khasiat antiviral** dan **antibakteri**, yang diperkirakan berdasarkan **sifat antioksidannya** (*Dr Th Levy, Vitamin C, infectious diseases & toxins. Curing the incurable. 2002*). Efeknya sebagai injeksi askorbat-Ca cepat sekali, mungkin berkat khasiatnya mampu menetralkan FR yang selalu banyak terdapat pada penyakit infeksi. Semakin parah infeksi, semakin

tinggi dosis yang diperlukan. Kedokteran alternatif mengklaim dapat menyembuhkan segala macam penyakit virus, a.l. hepatitis dan penyakit Pfeiffer(virus *Epstein-Barr*).

Resorpsi dari usus cepat dan praktis sempurna (90%) tetapi menurun pada dosis di atas 1 g. Distribusi ke semua jaringan baik. Persediaan tubuh untuk sebagian besar terdapat dalam cortex anak ginjal. Dalam darah sangat mudah dioksidasi secara reversibel menjadi **dehidroaskorbat** yang hampir sama aktifnya. Sebagian kecil dirombak menjadi asam oksalat dengan jalan pemutusan ikatan antara C₂ dan C₃. Ekskresi berlangsung terutama sebagai metabolit dehidronya dan sedikit sebagai asam oksalat.

Fungsi vitamin C adalah kompleks dan yang terpenting adalah **pembentukan kolagen**, yaitu protein bahan penunjang utama dalam tulang/ tulang rawan dan jaringan ikat. Bila sintesis kolagen terganggu, maka mudah terjadi kerusakan pada dinding pembuluh yang berakibat perdarahan. Khasiat ini antara lain berdasarkan efek stimulasi vitamin C terhadap perubahan **prolin** menjadi **hidroksiprolin**.

Vitamin C juga menstimulasi banyak proses metabolisme berkat **sistem redoksnya**, yaitu mudah dioksidasi dan direduksi kembali dengan bantuan glutation.



Pada reaksi ini vitamin C berfungsi sebagai donor atau akseptor elektron. Beberapa reaksi pada mana vitamin C **dioksidasi** adalah hidroksilasi dari **prolin** (lihat di atas), **dopamin** (menjadi noradrenalin) dan hormon steroid, juga perombakan tirosin. Reaksi pada mana vitamin C **direduksi** adalah misalnya perubahan *triptofan* menjadi *serotonin*. Selain itu, vitamin C juga berperan pada sintesis kortikosteroida dari kolesterol dalam anak ginjal.

Defisiensi dahulu banyak terjadi, antara lain pada anak buah kapal selama perjalanan

jauh tanpa adanya sayur-mayur atau buah segar, tetapi sekarang jarang terjadi lagi. *Gejalanya* berupa perdarahan sekitar mata dan paha, juga gusi dan di bawah kulit yang disebabkan oleh hilangnya ikatan kolagen serta mudah rusaknya dinding pembuluh dan pecahnya kapiler. Borok sukar sembuh dan akhirnya gigi terlepas. Sindrom ini disebut **skorbut** (*scurvy, scheurbuik*). Kebutuhan seharinya (RDA) adalah 25-40 mg bagi bayi, 70 mg bagi dewasa, 90 mg bagi wanita hamil dan 110 mg selama laktasi. Air susu ibu mengandung ± 4 mg vitamin C per 100 ml.

Penggunaannya selain pada terapi dan pencegahan defisiensi, adakalanya juga untuk mengasamkan urin misalnya pada infeksi saluran kemih. Tetapi efeknya kurang memuaskan karena vitamin C bersifat asam agak lemah (**asam mandelat** untuk tujuan ini lebih efektif!). Di samping itu vitamin C dalam **megadose** (sampai 15 g sehari!) banyak digunakan dalam *ilmu pengobatan alternatif* (*complementary medicine*) untuk mengobati berbagai macam penyakit, yang tidak dapat diterima oleh dokter "biasa" karena belum terdapat bukti ilmiah/klinis. Di antaranya sekadar dapat disebutkan gangguan-gangguan berikut.

- a. **Selesma** (*common cold*) dan **infeksi lain**. Beberapa peneliti¹⁸ telah melaporkan dipercepatnya penyembuhan $\pm 20\%$ dan dengan keluhan lebih ringan, bila vitamin C di minum sedini mungkin. Efek baik ini diperkirakan berdasarkan **daya imunostimulasinya**, pada mana produksi dan mobilitas leukosit dan makrofag sangat ditingkatkan pada dosis di atas 2,5 g sehari, juga berdasarkan pembentukan interferon.
- b. **Antilipemik**. Terdapat indikasi kuat bahwa vitamin C dalam dosis 500-1.000 mg sehari dapat menurunkan kadar kolesterol darah yang meningkat. Diperkirakan bahwa mekanismenya adalah *stimulasi transpor kolesterol* dari dinding pembuluh ke hati serta *peningkatan proses pengubahannya* menjadi asam kolat dan kortikosteroida.

- c. **Mempercepat penyembuhan borok dan luka** di kulit akibat tekanan, misalnya pada *decubitus* (mati jaringan akibat berbaring untuk waktu lama). Efek ini diperkirakan berdasarkan perubahan: **prolin** → **hidroksiprolin** dan sintesis kolagen, khususnya di jaringan granulasi dari luka.
- d. **Kanker.** Dalam dosis 3-10 g vitamin C sehari dan bersama megadose vitamin A, E, selenium, zinc dan bioflavonoida kini sering digunakan sebagai obat komplementer untuk menghambat pertumbuhan sel-sel kanker. *Khasiat antikarsinogen* ini diperkirakan berdasarkan sifat antioksidannya, lihat Bab 14, Sitostatika. Di samping itu vitamin C berkhasiat menghindari pembentukan **nitrosamin** (dari nitrat dan asam amino) dalam usus, yang bersifat karsinogen.
- e. **Memperbaiki fungsi otot.** Vitamin C (400 mg sehari) melindungi otot terhadap kerusakan oksidatif selama aktivitas jangka panjang (olahraga) dan menstimulasi reparasi fungsi otot. *Profilaktis* vitamin C dapat digunakan sebelum latihan atau perlombaan, untuk mencegah terjadinya otot kaku dan nyeri (2 dd 1 g pada 2 hari berturut-turut). Fungsinya mungkin dengan cara memperlancar pengeluaran asam laktat dari otot.
- f. **Penyakit Pfeiffer** dapat efektif ditangani secara ortomolekuler dengan 3-5 dd 100 mg vit C selama 7 hari.

Ref.: Schuitema G., *Gezondheid Speciaal, Orthomol.* Koerier 2005, p.14

Efek samping akibat penggunaan lama dari megadose di atas 1,5 g sehari dapat berupa diare. Terjadinya batu ginjal oksalat dan urat pada dosis di atas 1-10 g sehari belum pernah dilaporkan. Bila terapi dihentikan dengan mendadak, dapat terjadi **rebound scorbut** sebagai reaksi, karena sistem perombakan vitamin C telah sangat dirangsang oleh dosis tinggi. Terdapat laporan bahwa dosis di atas 500 mg sehari dapat merusak DNA: base-DNA *guanosin* dilindungi terhadap radikal oksigen, tetapi kemudian *adenosin* dapat dicederai oleh dehidro-askorbat, yang

bekerja sebagai *pro-oksidan*. Penemuan ini dibantah berdasarkan banyak studi lain, karena reduksi dari dehidro-vitamin C oleh glutation kembali menjadi vitamin C berlangsung sedemikian cepat sehingga tidak sempat mencederai adenosin.

Interaksi. Vitamin C meningkatkan resorpsi besi, sedangkan vitamin B₁₂ diperlemah efeknya sehingga dapat terjadi defisiensi. Dosis di atas 10 g sehari memperlambat efek anti-koagulansia oral.

Dosis: pada defisiensi 2 dd 250-500 mg p.c., bayi 100 mg sehari, profilaktis 100-1.000 mg sehari. Bila lambung peka terhadap asam, sebaiknya menggunakan **garam Ca** atau **Mg-askorbat** yang bereaksi netral. Terapi alternatif penyakit Pfeiffer: 3-4 dd 1000 mg selama 7-10 hari.

4. Bioflavonoida

Bioflavonoida adalah *senyawa polifenol* dengan rumus difenilpropan, yang terdapat dalam hampir semua bahan makanan nabati. Secara kimia dapat dibedakan 4 kelompok yang semua memiliki rumus dasar **flavon**, yaitu:

- **zat-zat flavon** : *apigenin, chrysin* dan *luteolin*
- **zat-zat isoflavon** : *genistein, daidzein*
- **zat-zat flavonol** : *quercetin, kaempferol* dan *myricetin*
- **zat-zat flavan** : *catechin* (banyak dalam daun teh hijau, daun teh yang tidak difermentasi) dan dalam kulit pohon manis (*Extract.Cortex cinnamomi*), lihat Bab 47, Antidiabetika.

Flavonoida memiliki *beberapa khasiat penting*, yakni:

- *antioksidan kuat*, berdasarkan daya kerjanya "menangkap" radikal bebas;
- *menghambat oksidasi LDL-kolesterol* dan menghambat *aterosklerosis*;
- *menghambat induksi kimiawi dari tumor* melalui stimulasi enzim yang menginaktifkan induktornya. Khusus polifenol dengan rumus dihidroksi berkhasiat antitumor, antara lain genistein, quercetin dan catechin (dalam gambir = *catechu*);

- *meregulasi kadar glukosa darah dengan memperkuat khasiat insulin.*

• **Rutosida (zat-zat rutin).** Di samping zat-zat tersebut di atas, juga *rutin* dan *hesperidin* dengan struktur benzopiran, termasuk kelompok flavonoida. Glikosida ini terdapat dalam kulit buah sitrus (jeruk), paprika dan banyak tumbuhan lain. Dahulu diberi nama "**vitamin P**", karena diperkirakan memiliki daya meningkatkan **permeabilitas** dinding pembuluh dengan efek antiradang. Karena ternyata tidak mutlak diperlukan bagi tubuh kini nama tersebut tidak digunakan lagi. Pada hewan zat-zat ini berkhasiat memperkuat dinding kapiler dan meningkatkan permeabilitasnya bagi eritrosit. Kekurangan zat ini menimbulkan bintik-bintik merah kecil di bawah kulit (perdarahan). Berdasarkan sifatnya yang mengurangi fragilitas kapiler zat ini digunakan pada berbagai gangguan vena, seperti *varices* (vena betis mekar), *wasir*, *ulcus cruris* (borok pada tungkai), *retinopati* dan *hematoma*. Yang digunakan dalam terapi adalah beberapa turunan dari rutin, walaupun agak kontroversial.

4a. Hidroksietilrutosida (*troxerutin*, *Venaron*, *Venoruton*) adalah derivat rutin. Digunakan pada insufisiensi vena kronis untuk mengurangi gejalanya seperti udema, kejang otot, rasa berat dan nyeri di kaki. Juga diperkirakan efektif ($\pm 80\%$) terhadap kejang kaki pada waktu tidur (*restless legs*).

Dosis: 3-4 dd 300 mg.

4b. Genistein

Genistein, **daidzein** dan **glisitein** adalah isoflavon yang bersama glikosidanya, yaitu **genistin**, **daidzin** dan **glisit**, terdapat dalam kedelai. Zat-zat ini juga disebut **fitoestrogen** karena dapat *menduduki reseptor estrogen*, meskipun rumus bangunnya tidak ada kemiripan dengan steroida. Berkhasiat *antitumor* dengan cara *memblok reseptor estrogen*, *menghambat angiogenesis* dan *tyrosinkinase*, sebagai antioksidan juga *berdaya menstimulir sistem imun*. Berkat sifat ini genistein digunakan untuk menghentikan pertumbuhan beberapa jenis kanker dengan

'*estrogen-dependent receptors*', misalnya kanker mamma, ovarium dan prostat. Lihat selanjutnya Bab 14. Onkolitika, Obat-obat alternatif.

Dosis: untuk prevensi 3 dd 20-30 mg genistein/genistin (ekstrak soya dengan 40% isoflavon). Sebagai obat tambahan pada kanker 3 dd 150-300 mg genistein/genistin. Sebaiknya diminum bersamaan dengan yoghurt atau bubur.

4c. Quercetin

Flavonol ini terdapat di banyak sayuran dan buah-buahan; sumber terpenting adalah bawang, buah apel, dan teh, lihat tabel. Dalam bahan-bahan tersebut quercetin (sebagai aglukon) terikat pada masing-masing glukosa, galaktosa dan rutosida menjadi glikosidanya. *Resorpsi* dari usus 20-50%, waktu paruhnya panjang, ± 25 jam. Berkhasiat *antitumor kuat* antara lain dengan *mengikat zat-zat karsinogen* dan *menghambat proliferasi sel* melalui inisiasi apoptosis. Khasiat inhibisinya terhadap tumor ovarium diperkuat oleh kombinasi dengan **genistein 26** dan vitamin C.

Di samping itu *berkhasiat antioksidan* dengan antara lain *menghambat oksidasi LDL-kolesterol* dan *melindungi terhadap sitotoksitas dari oksidasi LDL* (merusak endotel dengan peningkatan permeabilitasnya). *Sistem imun distimulasi* olehnya. Berkat sifat ini dianjurkan sebagai obat tambahan pada kanker dan untuk prevensi penyakit jantung.

Dosis: pada kanker 2-3 dd 400-600 mg, untuk prevensi PJP 1-2 dd 100 mg. Lihat juga Bab 14, Sitostatika, Obat-obat alternatif.

4d. Ekstrak teh hijau

Teh hijau terdiri dari daun *Camellia sinensis* kering yang tidak difermentasi, sehingga mengandung banyak flavonoida *catechin* karena tidak dioksidasi secara enzimatis menjadi tanin. Selain catechin, juga mengandung lain-lain polifenol, antara lain *caffeic acid*, *cholic acid* dan *syringic acid*, juga vitamin K dan sedikit kofein. Lihat juga Bab 23, Drugs, Kofein dan Bab 14, Onkolitika, Antioksidansia. Telah dibuktikan bahwa teh hijau

Tabel 53-2: Kadar quercetin dalam beberapa bahan makanan

| Bahan makanan | quercetin Mg/100g |
|---------------|----------------------|
| Andevi | < 0,1 |
| Cabe merah | < 0,1 |
| Arbai | 0,8 – 1,0 |
| Anggur merah | 0,4 – 1,6 |
| Buncis | 2,0 |
| Teh hitam | 1,7 – 2,5 |
| Salada | 0,7 – 3,0 |
| Apel | 2,1 – 7,2 |
| Apel (juice) | 0,3 |
| Bawang | 28 – 48,6 |

memiliki sejumlah daya kerja berdasarkan *kehasiat antioksidan* kuat, yang tidak dimiliki teh hitam. Zat-zat polifenol tersebut dapat menginaktivkan secara efektif peroksida lipida, seperti anion superoksida. Yang terpenting adalah *efek antitumor, antilipemik dan anti-aterosklerosis, antibakterial kuat, hepatoprotektif dan efek thermogen* akibat stimulasi pembakaran lemak. Daya melindunginya terhadap hati tampil sebagai penurunan kadar enzim GOT dan GPT.

Efek antitumornya selain akibat efek antioksidannya dan stimulasi sistem imun, juga dihubungankan dengan **penghambatan pembentukan zat nitroso** yang terbentuk dalam usus dari nitrit dan asam amino, mirip kehasiat vitamin C. Lagi pula menghambat **efek mutagen** dari banyak zat karsinogen dengan cara mengikatnya. Inhibisi dari sel-sel leukemia berlangsung melalui aktivasi dari apoptosis. Digunakan sebagai ekstrak atau minuman teh pada penanganan alternatif dari semua jenis kanker, juga pada pencegahan dan penanganan hiperlipidemia dan aterosklerosis.

Dosis: 1-3 dd 250 mg (kapsul dengan 50-60% polifenol). Lihat juga Bab 23 Drugs, Kofein.

4e. Ekstrak Kayu manis: ZN 112, *Diabecinn*

Ekstrak kering ini dibuat dari kulit kayu manis dan mengandung *procyanida oligomer*, a.l. beberapa trimer dan tetramer,

juga monomer (*epi catechin*). Zat-zat ini mampu memperkuat kehasiat insulin dengan 20 kali pada tingkat reseptor. Digunakan secara komplementer di samping medikasi regular untuk menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes tipe-2. Efek samping berupa hipersensitivitas yang jarang sekali terjadi.

Dosis: oral 1-3 dd 1 caps. dari 112 mg ekstrak kering yang distandardisasi, ½ jam a.c.

Alam Khan et al. *Diab.Care, Cinnamom* improves glucose and lipids of people with type-2 diabetes; *Diab Care* 2003;26: 3215-18.)

4f. Pro-anthocyanidin: *OPC, pycnogenol*

Kelompok bioflavonoida ini terdapat banyak dalam biji anggur dan juga dalam kulit pohon cemara (*Pinus maritima*). Sumber lain adalah sayuran dan biji/kulit buah-buahan, tetapi diuraikan sewaktu pemasakan. OPC (*Oligomeric Pro-Anthocyanidins*) **berkehasiat antioksidan** kuat sekali dengan daya kerja 50 dan 1.000 x lebih kuat daripada masing-masing vitamin E dan vitamin C. OPC dapat mereaktifkan kembali (recycling) vitamin C yang telah teroksidasi. Melarut dalam air tetapi bekerja bifasis, artinya aktif baik dalam lingkungan air maupun lipida. Efek antioksidatif ini **khusus** terjadi di membran sel dari jaringan pengikat kolagen (termasuk dalam arteri) dan endotel (termasuk dinding vena/kapiler). **Kehasiatnya memperkuat kolagen** berdasarkan melindungi dan memperkuat “jembatan” hidrogen antara serat yang berpasangan (*paired strands*) dari polipeptida yang memberikan keteguhan pada kolagen. Pada proses menua struktur tersebut diperlemah oleh FR dan enzim (*elastase, collagenase*) yang mengakibatkan kelebihan *cross-linking* antara serat kolagen. Sebagai akibat kulit hilang kelenturannya dan menjadi lemah serta keriput. OPC juga **berdaya anti-histamin** dengan menghindarkan pelepasan histamin dari mastcells akibat aktivasi oleh FR. Di samping itu juga menghambat enzim *histidinkarboksilase*, yang mengubah histidin → histamin. Berkat sifat melindunginya terhadap endotel pembuluh (**angioprotektif**), OPC berguna sekali pada gangguan sirkulasi dalam kapiler (*claudicatio*) dan pada *varicose* (*pemekaran pembuluh balik setempat*).

Resorpsi dalam usus cepat dan baik untuk segera didistribusikan ke jaringan yang kaya akan kolagen dan glukosaminglikan. Masa paruhnya 5 jam, tetapi dalam jaringan kolagen bertahan lebih lama, sampai 70 jam. Sampai sekarang belum dilaporkan adanya efek samping.

Dosis: 1-2 dd 50-75 mg, diminum dengan banyak air agar BA-nya optimal.

5. Kelompok vitamin D

Kelompok vitamin D mencakup **ergokalsiferol (D_2)**, **kolekalsiferol (D_3 alamiah)** dan beberapa turunannya yang semuanya memiliki rumus steroid. Dengan nama umum, **vitamin D** selanjutnya dimaksudkan zat-zat tersebut dengan aktivitas biologis dari kolekalsiferol alamiah.

Vitamin D_2 dibentuk dalam tubuh dari provitamin **ergosterol** yang antara lain terdapat dalam ragi. **Vitamin D_3** banyak terdapat dalam ikan berlemak dan minyak ikan kabeljauw (*cod*) (bersama vitamin A) dan relatif sedikit dalam susu, kuning telur dan hati. Dalam kulit terdapat provitamin **7-dehidrokolesterol**, yang di bawah pengaruh sinar UV diubah menjadi vitamin D_3 . Beberapa bahan makanan seperti margarin, lazimnya diperkaya dengan vitamin A dan D.

Resorpsi dari usus baik dan melalui limfe memasuki darah dalam bentuk *chylomikron*, suatu lipoprotein besar. Metabolisme vitamin D_2 dan D_3 berlangsung sejajar, kedua-duanya dalam hati dihidroksilasi menjadi senyawa 25-OH-nya dan kemudian dalam tubuli ginjal menjadi derivat 1,25-dihidroksi. Kedua metabolit ini, yaitu 1,25-(OH) $_2$ D_2 dan 1,25-(OH) $_2$ D_3 (= **kalsitriol**) bersama 24,25-(OH) $_2$ D_3 merupakan bentuk bioaktif vitamin D. Selain itu, juga 25(OH) D_3 (= **kalsifediol**) memiliki aktivitas sendiri. Untuk jelasnya lihat skema di bawah ini. Penimbunan vitamin D terutama terjadi di jaringan lemak dan

Sinar ultraviolet terdiri dari 3 komponen, yakni UV-A, UV-B dan UV-C dengan panjang gelombang menurun. **UV-A** mencakup $\pm 90\%$ dari sinar matahari dan membuat "hitam"nya kulit ("*tanning*") dan digunakan pada banku matahari ("*sunbank*"). **UV-C** sangat merusak kulit, tetapi sinar ini ditahan oleh lapisan ozon. **UV-B**, sinar gelombang menengah, hanya merupakan 0,2% dari sinar matahari total, namun sangat penting karena memicu pembentukan vitamin D_3 dari provitaminnya. Untuk perubahan ini ± 15 menit sinar matahari sehari sudah cukup, bahkan bila terkena secara tidak langsung (di tempat teduh). Lagi pula UV-B bersifat *melindungi kulit* terhadap pembakaran lebih lanjut melalui *menebalkan lapisan tanduk*. Namun eksposisi terlampau lama sering mengakibatkan pigmentasi dan terbakarnya kulit. Pada orang kulit putih sinar ini juga bertanggung-jawab atas dipercepatnya proses menua kulit (menjadi kriptur) serta melanoma dan kanker sel basal dari kulit akibat *penekanan imunitas seluler kulit*.

Melindungi kulit terhadap terbakar **sinar matahari** (*sunburn*) dapat dilakukan dengan mengolesi kulit dengan krem yang mengandung suatu zat penyang UV (*sunblock*), yang menahan UV-A dan UV-B. UV-filter yang banyak digunakan adalah *hidrochinon*.

hati; ekskresi berlangsung terutama melalui empedu dan tinja.

Khasiat

Di samping peranan penting dari vitamin D pada mineralisasi jaringan tulang dan pada fungsi otot juga terdapat berbagai efek lain bagi kesehatan, misalnya peranan fisiologinya pada penyakit auto-imun, kanker colon dan penyakit jantung/pembuluh. Defisiensi vitamin ini sering kali timbul pada lansia, oleh karena itu suplesinya dalam kombinasi

| | | | |
|------|------|------|------------------|
| UV-C | UV-B | UV-A | spektrum kentara |
| 100 | 280 | 315 | 400 |
| | | | 700 nm |

Gambar 53-3: Panjang gelombang sinar UV

dengan kalsium dapat mengurangi jumlah insidensi jatuh serta patah tulang pinggang maupun fraktur tulang lain dengan 10-20%. Oleh karena itu dianjurkan untuk mensuplesi para lansia di atas usia 70 tahun terutama yang menderita osteoporosis dengan 20 ug (800 IE) sehari kolekalsiferol (vitamin D₃).

Ref.

1. Bischoff-Ferrari HA, et al. A pooled ana-lysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367:40-9.
2. Lems WF, Post PN, et al. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie: Derde herziening (2011). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Vitamin D berdaya menstimulasi resorpsi aktif kalsium dan fosfat dari usus halus, juga reabsorpsinya oleh ginjal. Mekanisme kerjanya adalah melalui stimulasi sintesis **CBP** (*Calcium Binding Protein*), yang mengikat Ca untuk selanjutnya diserap secara aktif oleh usus. Bersama hormon tiroid **kalsitonin** dan hormon paratiroid **parathormon** (*PTH*), vitamin D menstimulasi mobilisasi (pelepasan dan terlarutnya kalsium dari tulang ke darah) dengan hasil akhir kadar Ca dan fosfat darah meningkat. Pada proses demineralisasi ini kalsitriol berperan penting; sebaliknya **24,25-(OH)₂D₃** khusus berfungsi mendorong mineralisasi tulang dan dengan demikian mencegah demineralisasi terlampaui kuat.

Selain itu, **parathormon** juga menstimulasi sintesis kalsitriol dan menghambat reabsorpsi Ca dan P di ginjal dengan efek naiknya kadar Ca dan turunnya kadar fosfat. **Kalsitonin** sebaliknya mendorong mineralisasi tulang di samping menghambat reabsorpsi Ca dan P di ginjal dengan efek akhir turunnya kedua kadar Ca dan fosfat. Dalam dosis tinggi vitamin D menstimulasi perombakan tulang. Vitamin D₃ berperan penting **pada regulasi fungsi sistem imun.**

Penelitian telah mengungkapkan bahwa vitamin D mempunyai fungsi lebih banyak dalam tubuh dari pada hanya peranan pusat dalam metabolisme kalsium dan fosfor.

Reseptor vit D selain di kulit dan usus, juga telah ditemukan di otak, jantung, lambung, pankreas, testis, ovarium, limfo-T dan limfo-B teraktivasi.

Vit D aktif (D₃) berkhasiat **menghambat proliferasi sel kanker** dan memegang peranan penting pada prevensi terjadinya kanker dan PJP, juga dari penyakit autoimun (diabetes tipe-1, rema dan MS).

Defisiensi menyebabkan berkurangnya resorpsi Ca dan P yang penting sekali bagi kerangka. Akibatnya jaringan tulang diganti oleh tulang rawan yang lebih lunak, mudah melengkung dan menyebabkan deformasi setempat. Pada anak-anak perkembangan kerangkanya terhenti dan terjadilah **rachitis** atau **penyakit Inggris** dengan bercirikan kaki bengkok (*X-legs* atau *O-legs*). Pada orang dewasa terjadi **osteomalacia** (Yun. *osteon* = tulang; *malakia* = lembek) dengan ciri perasaan lemah dan letih serta menjadi bungkuk, di samping kadar Ca dan P darah menurun dengan akibat *hiperparatirosis* sekunder. Penyebab defisiensi adalah antara lain malabsorpsi karena diare atau *steatorrea*, ataupun karena kelainan ginjal yang menghambat reabsorpsi Ca dan P (rachitis yang resisten terhadap vitamin D). *Rachitis "biasa"* khususnya terdapat di daerah-daerah dengan iklim sedang dengan kurang sinar matahari. **Hypovitaminosis D** memperlihatkan gejala seperti sakit dan lemah otot atau rasa letih. Status vit D dalam tubuh dapat dievaluasi di laboratorium dari kadar kalsidiol [25(OH)D] dalam darah. *Penggunaannya* terutama pada semua keadaan defisiensi vitamin D, juga yang diakibatkan oleh defek pada metabolisme vitamin D dengan kekurangan kalsitriol. Begitu pula pada penyakit tulang (*osteoporosis*) pada mana terdapat kekurangan Ca dan P dalam darah, serta pada hipofungsi paratiroid, misalnya sesudah operasi gondok. Untuk pencegahan defisiensi, vitamin D diberikan secara rutin pada bayi dan anak-anak sampai usia 6 tahun.

Pilihan obat tergantung dari keadaan, misalnya bila fungsi ginjal kurang baik sebaiknya digunakan **kalsitriol** atau **alfakalsidol** yang tidak usah diaktifkan lagi di dalam ginjal, lagi pula efeknya lebih cepat daripada vitamin D₂ dan D₃. Pada *hipoparatirosis* biasanya digunakan derivat sintetik **dihidrotachysterol**, yang selain

bekerja cepat juga kurang berkumulasi seperti zat-zat lainnya.

Efek samping. Pada overdosis ringan vitamin D sudah bisa toksik dengan akibat peningkatan resorpsi Ca dari usus dan demineralisasi kerangka. Hal ini juga terjadi sebagai reaksi terhadap *hipoparatirosis*. Akibatnya kadar Ca darah meningkat (*hiperkalsiemia*) dan terendahnya Ca sebagai kalsiumfosfat di ginjal (batu), lensa mata (*cataract*), dinding pembuluh, jantung dan organ-organ lainnya, dengan menyebabkan kerusakan jaringan dan hipertensi. Gejala lain adalah mual, muntah, diare, sakit kepala, mengantuk (*letargi*), haus dan poliuria. **Overdosis** dapat ditangani untuk waktu singkat dengan prednison atau kalsitonin.

Interaksi dengan obat lain dapat terjadi, misalnya dengan fenobarbital dan fenitoin yang mengurangi efek vitamin D, baik karena perombakannya dipercepat melalui induksi enzim atau karena hambatan aktivasinya (reaksi hidroksilasi).

5a. Ergokalsiferol (*kalsiferol, vitamin D₂*) adalah vitamin D tertua (1921) yang banyak digunakan dalam sediaan multi-vitamin.

Dosis: pada defisiensi 1-2 mg sehari, sebagai penunjang 400 U. Pada sindrom malabsorpsi 10-50.000 U sehari, pada hipoparatirosis 50-200.000 U sehari.

1 mg vitamin D₂ = 40.000 UI atau **1 UI vitamin D₂ = 0,025 mcg.**

5b. Kolekalsiferol (*vitamin D₃, Devaron, Neo-Dohyfral*) adalah vitamin D **alamiah** (1930) dengan efek lambat (baru setelah beberapa minggu), tetapi berlangsung lama karena adanya timbunan di lemak dan hati. Dalam megadosis efektif untuk mencegah «*wintertoos*» di musim dingin, pada waktu mana jari-jari kaki-tangan mengembang, menjadi merah, dan gatal.

Dosisnya sama dengan vitamin D₂. Sebagai profilaksis terhadap *wintertoos* (*perniones*) 2 kali setahun 300.000 U dalam larutan minyak atau 600.000 U sekaligus (i.m.). **1 mg = 40.000 UI.**

5c. Kalsitriol (*1,25 dihidroksikolekalsiferol, 1,25 (OH)2D3 Rocaltrol*) adalah metabolit vitamin

D₃ yang **paling aktif** (1978) dengan kerja panjang (plasma-t_{1/2} 7-12 jam). *Hormon* ini terikat pada reseptor vitamin D. Kalsitriol disintesis dalam ginjal dari 25-hidroksi-kalsiferol, yang terbentuk di dalam hati dari kolekalsiferol. Perbandingan aktivitasnya adalah: **1 mcg kalsitriol = 1 mcg alfakalsidol = 100 mcg kalsifediol = 500 mg DH-tachysterol.**

Dosis: pada rachitis dan hipoparatirosis permulaan oral 250 mcg sehari, bila perlu dinaikkan setiap minggu 250 mcg dengan kadar Ca dalam darah sebagai penuntun.

5d. Alfakalsidol (*1- α -hidroksikalsidol, Etalpa*) adalah derivat yang hanya perlu hidroksilasi di hati untuk menjadi **kalsitriol** aktif (1978), sehingga dapat digunakan pada insufisiensi ginjal. Mulai efeknya lebih cepat (dalam beberapa hari) dibandingkan vitamin D₂ dan D₃.

Dosis: pada defisiensi permulaan oral 250-500 mcg sehari, bila perlu dinaikkan setiap minggu dengan 250 mcg.

5e. Dihidrotachysterol (*Dihydral, AT-10*) adalah derivat sintetik dari vitamin D₂ (1947) yang dalam hati diubah menjadi zat aktifnya 25(OH)DHT. Seperti vitamin D₂ dan D₃, zat ini berkhasiat meningkatkan resorpsi kalsium, tetapi daya kerjanya lebih ringan. Efek demineralisasinya terhadap tulang lebih kuat. Mulai kerjanya juga setelah beberapa hari.

Dosis: pada rachitis oral 0,5-2 mg sehari; sebagai penunjang 0,2-1,5 mg.

6. d- α -Tokoferol: *vitamin E, Evion, Natur-E, *Fundamin -E*

Vitamin yang larut dalam minyak ini banyak terdapat dalam minyak nabati, ter-utama yang mengandung PUFA, seperti minyak jagung, kedele, kembang matahari dan minyak *wheat-germ* (1 mg per ml). Juga di dalam padi-padian lengkap (*whole grain*), ragi, hati, trubuk, kuning telur dan sayur-mayur. Dikenal 4 bentuk tokoferol, yakni **alfa-, beta-, gamma-** serta **delta-tokoferol**; isomer **d-alfa** memiliki kegiatan terbesar. **DL-alfatokoferol** dapat dibuat secara sintetik, tetapi 36% kurang aktif. Berkhasiat melindungi trombosit terhadap oksidasi dan dengan demikian mencegah terjadinya trombi dan trombosis, sehingga melancarkan sirkulasi

darah, menstimulasi pernapasan sel dan menghambat pembentukan parut (bekas luka).

Fungsi biologisnya belum diketahui dengan jelas, mungkin sekali vitamin E bekerja sebagai **antioksidan yang melindungi asam lemak tak-jenuh** terhadap oksidasi oleh radikal oksigen yang biasanya dibebaskan pada proses metabolisme dalam hati. Indikasi untuk teori ini ialah terdapatnya vitamin E bersama **asam linolat** dalam membran sel, sedangkan kebanyakan minyak tumbuhan yang kaya PUFA juga mengandung vitamin E. Fungsi antioksidannya diperkuat oleh **vitamin C** dan **asam liponat**, yang berdaya mereduksi kembali vitamin E yang telah dioksidasi oleh FR, sehingga dapat melanjutkan fungsinya.

Defisiensi jarang sekali terjadi, khusus pada bayi prematur dengan anemia khas akibat kelainan struktur membran eritrositnya. *Gejalanya* berupa anemia hemolitik, trombosis, edema dan kelainan kulit. Kebutuhan sehari-hari diperkirakan 12-15 mg dan meningkat bila diet mengandung banyak linolat (di atas 20 g), bagi bayi ± 1 mg sehari. Persediaan tubuh lebih kurang 3-8 g yang tertimbun dalam jaringan lemak.

Penggunaannya. Selain pada **keadaan defisiensi** vitamin E digunakan **preventif setelah infark jantung** sebagai zat pelindung setelah berikutnya berdasarkan *khasiat hambatan agregasi trombosit dan anti-aterosklerotiknyanya*. Berdasarkan **daya anti-trombotik** tersebut dan **efek antivitamin K** (merintang pembekuan darah) juga digunakan pada **claudicatio** (*penyakit Buerger*) untuk memperpanjang jarak jalan. Lihat juga Bab 34, Vasodilatator, claudicatio intermittens. Suatu studi menunjukkan bahwa vitamin E (dan obat Parkinson **selegelin**) berkhasiat memperlambat progres penyakit *dementia Alzheimer*. Efek baik itu diperkirakan berkat sifat antioksidan dari kedua senyawa tersebut. Pada penyakit anak *cystic fibrosis* (dengan dahak sangat liat), selain *asetilsistein* juga vitamin E 100 mg sehari bermanfaat untuk menghambat kemunduran fungsi paru-paru.

Dalam **pengobatan alternatif**, vitamin E cukup populer karena berdasarkan sifat

antioksidannya digunakan sebagai **obat anti-menua kulit** (sebagai krem antikerut) bagi wanita di atas usia 50 tahun. Akhirnya vitamin E pernah digunakan dalam megadose untuk antara lain artrosis, hiperkolesterolemia dan pada kemandulan ("vitamin fertilitas", *tokos*= buah; *fero*=membawa), yang semuanya bersifat sangat spekulatif.

Efek samping yang dapat timbul pada megadose di atas 300 U sehari berupa gangguan saluran cerna, sakit kepala, perasaan lemah, *gynecomastia*, hambatan sembuhnya borok, proteinuria dan dermatitis kontak pada penggunaan lokal. Vitamin E dapat meniadakan efek vitamin K dan memperkuat daya antikoagulansia.

Dosis: pada defisiensi, anak-anak oral 1 UI/kg bb (asetat), bayi prematur 5-25 UI sehari. Untuk prevensi dewasa 60-75 mg sehari, dosis alternatif sebagai antioksidan 400-600 mg/hari. Lokal dalam salep 30-140 mg/g. Perbandingan aktivitasnya: **1 UI vitamin E** = 1 mg dl- α -tokoferolasetat = 0,74 mg d- α -tokoferolasetat.

1 mg vitamin E = 1,5 UI dl-alfa-tokoferol.

7. Kelompok vitamin K

Dikenal beberapa senyawa dengan aktivitas vitamin K (Jerm. *Koagulation* = pembekuan), yakni *derivat naftokinon*: **K₁ = fitomenadion**, **K₂ = menakinon**, **K₃ = menadion** dan **K₄ = menadiol**. *Vitamin K₁* terdapat dalam sayur-mayur hijau (kol, broccoli, bayem (1-8 mg/kg), juga tomat dan banyak minyak nabati. *Vitamin ini* terikat kuat pada *sel chloroplast* yang mengandung klorofil. *Vitamin K₂* terutama terdapat dalam produk-produk fermentasi (seperti yoghurt), juga disintesis oleh kuman Gram-positif dalam flora usus; untuk resorpsinya dari usus perlu tersedia asam empedu. *Vitamin K₃ dan K₄* adalah zat-zat sintetik yang kini jarang digunakan lagi.

Fungsi utama dalam tubuh adalah **sebagai ko-enzim** esensial dari sistem enzim yang **mensintesis faktor pembekuan darah**, yaitu faktor II (*protrombin*), VII (*prokonvertin*), IX (*Christmas factor*) dan X (*S.P. factor*). Unsur-unsur ini dibuat dari zat pelopor tak-aktif, yang menjadi aktif setelah bereaksi dengan

vitamin K. Sejak awal tahun 1990-an ditemukan bahwa vitamin K di samping perlu untuk memproduksi faktor pembekuan tersebut, juga berperan sebagai ko-enzim pada **metabolisme kalsium dan perkembangan tulang**. Melalui suatu mekanisme *recycling yang efektif*, vitamin K dapat dipergunakan berkali-kali.

Defisiensi tidak sering terjadi dan ber-cirikan meningkatnya kecenderungan berdarah, dengan perdarahan pada awalnya dalam urin, kemudian di kulit dan mukosa, akhirnya juga di saluran cerna dan di otak. Luka kecil bisa berdarah tanpa henti. Risiko tinggi terutama pada bayi prematur yang flora ususnya belum berkembang, karena memiliki kurang dari 50% jumlah normal faktor tersebut di atas.

Penyebab lainnya adalah **malabsorpsi usus** (khusus dari lemak), gangguan pada ekskresi empedu atau diet buruk selama jangka panjang. Juga **penggunaan antibiotik broad-spectrum** (antara lain tetrasiklin, ampisilin, sulfonamida) yang mengganggu siklus enterohepatik vitamin K. (Dahulu diduga akibat terganggunya flora usus dan *sintesis vitamin K₂*). Penggunaan kronis fenobarbital, fenitoin, fenilbutazon dan salisilat juga dapat menimbulkan kekurangan vitamin K, karena obat-obat ini meniadakan efeknya.

Kebutuhan sehari-hari adalah ekstrem rendah, yakni hanya $\pm 1-2$ mcg/kg bb berhubungan mekanisme *recycling yang efektif*; pada bayi ± 10 mcg/kg bb.

Penggunaan khusus pada keadaan defisiensi dengan adanya bahaya perdarahan, juga pada overdosis dengan antikoagulansia untuk melawan efeknya. Di banyak negara Barat, antara lain AS dan Belanda, vitamin K₁ diberikan secara profilaktik pada neonati yang minum air susu ibu. Yang terutama digunakan adalah vitamin K₁ yang larut dalam lemak berhubung kerjanya lebih pesat (sesudah 3-4 jam) dan agak singkat dibandingkan dengan garam-garam vitamin K₃ dan K₄ yang larut dalam air.

• **Fitomenadion:** *vitamin K₁, phyloquinone, Ossovit, Konaktion.*

Vitamin pembekuan ini (1944) adalah vitamin K alamiah terpenting untuk tubuh.

Perlu diberikan khusus pada neonati yang disusui ibunya dengan dosis 25 mcg sehari dari minggu kedua sampai dengan bulan ketiga.

Resorpsi dari usus tidak menentu dan tergantung dari tersedianya lemak dan empedu. BA 40-70% karena sangat kuat ikatannya pada membran kloroplas. Tergabung dengan chylomikron vitamin K melalui limfe memasuki sirkulasi darah. PP $\pm 90\%$ dan plasma- $t_{1/2}$ 1,5-3 jam. Ekskresi sebagai metabolit lewat empedu dan urin. *Efek samping* hanya terjadi pada dosis sangat tinggi dan berupa nyeri dada dan perubahan warna kulit. *Dosis:* oral dan i.m. pada perdarahan ringan 5-10 mg, bila perlu diulang sesudah 8-12 jam; pada keadaan serius 10-20 mg i.v. dengan perlahan (1 mg per menit). *Profilaksis neonati* langsung setelah lahir 1 mg, kemudian pada bayi yang diberikan air susu ibu 1 mg seminggu (atau 25 mcg sehari) selama 3 bulan.

B. MINERAL DAN ELEMEN SPURA

Mineral. Dengan ini dimaksudkan zat-zat anorganik, yang seperti vitamin dalam jumlah kecil esensial bagi banyak proses metabolisme dalam tubuh. Yang paling banyak dibutuhkan adalah **kalsium (K)** dan **natrium (Na)** $\pm 2-3$ g, **kalsium (Ca)** ± 1 g, dan **magnesium (Mg)** $\pm 0,3$ g, juga **fosfor (P)** dan **klorida (Cl)**.

Elemen spura didefinisikan sebagai mineral yang dibutuhkan kurang dari 20 mg sehari, yaitu **besi (Fe)** dan **seng (Zn)** 10-15 mg, **selen (Se)** 30 mcg, **mangan (Mn)** 2-5 mg, **molibden** dan **fluor (Mo, F)** 1-2 mg, **krom (Cr)** 0,2 mg, **tembaga (Cu)** 2-5 mg, **iod (I)** 60 mcg dan **kobal (Co)** ± 3 mcg. Sebelum tahun 1950-an, jumlah ini belum dapat ditentukan secara kuantitatif. Beberapa elemen hanya dibuktikan keberadaannya dengan reaksi warna atau melalui spektroskopi terhadap jumlah yang sangat kecil (spura). Oleh karena itu elemen tersebut dinamakan elemen spura. Kemudian dengan teknik modern, seperti

spektroskopi dan absorpsi atom, spura logam sudah bisa ditentukan sebanyak 1 mg dalam 10.000 kg bahan makanan, artinya $1:10^7$ (pangkat 7)!

Fungsinya masing-masing dalam tubuh sangat berbeda; **Ca** dan **P** untuk sebagian besar bertanggungjawab bagi kekuatan kerangka; **K**, **Mg** dan **P** terutama membentuk sistem pendapar intraseluler (*buffer*). **Na** dan **Cl** justru memegang peranan penting di ruang ekstraseluler, antara lain sebagai pengatur tekanan osmotik dan tekanan darah. Banyak elemen spura *merupakan ko-faktor* (bagian aktif) dari **metallo-enzim**, misalnya **Fe**, **Zn**, **Mg**, **Mo** dan **Cu**, yang mengkatalisa proses metabolisme penting. **Fluor** dan **stronsium (Sr)** khususnya esensial bagi tulang gigi dan emailnya, sedangkan **iod** merupakan bahan pangkal bagi sintesis hormon tiroid.

Resorpsi dari usus sering kali tergantung pada kebutuhan tubuh dan ekskresinya melalui ginjal atau feses. Bila pengeluaran ini terbatas, maka resorpsinya juga *rendah*, seperti pada *Fe dan Cr*, walaupun diet mengandung elemen tersebut dalam jumlah besar. Zat-zat lain yang ekskresinya berlangsung baik, diserap dalam jumlah banyak dan kelebihananya dikeluarkan lagi lewat kemih atau empedu.

Penggunaan mineral khususnya untuk prevensi dan pengobatan keadaan defisiensi, terutama garam K dan Ca. Begitu pula Na, Cl dan fosfat yang dalam keadaan da-rurat juga digunakan sebagai infus. Dari elemen spura hanya Fe dan J (lihat Bab 39 Hemopoietika dan Bab 48 Tiroksin dan Tirostatika), Zn, F dan Sr digunakan sebagai obat; kedua elemen terakhir digunakan dalam ilmu kedokteran gigi. Zat-zat lainnya hanya digunakan sebagai komponen dari sediaan multivitamin atau sebagai food supplement, juga untuk ternak dan pada terapi alternatif. Sebetulnya semua elemen spura, seperti vitamin, seharusnya terdapat cukup banyak dalam makanan sehari-hari yang susunannya bermutu baik, artinya yang memenuhi ketentuan **diet referensi** dari Dewan Nutrisi sesuatu negara. Tetapi dalam praktik sering terjadi bahwa RDA-nya tidak terpenuhi karena berbagai sebab. Oleh karena itu **suplesi mineral dan**

elemen spura bermanfaat bagi orang yang tidak mungkin atau tidak mampu mengikuti diet ideal tersebut. Misalnya **selenium** dan **seng** yang bersifat antioksidan berperan penting untuk memelihara sistem imun.

Defisiensi praktis tidak terjadi dan gejalanya juga tidak diketahui dengan jelas.

Di bawah ini akan dibahas elemen spura terpenting, yakni borium, iod, krom, kobal, mangan, molybden, selen, strontium dan tembaga.

Sediaan kombinasi vitamin dan mineral

Walaupun tidak adanya basis rasional bagi penggunaan dari kebanyakan kombinasi demikian dan tidak pernah dibuktikan secara gamblang, tetapi sering kali diberikan untuk memperbaiki kesehatan pada umumnya dan meningkatkan perasaan nyaman. Atau pun diberikan sebagai terapeutika tidak-spesifik dengan harapan/ tujuan untuk memperbaiki daya tahan tubuh (misalnya pada infeksi), pada keadaan keletihan, malaise umum, hilang nafsu makan (anoreksia), setelah pembedahan dan persalinan, depresi dan bagi lansia untuk menghambat proses penuaan. Tetapi sebaiknya bila timbul gangguan tersebut di atas penderita diperiksa secara saksama terhadap kemungkinan adanya gangguan yang lebih serius (anemia, diabetes, kanker) atau disebabkan oleh faktor-faktor psikosomatik.

Pada keadaan di mana jelas adanya kekurangan dari suatu vitamin dan/atau mineral, adalah lebih baik untuk memberikan sediaan **tunggal** dari vitamin/mineral ybs. Lagipula harus diwaspadai terhadap risiko efek samping dan/atau gejala toksik bila menggunakan sediaan kombinasi.

a. Bor: *borium, B*

Elemen spura ini banyak terdapat dalam kol, daun sla (*lettuce*), kacang polong, kedele dan alfalfa, juga dalam buah-buahan (apel, prune, kismis, kurma) dan kacang-kacangan (kacang tanah, hazelnut, badam). Telah diketahui adanya hubungan antara "kemiskinan" borium dalam tanah dan prevalensi **artrosis (osteoarthritis)**. Atas dasar ini,

elemen ini digunakan secara alternatif pada gangguan sendi tersebut dengan efek sangat baik. Begitu pula pada **osteoporosis** sesudah menopause, pada mana suplesi borium dengan jelas menurunkan ekskresi kalsium dan magnesium, sedangkan kadar estrogen darah dinaikkan. Sifat ini penting untuk menghambat lisutnya tulang.

Kebutuhan borium untuk manusia dan toksisitasnya pada jangka panjang belum dipastikan, maka dianjurkan untuk memperbesar asupan borium dengan memperbanyak jumlah borium dalam diet.

b. Iod: *iodium*

Elemen ini terdapat dalam makanan sebagai iodida anorganik yang mudah diserap. Kebutuhan sehari-hari adalah 150-300 mcg, yang diperoleh dari makanan, seperti ikan, kepiting, kerang dan lumut laut (*kelp*). Penelitian menunjukkan bahwa $\pm 10\%$ penduduk Eropa memperoleh kurang dari 100 mcg sehari. **Penyakit gondok** («*krop*») endemik pada umumnya akan timbul di daerah di mana asupan per harinya hanya 70 mcg, yang mengakibatkan dilahirkannya 1-5% bayi dengan **cretinism**. Penyakit ini dapat diberantas dengan mencampurkan **kaliu iodida** pada tepung (untuk roti) dan garam dapur (*iodisasi*). Penanggulangan gejala defisiensi elemen ini merupakan salah satu program prioritas WHO.

c. Kobal: *cobalt, Co*

Kobal terdapat sebagai logam pusat dari molekul **vitamin B₁₂**, juga merupakan komponen dari ± 5 metallo-enzim. Kebutuhan sehari-harinya diperkirakan hanya 3 mcg, yang diperoleh dalam bentuk *cyanokobalamin* dalam makanan. Manusia tidak mampu mensintesis vitamin B₁₂, maka pemberian kobal sebagai garam (CoCl₂) untuk mensuplesi vitamin B₁₂ tidak ada gunanya. Oleh karena itu penggunaan Co pada anemia tertentu kini sudah ditinggalkan.

d. Krom: *chromium, Cr*

Krom dibutuhkan untuk daya kerja insulin yang optimal dalam bentuk aktifnya **GTF (Glucose Tolerance Factor)**, suatu senyawa organik yang 20 kali lebih aktif daripada garam krom anorganik. Untuk

kehasiatan GTF, lihat Bab 47, Antidiabetika oral. Kebutuhan sehari-harinya 0,1-0,3 mg, yang diperoleh dari makanan dan minuman, terutama air jeruk (*grape fruit*), anggur (*wine*) dan ragi bir, lebih sedikit dari gula yang tidak dimurnikan, merica hitam, hati, keju dan *wheat germ*. Efek baik dari minuman anggur bagi penderita penyakit jantung sering kali dilaporkan terutama di Prancis. Semula efek baik ini diduga ada hubungannya dengan kadar krom tinggi, yaitu ± 100 mcg/gelas dari 250 ml. Tetapi kini diketahui bahwa kandungan **flavonoida** dengan daya antioksidannya, yang menimbulkan efek baik ini.

Kekurangan krom pada tikus mengakibatkan hambatan pertumbuhan dan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang mirip diabetes. Begitu pula lensa mata menjadi keruh (*cataract*) dan terjadinya arteriosklerosis distimulasi. Tidak diketahui apakah efek ini juga terjadi pada manusia.

e. Mangan(Mn) dan Molybden(Mo)

Mineral ini merupakan bagian dari beberapa enzim yang penting bagi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak (glikolise, sintesis muko-polisakarida, pembentukan tulang rawan). Mn hanya sedikit terdapat dalam tubuh, sebanyak 12-20 mg, antara lain dalam *mitokondria*(= «*pabrik*» *energi dalam sel*). Kebutuhan sehari diperkirakan 2-5 mg untuk Mn dan 1 mg untuk Mo, yang diperoleh dari makanan, antara lain banyak terdapat dalam teh dan kakao, sedikit dalam sayuran hijau, kacang-kacangan dan padi-padian *whole grain*. Terdapat indikasi mengenai **efek pelindung Mn terhadap kanker**. Gejala defisiensi atau efek toksik tidak diketahui.

f. Selenium:*selen, Selsun*

Selen adalah elemen dari kelompok sama dengan sulfur di Susunan Berkala (*Periodic System*) dan juga bervalensi dua. Oleh karena itu Se dapat menggantikan belerang dalam molekul asam amino-sulfur, seperti **sistein, glutathion** dan **metionin** menjadi *selenometionin* dan sebagainya. Khasiat utamanya adalah **efek antioksidannya** yang sangat kuat, ± 100 kali lebih aktif daripada

vitamin E. Sebagai ko-faktor dari sejumlah enzim, khususnya dari *glutathionperoksidase (GPx)*, selen menstimulasi perombakan radikal peroksida, yang selalu terdapat di dalam jaringan. Dengan demikian, selen **melindungi sel** dan **eritrosit** terhadap kerusakan oksidatif oleh H_2O_2 dan berperan penting pada hambatan proses menua.

- **Selen dan kanker.** Banyak zat karbohidrat bekerja karsinogen setelah diubah menjadi *epoksida*; selen dalam bentuk GPx mencegah perubahan itu. Selain itu, selen **menstimulasi sistem imun, menghambat pembelahan sel dan mendorong apoptosis dari sel-sel cacat.** Berdasarkan sifat tersebut selen **berkhasiat antikarsinogen kuat.** Ternyata bahwa pada beberapa daerah di AS yang tanahnya miskin selen ditemukan lebih banyak kasus *kanker buah dada dan kanker usus besar*. Sebaliknya, di Asia jenis kanker tersebut lebih jarang ditemukan dan keadaan ini mungkin ada hubungannya dengan susunan makanan orang Asia yang mengandung 2-4 kali lebih banyak selen. Ternyata pula bahwa semakin tinggi kadar selen darah dari orang sehat di daerah tertentu, semakin kecil insidensi kanker. Penelitian ekstensif mengenai efek preventifnya (bersama vitamin E) telah dilakukan terhadap kanker prostat, yang berlangsung sampai tahun 2013.

Selanjutnya, selen berperan **pada metabolisme vitamin E dan berkhasiat mengurangi toksisitas logam berat** dengan mengikatnya menjadi selenida, misalnya cadmium-, thallium- dan merkuro-selenida. Selen sering kali digunakan secara alternatif sebagai antioksidan kuat untuk memperkuat sistem imun pada prevensi dan penanganan kanker.

Defisiensi selen jarang terjadi. Pada binatang, kekurangan selen menimbulkan **penyakit "otot putih"** (*white muscle disease*) yang bercirikan kelelahan umum dan susut otot (*atrofi*). Pasien yang diberikan nutrisi parenteral total melalui infus menunjukkan sindroma tertentu (*Keshan syndrome*). Setelah penambahan 1 mg **natriumselenit** (= 0,3 mg Se) per kg makanan, gangguan ini dapat dihindarkan. Sejak tahun 1974, FDA di AS

mengizinkan food supplement ini.

Kebutuhan diperkirakan hanya 30 mcg Se/hari, yang terutama diperoleh dari padi-padian *whole grain*, ikan, kepiting, daging, hati, ginjal, ragi bir, ketimun, sampinyon, bawang putih, wijen, kacang-kacangan (*nuts*) dan asparagus.

Penggunaan. Selain dalam sediaan multivitamin, selen belum digunakan dalam obat-obat oral lainnya. Secara dermal, **selenulfida 2,5% (Selsun)** efektif sebagai shampoo **antiketombe (dandruff)** dan pada dermatosis tertentu dengan kulit bersisik mirip dedak (*pityriasis*). Selenulfida juga **berkhasiat antimitotik dan fungisid.**

Interaksi. Efek selen dirintangi oleh zat-zat antagonis, antara lain seng, Cu dan krom, yang menghambat penyerapannya dari usus.

Efek samping dari SeS berupa iritasi kulit kepala dan rambut berlemak, penggunaan yang terlalu lama dapat menimbulkan rontoknya rambut. SeS dapat diserap oleh kulit yang tidak utuh dengan mengakibatkan keracunan kronis berupa muntah-muntah, anoreksia, anemia, bau bawang putih dan degenerasi hati.

Dosis: sebagai suplemen 100-200 mcg sehari, sebaiknya sebagai senyawa organik (selenometionin), karena lebih baik penyerapannya daripada garam-garam anorganiknya (selenit, selenat).

g. Stronsium: Sr, *Sensodyne*

Elemen bervalensi dua ini dari kelompok barium dan kalsium khusus digunakan dalam pasta gigi 10% (**Sr-klorida: Sensodyne**) untuk melindungi gigi terhadap pengaruh termis (dingin dan panas) dan kimiawi (asam, gula), yang disertai nyeri. Stronsium berkhasiat mengurangi sensitivitas gigi terhadap rangsangan tersebut dengan membentuk lapisan pelindung keras di luar dentin yang sudah kehilangan emailnya karena erosi atau pengendapan kalsium (*plaque*). Dengan demikian rangsangan tersebut tidak lagi bisa mencapai sumsum gigi (*pulpa*) dalam mana terdapat saraf dan mengakibatkan nyeri. Mengenai efektivitasnya belum terdapat perbandingan faham di antara para ahli gigi.

h. Tembaga: *cuprum*, Cu

Cu merupakan ko-faktor bagi sejumlah enzim, antara lain *sitokrom-oksidadase* dan *beta-hidroksilase*, yang mengubah dopamin menjadi noradrenalin. Lagi pula enzim tersebut berperan pada sintesis darah (*hemoglobin*), *elastin* dan *myelin*. Juga terlibat pada mobilisasi Fe dari depotnya. Tubuh mengandung ± 100 mg Cu.

Kebutuhan seharusnya diperkirakan 2-3 mg, yang diperoleh dari sayur-mayur dan hati. Dalam kedokteran hewan, Cu digunakan sebagai *food supplement* untuk merangsang pertumbuhan, tetapi mekanisme kerjanya belum diketahui. Pada penyakit *anorexia nervosa*, di mana sering kali terdapat kadar Cu darah yang rendah, suplesi Cu memberikan hasil yang baik.

Resorpsi dari lambung dan usus untuk $\pm 30\%$, kemudian disalurkan ke hati dalam bentuk terikat pada *cerulo-plasmin*. Ekskresi terutama melalui empedu dan sebagian kecil langsung melalui dinding usus. Seng mengurangi penyerapan dan efek Cu; dalam **enzim superoxide-dismutase (SOD)**, kedua elemen diperlukan dalam perbandingan yang tepat.

Defisiensi jarang sekali terjadi dan dapat menyebabkan *demyelinisasi pada saraf*, *anemia*, dan *kelainan darah lain*, juga encefalopati dengan kelambatan psikomotor, kelambatan mental dan serangan epilepsi. Gangguan pada metabolisme tembaga dapat mengakibatkan **penyakit Wilson**, yang bercirikan penumpukan tembaga di berbagai organ dan menyebabkan *cirrhosis* dan degenerasi ganglia basal dari otak. Oleh karena itu, semua pasien muda dengan *cirrhosis* harus di-screen terhadap kondisi ini.

Overdosis dengan kadar Cu darah yang tinggi menimbulkan gangguan saluran cerna, mualaise, gangguan ginjal, hati dan ekstrapiramidal, juga anemia hemolitik. Zat-zat penawar untuk melawan overdosis adalah *penisilamin*, *Na-edetat (EDTA)* dan *sengsulfat*.

Dosis: sebagai elemen spura 8-20 mg sehari $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{aq}$.
1 g garam ini mengandung 255 mg Cu elemen.

MONOGRAFI

1. Kaliumklorida: *KCl*, *K durettes*, *Slow-K*

Kalium merupakan kation (positif) yang terpenting dalam cairan intraseluler dan sangat esensial untuk **mengatur keseimbangan asam-basa serta isotoni sel**. Selain itu K juga mengaktifasi banyak reaksi enzim dan proses fisiologi, seperti **transmisi impuls di saraf dan otot, kontraksi otot dan metabolisme karbohidrat**.

Elemen ini praktis terdapat dalam semua makanan, antara lain banyak dalam sayuran (bit, bayem, tomat, kentang), buah-buahan (avokad, jeruk, aprikot, pisang, ara, anggur/kismis, plum), kacang tanah, kedele, badam, biji labu manis (*pumpkin*) dan kopi. Plasma hanya mengandung 1% dari *kadar total dalam tubuh (K_t)*, sedangkan antara *kadar plasma (K_p)* dan K_t tidak terdapat korelasi baik. Oleh karena itu K_p rendah tidak berarti bahwa K_t juga telah berkurang dan adanya defisiensi kalium.

Selama terapi hipertensi dengan diuretika sering kali K_p menurun, tetapi biasanya K_t lebih kurang stabil. Karena itu suplesi kalium tidaklah berguna, kecuali bila diuretika diberikan dalam dosis tinggi sekali. Atau, bila pasien juga menelan digoksin, yang membuat jantung lebih peka terhadap kekurangan K. Suplesi K barulah perlu bila K_t telah turun dengan nyata, seperti pada gagal jantung (*dekompensasi*), *cirrhosis hati* dan diabetes dengan *keto-acidosis*. Risiko akan **hipokaliemia** lebih besar dengan meningkatnya dosis, usia pasien dan lamanya pengobatan. *Gejala hipokaliemia* berupa otot lemah, rasa sangat letih, gangguan konsentrasi dan ritme jantung.

Efek samping dari overdosis berupa gangguan saluran cerna, nyeri setempat pada injeksi dan radang vena (*phlebitis*). Gejala **hiperkaliemia** tersebut di atas juga dapat terjadi bila K digunakan bersamaan dengan diuretika penghemat-kalium. Juga sebagai efek samping dari beberapa obat, seperti kaptopril, indometasin, sitostatika dan digoksin (pada dosis tinggi).

Dosis: profilaksis 2 dd 0,6-1 g KCl (tablet retard) p.c., pada hipokaliëmia dimulai dengan 2 g sampai gejalanya hilang, kemudian 2 dd 1 g.

2. Natriumklorida: *garam dapur, NaCl*

Natrium merupakan kation utama dalam cairan ekstraseluler dan memegang peranan penting pada regulasi tekanan osmotiknya, juga pada pembentukan perbedaan potensial (listrik) yang perlu bagi kontraksi otot dan penerusan impuls di saraf.

Dalam diet sehari-hari, rata-rata terdapat 6-12 g NaCl yang diserap baik dari usus. Jumlah yang sama juga diekskresikan setiap hari, terutama lewat urin dan sedikit lewat keringat. Ginjal sehat mampu menyesuaikan ekskresi garam dengan pemasukannya.

Defisiensi bisa terjadi akibat kerja fisik yang terlampau berat dengan banyak berkeringat dan banyak minum air tanpa tambahan garam ekstra. Gejalanya berupa mual, muntah, sangat lelah, nyeri kepala, kejang otot betis, kemudian juga kejang otot lengan dan perut. Selama melakukan olah raga secara normal untuk beberapa jam tidak ada bahaya hiponatriëmia.

Efek samping pada overdosis berupa udem dan naiknya tekanan darah berhubungan bertambahnya volume plasma akibat pengikatan air oleh Na. Efek ini juga dapat terjadi karena retensi Na pada penggunaan *hormon steroida*, *NSAID's* seperti indometasin dan fenilbutazon, *vasodilator* dan *succus liquiritiae* (gula "drop").

Penggunaannya selain pada defisiensi Na, juga dalam bilasan 0,9% (**larutan garam fisiologis**) dan dalam infus dengan elektrolit lain. Sebagai tetes mata 5% NaCl digunakan pada udem kornea.

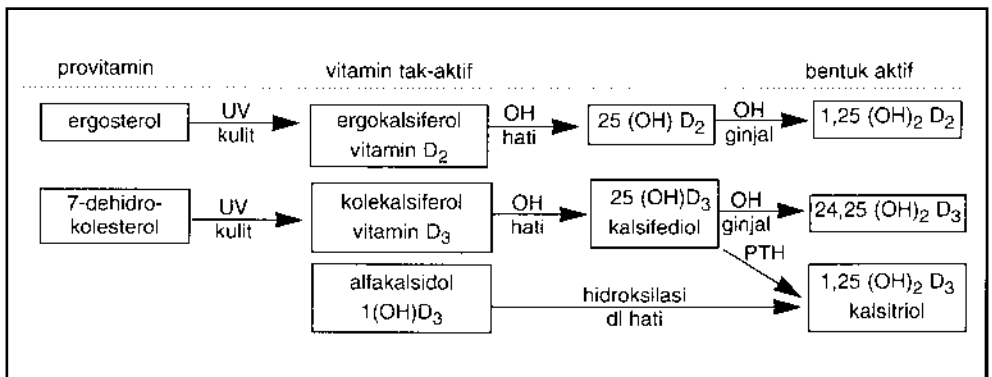
Dosis: untuk kompensasi kehilangan Na akibat kerja berat dan terlalu banyak minum air: 5-10 g NaCl, sebaiknya sebagai larutan 1 g per liter.

3. Kalsium: *calcium, Ca*

Kalsium terdapat sebanyak 99% dalam tulang kerangka dan sisanya dalam cairan antarsel dan plasma. Dalam bahan makanan terutama terdapat dalam susu dan telur, juga gandum dan sayur-mayur, antara lain bayam. Resorpsinya dari usus memerlukan adanya vitamin D dalam bentuk aktifnya, yaitu kalsitriol.

Fungsinya selain sebagai bahan bangun bagi kerangka, juga sebagai pemeran penting pada regulasi daya rangsang dan kontraksi otot serta penerusan impuls saraf. Lagi pula Ca mengatur permeabilitas membran sel bagi K dan Na dan mengaktifasi banyak reaksi enzim, seperti pembekuan darah.

Pengaturan kadar Ca dalam darah dan di jaringan tulang diregulasi oleh kerjasama erat antara tiga hormon, yakni *kalsitriol*, *parathormon* dan *kalsitonin*. **Kalsitriol** (*dihidroksiD₃*) meningkatkan Ca (dan P) darah dengan meningkatkan perombakannya ("*resorpsi*"), mobilisasi Ca dari tulang dan retensinya (dan P) di ginjal. **Parathormon (PTH)** juga



Gambar 53-3: Regulasi kadar kalsium darah oleh kalsitonin, PTH dan vitamin D₃

meningkatkan kadar Ca darah dengan menstimulasi sintesis kalsitriol. PTH ini disekresi oleh paratiroid bila kadar darah Ca terlampau rendah. Sebaliknya, **kalsitonin** menurunkan Ca darah; hormon peptida ini disekresi oleh *tiroid* bila kadar Ca terlampau tinggi. Sebagai antagonis dari PTH zat ini merintang mobilisasi Ca dari tulang dan mendorong ekskresinya (dan P) di ginjal dengan efek menurunnya kadar Ca (dan P) darah. Lihat skema dibawah.

Defisiensi kalsium menimbulkan antara lain melunaknya tulang (*osteomalacia*) serta mudah terangsangnya saraf dan otot, dengan akibat serangan kejang (*tetania*). Dalam kebanyakan kasus kekurangannya disebabkan oleh defisiensi vitamin D dan terhambatnya resorpsi Ca, atau karena penyakit hipoparatirosis dan insufisiensi ginjal.

Resorpsi dari usus berlangsung aktif dalam keadaan terikat pada **CBP** (*Calcium Binding Protein*), yang sintesisnya distimulasi oleh kalsitriol. Vitamin D adalah esensial bagi absorpsi yang baik! Dalam darah, unsur ini terikat pada protein untuk ±45%. *Ekskresi* tergantung pada banyak faktor dan terutama melalui tinja dan hanya sedikit lewat urin.

Kebutuhan. Dalam rangka prevensi osteoporosis *National Institute of Health AS* menganjurkan asupan kalsium (sebagai elemen) per harinya sesuai jumlah berikut, lihat tabel di bawah ini.

Penggunaannya pertama-tama pada defisiensi Ca tulang yang berkaitan dengan terganggunya resorpsi, juga setelah pembedahan tiroid dengan kerusakan pada paratiroid. Pada **osteoporosis** dan prevensinya bagi wanita setelah menopause, Ca diberikan bersamaan dengan suatu bisfosfonat, vitamin D dan estrogen. Lihat Bab 44, Estrogen. Profilaktik Ca juga digunakan oleh wanita selama kehamilan dan laktasi.

Efek samping pada penggunaan oral berupa iritasi lambung-usus dan sembelit. Hiperkalcemia jarang terjadi dan bercirikan endapan Ca di ginjal (batu) dan meningkatnya ambang rangsang saraf dan otot. Gejalanya berupa kelemahan otot, letargia, poliuria dan perasaan dahaga, akhirnya timbul koma.

Untuk prevensi osteoporosis dianjurkan menggunakan dosis lazim dari 600-1400 mg per hari. Dosis yang melebihi 1400 mg/hari akibat asupan makanan dengan kadar tinggi kalsium ditambah ekstra lagi dengan suplemen kalsium, berisiko terhadap gangguan jantung dan pembuluh.

Ref.

1. Karl Michaëlsson; BMJ. 2011;342:d2040 dan 2013;346:f228
2. Van Maanen; Calciumsuppletie moet niet worden overdreven; Ned Tijdschr Geneeskde 2013;157:C1629

Interaksi. Pemberian i.v. pada pasien yang menggunakan digoksin harus berhati-hati, karena toksisitas digoksin diperkuat. Resorpsi **tetrasiklin** dihambat akibat terbentuknya kompleks dengan Ca; **doksisiklin** dan **minosiklin** tidak terganggu resorpsinya.

Tabel 53-3: Kebutuhan kalsium bagi berbagai kelompok orang.

| | | | | |
|-----------|-------------|------------|--------------------|------------|
| bayi | 0-6 bulan | : 400 mg | dewasa 25-65 thn | : 1.000 mg |
| | 6-12 bulan | : 600 mg | > 65 thn | : 1.500 mg |
| anak-anak | 1-5 tahun | : 800 mg | wanita (menopause) | : 1.500 mg |
| | 6-10 tahun | : 1.000 mg | " + estrogen | : 1.000 mg |
| | 11-18 tahun | : 1.350 mg | selama hamil/lakt | : 1.200 mg |

Tabel 53-4: Garam-garam kalsium dengan kadarnya

| | | | |
|------------------|------------|--------------------------|---------------|
| Ca-glukonat.1 aq | : 90 mg/g | CaHPO ₄ .2 aq | : ca 233 mg/g |
| Ca-laktat.5 aq | : 130 mg/g | CaCl ₂ .2 aq | : ca 272 mg/g |
| Ca-sitrat.4 aq | : 210 mg/g | CaCO ₃ | : 400 mg/g |

Garam-garam kalsium. Berbagai garam kalsium sering kali digunakan dengan kadar kalsium per gram yang saling berbeda, lihat tabel 53-1.

Dosis: Pada defisiensi, oral 2-2,5 g Ca sehari dalam 3-4 dosis sewaktu makan. Pada osteoporosis dan prevensinya 1-1,4 g Ca malam hari, bersamaan dengan vitamin D₃ 800 unit. Pada hipocalcemia parah, i.m. atau i.v. (perlahan-lahan) Ca-glukonat 1-2 g (larutan 10%).

4. Magnesium: Mg

Magnesium banyak terdapat dalam ke-*dele*, padi-padian *whole grain*, *cereals*, kacang-kacangan (nuts, amandel), buah (ara, abrikos) dan sayuran hijau (molekul *klorofil* mengandung atom Mg), serta sedikit dalam susu, ikan dan daging. Tubuh manusia mengandung ± 25 g Mg, 50-60% daripadanya dalam kerangka, sedangkan sisanya terdapat dalam cairan intraseluler, juga sebagai ko-faktor enzim yang menghasilkan energi (pengoperan fosfat).

Fungsinya. Mg memegang peranan penting pada **relaksasi otot**, mungkin juga **untuk myocard** (seperti K); pada otot jantung orang yang meninggal akibat infark ditemukan kadar Mg (dan K) yang rendah. Oleh karena itu Mg digunakan sebagai **prevensi dan terapi untuk infark jantung**. Di samping itu Mg berperan penting pada metabolisme kalsium dan juga diperlukan untuk sintesis protein dalam tulang. Penting pula bagi absorpsi kalsium, kalium dan natrium. Berdasarkan sifat ini, dianjurkan sebagai obat tambahan pada **osteoporosis**. Akhirnya Mg **menstimulasi sistem-imun**. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa di daerah yang kaya magnesium lebih jarang terdapat kanker, antara lain kanker lambung.

Kebutuhan seharusnya diperkirakan 450-500 mg (WHO), yang diperoleh dari makanan, lihat di atas.

Kekurangan dapat mengakibatkan jari-jari tangan dingin, kejang betis dan *restless legs*, juga yang lebih serius **tekanan darah meningkat**, **kejang pembuluh koroner** dan **aritmia jantung** yang berbahaya. Maka dianjurkan suplesinya bagi orang yang telah menderita infark. Pada hewan, dijumpai

efek teratogen dan *berkurangnya pembentukan antibodies* serta menurunnya *daya tangkis umum*.

Dosis: sebagai tambahan pada osteoporosis 1-3 dd 250 mg Mg(OH)₂ selama 2 tahun. Juga dapat digunakan sebagai **magnesiumsitrat** atau **askorbat**.

5. Besi: Ferrum, Fe

Senyawa besi khusus digunakan pada keadaan **anemia ferriptive**, yaitu anemia akibat kekurangan Fe.

- **Ferofumarat** (*Ferumat*, **Superton*, **Hemobion*).
- **Obimin-AF** dianggap sebagai pilihan utama untuk terapi oral berhubung dengan efek sampingnya yang ringan. *Dosis:* 2-3 dd 200 mg (= 65 mg Fe) p.c.
- **Feroglukonat**(**Vitaton multi*, **Sangobion*) juga bersifat kurang merangsang dan sering kali digunakan dalam tonika dikombinasi dengan vitamin B-kompleks. *Dosis:* 3 dd 48 mg Fe.
- **Ferosulfat** (*Ferro-Gradumet*, **Iberet*) bersifat sangat merangsang, karena bereaksi asam dan lebih sering menimbulkan mual dan muntah. Tablet slow-release mengurangi kendala ini. *Dosis:* oral 2 dd 525 mg (=105 mg Fe) p.c. Lihat juga Bab 39, Hemopoietika.

6. Seng: zincum, Zn

Kadar seng dalam tubuh cukup tinggi (1,5-2 g) dibandingkan elemen spura lainnya. Sebagian besar terdapat dalam tulang, juga agak banyak di prostat. Zn merupakan ko-faktor bagi banyak enzim yang perlu bagi antara lain sintesis dan perombakan protein, karbohidrat dan lemak.

Kebutuhan seharusnya adalah 10-15 mg, sedangkan pada defisiensi sampai 50 mg sehari, yang diperoleh dari daging, ikan, kerang, kepiting, susu, produk *whole grain*, ragi dan kacang-kacangan (*beans*). Resorpsinya dari usus diperbesar oleh vitamin C dan asam-asam amino, serta dikurangi oleh kalsium, fosfor, Fe dan Cu. Lagi pula seng mendesak Cu dari enzimnya dan juga meniadakan efek pelindung Se terhadap kanker. Oleh karena itu pasien kanker sebaiknya jangan diberikan suplesi Zn.

Fungsinya sebagai ko-faktor dari minimal 100 enzim yang terlibat dalam berbagai proses metabolisme, juga esensial bagi sintesis RNA dan DNA. Diperkirakan bahwa seng juga **memegang peranan pada gejala buta malam** sebagai ko-faktor dari alkoholdehidrogenase yang mengubah **retinol** menjadi **retinal**, yang perlu bagi sintesis *rodopsin*. Beberapa studi menunjukkan bahwa **seng dapat memperbaiki fungsi sel-sel otak**, antara lain lemah ingatan (sering lupa) pada lansia. Akhirnya seng berkhasiat **menstimulasi penyembuhan** borok bila terdapat kekurangan dan lokal memiliki efek mengerutkan selaput lendir (adstringens), **antikeringat**, dan **antiseptik lemah**. Lihat juga Bab 15, Antiseptika.

Defisiensi jarang terjadi. Namun pernah ada laporan dari Timur Tengah mengenai ciri-ciri defisiensi, seperti terhambatnya pertumbuhan dan infantilisme, berkurangnya daya rasa dan penciuman, juga kelainan kulit dan sukar sembuh luka. Pada separuh kasus *ulcus cruris* (borok di tungkai akibat sirkulasi buruk) terdapat kadar Zn yang rendah dalam darah. *Penggunaan* terbanyak adalah dalam dermatologi, khususnya **ZnO** dalam bedak tabur dan salep, sebagai adstringens dan antiseptikum lemah. **Sengulfat** digunakan sebagai tetes mata 2,5-5 mg/ml pada radang selaput mata dan per oral pada borok yang berkaitan dengan defisiensi Zn, lihat juga Bab 15. Desinfektansia. Garam seng organik (**sitrat**, **glukonat** dan **pikolinat**) digunakan sebagai **antioksidan** pada terapi alternatif, juga sebagai obat tambahan pada *gangguan prostat membesar (BPH)* berdasarkan sifat seng yang dapat **menghambat pembentukan dihidrotestosteron**. Lihat Bab 31, Antiadrenergika, alfa-blockers. **Zn-glukonat** sebagai tablet hisap ternyata bermanfaat pada infeksi influenza untuk mempercepat penyembuhan dengan sekitar 40%. *Resorpsi* dari usus rendah, antara 10 dan 40%, tergantung pada kebutuhan. Seng ditimbun bersama *insulin* dalam sel-sel-beta Langerhans di pankreas.

Efek samping terutama terjadi pada overdosis (oral) dan berupa gangguan saluran cerna, borok lambung, stomatitis dan

letargia. Pada penggunaan dalam dosis tinggi (100-300 mg sehari) selama 5-6 minggu, terjadi efek negatif terhadap sistem imun, penurunan HDL-kolesterol dan defisiensi Cu. Suatu studi dengan asupan Zn 50 mg selama 6-10 minggu menurunkan aktivitas enzim *superoxide-dismutase*. SOD ini berfungsi sebagai 'penangkap radikal' dan mengandung Cu, yang ketersediaannya dikurangi oleh Zn.

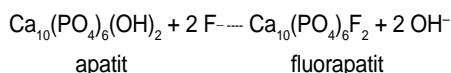
Dosis: pada *defisiensi* 3 dd 200 mg ZnSO₄ (= 45 mg Zn), sebagai antioksidan 20-50 mg Zn elemen. Pada *influenza* sedini mungkin 5-6 dd 1 tablet hisap dengan ± 92,5 mg Zn-glukonat (= 13,3 mg Zn).

7. Fluor: *Vinafluor*

Fluor khusus terdapat dalam tulang gigi (**dentin**) dan **email**, juga dalam kerangka. Sayur-mayur mengandung sedikit fluor, sedangkan kadar yang tinggi terdapat dalam daun teh.

Resorpsi dari usus baik dan cepat; garam-garam Ca, Fe, Al dan Mg membentuk kompleks dengan fluorida yang mengakibatkan hambatan penyerapannya, maka tidak boleh dimakan bersamaan waktu. Fluor terutama ditimbun sebagai **apatit** dalam dentin dan email, juga dalam tiroid dan ginjal. Ekskresi berlangsung lewat urin dan dapat juga melalui keringat sewaktu transpirasi berlebihan.

Penggunaan paling banyak untuk **prevensi gigi berlubang (caries)**. Fluor diserap oleh plak gigi, menghambat dekalsifikasi dan pelarutan email, lagi pula menstimulasi remineralisasi sehingga kerusakan bisa direparasi. Fluor juga menghambat pembentukan asam oleh kuman mulut, sehingga pelepasan asam kurang kuat. Sifat ini berdasarkan *reaksinya dengan apatit*, lihat skema reaksi di bawah. **Fluorapatit** yang terbentuk bersifat lebih padat dan tahan asam, juga menutupi pori-pori kecil, sehingga email lebih sukar larut dalam asam, yang setiap kali terbentuk sesudah makan gula atau karbohidrat.



* *Dental caries* terutama timbul di daerah yang kadar fluorida dalam air minum lebih rendah dari 1 ppm. Oleh karena itu di banyak negara telah diselenggarakan program pencegahan caries dengan fluorida (oral dan lokal) pada anak-anak sampai usia 12 tahun dengan sukses besar. Dewasa ini fluorida merupakan komponen standar kebanyakan **pasta gigi**. Fluorida dalam bentuk senyawa organik **aminfluorida (Elmex)** diperkirakan lebih baik absorpsinya oleh email daripada natriumfluorida (NaF). *Kebutuhan* sehari bagi orang di atas 6 tahun adalah ± 1 mg F (= 2,24 mg NaF).

Pada osteoporosis dahulu fluorida digunakan dengan efektif dalam dosis tinggi bersama Ca, vitamin D dan estrogen untuk meningkatkan kepadatan tulang. Fluor memstimulasi *osteoblast* untuk membentuk jaringan tulang baru. Namun tulang baru itu ternyata memiliki struktur abnormal dan kurang baik mineralisasinya. Karena relatif kurang kuat, regas dan mudah patah, maka sudah banyak diganti dengan **senyawa bisfosfonat** (*alendronat, etidronat dan sebaagai-*

nya), yang berkhasiat menghambat pelarutan tulang oleh *osteoclast*. Lihat juga *Bab 44. Estrogen*.

Efek samping akibat dosis oral tinggi yang digunakan pada osteoporosis dapat menimbulkan gangguan saluran cerna dan keluhan rematik (sakit kaki dan pergelangan). Juga bisa terjadi hipokalsiemia, karena Ca "ditangkap" dan diinaktifkan oleh fluor. Dosis profilaktis pada penggunaan lama juga dapat menyebabkan **fluorosis** pada $\pm 10\%$ pemakai, yaitu berupa bintik-bintik gelap pada email gigi ("*mottled teeth*") atau garis-garis putih ("*gigi zebra*"). Penggunaan lokal dapat menimbulkan antara lain reaksi alergi, sekresi ludah berlebihan dan udem lidah.

Dosis: pencegahan caries, oral anak-anak 6-12 bulan: 1 dd 0,25 mg F (= 1 tablet NaF 0,56 mg), 1-2 tahun: 1-2 tb, 2-3 tahun: 2-3 tb, 4-6 tahun: 3-4 tb dan di atas 6 tahun: 4 tb. Tablet dapat ditelan sekaligus, tetapi sebaiknya dihisap atau dikunyah dalam beberapa dosis sehari sebelum makan. Tablet *Vinafluor* mengandung NaF 2,27% = fluor 1 mg. Lokal sebagai gel/larutan 20 mg/ml sekali seminggu dan diulang 3 kali.

Tabel 53-5: Kadar vitamin dalam beberapa jenis makanan.

| Vitamin A Unit/100g | Tiamin (Vit.B1) mg/100g | Riboflavin (Vit.B2) mg/100g | Niasin mg/100g | Vitamin C mg/100g |
|--|--|--|---|--|
| Mentega 3.500 Wortel 6.000 Hati 70.000 Ubi rambat 3.000 Labu merah 7.000 Bayam 25.000 | Kuning telur 0,320 Gandum 0,585 Daging babi 1,0 Daging sapi 0,120 Hati 0,400 Beras merah 0,37 | Daging sapi 0,20 Keju 0,55 Ayam 0,30 Telur 0,40 Hati 0,260 Susu 0,18 Kacang tanah 0,45 Daging babi 0,24 | Asparagus 1,2 Kacang kedele 4,0 Daging sapi 5,4 Ayam 8,5 Hati 17, Daging babi 7,0 Ikan salmon 6,2 Gandum 4,3 | Asparagus 45 Kol 65 Mentega 70 Air jeruk 50 Ikan 20 Kentang 10 Hati 25 |

| Asam Pantotenat (Vit. B5) mg/100 g | Pridoksin (Vit. B6) mg/100g | Asam Folat mg/100 g |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Daging 0,8 Telur 1,4 Susu 0,3 Buah-buahan 0,2 Sayuran 0,5 | 0,1 0,02 0,13 0,05 0,15 | 0,15 0,90 0,005 0,05 0,08 |

Pada osteoporosis 2 dd 76 mg mono-fluorofosfat p.c., dalam kombinasi dengan bisfosfonat atau estrogen.

Saran baru. Di negeri Belanda sejak Oktober 1998 nasihat mengenai fluorida di atas telah diganti berdasarkan data baru. Anak-anak tidak perlu lagi minum tablet fluorida bila giginya disikat dengan pasta gigi anak-anak, yang mengandung kadar fluor yang diperbesar: 500-700 ppm (semula 250 ppm). Anak-anak 1-2 tahun: 1 dd sikat gigi dengan pasta anak, 2-4 tahun: 2 dd sikat gigi dengan pasta anak, di atas 5 tahun: 2 dd sikat gigi dengan pasta dewasa (kadar fluorida 2-3.000 ppm). Untuk absorpsi fluorida yang optimal sikat gigi perlu minimal selama 2 menit!

DAFTAR PUSTAKA

- 11b. Vermeulen EGJ et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis. *Lancet* 2000; 355:517-22
- 12c. Kloosterman J et al. Foliumzuurverrijking: zowel preventie als bevordering van kanker. *NTvG* 2006;150:1443-8.
- 12d. Verhoef P. en Katan MB. Onzekere effecten van foliumzuur op andere aandoeningen dan neuraalbuisdefecten. *NTvG* 2006;150:1439-42.

DASAR-DASAR DIET SEHAT

Makanan dan kesehatan

Banyak orang tidak mengerti bahwa makanan dapat merupakan faktor risiko untuk mendapatkan penyakit-penyakit kronis parah. Berbagai penelitian epidemiologi telah dilakukan untuk meneliti hubungan antara timbulnya penyakit diabetes tipe-2, infark jantung, stroke dan kanker dengan 4 faktor pola hidup, yaitu merokok, berat badan, olah raga secara teratur dan pola makanan. Misalnya konsumsi daging merah berkaitan dengan peningkatan risiko kematian akibat berbagai sebab dan juga peningkatan risiko penyakit jantung dan pembuluh serta kanker. Penggantian daging merah dengan sumber-sumber protein lain seperti ikan, ayam dan kacang-kacangan, berkaitan dengan risiko kematian yang menurun. Hal ini disebabkan daging merah mengandung lemak jenuh sebagai faktor merusak, sedangkan protein nabati mengandung a.l. antioksidansia yang baik bagi kesehatan.

Diet yang **sehat** adalah diet yang dapat mencukupi kebutuhan akan semua zat gizi yang diperlukan tubuh, karena berperan penting dalam mencegah berbagai penyakit. Dewasa ini sudah terbukti bahwa insidensi yang semakin meningkat dari banyak **penyakit "kesejahteraan"** berhubungan dengan diet yang tidak sempurna. Misalnya, makanan yang mengandung **terlampau banyak lemak hewan** diperkirakan turut bertanggungjawab atas terjadinya *kegemukan, penyakit kardiovaskuler, diabetes tipe-II* dan berbagai jenis *kanker (usus besar, payudara, prostat)*. Sebaliknya, makan **ikan berlemak** secara teratur melindungi tubuh terhadap PJP, seperti dibuktikan oleh orang-orang Eskimo dan Jepang. Orang Korea dan Cina yang makanannya kerap kali mengandung

tahu ternyata jauh lebih jarang dihindangi kanker payudara dan prostat dibandingkan penduduk negara Barat. **Kekurangan vitamin A** dalam pangan dihubungkan dengan *kanker paru*, sedangkan diet yang **miskin serat nabati** berkaitan dengan *obstipasi kronis* dan *kanker kolon*. Orang Afrika yang makanan sehari-harinya mengandung **banyak sayur-mayur** jarang sekali menderita kanker usus besar.

Semua contoh ini menunjukkan adanya hubungan kausal antara makanan dan kesehatan. Pola diet dengan kecenderungan mengonsumsi makanan "prefab"/siap saji tanpa serat, berlemak dan manis, membuka peluang untuk segala jenis penyakit.

Diet yang kaya akan "wholegrains", buah-buahan, sayur-mayur, kacang-kacangan dan rendah akan "refined grains", daging merah dan minuman manis/bergula telah terbukti dapat menurunkan risiko diabetes tipe-2 dan memperbaiki pengendalian glikemik dan kadar lipida darah dari pasien diabetes.

Ref. Lancet, Volume 383, Issue 9933, Pages 1999 - 2007, 7 June 2014

Bahan-bahan penting bagi tubuh

Kebutuhan gizi manusia dapat dibagi dalam lima kelompok besar, yaitu:

1. **hidratarang** sebagai bahan bakar dan sumber energi. Dalam keadaan tertentu, lemak (dan protein) juga dapat dipergunakan sebagai bahan-bakar;
2. **lemak** sebagai sumber bahan bangun jaringan lemak (antara lain membran sel), khususnya *asam lemak esensial tak jenuh* dan juga berfungsi sebagai sumber energi;
3. **protein** sangat penting bagi asam amino dari sel dan berfungsi sebagai sumber bahan bangun jaringan otot/organ dan

sel. Protein mengandung elemen nitrogen (N) dan belerang (S), yang tidak terdapat dalam hidratarang dan lemak. Protein hanya digunakan sebagai sumber-energi oleh tubuh bila tidak terdapat cukup hidratarang dan lemak dalam pangan;

4. **vitamin dan mineral** terdapat di semua bahan makanan dalam jumlah kecil;
5. **serat gizi** yang khusus diperoleh dari sayuran dan buah-buahan.

Pada lansia, semua proses tubuh berjalan lebih lambat dan kurang sempurna, antara lain proses pencernaan dan resorpsi zat gizi (vitamin dan mineral) dari makanan, terutama bila susunan diet sehari-hari kurang sempurna.

Nilai energi (kalori)

Di dalam tubuh, energi yang diperoleh dari pembakaran bahan makanan, sebagian dirubah langsung menjadi *energi mekanis* (proses metabolisme, kerja otot) dan *energi kimiawi*, seperti sintesis protein serta penimbunan glikogen dan lemak. Sebagian energi ditimbun sebagai zat-zat yang sangat kaya energi, seperti **adenosintrifosfat (ATP)** dan sekitar **sepertiga** dibebaskan sebagai kalor. Sebagai **kesatuan energi**, sejak dahulu digunakan satuan termodinamik *kalori (cal)*, yang pada tahun 1978 secara resmi diganti sebagai *Joule (J)*. Tetapi banyak negara masih menggunakan satuan kalori. **1 kcal = 4,184 kJ**.

| |
|----------------------------------|
| 1 g protein = 4,18 kcal(=17 kJ); |
| 1 g gula = 4,18 kcal |
| 1 g lemak = 9 kcal (= 38 kJ) |
| 1 g serat < 0,1 kcal |
| 1 g alkohol = 7 kca |

Tabel 54-1: Nilai kalori dari beberapa unsur makanan

Anjuran untuk diet sehat

Diet yang optimal sukar ditentukan, karena tergantung secara individual dari gaya hidup, pekerjaan dan kebutuhan. Orang dengan pekerjaan fisik berat membutuhkan lebih banyak kalori daripada mereka yang bekerja

administratif atau di rumah tangga. Dengan tabel 54-2 di bawah ini dapat dihitung *nilai energi individual*, yaitu jumlah kalori yang dibutuhkan sehari berdasarkan usia, jenis kelamin dan aktivitas fisik. Dengan demikian diperoleh jumlah kalori total (**100%Energi, En%**) yang sebaiknya dibagi atas pangan yang seimbang mengenai kandungan kalori zat-zat gizinya.

Anjuran utama untuk diet yang menjamin kesehatan adalah sebagai berikut:

1. **Makanlah secara bervariasi** agar tubuh memperoleh semua bahan gizi yang diperlukan sambil membatasi pemasukan zat-zat yang merugikan. Diet ini khususnya penting bagi asupan vitamin dan mineral spura, *lihat dibawah nr 7*.
2. **Mencukupi asupan protein** sampai 10-15 En% (= persentase dari jumlah energi total yang dibutuhkan sehari). Dianjurkan $\pm 0,75$ g/kg berat badan sehari, olahragawan sampai 2 g/kg. Untuk memelihara *balans nitrogen (BN)* diperlukan hanya 40-50 g sehari. Perlu diketahui pula bahwa daging ayam/sapi dan ikan hanya mengandung 16 – 30 % protein.
3. **Makanlah minimal 2x seminggu ikan berlemak** (makril, tongkol, kembung, sardencis, salem)dengan kandungan asam lemak omega-3 yang dapat memperkecil risiko PJP.
4. **Membatasi asupan lemak (total)** sampai 25-30 En% dengan maksimal 1/3 asam lemak jenuh (hewan), $\pm 1/3$ asam lemak *cis-tak-jenuh-mono* dan $\pm 1/3$ *cis-tak-jenuh-ganda (polyunsaturated fatty acids: PUFA)*. Asam lemak tak jenuh ini hendaknya mengandung sesedikit mungkin *bentuk-trans*, yang seperti asam lemak jenuh, dapat meningkatkan kadar kolesterol darah.
5. **Asupan hidratarang: 55-65 En%**. Sebaiknya dalam bentuk *polisakarida* (nasi, roti, kentang, singkong, tales, ubi, buncis dan sayuran). Sebaliknya, perlu membatasi asupan **gula murni (putih/Jawa)** dan produk-produk yang mengandungnya (limun, sirop, kola, kue, *cake*, permen, dan sebagainya), karena dapat berpengaruh buruk terhadap regulasi metabolisme glu-

- kosa dengan berakibat *overweight* (kelebihan berat badan).
6. **Pembatasan pemasukan kolesterol** sampai 3-4 telur seminggu, terutama kuning telur yang mengandung banyak kolesterol. Pembatasan ini belum mendapat kesepakatan. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kadar kolesterol dalam makanan hanya sedikit memengaruhi kolesterol darah, karena jumlah terbanyak disintesis oleh tubuh sendiri.
 7. **Makanlah sayuran dan buah-buahan** secukupnya, yakni ± 200 g sayuran sehari, sebaiknya dalam keadaan segar (sebagai lalap) dan 1-3 butir buah. Jumlah ini menjamin pemasukan 30-35 g **serat-serat nabati**. Serat ini di samping membantu memberikan perasaan kenyang, juga memengaruhi penyerapan zat-zat gizi secara teratur, khususnya glukosa dan lemak, serta memperlancar buang air besar. Sumber serat lainnya adalah beras merah/tumbuk dan produk/roti *whole grain*. Selain itu, sayuran dan buah-buahan mengandung **flavonoida**, yang berkat sifat *antioksidannya* melindungi tubuh terhadap penyakit jantung dan kanker. Diketahui bahwa orang-orang vegetarian umumnya mencapai usia lebih panjang daripada orang yang "makan biasa".
 8. **Makanlah vitamin dan mineral** secukupnya, yang antara lain dapat dicapai melalui variasi susunan makanan sehari-hari.
 9. **Pembatasan pemasukan garam** sampai 3-6 g sehari, berhubung pengaruhnya atas peningkatan tekanan darah.
 10. **Minum air** (termasuk kopi, teh, limun dan lain-lain) sekurang-kurangnya 2 liter sehari untuk memelihara keseimbangan cairan tubuh.

Catatan: Dengan *whole grain* dimaksudkan cereal grain yang mengandung a.l. endosperm dan serat, dibandingkan dengan *refined grain* yang hanya mengandung endosperm tanpa serat.

Contoh *whole grain* adalah a.l.: gandum, oat, jagung, beras merah, roti *whole wheat* dan popcorn.

Non-whole grain atau refined grain adalah a.l. beras, terigu dan white bread.

Unsur-unsur gizi tersebut di atas akan dibahas lebih mendalam di bawah ini dengan penjelasan lebih jauh mengenai latar belakang dan alasan untuk berdiet sehat. Berturut-turut akan dibicarakan **hidratarang, protein, lemak dan serat gizi**, sedangkan **vitamin dan mineral** sudah dibahas di Bab 53

A. HIDRATARANG

Hidratarang merupakan bahan bakar utama bagi tubuh, yang di dalam pangan terdapat sebagai **monosakarida, disakarida dan polisakarida**. Minimal 50-100 g karbohidrat diperlukan agar eritrosit berfungsi baik. Bila tidak tersedia, kebutuhan ini dipenuhi dengan jalan mengubah protein otot menjadi glukosa (*gluconeogenesis*). Semua jaringan dapat membakar asam lemak dan senyawa keton untuk mensuplai energi.

Sumber hidratarang utama adalah beberapa jenis gandum, seperti beras, wheat, rye dan quinoa (pelafalan kinowa), juga kentang, ubi, ketela, kacang-kacangan (kedelai, kacang putih/merah), jagung dan tales.

* Quinoa berasal dari pergunungan Andes di Amerika Selatan yang beriklim dingin dan kering. Tanaman ini sudah dibudidayakan selama ± 5000 tahun oleh bangsa Indian (Inca). Kini bahan makanan ini mulai digunakan kembali, antara lain untuk makanan bayi, karena kaya akan arginin dan histidin, yaitu dua asam amino semi-esensial, yang belum dapat dibuat sendiri oleh bayi (lihat di bawah B. Protein). Lagi pula tidak mengandung gluten, yang penting bagi penderita sejenis intoleransi makanan, yang disebut *coeliakie*.

Penggolongan

Tergantung pada ada-tidaknya satu, dua atau lebih molekul gula tunggal, hidratarang dapat dibagi dalam mono-, di- dan polisakarida.

Monosakarida: *glukosa, fruktosa dan galaktosa* terutama terdapat dalam buah-buahan. Zat-

Tabel 54-2: Kandungan zat gizi utama dari sejumlah makanan (per 100 g) dan kadar kalornya

| daging/ikan per 100 g | kcal | protein | lemak | kolesterol | h.arang |
|------------------------|------|---------|-------|------------|---------|
| sapi, agak berlemak | 244 | 32 g | 13 g | 60 mg | 0 |
| babi, agak berlemak | 255 | 30 | 15 | 60 | 0 |
| domba, mentah | 293 | 17 | 25 | 80 | 0 |
| anak domba, mentah | 211 | 19 | 15 | 80 | 0 |
| anak sapi, mentah | 134 | 20 | 6 | 100 | 0 |
| ayam tanpa kulit | 106 | 22 | 2 | 20 | 0 |
| itik, mentah | 341 | 20 | 29 | 80 | 0 |
| hati sapi, direbus | 133 | 20 | 5 | 300 | 2 |
| hati ayam, mentah | 124 | 22 | 4 | 500 | 0 |
| corned beef | 289 | 16 | 25 | 60 | 0 |
| hamburger, matang | 337 | 17 | 25 | 72 | 11 |
| ikan makril, dikukus | 309 | 21 | 25 | 70 | 0 |
| sardencis, kaleng | 303 | 24 | 23 | 70 | 0 |
| salem, kaleng | 170 | 20 | 10 | 90 | 0 |
| udang, tanpa kulit | 90 | 18 | 2 | 250 | 0 |
| kepiting | 82 | 16 | 2 | 150 | 0 |
| kerang | 57 | 10 | 1 | 100 | 2 |
| telur ayam, direbus | 149 | 13 | 11 | 390 | 0 |
| kuning telur | 361 | 16 | 33 | 1300 | 0 |
| putih telur | 44 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| susu sapi, 50% lemak | 47 | 3,4 | 1,5 | 5 | 5 |
| susu kambing | 68 | 3,5 | 4,0 | - | 4,5 |
| susu ibu | 68 | 1,0 | 4,0 | 25 | 7,0 |
| yoghurt | 61 | 3,3 | 3,5 | 10 | 4,0 |
| kedele, direbus | 171 | 15 | 8 | 0 | 10 |
| tahu, mentah | 76 | 8 | 4 | 0 | 2 |
| tempe, mentah | 179 | 17 | 7 | 0 | 12 |
| susu kedele | 38 | 3,0 | 2,0 | 8 | 3,0 |
| miso | 206 | 13 | 6 | 0 | 25 |
| roti putih | 234 | 8 | 2 | 0 | 46 |
| roti whole grain | 206 | 7 | 2 | 0 | 40 |
| singkong rebus | 136 | 1 | 0 | 0 | 33 |
| kentang, direbus /nasi | 68 | 2 | 0 | 0 | 15 |
| kentang goreng | 233 | 3 | 13 | 0 | 26 |
| French fries | 321 | 4 | 17 | 10 | 38 |

zat ini berkhasiat osmotik (menarik air), maka terlampaui banyak monosakarida dalam pangan dapat menimbulkan diare. Glukosa (dekstrosa, gula anggur) dan fruktosa (levulose, gula buah) terdapat dalam madu dengan daya manisnya masing-masing 0,5 dan 1,5 kali dari gula putih. Monosakarida banyak digunakan sebagai zat pengganti gula. Lihat selanjutnya Bab 47 C, Zat-zat

pemanis. Galaktosa merupakan komponen dari laktosa dan dari banyak polisakarida.

Disakarida: *sukrosa* (*sakarosa*, gula putih) terdiri dari 1 mol glukosa + 1 mol fruktosa. Laktosa (gula susu) = 1 mol glukosa + 1 mol galaktosa, sedangkan maltosa (gula malt) = 2 mol glukosa. Dalam usus zat-zat ini dihidrolisis oleh enzim menjadi monosa-

karida, misalnya laktosa oleh laktase. Kekurangan enzim dapat menimbulkan diare fermentasi.

Polisakarida: *pati* (*amylum*, yang terdiri dari rantai molekul glukosa) dan *glikogen*, merupakan timbunan hewani dari glukosa. Begitu pula serat nabati yang tidak dapat dicernakan oleh enzim usus: *selulosa*, *hemiselulosa*, *lignin*, *pektin* dan *gomi* (lihat di bawah Serat-serat).

* *Pati* merupakan komponen utama dari produk-produk gandum, kentang, tales, ubi, sagu, singkong, roti, bakmi, bihin dan makaroni. Dalam saluran cerna pati diuraikan oleh *maltase* menjadi glukosa, lewat *dekstrin* dan *maltosa*, sebagai berikut.

pati → dekstrin → maltosa → glukosa

* *Glikogen* terdapat terutama dalam hati dan otot; fungsinya adalah sebagai sumber cadangan glukosa.

* *Serat nabati*: katul/dedek, bran, zemelen. Secara kimiawi merupakan kompleks polisakarida dengan unit-unit glukosa, galaktosa dan monosakarida lain, yaitu *selulosa*, *hemiselulosa*, *lignin* dan *pektin*. Zat ini terdapat khusus di dalam dinding sel dari padi-padian, sayuran, buncis (*beans*) dan buah-buahan (terutama *pektin*). **Hemiselulosa** dan **pektin** (= rantai *asam galakturon*) tahan terhadap enzim pencernaan, maka tidak dapat diuraikan. Namun, sebagian dirombak oleh kuman kolon dengan menghasilkan gas dan asam lemak. **Lignin** sama sekali tidak diuraikan. Serat yang berasal dari padi, misalnya katul, mengandung banyak hemiselulosa dan dianggap terbaik karena kadar **asam fitat**nya tinggi, lihat di bawah.

* **Lignin** adalah polimer dari *fenilpropan* yang terdapat dalam semua tumbuhan. Lignin merupakan komponen utama dari dinding sel, bersama selulosa dan hemiselulosa. *Strukturnya* terdiri dari rantai (hemi)selulosa, yang merupakan bunga karang dan dapat menyerap serta mengikat molekul air, sehingga sangat mengembang. Oleh karena itu isi usus diperbesar, peristaltik distimulasi dan pengeluaran tinja diperlancar.

Khasiat serat

Berdasarkan sifat-sifatnya serat memiliki banyak khasiat, yaitu *daya laksan*, *anti lipemik*, *menghindarkan kanker kolon* dan *PJP*.

- a. **Efek pencahar** digunakan untuk menangani dan mencegah obstipasi serta beberapa gangguan usus lain yang bertalian dengan kelambatan defekasi. Misalnya pada *diverticulosis*, di mana terjadi benjolan di kolon dan disebabkan oleh meningkatnya tekanan tinja atas dinding usus. Gangguan ini sering terdapat di negara-negara Barat, terutama pada orang berusia di atas 60 tahun. Serat digunakan pula untuk *kolon spastis* (*IBS = Irritable Bowel Syndrome*) yang dalam kebanyakan hal disebabkan oleh diet yang keliru, obstipasi dan stres. **Wasir** dan mungkin **batu empedu** serta **radang umbai usus buntu** (*appendicitis*) juga dapat dihindari.
- b. **Efek anti lipemik**. Serat yang sudah mengembang mampu menyerap dan mengikat asam empedu (dan lemak) yang lalu dikeluarkan dengan tinja. Tanpa asam empedu, resorpsi kolesterol sangat berkurang hingga kadarnya dalam plasma menurun, bandingkan mekanisme kerja zat penukar ion, Bab 36. Antilipemika.
- c. **Membantu diet pengurus tubuh**. Pangan yang kaya serat harus dikunyah lebih lama agar bisa memperbesar volume isi lambung. Efeknya lebih cepat menimbulkan perasaan kenyang dibandingkan makanan yang hanya berisi zat-zat gizi dengan nilai kalori tinggi.
- d. **Prevensi kanker kolon**. Serat dapat pula menyerap metabolit tertentu dari garam empedu dan kolesterol. Zat-zat toksik ini dibentuk oleh kuman anaerob dalam usus besar dan bersifat karsinogen. Lihat juga Bab 14, Makanan dan kanker.
- e. **Prevensi PJP dan diabetes**. Serat memperlambat kenaikan drastis dari glukosa darah dan respons insulin, karena resorpsi hidratarang tidak berlangsung sekaligus tetapi secara berangsur. Penelitian menunjukkan bahwa risiko akan infark jantung dan kematian pada pria di atas 50 tahun diturunkan secara signifikan.

Berhubung dengan khasiatnya ini, suplesi serat pada makanan sehari-hari sangat dianjurkan dan sebaiknya dalam bentuk sayuran segar (lalap) karena daya menyerap airnya lebih baik daripada bila sudah dimasak, juga sebagai roti *whole grain* atau katul (beras tumbuk).

RDA-nya (*Recommended Daily Allowance*: kuantum yang dianjurkan sehari dalam diet) 25-30 g serat sehari.

Dosis: minimal 30 g sehari sebagai katul, dicampur dengan bubur, havermout, dan sebagainya. Atau dikonsumsi dari sayuran (mentah) dan buah-buahan 200-400 g sehari. Penggunaan katul perlu disertai **banyak minum air**, sebaiknya 2 liter sehari, karena justru bisa mengakibatkan obstipasi karena sifat mengembangnya. Penggunaan terlampau banyak serat, khususnya katul padi-padian dapat mengurangi absorpsi mineral dari bahan makanan (kalsium, Mg, besi, seng, dan lain-lain), karena diikat pada **asam fitat** yang juga terdapat dalam serat dan katul.

* **Asam fitat**: inositolheksafosfat, IP₆

Inositol termasuk kelompok vitamin B-kompleks dan berperan penting bagi fungsi otak, sistem saraf dan organ kelamin, juga berdaya menghambat pertumbuhan tumor. Rumusnya mirip glukosa, senyawa-heksafosfatnya banyak terdapat dalam minyak biji-bijian (*nuts, seeds*), sayuran dan gandum (*cereal grains*). Dalam bahan-bahan ini fitat terikat pada protein. Fitat berupa cairan, seperti sirup, yang larut dalam air dan bereaksi asam.

Fitat bersifat **antioksidan kuat** dengan menghalangi oksidasi besi dan pembentukan radikal bebas. Asam ini juga **bekerja anti tumor** melalui penghambatan pembelahan sel. Untuk itu fitat perlu dibebaskan dahulu dari ikatannya dengan protein. Suatu penelitian menunjukkan efek melindungi dari makanan dengan banyak gandum (kadar fitat tinggi) terhadap kanker kolon.

Enzim **fitase** yang terdapat dalam makanan dan usus berdaya merombak dan menginaktifkannya. Oleh karena itu dianjurkan untuk menggunakan zat murni IP₆ yang lebih

cepat diserap di usus sebelum diinaktifkan oleh fitase. Adakalanya digunakan dalam terapi sebagai zat penurun kadar kalsium.

Efek samping. Efek samping dari terlalu banyak fitat dalam makanan menurunkan resorpsi Ca, Mg, Zn dan Fe, karena fitat berdaya mengikat melalui chelasi kation bivalen dan trivalen tersebut dengan membentuk kompleks yang tidak larut.

Dosis: preventif 2 dd 2 kaps a.c., pada kanker 3 dd 4 kaps.

* **Fitin** = garam kalsium fitat yang tidak larut dalam air

* **Nitrat** terdapat dalam banyak sayuran, terlebih-lebih bila tanah diberi banyak pupuk nitrat. Nilai nitrat yang dianggap aman di Belanda adalah 50 mg/kg. Dalam usus, nitrat diserap ke dalam sirkulasi darah dan sebagian diedarkan kembali melalui liur. Di mulut, 5% nitrat diubah oleh kuman menjadi **nitrit**, yang dapat mengikat oksigen sehingga kadar oksihemoglobin dalam darah menurun. Di samping itu, nitrit dapat bereaksi dengan berbagai amin atau asam amino dan menghasilkan **nitrosamin**. Senyawa ini bersifat karsinogen pada hewan, tergantung dari derajat asam lambung dan ada-tidaknya antioksidansia, seperti vitamin A, C, E, selen dan flavonoida. Oleh karena itu, setelah makan banyak sayuran dengan kadar nitrat tinggi, dianjurkan minum 1 g vitamin C sehari untuk menghindari pembentukan nitrosamin.

Vegetarian

Penelitian menunjukkan bahwa vegetarian, yang diet sehari-harinya mengandung banyak hidratarang kompleks dan serat gizi, 50 persen dari mereka lebih jarang dihindangi penyakit jantung *ischemis* dengan angka kematian yang lebih rendah. Lagi pula terdapat indikasi kuat mengenai efek melindunginya terhadap penyakit kronis, misalnya sembelit, *diverticulosis* dan kanker paru, payudara dan kolon. Gangguan kesehatan lainnya, seperti hipertensi, diabetes dan batu empedu juga menurun.

Tabel 54-3: Zat-zat gizi per 100 g nasi, kentang dan makaroni/spageti.

| zat-gizi per 100 g | nasi | kentang | makaroni |
|--------------------|----------|---------|----------|
| hidratarang | 15 g | 34 g | 24 g |
| protein | 2 g | 3 g | 4 g |
| lemak | – | – | 1 g |
| vit. B1 | 0,02 mg | 0,1 mg | 0,03 mg |
| vit. B2 | 0,01 mg | 0,4 mg | 0,01 mg |
| vit. C | – | 8 mg | – |
| kalori | 148 kcal | 8 kcal | 121 kcal |

B. PROTEIN

Zat putih telur adalah bahan bangun dari tubuh, khususnya jaringan otot dan organ. Zat ini juga diperlukan untuk beberapa sintesis, antara lain hormon, enzim, neurotransmitter, asam nukleinat (asam inti) dan zat tangkis (antibodi). Peranannya pada suplai energi adalah sebagai cadangan, yang dapat dibentuk oleh tubuh, meski dalam kuantita sangat kecil. Jika pemasukan hidratarang dan lemak tidak mencukupi, protein digunakan sebagai sumber energi.

Protein terdiri dari **20 lebih asam amino**, yang sebagian besar dapat disintesis oleh tubuh melalui proses transaminasi. Pada proses ini, sejumlah vitamin berperan penting, antara lain piridoksin. **Asam amino esensial** mencakup 8 unsur yang tidak bisa disintesis oleh tubuh, lihat di bawah *Kimia*. **Protein sempurna** yang mengandung semua asam amino esensial, memiliki *nilai biologis tinggi*, seperti yang terdapat dalam *daging, telur dan susu*. **Protein nabati** pada umumnya bernilai biologis lebih rendah, seperti *padi-padian dan kacang-kacangan(kedele)*. Pada metabolisme sel, selalu terjadi kehilangan protein, sehingga kekurangannya perlu di suplai oleh protein dalam pangan.

Kebutuhan sehari

Menurut perhitungan, orang dewasa membutuhkan protein $\pm 0,75$ g/kg berat badan, misalnya orang dengan bobot 60 kg membutuhkan ± 45 g protein sehari. Jumlah ini

diperoleh dari terutama daging, telur, susu, gandum dan kacang-kacangan (kedele, jogo, kacang tanah dan sebagainya). Sebaiknya diet mengandung minimal 10 En% protein. Anak-anak dalam fase pertumbuhan membutuhkan lebih banyak, yaitu sampai 30 En%, demikian juga olahragawan intensif, wanita hamil dan yang menyusui. Selama menderita penyakit tertentu, khususnya kanker dan infeksi, pasien memerlukan lebih banyak protein, karena perombakannya dalam tubuh meningkat.

Orang Asia ternyata bisa hidup sehat dengan asupan protein yang lebih rendah daripada orang kulit putih (*ras Kaukasus*). Mungkin sekali asupan protein yang lebih rendah merupakan faktor bagi tingginya tubuh yang lebih rendah dibandingkan orang kulit putih.

Kimia

Secara kimiawi, protein adalah **polipeptida** yang terdiri atas puluhan sampai ratusan asam amino. Dengan merangkaikan asam-asam ini, sesuai urutan yang bervariasi, dapat dibangun banyak sekali jenis protein. Dalam usus, protein pertama-tama dipecah menjadi peptida dan akhirnya menjadi komponennya tersendiri, yaitu asam amino. Unsur-unsur ini oleh hati digunakan sebagai bahan pangkal untuk sintesis protein baru bagi jaringan dan otot.

Asam amino alamiah dalam makanan dan tubuh semuanya *berbentuk levo*, sedangkan

bentuk *dekstronya* tidak aktif. Seluruhnya dikenal **22 asam amino alamiah**, yang dapat digolongkan sebagai berikut:

- 7 asam amino esensial (EA): (*iso*)leucin, lisin, fenilalanin, metionin, treonin, triptofan dan valin. Zat-zat ini tidak dapat disintesis oleh hati manusia.
- 2 asam amino semi-esensial: *arginin* dan *histidin*, yang khusus bersifat esensial bagi bayi dan selama pertumbuhannya karena belum dibentuk secukupnya oleh tubuhnya.
- 12 asam amino non-esensial: alanin, asparagin / asparaginat, karnitin, sitrulin, sistein/ sistin, glutamin / asam glutaminat, glisin, ornitin, prolin, serin, taurin dan tirosin. Sistein dapat dibentuk *in vivo* dari metionin, tirosin dari fenilalanin, karnitin dibentuk dari lisin dan metionin melalui proses transaminasi. Juga asam amino lainnya dapat saling dirubah. Alanin dilepaskan oleh otot dan setelah deaminasi dan perubahan menjadi asam piruvat, lalu masuk ke dalam siklus asam sitrat untuk pembentukan energi.

Awal tahun 2002 para penyelidik telah menemukan asam amino baru dalam suatu mikroorganisme yang membentuk *metan. Pirolisin* ini merupakan asam amino alamiah ke-22. (Science 2002;296: 1459-62, 1462-66). Mungkin sekali di masa depan akan ditemukan beberapa asam amino baru lagi.

Penggolongan lain adalah menurut struktur kimianya, sebagai berikut:

- a. *zat-zat aromatik*: fenilalanin, tirosin dan triptofan
- b. *zat-zat dengan sulfur*: sistein, glutathion, metionin dan taurin
- c. *zat-zat siklus urea*: arginin, sitrulin dan ornitin
- d. *zat-zat glutamin*: GABA, glutamin dan prolin
- e. *zat-zat treonin*: alanin, glisin, serin dan treonin
- f. *zat-zat berantai pendek*: leucin dan valin
- g. *zat-zat lain*: asam asparaginat, karnitin, histidin dan lisin

Nilai gizi

Daging, telur, susu dan kacang-kacangan mengandung protein dengan *nilai gizi* tinggi, yaitu 5-10 g/100 kcal. Produk-produk nabati lainnya hanya mengandung sedikit protein, misalnya singkong dan pisang ± 1 g/100 kcal.

Nilai biologi (NB) protein didefinisikan sebagai bagian yang dipergunakan oleh tubuh (dari jumlah yang diserap). Hal ini terutama tergantung dari kandungan EA-nya, perbandingan asam-asam amino yang seimbang dan kemudahan pencernaannya. Telur dan susu memiliki NB tinggi, sedangkan protein nabati bernilai NB relatif rendah, $\pm 80\%$, karena mengandung hanya sedikit EA tertentu. Keberatan ini dapat diatasi dengan mengkombinasi beberapa bahan pangan dengan protein NB rendah, misalnya kacang-kacangan dan jagung atau produk-produk gandum.

Sumber protein

Kebutuhan protein dipenuhi oleh terutama makanan sebagai *sumber*, yakni daging, telur dan susu/yoghurt, keju, dengan tambahan roti, gandum, kedele (tahu, tempe) dan kacang-kacangan lain.

a. Daging. Daging dari jaringan otot dan organ terdiri dari 20-25% protein dan 75-80% air.

* *Gelatin* adalah protein yang terdapat dalam kolagen (bahan penunjang utama dalam kulit, tulang rawan dan jaringan ikat). Gelatin terdiri dari semua asam amino, terkecuali triptofan, karnitin, sitrulin dan ornitin. Gelatin diperoleh dengan jalan memasak tulang, kulit dan urat sapi.

b. Telur mengandung banyak zat gizi penting, khususnya protein, tetapi juga asam lemak tak-jenuh ganda (PUFA), kolesterol dan vitamin B₁, B₂, B₆, beta-karoten, vitamin D, vitamin E serta mineral kalium, natrium, kalsium, fosfor dan besi.

Kuning telur mengandung kolesterol dan lemak. Sejak lama diperkirakan bahwa telur bersifat sangat meningkatkan kadar kolesterol darah dan juga memperbesar risiko PJP. Akan tetapi, berbagai penelitian

besar-besaran telah memastikan bahwa perkiraan ini tidaklah benar. Orang sehat yang selama 10 tahun setiap hari makan telur tidak dipengaruhi risiko akan PJP atau stroke. Risiko meningkat sedikit pada penderita diabetes (*JAMA* 1999; 281: 1387-94 dan *BMJ* 1999; 318: 1094). Bila makanan mengandung terlalu banyak kolesterol, tubuh ternyata dapat meregulasinya sendiri dengan mengurangi absorpsinya oleh usus dan menurunkan produksinya oleh hati. Bila pemasukannya berkurang, hati akan membentuk lebih banyak kolesterol.

Oleh karena fakta ini, pola hidup sehat (diet sehat, tidak merokok, gerak badan teratur) dianggap lebih penting daripada mengonsumsi 3 atau 7 telur seminggu. Tubuh sendiri membentuk 5-6 x lebih banyak kolesterol daripada jumlah yang diserap dari makanan. Diketahui pula bahwa mengonsumsi banyak asam lemak jenuh merupakan faktor risiko untuk PJP yang 10 x lebih besar daripada kolesterol dari diet. Lemak di dalam telur bukanlah faktor risiko untuk PJP, karena lebih dari 50% terdiri dari PUFA, yang justru memperkecil risiko akan PJP. Faktor-faktor risiko yang lebih penting adalah antara lain merokok, kurang gerak badan dan hipertensi.

c. **Susu dan yoghurt** mengandung $\pm 3,3\%$ protein, keju 25-50% dan dengan demikian merupakan sumber protein yang baik sekali.

* **Kasein** adalah protein yang terdapat dalam *susu* dan *keju*, terdiri dari semua asam amino dengan kadar EA tinggi.

Sumber protein nabati

Di samping sumber protein hewani, juga dikenal sejumlah **produk nabati** yang dibuat dari tumbuhan yang mengandung kadar protein tinggi, seperti **kacang kedele/tanah/merah/hijau, lopino, taro dan quorn**. Untuk Indonesia khususnya *tahu, tempe, (oncom)* dan *kacang-kacangan* sangat penting sebagai sumber protein. Pengganti daging nabati ini tidak memberikan nilai protein dan jumlah vitamin yang sama dengan daging hewan. Misalnya, zat besi dari produk-produk ini kurang baik resorpsinya

dibandingkan daging hewan, karena untuk penyerapan baik diperlukan vitamin C. Kadar lemaknya tidak berbeda, yakni 0-20%, tetapi keuntungan besar adalah lemaknya mengandung terutama **asam lemak tak-jenuh** yang bersifat baik bagi kesehatan.

Gluten adalah protein nabati yang terdapat dalam berbagai jenis gandum, seperti terigu, barley dan oats. Beras dan rye (rogge) tidak mengandung gluten. Gluten terdiri dari asam glutamat (43%), kasein (23%) dan gelatin (12%). *Intoleransi gluten* dari orang yang peka menimbulkan penyakit *coeliakie*, yang ber cirikan dirusaknya jonjot (*villi*) usus halus oleh gluten melalui sistem tangkis imun. Diduga bahwa penyebabnya adalah terlalu banyak gluten utuh yang melintasi dinding usus.

a. Kedele (soya)

Kedele dan produk-produknya, seperti *tahu (tofu)*, *tempe* dan *miso*, merupakan sumber protein yang baik, juga sumber *kalsium, serat, tiamin, riboflavin, niasin, asam folat, seng, magnesium* dan *fosfat*. Susu kedele dan tahu tidak mengandung kalsium dan serat. Kedele juga mengandung sejumlah zat lain, yakni *isoflavin (genistein, dan lain-lain), fitosterol, protease-inhibitors, asam fitat, asam fenol dan saponin*. **Genistein** berkhasiat antioksidan dan antitumor kuat. Sejak dasawarsa terakhir zat ini digunakan sebagai obat alternatif untuk prevensi dan penanganan kanker payudara dan prostat, lihat Bab 14 Sitostatika.

**Tahu (tofu)* dibuat dari sari kedele, yang diasamkan sehingga proteinnya menggumpal. Setelah dipisahkan dari cairannya gumpalan protein-hidratat dipadatkan. Mengandung $\pm 11,3\%$ protein, 5,0 % lemak dan 0,3 g hidratat. Protein kedele memengaruhi lipida darah dengan baik.

* *Tempe* dibuat dari ampas kacang kedele yang sudah dihilangkan kulit luarnya, lalu disemaikan dengan suatu jamur tertentu (*Rhizopus oryzae*). Rasanya sedikit asam dan mengandung lebih banyak serat gizi

daripada tahu, tetapi lebih sedikit protein. Suatu produk fermentasi lainnya adalah **oncom** yang dibentuk oleh persemajaan jamur *Morilia sitophila* pada ampas kelapa. Oncom praktis tidak mengandung protein.

b. Taro adalah sejenis kentang, yang digiling menjadi pasta dan dicampur dengan ekstrak kedele, sampinyon, minyak serta ramuan. Dijual sebagai produk-produk vegetaris (dengan rasa daging, udang, ikan, cumi, dan sebagainya).

c. Lopino dibuat dari biji tumbuhan *Lupine*, yaitu suatu tanaman dari famili *Leguminosae* (1992). Lopino mirip tahu, tetapi strukturnya lebih kasar dan kering. Rasanya sedikit manis. Diolah dalam sup, saus dan berbagai makanan lain.

d. Quorn(1992) diperoleh dari jamur *Fusarium graminearum*, yang sejenis dengan sampinyon. Setelah digiling, quorn dicampur dengan zat-zat perasa nabati dan putih telur untuk mengikatnya, lalu dimasak dengan air. Struktur dan warnanya mirip daging ayam, hampir tidak memiliki rasa.

Penggunaan medis asam amino

Kebanyakan asam amino digunakan dalam bentuk sediaan kombinasi sebagai infus intravena untuk **penanganan** atau **prevensi balans nitrogen negatif** pada penderita penyakit berat dengan kehilangan berat badan. Dengan demikian, asam amino dapat langsung digunakan oleh tubuh untuk membangun protein. **Senyawa sulfur** digunakan sebagai antioksidan untuk menetralkan radikal bebas dan sebagai antidotum pada keracunan (*glutathion, sistein, metionin*). Di samping itu, senyawa ini juga digunakan **sebagai suplemen** bagi olahragawan dan dalam pengobatan alternatif untuk mengatasi defisiensi pada gangguan tertentu.

MONOGRAFI ASAM AMINO

1. Alanin: $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$.

Alanin diperoleh dari zat putih telur dan memegang peranan sangat penting pada metabolisme triptofan dan piridoksin. Pada

hewan, alanin yang terkombinasi dengan arginin dan glisin, dapat menurunkan kolesterol darah. *Dosis*: sebagai suplemen 200-600 mg sehari.

2. Arginin: $\text{HN}=\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-NH-C-C-C-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$

Asam amino semi-esensial ini memperbaiki toleransi glukosa dan menstimulasi produksi insulin dan hormon pertumbuhan (GH). Arginin meningkatkan sintesis hormon timus (*thymosin*) dan dengan demikian memperkuat daya tahan. Senyawa ini juga menghambat absorpsi lemak dan memperbaiki metabolisme dan mempercepat penyembuhan luka. Arginin digunakan pada *hiperammonemia* untuk menstimulasi perubahan amoniak menjadi urea dalam darah, tetapi efektivitasnya disangsikan. Asam amino ini, bersama ornitin, digunakan pula sebagai diagnostikum untuk menentukan defisiensi *somatropin (tes provokasi GH)* Efek samping jarang terjadi dan berupa reaksi alergi dan mual.

RDA: 18 mg/hari.

Dosis: sebagai suplemen 1-2 dd 250 mg

3. Asam asparaginat: $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$, *aspartic acid, aspartat*

Berfungsi mengangkut kalium dan magnesium ke dalam sel, juga berperan penting pada produksi energi. Asam asparaginat digunakan sebagai obat anti letih dan penguat (*roborans*).

Dosis: 1-2 dd 500 mg (KMg-aspartat)

***Asparagin** adalah amida dari asparaginat, yang banyak terdapat dalam protein nabati, terutama dalam biji-bijian yang sedang tumbuh.

4. Karnitin: $(\text{CH}_3)_3\text{N-C-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-COOH}$, *Carnitene ST*

Karnitin dibentuk dalam tubuh dari lisin dan metionin, tetapi juga terdapat dalam makanan. Berperan esensial pada metabolisme lipida dan senyawa keton, penting pada transpor asam amino *long-chain* ke dalam sel inti *mitochondria*, tempat berlangsungnya oksidasi dan produksi ATP. Asam amino ini merupakan konstituen dari antara lain, otot

dan hati. Defisiensi karnitin pada umumnya timbul pada usia sangat muda (1-3 tahun) dan bercirikan gejala *encefalopati* (muntah-muntah akut, penurunan kesadaran (*stupor*), perasaan kacau dan koma) serta semakin mundurnya fungsi otot dan penimbunan lemak dalam otot, hati, ginjal dan jaringan lain.

Resorpsi dari usus lambat dan rendah sekali, $\pm 10\%$, ekskresi melalui urin.

Penggunaannya pada defisiensi karnitin dan sebagai obat antilipidemik (bentuk *levo*); bentuk rasemis-nya (*dl*) untuk menstimulasi sekresi getah lambung dan pankreas.

Efek samping pada dosis tinggi berupa diare ringan, sedangkan overdosis menimbulkan gangguan fungsi hati.

Dosis: pada defisiensi, di atas 12 tahun 20-40 mg/kg, rata-rata 2-4 g/hari dalam 2-3 dosis. Sebagai suplemen 2 dd 250 mg a.c.

5. Sitrulin: $H_2N-CO(NH)-C-C-C-CH(NH_2)-COOH$

Sitrulin banyak terdapat di hati dan makanan nabati (semangka, bawang merah dan putih). Sebagai precursor dari arginin maupun ornitin, asam ini mampu memengaruhi produksi *somatropin* (GH). Perannya penting pada siklus urea (detoksifikasi amoniak).

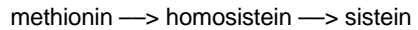
Dosis: sebagai suplemen 1 dd 50-100 mg a.c.

6. Sistein: $HS-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Antioksidan kuat ini merupakan bahan bangun bagi rambut, juga bagi tripeptida **glutathion** dan **Faktor Toleransi Glukosa (GTF)** (bersama glisin, glutamat, asam nikotinat dan krom). Sistein dapat dibentuk dari metionin, tetapi ketersediaannya pada penyakit kronis terhalang, sehingga perlu disuplesi dari luar sebagai *food supplement*. Dalam tubuh, senyawa ini terdapat dalam rambut serta urin dan dapat diubah menjadi **sistin**. Berkat **sifat antioksidannya**, asam amino ini digunakan dalam terapi sebagai derivatnya **N-acetylcistein (NAC)**, yang dalam tubuh membebaskan sistein, terutama pada bronchitis dan emfisema (COPD), lihat Bab 40 Obat Asma dan COPD. Pada intoksikasi parasetamol NAC digunakan sebagai zat penawar. Sistein dan sistin penting sekali untuk daya kerja piridoksin.

Dosis: 3 dd 1 g p.c. selama 4 minggu.

* **Homosistein** [$SH-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$] terbentuk sebagai zat-antara pada biosintesis sistein dari methionin, yaitu:



Bila pengubahan ini terhambat, maka kadar homosistein darah akan naik. Hal ini merupakan suatu faktor risiko bagi PJP, lihat Bab 37, Obat-obat Jantung. **Minum kopi** lebih dari 5 cangkir sehari ternyata meningkatkan homosistein darah, terutama bila juga merokok lebih dari 10 sigaret sehari. Sebaliknya, **minum teh** menurunkan kadarnya (Hordalund: Homosistein Study. Am J Clin Nutr 1997; 65: 136-43).

***Dimetilsistein**[*penisilamin, Cuprimin*], $(CH_3)_2-C(SH)-C(NH_2)-COOH$] adalah zat *chelasi* yang dapat mengikat logam berat (Cu, Hg, Pb dan Zn) dan melancarkan ekskresinya. Senyawa ini berkhasiat antiradang dan digunakan pada rema, lihat selanjutnya Bab 21.

7. Sistin: $[-S-CH_2-CH(NH_2)-COOH]_2$

Dalam tubuh, sistin dibentuk dari sistein melalui oksidasi. Asam amino ini diperoleh melalui demetilasi metionin.

8. Fenilalanin: $C_6H_5-CH_2-CH(NH_2)-COOH$.

Asam amino esensial ini terdapat dalam jumlah banyak di telur (5,4%) dan susu. Dalam tubuh fenilalanin diubah menjadi **tirosin** dan juga meningkatkan pembentukan katecholamin di otak (dopamin, nora-drenalin). Zat ini juga **bekerja antidepresif**, berperan pada sintesis insulin dan merangsang perasaan kenyang yang penting pada penanganan kegemukan (*overweight*). Oleh karena itu fenilalanin berguna untuk membantu menurunkan berat badan, juga digunakan sebagai obat *vitiligo* (*penyakit kulit dengan bercak-bercak putih tanpa pigmen*) dalam kombinasi dengan sinar UVA. Penggunaan lain adalah kadangkala sebagai obat anti-depresi ringan.

Efek samping berupa mual. Penderita *fenilketonuria* tidak boleh menggunakannya,

begitu juga wanita hamil dan yang menyusui. *Dosis: pada vitiligo oral 100 mg /kg/hari 1 jam a.c. dengan 2 x seminggu penyinaran UVA. Pada depresi 100-500 mg/hari selama 2 minggu, pada kelebihan berat badan 100-500 mg sebelum tidur (perut kosong). Sebagai analgetik (bentuk-dl) 3 dd 750 mg a.c., maks. 4,5 g sehari, bila setelah 2 minggu tidak berhasil, terapi dihentikan. RDA: 24 mg/hari.*

9. GABA: $\text{NH}_2\text{-C-C-C-COOH}$, *gamma-aminobutyric acid*

Neurotransmitter inhibitor ini berperan penting bagi metabolisme otak. Bekerja anti hiperaktivitas (sedatif) dan dalam otak merupakan suatu keseimbangan dengan *neurotransmitter stimulator asam glutamat* yang daya kerjanya ditekan olehnya. GABA dapat dibentuk oleh tubuh dari asam glutamat dengan bantuan piridoksin dan mangan. Juga berdaya menstimulasi sintesis hormon **prolaktin** dan **GHB** (*gamma-hydroxybutyrate*), yaitu suatu zat dalam otak yang menimbulkan rasa kantuk. Adakalanya GABA digunakan sebagai zat pereda, terutama pada hiperaktivitas anak.

Dosis: 20-40 mg sehari sublingual.

10. Asam glutamat: $\text{HOOC-C-C-CH(NH}_2\text{)-COOH}$, *MSG=Mono Sodium Glutamate, Vetsin*

Asam amino ini terdapat paling banyak dalam cairan otak serta sumsum tulang belakang dan bekerja **sebagai neurotransmitter**. Dalam makanan, asam glutamat terutama terdapat dalam **gluten terigu**, lihat di atas. Zat ini diperoleh melalui fermentasi dari larutan hidratarang dengan *Micrococcus glutamicus* atau hidrolisis dari protein nabati, seperti **gluten** dan **tahu**. Asam glutamat adalah komponen dari asam folat dan GTF (Faktor Toleransi Glukosa) dan merupakan *precursor* dari **GABA**. Kedua neurotransmitter (bersama glutamin) adalah esensial bagi kelancaran reaksi otak; antara kedua zat terdapat keseimbangan. Dalam usus, glutamat dirombak menjadi **citruilin** dan **arginin**, suatu regulator penting dari sistem imun. Dengan demikian, glutamat adalah esensial pula bagi berfungsi baiknya usus dan pemeliharaan barrier mukosanya.

Penggunaannya terutama sebagai garam natrium (MSG) untuk memperkuat rasa (daging) pada makanan. Lagi pula sebagai suplemen pada keadaan stres untuk memperbaiki kondisi lambung-usus dan sistem imun, juga untuk memperbaiki fungsi otak.

*Efek samping pada dosis tinggi berupa sakit kepala, mual, muka memerah dan perasaan panas yang disebut **Sindroma restoran Cina**. Selama **kehamilan** dan **laktasi** tidak boleh digunakan.*

Dosis: sebagai garam diet 10-50 mg, sebagai suplemen 1 dd 500 mg 1 jam a.c. RDA: 40 mg/hari.

***Glutamin:** (*levo-glutamide*, $\text{HOOC-CH(NH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$) adalah amida dari asam glutaminat yang diperoleh dari perasan tebu. Berbeda dengan glutamat, zat non-esensial ini dapat melintasi rintangan darah-otak (CCS) dan di dalam otak segera dirubah menjadi glutamat. Glutamin adalah bahan bangun bagi sel-sel yang membelah cepat seperti eritrosit, limfosit dan makrofag. Juga berfungsi sebagai regulator dari interaksi glutamat - GABA dan berkhasiat menekan hasrat terhadap alkohol dan gula. Sel-sel otak dapat menggunakan asam ini –bila tidak tersedia glukosa– sebagai bahan bakar (sumber energi). Defisiensi mengakibatkan atrofi dari dinding usus. RDA 12 mg sehari. *Dosis: sebagai suplemen 1 dd 500 mg a.c.*

11. Glutathion: GSH

Tripeptida ini dibentuk oleh tubuh dari **glutamat**, **sistein** dan **glisin**. Berkhasiat **antioksidan kuat** dan berfungsi menetralkan radikal bebas ganas, baik di luar maupun di dalam sel. Di samping itu, juga berdaya mengikat logam berat dan sebagai zat penawar keracunan hati, misalnya oleh **parasetamol**. Pada reaksi antara GSH dan radikal bebas, enzim **glutathion-peroksidase (GPx)**, yang mengandung **selenium** bekerja sebagai katalisator. Enzim lainnya, yaitu **glutathionreduktase**, mereduksi kembali GSH yang sudah digunakan (dioksidasi), sehingga GSH diaktifkan lagi (*recycling*). Bandingkan dengan mekanisme antioksidan dari asam liponat. Lihat Bab 53, Vitamin dan Mineral.

12. Glisin: $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$.

Asam amino paling sederhana ini adalah komponen dari **GTF** (*Glucose Tolerance Factor*) dan glutathion. Glisin merupakan bahan pangkal penting dari kolagen dan **betain** [$(\text{CH}_3)_3\text{-N}^+\text{CH-COO}^-$], juga dari **kreatin** dan protein inti (*nucleotida*). Dalam susunan saraf, glisin bekerja sebagai **neurotransmitter inhibitor** (seperti GABA) dan bersifat mendetoksifikasi hati melalui pengikatan radikal bebas dan toksin, serta mempercepat penyembuhan luka. RDA: 55 mg/hari.

Dosis: pada defisiensi 1-2 dd 250 mg a.c.

13. Histidin

Derivat imidazol ini termasuk kelompok *asam amino semi-esensial* (*bagi bayi*) dan merupakan precursor **histamin**. Histidin berperan pada pemeliharaan selaput saraf **myelin** dan bersifat melindungi terhadap efek penyinaran, serta memperbaiki sekresi asam lambung di samping sangat penting untuk regulasi keseimbangan sistem imun. Asam amino ini di kalangan alternatif digunakan pada rema dan untuk melindungi tubuh terhadap radiasi (seperti larutan kalium iodida). RDA: 20 mg/hari.

Dosis: pada rema 1-6 g sehari, bersama vitamin C 2 dd 500 mg.

Pada defisiensi 1 dd 500 mg,

14. Leucin: $(\text{CH}_3)_2\text{-C-C-CH(NH}_2\text{)-COOH}$

Asam amino esensial ini diperoleh dari gluten, kasein dan keratin. **Isoleucine**, juga suatu AE, adalah isomer dari leucin. Zat ini berperan pada pertumbuhan dan reparasi jaringan otot. Pada orang yang sakit badaniah dan rohaniah terdapat kekurangan akan kedua asam amino ini. RDA leucin: 48 mg, isoleucin : 36 mg.

Dosis: pada defisiensi 1 dd 500 mg a.c.

15. Lisin: $\text{NH}_2\text{-C-C-C-C-CH(NH}_2\text{)-COOH}$

Asam amino esensial ini adalah precursor dari **karnitin** dan berkhasiat *menghambat pertumbuhan virus Herpes simplex/zoster* dengan diet yang mengandung lebih banyak lisin daripada arginin. Contohnya adalah ayam, daging sapi/anak domba, susu, keju, kacang-kacangan dan tauge, sedangkan ma-

kanan dengan *ratio arginin/lisin* tinggi perlu dihindari (kelapa, gelatin, cokelat, tepung terigu, kacang tanah/polong dan kedele). Khasiat *anti Herpes* ini diperkirakan berdasarkan penyerapan lisin oleh virus sebagai pengganti arginin, yang rumus kimianya sangat mirip. Lagipula adanya kelebihan lisin dapat menurunkan resorpsi arginin di usus. *Dosis:* pada infeksi herpes 3 dd 0,5-1 g, bersama vitamin C 3 dd 300 mg dan diet rendah arginin. Sebagai suplemen 1-2 dd 250 mg a.c.

16. Metionin: $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$

Asam amino esensial ini berkhasiat **mendetoksifikasi hati** terhadap racun/logam dan melindunginya terhadap *cirrosis* (pengerasan). Sebagai *antioksidan* juga sangat penting untuk metabolisme lemak. Di samping itu, metionin mengeluarkan kelebihan histamin dari otak. Senyawa ini penting bagi vitamin B₃ dan selenium agar berfungsi baik, lagi pula memperbaiki kesehatan kulit dan folikel rambut dengan mencegah *cross-linking*. Penggunaannya pada detoksifikasi hati dan sebagai antidotum pada keracunan parasetamol (seperti asetilsistein), serta alternatif pada *schizofrenia* akibat kelebihan histamin. *Efek samping* pada dosis tinggi berupa mual dan muntah-muntah. RDA: 15 mg sehari.

Dosis: untuk mendetoksifikasi hati 200-1.000 mg sehari.

17. Ornitin: $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$.

Ornitin dapat membentuk arginin dan berfungsi menstimulasi produksi hormon pertumbuhan (GH), memperbaiki fungsi hati dan berperan penting pada detoksifikasi amoniak (siklus urea). Senyawa ini juga digunakan sebagai obat anti kolesterol. RDA tak diketahui.

Dosis: pada defisiensi 1 dd 500 mg.

18. Prolin.

Derivat pirolidin ini diperoleh dari gelatin. Berperan penting pada sintesis dan pemeliharaan kolagen, juga berkhasiat menghambat degenerasi jaringan pengikat sebelum waktunya. RDA: 21 mg/hari.

Dosis: pada defisiensi 1-2 dd 250mg bersama vitamin C.

19. Serin: HO-CH₂-CH(NH₂)-COOH

Berfungsi pada pengubahan homosistein menjadi sistein, sehingga homosistein tidak menumpuk. Menstimulasi pembentukan *endorfin* di otak dengan efek analgetik. **Fosfatidilserin** adalah komponen penting dari dinding sel otak dan pada pengobatan alternatif dianjurkan untuk memperkuat daya konsentrasi dan ingatan.

Dosis: pada defisiensi 1-2 dd 250 mg, RDA 30 mg/hari

20. Taurin: 2-amino-ethanesulfonic acid, NH₂-CH₂-CH₂-SO₃H

Asam amino yang mengandung belerang ini diperoleh dari empedu sapi. Terdapat dalam ikan dan otak hewan, hanya sedikit dalam susu sapi. Kadarnya dalam sel-sel tangkis tinggi sekali, di limfosit 50% dan di granulosit neutrofil bahkan 75% lebih. Berkhasiat *antioksidan* dan *memperbaiki toleransi glukosa*, juga meningkatkan ekskresi kolesterol melalui pengikatan garam empedu. Selain menurunkan kolesterol darah, taurin juga memperkuat detak jantung (*efek inotrop positif*), berkhasiat antiaritmia dan menurunkan tekanan darah tinggi.¹⁹ Pangan dengan 3 g taurin sehari ternyata aman dan dapat memperbaiki fungsi sistolis jantung. Taurin tidak digunakan untuk sintesis protein.

Dosis: pada defisiensi 1-2 dd 500 mg, sebagai suplemen 1 dd 50-100 mg.

RDA 20 mg sehari.

21. Treonin: CH₃-CH(OH)-CH(NH₂)-COOH

Asam amino esensial ini berperan pada pencernaan dan absorpsi bahan gizi dari makanan, juga *menstimulasi pertumbuhan timus* dan *pembentukan timosin*. Tidak terdapat dalam protein nabati (gandum, kacang-kacangan); defisiensi dapat menimbulkan gangguan mental. *Dosis:* vegetarian 150-500 mg sehari.

22. Triptofan: R-CH₂-CH(NH₂)-COOH

Asam amino esensial ini adalah precursor dari hormon antidepresi **serotonin** dan "hor-

mon tidur" **melatonin**. Oleh karena itu berkhasiat *antidepresif* dan *hipnotik* melalui perbaikan ritme tidur, terutama bila dikombinasi dengan piridoksin dan magnesium. Triptofan juga **mengurangi rasa lapar** dan menstimulasi sekresi hormon pertumbuhan (GH) oleh hipofisis.

triptofan \xrightarrow{a} okstriptan \xrightarrow{b} serotonin \rightarrow melatonin

a : hidrosilase (dgn niasinamida dan vit. B₆ sebagai ko-enzim)

b : dekarboksilase

Gambar 54-1: Pembentukan serotonin dan melatonin dari triptofan.

Penggunaannya sebagai antidepresivum dan obat tidur, adakalanya dikombinasi dengan *piridoksin*, yang memegang peranan pada sintesis serotonin. Karena efeknya tidak menentu, maka zat ini hanya digunakan sebagai obat antidepresi bila obat-obat lain kurang berhasil. Pada schizofrenia terdapat kekurangan enzim NAD di otak yang dibentuk di bawah pengaruh niasinamida. Bagi perubahan triptofan mutlak diperlukan **vitamin B₃** dan **piridoksin**, yang merupakan ko-enzim bagi hidrosilase; penumpukan triptofan di otak dapat menimbulkan kelainan suasana jiwa dan gangguan pancaindra. Tubuh sendiri juga mampu membentuk niasinamida dari triptofan, yang prosesnya diperkuat oleh perasan grapefruit. Wanita selama kehamilan supaya waspada. Lihat juga Bab 29, 30 dan 53.

Efek samping dapat berupa mual, anoreksia dan termenung-menung. Triptofan dalam dosis besar dilaporkan menyebabkan neurotoksisitas, sakit persendian, sesak, demam dan reaksi kulit, juga kelainan hematologi. Berhubung beberapa kasus fatal akibat gangguan darah, maka pada akhir 1989 semua sediaan triptofan telah ditarik dari peredaran.

Dosis: sebagai obat tidur 1-5 g a.n, pada depresi 3 dd 1 g a.c., berangsur-angsur dinaikkan sampai maks. 3 dd 2 g, sebaiknya bersama 1 g nikotinamida (vit B₃). Untuk meringankan rasa sakit 2 dd 1 g a.c.

23. Tirosin: $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$.

Tirosin dapat dibentuk dari fenilalanin dan merupakan bahan pangkal untuk sintesis hormon tiroid dan hormon anak ginjal, juga neurohormon otak dopa, dopamin, adrenalin dan NA. Adakalanya tirosin digunakan sebagai antidepresivum, bila triptofan tidak efektif. Dianjurkan sebagai obat tambahan pada penyakit Parkinson.

Dosis: sebagai suplemen 1 dd 100-200 mg.

24. Valin: $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$

Asam amino esensial ini penting bagi susunan saraf dan jaringan otot agar dapat berfungsi dengan baik. *Dosis:* sebagai suplemen 1 dd 250 mg a.c.

C. LEMAK

Lemak/minyak atau **trigliserida** adalah senyawa dari gliserin dengan tiga asam lemak, yang dalam usus dihidrolisis menjadi komponennya. Asam lemak diserap oleh usus dan mensuplai sebagian bahan bakar untuk tubuh. Sifat lemak ditentukan oleh jenis asam lemaknya, yaitu *asam lemak jenuh* atau *tak jenuh*. Lemak tubuh terdiri dari 87% lemak dan 13% air.

Asam lemak

Berdasarkan ada tidaknya ikatan ganda dalam struktur kimianya, asam lemak dapat dibagi dalam *asam jenuh* dan *asam tak jenuh*.

1. Asam lemak jenuh tidak mengandung ikatan ganda, misalnya **asam palmitat** ($\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{COOH}$) dan **asam stearat** ($\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$). Asam lemak ini berbentuk padat pada suhu rendah (suhu lemari es, $< 8^\circ\text{C}$) dan terutama terdapat dalam lemak hewan, seperti lemak daging sapi/babi/ayam/domba dan mentega. Asam lemak jenuh juga terdapat dalam jumlah agak besar di beberapa jenis minyak nabati, seperti *minyak kelapa*, *minyak sawit* dan *lemak kakao* (dalam cokelat) dan banyak dalam *margarin biasa* (bukan margarin diet). Pada proses pembuatan margarin, minyak nabati tak-jenuh menjalani proses "*pengerasan*" melalui pemanasan dengan gas hidrogen di

bawah tekanan tinggi dan menjadi lemak jenuh yang bersifat lebih padat dan lebih mudah dioleskan pada roti. Pada proses itu juga terbentuk sedikit **asam lemak trans** dari asam tak jenuh yang selalu terdapat dalam jumlah kecil pada semua minyak tersebut di atas, lihat di bawah.

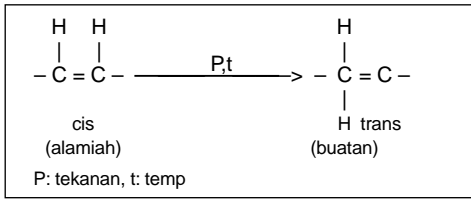
2. Asam lemak tak jenuh bersifat cair, juga pada suhu lemari es ($t < 8^\circ\text{C}$), sedangkan minyak dengan banyak asam jenuh berbentuk padat pada suhu di bawah $\pm 15^\circ\text{C}$. Dikenal dua kelompok asam lemak tak-jenuh berdasarkan jumlah ikatan tak-jenuhnya, yaitu dengan satu ikatan ganda atau dengan lebih banyak ikatan ganda. Juga letaknya $\text{C}=\text{C}$ adalah penting, di posisi C_3 , C_6 atau C_9 dari rantai asam lemak, terhitung dari ujung dengan gugusan metil (= ujung *omega*). Posisi ini lazimnya digambarkan dengan w (= *omega*) atau n , misalnya $w-3$ (= $n-3$) dan $w-6$ (= $n-6$). Lihat Tabel 54-5. Kedua atom H pada ikatan ganda ($\text{C}=\text{C}$) bisa dalam **posisi cis** atau **trans** (Gamb 54-2).

a. Asam mono unsaturated (juga disebut *oleat*), memiliki hanya *satu ikatan tak jenuh*, khususnya asam oleat (*oleic acid*) yang banyak terdapat dalam minyak zaitun, minyak wijen dan minyak kacang (*oleum arachidis*). Asam oleat termasuk asam lemak **omega-9**.

b. Asam poly unsaturated (PUFA), juga disebut *linolat*, adalah asam dengan 2 atau lebih ikatan tak-jenuh dan merupakan *asam lemak esensial*, artinya tidak bisa dibentuk oleh tubuh sendiri. Asam-asam ini terbagi lagi dalam dua jenis, yaitu *asam lemak:*

– **omega-3** ($n-3$): EPA, DHAdan ALA (*asam alfa-linolenat*). Yang pertama khusus terdapat dalam minyak ikan, α -linolenat antara lain di oleum lini (*linseed oil*).

– **omega-6** ($n-6$): *asam linolat*, *asam gamma-linolenat* (GLA) dan *asam arachidonat*. Asam-asam ini dengan kadar tinggi (60-65%) terdapat dalam banyak jenis minyak nabati terutama dalam *minyak bunga matahari*, *kedele* dan *jagung*, juga dalam *margarin diet*.



Gambar 54-2: Rumus bangun asam cis dan trans

* **Asam lemak trans** adalah asam tak jenuh yang akibat proses pengerasan atau pemanasan pada suhu tinggi (selama penggorengan di atas 180° C) diubah posisi atom-H-nya, yaitu dari sisi yang sama dari atom-C pada ikatan ganda (-cis) ke sisi berlainan, lihat Gamb 54-2.

Trans fat terdapat alamiah dengan jumlah kecil dalam lemak daging dan susu. Tetapi sebagian besar akibat penambahan oleh perusahaan makanan pada berbagai makanan seperti *snack, deep-fried food*, gorengan, margarin dan *cracker*, berdasarkan sifat-sifat komersial yang menguntungkan seperti tahan lama (*long shelf life*), stabilitas selama pembuatan dan rasanya yang enak. Sejak tahun 1990 telah ditemukan efek negatif dari trans fat terhadap kesehatan dan kemudian dipastikan bahwa bahan ini meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, mungkin akibat efek buruknya terhadap low-density lipoprotein (LDL) dan high-density lipoprotein (HDL) kolesterol.

Ref. Brownell K.D. et al., *The Trans-Fat Ban — Food Regulation and Long-Term Health*; N Engl J Med 2014; 370:1773-1775.

Oleh karena itu sejak beberapa tahun di negara Barat produk susu dan lemak disyaratkan/diharuskan mengandung kurang dari 1% asam lemak trans. FDA di A.S. pada bulan December 2006 bahkan telah mengharuskan rantaian restoran cepat saji (*McDonald, Kentucky, dan lain-lain*) untuk menggunakan minyak goreng tanpa lemak yang merugikan ini.

***Asam lemak esensial**

Asam oleat, linolat dan linolenat tidak dapat disintesis oleh tubuh, maka disebut *asam lemak*

esensial. Dari kedua asam terakhir, jaringan tubuh dapat membentuk **asam arachidonat, EPA dan DHA** dalam jumlah terbatas.

Penggolongan lain

Kadangkala asam lemak juga digolongkan atas dasar panjang rantai-karbonnya, yaitu sebagai asam dengan rantai pendek (C4-6), sedang (C8-12) dan panjang (C16-22).

a. Asam rantai pendek/sedang (*Short/Middle Chain Triglycerides, SCT/MCT*) dengan jumlah atom-C di bawah 15. Terdapat dalam jumlah kecil sekali dalam lemak susu dan mentega. Asam-asam ini dapat diserap oleh usus *tanpa dihidrolisis oleh lipase dan diemulgir oleh empedu*. Setelah resorpsi, zat-zat ini diangkut melalui *vena portae* ke hati. Dalam tubuh, asam ini dapat menggantikan lemak biasa (LCT) bila terdapat kekurangan akibat resorpsi buruk.

b. Asam rantai panjang (*Long Chain Tg, LCT*) dengan jumlah atom-C di atas 15 memerlukan lipase dan empedu untuk resorpsinya. Terdapat dalam minyak kelapa dan minyak sawit, transpornya melalui pembuluh limfe.

Pengganti lemak

Lemak penting bagi cita rasa makanan, karena lemak di dalam pangan memberikan sensasi rasa khas yang tidak dapat diberikan oleh zat gizi lain. Sebaliknya, efek buruk akibat terlalu banyak lemak (jenuh) untuk kesehatan (*overweight, PJP dan kanker*) sangat meresahkan, sehingga di banyak negara telah dilancarkan kampanye besar-besaran agar para konsumen mengurangi penggunaan lemak dari ±14 sampai ±10 En%.

Dalam konteks ini, sejak tahun 1996 di Amerika digunakan secara terbatas suatu pengganti lemak, yang disebut *Olestra*. Produk ini hanya boleh digunakan untuk menggoreng kudapan, seperti *crackers/chips* dan diwajibkan menambahkan vitamin yang larut dalam minyak (A,D,E dan K).

* *Olestra* adalah polyester dari sukrosa (gula putih), yang di usus tidak difermentasi, sehingga tidak diabsorpsi dan tidak menghasilkan energi. Sifat baik lainnya adalah

Asam lemak jenuh

asam kapronat , C6 : (C5 H11 COOH)
 asam kaprilat , C8 : (C7 H15 COOH)
 asam kaprinat, C10 : (C9 H19 COOH)
 asam laurat , C12 : C11 H23 COOH

asam miristat C14 : C13 H27 COOH
 asam palmitat, C16 : (C15H31 COOH)
 asam stearat , C18 : (C17 H35 COOH)

Asam tak-jenuh posisi C=C**omega-9**

- asam oleat

C18:1 (9)

omega-6

- asam linolat
 - asam gama-linolenat (GLA)
 - asam arachidonat

C18:2 (9,12)
 C18:3 (9,12,15)
 C20:4 (5,8,11,14)

omega-3

- asam alfa-linolenat (ALA)
 - EPA, asam timnodat
 - DHA

C18:3 (9,12,15)
 C20:5 (5,8,11,14,17)*
 C22:6 (4,7,10,13,16,19)

* Penjelasan: EPA adalah asam omega-3, yaitu ikatan ganda pertama mulai pada C3, terhitung dari akhir molekul (CH3).

Juga rumusnya memiliki 20 atom C dan 5 ikatan ganda, pada C5=6, C8-9, C11=12, dstnya terhitung dari awal molekul (COOH) .

Tabel 54-4: Asam-asam lemak yang terdapat dalam bahan makanan

efek *menurunkan kadar kolesterol (ringan)*. Beratannya berupa pengurangan resorpsi vitamin A, D, E dan K, juga tidak menghambat produksi asam lambung seperti lemak biasa. Lagi pula senyawa ini tidak mengkontraksi kandungan empedu, sehingga empedu tidak tersalurkan; hal ini meningkatkan risiko akan pembentukan batu empedu. Mengonsumsi sesuatu dengan Olestra tidak menimbulkan perasaan kenyang (saturasi), seperti yang terjadi sesudah makan sesuatu dengan lemak alamiah.

Efek samping pada penggunaan berlebihan berupa keluhan lambung-usus, khususnya sakit perut dan diare.

Karena semua efek negatif ini, manfaatnya untuk mengurangi konsumsi makanan demi kesehatan yang lebih baik, agak disangsikan.

MONOGRAFI

1. Asam oleat: C18:1, n-9

Oleat bersama *linolat* dan *linolenat*, yang memiliki masing-masing 1 dan 2 ikatan tak-jenuh, merupakan *asam lemak esensial*,

yang tidak dapat disintesis oleh tubuh kita. Penelitian dari dasawarsa terakhir menunjukkan bahwa sama dengan asam PUFA, oleat juga berkhasiat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida darah. Menu sehari-hari penduduk negara di sekitar Lautan Tengah (*Spanyol, Italia, Yunani, Algeria, Tunisia, dan lain-lain*) biasanya mengandung minyak zaitun, yang kadar oleatnya tinggi, dan sering kali dikombinasi dengan ikan sebagai sumber protein, banyak buah-buahan dan sayur mayur serta tentu anggur merah (*Mediterranean diet*). Berdasarkan pola makan inilah dapat dijelaskan mengapa *mereka* lebih jarang menderita dan meninggal akibat PJP dan kanker (*Arch.Internal Med 1998; 158: 1189-94*).

* **Minyak zaitun** dibuat dari buah zaitun yang sangat kaya akan minyak yang mengandung sejumlah difenol, seperti *hidroksitirosol (HT)* dan *oleuropein (OE)*, dalam jumlah sampai 800 mg per liter. Antioksidan kuat ini berperan bagi stabilitas dan *shelf-life* yang panjang dari minyak zaitun, artinya tidak mudah teroksidasi maupun menjadi tengik

Tabel 54-5: Susunan beberapa jenis lemak/minyak dengan penggunaan dan sifat-sifatnya. Persentase rata-rata telah dibulatkan.

| Jenis lemak | susunan (%) | | | penggunaan | sifat ² |
|---------------|-------------|------|------|------------|--------------------------------------|
| | AJ | mono | poli | | |
| m. kelapa | 40 | 50 | 1 | Goreng | minyak nabati terstabil |
| m. kedele | 5 | 30 | 60 | Goreng | t >180° C: membentuk asam-trans |
| m. saflur | 5 | 25 | 70 | Dingin | jangan dipanasi |
| m. zaitun | 15 | 80 | 5 | Goreng | stabil sampai 220° C |
| m. babi, sapi | 40 | 50 | 5 | Goreng | stabil (banyak asam jenuh) |
| oleum lini | 10 | 20 | 70 | Dingin | jangan dipanasi |
| mentega | 50 | 50 | 2 | roti, gor. | agak stabil, mudah dicernakan (SCT)) |
| margarin diet | | | 60 | Dingin | kadar asam-trans harus maksimal 1% |

AJ : asam lemak jenuh
M : asam mono-unsaturated
P : asam polyunsaturated
Persentase rata-rata telah dibulatkan.

seperti minyak nabati lainnya bila disimpan lama. Selain itu juga ditemukan zat anti-radang *oleocanthal*, yang menghambat enzim COX-1 dan COX-2 seperti NSAIDs. Efek dua sendok makan minyak zaitun setara dengan efek ibuprofen 400 mg (*Nature* 2005; 437: 45-6). Minyak zaitun dapat dipanaskan sampai 220°C sebelum diubah menjadi *bentuk transnya*, sedangkan minyak lain sudah dirombak pada suhu 180-190°C. Zat-zat fenol tersebut juga *menghindari oksidasi dari LDL-kolesterol* dan terjadinya aterosklerosis.

2. Asam linolat: *oleum lini*, C18:2, n-6

Linolat terdapat sebagai gliserida dalam banyak minyak nabati, misalnya minyak kacang, minyak jagung, minyak kedele, minyak kembang matahari dan minyak saflur. Oleum lini terdiri sebagian besar dari asam linolat dan linolenat, yang bersifat sangat "mengeringkan", yaitu mengeras bila dibiarkan pada udara (teroksidasi). Dahulu senyawa ini banyak digunakan dalam industri cat dan pernis. Di apotik, *decoctum Lini* dibuat dari bijinya (*Semen lini*) yang mengandung minyak dan zat lendir, untuk digunakan sebagai laksans lembut.

3. Asam gama-linolenat: *GLA*, C18:3, n-6

Asam esensial ini terdapat dalam minyak borage (20%), minyak evening primrose (*Oenothera*, 9%) dan minyak black currant (*zwarte bes*, 17%), juga dalam air susu ibu. Minyak nabati lainnya dan minyak hewani hanya mengandung sedikit sekali GLA, kecuali dalam lemak domba. GLA merupakan precursor dari *eicosanoida* dari seri-1 (PGE₁, TXA₁), yang khasiatnya bertentangan dengan PGE₂ dan TXA₂. Berkhasiat **antiradang** maupun **vasodilatasi dengan mengurangi agregasi trombosit** dan juga tidak menghasilkan leukotrien, yang memperkuat proses peradangan. Senyawa ini digunakan pada *eksim atopik*. Tidak bisa disintesis sendiri oleh tubuh, sehingga diperlukan dalam diet.

Fungsinya yang terpenting dalam tubuh bervariasi, yaitu:

a. mengikat dan mentranspor O₂ dan CO₂.

GLA mengikat oksigen pada permukaan paru dan mentranspornya melalui membran ke darah dan seterusnya ke dalam eritrosit. Di sini O₂ diikat oleh hemoglobin untuk kemudian "diserahkan" pada jaringan. Kemudian GLA mengangkutnya lagi

melalui dinding pembuluh dan membran sel ke dalam sel. Dengan cara yang sama, CO₂ diangkut dari sel untuk dikeluarkan di paru-paru.

- b. **menyalurkan energi ke molekul sel.** GLA berdaya mengikat diri (tidak erat) pada **asam amino** yang mengandung **belerang** (*sistin, sistein, metionin*), yaitu yang memiliki gugus-SH. Reaksi ini menimbulkan aliran energi listrik yang dibutuhkan tubuh untuk impuls pukulan jantung, sinyal saraf, kontraksi otot, dan sebagainya.
- c. **menahan O₂ dalam sel** untuk melindunginya terhadap kuman, virus dan fungi anaerob yang tak dapat hidup bila ada oksigen.

Penggunaannya terutama sebagai **obat kulit** pada **eksim**, kulit kasar dan kering, ruam, akne dan peradangan. Senyawa ini juga efektif pada eksem popok pada bayi yang tidak diberikan air susu ibu (yang mengandung GLA). Disamping itu, GLA ternyata efektif dan sering kali digunakan untuk **meringankan gejala PMS** (*Premenstrual Syndrome*).

Dosis: oral 1 dd 150- 250 mg, untuk PMS dimulai beberapa hari sebelum haid sampai 2 hari sesudahnya.

* **Asam alfa-linolenat (ALA, C18:3, n-3)** merupakan isomer yang sebagai gliseridanya terdapat dalam banyak *minyak mengering* (*Oleum Lini*), juga dalam kedele, walnut dan banyak sayuran. Dalam tubuh, ALA dapat diubah menjadi EPA dan DHA. Asam ini digunakan sebagai nutrisi.

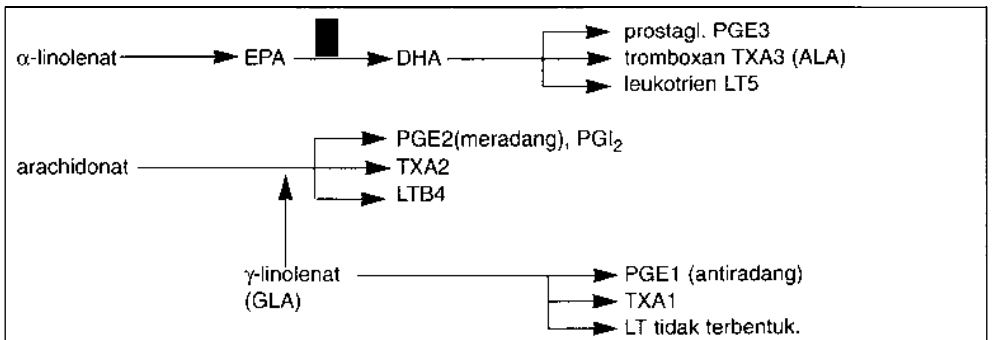
4. Asam arachidonat: C_{20:4, n-6.}, *docosate-traenoic acid*

Asam ini antara lain terdapat dalam minyak kacang tanah (*Oleum arachidis*), kuning telur, lumut laut, ikan dan daging merah/unggas. Lihat tabel di bawah ini:

| daging | ikan |
|------------------|--------------|
| bistik 130 | makril 45 |
| babi 53 | salem 30 |
| ayam 150 | sardencis 50 |
| kalkun 100 | cod 150 |
| ham 100 | tongkol 180 |
| daging organ 600 | kerang 40 |

Tabel 54-6: Kadar arachidonat (mg) dalam 100 g daging dan ikan

Selain itu, dalam tubuh arachidonat dapat disintesis dari **linolat**, yang juga banyak terdapat dalam makanan sehari-hari. Kebanyakan jaringan mengandung 2-3 kali lebih banyak arachidonat daripada EPADHA. Sebagai komponen dari dinding sel, arachidonat dapat diubah menjadi **eicosanoida** (*prostaglandin PGE₂, tromboksan TXA₂, dan leukotrien LTB₄*). Eikosanoida (Yun. eikosi = 20) mencakup PGs, LTs dan derivat-derivatnya. Lihat skema di *Bab 21, Prostaglandin*. Beberapa zat ini terlibat pada reaksi imun maupun peradangan serta pada regulasi bila terdapat kecenderungan trombosis dan hipertensi. Prostaglandin E₂ **menstimulasi peradangan dan pertumbuhan tumor**, oleh kare-



Gambar 54-3: Rute pembentukan oksidatif eicosanoida dari asam lemak tak-jenuh

na itu penderita penyakit radang dan kanker sedapat mungkin menghindari makanan yang mengandung arachidonat (semua daging hewan dan kacang tanah).

5. **EPA** : *timmodonic acid, eicosapentaenoic acid*, (20:5, n-3).

DHA : *cervonic acid, docosahexaenoic acid* (22:6, n-3)

Minyak ikan mengandung kedua asam lemak omega-3 ini (Yun. eicosa = 20, docosa = 22), yang terdiri dari masing-masing 20 dan 22 atom C serta 5 dan 6 ikatan tak-jenuh. EPA dan DHA praktis tidak dapat disintesis oleh tubuh, hanya dalam jumlah kecil sekali terjadi perubahan dari asam alfa-linolenat (ALA). Dalam tubuh EPA dirubah menjadi DHA, yang merupakan zat paling aktif, yang melalui beberapa tingkat akhirnya menghasilkan eicosanoida dari seri-3, yaitu prostaglandin (PGE₃) dan leukotrien (LT₅), yang seperti PGE₁ dan LT₅ berkhasiat anti radang dan anti tumor.. Lihat Gambar 54-2.

Asam-asam ini paling banyak terdapat dalam **minyak ikan laut dingin** seperti herring, salem, makril, belut, sardencis dan tongkol. Daging merah, daging organ dan telur mengandung hanya sedikit asam ini. Di membran sel ikan-ikan tersebut, **asam arachidonat** digantikan oleh EPA dan DHA, sehingga terpelihara fleksibilitasnya pada suhu rendah (lautan dingin). Akibatnya, pembentukan eicosanoida peradang (PGE₂, LTB₄, interleukin IL₁) terhalang, begitu pula pembentukan TNF dan fibrinogen. Sebagai gantinya, terbentuklah eicosanoida dari seri-3 tersebut di atas, yang praktis **tidak bersifat meradang**.

Khasiat. Minyak ikan berkhasiat melindungi pasien jantung terhadap **meninggal mendadak akibat infark jantung sekunder** bila dimakan dua kali seminggu sebagai ikan berlemak. Efek ini diperkirakan berkat DHA yang berkhasiat mencegah gangguan ritme dan mungkin juga berkat zat-zat pelindung lain dalam minyak tersebut. Pada bangsa Eskimo yang makan ikan dalam jumlah besar (400-500 g/hari), angka kematian akibat PJP rendah sekali, begitu juga orang Jepang. Orang Eskimo juga sangat jarang menderita

diabetes; pada binatang percobaan telah ditemukan bahwa **DHA melindungi terhadap diabetes**. Menurut perkiraan, DHA membuat membran sel lebih cair (*liquid*), sehingga menjadi lebih peka bagi daya kerja insulin, sehingga insulin bekerja lebih efektif dan nilai glukosa menurun.

| jenis ikan | jumlah minyak per 100 g ikan | jumlah minyak takjenuh per 100 g |
|-------------------|------------------------------|----------------------------------|
| ansjovis (kaleng) | 10 g | 7 g |
| herring (asin) | 10 g | 7 g |
| kabeljauw (cod) | 2 g | 1 g |
| makril (direbus) | 26 g | 19 g |
| kerang (direbus) | 4 g | 3 g |
| belut (diasap) | 22 g | 15 g |
| schot (plaice) | 2 g | 1 g |
| zalm (salmon) | 11 g | 8 g |

Tabel 54-7: Kandungan minyak total dan minyak tak-jenuh dari beberapa jenis ikan.

Asam omega-3 juga memiliki sejumlah khasiat lain, seperti dapat dilihat pada ringkasan seluruh daya kerjanya di bawah ini:

- anti trombotik:** menghambat agregasi trombosit melalui inhibisi produksi TXA₂ (*tromboksan*), yang bersifat mendorong penggumpalannya.
- anti radang** dengan mencegah sintesis PG dari seri-2 dan leukotrien dari seri-4, yang bersifat meradang kuat dan menstimulasi pertumbuhan tumor. Pembentukan TNF dan interleukin (efek meradang) oleh leukosit dan makrofag juga dihambat.
- antitumor.** Pada perkembangan obat diabetes dari **kelompok glitazon** (*thiazolidion*, lihat Bab 47) telah ditemukan bahwa **PPAR-gama** (*Peroxisome Proliferasor-Activated Receptor*) memegang peranan penting pada mekanisme **khasiat antitumornya**. Pasien diabetes yang kebetulan juga menderita kanker ternyata tidak hanya diperbaiki regulasi glukosanya oleh glitazon, melainkan juga proliferasi sel-sel kankernya dihambat. Kemudian ternyata bahwa juga beberapa zat lain dengan khasiat **agonis PPAR-gama** berkhasiat memberantas sel tumor, a.l. EPA/

DHA dan **squalen** (dari minyak hati ikan hiu). Setelah aktivasi PPAR oleh EPA, terjadi **diferensiasi sel** dan pertumbuhan sel tumor dialihkan menjadi **sel lemak terminal** (adiposit) dengan “mreparasi” *apoptosis* yang telah ditiadakan oleh sel tumor. Beberapa studi menunjukkan efek baik dari minyak ikan pada kanker payudara, prostat, paru-paru dan kolon^{17,18}. Di samping mekanisme ini EPA/DHA juga diperkirakan **bekerja antitumor** berdasarkan penghentian pembentukan PGE₂ dan LTB₄ yang menstimulir pertumbuhan sel kanker. Sebagai gantinya terbentuk PGE1 dan PGE3 tanpa khasiat stimulasi tersebut, lihat Gambar 54-2.

- d. **menurunkan trigliserida darah** dengan 25-30% dan berdasarkan sifat antitrombotiknya mencegah aterosklerosis dan PJP. Efeknya terhadap kolesterol masih perlu ditegaskan. Orang Eskimo, yang diet sehari-harinya mengandung banyak EPA dan DHA (antara lain dari anjing dan singa laut), jarang sekali menderita penyakit jantung.
- e. **menurunkan kadar glukosa darah** dan memperbaiki efek insulin. Dengan demikian sangat bermanfaat pada diabetes tipe 2 sebagai zat tambahan (komplemen).
- f. **memperbaiki perkembangan saraf otak dan fungsinya**, terutama pada janin dan bayi. Otak terdiri dari lemak untuk ±60% dan dengan DHA sebagai asam yang terbanyak. ASI mengandung DHA dan enzim delta-6-desaturasi yang penting untuk sintesis asam omega dan sering kali belum terdapat pada bayi. Susu formula/botol sekarang ini banyak yang diperkaya dengan EPA dan DHA. Dalam rangka ini EPA memengaruhi dengan baik **gejala ADHD** dan digunakan pada terapi alternatif (lihat *Bab 31, Adrenergika dan Adrenolitik, boks*). Penambahan asam lemak omega 3/6 sebagai terapi kombinasi dengan metilfenidat yang dosisnya dapat dikurangi sehingga lebih dapat diterima, mungkin dapat memperbaiki kesetiaan terapi.

Journal of Attention Disorders, online 24 Januari 2014.

Juga dilaporkan memiliki efek antidepresi yang baik sehingga dosis antidepresi dapat diturunkan. Wanita hamil pada trimester terakhir memiliki kekurangan DHA dalam darahnya sedangkan pada wanita dengan depresi postnatal kadarnya lebih rendah lagi.

- g. **memperkuat sistem imun** melalui stimulasi aktivitas limfosit.

Penggunaan. Berdasarkan sifatnya, minyak ikan salem/makril digunakan terhadap penyakit peradangan, misalnya pada rematik berkhasiat mengurangi kakunya sendi di waktu pagi. Pada peradangan usus kronis, seperti **colitis** dan **Crohn**, masa remisi diperpanjang atau frekuensi kambuh dikurangi. Begitu juga pada penyakit autoimun **SLE** (*Systemic Lupus Erythematoses*). Pada **eksim** konstitusional, asam omega dapat mengurangi bersisiknya kulit dan meringankan gatal-gatal. Secara preventif, minyak ikan dianjurkan konsumsinya oleh wanita hamil dan menyusui untuk menjamin perkembangan optimal fungsi otak janin dan untuk memperkecil risiko penyakit jantung, infark otak dan jantung. Karena ikatan ganda dari EPA dan DHA mudah teroksidasi, maka pada sediaannya selalu ditambahkan vitamin E sebagai antioksidan, lazimnya 5 mg per 500 ml minyak ikan. Adakalanya juga dikombinasi dengan suatu asam omega-6 untuk melengkapi efeknya.

Efek samping pada overdosis dapat berupa perpanjangan waktu perdarahan berhubung penghambatan penggumpalan pelat darah. Pada dosis tinggi, senyawa ini dapat menimbulkan perdarahan di hidung. Oleh karena itu tidak boleh dikombinasi dengan asetosal yang memiliki daya kerja sama.

Dosis: 3-4 dd 250 - 500 mg asam lemak (EPA + DHA). Selama kehamilan dan laktasi 1 dd 200 mg; untuk prevensi umum 1 dd 100 mg.

Minyak ikan (salem, makril) 1000 mg mengandung ±300 mg EPA+DHA (30%). Salem dan makril mengandung 12-20% minyak.

* **Cod liver oil** (*levertraan*) mengandung ±20% EPA+DHA, di samping asam tak-

jenuh lainnya, asam lemak jenuh ($\pm 19\%$) serta vitamin A dan D, lihat monografi Bab 53, Vitamin dan Mineral. Dalam tubuh, EPA diubah menjadi DHA yang dapat menghalau arachidonat dari dinding sel.

DAFTAR PUSTAKA

17. Terry P et al. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancer* 2001;357:1764-66
18. Tsubouchi Y et al. Inhibition of lung cancer cell growth by the PPAR-agonists through induction of apoptosis. *Biochem & Biophys Res Commun* 2000; 270: 400-5
19. Loman S. Taurine ter preventie en behandeling van hart/ en vaatziekten? *Orthomol Koerier* 2002;17(94):36/40

SEKSI X

LAMPIRAN

LAMPIRAN A

OBAT-OBAT SELAMA KEHAMILAN DAN LAKTASI

Penggunaan obat selama kehamilan dan laktasi merupakan suatu masalah khusus yang tidak selalu dapat dihindari dan harus diusahakan dengan risiko seminimal mungkin bagi ibu maupun janin.

Sewaktu kehamilan timbul beberapa perubahan farmakokinetik yang dapat memengaruhi kadar obat dalam darah, seperti menurunnya pengikatan protein, meningkatnya arus pendarahan di hati dan ginjal serta meningkatnya metabolisme akibat berubahnya aktivitas enzim CYP.

Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10) 989-1008.
Loebstein R. et al. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. Ther Drug Monit. 2002 feb;24(1)15-22.

Selama beberapa dekade diperkirakan bahwa plasenta berfungsi sebagai sawar (*barrier*) yang melindungi janin terhadap efek merugikan dari obat-obat. Tetapi ternyata bahwa kebanyakan obat dapat **menembus secara pasif** atau **ditranspor secara aktif melalui plasenta**. Hal ini terbukti secara drastis dan menyedihkan oleh peristiwa talidomida pada permulaan tahun 1960, bahwa pengaruh suatu obat terhadap janin selama masa kritis dari perkembangannya dapat mengakibatkan defek fisik pada organ-organ tertentu. Lihat Bab 4, Prinsip-prinsip Farmakodinamika, Efek-efek teratogen.

Periode intra-uterin selama 2 pekan sampai tiga bulan merupakan masa perkembangan janin yang sangat peka terhadap efek obat yang dapat mengakibatkan malformasi, karena pada masa inilah terbentuknya organ-organ utama.

Teratogenesis

Didefinisikan sebagai *disgenesik* (pembentukan keliru) dari organ-organ janin secara struktural maupun fungsional (misalnya fungsi otak). Manifestasi yang khas dari teratogenesis berupa pertumbuhan yang terhambat atau kematian dari janin, *karsinogenesis* dan malformasi struktur organ maupun fungsinya.

Merupakan pedoman emas bahwa *semua obat harus dihindari selama kehamilan*, terkecuali ada sebab-sebab yang mendesak untuk penggunaannya. Dalam hal ini harus dipertimbangkan dengan saksama *manfaatnya* bagi ibu terhadap *risiko* potensial bagi janin. Lagipula keamanan dari kebanyakan obat belum dapat dipastikan secara mutlak, karena efeknya mungkin baru tampak beberapa tahun setelah kelahiran. Oleh karena itu penelitian-penelitian jangka panjang semakin penting, karena ternyata bahwa efek jangka panjang dari obat-obat teratogen terhadap perkembangan saraf dapat lebih parah daripada kelainan-kelainan struktural. Dalam hal ini dapat disebut beberapa obat yang memengaruhi perkembangan otak seperti *karbamazepin*, *isotretinoin*, *fenitoin*, *asam valproat* dan *warfarin* (Tabel A).

Proses untuk menentukan keamanan obat selama kehamilan

Tiap tahun banyak sekali obat baru disalurkan ke pasaran, tetapi pada saat pemasaran data mengenai efek-efeknya terhadap janin pada umumnya masih sangat terbatas. Pedoman pertama yang dipegang adalah penelitian terhadap binatang percobaan. Ternyata bahwa obat-obat yang memi-

liki sifat *teratogen* pada manusia dapat menyebabkan efek-efek teratogen yang sama pada hewan percobaan. Tetapi ada pula obat-obat yang memiliki efek teratogen pada hewan bila diberikan dalam dosis tinggi, tetapi tidak bersifat teratogen pada manusia bila diberikan dalam dosis klinis. Dalam peristiwa talidomid justru terjadi kebalikannya, yakni hanya dosis tinggi bersifat teratogen pada hewan, sedangkan pada manusia ternyata dosis rendah pun sudah menimbulkan cacat pada janin. Dosis tinggi dari *glukokortikoid* atau *benzodiazepin* dapat mengakibatkan bibir sumbing pada hewan, tetapi dalam dosis klinis tidak memberikan efek demikian pada manusia. Juga senyawa *salisilat* dapat mengakibatkan malformasi pada hewan tetapi tidak pada manusia. Dari peristiwa-peristiwa ini dapat ditarik kesimpulan bahwa penelitian pada hewan dapat mendeteksi efek teratogen, tetapi sulit untuk mengekstrapolasi efek-efek ini pada manusia.

Di samping percobaan pada hewan beberapa usaha lain ditempuh untuk mengidentifikasi kemungkinan sifat teratogen, antara lain dengan menelaah hasil-hasil monitoring obat (*case reports* dan *penelitian-penelitian epidemiologik*). Untuk ini telah di-bentuk suatu jenis pelayanan yang disebut *International Development of Teratology-information Services*.

Efek dari penyakit ibu

Dalam penentuan peran obat terhadap janin, jangan pula dilupakan bahwa penyakit yang diderita ibu dapat merupakan risiko pada janin. Misalnya ibu penderita tekanan darah tinggi atau kanker lebih cenderung untuk bayinya menderita pertumbuhan intra-uterin yang terhambat. Juga ibu hamil yang menderita epilepsi atau diabetes condong untuk melahirkan bayi dengan malformasi.

Penggunaan asam valproat oleh ibu hamil dapat meningkatkan risiko bagi bayi menderita neural tube defect, IQ rendah atau autisme.

Keluhan asma meningkat pada sekitar sepertiga dari wanita hamil dan pengobatannya dengan kortikosteroid dapat menimbulkan perlambatan pertumbuhan bayi

sebagai efek samping. Tetapi bila pengobatan asma ini dihentikan, dapat mengakibatkan kekurangan oksigen bagi janin.

Berdasarkan masalah-masalah demikian, maka perlu pertimbangan serius mengenai risiko penggunaan obat selama kehamilan dan untung-ruginya bagi ibu maupun janin.

Pilihan obat saat kehamilan

Banyak ibu hamil memerlukan pengobatan bagi keluhan-keluhan yang disebabkan oleh kehamilan, misalnya mual dan muntah. Beberapa prinsip harus dipatuhi pada pemilihan obat selama kehamilan.

1. Sebaiknya menggunakan obat-obat yang sejak lama sudah digunakan dalam praktik daripada obat-obat pengganti baru (lihat Tabel B), walaupun obat baru memiliki misalnya lebih sedikit efek samping bagi orang dewasa, tetapi keamanannya bagi janin kurang jelas.
2. Untuk menurunkan risiko sejauh mungkin bagi janin, sebaiknya digunakan dosis obat yang paling rendah selama kehamilan. Hal ini sebetulnya bertentangan karena sebagian wanita hamil justru membutuhkan dosis obat yang lebih tinggi dari normal pada saat hamil tua berhubung meningkatnya berat badan dan lebih cepatnya "*clearance*" (ekskresi) dari banyak obat, misalnya litium, digoksin dan fenitoin.
3. Wanita hamil tidak dianjurkan untuk menggunakan obat bebas (*over-the-counter drugs*) tanpa konsultasi dengan dokter, karena banyak faktor, termasuk taraf kehamilan, dapat memengaruhi risiko bagi janin. Misalnya suatu obat NSAID dapat digunakan terhadap nyeri pada trimester pertama dari kehamilan, tetapi semakin banyak bukti menyatakan bahwa beberapa obat NSAID merupakan risiko bagi janin pada masa kehamilan tua.

Di Swedia telah disusun klasifikasi penggunaan obat selama kehamilan dan laktasi terutama atas dasar pengalaman klinis pada manusia. Karena klasifikasi ini sangat luas dan meliputi banyak sekali obat, maka kami

telah meringkaskannya menjadi tiga daftar, yaitu:

A. Daftar obat yang tidak boleh diberikan pada wanita hamil

Daftar ini terdiri dari obat-obat yang bersifat teratogen dan telah dibuktikan dapat membuat cacat janin. Obat-obat yang tercantum dalam daftar ini tidak mutlak dilarang penggunaannya oleh wanita hamil, tetapi dalam keadaan darurat masih dapat digunakan dengan mempertimbangkan benefit bagi ibu dan risiko bagi janin.

B. Daftar obat yang dianggap aman bagi wanita hamil

Dalam daftar ini tertera obat-obat yang dianggap aman bagi wanita hamil, yang setelah digunakan selama jangka waktu panjang tidak menampilkan efek buruk pada janin. Obat-obat lainnya yang tidak dimasukkan dalam daftar dapat se-

cara potensial merugikan janin berdasarkan percobaan hewan atau pula belum terdapat cukup data mengenai keamanannya.

C. Daftar obat yang aman selama laktasi

Sebagian besar dari obat-obat yang dikonsumsi ibu dapat dideteksi dalam air susunya walaupun dalam jumlah kecil. Namun demikian beberapa obat dapat menimbulkan masalah pada bayi yang diberi ASI. Sebagai contoh misalnya *karbimazol* yang dapat mengganggu fungsi tiroid dari bayi. Terkenal adalah *tetrasiklin* yang juga mencapai air susu dan dapat mengakibatkan pewarnaan kuning irreversible pada gigi yang sedang/akan tumbuh.

Sama seperti pada waktu hamil, ibu-ibu yang menyusui juga harus menghindari penggunaan obat, terkecuali bila mutlak dibutuhkan. Dalam hal ini risiko bagi bayi harus dipertim-

| | | |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| ACE-penghambat ¹⁵ | Kandesartan | Primidon |
| ATI-antagonis | Kaptopril | Propiltiourasil |
| Amikasin | Karbamazepin | Ramipril |
| Aminopterin | Karbimazol | Retinoida |
| Androgens | Kinidin | Siklofosfamida |
| Antikolinergika | Kinin | Silazapril |
| Asam Valproat | Kuinapril | Siproteron |
| Azathioprin | Linestrenol(>2,5 mg) | Sitostatica (semua) |
| Benazepril | Lisinopril | Streptomisin |
| Danazol | Litium | Talidomida |
| DES (dietilstilbestrol) | Losartan | Testosteron |
| Doksisiklin | Metimazol | Tetrasiklin/oksi-T. |
| Enalapril | Metotreksat | Tiourasil |
| Eprosartan | Misoprostol | Tiroistatika |
| Ethosuksimida | Nandrolon | Tobramisin |
| Etretinat | Netilmisin | Vaksin(semua,kecuali lihat B) |
| Fenitoin | NSAIDs | Valsartan |
| Fenobarbital | Penghambat ACE | Vigabatrin |
| Fluoksimesteron | Penisilamin | Warfarin |
| Fosinopril | Psikofarmaka | |
| Gansiklovir | Psikotropika | |
| Gentamisin | | |
| Griseofulvin | | |
| HepatitisA/B | | |
| Hipoglikemika | | |
| Irbesartan | | |
| Isotretinoin | | |

Daftar A. Obat-obat yang TIDAK BOLEH diberikan pada wanita hamil

bankan terhadap benefits dari pemberian ASI atau untuk sementara diganti dengan susu kaleng.

Obat yang dapat diminum dengan aman oleh ibu selama menyusui adalah obat yang tidak atau hanya sedikit diekskresikan ke

dalam susu ibu. Obat lainnya yang tidak tercantum dalam daftar merupakan obat yang dapat mencapai susu ibu dalam jumlah banyak dan mungkin dapat berefek buruk pada bayi atau belum terdapat (cukup) data mengenai keamanannya.

| | | |
|------------------|--------------------|------------------|
| Acetaminofen | Dihydratychesterol | Methimazol |
| Acetylcysteine | Dimethindene | Methylodopa (l-) |
| Alginic acid | Dipyridamol | Mexiletine |
| Amilorida | Dyrogesteron | Moclobemide |
| Amoxicillin | Efedrine | Miconazol |
| Ampicillin | Erythromycin | Naloxone |
| Antasida | Ethambutol | Niclosamide |
| Azithromycin | Fenazone | Nitrofurantoin |
| Bezafibrate | Fenoterol | Noscapine |
| Bisacodyl | Flucloxacillin | Nystatine |
| Bromocriptine | Flumazenil | Oxytocin |
| Buspiron | Fluoksetin | Papaverine |
| Butylscopolamin | Fluvoxamine | Paracetamol |
| Calcitriol | Folic acid | Penicillin-G/V |
| Cefalosporins | Folinic acid | Permethrin |
| Chlorcyclizine | Gliserin | Piperacillin |
| Chlorhexidine | Granisetron | Pizotifen |
| Ciclosporine | Guaifenesine | Prilocain |
| Cimetidine | Heparin | Promethazine |
| Cinnarizine | Heparin LMW | Ranitidine |
| Cisapride | Hyaluronic acid | Roxithromycin |
| Clemastine | Hydralazine | Salbutamol |
| Clindamycin | Hydrocortisone | Salmeterol |
| Clofibrate | Hydroxyzine | Senoside |
| Clotrimazol | Ipratropium-Br | Sorbitol |
| Cloxacillin | Isoniazide | Spiramycin |
| Codeine | Isoprenaline | Spironolacton |
| Cromogliclate | Isosorbide nitr. | Sufentanil |
| Colestipol | Labetalol | Sumatriptan |
| Cyclandelate | Laktulosa | Sucralfat |
| Cyclizine | Levothyroxin | Sulfasalazine |
| Cyproheptadine | Liothyronin | Terbinafine |
| Desmopressine | Lidocaine | Terbutaline |
| Dextromethorfan | Lincomycin | Terfenadine |
| Dextropropoxyfen | Magnesiumoxide | Theofylline |
| Didanosine | Meclizine | Tranexamic acid |
| Difenhydramine | Medroxyprogest. | Trihexyfenidyl |
| Digoxin | Mepivacaine | Vaks.influenza |
| Dihydralazine | Methenamine | Vaksin polio |
| | Methimazol | Tetanus toxoid |
| | Methylodopa (l-) | |

Daftar B. Obat-obat yang dianggap aman bagi wanita hamil

Catatan: Walaupun daftar ini memuat obat-obat yang dianggap aman bagi wanita hamil, namun tetap harus berpegangan pada „golden rule“, bahwa wanita yang mengandung maupun yang menyusui harus menghindari penggunaan obat, terkecuali bila ada petunjuk khusus dari dokter yang merawatnya.

| | | |
|----------------------|-----------------------|------------------|
| Acetylsalicylic acid | Epinefrine | Moclobemide |
| Aciclovir | Ethambutol | Morphine |
| Alginic acid | Erythromycin | Naproxen |
| Alimemazine | Fenazone | Nitrazepam |
| Alprenolol | Flucloxacillin | Nitrofurantoin |
| Amoxicillin | Fluocortolon | Norethisteron |
| Ampicillin | Folinic acid | Nortriptyline |
| Atenolol | Fosfomycin | Noscapine |
| Aztreonam | Fusidic acid | Nystatine |
| Baclofen | Haloperidol | Opipramol |
| Betamethasone | Heparin | Oxazepam |
| Betaxolol | Hyaluronic acid | Oxybuprocain |
| Bisacodyl | Hydralazine | Paracetamol |
| Bisoprolol | Hydrocortisone | Penicilline G/V |
| Bumetanide | Hydroxychloroquine | Perfenazine |
| Bupivacaine | Hyoscyamine | Periciazine |
| Bromocriptine | Ibuprofen | Pethidine |
| Carvediol | Imipramin | Phenylbutazon |
| Carbamazepin | Ipratropium | Phenytioine |
| Cefalosporins | Isoniazide | Pindolol |
| Chlordiazepoxide | Ketoconazol | Piperacilline |
| Chloroquine | Kinine | Piroxicam |
| Chlorpromazine | Kinidine | Predniso(lo)ne |
| Cisapride | Labetolol | Prilocaine |
| Chlorhexidine | Levocabastine | Propafenone |
| Chlorpromazine | Levonorgestrel | Propranolol |
| Clemastine | Levothyroxine | Propylthiouracil |
| Clobetasol | Levopromazine | Pyrimethamin |
| Clobetasone | Lidocaine | Retinol (vit A) |
| Clomipramine | Liothyronine | Rifampicine |
| Cloxacillin | Loperamide | Roxitromycine |
| Codeine | Loratidine | Scopolamine |
| Colestipol | Lorazepam | Spiroinolactone |
| Colestyramine | Lynestrenol (>2,5 mg) | Sucralfat |
| Cotrimoxazol | Magnesiumoxide | Sulfamethoxazol |
| Cromogliclate | Medroxyprogester | Sulfasalazine |
| Dextropropoxyfen | Mesalazine | Terbutalin |
| Desonide | Methadone | Tetracyclin |
| Diclofenac | Methenamine | Oksitetraacycl |
| Difenhydramine | Methotrexate | Theofyllin |
| Digoxine | Metoclopramid | Thioridazin |
| Dihydralazine | Metoprolol | Tranexaminic ac. |
| Dimethindene | Metronidazol | Triamcinolone |
| Doxycycline | Mexiletine | Trimethoprim |
| Enalapril | Midazolam | Valproic acid |
| | | Verapamil |

Daftar C. Obat-obat yang boleh diminum ibu selama menyusui.
(dengan persetujuan dokter yang merawat)

DAFTAR PUSTAKA

15. de Leeuw P.W. Duidelijk verhoogd risico op congenitale afwijkingen door het gebruik van angiotensineconverterend-enzym (ACE)-remmers in de zwangerschap. NTVG 2006;150:1605-7.

LAMPIRAN B

DAFTAR DOSIS LAZIM (per oral) (dosis obat-obat lain lihat teks)

| Nama obat | Dosis lazim |
|----------------------|---|
| A | |
| Akseroftol | pengobatan: 25.000 I.U. |
| Alfa-tokoferol | sehari 100-600 mg |
| Alilestrenol | 3 dd 5 mg |
| Alklofenak | 3 dd 500 mg, maks. sehari 3 g |
| Alopurinol | permula 2-3 dd 50 mg; maks. sehari 800 mg; pemeliharaan 1 dd 300 mg pagi p.c. |
| Alprenolol | hipertensi: 1-2 dd 100-200 mg; aritmia: 4 dd 25-100 mg; angina pect.: 4 dd 50-100 mg |
| Aluminium hidroksida | tiap kali 0.5-1 g |
| Amfepramon | 1 dd 75 mg a.c. |
| Amilorida | sehari 5-20 mg; pemelih. 5-10 mg |
| Aminofilin | 3 dd 100-200 mg p.c.; rektal 3 dd 250-500 mg anak-anak 1-3 dd 5 mg/kg bb |
| Amitriptilin | sehari 30-200 mg |
| Amoksisilin | 3-4 dd 250-500 mg; a.c. |
| Ampisilin | 3-4 dd 250-500 mg; a.c. |
| Aneurin HCl | sehari 10-50 mg |
| Antazolin | 2-4 dd 50-100 mg |
| Asam asetilsalisilat | lihat Asetosal |
| Asam askorbat | pencegahan: sehari 25-75 mg; pengobatan 1-3 dd 200-500 mg kebutuhan sehari anak 3bln-12 th: 25-75 mg |
| Asam empedu | 250-500 mg |
| Asam folat | 1 dd 5-10 mg; sehari 20-50 mg sampai 30 bln: sehari 5-10 mg |
| Asam mefenaminat | permula 500 mg; kmd 3-4 dd 250 mg p.c. |
| Asam nalidiksat | 4 dd 1 g; maks. 7-14 hari |
| Asam nifluminat | 3-4 dd 250 mg |
| Asam nikotinat | hiperlipid.: 3dd 100 mg; berangsur sampai sehari 1,5-6 g |
| Asam pantotenat | terapi 5-100 mg (garam Na/Ca) |
| Asam valproat | permula 3-4 dd 100-150 mg d.c., dl 2 minggu naik sampai 900-1800mg sehari |
| Asebutolol | hipertensi: 1 dd 400 mg; aritmia/angina pect. 2-3 dd 100-200 mg |
| Asefilin piperazin | 2-4 dd 250-500 mg p.c. |

| | |
|---------------|---|
| Asenokumarol | permula 15-25 mg; pemelih. 2-10 mg vesp. |
| Asetazolamida | 8-30 mg/kg bb; maks. 1 g sehari; atau 1-4 dd 250 mg |
| Asetilsistein | 3 dd 200 mg; 3 bl-1 th 1-2 dd 50-150 mg |
| Asetosal | 1 th s/d 6 th: 1-2 dd 200-300 mg 6 th s/d 12 th: 1-2 dd 300-500 mg |
| Aspirin | lih. Asetosal |
| Atenolol | hipertensi: 1 dd 100 mg; angina pect. 2 dd 50-100 mg |
| Atropin | 3 dd 0.25-0.8 mg |
| Azathioprin | sehari 2-5 mg/kg bb |

B

| | |
|--------------------------|--|
| Beklometason dipropionat | inhalasi 3-4 dd 50 mcg; maks. 1 mg sehari |
| Belladonna ekstrak | 3 dd 10-20 mg |
| Bendroflumethiazida | 1 dd 5-10 mg; atau 3x seminggu |
| Benfotiamin | terapi: sehari 100-300 mg |
| Benorilat | 4 dd 1-2 g p.c. |
| Benzbromaron | 1 dd 50 mg d.c.; naik sampai sehari 200 mg |
| Benzidamin | 3-4 dd 50 mg p.c. (klorida) |
| Benziodaron | 1 dd 50 mg d.c.; naik sampai sehari 200 mg |
| Benzoktamin | 3 dd 10 mg; sbg obat tidur 20 mg |
| Benzonat | 3 dd 100-200 mg |
| Betametason | 4 dd 0.25-0.5 mg (di-Na-fosfat) |
| Bevonium | 2-3 dd 50-100 mg (metilsulfat) |
| Beziramida | 1-6 dd 5 mg |
| Biotin | sehari 0.15 mg |
| Bisakodil | 5-10 mg vesp.; sup. 10 mg pagi |
| Bismutsubkarbonat | 2-3 dd 0.5-1 g |
| Bismutsubnitrat | 2-3 dd 0.5-1 g |
| Bromazepam | sehari 4.5-9 mg |
| Bromheksin | 3-4 dd 4-8 mg |
| Bromisoval | 300-600 mg vesp.; sedativ. 2-3 dd 300 mg |
| Buformin | permula 200 mg pagi d.c. dan 100 mg d.c. vesp.; kmd 1-2 dd 100 mg |
| Bumetanid | 1 dd 1 mg; maks. 4 mg |
| Busulfan | sehari 4-6 mg |
| Butilskopolamin | oral/rektal 3-5 dd 10-20 mg (HBr) |

D

| | |
|-------------------|---|
| Dapson | selama 4 minggu 2 dd seminggu 50 mg; naik dg 100 mg seminggu sampai 400 mg; maks. 600 mg |
| Deksametason | 4 dd 0,25-0,5 mg |
| Deksklorfeniramin | 3 dd 2 mg |
| Dekstrometorfan | 3-4 dd 5-15 mg |
| Dekstrotioksina | permulaan 1 dd 1-2 mg, naik dg 1-2 mg tiap minggu sampai maks. 1 dd 8 mg. |
| Diazepam | sehari 6-30 mg |
| Dibunat | sehari 60-120 mg |

| | |
|--------------------------|--|
| Didrogesteron | 2-4 dd 5-10 mg |
| Difenhidramin | 4 dd 25-50 mg |
| Difenilhidantoin Natrium | 1-2 dd 100-300 mg d.c. |
| Digitoksin | permulaan 0,1-0,3 mg, kmd setiap 6-8 jam 0,2 mg sampai 1-2 mg sehari; pemeliharaan 1 dd 0,05-0,2 mg. |
| Digoksin | permulaan 0,25-1 mg; kmd setiap 6-8 jam 0,25-0,75 mg, sampai 2-3 mg; pemeliharaan 1-3 dd 0,25 mg |
| Dihidralazin | permulaan 3 dd 12,5 mg (sulfat), kmd naik sampai maks. 3 dd 50 mg |
| Dihidroergotamin | 3 dd 1-2 mg (mesilat) |
| Diklofenak | 3 dd 25-50 mg |
| Diloksanida | 3 dd 500 mg; anak-anak sehari 20 mg/kg bb |
| Diltiazem | permulaan 3 dd 30 mg a.c.; kmd 3-4 dd 60 mg; maks. sehari 360 mg |
| Dimenhidrinat | 4 dd 50-100 mg |
| Dimetilpolisiloksan | 3 dd 40-80 mg d.c. |
| Dipiridamol | 2-3 dd 25-50 mg |
| Dipiron | 2-3 dd 0,5-1 g |
| Disopiramida | permulaan 100-200 mg d.c. ; sampai 3 dd 100-200 mg loading dose 200 mg; kmd 1 dd 100 mg |
| Doksisiklin | 3-4 dd 10-20 mg a.c.; anak 3-4 dd 0,3 mg/kg bb |
| Domperidon | |

E

| | |
|-------------------|--|
| Efedrin | 3 dd 25-50 mg |
| Efetonin | 3 dd 50 mg |
| Ergometrin maleat | 2-3 dd 0,5-1 mg |
| Ergonovin | lih. Ergometrin |
| Ergotamin tartrat | 3-4 dd 1-2 mg; maks. sehari 8 mg |
| Eritromisin | 4 dd 250-500 mg a.c.; anak sehari 20-40 mg/kg bb |
| Estradiol | 1 dd 2 mg |
| Ethambutol | 1 dd 15-25 mg/kg bb |
| Etilmorfin | sekali 10-50 mcg; sehari 30-150 mcg |

F

| | |
|--------------------|--|
| Famotidin | sehari 20-40 mg hs |
| Felodipin | sehari 5-10 mg; maks. sehari 20 mg |
| Fenfluramin | 3 dd 20-40 mg a.c. |
| Fenformin | 1-2 dd 25-50 mg d.c. |
| Fenilbutazon | 3-4 dd 200 mg d.c.; pemeliharaan 1 dd 100-200 mg |
| Fenilefrin | 3 dd 20 mg |
| Fenilpropranolamin | 3 dd 25-50 mg (HCl) |
| Feniramin | 3 dd 25 mg |
| Fenitoin | 1-2 dd 100-300 mg (garam Na) d.c. |
| Fenkamfamin | 1-2 dd 10 mg |
| Fenobarbital | sedatif 15-50 mg; dosis tidur 100-200 mg |
| Fenolftalein | 100-200 mg a.n. |
| Fenoterol | 3 dd 2,5 mg (bromida) |
| Fenprokumon | permulaan 20-30 mg; pemeliharaan 0,75-6 mg |

| | |
|--------------------|---|
| Fentermin | 1 dd 15-30 mg pagi p.c. |
| Ferofumarat | 3 dd 200 mg (= 65 mg Fe) |
| Feroglukonat | 3 dd 430 mg (= 50 mg Fe) |
| Ferosulfat | sehari 150-300 mg fero; (125 mg ferosulfat~25 mg fero) |
| Finasterida | sehari 5 mg |
| Fitomenadion | 1-10 mg |
| Floktafenin | permula 200-400 mg; kmd 4-6 dd 200 mg; maks. sehari 1,6 g |
| Flukloksasilin | 3-4 dd 500 mg; anak sampai 2 th 3 dd 125 mg |
| Flunitrazepam | 1 - 4 mg a.n. |
| Fluokortolon | 1 dd 20-60 mg |
| Fluoksimesterolon | 1-2 dd 5 mg |
| Fluoro-urasil | sehari 6-15 mg/kg bb |
| Flurazepam | 7,5-30 mg (garam HCl) a.n. |
| Flurbiprofen | sehari 150-200 mg |
| Flutamida | 3 dd 250 mg p.c. |
| Fluvastatin | 1 dd 20-40 mg hs |
| Fluvoksamin | sehari 100-200 mg |
| Frusemida | lih. Furosemida |
| Ftalilsulfathiazol | 4-6 dd 0,5-1 g |
| Furazolidin | 4-6 dd 100 mg p.c.; anak 4-6 dd 25-50 mg |
| Furosemida | 40-80 mg pagi p.c. |

G

| | |
|--------------------|---|
| Gabapentin | 3 dd 100-200 mg |
| Gemfibrozil | 2 dd 600 mg a.c. pagi |
| Glafenin | 3-5 dd 200 mg; maks. sehari 1 g |
| Glibenklamida | 1-2 dd 2,5-5 mg p.c. |
| Gliklazida | 2-3 dd 80 mg d.c. |
| Glipizida | 1-2 dd 5-10 mg d.c. |
| Gliserilguaiakolat | 4-6 dd 100-200 mg |
| Gliseriltrinitrat | 0,4-1 mg; maks. sehari 10 mg |
| Glutetimida | sedativum 3 dd 250 mg; dosis tidur 500 mg |
| Griseofulvin | 4 dd 125 mg atau 1 dd 500 mg p.c. |
| Guaifenesin | lih. Gliserilguaiakolat |
| Guanfasin | 1 dd 1 mg; maks. sehari 6 mg |

H

| | |
|-------------------|---------------------------------------|
| Haloperidol | 3 dd 1-5 mg |
| Hidralazin | 4 dd 10 mg |
| Hidroklorthiazida | 1-2 dd 25-100 mg, maks. sehari 200 mg |
| Hidroksizin | 3 dd 10-25 mg |

I

| | |
|-------------|--|
| Ibuprofen | 3-4 dd 400 mg d.c.; pemeliharaan 3 dd 200 mg |
| Imipramin | 3 dd 25-50 mg sampai sehari 250-300 mg (klorida) |
| Indapamida | 1 dd 2,5-5 mg pagi d.c. |
| Indometasin | 2-3 dd 25-50 mg d.c. |

| | |
|-----------------------|---|
| Isoaminil | 3 dd 40-80 mg (siklamat, sitrat) |
| Isoniazida | 2 dd 100-200 mg a.c. |
| Isoprenalin | sublingual 5-10 mg |
| Isopropilaminofenazon | 3 dd 400 mg; kmd 1 dd 600 mg |
| Isoproterenol | subling. 10-15 mg |
| Isosorbida dinitrat | akut subling. 5-10 mg; profilakt. 3-4 dd 5 mg |
| Isosorbida mononitrat | 3 dd 1-2 mg d.c. |
| Isoxsuprin | 3-4 dd 10-20 mg (klorida) p.c. |
| Itrakonazol | 1 dd 100-200 mg |

K

| | |
|--------------------|--|
| Kalsiferol | sehari 1000-2000 U |
| Kalsitriol | sehari 250 mcg |
| Kaptopril | permula 3 dd 25 mg a.c.; kmd 2-3 dd 37,5-50 mg |
| Karbamazepin | 2-3 dd 200-400 mg |
| Karbimazol | 3 dd 10-20 mg |
| Karbo adsorbens | 3-4 dd 0,5-1 g |
| Karbosistein | 3-4 dd 750 mg; anak 3 dd 100-375 mg |
| Karisoprodol | 4 dd 350 mg |
| Ketokonazol | 1 dd 200 mg d.c.; maks. sehari 400 mg; anak 3 mg/kg bb |
| Ketoprofen | 2-4 dd 50 mg |
| Ketotifen | 2 dd 1-2 mg |
| Kinidin | 2-3 dd 0,75-1,5g (bisulfat) |
| Kinin | 3 dd 300 mg-500 mg (HCl/bisulfat); pereda otot 100-200 mg a.n. |
| Kinin | anak < 1 th, sehari 10 mg per bln usia; anak>1th, sehari 100 mg per tahun usia (tanat, etilkarbonat) |
| Klemastin | 2 dd 1 mg a.c. |
| Klidinium bromida | 3-4 dd 2,5 mg (bromida) |
| Klindamisin | 4 dd 150-300 mg |
| Klobazam | 3 dd 10 mg |
| Klofazimin | 1 dd atau tiap 2hari 100 mg |
| Klofibrat | 3-4 dd 0,5 g p.c. |
| Klomifen | sehari 5 mg p.c. selama 5 hari |
| Klomipramin | sehari 50-200 mg |
| Klonazepam | 3 dd 1-2,5 mg; anak 3 dd 0,5-1 mg |
| Klonidin | permula 3 dd 75 mcg (klorida), sampai 3 dd 150-300 mcg; profilakt. migrain 2 dd 25-75 mcg |
| Klopamida | 1 dd 20-60 mg p.c. ; maks 100 mg |
| Klorambusil | sehari 5-10 mg; pemeliharaan sehari 2-4 mg |
| Kloramfenikol | permula 2 g; kmd 4 dd 1 g selama 4 minggu (tifus) |
| Klordiazepoksida | sehari 15-75 mg |
| Klorfenamin | 4 dd 2-8 mg |
| Kloroquin difosfat | 2 dd 250-400 mg; anak sehari 5-10 mg/kg bb |
| Klorothiazida | 1-2 dd 0,5-1 g p.c. |
| Klorprenalin | 4-6 dd 20-30 mg (klorida) |
| Klorfeniramin | 3-4 dd 3-4 mg (maleat) |

| | |
|-----------------|---|
| Klorpromazin | sehari 75-100 mg |
| Klorpropamida | 125-250 mg p.c. pagi; maks. sehari 0,5 g |
| Klorthalidon | 1 dd 100-200 mg; maks. 200 mg; pemeliharaan 1 dd 50-100 mg atau 3 kali seminggu |
| Kodein HCl | batuk 3-5 dd 20-40 mg; diare 4 dd 20-40 mg; analget. maks. 3 dd 30-60 mg |
| Kofein | 1-3 dd 100-200 mg |
| Kolestiramin | 3-4 dd 4 g d.c. |
| Kolinteofilinat | 3-4 dd 200-400 mg |
| Kolistin | akut: tiap 1-2 jam 0,5-1 mg, maks sehari 6 mg; |
| Kolkisin | akut 1 mg, lalu 0,5 mg setiap 2 jam, maks. 8 mg |
| Kotrimoksazol | 2 dd 2 tab. (sm 400 mg+tmp 80 mg) ; tifus/infeksi parah 2 dd 3 tab maks. 14 hari; gonore 4 dd 2-4 tab. selama 2 hari |

L

| | |
|----------------|---|
| Labetalol | permula 3 dd 100 mg; kmd 3-4 dd 200-600 mg |
| Laktulosa | permula 15-30 g larutan 50%; pemeliharaan 5-15 g |
| Lamotrigin | 2 dd 100 mg |
| Lanatosida C | pemeliharaan 1-4 dd 0.25 mg |
| Lansoprazol | 1 dd 30-60 mg a.c. pagi |
| Levamisol | 1 dd 2,5 mg/kg bb p.c. selama 2 hari (garam HCl) |
| Levodopa | 1-5 dd 300 mg d.c. |
| Levomepromazin | sehari 75-150 mg |
| Lidoflazin | 1-3 dd 60 mg d.c. |
| Linestrenol | sehari 5 mg |
| Linkomisin | 3-4 dd 500 mg a.c. |
| Lisinopril | permula 1 dd 10 mg; pemeliharaan 1 dd 20-40 mg; maks. sehari 80 mg |
| Loperamida | permula 4 mg, kmd tiap jam 2 mg; maks sehari 16 mg anak sampai 8 th: 2-3 dd 0,1 mg/kg bb; anak 8-12 th permula 2 mg; maks. sehari 8-12 mg |
| Lorazepam | 3 dd 1-2,5 mg |
| Lovastatin | 1 dd 20 mg malam; maks. sehari 80 mg |

M

| | |
|--------------------|--|
| Magnesiumsulfat | sekaligus 15-30 g |
| Maprotilin | 3 dd 25-50 mg |
| Mazindol | 3 dd 1-2 mg p.c. |
| Mebendazol | dew. dan anak: oksiuriasis 100 mg d.c. pagi; cacing lain 2 dd 100 mg, selama 3 hari |
| Mebeverin | 3-4 dd 100 mg (HCl) a.c. |
| Mebhidrolin | sehari 100-300 mg |
| Megestrol | 2 dd 30-75 mg (asetat) p.c.; pemeliharaan sehari 15-30 mg |
| Meklizin | 3 dd 12,5-25 mg |
| Menadion | sehari 5-10 mg |
| Mepenzolat bromida | 5 dd 10-20 mg |
| Meprobamat | 3-4 dd 400 mg |

| | |
|-------------------|---|
| Metamizol | lih. Dipiron |
| Metampiron | lih. Dipiron |
| Metformin | permula 3 dd 0,5 g d.c.; kmd sampai 3 dd 1 g pemeliharaan 2 dd 0,5 g |
| Methenamin | 3 dd 0,5-1 g |
| Metotreksat | sehari 5-10 mg |
| Metildigoksin | pemeliharaan 2-3 dd 0,1 mg |
| Metildopa | permula 250 mg pagi p.c.; kmd 2-3 dd 250 mg; maks. 4 dd 500 mg |
| Metilergometrin | 2-3 dd 0,25-0,5 mg |
| Metilprednisolon | 4 dd 2-4 mg |
| Metiltestosteron | sehari 10-50 mg |
| Metisergida | permula 1 mg d.c., kmd sampai 2 dd 1-2 mg |
| Metoklopramida | 3 dd 10 mg (HCl); |
| Metoprolol | hipertensi 1 dd 50-100 mg; angina pect. 3 dd 50-100 mg |
| Metronidazol | disenteri usus: 3 dd 750 mg; amebiasis 3 dd 500 mg; trichomon. 2 dd 250 mg; giardiasis 1 dd 500 mg |
| Minoksidil | permula 4 dd 2,5 mg, kmd sampai sehari 20-40 mg |
| Minosiklin | loading dose 200 mg, kmd single dose 100 mg sehari |
| Minyak Kastor | lih. Ricini Oleum |
| Moklobemida | 3 dd 100 mg p.c.; maks. sehari 600 mg |
| N | |
| Nabumeton | 1 dd 0,5-1 g h.s. |
| Nalokson | 1-5 mg |
| Naproxen | 2- 3 dd 250 mg, maks. sehari 750 mg; |
| Natriumbikarbonat | sehari 1-4 g |
| Natriumsalisilat | urikosurik: 3-4 dd 2g |
| Neomisin sulfat | 4-6 dd 0,5 g |
| Neostigmin | 3 dd 15-30 mg (bromida) |
| Niasin | lihat nikotinilalkohol |
| Nifedipin | permula 3 dd 10 mg; kmd 3-4 dd 20-30 mg d.c. |
| Nikardipin | 3 dd 20 mg; pemeliharaan 3 dd 30 mg; maks. sehari 120 mg |
| Niklosamida | 1 g a.c., 1 jam kmd 1 g lagi; anak 2-8 th: 1/2 dosis; di bawah 2 th: 1/4 dosis |
| Nikotinamida | 3-4 dd 50-100 mg; maks. sehari 1 g |
| Nikotinil alkohol | 3-4 dd 25-150 mg (hidrogentartrat) |
| Nimodipin | tiap 4 jam 60 mg |
| Nimorazol | amebiasis: sekaligus 2 g p.c. (7 hari); trichomon.: 3 dd 1 g |
| Nistatin | 3 dd 0,5 - 1 MU |
| Nitrazepam | 2,5-10 mg a.n.; epilepsi permula 1 dd 5 mg, sampai sehari 10-30 mg |
| Nitrofurantoin | 3-4 dd 100 mg d.c. |
| Nitrogliserin | subling. 0,5-1 mg setiap kali, maks. sehari 10 mg |
| Norefedrin | 3 dd 25-50 mg |
| Norethisteron | 2-3 dd 5 mg |

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| Norfloksazin | 2-3 dd 400 mg |
| Nortriptilin | sehari 30-250 mg |
| Noskapiin | 3-4 dd 15-50 mg; maks. sehari 250 mg |
| Novaminsulfon | 2-3 dd 0,5-1 g |

O

| | |
|----------------|--|
| Oksazepam | sehari 30-150 mg |
| Oksifenbutazon | permula 2-3 dd 200 mg |
| Oksifenonium | 3-4 dd 5-10 mg |
| Oksolamin | tiap 4 jam 100-200 mg (sitrak) |
| Oksomemazin | sehari 10-40 mg |
| Oksprenolol | hipertensi: 2 dd 100-200 mg; aritmia 4 dd 25-100 mg; angina pect.: 4 dd 50-100 mg |
| Oleum Ricini | lih. Ricini Oleum |
| Opipramol | sehari 50-300 mg |
| Orsiprenalin | 4 dd 10-20 mg (sulfat) |

P

| | |
|---------------------|---|
| Pankreatin | 0,5 g |
| Papaverin HCl | 3-4 dd 40-100 mg; maks. sehari 600 mg |
| Parafinum lliquidum | 15-45 ml a.n. |
| Parasetamol | 4-6 dd 325-650 mg; maks. sehari 4 g; anak 60-120 mg, maks. sehari 1,2-2,4 g |
| Pentazosin | 4-6 dd 50-100 mg |
| Pentoksiverin | 3-4 dd 15-30 mg |
| Perfenazin | sehari 5-30 mg |
| Pindolol | hipertensi: 1 dd 5-20 mg; aritmia/angina pect.: 3 dd 5-10 mg |
| Pipenzolat | 3 dd 5 mg a.c. dan 5-10 mg a.n. (HBr) |
| Piperazin | askaris: sekaligus 3 g (heksahidrat); anak 50 mg/kg bb; 1-2 th: 1 g; 3-5 th : 2 g; di atas 6 th: sekaligus 3 g |
| Pirantel | sekaligus 500-750 mg; anak 10 mg/kg bb |
| Pirazinamida | 3 dd 0,6-1 g |
| Piridoksin | 4-5 dd 10 mg; anti-vomit: sehari 50-100 mg |
| Piridostigmin | 3 dd 20-80 mg |
| Pirimethamin | profilakt.: 1 kali seminggu 25 mg; maks. 4 minggu |
| Pirvinium | sekaligus 5 mg (basa)/kg bb |
| Pizotifen | permula 0,5 mg a.n. sampai 3 dd 0,5 mg; maks. sehari 4,5 mg |
| Prazepam | sehari 10-60 mg |
| Prazosin | 2-3 dd 0,5-2 mg |
| Prednisolon | setiap 24 jam 5-50 mg pagi atau setiap 48 jam p.c. |
| Prednison | 4 dd 2,5-5 mg |
| Primaquin | 1 dd 15 mg (basa) (14 hari) |
| Primidon | 4 dd 125-500 mg |
| Probenesid | 2 dd 250 mg d.c. (1 minggu), kmd 2 dd 500 mg |
| Proguanil | profilakt.: 1 dd 100 mg |
| Prokainamida | 4-6 dd 250-500 mg (klorida) |

| | |
|---------------------|--|
| Prokarbazin | permula sehari 50 mg, kmd sehari 250-500 mg |
| Promethazin | 3 dd 25-50 mg |
| Propantelin bromida | 3 dd 15 mg d.c. dan 30 mg a.n. |
| Propifenazon | 3 dd 250 mg |
| Propiltiourasil | 2-4 dd 100 mg; kmd sehari 50-200 mg |
| Propranolol | hipertensi: 2 dd 60-80 mg; aritmia sehari 10-40 mg; angina pect.: 4 dd 20-80 mg |
| Prostigmin | permula 7,5 mg; pemeliharaan sehari 15-375 mg |
| Pseudo-efedrin | 3-4 dd 60 mg, maks. sehari 240 mg; anak 4 dd 1 mg/kg bb |

R

| | |
|--------------|--|
| Reserpin | 3 dd 0,1-1 mg |
| Retinol | sehari 50.000 IU; anak sampai 8 th sehari 10.000-20.000 I.U. |
| Riboflavin | 5-10 mg |
| Ricini Oleum | 15-30 ml; anak 4-15 ml |
| Rifampisin | tbc: sekaligus 400-600 mg pagi a.c.; lepra: sekaligus 600 mg a.c. gonore: sekaligus 900 mg (2-3 hari) |
| Rutosida | 3-4 dd 20-50 mg |

S

| | |
|--------------------|---|
| Salazosulfapiridin | 3-6 dd 0,5 1 g |
| Salbutamol | 4 dd 2-4 mg |
| Salisilamida | 4 dd 1 g p.c. |
| Sefadroksil | 1-2 dd 0,5-1 g; anak sehari 25-50 mg/kg bb dl 1-2 dosis |
| Sefaklor | tiap 6-8 jam 250 mg, maks. sehari 4 g; anak sehari 20 mg/kg bb dl 3 dosis |
| Sefaleksin | tiap 6 jam 250-500 mg, maks. sehari 4 g; anak 25-50 mg/kg bb dl 4 dosis |
| Sefiksim | 1-2 dd 200 mg; anak 2 dd 4 mg/kg bb |
| Sefprozil | 1-2 dd 500 mg; tiap 12 jam 7,5 mg/kg bb |
| Sefradin | tiap 6 jam 250-500 mg; anak 25-50 mg/kg bb dl 2-4 dosis |
| Seftibuten | sehari 400 mg; anak sehari 9 mg/kg bb |
| Sefuroksim | 2 dd 250-500 mg d.c.; anak 2 dd 125-250 mg |
| Sianokobalamin | 1-2 dd 100 mcg |
| Siklandelat | 3-4 dd 200-400 mg p.c. |
| Siklizin | 3 dd 50 mg |
| Siklofosfamida | 3 dd 50-100 mg |
| Sikloserin | 2 dd 250 mg |
| Simetidin | 3 dd 200 mg d.c. dan 400 mg a.n., total sehari 1 -2 g |
| Sinarizin | vertigo: 1-3 dd 25-50 mg |
| Siprofloksasin | 2 dd 250-500 mg |
| Siproheptadin | 3-4 dd 2-4 mg |
| Siproteron | 2-4 dd 50-100 mg; pemeliharaan sehari 50 mg |
| Sisaprida | 3-4 dd 5-10 mg a.c.; anak 3-4 dd 0,2 mg/kg bb, maks. 3 dd 0,3 mg/kg bb |
| Skopolamin HBr | 0,25 mg; maks. sehari 0.6 mg |
| Sotalol | hipertensi: 2 dd 40-120 mg; aritmia /angina pect. 2-4 dd 80-160 mg |
| Spiramisin | 4 dd 50 mg (5 hari) cek |
| Spirokolakton | 2 dd 50 mg |

| | |
|----------------------|--|
| Suksinilsulfathiazol | 4-6 dd 0,5-1 g |
| Sulfipirazon | permula 4 dd 25-50 mg d.c.; kmd 4 dd 100-200 mg; pemeliharaan sehari 200-400 mg |
| Sulpirida | 1-3 dd 200 mg |

T

| | |
|----------------|---|
| Tamoksifen | 2 dd 10-20 mg |
| Tanalbumin | 3 dd 0,5-1 g |
| Temazepam | sehari 10-30 mg |
| Teofilin | 3-4 dd 125-250 mg p.c. |
| Terbutalin | 2-3 dd 2,5-5 mg (sulfat); anak 0,075 mg/kg bb; |
| Tetrasiklin | 4 dd 250-500 mg; anak sehari 20-40 mg/kg bb |
| Thiabendazol | 2 dd 0,5 g; anak sehari 50 mg/kg bb |
| Thiamfenikol | 4-6 dd 250 mg |
| Thiazinamium | 3 dd 300-600 mg d.c.; anak 3 dd 100-200 mg |
| Tiamin HCl | sehari 20-50 mg, kmd sehari 10 mg |
| Timolol | hipertensi: 2-3 dd 5-10 mg; angina pect. 2-3 dd 10-15 mg |
| Tinidazol | amebiasis: sekaligus 2 g (3 hari); trichom./giardia: single dose 2g |
| Tioridazin | sehari 75-600 mg |
| Tirosin-I | permula sehari 0,05-0,1 mg; kmd sehari 0,2-0,4 mg |
| Tolbutamida | permula 3 dd 0,5-1 g d.c.; pemeliharaan 2 dd 0,5 g |
| Tretoquinol | 3 dd 3 mg; maks. 4 dd 6 mg (klorida) |
| Triamsinolon | 2-4 dd 2 mg |
| Triamteren | sehari 50-100 mg p.c. ; maks. 2 dd 100 mg |
| Triazolam | 0.25-1 mg a.n. |
| Trifluoperazin | sehari 3-30 mg |
| Trimetoprim | 2 dd 200 mg; anak sehari 6-9 mg/kg bb dalam 1-2 dosis |

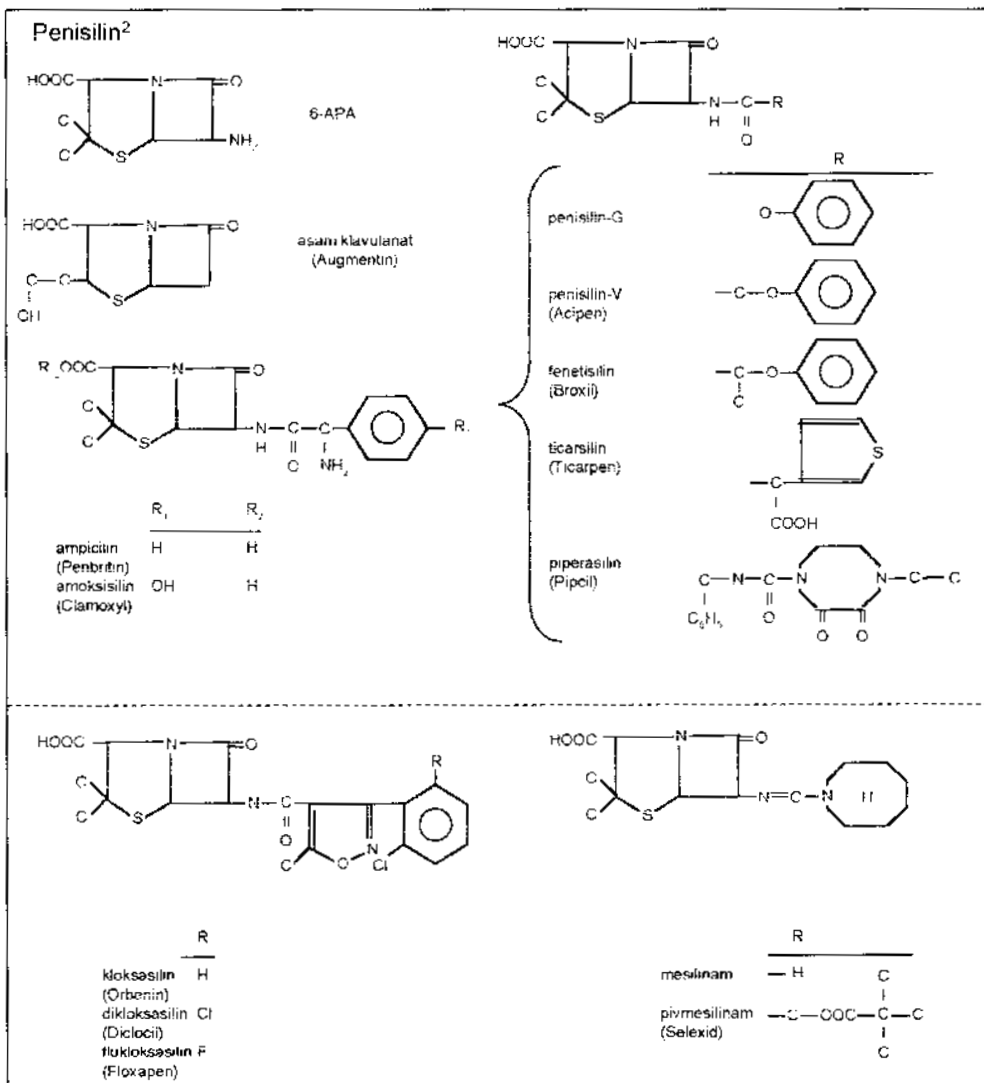
V

| | |
|-----------|-----------------------|
| Verapamil | angina: 3 dd 40-80 mg |
|-----------|-----------------------|

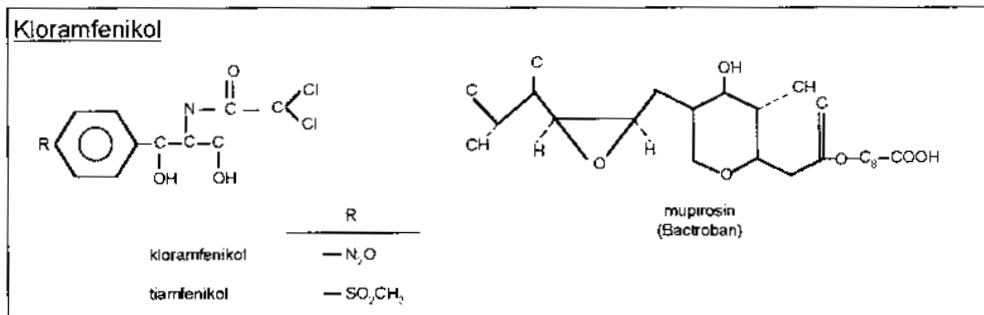
Y

| | |
|----------|--------------|
| Yohimbin | 3 dd 3-10 mg |
|----------|--------------|

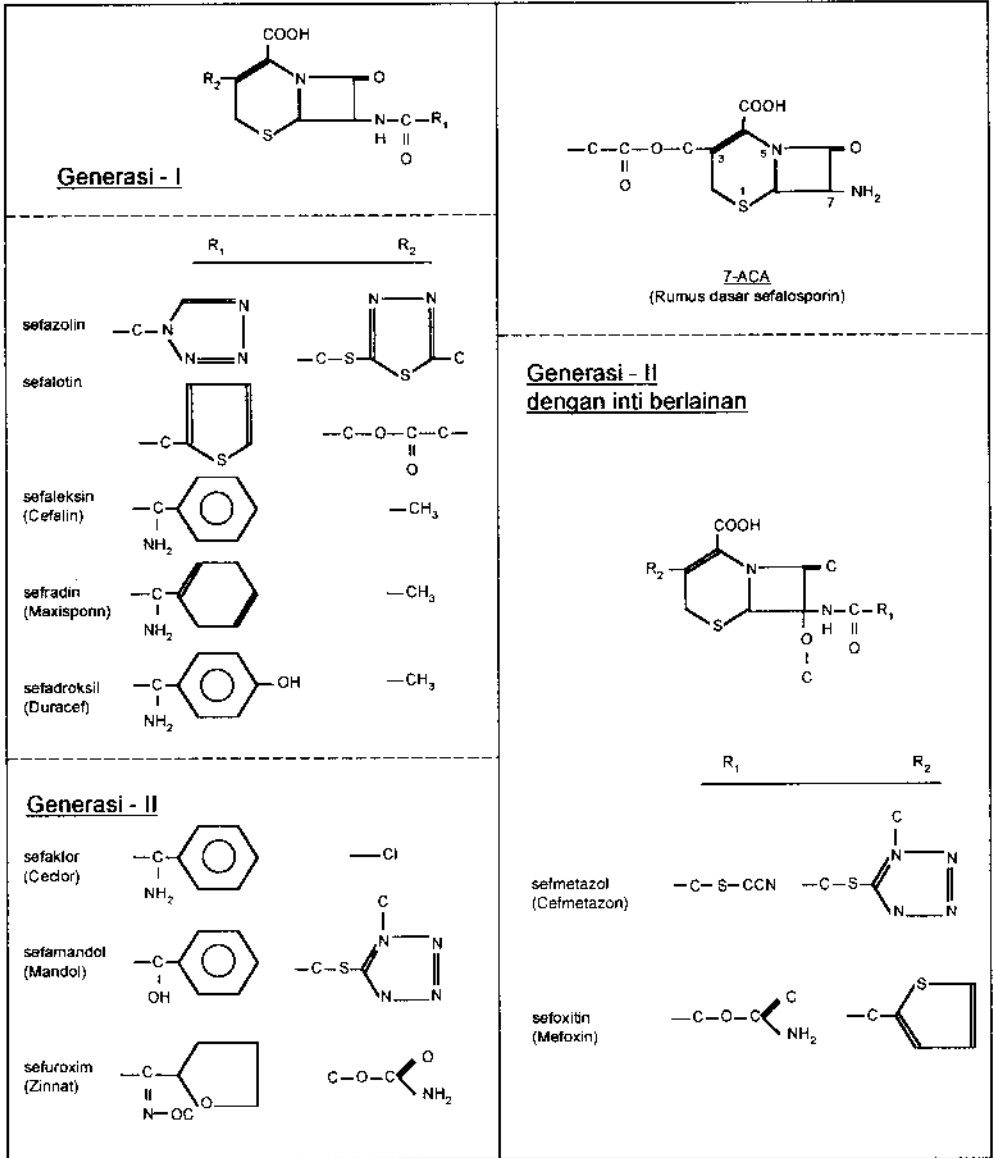
SEKSI XI STRUKTUR KIMIA



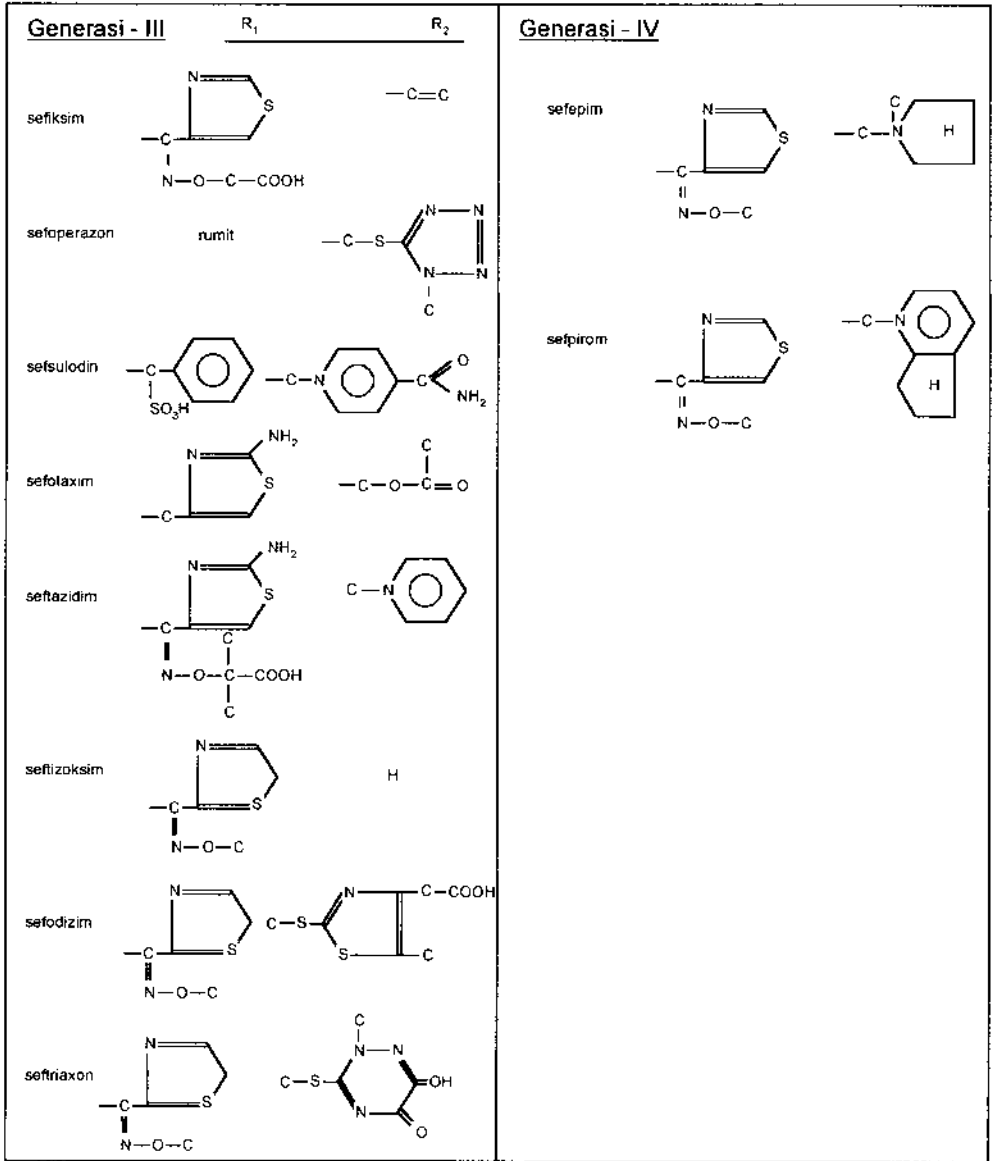
Rumus-rumus bangun Penisilin



Rumus-rumus bangun beberapa Antibiotika penting

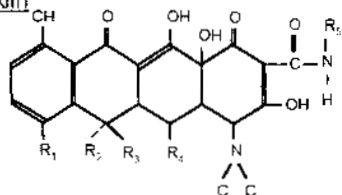


Rumus-rumus bangun Sefalosporin



Rumus-rumus bangun Sefalosporin

Tetrasiklin

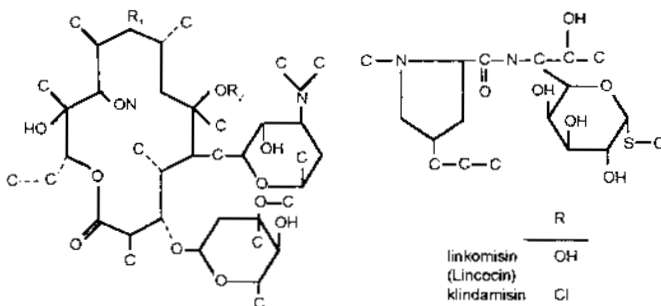


| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| tetrasiklin | H | C | H | OH | H |
| oktetas | H | C | OH | OH | H |
| klortetras | Cl | C | H | OH | H |
| doksisisiklin (Vibramicin) | H | C | OH | H | H |
| minosiklin (Minocin) | N-C C | | H | H | H |

Makrolida

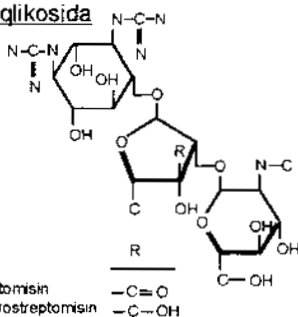
eritromisin
klaritromisin
roxitromisin

| R | R ₁ |
|--------------------------|----------------|
| =O | H |
| =O | C |
| -N-O-C C-O-C-C-O | H |

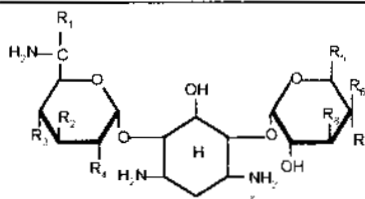


| | R |
|--------------------------|----|
| linkomisin (Lincocin) | OH |
| klindamisin | Cl |

Aminoglikosida

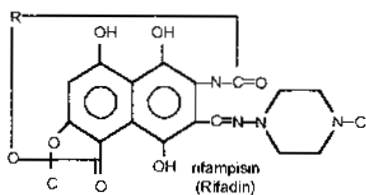


streptomisin
dihidrostreptomisin

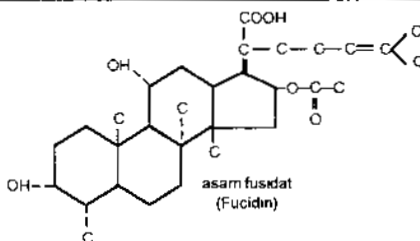


| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| kanamisin (kanibon) | H ₂ | OH | OH | OH | COH | - | OH | SO ₂ |
| amikasin | H ₂ | OH | OH | OH | COH | - | OH | SO ₂ dan pada N, CO, Ca, C, NH ₂ |
| streptomisin | H ₂ | - | OH | NH ₂ | COH | - | OH | NH ₂ |
| pariamisin (pariamison) | - | - | - | NH ₂ | H | OH | OH | SO ₂ |
| tobramisin | H ₂ | OH | H | SO ₂ | COH | - | OH | NH ₂ |

Obat²Lainnya



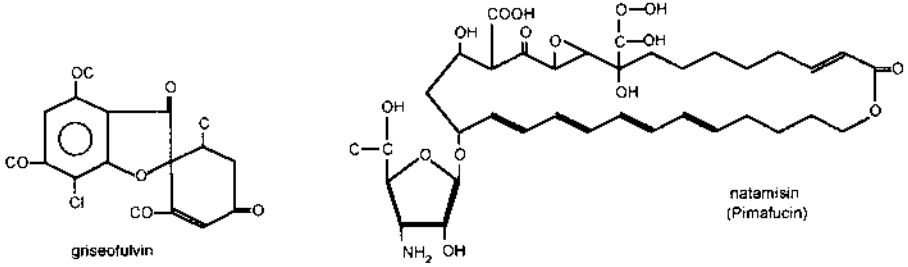
rifampisin
(Rifadin)



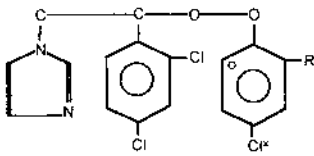
asam fusidat
(Fucidin)

Rumus-rumus bangun beberapa Antibiotika penting

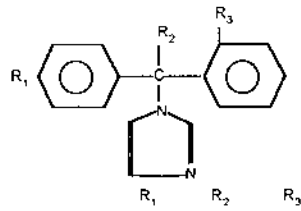
Fungistatika (Antibiotika)



Derivat imidazol

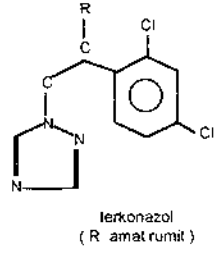
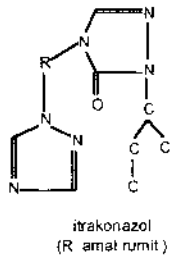
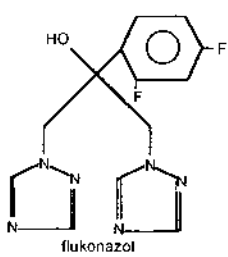


| | R |
|--------------------------|--------------------------------------|
| mikonazol (Daktarin) | Cl |
| isokonazol (Travogen) | Cl, tapi Cl ⁺ pindah ke o |
| ekonazol (Pevaryl) | H |

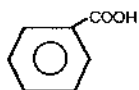


| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|
| klotrimazol | H | C ₆ H ₅ | Cl |
| bifonazol | C ₆ H ₅ | H | H |

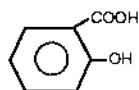
Derivat triazol



Rumus-rumus bangun Antimikotika

Asam²

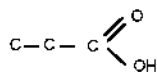
Asam benzoat



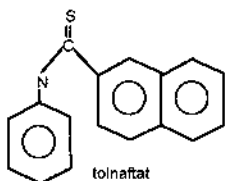
salisilat



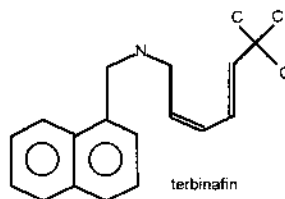
undesilinat



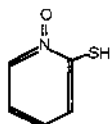
propionat



tolnaftat



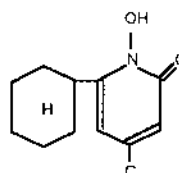
terbinafin



pirithion

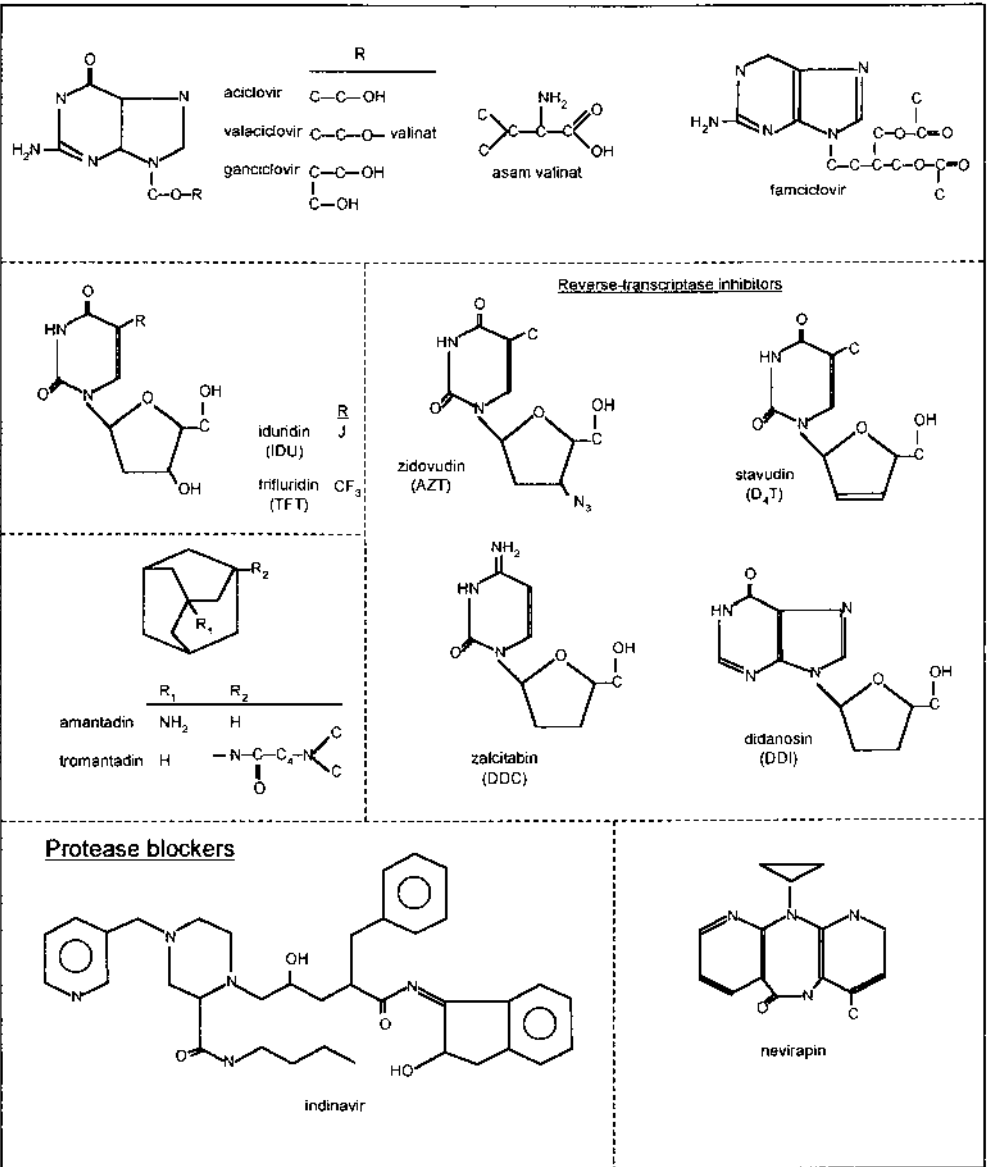


selensulfida



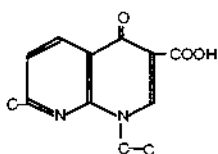
ciclopirox

Rumus-rumus bangun Antimikotika

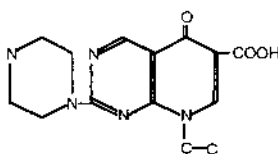


Rumus-rumus bangun Virustatika

A. Kuinolon

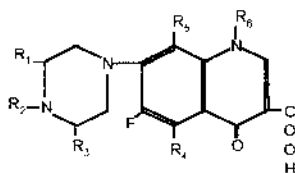


asam nalidixinat
(Negram)



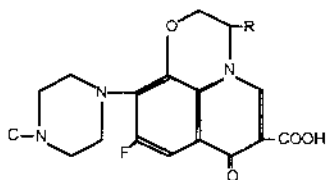
asam pipemidat
(Pipram)

B. Fluorkuinolon



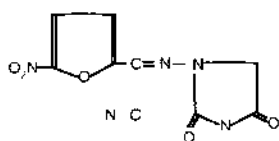
norfloxacin
pefloxacin
lomefloxacin
ciprofloxacin
sparfloxacin
floxacin

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| H | H | H | H | H | C—C |
| H | C | H | H | H | C—C |
| H | H | C | H | F | C—C |
| H | H | H | H | H | |
| C | H | C | NH ₂ | F | |
| H | C | H | H | F | C—C—F |

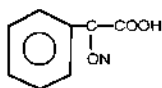


R
ofloxacin — CH₃
levofloxacin -- CH₃

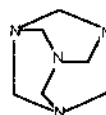
C. Obat-obat ISK lainnya



nitrofurantion

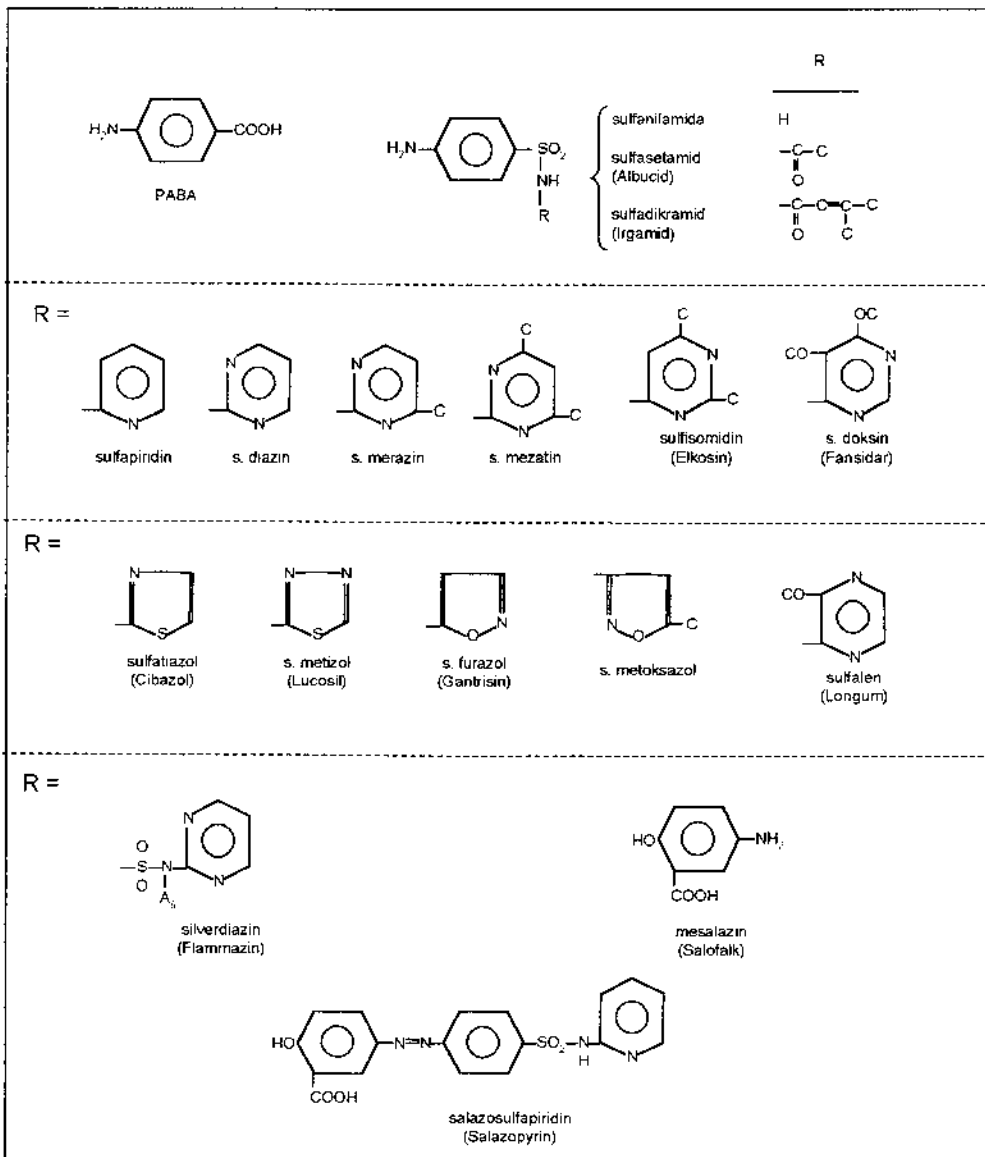


asam mandelat

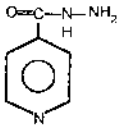


metenamin
(Hexamin)

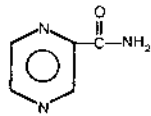
Rumus-rumus bangun Kuinolon dan Antiseptika saluran kemih



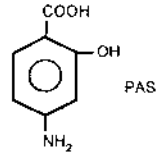
Rumus-rumus bangun Sulfonamida utama

Tuberkulostatika

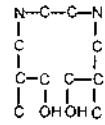
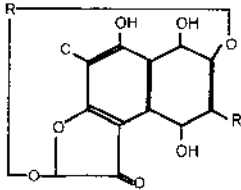
isoniazid



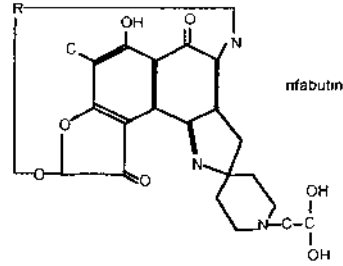
pirazinamid



PAS

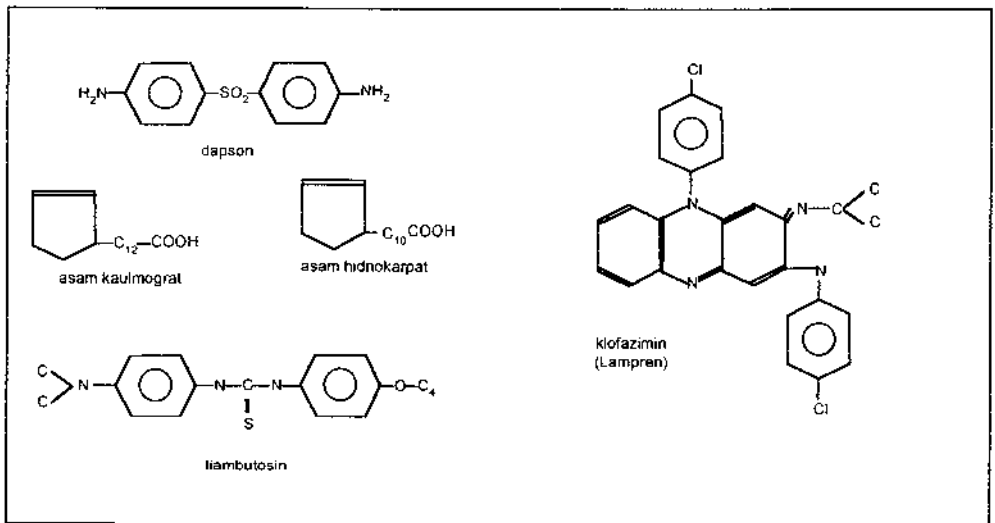
etambutol
(Myambutol)

rifampicin

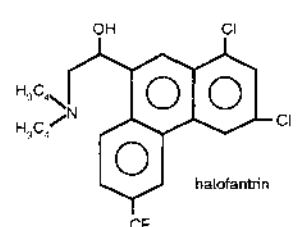
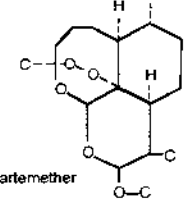

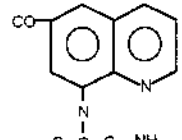
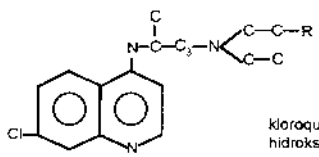
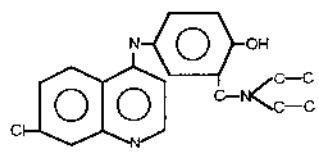
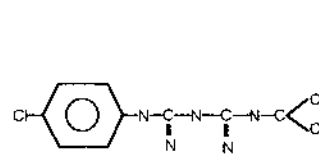
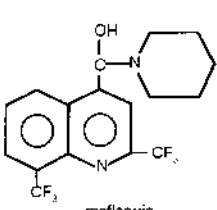
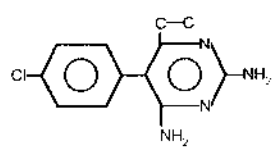
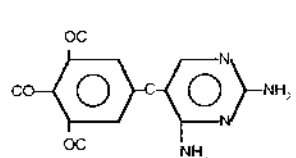


rifabutin

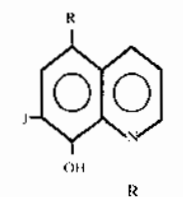
Rumus-rumus bangun Tuberkulostatika



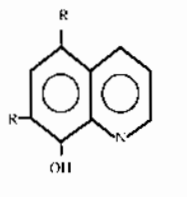
Rumus-rumus bangun beberapa Leprostatika

| | |
|---|--|
|  <p>halofantrin</p> |  <p>artemether</p> |
|  <p>kinin</p> |  <p>primaquin</p> |
|  <p>kloroquin hidroksi-k</p> <p>R H OH</p> |  <p>amodiaquin (Camoquin)</p> |
|  <p>proguanil (Paludrine)</p> |  <p>mefloquin</p> |
|  <p>pirimetamin (Daraprim)</p> |  <p>trimetoprim (+ sulfa = Bactrim)</p> |

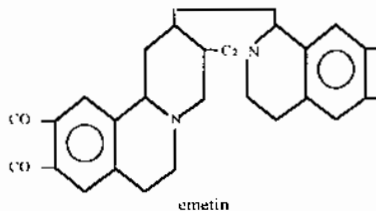
Rumus-rumus bangun Obat-obat Malaria

Oksikinolin-oksikinolin

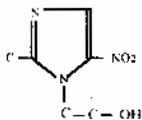
kiniofon SO_2H
kloroquinol Cl



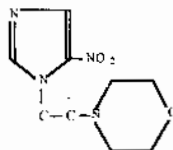
diodoksikuin J
brosikinolin Br



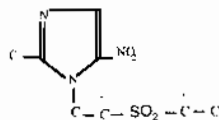
emetin

Senyawa-senyawa imidazol

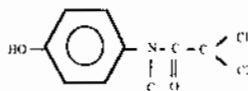
metronidazol
(Flagyl)



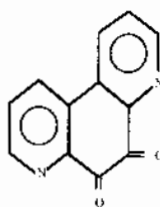
nimorazol
(Naxogin)



imidazol
(Fasygin)

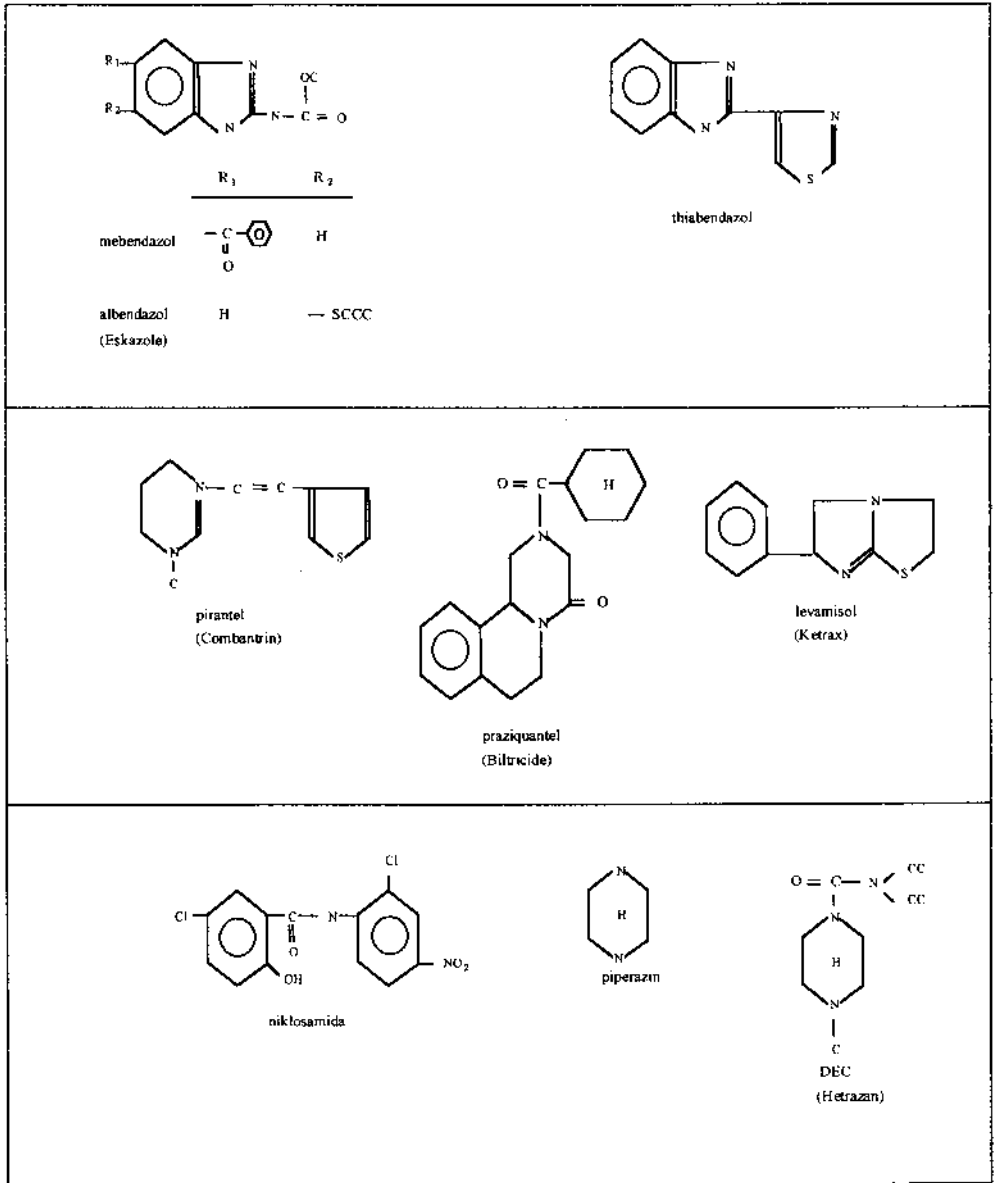


difluksanida
(Furamide)



fanquimon
(Entobex)

Rumus-rumus bangun Obat-obat Amebiasis



Rumus-rumus bangun Antelmintika

Zat Alkalis

klometin
(Mustin)

ifosfamid

| | R ₁ | R ₂ |
|----------------|----------------|----------------|
| ifosfamid | CCCl | H |
| siklofosfamida | H | -CCCl |

R

klorambusil (Leukoran) - C - C - COOH

mefolan (Alkeran) - C - COOH
|
NH₂

bisulfan
(Mylaran)

tiotepa
(Ledertepa)

cytarabin
(Cytosar)

tioguanin
(Larvis)

Antimetabolit

asam folat

PABA

glutaminat

fluro-urasil
(2fluor)

| | R ₁ | R ₂ |
|-------------------------------|-----------------|----------------|
| asam folat | OH | H |
| ametopterin (Methotrexate) | NH ₂ | C |

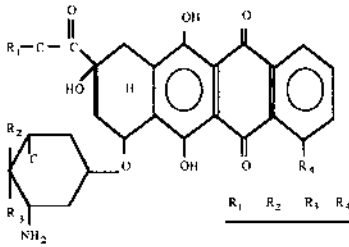
Merkaptopurin
(Purinethal)
azatioprin
(Imuran)

R

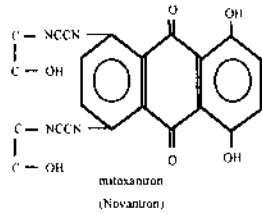
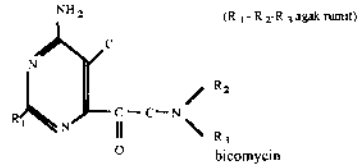
H

Rumus-rumus bangun Sitostatika utama

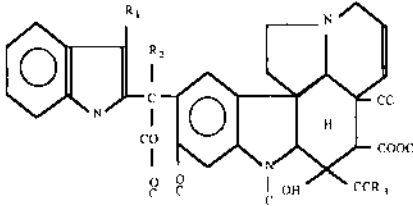
Antibiotika



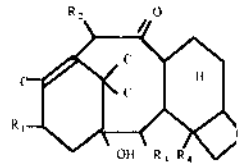
| | R_1 | R_2 | R_3 | R_4 |
|--------------|-------|-------|-------|-------|
| doxorubicin | OH | H | OH | OC |
| daunorubicin | H | H | OH | OC |
| epirubicin | OH | OH | H | OC |
| idarubicin | H | H | OH | H |



Alkaloida

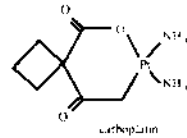
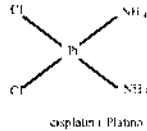
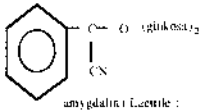
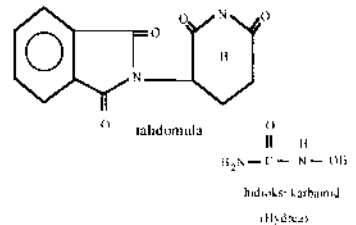
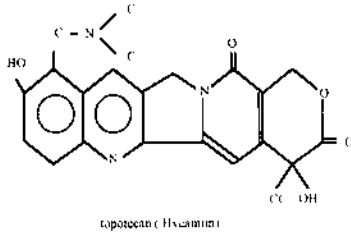
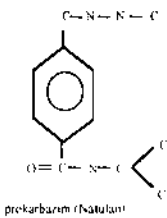


Rumus dasar dari alkaloida Vinca (vinblastin, vincristin dan vindesine)
(R₁, R₂, R₃, rumit)

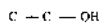


Rumus dasar taxane paclitaxel (Taxol) & docetaxel (Taxotere)
(R₁ - R₄ rumit)

Obat-obat lainnya



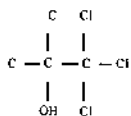
Rumus-rumus bangun Sitostatika utama

Alkohol-alkohol dan aldehida-aldehida

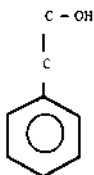
etanol



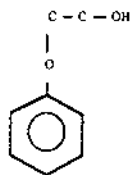
isopropanol



klorbutanol



fenetilteohol



fenoksisetanol



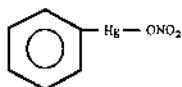
paraformaldehida



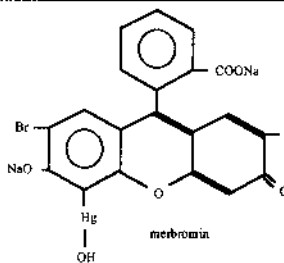
glutaral

Senyawa-senyawa raksa

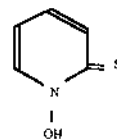
sublimat



fenilmerkuri nitrat

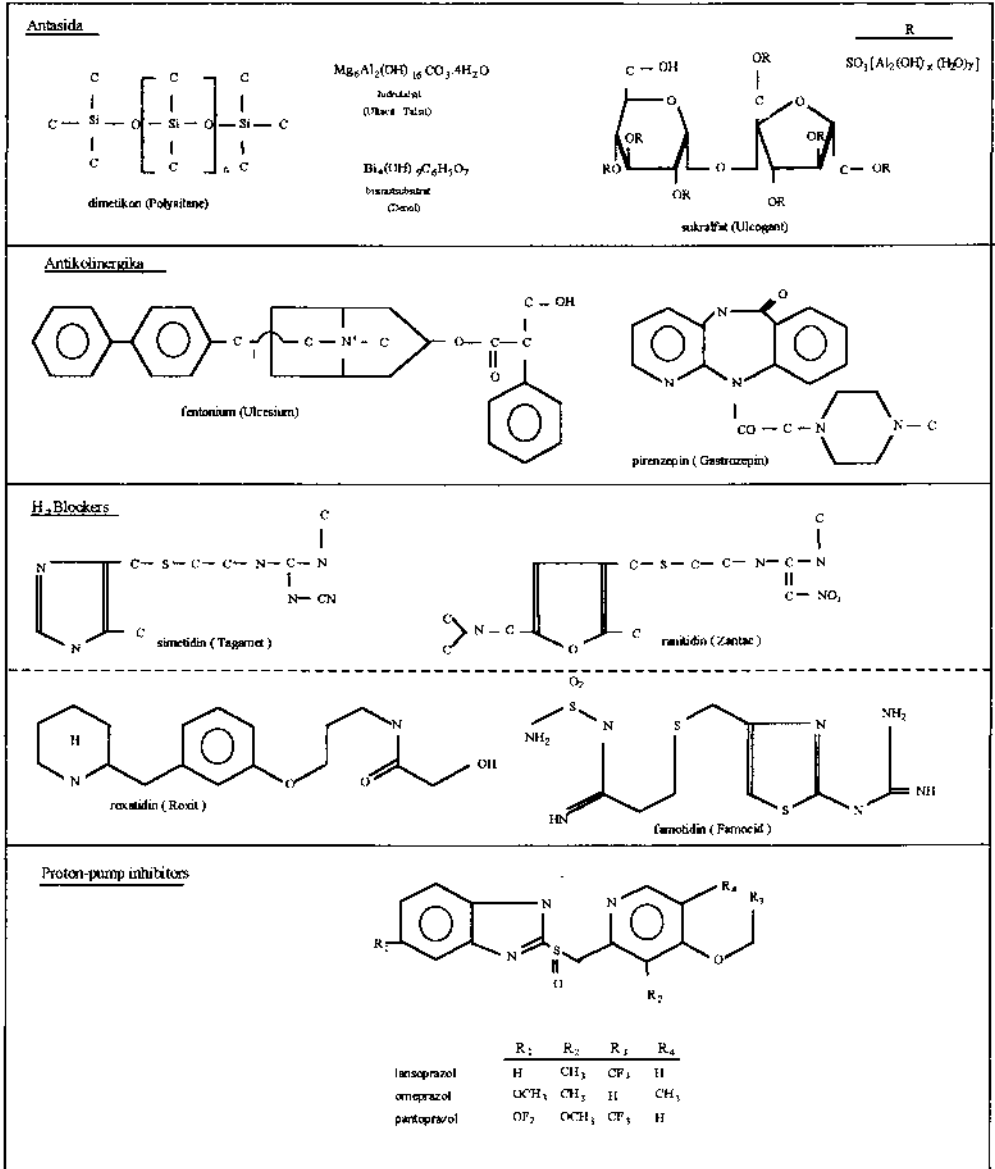


merbromin

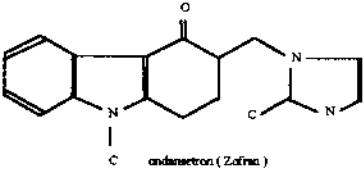
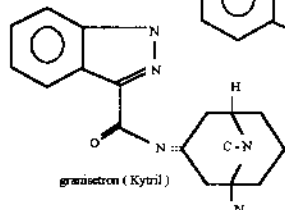
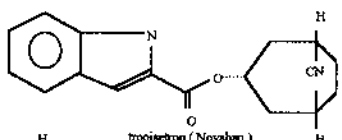
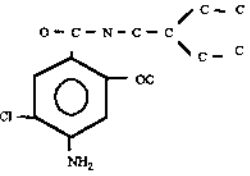
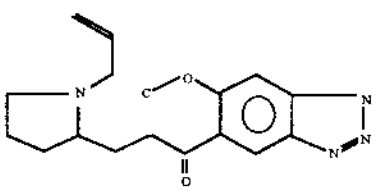
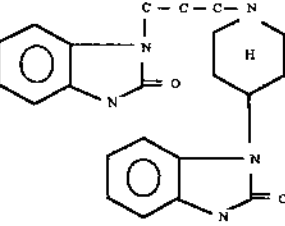
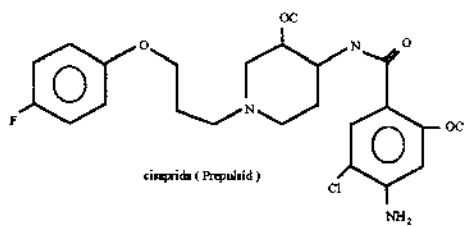
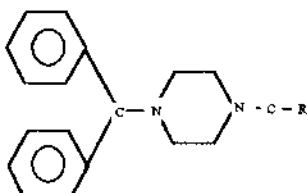
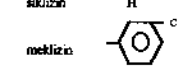
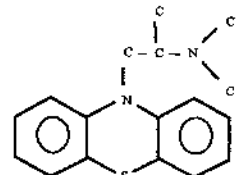
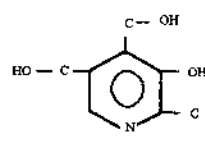


pyribion

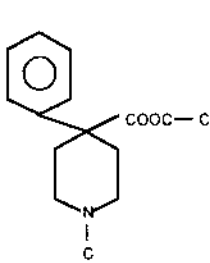
Rumus-rumus bangun Antiseptika lokal



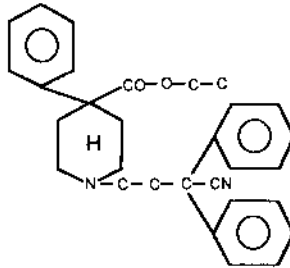
Rumus-rumus bangun Antasida dan Zat-zat Penghambat Asam

| | |
|---|---|
| <p>Serotonin antagonists (5HT₃)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>ondansetron (Zofran)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>granisetron (Kytril)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>tropisetron (Novaban)</p> </div> </div> | |
| <p>Dopamin antagonists</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>metoklopramide (Pramolan)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>atizaprida (Lacien)</p> </div> </div> | |
| <p>Antihistaminika</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>domperidon (Motilium)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>cisaprida (Prepulsid)</p> </div> </div> | |
| <p>Antihistaminika</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>siklizin</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>meklizin</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>prometazin (Phenergan)</p> </div> </div> | <div style="text-align: center;">  <p>piridoksin (Vitamin B6)</p> </div> |

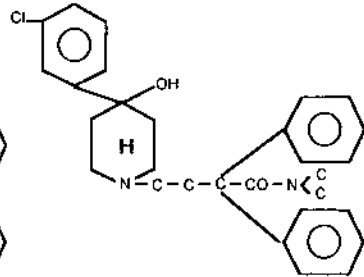
Rumus-rumus bangun Anti-emetika



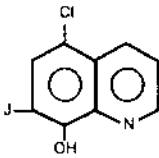
petidin
(Dolantin)



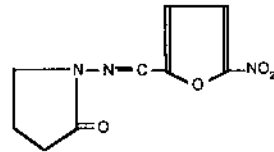
difenoksilat
(Reesec)



loperamida
(Imodium)



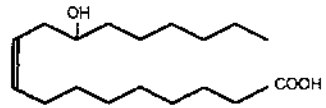
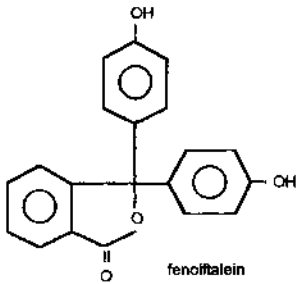
dioquinol
(Enterioform)



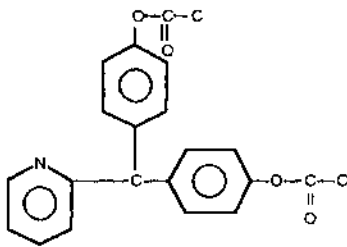
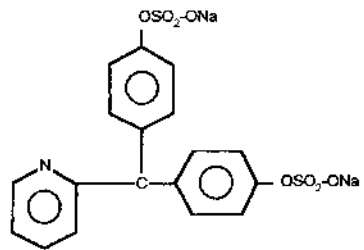
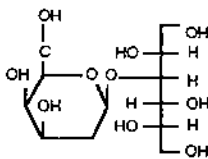
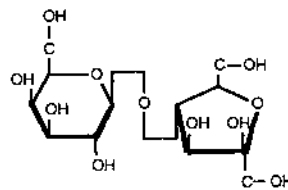
furazolidon
(Furoxone)

Rumus-rumus bangun Obat-obat Diare

Derivat-derivat difenilmetan

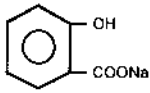


asam ricinolat

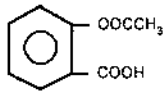
bisakodil
(Dulcolax)Na Nicosulfat
(Laxoberon)lactitol
(importal)laktulosa
(Duphalac)

Rumus-rumus bangun Laksansia

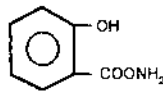
kelompok salisilat



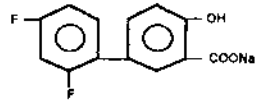
natrium-salisilat



asetosal

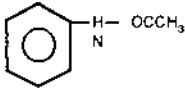


salisilamida

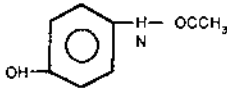


difunisal
(Dolocid)

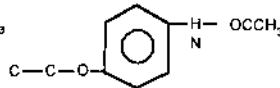
derivat² p - aminofenol



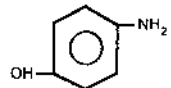
asetanilida



parasetamol

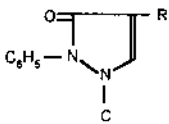


fenasetin



p-aminofenol

Derivat-derivat pirazonon

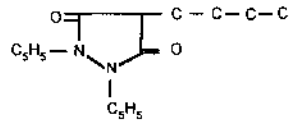


fenazon

propifenazon

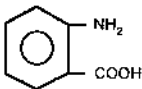
aminofenazon

novaminsulfon

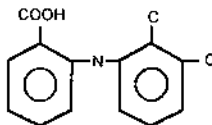


fenibutazon

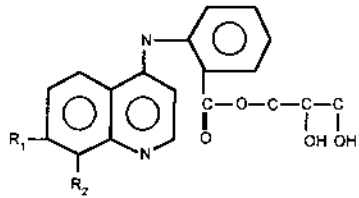
Derivat² antranilat



asam antranilat



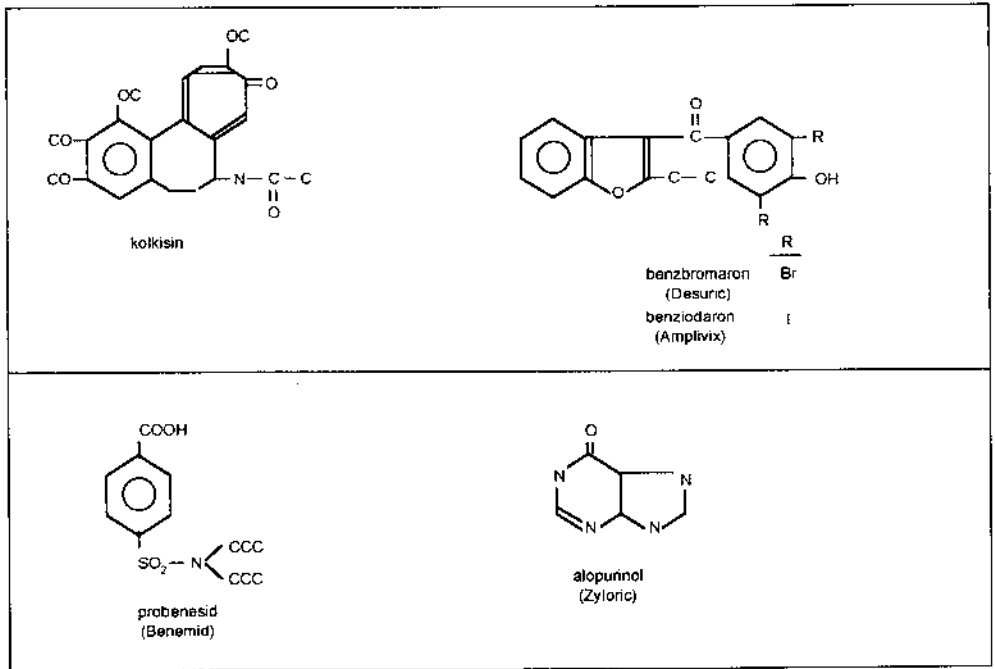
asam mefenaminat



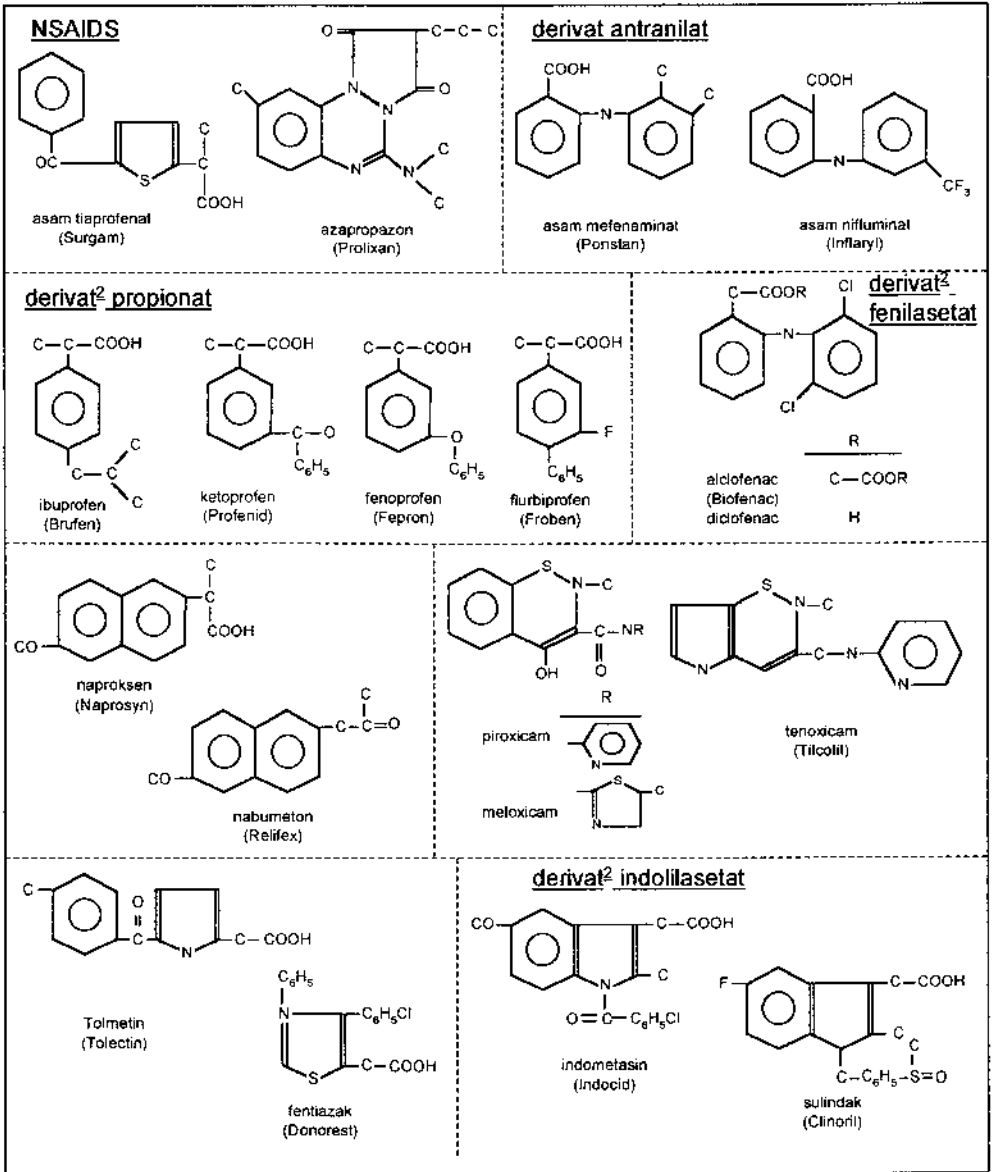
glafenin
floktafenin
(Idalon)

| R ₁ | R ₂ |
|----------------|-----------------|
| Cl | — |
| — | CF ₃ |

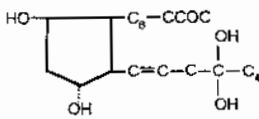
Rumus-rumus bangun Analgetika perifer



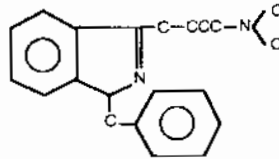
Rumus-rumus bangun Obat-obat Encok



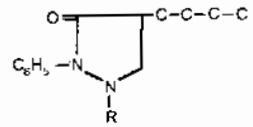
Rumus-rumus bangun Obat-obat Rema

Obat² lain

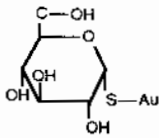
misoprostol
(Cytotec)



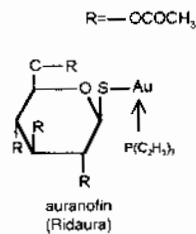
benzidamin
(Tantum)

Derivat² pirazolon

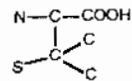
| | |
|------------------|----------------------------------|
| | R |
| fenilbutazon | C ₆ H ₅ |
| oksifenilbutazon | C ₆ H ₅ OH |

obat² slow-acting

aurotiosukrosa
(Auromyose)



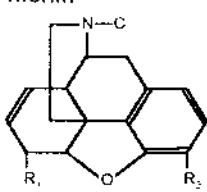
auranofin
(Ridaura)



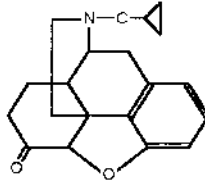
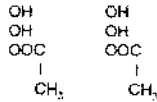
penisiamin
(Kelatin)

Rumus-rumus bangun Obat-obat Rema

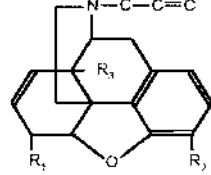
derivat² morfin



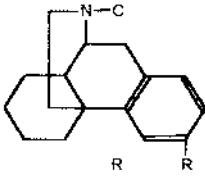
morfin
kodein
heroin



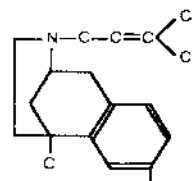
naltrexon
(Nalorex)



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| nalorfin | OH | OH | H |
| nalokson | =O | OH | OH |

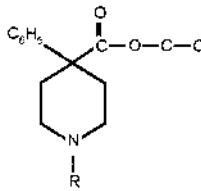


levorfanol
d-metorfan
(Romilar)



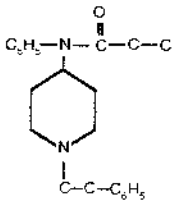
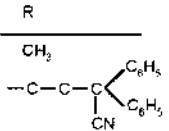
pentazosin
(Fortral)

kelompok petidin

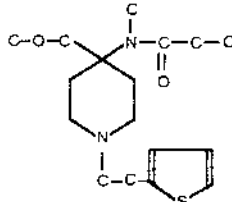


petidin

difenoksilat
(Lomotil)

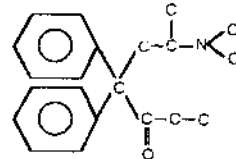


fentanil

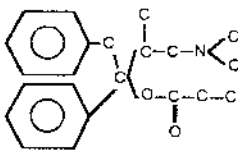


sufentanil
(Sufenta)

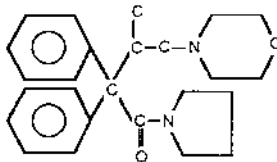
kelompok metadon



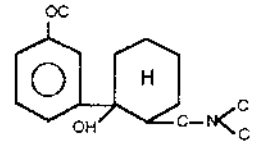
metadon



dekstro propoksifen
(Depronal)

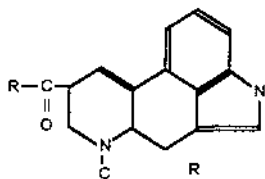


dekstro:oramada
(Pattium)



tramadol
(Tramal)

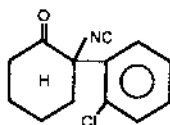
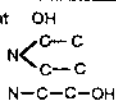
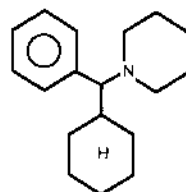
Rumus-rumus bangun Analgetika narkotik



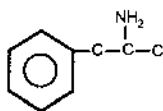
asam lisergat

LSD

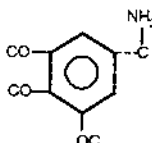
ergometrin

ketamin
(Ketalar)

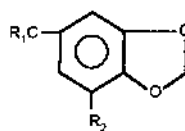
fensiklidin

derivat² feniletilamin

amfetamin

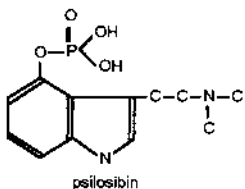
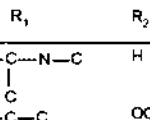


meskalin

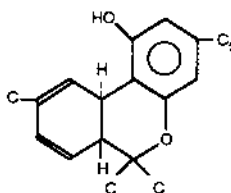


ecstasy

miristin



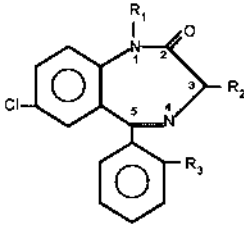
psilosibin



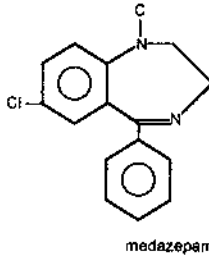
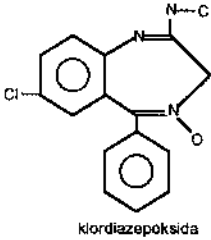
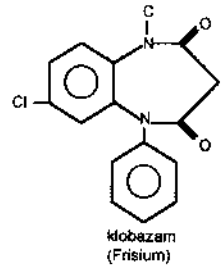
tetra hidro kanabinol

Rumus-rumus bangun beberapa Drugs

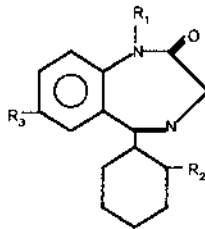
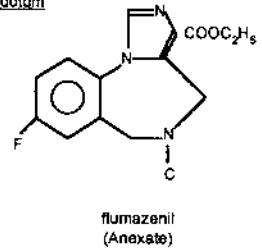
derivat² 1,4-benzodiazepin



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|--------------|---|----------------|----------------|
| diazepam | CH ₃ | H | H |
| temazepam | CH ₃ | OH | H |
| lommetazepam | CH ₃ | OH | Cl |
| lorazepam | H | OH | Cl |
| oksazepam | H | OH | H |
| prazepam | -C | H | H |



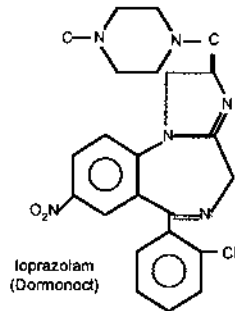
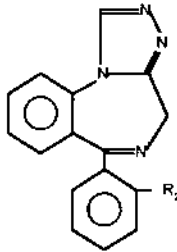
Anti dotum

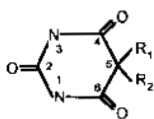


| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|-----------------------|---|----------------|-----------------|
| nitrazepam | H | H | NO ₂ |
| flunitrazepam | CH ₃ | F | NO ₂ |
| flurazepam | -C | F | Cl |
| klonazepam (Rivotril) | H | Cl | NO ₂ |

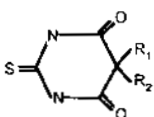
derivat² azolam

| | R ₁ | R ₂ |
|---------------------|-----------------|----------------|
| triazolam (Halcion) | CH ₃ | Cl |
| estazolam (Esilgan) | H | H |
| midazolam (Domicum) | CH ₃ | F |

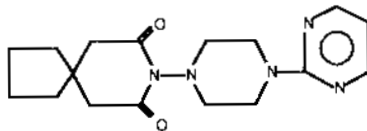
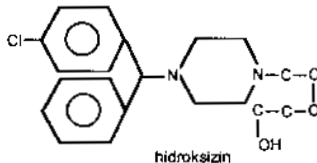
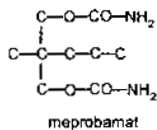
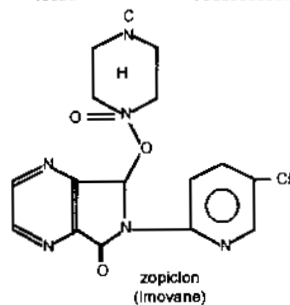
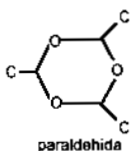
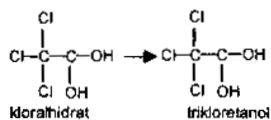


Barbiturat²

| | R ₁ | R ₂ |
|-----------------|----------------|--------------------------------|
| barbital | -C-C | -C-C |
| fenobarb | -C-C | -C ₆ H ₅ |
| butobarb | -C-C | -C-C-C |
| asam barbiturat | H | H |
| heptobarb | -C | -C ₆ H ₅ |
| siklobarb | -C-C | |
| heksobarb | -C | |

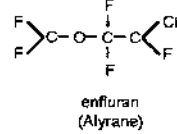
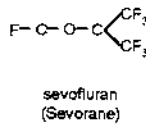
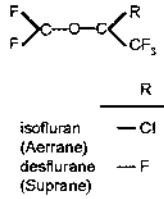
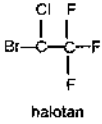
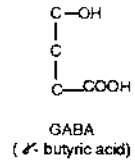
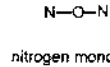
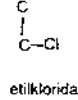
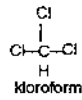
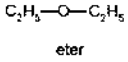


| | R ₁ | R ₂ |
|-----------|----------------|----------------|
| Tiopental | -C-C | -C-C-C-C |

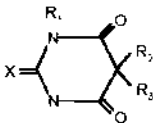
obat² lainnyabuspiron
(Buspar)

Rumus-rumus bangun Hipnotika

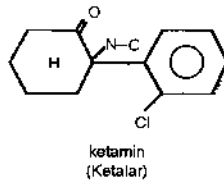
Anestetika Inhalasi



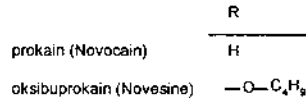
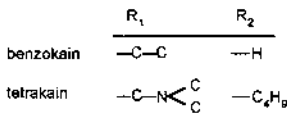
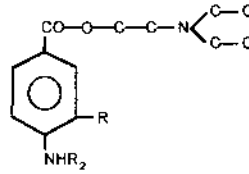
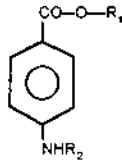
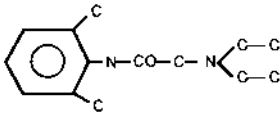
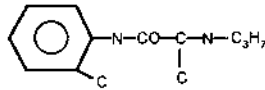
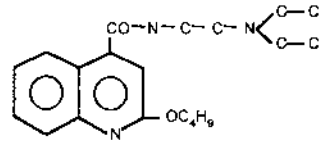
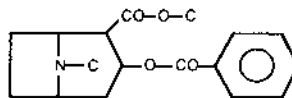
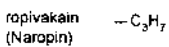
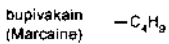
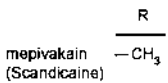
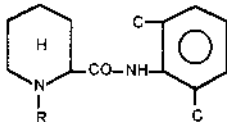
anestetika inhalasi



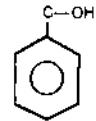
| | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|--------------|---|-------------------------------|-------------------------------|---|
| tiopental | S | H | C ₂ H ₅ | C ₅ H ₁₁ |
| metoheksital | O | C ₂ H ₇ | C ₂ H ₇ | $\begin{array}{c} -C-C=O \\ \quad \\ C-C \end{array}$ |
| heksobarb | O | CH ₃ | CH ₃ | |



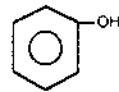
Rumus-rumus bangun Anestetika Umum

Ester² PABA**senyawa² amida**lidokain
(Xylocaine)prilokain
(Citanest)cinchokain
(Nupercaine)

kokain

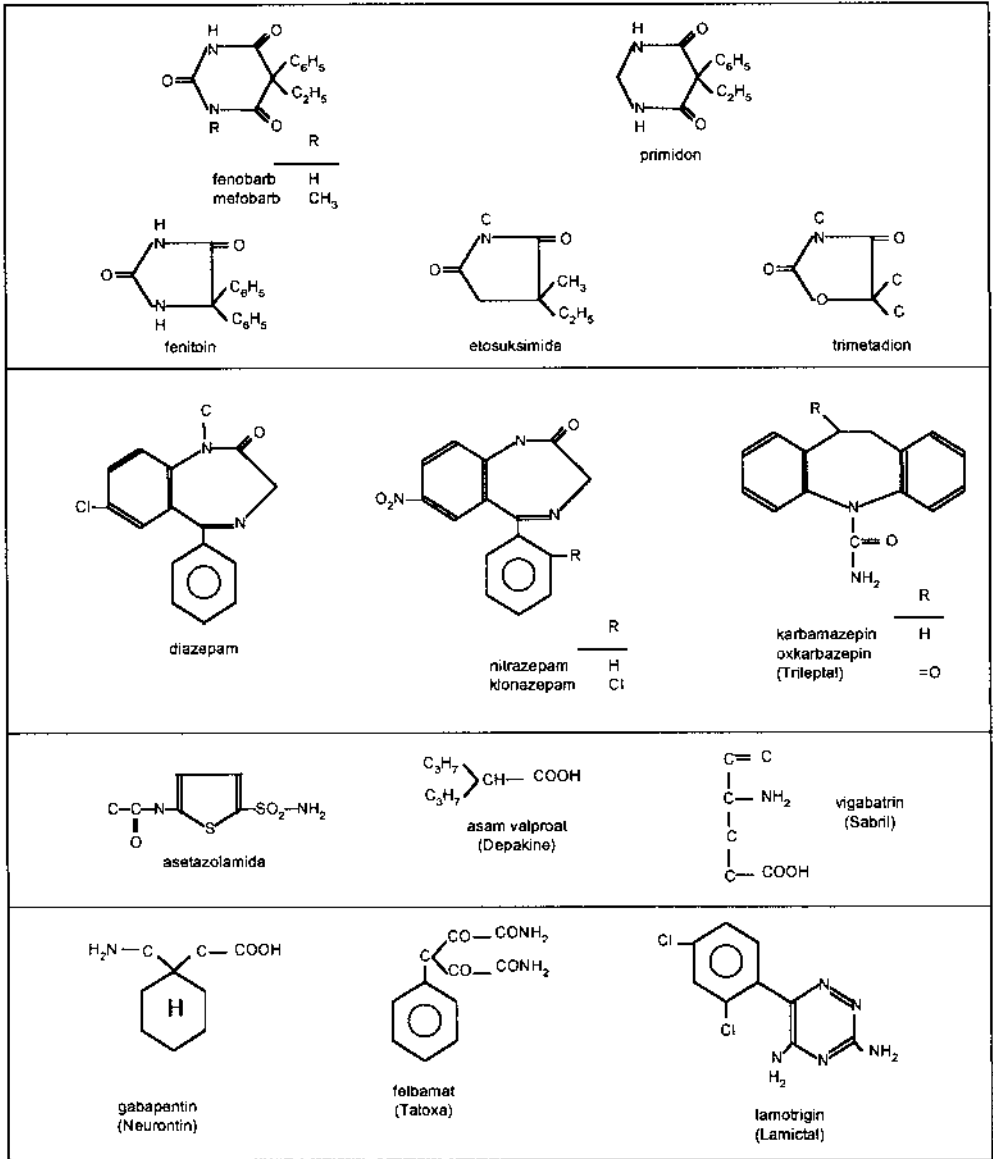


benzil-alkohol

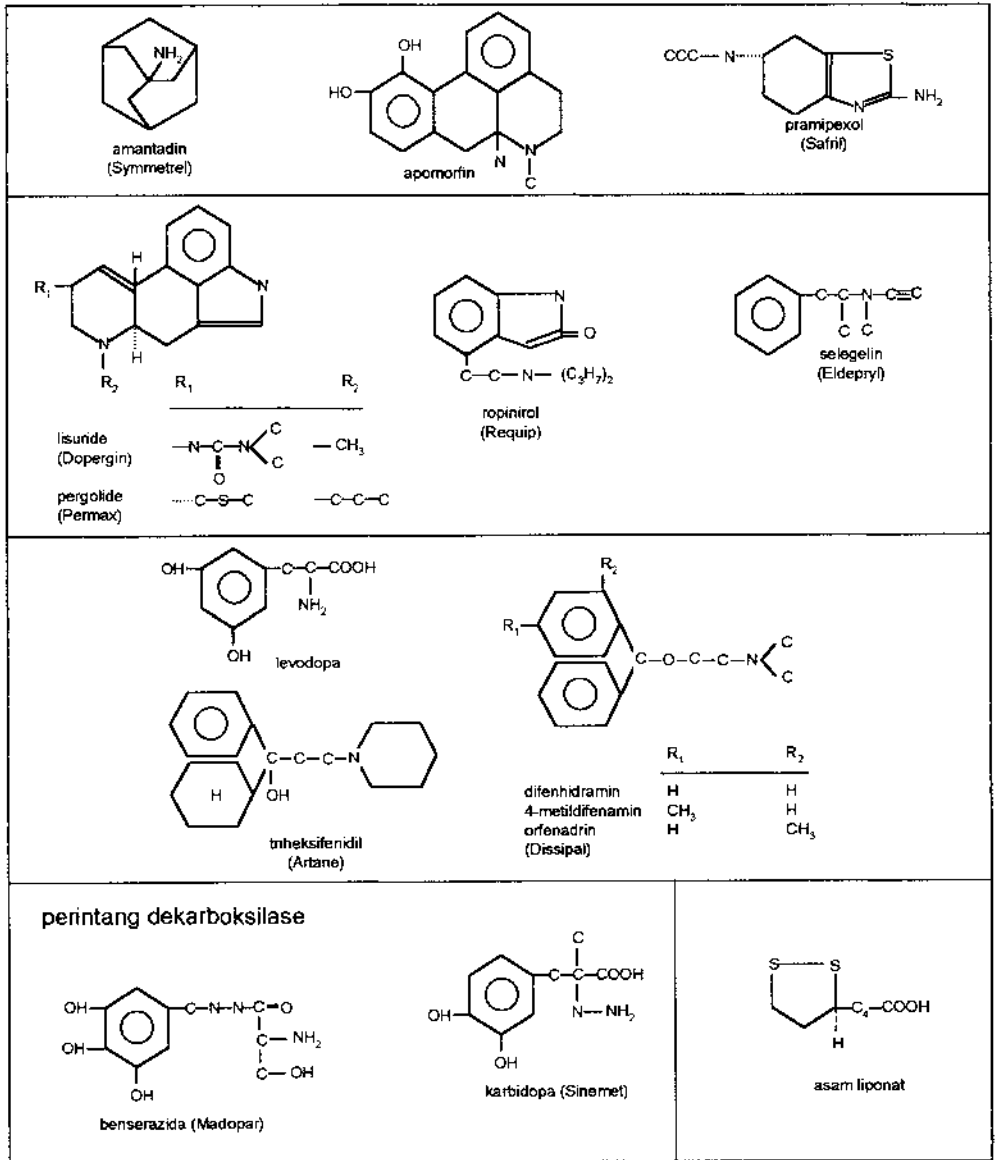


fenol

Rumus-rumus bangun Anestetika lokal

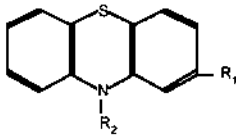


Rumus-rumus bangun Antiepileptika



Rumus-rumus bangun Obat-obat Parkinson

Senyawa² fenotiazin



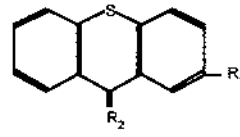
Rantai sisi alifatik

| | R ₁ | R ₂ |
|-----------------------------|------------------|----------------|
| prometazin | H | -C-C-N<C C |
| promazin | H | -C-C-N<C C |
| klorpromazin | Cl | |
| levomepromazin (Nozinan) | OCH ₃ | C-C-C-N<C C |

Rantai sisi piperazin

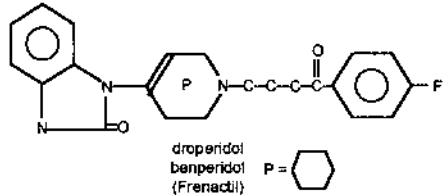
| | R ₁ | R ₂ |
|-----------------------------|-------------------|----------------|
| tioridazin (Melleril) | S-CH ₃ | -C-C-N<C C |
| pensiazin (Neulepfil) | CN | -C-C-N<C C |
| perazin | H | -C-C-N<C C |
| trifluoperzin (Stelazin) | CF ₃ | -C-C-N<C C |
| flufenazin (Anatensol) | CF ₃ | -C-C-N<C C |
| perfenazin (Trifanon) | Cl | -C-C-N<C C |

Senyawa² Tioxanten



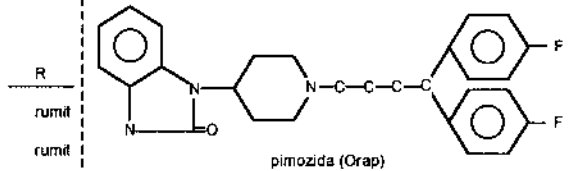
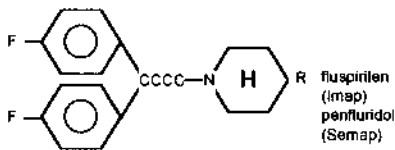
| | R ₁ | R ₂ |
|------------------------------|-----------------|-----------------|
| klorprotiksen (Truxal) | Cl | -C-C-C-N<C C |
| klopentiksol (Cisordinol) | Cl | -C-C-C-N<C C |
| flupentiksol (Fluanxol) | CF ₃ | -C-C-C-N<C C |

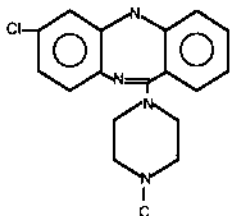
Senyawa² butirofenon



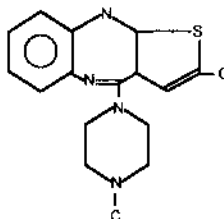
| | R ₁ | R ₂ |
|------------------------|----------------|----------------|
| haloperidol (Haldol) | H | H |
| bromperidol (Impromen) | Br | - |

Zat² difenilbutilpiperidin

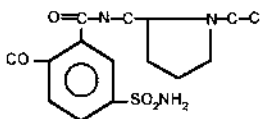


Antipsikotika atipis

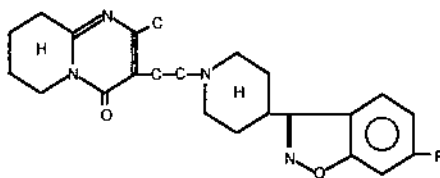
clozapin
(Leponex)



olanzapin
(Zyprexa)

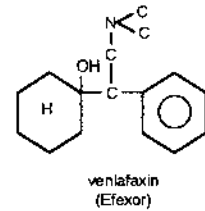
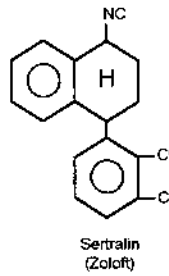
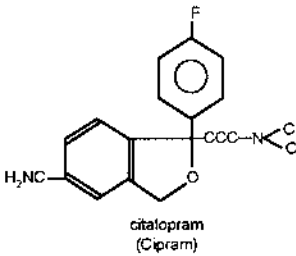
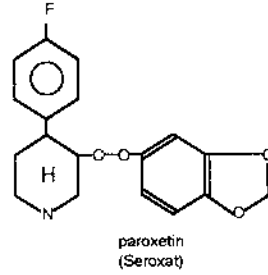
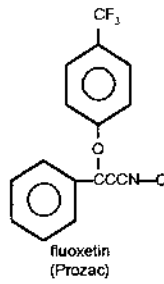
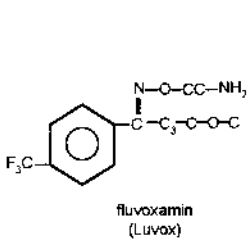


sulpirida
(Dogmatil)

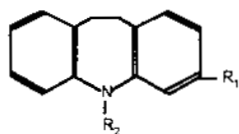


risperidon
(Risperdal)

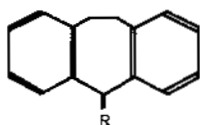
Rumus-rumus bangun Antipsikotika atipis

Generasi ketiga : SSRI'S

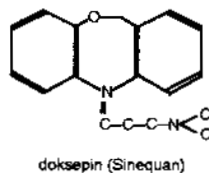
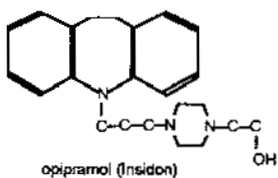
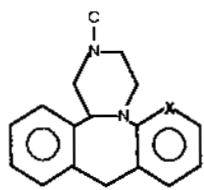
Rumus-rumus bangun Antidepresiva

Senyawa² trisiklis

| | R ₁ | R ₂ |
|----------------------------|----------------|--|
| imipramin | H | $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{C} \end{matrix}$ |
| kloimipramin | Cl | $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{C} \end{matrix}$ |
| desipramin | H | $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}$ |
| trimipramin (Summontil) | H | $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{C} \\ \text{C} \end{matrix}$ |

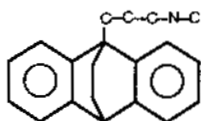


| | R |
|--------------|---|
| amitriptylin | $-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{C} \end{matrix}$ |
| nortriptylin | $-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}$ |

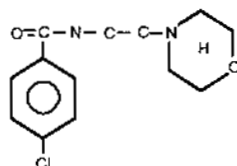
senyawa² Generasi kedua

mianserin (Tolvon)
mirtazapin (Remeron)

X
C
N



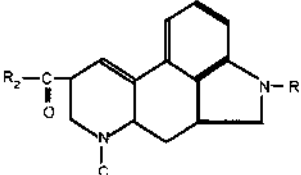
maprotilin
(Ludiomil)

Penghambat MAO-A

moclobemide
(Aurorix)

Rumus-rumus bangun Antidepresiva

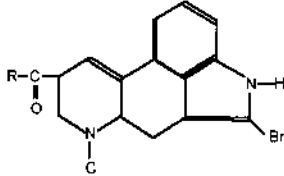
Alkaloida secale



asam lisergat
LSD

| R1 | R2 |
|-----------------|--|
| H | OH |
| H | N - (C ₂ H ₅) ₂ |
| H | N - (CH ₃)C ₂ H ₅ |
| H | N - (C ₂ H ₅)CH ₂ OH |
| CH ₃ | N - (C ₂ H ₅)CH ₂ H |

| | |
|--------------------------|--|
| | R |
| ergometrin | $\begin{array}{c} \text{N}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}-\text{OH} \\ \searrow \text{C} \end{array} \end{array}$ |
| metilergometrin | $\text{N}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}-\text{OH} \\ \searrow \text{C}-\text{C} \end{array}$ |
| metisergida (Deserit) | $\text{N}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}-\text{OH} \\ \searrow \text{C}-\text{C} \end{array}$ |

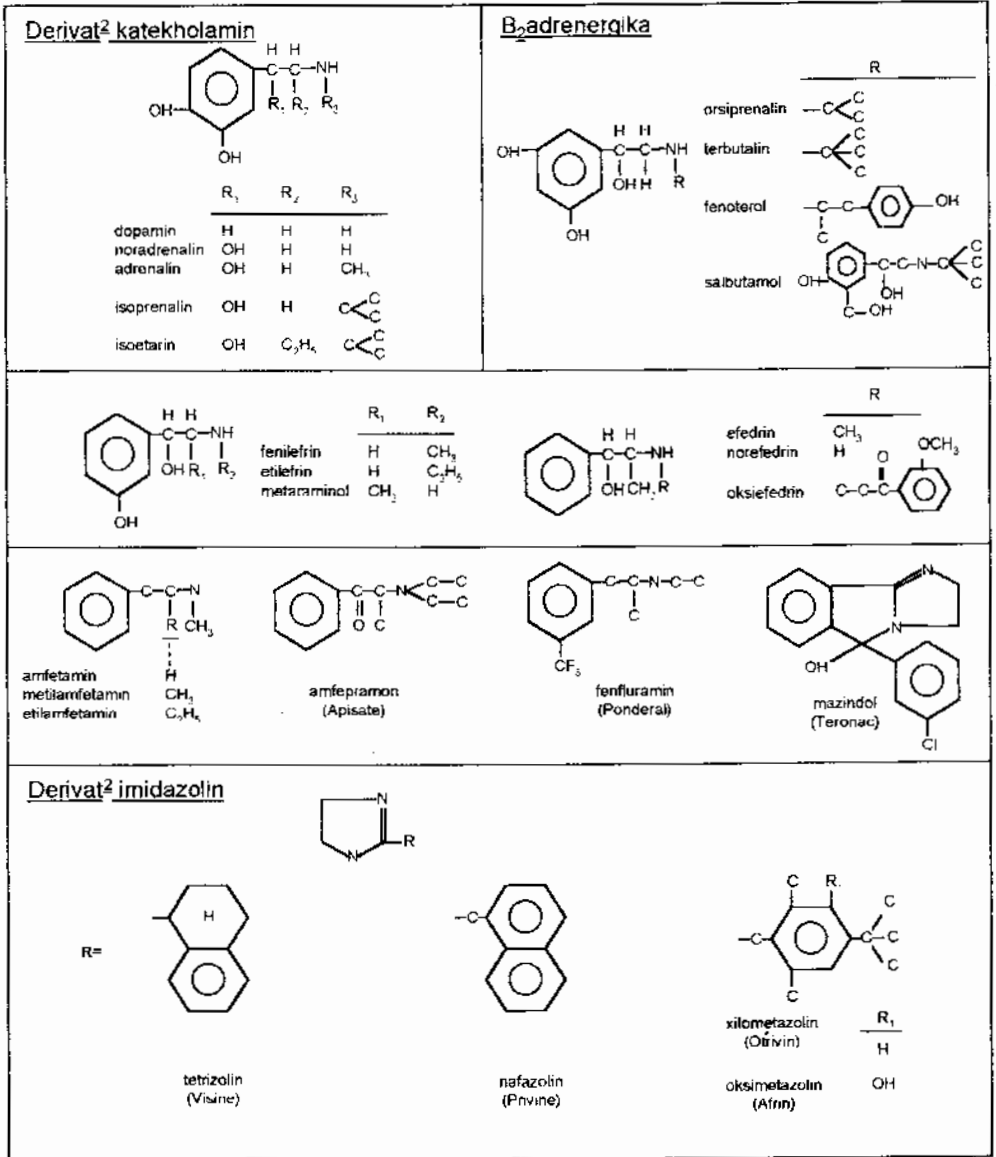


bromokriptin
(Parlodel)

R

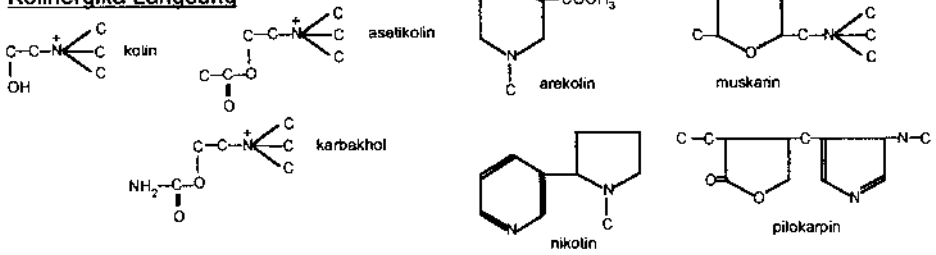
sangat rumit

Rumus-rumus bangun Adrenolitik

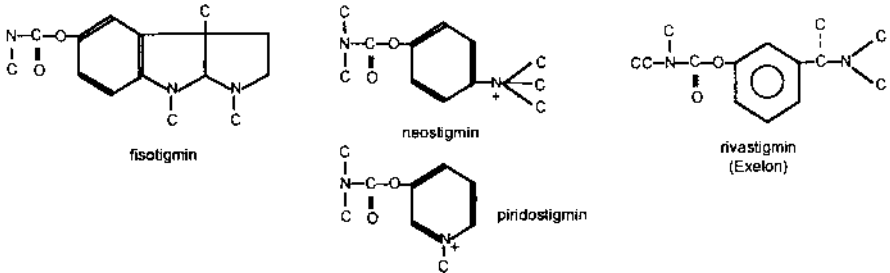


Rumus-rumus bangun Adrenergika dan Anoreksiansia

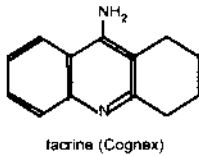
Kolinergika Langsung



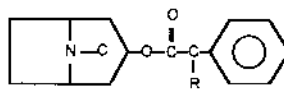
Zat² penghambat kolinesterase



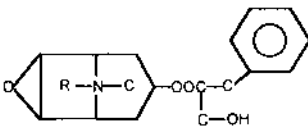
Obat² demensia



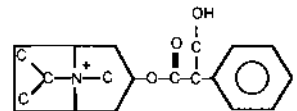
Anti-kolinergika



| | |
|------------|------|
| | R |
| atropin | C—OH |
| homatropin | OH |

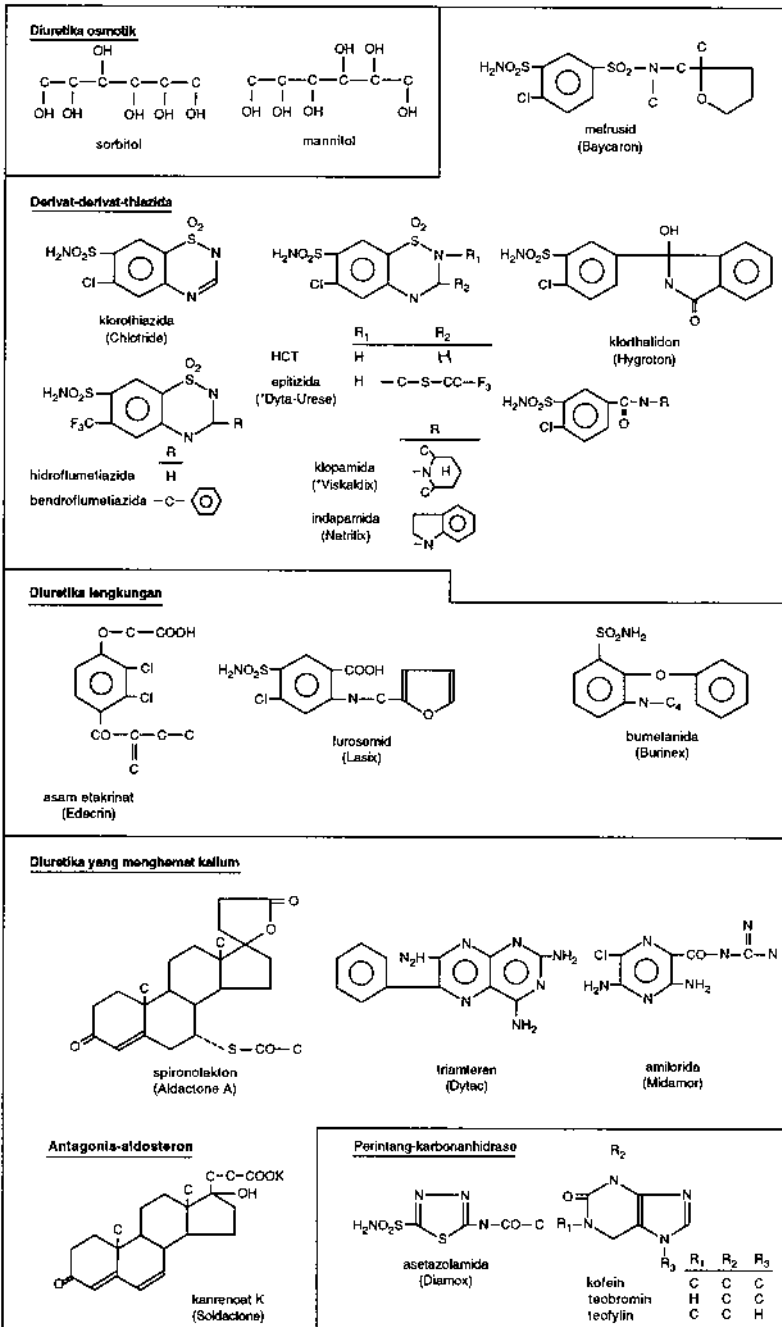


| | |
|----------------------|--|
| | R |
| scopolamin | H |
| metilskopolamin | CH ₃ |
| butilskopolamin | C ₄ H ₉ |
| fentonium (Ulcesium) | —C—CO—C ₆ H ₅ —C ₆ H ₅ |

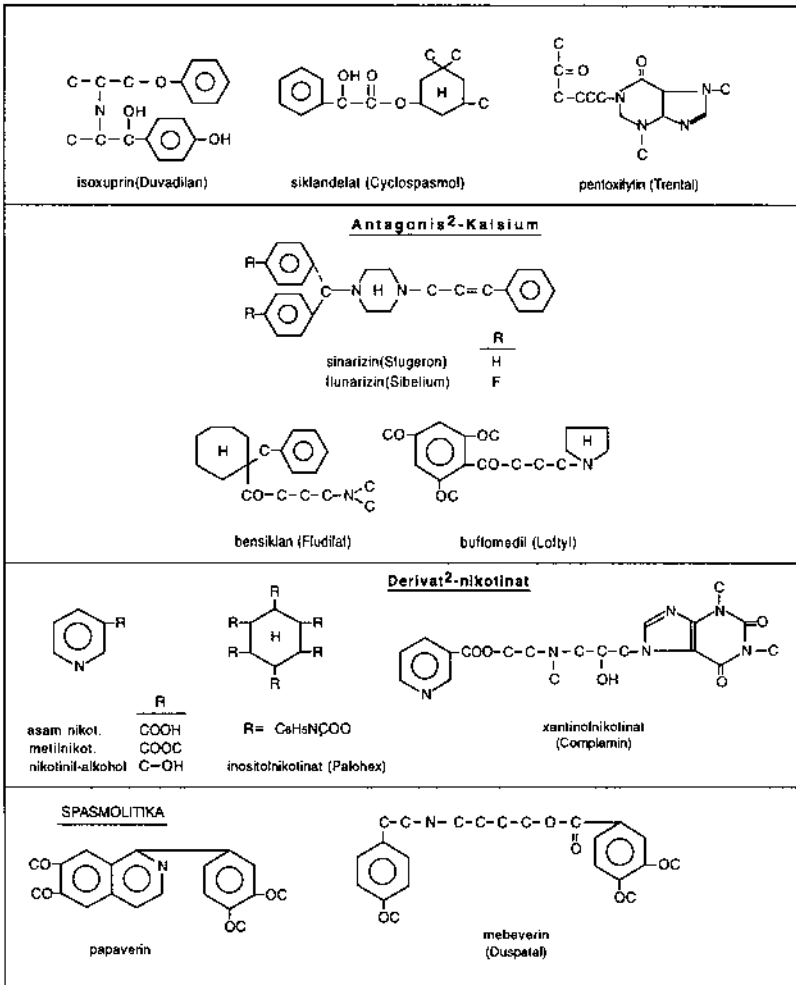


ipratropium (Atrovent)

Rumus-rumus bangun Kolinergika dan Antikolinergika 1

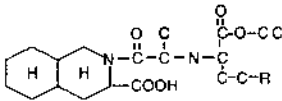


Rumus-rumus bangun Diuretika

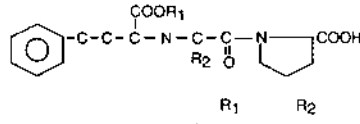


Rumus-rumus bangun Vasodilator

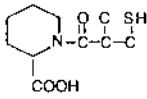
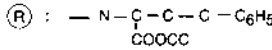
PENGHAMBAT ACE



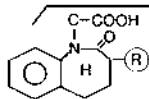
| | R |
|----------------------|--------------------------------|
| perindopril (Prexum) | -CH ₃ |
| ramipril (Tritace) | -C ₆ H ₅ |



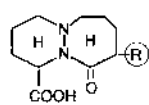
| | R ₁ | R ₂ |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| enalapril | C ₂ H ₅ | CH ₃ |
| enalaprilat | H | CH ₃ |
| lisinopril (Zestril) | H | C ₄ -NH ₂ |



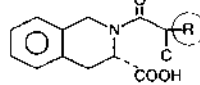
captopril (Capoten)



benazepril (Cibacen)

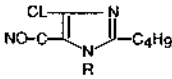


cilazapril (Inhibace)

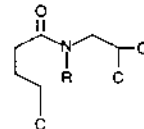


quinapril (Accupril)

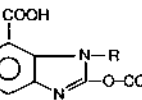
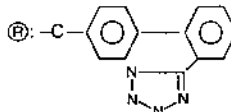
AT II - BLOCKERS



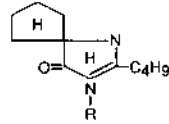
losartan (Cozaar)



valsartan (Diovan)

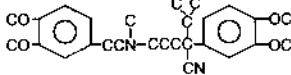


candesartan (Biopress)

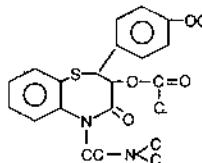


irbesartan (Aprovel)

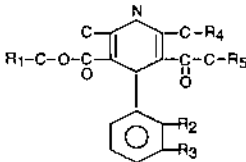
ANTAGONIS2-CA



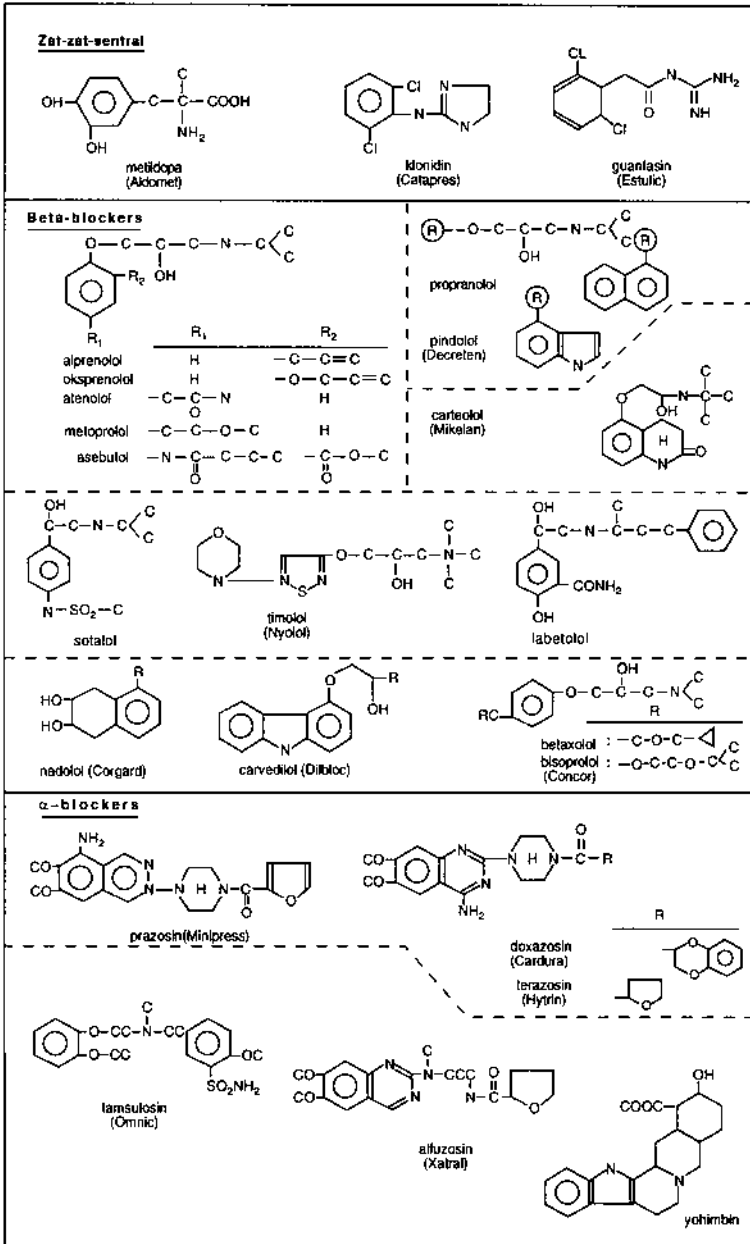
verapamil (Isoptin)



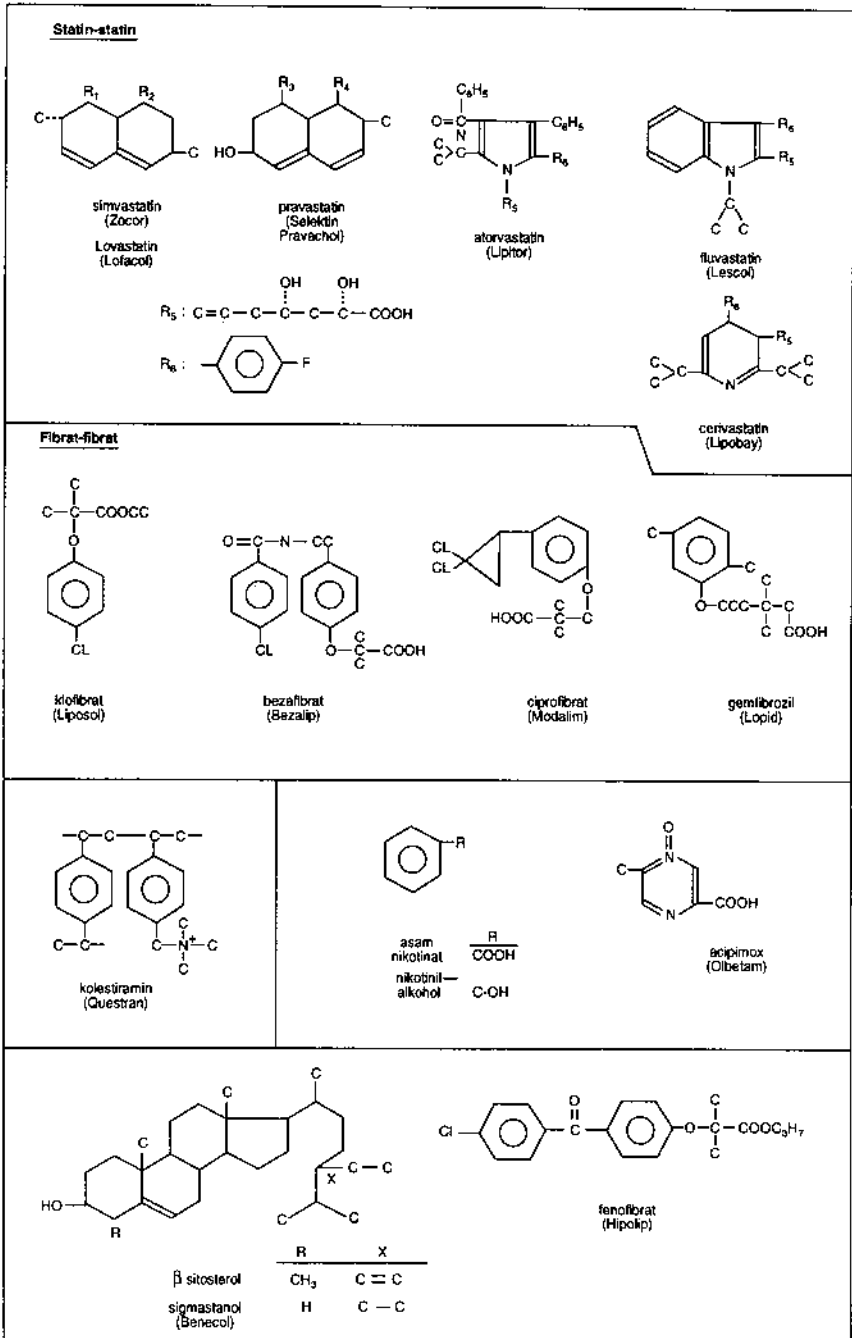
diltiazem (Diltacor)



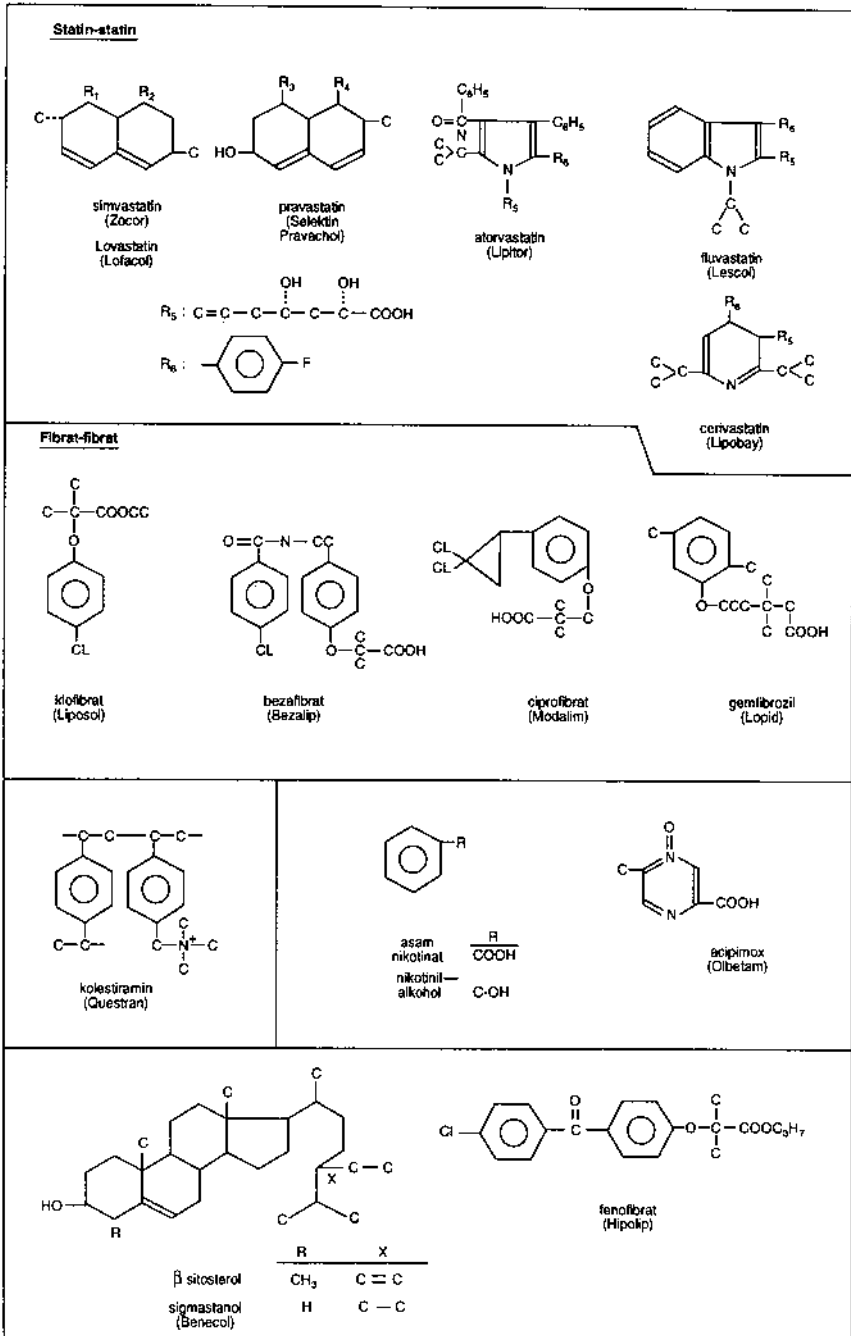
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--|
| nifedipin | H | NO ₂ | H | H | H |
| nisoldipin | H | NO ₂ | H | H | -C < C |
| nitrendipin | H | H | NO ₂ | H | -C < C |
| nicardipin | H | H | NO ₂ | H | -C N - C - C ₆ H ₅ |
| nimodipin | -C < C | H | NO ₂ | H | -C - O - C |
| felodipin | H | Cl | Cl | H | -C |
| amlodipin | H | Cl | H | -O | -C |



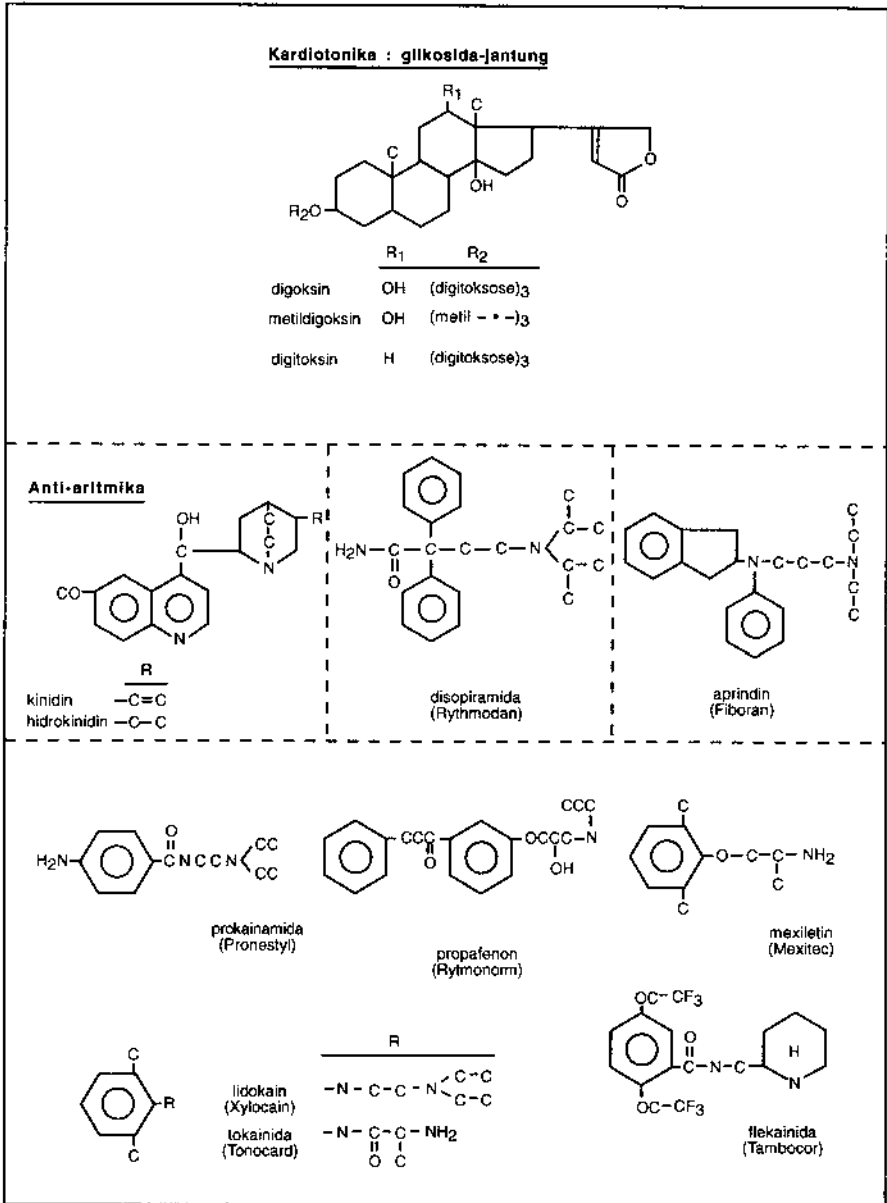
Rumus-rumus bangun α - dan β -blockers



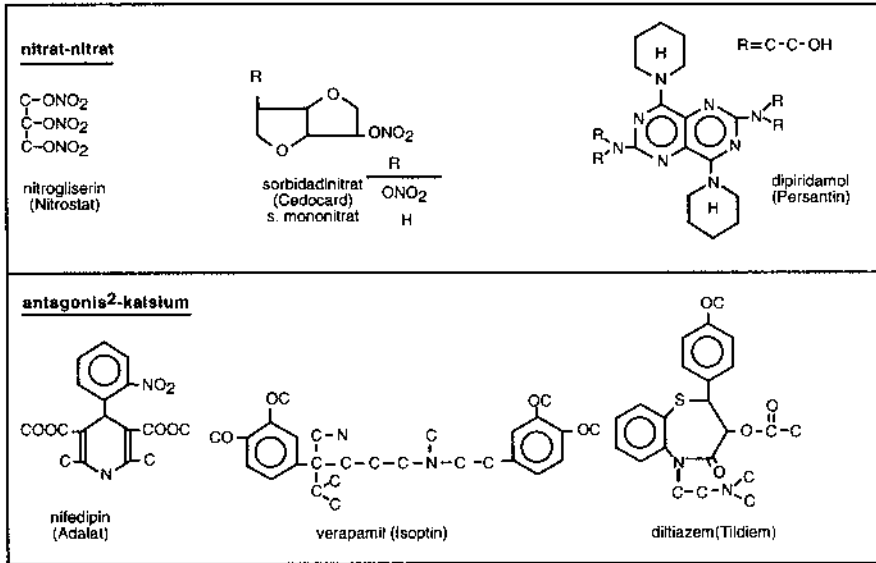
Rumus-rumus bangun Antilipemika



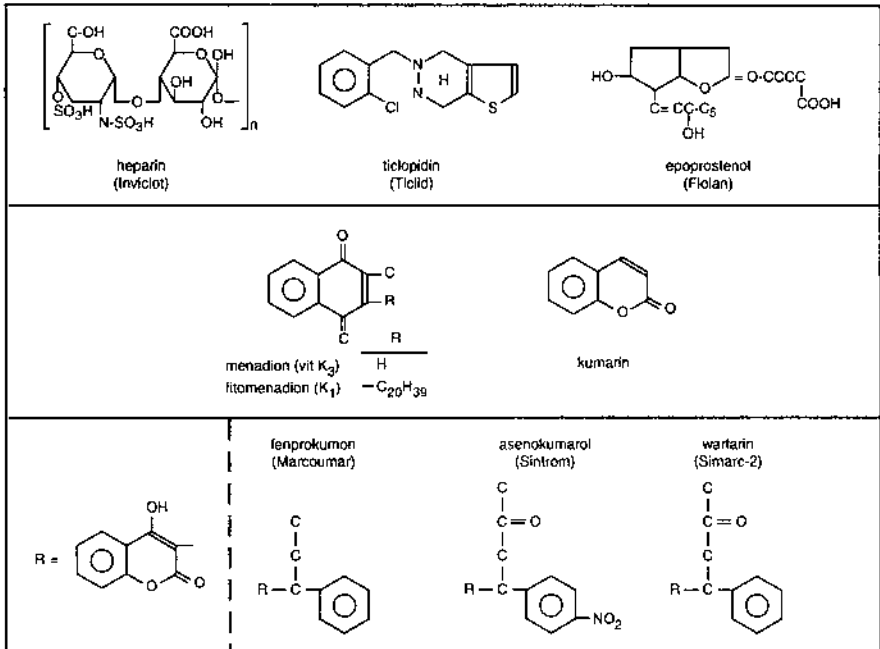
Rumus-rumus bangun Antilipemika



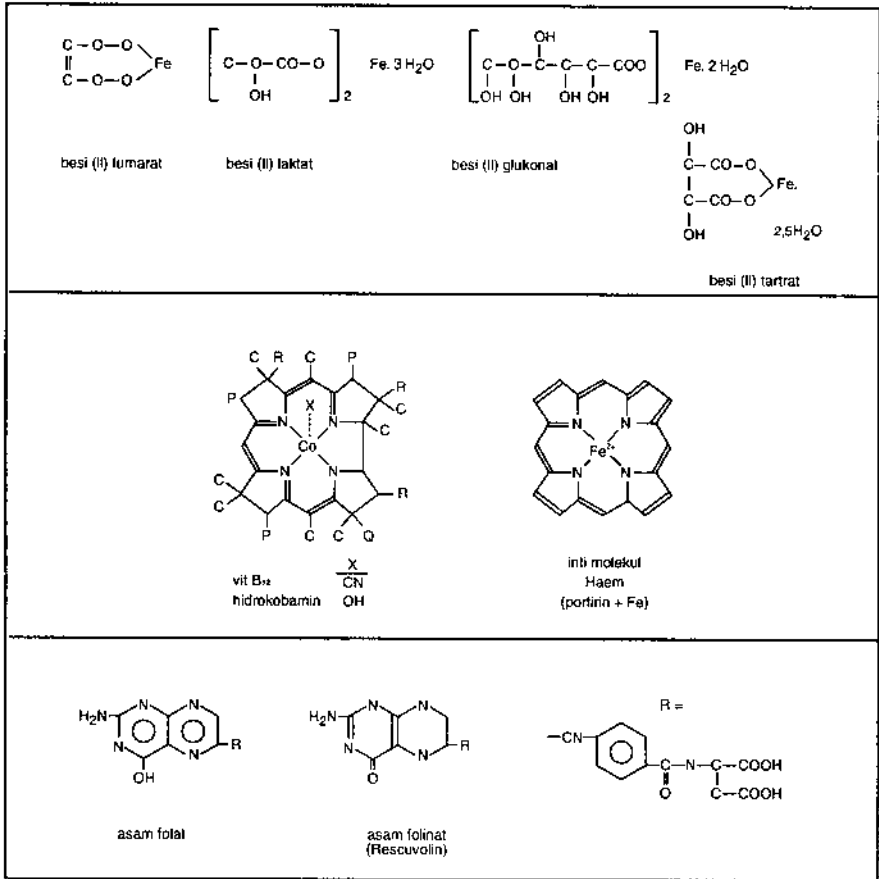
Rumus-rumus bangun Obat Jantung



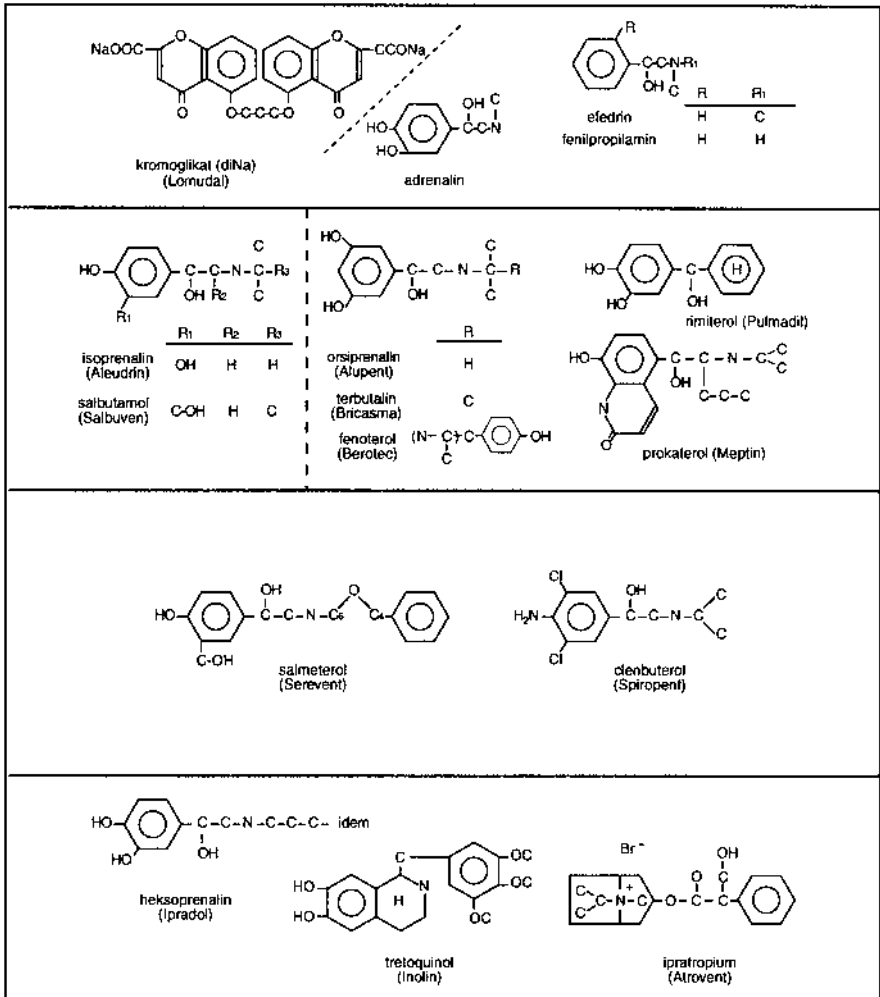
Rumus-rumus bangun obat-obat Angina Pectoris



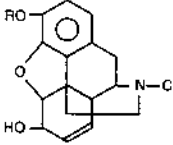
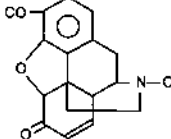
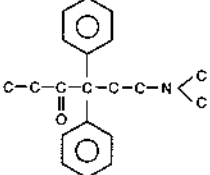
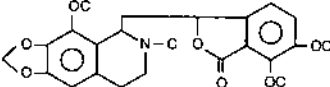
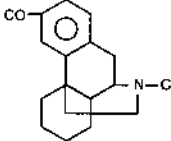
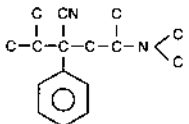
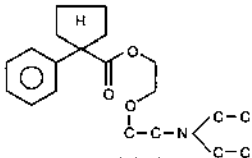
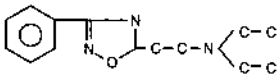
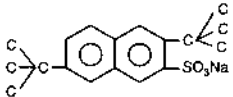
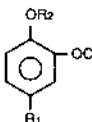
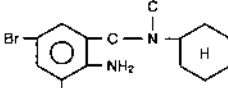
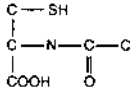
Rumus-rumus bangun Antikoagulasi



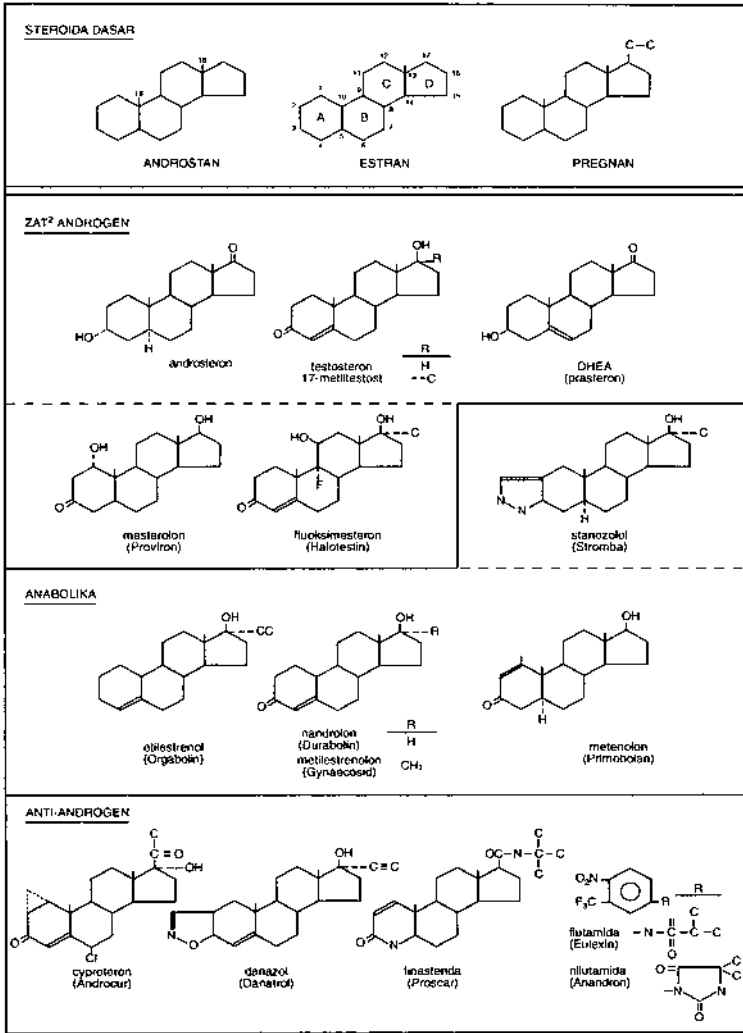
Rumus-rumus bangun Hemopietika



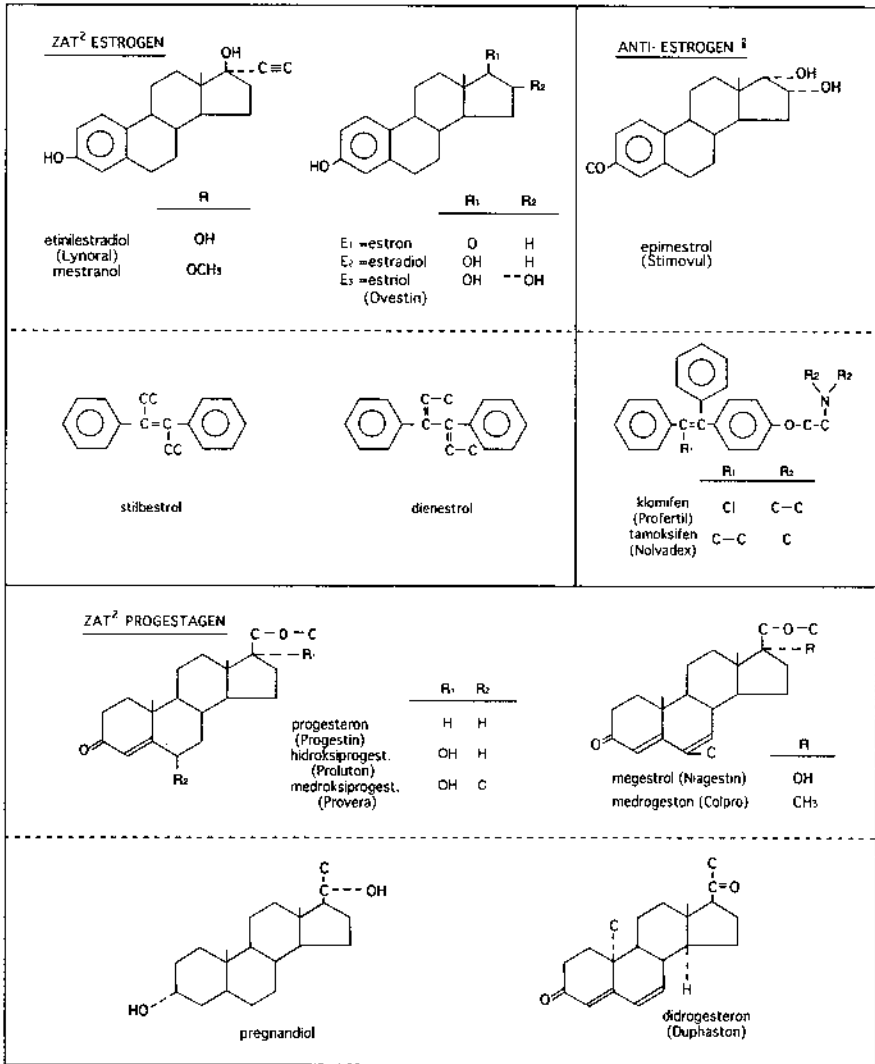
Rumus-rumus bangun obat-obat Asma 1

| Zat ² sentral adiktif | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|----------------|----------------|----------|---|---|----------|--------------------|---|---------|---|---|-------------|---|------------------|
|  <p>kodein etilmorfin (Dionin)</p> <p>R -C -C-C</p> |  <p>hidrokodon (Dioclid)</p> |  <p>Nor-metadon (Ticanda)</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zat ² sentral non-adiktif | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  <p>noskapin (Noskapect)</p> |  <p>dekstrometorfan (Romilar)</p> |  <p>isoaminil (Peracon)</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
|  <p>pentoksiverin (Tuclase)</p> | <p>Zat² perifer non-adiktif</p>  <p>oxolamin (Bredon)</p>  <p>Na-dibunat (Becartex)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Mukolitik</p> <p>C-SH C-SO₃H</p> <p>mesna (Uromitexan)</p> |  | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>guaiakol</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>sulfo- →</td> <td>-SO₃K</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>kreosol</td> <td>C</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>guaifenesin</td> <td>H</td> <td>C-C-C OH</td> </tr> </tbody> </table> | | R ₁ | R ₂ | guaiakol | H | H | sulfo- → | -SO ₃ K | H | kreosol | C | H | guaifenesin | H | C-C-C OH |
| | R ₁ | R ₂ | | | | | | | | | | | | | | | |
| guaiakol | H | H | | | | | | | | | | | | | | | |
| sulfo- → | -SO ₃ K | H | | | | | | | | | | | | | | | |
| kreosol | C | H | | | | | | | | | | | | | | | |
| guaifenesin | H | C-C-C OH | | | | | | | | | | | | | | | |
|  <p>bromheksin (Bisolvon)</p> |  <p>asetilsistein (Fluimucil)</p> | <p>C-S-C-COOH C-NH₂ COOH</p> <p>karbosistein (Rhinatol)</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

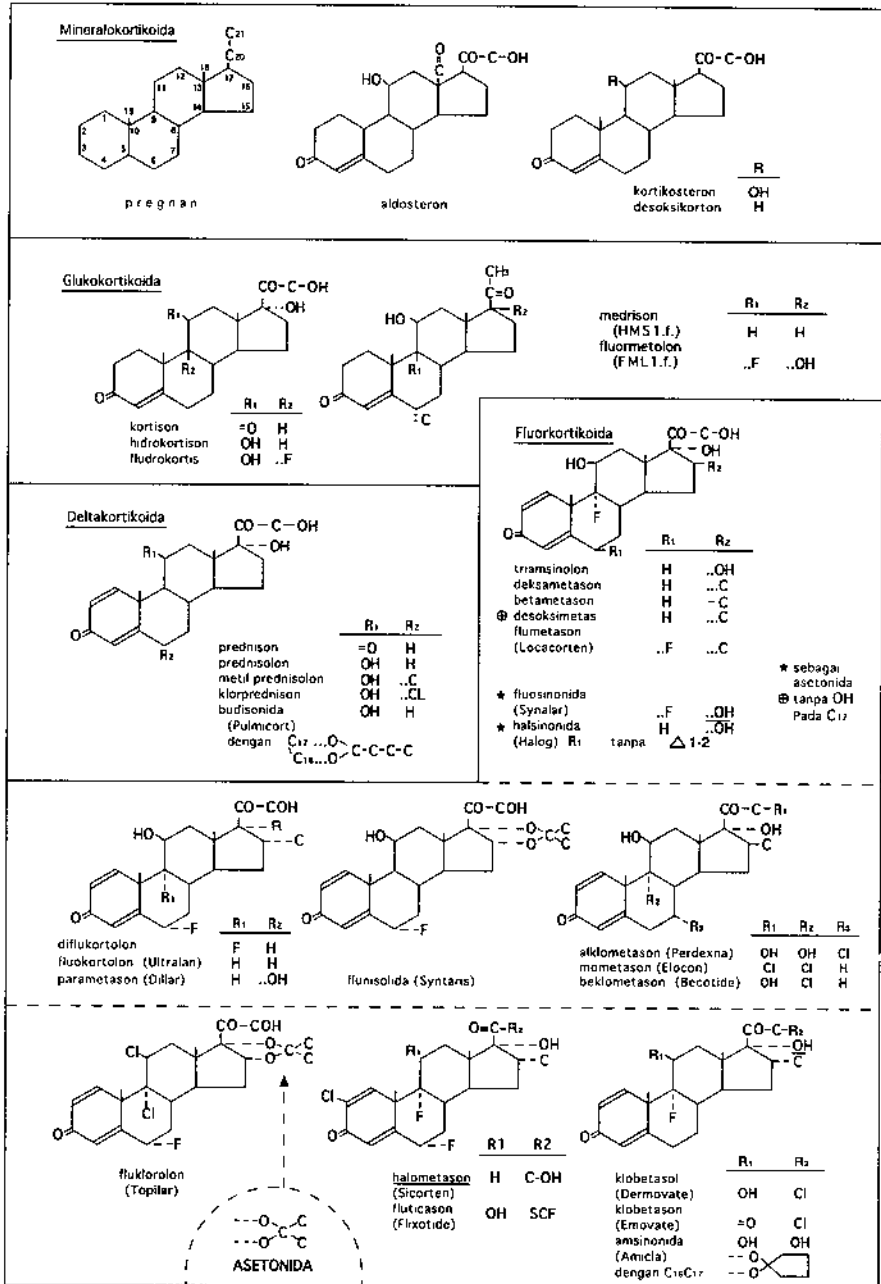
Rumus-rumus bangun obat-obat Batuk



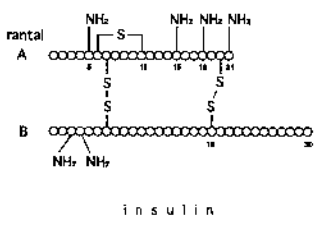


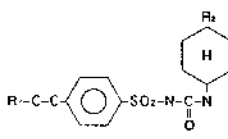


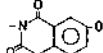



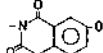




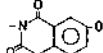

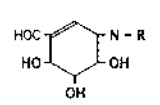
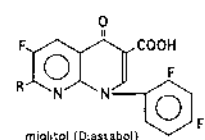
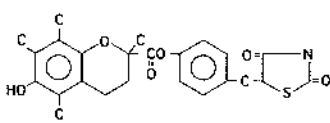
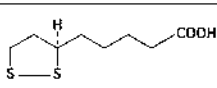
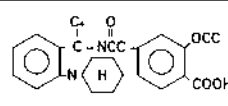
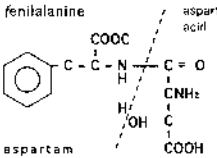
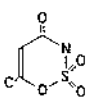
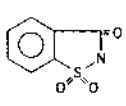
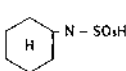
Rumus-rumus bangun zat-zat Androgen



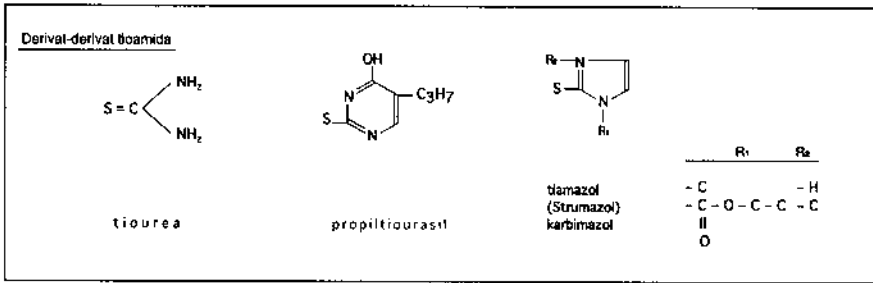
Rumus-rumus bangun Hormon-hormon Wanita 1



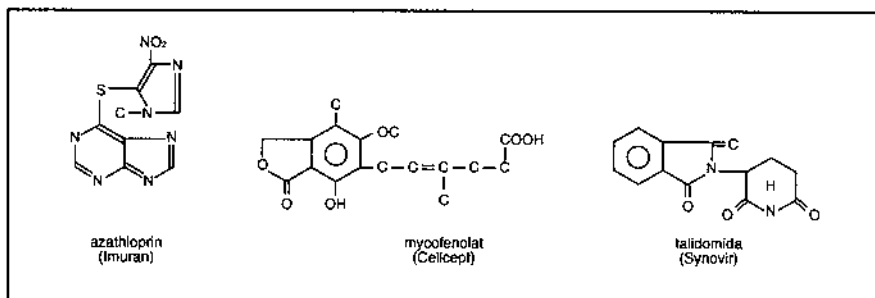
Rumus-rumus bangun Kortikosteroida

|  <p style="text-align: center;">insulin</p> | <p style="text-align: center;"><u>Biguanda</u></p> $\begin{array}{c} \text{N} - \text{C} - \text{N} - \text{C} - \text{N} \\ \quad \quad \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">R₁</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">R₂</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>metformin (Glucophage)</td> <td style="text-align: center;">CH₃</td> <td style="text-align: center;">CH₃</td> </tr> </tbody> </table> | | R ₁ | R ₂ | metformin (Glucophage) | CH ₃ | CH ₃ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|----------------|----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|----------|---------------------------|----|--------|------------------------|-----------------|---|--|--|----------------|----------------|------------------------|---|---|-----------------------|---|---|----------------------|---|---|---------------------|---|--------------------|
| | R ₁ | R ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| metformin (Glucophage) | CH ₃ | CH ₃ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p style="text-align: center;"><u>Sulfonilurea</u></p> $\text{R}_1 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{N} - \text{C}(=\text{O}) - \text{N} - \text{R}_2$ <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">R₁</th> <th style="width: 60%; text-align: center;">R₂</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>karbutamida</td> <td style="text-align: center;">NH₂</td> <td style="text-align: center;">-C-C-C-C</td> </tr> <tr> <td>tolbutamida (Rastinon)</td> <td style="text-align: center;">CH₃</td> <td style="text-align: center;">-C-C-C-C</td> </tr> <tr> <td>klorpropamida (Diabinese)</td> <td style="text-align: center;">Cl</td> <td style="text-align: center;">-C-C-C</td> </tr> <tr> <td>glitklazida (Diamicon)</td> <td style="text-align: center;">CH₃</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> </tbody> </table> | | R ₁ | R ₂ | karbutamida | NH ₂ | -C-C-C-C | tolbutamida (Rastinon) | CH ₃ | -C-C-C-C | klorpropamida (Diabinese) | Cl | -C-C-C | glitklazida (Diamicon) | CH ₃ |  |  <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">R₁</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">R₂</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>glibenklamida (Daonil)</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">H</td> </tr> <tr> <td>glipizida (Glibenese)</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">H</td> </tr> <tr> <td>glitklon (Glurenorm)</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">H</td> </tr> <tr> <td>glimpiride (Amaryl)</td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">---CH₃</td> </tr> </tbody> </table> | | R ₁ | R ₂ | glibenklamida (Daonil) |  | H | glipizida (Glibenese) |  | H | glitklon (Glurenorm) |  | H | glimpiride (Amaryl) |  | ---CH ₃ |
| | R ₁ | R ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| karbutamida | NH ₂ | -C-C-C-C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| tolbutamida (Rastinon) | CH ₃ | -C-C-C-C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| klorpropamida (Diabinese) | Cl | -C-C-C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| glitklazida (Diamicon) | CH ₃ |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | R ₁ | R ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| glibenklamida (Daonil) |  | H | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| glipizida (Glibenese) |  | H | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| glitklon (Glurenorm) |  | H | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| glimpiride (Amaryl) |  | ---CH ₃ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  <p>R=3 mot monosakarida akabose (Glucobay)</p>  <p>miglitol (D.astabol)</p> |  <p>roglitazon (Rezulin)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  <p>α- lipoic acid (Liponat)</p> |  <p>repaglinide (Novonorm)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p style="text-align: center;"><u>fenitalanine</u></p>  <p>aspartam (Candarel)</p>  <p>acesulfam (*Natrena)</p>  <p>saccharin (Sionon)</p>  <p>cyclamat (*Natrena)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |


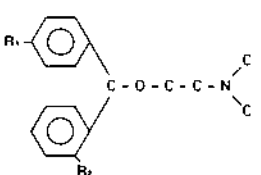
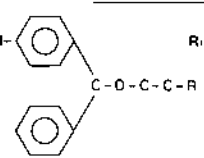
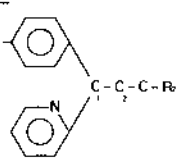






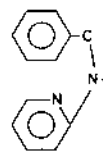
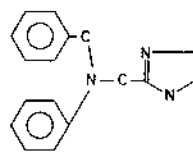
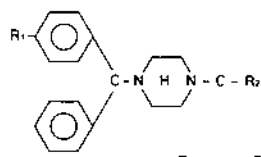
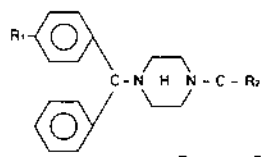

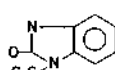
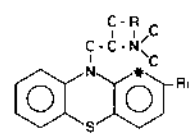
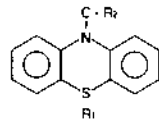
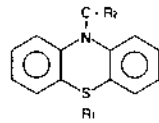
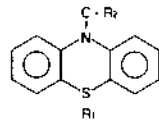


Rumus-rumus bangun Antidiabetika dan Zat-Zat Pemanis



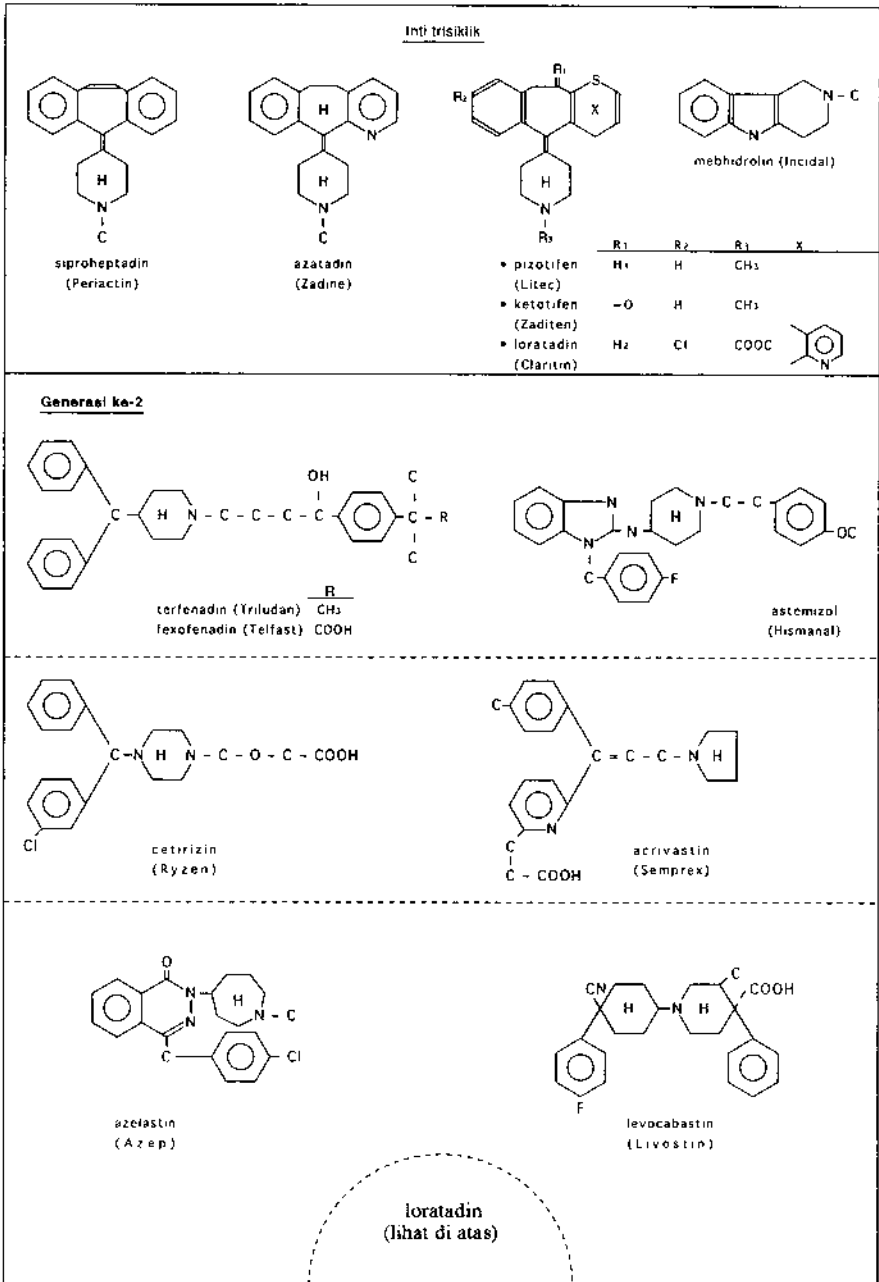
Rumus-rumus bangun tiroistatika



Rumus-rumus bangun imunomodulator

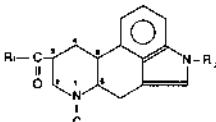
| Inti etanolamin | | Inti propandamin | |
|---|--|---|---|
|  <p>histamin</p> |  |  |  |
| <p>difenhidramin (Benadryl)</p> | <p>R₁ H R₂ H</p> | <p>feniramin (Avil)</p> | <p>R₁ H R₂ </p> |
| <p>2-metilidifen. (Orfenadrin)</p> | <p>R₁ H R₂ C</p> | <p>klorfenoksamin (Systal)</p> | <p>R₁ Cl R₂ </p> |
| | | <p>klorfenir (Polaramin)</p> | <p>R₁ Cl R₂ </p> |
| | | <p>klomastin (Tavegyl)</p> | <p>R₁  R₂ </p> |
| | | | <p>triprolidin C (Actifed) dng C₁ = C₂</p> |
| | | | <p></p> |
| Inti dietilendiamin | | Inti piperazin | |
|  <p>tripelennamin (Azaron)</p> |  <p>antazolin(Antistin)</p> |  |  |
| | | <p>siklizin (Marzine)</p> | <p>R₁ H R₂ H</p> |
| | | <p>meklozin (Suprimal)</p> | <p>R₁ H R₂ </p> |
| | | <p>hidroxizlin (Bestalin)</p> | <p>R₁ Cl R₂ -C-O-CCOH</p> |
| | | <p>sinarizin (Stugeran)</p> | <p>R₁ H R₂ -C=C-C₆-H₅</p> |
| | | <p>oksatomida (Tinset)</p> | <p>R₁ H R₂ </p> |
| Inti fenotiazin | | | |
|  <p>prometazin (Phenergan)</p> |  <p>isothipendyl (Andantol)</p> |  <p>alimemazin (Nedeltran)</p> |  <p>oksomemazin (Doxergan)</p> |
| <p>* C R H R₁ H</p> | <p>* N R H R₁ H</p> | <p>R₁ - R₂ </p> | <p>O₂ idem</p> |
| | | <p>mequitazin (Meviran)</p> | <p>- </p> |

Rumus-rumus bangun Antihistaminika

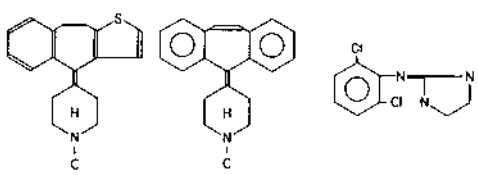


Rumus-rumus bangun Antihistaminika

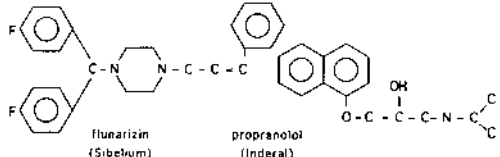
X = gugus trisiklik



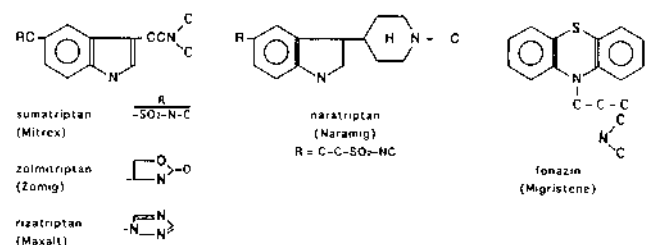
| | R ₁ | R ₂ |
|----------------------------|---------------------|----------------|
| asam lisergat | OH | H |
| L.S.D. | N(C-C) ₂ | H |
| metisergida (Deseri) | C-C N-C-OH | C |
| ergotamin | N-X | H |
| dihidroerg- (Dihydroergot) | N-X Δ 4-5 hilang | H |



pizotifen (Sandomigran) siproheptadin (Pariactin) klonidin (Dixart)



flunarizin (Sibelum) propranolol (Inderal)

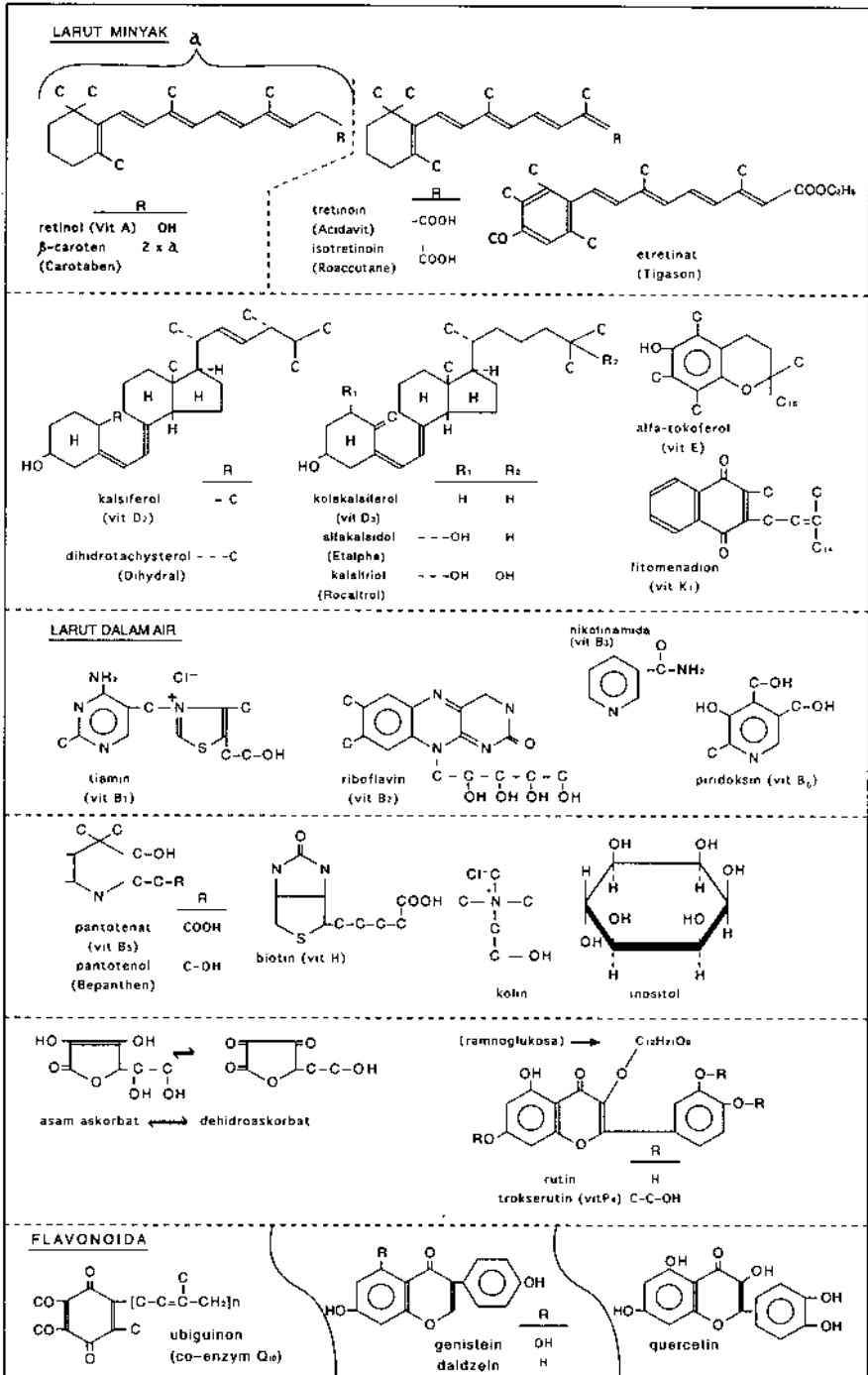


sumatriptan (Mitrex) naratriptan (Naramig) fonazin (Migristene)

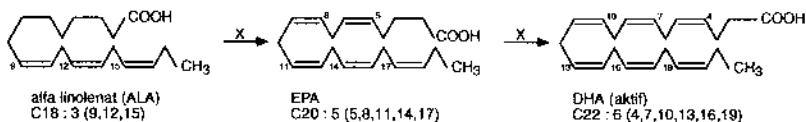
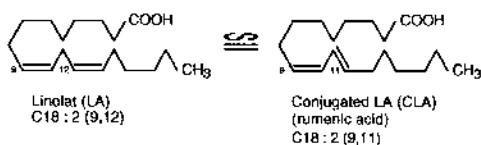
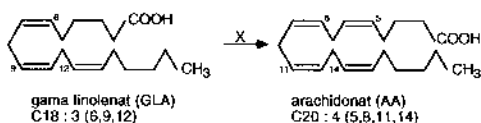
R = C-C-SO₂-N-C

R = C-C-SO₂-NC

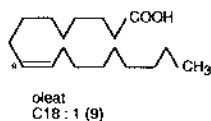
Rumus-rumus bangun Obat-obat Migrain



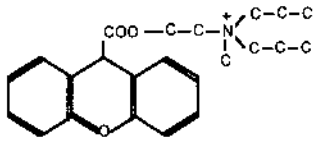
Gambar rumus-rumus bangun Vitamin-vitamin

n-3**n-6**

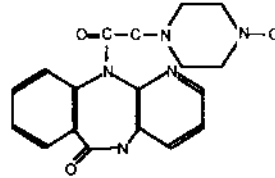
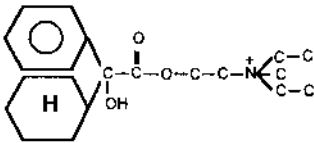
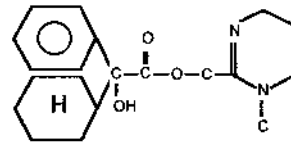
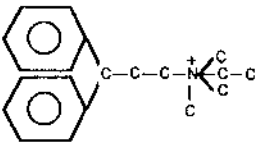
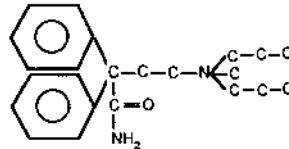
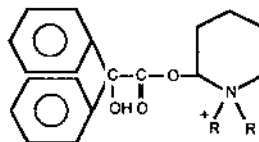
\xrightarrow{X} Pengubahan dalam tubuh
 \rightleftharpoons Isomer

n-9

Rumus bangun asam-asam lemak tak-jenuh, oleat dan PUFA

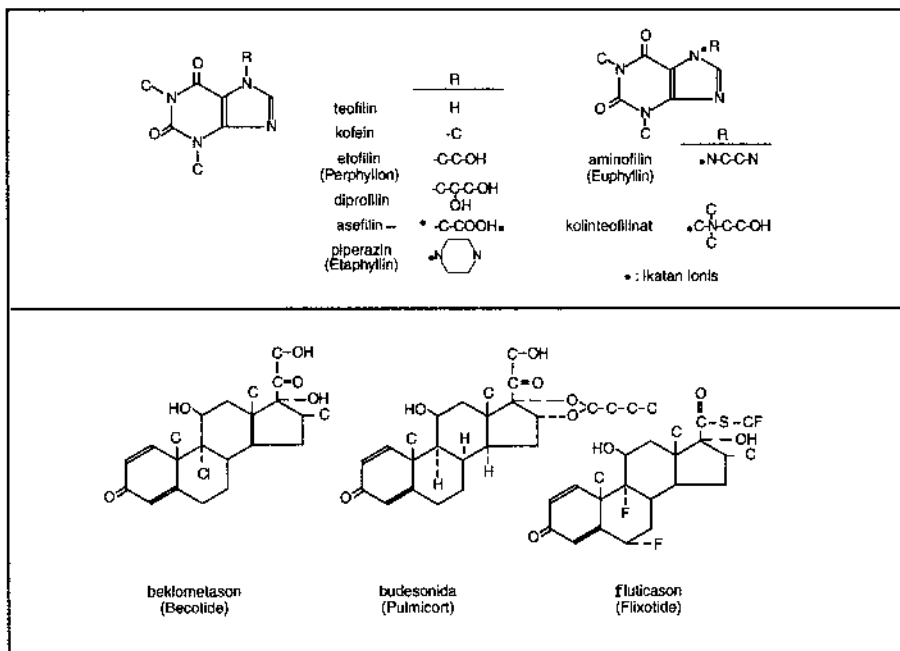


propanthelin (Probanthine)

pirenzepin
(Gastrozepin)oksifenonium
(Antrenyl)oksifensiklamin
(Dancoon)emepromium
(Celiprin)isopropamida
(Piramida, Stelabid)

| | |
|------------|-------------------------------|
| | R |
| mepenzolat | CH ₃ |
| pipenzolat | C ₂ H ₅ |

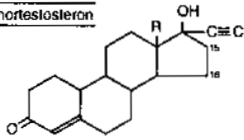
Rumus-rumus bangun Antikolinergika (sambungan) 2.



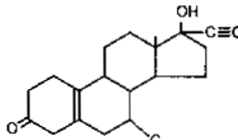
Rumus-rumus bangun obat-obat Asma 2.

ZAT² PROGESTAGEN

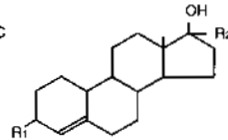
derivat² nortestosteron



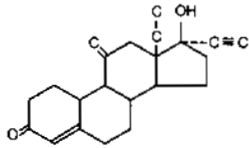
| | |
|------------------------------|-------------------------------|
| | $\frac{R}{-}$ |
| norestisteron (Progestan) | C |
| norgestrel (Microgynon) | C-C |
| gestoden (Gynera) | C-C $\frac{C=C}{16 \quad 16}$ |



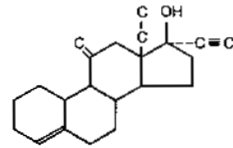
tibolon
(Livial)



| | |
|----------------------------|--|
| finestrenol (Orgametri) | $\frac{R_1 \quad R_2}{H \quad C \equiv C}$ |
| allostrenol (Premaston) | -CC=C H |



etonogestrel
(Implanon)

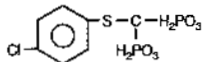


desogestrel
(Marvelon)

BISFOSFONAT²



| | |
|--------------------------|---------------------------------------|
| etidronat (*Didrokit) | $\frac{R_1 \quad R_2}{CH_3 \quad OH}$ |
| clodronat (Ostac) | Cl Cl |
| pamidronat (Aredia) | NH ₂ OH |
| alendronat (Fosfomax) | C ₃ -NH ₂ OH |



tiludronat
(Skelid)

Rumus-rumus bangun Hormon-hormon Wanita 2.

INDEKS

A

- A.V.-block 597
- Abasria 759
- Abbotic 90
- Abilify 462
- abortus 699
- Abraxane 232
- absorpsi 50
- Accolate 339, 662
- Accupril 565
- ACE 542
- ACE Inhibitors 564
- acebutolol 555
- Acenor-M 565
- Aceon 565
- Ach 453, 508
- achromycin 87
- Acidov II 357
- Acipen-V 75
- acipimox 581
- acitretin 856
- Acomplia 504
- Acpulsif 280
- Acquired Immune Deficiency Syndrome 116
- Actemra 334
- ACTH 676, 736
- Actifed 493
- Actifed 493, 830
- Actilyse 626
- Acton 704
- Actonel 704
- Actos 762
- Actrapid 759
- acycloguanosine 133
- Adalat 538, 560, 607
- adalimumab 236, 238, 332
- adaptasi 42
- Addison's disease 155
- Adefovir 124
- Adelphane 567
- adenohipofisis 676
- adenoma 211
- adenosil-kobalamin 638
- Adenosine Tri Phosphate 246
- adermin 478, 858
- ADH 522, 676, 683, 749
- ADHD 495, 586
- adiksi 1, 41, 368, 374, 391
- adipositas 496, 502
- adisi 48
- adrenalin 491, 657,730
- adrenergika 488
- adrenolitika 505
- Adriamycin 233
- Adriblastina 233
- Advagraf 799
- Advil 341
- Aerrane 407
- Afinitor 797
- aflatoksin 214
- aflibercept 233
- Afrin 494
- agar-agar 311
- Agarol 310, 311, 313
- Agomelatine 480
- agonis-DA 434
- agonis- β 2-adrenergik 652
- agorafobia 468
- agranulosis 784
- agregasi trombosit, 323
- Agrenase 119
- Agrippal 811
- Ahlquist 488
- AIDS 115, 781
- AIDS, vaksin 818
- air susu ibu 26, 280
- airport malaria 173
- Akamprosat 369
- akarbose 755

- akathisia 457
AKDR 720
Akineton 447
aklidinium 653
akne ganas 696
akriflavin 257
akrolein 228
alanin 889
alantoin 351
albalon 494
Albendazol 206
Albenza 206
Albothyl 256
Albucid 148
Alclosone 743
Aldactone 528
Aldara 195
Aldazide 528, 529
aldesleukin 236, 796
Aldiab 760
Aldomet 558
aldosteron 731
alemtuzumab 240
alendronat 704
alergen 821
alergen inhalasi 644
alergen oral 644
alergi 38, 643, 820
alergi atopik 823
alergi makanan 823
alergi silang 38
Alergodil 832
Aleudrin 658
Alexan 230
alfa-1-blocker selektif 549
alfa-2-blockers selektif 549
alfa-blocker 505, 506
alfa-blocker tak-selektif 549
alfa-blockers 535
alfa-fetoprotein 215
alfa-FP 215
alfa-interferon 123
alfa-kalsidol 867
5-alfa-reduktase 697
alfentanil 360
alfuzosin 550
Algitec 281
alilnormorfin 359
aliskiren 564, 566
alizaprida 289
Alkeran 227
alklometason 743
alkohol 365, 374, 576
alkohol darah, kadar 374
alkoholisme 369, 375
Allergin 832
Allium sativum 585
alloxanthine 351
Almogran 842
almotriptan 842
alogliptin 756
alopecia 231, 570
alopurinol 224, 351
Alpentin 429
Alphagan 513
alpha-lipoic acid 448
alprenolol 556
Alpresol 556
Altace 565
alteplase 626
alternatif, penggunaan 851
aluminiumoksida 278
Alupent 492, 658
alveoli 154
Alyrane 407
Alzheimer 437
Alzheimer, demensia 511
Amanita muscaria, 449
amantadin 132, 446, 812
Amaryl 760
ambang nyeri, 319
ambang toleransi nyeri, 317
amebiasis 189
amebisid, antibiotika 199
American Psychiatric Association 453
ametokain 414
amfebutamon 380
amfepramon 503
amfetamin 376, 490
Amfoterisin B 106
Amgen 639
amidon 358
amidopirin, 322
amikasin 84, 158
amikin 84
amilmetakresol 256, 258
amilnitrit 385
amiloid 437, 749
amilorida 529
aminfluorida 878

- aminofenazon, 322
aminofilin 659
aminoglikosida 82
aminoglutetimida 709, 714
aminopirin, 322
amiodaron 610
amitriptilin 474
amlodipin 561
amnesia anterograde 397
amodiakuin 178
amoksisilin 77
amonium kwaterner 257, 515
amoniumklorida 671
amoxillin 77
ampisilin 76
amrinon 603
amukin 84
anabolika 690, 695
anafilaksis 807, 822
Anafranil 473
anakanra 338
analgetika antiradang 327, 335
analgetika narkotik 354, 593
analgetika sentral, 319
analgetika, 317, 319
Anandron 696, 242
anastrozol 242, 709, 714
anatoksin 815
Ancobon 109
Ancylostoma duodenale 205
Ancylostomiasis 205
Andantol 831
Andriol 694
Androcur 242, 695
androgen 242, 688
Androskat 505
androstendion 701
anemia 631
anestesi 412
anestesis 413
anestetika 404, 410, 667
anestetika lokal, 319
aneurin 856
Anexate 396
Angeliq 716
angina instabil 594
angina pectoris 551, 559, 594, 604
angina Prinzmetal 594
angina stabil 594
angina stabil kronis 559, 606
angina variant 559, 594, 606
angiogenesis 225, 239, 245, 393
angioplastik 534
angiotensin 731
Angiotensin Converting Enzyme 542, 563
Angiotensin II 542, 562
angiotensinogen 566
anksiolitika 387
Anopheles 172
anoreksansia 496, 501
Antabus 198, 369, 755
antagonis Ca 535, 606
antagonis folat 178, 239
antagonis kalsium 558
antagonis leukotriën 339
antagonis pirimidin 230
antagonis purin 229
antagonis reseptor 288
antagonis reseptor-H2 339
antagonis TNF-alfa 239
antagonis-Ca 535
antagonis dopamin 435
antagonisme 48
antagonisme saingan 142
antalgin, 322
antasida 275
antazolin 830
anti androgen 694
anti angiogenesis 170
Anti Diuretic Hormone 522, 676, 683
anti emetika 288
anti estrogen 242, 708, 710
anti metabolit 229
anti ovulasi 710
anti progestagen 711
anti-alergika 652, 657
anti-androgen 242
anti angiogenesisik 229
antiaritmika 593, 598, 608
antibiotika antimikotik 100
antibiotika polyen 106
antibiotika (sitotoksik) 233
antibodi 806
antibodi monoklonal 218, 806
antibodies, pembentukan 630
antidepresiva 451
antidepresiva klasik 470
antidiuretic hormone 676, 749
antiemetika 225
antiepileptika, 319

- antifolat kemoterapi 229
antigen lekosit 328
Antigen Presenting Cells 783, 788
antigenic drift 125
antigenic shift 125
antihipertensiva 576
antihistaminika 292, 655, 661, 667, 827
antihistaminika klasik 827
antihormon 241
antihormon kelamin 242
antikoagulasia 162, 322, 612, 615
antikolinergika 288, 434, 514, 653
antikonseptiva 718
antileukotriDn 655
antilipemika 577
antimetabolit 228
antimikotika 100
antimitotika 227, 230, 350
antimitotis 350
Antimo 292
antimual 288
antioksidansia 221, 244, 650, 849
antipirin, 322
Antipres 475
antiprogestagen 716
antipsikotika 292, 451, 455
antipsikotika atypis 454, 456
antipsikotika klasik 454
antiseptics 250
Antistin 830
antitrombotika 612, 615
antitussiva 666
antraknon 309
apatit 877
aphtae 239
Apisate 503
Apixaban 618
apo 573
apo-enzim 844
apokyn 444
apolipoprotein 573
apomorfin 435, 444, 693
apoptosis 212, 221
appendicitis 204
apraklonidin 513
Aprepitan 288
Apresolin 567
Aprovel 566
Aptine 556
Ara-C 230
arachidonat 218
Aranesp 639
Arava 346
ARB 563
Arcoxia 334, 340
Area Under the Curve 29
Aredia 704
Arestal 303
arginin 889
Aricept 448
Arimidex 242, 709, 714
Aripiprazol 462
Aristolochia 215
aritmia 596
aritmia jantung 552
Arixtra 621
Arkine 447
armadillo 168
Aromasin 709
aromatase 709
Artane 447
arte-eter 186
artemeter 178, 186
Artemisia annua 178, 186
artemisinin 178, 186, 187
Arteoptic 511
Arterol 581
Artesunat 186, 187
arthritis deformans 327
arthritis rheumatica 329
arthritis urica 329, 347
Arthrofen 341
Arthrotec 340, 343
artikain 416
artralgia 329
arthritis reumatoid 635
arthritis 327, 347
artrose 347
asam arachidonat 221, 336
asam asetilsalisilat, 322
asam desoksikholat 214
asam folinat 229, 860
asam isonikotinhidrazida 160
asam klavulanat 76
asam lemak esensial 887, 895
asam lemak jenuh 881
asam lemak omega-3 438
asam lemak tak jenuh 894
asam lemak trans 895
asam liponat 439, 448

- asam mefenamat, 325,340
asam mono unsaturated 894
asam poly unsaturated 894
asam urat 160, 226, 348
Asasantin 624
Ascal, 323
Ascardia 622
ascariasis 204
Ascaridil 237,796
Ascaris 204
Ascaris lumbricoides 204
ascites 155
asenokumarol 621
asesulfam 767
asetaminofen, 325
asetat, asam 259
asetazolamida 530
asetilkarnitin 329
asetilkolin 453, 508,511
asetilsalisilat, asam 622
asetilsistein 652, 660,670
asetiltransferase 160
Asetosal, 322,622
asiklovir 133
Askamex 209
askorbat, asam 860
asma 643, 824, 828
asma alergik 645
Asmadex 657
Asmasolon 492, 657
asparagin 889
Asparaginase 242
aspartam 766
Aspilet 622
Aspirin, 322, 622
astemizol 108,833
asthma bronchiale 644
AT II-reseptor-blockers 563
Atacand 566
ataraktika 387
Atarax 831
atenolol 555
aterosklerosis
atheroma 577
atherosclerosis 532,576,588
athlete's foot 102
AT-II reseptor blocker 563
AT-II-blockers 600
Ativan 400
Atomoksetin 495
atonia 511
atorvastatin 583
atovakuon 179, 187
ATP 246,489,653
atrofia 737
Atropa belladonna 515
atropin 515
Atrovent 516,660
atsiri, minyak 671
Attapulgit 304
Attention Deficit Hyperactivity Syndrome 586
Augmentin 76
Augsberger, rumus 45
Auranofin 346
Auromyose 346
Aurorix 477
aurothioglukosa 236
aurothiomaleat 346
auto-antibodies 237,766, 799
autovaksin 810
AV block 598
Avandamet 762
Avandia 762
Avastin 239,332
Avaxim 810
Avelox 152,164
Avil 830
Avila 664
Avloclor 183, 197
Avodart 698
Avonex 449
avoparacine 43
axeroftol 853
ayan, penyakit 418
azactam 81
Azafalk 799
azalida 90
azathioprin 230, 237,351,799
azelastin 832
azidothymidine 131
Azilect 445
azitromisin 90,157,195
Azol 696
Azopt 514,530
AZT 131
aztreonam 81

- B**
- baccatine 232
 Bacillus Calmette-Guérin 795, 810
 Bactidol 262
 Bactrim 146, 186, 303
 Bactroban 95
 badan kuning 676
 Badan Narkotika Nasional 363
 balita 44
 balondilatasi 595
 Banzelm 431
 barbiturat 392
 basil Calmette Guérin 236
 basil, pembawa 299, 301
 basiliksimab 798
 basitrasin 92
 Batrafen 110
 batu empedu 284
 batu ginjal 329, 348
 batuk kering 562, 564, 566
 bawang putih 580, 585
 Baycaron 528
 Baycuten-N 108
 B-cells 782
 BCG 157, 167
 Bechterew 341, 344
 Beconase 663, 743
 Becotide 663, 743
 bedah bypass 596
 bedah pintas jantung koroner 596
 Beers list 57
 befunol 511
 Bekarbon 303
 beklometason 663, 743
 belerang 261
 Belladonna, alkaloid 515
 Bellapheen 841
 Benadryl 492, 669, 670, 829
 benalu 248
 benazepril 565
 Bendamustin 228
 Benemid 352
 bengek 644
 Benicar 566
 benoksinat 414
 Benorilat, 324
 Benortan, 324
 Benoson 345
 benserazida 442
 bensiklan 539
 bentuk EE sekunder 174, 182, 185
 bentuk pre-eritrositer 174
 Bentum, 324
 Benuryl 352
 benzalkoniumklorida 257
 benzatin-penisilin G 75, 197
 benzbromaron 352
 benzheksol 447
 Benzidamin 342
 benzilalkohol 416
 benzilpenisilin 74
 benzoat, asam 109
 benzodiazepin 365, 371, 420
 benzoilperoksida 856
 benzokain 413
 Benzomid 413
 benzoylmetilekgonin 413
 benzpiren 214
 Bepanthen 858
 beri-beri 857
 Berodual 658, 660
 Berotec 658
 besi 633
 Beston 857
 Bestopyron 857
 beta2-mimetika 652
 beta-adrenergika 535
 betablocker 506, 551, 606
 Betadine 253
 Betaferon 135, 449
 Betagan 511
 beta-HCG 215
 beta-human chorionic gonadotrophin 215
 beta-karoten 854
 beta-laktam 76
 beta-laktamase 76
 betametason 345, 742
 beta-simpatikolitik 506
 Betaxolol 511
 Betmiga 517
 Betoptic 511
 Betoptima 511
 bevacizumab 225, 240
 Bextra 332
 bezafibrat 581
 Bezalip 581
 Bicilline 75
 bifidobacterium 791
 Bifonazol 108

- biguanida 754, 761
bikalutamida 242, 696
bilobalida 537
Biltricide 209
bimatoprost 513
Binocrit 639
Binordiol 723
Binotal 76
Binozyt 90
Bio Farma 802
bio-assay 12
bio-availability 9, 21
Biodiar 304
bio-ekivalensi 11
biofarmasi 4, 7
bio-feedback 546
bioflavonoida 21, 795, 862
biological availability 9
biological halftime 21
Biological Respons Modifiers 218, 794
biologicals 235, 332
biomarker 215, 235, 332
biotin 859
biotransformasi 18
biperiden 447
bisakodil 309
bisbentiamin 857
bisfosfonat 703
bismut subkarbonat 304
bismut subsalisilat 304
bismutsubnitrat 278
bismutsubsitrat 276, 278
Bisolvon 670
bisoprolol 556
BKKBN 718
blackwater fever 173, 174
Bleocin 234
bleomisin 234
blokade berturut 186
BMI 498
BNN 363
Body Mass Index 498
bof, vaksin 814
bolus alba 304
bor 870
borat, asam 259
Borderline Personality Disorder 453
Borium 870
Borraginol 414
Bovine Spongiform Encefalopathy 441
Bowman
BPH 506, 697, 877
brachyterapi 219
bradikinin, 317
bradycardia 598
BRCA1 214
BRCA-2 214
breakthrough bleeding 699
Brenax 536
Brevibloc 556
Brexine 342
Bricanyl 658
Bricasma 658
Brilinta 625
Brilique 625
brimonidin 513
Brinavess 611
Brinerdin 528
Brintellix 481
brinzolamida 514, 530
BRM 218
bromaron 352
brombenzaron 352
bromelain 335
bromfenak 336
bromheksin 670
bromokriptin 445, 707
bromperidol 461
bronchi, dahak 666
Bronchicum 492, 657
bronchitis 649
bronchitis asmatik 645
bronchodilator 652
bronchokonstriksi 553, 558
Broncholit 661
brotizolam 402
Broxil 75
Brufen 341
BSE 441
budesonida 663, 741
buffalo hump 734
bufloxedil 535
buklizin 394
bular mata 777
bulimia nervosa 473
bumetanida 527
Bumex 527
bupivakain 415
buprenorfin 360, 374
bupropion 380, 480

- bursa dependent cells 783
Buscopan 516
buserelin 243,684
Buspar 402
buspiron 402
busulfan 228
busung perut 155
buta malam 877
butazolidin 324, 340
butilnitrit 385
butilskopolamin 516
Butrans 360
Bydureon 756
Byetta 756
bypass
- C**
C.M.C 312
CA 125, 216
Ca overload-blocker 558
cacar air, vaksin 814
cacing benang 205, 206
cacing gelang 204
cacing kermi 204
cacing pita 204
cacing pita anjing 206
cacing tambang 205
Cafenol, 322, 841
cairan cerebro-spinalis 24
Calamine 416
Calcium Binding Protein 875
Calmette-Guérin 157
Calparine 619
CAM 220
Camellia sinensis 246
cAMP 246, 489, 603, 653
Campath 332
Campral 369
Campto 235
Camptosar 233
Camptotheca acuminata 232
camptothecin 232
campylobacter 301
cancer biomarkers 216
Cancidas 110
Canderel 766
candesartan 566
Candida albicans 194
candidiasis usus 104
candidiasis 103, 105
candu 302, 356
Canef 583
Canesten 108
Cannabis L. sativa 382
Capastat 163, 164
capecitabine 230
Capoten 565
Capozide 565
capsid 112
CARA 643
carcino-antigen 215
carcino-embryonic antigen 215
Cardene 561
cardiaca 587, 600
Cardial 605
Cardio Aspirin 622
cardiolipin 197
Cardioquin 608
Cardura 550
caries 877
carmellose 312
Carnitene 889
Carotaben 854
carrier 201
Carteabak 511
carticaine 416
cartilade 247
Casodex 242, 696
Caspofungine 110
Castle 632
Cataflam 340
Catapres 557
cataract 244, 557, 777, 855
Catharanthus roseus 230
Caved-S 278, 283
CD4 194, 778, 781
CD8 449, 778, 782
CEA 215
Ceclor 80
Cedocard 605
Cefobid 80
Celebrex 340
celecoxib 340
Celestoderm 742
Celestone 742
Celgene 801
celgosivir 128
celiprolol 555
CellCept 800
Celontin 429

- Cendo Carpine 512
Cendrid 134
Cerazette 715, 723
cerebrovascular accident 542
Cerebyx 428
cerivastatin 578
Certican 797
Cervarix 217, 819
cervical hostility 700
cervonic acid 899
Cestoda 201
Cetabrium 400
cetirizin 831
cetorelix 685
Cetrotide 685
cetuximab 240
cGMP 691
Champix 380
charged particle therapy 218
cheilitis 103
chelasi, zat 345
Chemoreceptor Trigger Zone 280, 287, 379
chemotaxis 338, 823
chenodiol 286
Chenofalk 286
Chernobyl 776
chimeris 239, 347
Chirocaïne 415
Chlamydia pneumoniae 589
Chlamydia trachomatis 195
Cholesolvin 581
chondroitin 327, 343
chorion gonadotropin 681
Christmas factor 868
Chronic Aspecific Respiratory Affections 643
Chronic Fatigue Syndrome 329
Chronic Obstructive Pulmonary Diseases 643
chylomicron 572, 574
chymus 266, 294
Cialis 693
Cibacen 565
Cibadrex 565
Cibazol 142
Cidal 255
cilastatin 82
cilazapril 565
cilostazol 624
cinchokain 416
Cinchona rubra 182
cinchonisme 183, 608
Cinnamom
Cinnipirine 539
Cipram 476
Cipramil 476
Ciproxin 151
circadian rhythm 686
Circadin 403, 686
cirrhosis 374
cirrosis hati 525
cisaprida 277, 280
cisplatin 232, 243
Citalopram 476
Citaneest 415
citrovorum, factor 637
Claforan 78, 81
Clarias fuscus 176
Clarinase 832
Claritin 832
Clark, rumus 45
claudicatio intermittens 533, 590
Cleniderm 743
Clexane 620
climaterium virile 701
Clinovir 133
Clivarin 617
Clomid 713
clopidogrel 623
Clopisan 623
Clozaril 462
CoAprovel 566
Coartem 187
cobamamide 639
cod liver oil 900
Co-Diovan 566
Codipront 357, 669
coeliakia 632, 882
co-enzym Q10 246, 795
Cognex 448, 513
colchicine 350
Colchicum autumnale 350
cold turkey 369
Colestid 580
colesvelam 578
Colistine 91
colitis ulcerosa 275
Collodium ad verrucas 259
Colony Stimulating Factor 628
Combantrin 209

- Combivent 660
 Combivir 132
 Combizym 285
 common cold 125, 666, 861
 Complamin 540
 Complementary & Alternative Medicine 220
 Concerta 495
 Concor 556
 condyloma acuminata 195, 231
 Confortid 341
 COP kur 228
 Copaxone 440
 COPD 643, 648
 Coralan 607
 Cordarone 610
 Cordizem 561
 corifollitropine alfa 682
 Coritrope 603
 coronavirus 129
 Corotrope 603
 Corpus luteum 676, 699
 Corpus striatum 433
 Corticotrophin Releasing Hormone 731
 corticotropin RH 679
 Corvert 611
 Cosmegen 233
 Cotazym 285
 coumestan 244
 Coversyl 565
 COX-1 322
 COX-2 340
 Cozaar 566
 crack 376, 378
 creatinekinase 592
 Cremophor 232
 Crestor 584
 Creutzfeldt-Jakob.
 CRH 679, 731
 Crinone 714
 Crixivan 130
 Crohn, penyakit 229, 275
 cromolyn 657
 Cryptocur 684
 Culex 172
 Cuprimin 345, 890
 Curcuma 285
 curcumin 438
 Cutivate 663, 742
 CVA 590
 cycle-specific 217
 cyclic Adenyl-Mono-Phosphate 603
 cyclic-Adenosine-MonoPhosphate 246
 cyclo-oxigenase 336
 Cymbalta 476
 Cymevene 133
 CYP 3A4 583
 Cytarabine 230
 cytochrom P450 22, 583
 Cytomel 773
 Cytosar-U 230
 Cytotec 343
 cytotoxic T-cells 782
 Cytoxan 228
- D**
- d2-dopamin-agonis 435
 dabigatran 618, 621
 daging 221
 daidzein 244, 863
 Dakin, solutio 254
 daklizumab 797
 Daktarin 107
 daktinomisin 234
 Dalacin-C 91
 Dalmadorm 395, 399
 damar 577, 580
 danaparoide 617
 Danatrol 696
 danazol 696
 dandruff 103
 Danocrine 696
 Dantroxal 293
 Daonil 760
 dapagliflozin 765
 dapson 165, 169
 darah 628
 Daraprim 185
 darbepoëtin 633, 639
 Dardokef 80
 Darmazin 149, 260
 Dasatinib 241
 Daunoblastina 234
 Daunorubisin 234
 Daya Ikat Besi 634
 DDS 169
 debu rumah 644, 825
 Decapeptyl 242, 685
 Decolsin 492
 decompensatio 552, 553
 decompensatio cordis 525, 599

- decongestiva 826
DEET 176
d-efedrin 492
Degirol 254, 257
dehidrasi 295
dehidroemetin 197
dehidro-epi-androsteron 694
dekarboksilase-blocker 442, 478
deksametason 345, 742
deksamfetamin 494
deksklorfeniramin 830
deksipantenol 858
dekstrometorfan 669
dekstromoramida 358
dekualinium klorida 257
Dellacidrex 567
delta-9-THC 382
deltakortikoida 734
demam 319, 788
demam berdarah 128
demam kelenjar 122
demam merang 824
demam, 319
demam, konvulsi 418, 421
demensia 436
demensia vaskuler 437
dendrosit 785
Denekamp 45
dengue 128
De-Nol 278
Denomix 742
denosumab 705
density 702
Depakene 425
Deparon 393
Depo/Provera 715, 723
Depo-Medrol 741
Deprenaline 444
depresi endogen 468
depresi kehamilan 468
depresi kronis 467
depresi manis 467
depresi musim dingin 467
depresi postmenopausal 468
depresi postnatal 468
depresi post-partum 468
depresi vital 467
depresiva 371
dequalinium 254
dermatitis atopik 824
dermatofitosis 102
Dermisan 255
Dermovate 743
DES 713
Desenex 109
desensitasi 826
Deseril 465, 842
desferal 635
desferrioksamin 635
desipramin 473
desmopresin 631, 683, 749
desogestrel 715
desoksimetason 742
desoksinoefedrin 494
Desuric 352
Detrusitol 517
Dettol 255
Devaron 867
Dexanorm 760
Dexatopic 742
dexedrin 376, 494
DHA 218, 335, 899
DHEA 695, 731
DHL 448
diabetes insipidus 426, 749
diabetes kehamilan 749
diabetes mellitus 744
Diabex 761
Diabinese 760
Di-Adreson-F 741
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 453, 466
Diamicron 760
Diamicron MR 60 760
diaminodifenilsulfon 169
diamorfin 357
Diamox 530
Diane 695, 712, 724
Diane-35 724
diare 294
diare akut 298
diare wisatawan 296
diasetilmorfin 357
Diastabol 762
diazepam 420, 428
dibenzozide 639, 860
dibukain 416
dibutilftalat 176
Didanosin 132
didrogesteron 715

- Didronel 704
diënestrol 713
diet 221,503, 749, 752
diet penurunan lipid 577
diet referensi 845
diet sehat 590
diethyltoluamide 176
diethylkarbamazin 208
diethylpropion 503
diethylstilbestrol 713
difantoin 9
difenhidramin 292, 670, 829
difenilhidantoin 427
diferuloylmetan 285
Diflonid, 324
Diflucan 108
diflukortolon 742
Diflunisal, 324
difteri immune globulin 817
digestiva 284
digitalis 601
digoksin 601
dihidralazin 567
dihidroergotamin 841
dihidroergotoksin 538
dihidrofolat-reduktase 185
dihidroliponat 448
dihidrotachysterol 867
dihidrotestosteron 688
Dihydergot 841
Dihydral 867
diklofenac 340
diklofenac retard 340
diklorbenzilalkohol 256, 258
Dilanorm 555
Dilantin 427
Dilbloc 555
diloksanida 199
diltiazem 561, 607
dimenhidrinat 292, 829
dimetilpolisiloksan 283
dimetilsistein 890
dimetilsulfoksida 343
dimetinden 833
dinitrogen monoksida 385
dinoproston 337
dionin 357
Diopine 513
Diovan 566
dioxin 215
Dipentum 148
dipeptidylkarboksi-peptidase 542
dipeptidylpeptidase (DPP)-blocker 755
diphantoin 427
dipiridamol 605, 624
dipiron, 322
dipivefrin 513
Diprivan 408
Diprogenta 742
Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
334
disentri ameba 189
disentri basiler 300
Disflatyl 283
Disipal 829
diskinesia tardif 461
disopiramida 608
dissolution rate 10
distonia akut 457
disulfiram 198, 369, 375, 445
diuretika 522, 548, 599
diuretika lengkungan 524
diuretika osmotik 525
diuretika penghemat ion kalium 524
diverticulosis 275, 884
Dixarit 557
dl-hyoscyamine 515
DM2 748
DMARDs 334, 344
DMSO 343
DNA 17, 149, 212, 243, 247
DNA rekombinan 805
DNA-gyrase 149
dobutamin 603
Dobutamin Giulini 603
Dobutrex 603
docosahexaenoic acid 899
Döderleins bacilli 99
Dogmatil 462
doksazosin 550
doksepin 474
doksisiklin 87, 297
Doksubisin 233
Dolantin 357
Dolocid 324
DoloNeurobion 322
Domagk 142
domperidon 277, 443
donepezil 448
Dopac 602

- Dopamet 558
dopamin 288, 368, 379, 452, 602
Dopamin Giuliani 602
dopaminergika 434, 599, 602
dopergin 445
doping 372, 628, 693
Doribax 82
doripenem 82
Dormicum 400, 409
Dormonoct 400
dorzolamida 514, 530
Dosetaksel 232
dosis 43
dosis anak 45
dosis terapeutik 47
Dostinex 445
dosulepin 474
DOTS 159
Dotter 534
dottering 595
double blind clinical trial 15
Doveri, pulvis 671
Doxergan 670, 831
Doxin 87
d-pantotenol 858
Dramamine 292, 829
Dridase 517
dronabinol 288, 383
dronedaron 610
droperidol 409, 461
drospironon 716
drug abuse 366
drug dependence 366
drug-eluting stent 595
drugs 362, 364
DSM IV 466
DSM-5 453
Dulcolax 309
duloksetin 476
Dumin, 325
Dumolid 398
Dumoxin 87
duodenum 268
Duphalac 311
Duphaston 715
Durabolin 695
Duricef 80
Durogesic 357
dutasterida 698
Duvadilan 537
DVT 612
Dynastat 334
Dyrenium 529
dyskinesia tarda 457
Dytac 529
Dyta-urese 528
Dytenzide 528
- E**
ebastin 833
Ebixa 447
Ecalta 110
Echinacea 795
Echinaforce 796
echinokandin 101, 109
Eco-drugs 364
ecstasy 372, 381, 494
ECT 451, 469
Edecrin 527
Edronax 456
EEG 418
efedrin 657
efek depot 25
efek inotrop negatif 598
efek kronotrop negatif 598
efek paradoksal 350
efek samping 36
efek terapeutik 34
efek toksik 38
Efexor 470, 477
Efient 624
Efudix 230
Egacene 515
Ehrlich, Paul 196, 820
eicosapentaenoic acid 899
Eklira Genuair 653
ekonazol 107
eksim atopik 824
eksim kontak 824
ekskresi 26, 50
ekspektoransia 655, 666
ekstrak hati 633
ekstrak teh hijau 246
ekstrapiramidal, sistem 508
El Tor 300, 812
Eldepryl 444
Eldisine 231
Electro Convulsive Therapy 451, 469
electroshock 451
elektrokardiogram 418, 592, 596

- elephantiasis 206
eletriptan 842
Elidel 800
Elkosin 148
Ellence 234
Elmex 878
Elocon 743
Elonva 682
Elosalic 743
Eloxatin 243
emboli 612
embryonic stemcells 222
Emcor 556
emetin 197
emfisema paru 649
Emla 414
emodin 309
emollientia 308
Emovate 743
empedu, asam 268
enalapril 565
Enbrel 238, 346
encok 329, 347
encok sendi 347
endometril 715
endometriosis 684
endometrium 722
endorfin 354
Endoxan 228, 347
Enfluran 407
Engerix-B 817
enkefalin 294
Ennamax 465, 687
enoksimon 603
Enovid 722
enoxaparin 620
enoxolon 283
Entakapon 442
Entamoeba histolytica 189
enterobiasis 204
enterohepatik, siklus 198
Enterosalicyl, 324
Enthrane 407
enuresis nocturna 473
enzalutamida 242
enzim 33, 844
enzim mikrosomal 22
enzim, defek 53
enzim, inhibisi 50
enzyme-blockers 33
Enzymfort 285
Enzynorm 285
eosinofilia 784
EPA 218, 895, 899
epidemi 126
Epi Gallo Catechin Gallat 245
epilepsi 418, 420, 424
epilepsi anak 421
epilepsi parsial 420
epimestrol 712
epinefrin 491, 657
epinefrine dipivalat 513
Epipen 491
epiphysis cerebri 680
Epirubisin 233
Epivir 132
eplerenone 529
EPO 628
epoetin alfa 639
Epogen 639
epoietin 226
epoprostenol 624
Epothilon 231
epoëtin 633
Eprex 639
eprosartan 566
Epsom, garam 310
Epstein-Barr virus 122
eptifibatide 625
Equal 766
Equasym 495
Eraxis 110
Erbablas 231
Erbitux 240
ereksi
Ergamisol 209, 237, 796
ergokalsiferol 867
ergotamin 841
eritromisin 89, 195
eritropoiesis 628
eritrosit 629, 633
Erlotinib 241
ertapenem 82
Eryc 89
erythema nodosum leprosum 167
Erythrocin 89
erythropoietin rekombinan 629
Erythroxylylon coca 376
Escitalopram 476
Esidrex 527

- Esilgan 400
Eskazole 206
esmolol 556
Esmyar 716
esomeprazol 282
Esperson 742
estazolam 400
Estraderm 711
estradiol 688, 711
Estradurin 415
estriol 712
estrogen 242, 706, 711
estron 712
etafedrin 492
Etaalpha 867
etambutol 159
etanercept 346
etanol 258, 374
eter 406
ethakridin 257
ether ad narcosin 406
etidronat 704
etilefrin 492
etilenoksida 262
etilestrenol 695
etil kolesterol 584
etilmorfin 357
etinilestradiol 712
etionamida 163
etokain 414
etonogestrel 716
etoposida 231
etoricoxib 332, 340
etosuksimida 429
Eucardic 555
Eucreas 763
Eudyna 855
euforia 383
Euglucon 760
Eulexin 696
Euphyllin 659
Eusol 254
Euthyrox 772
Euvax B 817
everolimus 797
Evion 867
Evista 713
Evra 720
Evzio 371
Exelon 448
exemestan 12
exenatide 763
Exluton 715, 723
Exoderil 110
exophthalmus 774
extrinsic factor 637, 860
Eylea 233
ezetimibe 584
Ezetrol 584
- F**
FA 7
fagositosis 785
faktor pertumbuhan 236, 240
Faktor Toleransi Glukosa 890
FAM 223
Famocid 282
famotidin 282
famsiklovir 133
Famvir 133
Fansidar 143, 148, 185
Farluta 715
farmaceutical availability 8
farmakodinamika 4
farmakogenetika 17, 52
farmakognosi 4
farmakokinetika 4, 17
farmakologi 4
Farmakope 5
farmakoterapi 5
Farmitrexat 229, 346
FarmorubicinRD 234
fase laten 114
fase replikasi 114
Fasigyn 199
febuxotat 351
felbamat 429
Felbatol 429
Feldene 342
felodipin 561
Femara 709, 714
Femidon 719
Femodeen 715
Fenalan 832
Fenazon, 322
fenetilalkohol 258
fenetisilin 75
fenilalanin 890
fenilbutazon 324, 340
fenilefrin 490

- fenilmerkurnitrat 260
fenilpropanolamin 493, 658
feniramin 830
Fenistil 833
fenitoin 420, 427
fenmetrazin 394
fenocin 75
fenofibrat 581
fenoksietanol 258
fenoksimetilpenisilin 75
fenol 255, 416
fenolftalein 310
fenoterol 658
fenprokumon 621
fensiklidin 384
fentanil 357
fentolamin 505
Fero Gradumet 635
ferofumarat 635, 876
feroglukonat 876
ferosulfat 876
ferri-sorbitolsitrat 636
ferritin 633
ferroglukonat 636
Ferrograd 635
Ferro-Gradumet 635, 876
ferrosulfat 562, 635
Ferumat 876
fesoterodin 517
Fevarin 476
fexofenadin 832
fibrat 578
fibrilasi bilik 597
fibrilasi serambi 597
fibrin 248, 613
fibrinolisis 614, 626
fibrinolitik 616
fibromyalgia 328
fibromyositis 328
filariasis 206
filariasis Bancrofti 206
Filgrastim 633
filiariasis 206
filtrasi glomeruli 27
finasterida 506, 696
Fiolan 624
First Pass Effect 14, 20, 31
fitin 885
fito-estrogen 244, 702, 708
fitomenadion 869
fitoterapeutika 794
Flagyl 198
Flagystatin 106, 198
Flamar 340
Flammazine 149, 260
Flatin 199
flavoksat 517
flavonoida 537, 593, 852
flekainida 609
Fleming, Alexander 4, 196
flemoxin 77
Flixonase 663
Flixotide 663, 742
Floppy Iris Syndrome 550
flora selewat 99 251
flora tetap 99, 251
flora usus 269, 790
floxapen 75
flu burung 125
Fluarix 811
Fludex 528
Fludilat 539
flufenazin 461
Fluimucil 660, 670
flukloksasilin 75
fluklorolon 743
flukonazol 108, 340
flumazenil 396
flumetason 742
Flumetolon 742
flunarizin 539, 831, 843
flunisolida 663, 742
flunitrazepam 374, 399
fluokortolon 742
fluoksimesteron 694
fluor 877
fluorkortikoida 734
fluorkuinolon 149, 159
fluormetolon 742
fluorosis 878
Fluorurasil 230
fluosinonida 742
Fluothane 407
fluoxetine 475
Flupirtin 442
flurazepam 395, 399
flushing 700, 714
Flusitosisin 109
fluspirilen 462
flutamida 219, 242, 696

- flutikason 663, 736, 742
fluvastatin 583
fluvoksamine 476
FML 742
fokomelia 170
folacin 859
folat sintetase 169
folat, antagonis 859
folat, asam 636, 859
folfiri 240
folfox 240
folitropin 681
Follicle Stimulating Hormone 676
Fondaparinux 621
food supplements 221, 794
Forane 407
formaldehida 258, 259
formalin 258, 259
Forsteo 705
Fortecortin 345, 742
Fortral 360
Fortum 81
Forxiga 765
Fosamax 704
Fosavance 704
fosfestrol 713
fosfodiesterase
fosfolipase 336
fosfolipida 336
Fosfomisin-trometamol 141
Fosinopril 565
Fostimon 683
fotosensitasi 38
fountain of youth 695
FR 849
framisetin 85
Fraxiparine 620
Free Radicals 244, 849, 851
Frisium 428
fruktosa 767
frusemide 527
FSH 676, 699
fucidin 94
Fugerel 242, 696
Fulcin 105
Fundamin -E 867
fungi patogen 102
Fungizone 106
Furacine 262
Furadantin 140
Furamide 192, 199
furosemida 527
fytoterapi 5
- G**
G11 255
G6PD 184
GABA 321, 393, 422, 891
gabapentin 429
Gabbroral 85
Gabexal 429
Gabitril 431
gagal jantung 552, 599
galaktorrea 457
GALT 790
Galvus 763
Galvusmet 763
gametosit 175, 180
gamma-amino-butyric acid 891
gamma-hydroxybutyric acid 366, 891
ganirelix 685
ganja 382
gansiklovir 133
garam dapur 874
garam 544
garamycin 84
Gardasil 195, 217, 819
gas tertawa 407
gastrin 266, 272
gastritis 271
Gastrozepin 516
Gatifloksasin 152
gejala abstinensi 364
gejala penarikan 364
gelatin 887
Gell & Coombs 822
Gelusil 278
Gemcitabine 230
gemfibrozil 581
Gemsitabin 230
Gemzar 230
Gen 215
gen p53 212
gen-apoptosis 212
genetic fingerprint 53
genetika 52
genistein 226, 244, 704, 863
genom manusia 53
genomics 54
Genotropin 681

- genotyping 53
Gentamerck 84
gentamisin 84
genterapi 220
GEP 456
geriatri 55
geriatric medicine 55
German measles, vaksin 814
germicides 250
Gerodyl 345
gestoden 715
GHB 366
ghrelin 266, 497
GHRH 679
Giardia lamblia 192, 302
giardiasis 192, 302
gigi zebra 878
Gingkolida-B 537
ginseng 797
ginsenosida 797
GLA 586
Glafenin 325
glandula pinealis 675
Glaphen, 325
Glatiramer 440
Glauber, garam 311
glaucoma simplex 510
Glauconex 511
glaukoma 509, 552, 736, 740
glaukoma bilik terbuka 510
glaukoma bilik tertutup 510
Gleevec 240
glibenklamida 760
Glibinase 760
gliclazide 760
Glifanan, 325
glikidon 760
gliklazida 760
glikogen 746, 884
glikolsalisilat, 324
glikopironium 653
glimepirida 760
glipizida 760
gliserilguaiakolat 671
gliseriltrinitrat 604
gliserol 311
glisin 892
glisiretinat, asam 283
glisitein 244, 863
Glivec 240, 332
glomeruli 523
Glucobay 746
gluconeogenesis 745
Glucophage 761
glucosamin 327, 343
Glucose Tolerance Factor 505, 764, 858, 871, 892
Glucotrol 760
Glucovance 760
glue sniffing 373
glukagon 744, 749
glukokortikoida 267, 345, 730, 737
glukoneogenesis 734
glukosa 767
glukosa, toleransi 553
glukosa-6-fosfat dehidrogenase 144, 184
glukosamin 703
glukosaminoglikan 247
glukosidase inhibitors 755
Glurenorm 760
glutamin 891
glutaral 259
glutaraldehida 259
glutathion 184, 432, 660, 891
glutathion-peroksidase 891
gluten 888
glyceryl trimyristate 384
glycosuria 745, 747
glycyrrhizin 283
Glypressin 684
GnRH 679, 684
Goflex 342
gonadorelin 679, 684
gonadotoksik 224
gonadotropin 676
Gonal-F 681
gonore 162, 195
goserilin 242, 684
gout 161, 329
gramisidin 92
grand mal 418
granisetron 293
granulosit 784
grapefruit juice 50
Gray 218
gray-baby syndrome 44
Grazax 819
Griseofort 105
Griseofulvin 105
Growth Factor reseptor 237

growth hormone 388, 497, 681
GSH 184
GTF 858
guaifenesin 671
Gyne/Lotremin 108
Gynera 712, 715, 723
Gyno-Daktarin 107

H

H1-blockers 827
H2-blockers 277, 827
H5N1 125, 811
HAART 120
habituasi 41, 366
haemorrhoid 275
haid 699
Halamid 254
Halciderm 742
Halcion 399
Haldol 292, 461
Halog 742
halometason 743
haloperidol 292, 461
Haloprogin 110
halotan 407
Halotestin 694
halsinonida 742
halusinasi 453
halusinogen 365, 370
Hamilton depression rating scale 466
"hand-foot" sindrom 230
hangover 397
Hansen 165
hapten 38
Harnal 550
Hashimoto, struma 775
hashiz 360, 383
hati, abses 192
HAV 123
Havrix 810
hay fever 824
Haycock/Mosteller, formula 45
Hb 629
HB Vax 810
HBV 123
HCG 121, 677, 681
HCT 527
HCV 124
HDL 572
HDRS 466
health food 221
heart attack 591
heartblock 598
heartburn 271
heksaklorofen 255
heksamin-mandelat 141
heksetidin 262
Helicobacter pylori 87, 198, 273, 331, 589
hemagglutin 125
hematokrit 629
hematopoiesis 628
hemiplegia 613
hemiselulosa 311, 884
Hemobion 876
hemofilia 630
hemoglobin 178, 629
hemopoetika 628
hemopoetine 632
hemosiderin 633
hemostatika 630
Henle's loop 523
heparin 619
heparin BM rendah 616
Heparines Low Molecular Weight 616
heparinoida 617, 620
hepatitis 122
hepatitis B immune globulin 817
hepatitis-A Virus 123
hepatitis-B Virus 123
hepatitis-C Virus 124
hepatitis-E Virus 124
hepatitis-F Virus 124
hepatitis-G virus 124
Hepsera 124
Herbesser 561, 607
Herceptin 240, 332
heroin 373, 357
herpes genitalis 121
herpes keratitis 121
herpes labialis 121
herpes simplex virus 121
herpes zoster 122, 426
hesperidin 863
Hetrazan 208
HEV 124
Hexadol 262
hexamine 141
HFV 124
HGV 124
Hiberix 811

- Hibicet 255
 Hibiscrub 254
 Hibitane 254
 hiccup 455
 Hiconcil 77
 hidralazin 567
 hidratarang 882
 hidrogenperoksida 261
 hidroklorida, asam 284
 hidroklorthiazida 527
 hidrokobamin 639, 860
 hidrokortison 731, 734
 hidroksietilrutosida 863
 hidroksikarbamida 243
 hidroksiklorokuin 184, 345
 hidroksiprogesteron 715
 hidroksisitatrat 505
 hidroksiurea 243
 hidroksizin 831
 5-hidroksitriptofan 478
 hidroksokobalamin 638, 860
 hidromorfon 361
 hidrotalsit 279
 high altitude sickness 530
 hiperlikemia 526, 745, 748
 hiperinsulinemia 746
 hiperkalsiemia 769
 hiperkolesterolemia 573, 772
 hiperkolesterolemia familial 571, 575
 hiperlipidemia 573
 hiperlipoproteinemia 574
 hiperreaktivitas bronchi 645
 hipersensivitas 808
 hipertensi 525, 543, 552, 559
 hipertensi pulmonal 603
 hipertermi 218
 hipertiroidisme 774
 hipertirosis 770, 774
 hipertriglisieridemia 574
 hipertriglisieridemia familial 575
 hipertrofi prostat 506
 hiperurikemia 161, 348, 526
 hipervitaminosis 845
 hipnotika 386
 hipnozoit 174
 hipo 753
 hipogonadisme 689
 hipokaliemia 526
 hipoklorit, asam 254
 hiponatriemia 526
 hiposensibilisasi 826
 hipotensi ortostatik 550, 557
 hipovitaminosis 845
 Hismanal 833
 histamin 317, 820
 histamine liberators 820
 histidin 892
 histreline 685
 HIV 116, 155
 HIV self-test 117
 HIV subtipe E 117
 HIV-1 117
 HIV-2 117
 Hivid 132
 HLA 328
 HLD keturunan 575
 HMG 681
 HMG-CoA-reductase-inhibitors 578
 Hoffmann, Erich 196
 HOG 384
 Holoxan 228
 Homatro 516
 homatropin 516
 homeopati 794
 homeostasis 522
 Homoclomin 830
 homoklorsiklizin 830
 homosistein 589, 636, 890
 Honvan 713
 Hoodia ekstrak 505
 hormon antimenstrua 695
 hormon katabol 388
 hormon kehamilan 699
 hormon kelamin 241
 hormon pertumbuhan 676
 hormon trophic 676
 hormone replacement therapy 702
 Hostacortin 741
 Hostacycline 87
 hot flushes 700
 Houtsmuller 221
 HPV 217
 HRB 643
 HRT 702
 HSV 121
 Humalog 758
 Human Chorionic Gonadotropin 121, 290, 677
 Human Immunodeficiency Virus 116
 Human Leukocyte Antigen-complex 328, 788

- Human Menopausal Gonadotropin 678
Human Papilloma Virus 217
human serum immune globulin 816
Humatin 85
Humatrope 681
Humegon 681
Humira 226, 334
humoral zat 780
Humulin 20 758
Humulin N 758
Humulin-Zinc 758
hyaluronidase 620
Hyason 620
Hycamtin 235
Hydergin 538
Hydrea 243
Hydrodiuril 527
5-hidroksitriptamin 464, 687
Hygroton 528
hyoscine 291
hyosciamin 515
hypericin 479
Hypericum perforatum 479
hypophysis cerebri 675
hypothalamus 675
hypovitaminosis D 866
hypoxia 533
Hytrin 550
Hyzaar 566
- I**
imunomodulansia 232
ibandronat 704
Iberet-500 635, 876
ibopamin 602
IBS 275, 884
Ibuprofen 341
Ibustrin 624
ibutilide 611
ichtammol 262
ichtyol 262
ICS 692
ICSH 676
Idarubisin 233
IDDM 748
idiosinkresi 37, 807
idoksuridin 134
IDU 134
Ifex 228
IFN 786
IFN-alfa 2 236
IFN-gamma 449
IFN-β1a 449
IFN-Đ1b 449
Ifosfamida 228
IgE 644, 833
iksabepilon 231
Iliadin 494
Ilomedine 538
iloprost 538
Imap 462
imatinib mesilat 228, 240
Imdur 605
imidazol 100
Imigran 841
imikuiomod 135, 195
imipenem 81
imipramin 473
Imitrex 841
Immukine 26, 795
immunoglobulin 806
Imodium 302
Imovane 401
Imovax Polio 812
Imovax Rabies Vero 813
Implanon 716, 724
implant 724
Importal 311
Impresial 151
Impromen 461
Impugan 527
IMS 193
IMT 498
imunisasi 804, 815
imunitas alami 818
imunitas humoral 782, 804
imunitas seluler 782, 804
imunogenitas 759
imunoglobulin anti-bisa ular 817
imunoglobulin 780, 789, 791, 807
imunoglobulin, struktur 237
imunomodulansia 235
imunomodulator 663, 794
imunostimulans 778
imunostimulansia 235
imunostimulator 26, 794
imunopresi 224, 737
imunopresiva 237, 346, 797
imunoterapi 218
Imuran 230, 347, 799

- in vitro fertilization 222
Inbion 636
Incidal 833
Increlex 682
incretinmimetica 755
indapamida 528
indeks glikemik 500
indeks terapi 47
Inderal 556, 843
Inderetic 528, 556
indikator tumor 215
Indinavir 130
indobufen 624
Indocid 341
indometasin 341
induksi enzim 23, 49, 162
Inegy 583
Infanrix 816
infark jantung 552, 590
infark otak 590
infeksi MAI 159
infeksi primer 154
Infliximab 346
influenza tipe-A2
influenza, vaksin 811, 814
Influvac 811
INH 160
inhalansia 373
Inhipump 282
Innohep 617
Inocor 603
Inopamil 602
inositol 884
inositol niasinat 858
Inotrop 603
Inoveron 431
Insidon 393, 474
insomnia 389
Inspra 529
insufisiensi cerebral 534
Insulatard 759
insulin 744, 757
insulin aspart 758
Insulin Dependent Diabetes Mellitus 748
insulin glargin 759
insulin human 758
insulin inhalasi 759
insulin lispro 759
insulin isofan 758
Intal 657, 833
Integrilin 625
interaksi obat 49
interferon 114, 332, 786
interferon beta-1a 449
interferon beta-1b 449
interferon-alfa 114, 134, 236, 795
interferon-gamma 114, 135, 795
Interhistin 833
interleukin 332, 783, 786
Interleukin-2 236, 796
intestinal tuberculosis 155
Intravag 719
intrinsic factor 268, 632, 638
Intron-A 134, 236, 795
inulin 792
Invanz 82
Invega 463
Invirase 131
Invitec 283
iod 253, 871
iod131 777
iod radioaktif 777
iod, tingtur 253
iod-Basedow 778
iodofor, zat 253
iodokloroksikinolin 253
Iopidine 513
Ipecacuanhae radix 671
ipratropium 516, 660
Irgapan 340
irinotecan 235
Irritable Bowel Syndrome 275, 884
Iscador 247
ischemia 532, 534
ISK 137
Ismo 605
iso-efedrin 493
isoflavon 244
isofluran 407
Isoket 605
isokonazol 107
isoniazida 160
isopirin, 322
isoprenalin 492, 658
isopropanol 258
isopropilaminofenazon, 322
isoproterenol 492
Isoptin 561, 607
Isopto Carbachol 512
Isordil 605

isosorbida dinitrat 605
isosorbida-5-mononitrat 605
isotipendil 831
isotretinoin 856
isoxsuprin 537
Isuprel 492, 658
Iterax 831
itrakonazol 108
IUD 720, 725
ivabradine 607
Ivermectin 210
IVF 222
Ixempra 232

J

jahe 290
jamur 825
jamur halusinasi 365
jantung 532
jantung, infark 613, 747
Januvia 762
Jectofer 636
jengger ayam 194
Jenner 802
jerap difteri vaksin 816
jerap difteri-pertussis vaksin 816
jerap difteri-tetanus vaksin 816
jerap difteri-tetanus-pertussis vaksin 816
jerap tetanus vaksin 816
Joule 881
juvenile, DM1 748

K

K durettes 873
kabergolin 445
Kabikinase 626
kalium channel blocker 754
kaliumiodida 655, 671, 776
kaliumklorat 261
kaliumklorida 873
kaliumpermanganat 261
kalori 881
kalsiferol 867
kalsitonin 769, 773, 866, 874
kalsitriol 867, 874
kalsium 874
kalsiumkarbonat 278
kanabinoid 382
kanabis 360, 382
kanamisin 85, 163

kanker 211
kanker cervix, vaksin 819
kanker kolorektal 230, 233
kanker mammae 709, 714
kanker prostat 234, 241
kanker testis 219, 231, 234
kanker usus besar 622
Kanoxin 85, 163
kanrenoat 529
kanrenon 529
kaolin 304
Kaopectate 304
Kapesitabin 229
kaporit 254
Kaposi sarcoma 119, 231
kapreomisin 163, 164
kaprilat, asam 109
karaya, gom 312
karbachol 512
karbamazepin 425, 458
karbasalat kalsium, 323
karbidopa 443
karbimazol 776
karbo adsorbens 303
karboksimetilselulosa 312
karboksimetilsistein 670
karbol 255
karbol, asam 416
karbonanhidrase
karboplatin 243
karbosistein 661, 670
kardiotonika 600
karnitin 889
karotenoida 854
karsinogen 214, 215
karsinoma 211
kartelolol 511
karvedilol 555
kastor, minyak 203, 310
kastrasi 241
kastrasi kimiawi 684, 708
katalase 233
katechin 246, 381
katecholamin 489
katul 312
kayu manis, ekstrak 864
kayu putih, minyak 671
kedele 244, 888
Keforal 80
keji beling 531

- Kelatin 345
Kelfiprim 143
Keluarga Berencana 718
kemandulan pria 713
kemandulan wanita 713
kembang serdadu 231
Kemicetine 92
kemoprevensi 709
kemoprofilaksis 158, 179
kemotaksis 785
kemoterapi 218
Kenacort 345, 741
kencing manis 744
kencing nanah 195
kenodeksikolat 284
Keppra 430
kerja oksitosis 183
Kerlon 134
Kesatuan Internasional 12
kesetaraan terapeutik 10
kesetiaan minum obat 159
kesetiaan terapi 34, 56, 159
Keshan syndrome 872
Kestine 833
ketagihan 41, 366, 391
Ketalar 384, 408
ketamin 408
Ketaset 384
ketergantungan 42, 366
ketergantungan fisik 359, 364, 367, 391
ketergantungan psikis 359, 368
ketergantungan silang 367
ketokonazol 107
ketombe 103
Ketoprofen 341
Ketorolac 335
ketotifen 655, 661, 832
Ketrax 237
ketulian permanen 163
keturunan 213
khasiat neuroprotektif 449
Kineret 338
kinidin 182, 608
Kinidin durette 608
kinin 177, 182, 186
kissing disease 122
kista 190
kista, karier 192
kista, pembawa 190
klamidia 195
klaritromisin 90, 159
klasifikasi tumor 215
klemastin 830
klemizol 830
klimakterium 700
klindamisin 91
kliokinol 253
klisma 14
klobazam 428
klobetasol 743
klobetason 743
klodronat 704
klofazimin 163, 165, 169
klofibrat 581
kloksasilin 75
klomifen 713
klomipramin 473
klonazepam 420, 428
klonidin 557
klopamida 528
klor 254
kloralhidrat 401
klorambusil 227
kloramfenikol 92, 303
kloramin 254
klordiazepoksid 400
klordimetilfenol 255
kloretan 416
kloretil 416
klorfeniramin 830
klorfenoksamin 829
klorfenon 830
klorheksidin 254
klorimipramin 473
klorksilenol 255
klorlinkosin 91
klormetin 227
klorofil 876
kloroguanida 184
kloroksazepam 400
klorokuin 173, 177, 180, 186, 197, 344
klorpromazin 460
klorpropamida 760
klortalidon 528
klotrimazol 108
klozapin 462
Klyx 311, 313
kobal 871
kobamamide 860
kodein 357, 669

ko-dekarboksilase 859
kodergokrin 538
ko-enzim 844
kofein 839
Kogenate 630
kokain 410, 413
Koldex 658
kolekalsiferol 867
kolera vaksin 812
kolesterol 571
kolesterol baik 576
kolesterol buruk 576
kolestipol 580
kolestiramin 580, 761
kolinergika 508
Kolistin 91
kolkisin 350
kolon spastis 884
kolonisasi, resistensi 138
kombinasi obat 48
kompleks imun 793
Konakion 619, 869
konflik indera 289
konflik sensoris 289
konservansia 250
Konstan disosiasi 19
kopi 380, 589, 595
Korsakoff sindrom 375
kortikorelin 679
kortikosteroid 654, 662
kortikosteroid dermal 739
kortikosteroid inhalasi 652, 662
kortikosteroida 241, 288, 421, 654, 662, 800, 833
kortikotropin 676, 731
kortisol 730, 733, 740
kortison 740, 741
Kotipa 812
kotrimoksazol 143, 178, 186, 303
kreatin 582
Krebin 231
Krebs siklus 140, 448
kresol 255
kristaluria 145
kristalviolet 262
krom 505, 871
kromoglikat 657
krompikolinat 505
Krystexxa 352
ksantinolnikotinat 540

ksilitol 768
ksilometazolin 494
kuinolon 149
kuku kapur 100, 103
kumis kucing 531
kumulasi 25
kunyit 285
kur CAF/CMF 230
kur MOPP 244
kurare 448
kuratif 218
kurkumin 247
kuru 441
kurve konsentrasi-waktu 28
kusta 165
kutil genital 231
kutil kelamin 194
kutu air 102
kwashiorkor 854
Kynapid 611
Kyolic 585
Kytril 293

L

labetalol 557
labirin 289
LAK-cells 237, 783
lakosamida 431
laksansia 305, 307
laktamase blockers 73
laktitol 311, 768
laktoferin 784
laktoflavin 857
laktulosa 247, 299, 311
lambung 266
lambung, asam 267
lambung, getah 266
lambung, kanker 274
lambung, radang 271
lambung-usus, tukak 272
Lamictal 429
Lamisil 109
lamivudin 132
lamotrigine 429
Lampren 163, 169
Lanitop 602
Lanoxin 601
lansia 55, 847
lansia dosis 43
Lantus 759

- Lanvis 230, 797
lapar, hormon 497
lapatinib 241
lapisan kuning 575
Largactil 460
Lariam 184
larodopa 442
Laroxyl 474
Lasix 527
Lasonil 620
Latanoprost 513
l-atropin 11
LATS 771
Latuda 463
lavamen 14
Laxadine 310
Laxoberon 310
Lazarus effect 116
LCAT 572
LDL 572
lecithine cholesterol acyl-transferase 572
Ledercil 77
Lederkyn 142
Ledertepa 227
Ledertrexat 229, 346
Ledervan 93
l-efedrin 492
Leflunomida 346
lekosit 629
lele 176
lemak 894
lemak jenuh 218
Lemocin 257
lenalidomida 801
lendir 267
lendir serviks, pengentalan 722
Lendormin 391, 402
lenograstim 633
Leponex 462
lepra 163, 165
lepra borderline 166
lepra lepromateus 166
lepra multibasiler 165
lepra paucibacillair 166
lepra tuberkuloid 166
leproseri 166
Leptilan 425
leptin 497
lercanidipin 561
Lerdip 561
Lescol 583
Letona 528
letrozol 709, 714
leucin 892
leukemia 211
leukemia myeloid kronis 228
Leukeran 227
leukotriën 338, 344
leukovorin 230
Leunase 242
leuprolide 684
leuprorelin 242, 684
levamisol 209, 237, 796
Levanxol 400
levarterenol 491
levetirasetam 430
Levitra 692
levobunolol 511
levodopa 435, 442
levofloksasin 152
levokabastin 833
levomepromazin 326, 460
levotetramisol 209
Lewy Bodies Disease 437
Lexapro 476
Lexinor 151
LH 676
l-hyoschine 516
l-hyoscyamin 515
Liberty cup 365
Librax 400
Librium 400
Lidatrim 143
lidokain 414, 609
Lidonest 491, 609, 657
lignan 244
lignin 884
lignokain 414, 609
Limbitrol 474
limfo-B 783
limfokin 236, 786
limfoma (non)-Hodgkin 243, 274
limfoma 211
limfoma Hodgkin 243
limfosit 781
limfosit-T 778, 781
limfosit-B 783
limfositik leukemia 228
limfo-T 781
linagliptin 756

- Lincocin 90
linear accelerator 218
linestrenol 715
linezolid 94
linkomisin 90
linolenat 897
liotironin 769,773
Lipanthyl 581
lipase 268
Lipitor 583
Lipobay 578
lipoksigenase-blocker 655
lipoprotein 571
Liposol 581
Lipozil 581
liraglutide 763
lisin 892
lisin-asetosal, 324
lisinopril 565
Lister, Joseph 250
lisurida 445
Litec 465, 687
litholytis 531
Litican 289
litium 458, 479
Livial 716
Livocab 833
Livostin 833
l-norepinefrin 491
Locacorten 742
lofeksidin 374
Loftyl 536
Lomudal 492, 657
Lomusol 657
lonceng biologis 467
Longatin 357, 669
Lonnoten 569
loperamida 302
Lopid 581
lopino 889
loprazolam 400
Loprox 110
Loramet 400
Loranthus parasiticus 247
loratadin 832
lorazepam 289, 400
Lorinid 528, 529
lormetazepam 400
Losec 282
Losferron 636
Lotensin 565
Lovenox 620
low back pain 328
low density lipoprotein 572
Lozol 528
LSD 381
l-tiroksin 772
LT-receptorblocker 656
luas terapi 11, 48
Lucrin 242, 684
Ludiomil 474
lues 196
lumefantrin 187
Lumigan 513
luminal 426
lupus eritematosus 178
lupus erythematodes disseminatus 798
Lurasidon 463
lutein 855
luteinizing hormone 676, 679
Lutenyl 715
Lutrelif 684
lutropin-alfa 681
Luveris 681
Luvox 476
lycopen 245, 855
Lyndiol 712, 715
Lynoral 712
Lyovac 233
Lyrica 429
Lysagor 832, 842
lysergic acid diethylamide 381
Lysodren 235
lysol 255
- M**
M. leprae 163
M.bovis 154
M.tuberculosis 154
Maalox 278
MabCampath 240
Mabs-protein 226
Mabthera 240
mabuk darat 289
MAC 162
Macrofuran 140
macula 232
Madlexin 80
Madopar 442
Madribon 142

- magnesium 876
magnesiumhidroksida 279
magnesiumoksida 279, 310
magnesiumperoksida 261
magnesiumsitrata 311
magnesiumsulfata 310
magnesiumtrisilikata 279
MAI 155, 169
Major Depressive disorder 466
Major Histocompatibility Complex 788
makula degenerasi 855
malabsorpsi, sindrom 846
malaria 171
malaria bandar udara 173
malaria kwartana 174
malaria otak 173, 183, 186
malaria tersiana 174, 180
malaria tropika 173, 180
malaria vaksin 818
Malarone 179, 187
maloprim 169
Malthus 718
maltitol 768
Mandol 80
mangan 871
mania 454
manitol 530, 768
Mantoux skin test 157, 810
manula 23, 43
MAO-blocker 50, 477
MAP 725
Maprotilin 474
Marcaine 415
Marcoumar 621
marihuana 288, 360, 382
Marinol 383
Marvelon 712, 715, 723
Marzine 292, 830
masa paruh 28, 49
mastcells 646
mastergland 778
maturity onset 748
Mavik 565
Maxalt 842
Maxipime 81
Maxiquin 152
Maxisporin 80
Maxitrol 91
MDA 382
MDEA 382
MDMA 381, 494
mebendazol 206
mebhidrolin 833
Mebutana 342
MEC 30
Mecasermina 682
mecetronium 257
Medacina 626
Mediamer-B6 292
mediator nyeri, 317
Medikinet 495
Mediterranean diet 591
medroksiprogesteronasetat 241, 715
Mefinal 340
meflokuin 178, 180
mefobarbital 427
mefrusida 528
Megace 715
Megaxin 164
megestrol 715
Megestron 723
Meixam 75
meklizin 292, 394
meklozin 830
meksiletin 609
melanoma 211, 236
melatonin 403, 467, 686
Melfalan 227
Melleril 460
Meloxicam 342
Memantin 447
membran sel 18
memory cells 783, 804
Menarini 607
Mencevax 814
meningitis 161
meningitis tuberkulosa 161
meningokok, vaksin 814
menopause 714
menotropin 681
Mentalium 428
Menthoneurin 324
Menveo 814
mepakrin 177, 180, 442
mepirin 830
mepivakain 415
meprobamat 402
Meptin 659
merbromin 260
Mercilon 712, 715

- Mercotin 357, 669
merkaptopurin 229, 237
merkurioklorida 260
merkurokrom 260
meronem 82
meropenem 82
merozoit 174
Meruvax 814
mesalazin 148, 344
meskalin 384
mesterolone 694
Mestinon 512
mestranol 712
mesuksimida 429
metadioksibenzol 256
metadon 358
metafasis 231
metaklorofenilpiperazin 382
Metalyse 626
metamfetamin 382
metamazol 322
metampiron, 322
Metamucil 312
metandrostenolon 695
metaproterenol 492, 658
metastasis 211, 229
meteorisme 284
metformin 761
methanal 258
methenamin 141
methocel 312
methylon 382
methylthioamfetamin 376
methysergida 465
metilamfetamin 376
metildigoksin 602
metildopa 558
metilendioksiamfetamin 382
metilendioksimetamfetamin 381, 494
metilendioksimethkathinon 382
metilfenidat 495
metilfenobarbital 427
metilkobalamin 638
metillorazepam 400
metilmorfin 357, 669
metilnikotinat 540
metilprednisolon 741
metilpropilfenol 256
metilrosanilin 262
metilsalisilat, 324
metilselulosa 312
metilsulfonilmetan 343
metiltestosteron 695
metimazol 776
metionin 892
metisergida 842
metisilin 82
metoda biologis 221
metoklopramida 279, 292
metoprolol 556
metotreksat 229, 346, 637, 859
metronidazol 198
Mevalotin 583
Mexitec 609
MHC 788
Miacalcic 773
mianserin 474
MIC 30
Micafungin 110
Microgynon 712, 723
Microlax 311, 313
Midamor 529
midazolam 400, 409, 420
Midric 517
Mifegyne 716
mifepriston 716, 725
miglitol 755, 762
Migrafin, 324
migrain 383, 552, 835
Migran, 322
Migril 830
mikofenolat mofetil 800
mikonazol 107
mikroflora 790
milrinon 603
mineral 633, 869
mineralokortikoida 730
Minipress 549
Ministat 715
Minocin 88
minoksidil 569
minosiklin 88
Minrin 683, 749
Minulet 715
minyak 896
minyak ikan 218, 580, 586, 854, 899
minyak kaulmogra 169
minyak nabati 218
minyak sereh 176
Miokar 512

- Miostat 512
Mirabegron 517
Mirapexin 444
Mirena 715
mirtazapin 475
MIS 790
misoprostol 229, 343, 277, 283
mistletoe 247
mitochondria 246, 448, 871
mitoksantron 233
mitomisin 233
Mitotane 234
mitoxantron 440
Mixtard 30 HM 758
mixudema 770
MOABs 238, 332, 449
Mobilat 620
moclobemide 477
Modecate 461
Moditen 461
Moduretic 528
Moerman 248
moexipril 565
Mogadon 395, 398
moksifloksasin 152, 158
moksonidin 558
Molybden 871
mometason 743
Monilia sitophila 98
Monistat 107
Mono-Cedocard 605
monoclonal antibodies 220, 238, 332, 449
Mononine 630
mononucleosis infectiosa 122
Monopril 565
Monotard Human 758
monoterapi 420
Montagnier 113
Montelukast 338, 662
Montignac, diet 503
Monuril 141
MOPP 223
morfin 356, 373
morning sickness 290, 328
morning-after-pill 711, 725
Mosavon 670
Mosegor 842
mosquito repellent 176
Motilium 280, 293
motion sickness 289, 530
mountain sickness 530
Movi-Cox 342
moxifloxacin 164
MRSA 73, 75, 77
MS 230, 439
MS Contin 356
MSG 891
MSM 343
MTX 228, 346
Mucocil 670
mucus 266
mukolitik 655, 667
mukopolisakarida 247
mukositis 224
Multaq 610
multi-drug terapi 158, 165
multiple sclerosis 248
multiple terapi 160
multiresistensi 181
multiple sclerosis 439, 449
Mumpsvox 814
muntah 287
muntah kehamilan 290
muntah, pusat 287
mupirosin 95
muskarin, efek 508
mustin 227
Mutabon 460, 474
Mutabon-D 474
mutagen, efek 198
Mutamicyn 235
mutasi 213
mutasi drift 811
Myambutol 159
myasthenia gravis 510
Mycamine 110
Mycobacteria 155
Mycobacterium avium 169
Mycobacterium avium intracellulare 155
Mycobacterium bovis 155, 237
Mycobacterium leprae 165, 167
Mycobacterium tuberculosis 154, 237
Mycobutin 162
mycolic acid 160
mycosis 102
Mycospor 108
Mycostatin 106
Mydriatyl 517
myeloid leukemia kronis 236
myeloma 211, 801

- myelosupresi 224
Myfortic 800
Mylanta 279
Myleran 228
myoclonis, serangan 419
myoglobin 633
myoma uterus 684
Myristica fragrans 384
Mysoline 427
- N**
- NA 452, 488, 731
Nab-paclitaxel 232
nabumeton 342
Nadane 832
nadroparin 620
nafareline 685
nafazolin 494
Naftate 110
Naftifin 110
nalidiksinat, asam 150
nalokson 369
Nalorex 359
nalorfin 359
naltrekson 359, 369
nama generik 6
nandrolon 695
nano-medicines 226
naproksen 341
Naprosyn 341
Naramig 842
naratriptan 842
Narcan 359
Narcarcin 352
narkosa, taraf 404
narkotika 362, 404
narkotin 357, 669
Naropin 416
Nasivin 494
Naspro, 322
natalizumab 449
nateglinida 754, 761
Natrena 767
NatriliX 528
natrium dokusinat 313
natriumbikarbonat 279
natriumklorida 874
natriumlaurylsulfoasetat 313
natriumperborat 261
natriumsalisilat, 324
natriumsulfat 311
Natulan 243
Natural Killer Cells 219, 237, 781, 783
Natur-E 867
Navelbine 231
Navoban 293
Naxen 341
Naxogin complex 106
nebacetin 85, 92
Nebido 694
Nedios 581
nedokromil 657, 826, 834
nefropati.747
nefrotoksik 224
Negram 150
Neisser, Albert 195
Neisseria gonorrhoeae 195
nematoda 203
Neo Gastrolet 278
NeoAnabolene 695
neobiotic 85
Neocodin 357
Neo-Dohyfral 867
Neo-Gilurytmal 609
Neo-Mercazole 776
neomisin 85, 579, 585
neonat 44
Neoral 239, 799
Neosalvarsan 196
neostigmin 512
Neotigason 856
Neozep 324
nepafenak 336
Nephrolit 141, 324
nepresol 567
Nerisona 742
Nerviplant 402
Nesina 756
netilmisin 82
netromycin 84
Neulasta 633
Neuleptil 460
neuralgia 857
neuralgia postherpetik 122, 320
neuralgia trigeminus 426
neuraminidase 125, 811
neuritis optica 160
neurodegenerative disorders 432
neurohipofisis 676

- neurohormon 294, 452
neurokinin, antagonis 288
neuroleptika 452
Neurontin 429
neuropati diabetes 449
neuropati perifer, 320
neurosis 453
neurotransmitter 452
neurotransmitter inhibitor 891
Neusilin 278
Neutrexin 229
Nevanac 336
Nevirapin 131
New Skelan, 324, 340
Newace 565
Newspar 152
Nexavar 241
Nexium 282
niacin 539, 578, 580
Niagestin 715
niasinamida 858
Niaspan 539
nicardipin 561
Nichobion 635
Nicorette 512
nicotine replacement therapy 380
Nicotinell 512
nifedipin 538, 560, 607
Nif-ten 607
Nifurtoinol 141
niklosamida 210
nikotin 365, 379, 512
nikotin, reseptor 509
nikotinamida 858
nikotiniilalkohol 540
nilutamida 219, 696
nimodipin 538
Nimotop 538
Nipe, 325
Nistatin 106
nitrat 214, 885
nitrazepam 395, 398
nitrit 885
Nitro Mack 605
Nitroderm 604
nitrofural 262
nitrofurantoin 140
nitrofurazone 262
nitrogen-mustard 227
nitrogenoksida 407, 590, 650
nitrogliserin 604
nitrosamin 212, 885
Nitrostat 604
Nivaquin 183, 197, 344
Nizoral 107
NK-cells 218, 783
NMDA-reseptor antagonis 439
Nobrium 400
nociceptor, 317
Noctamid 400
Nolvadex 713
nomegestrol 715
Non Toxic Tumor Therapy 249
non-Hodgkin, penyakit 219, 223, 228
Non-Selective Mono-Amin Reuptake Inhibitors 470
nootropika 534
noradrenalin 368, 452, 488
Norditropin 681
norefedrin 493, 658, 715
noretindron 715
noretisteron 715
norfloksasin 149, 151
norgestrel 715
Norit 303
Norlevo 725
Normacol 312
Normatens 558
Normison 400
Noroxin 151
Norpace 608
Norplant 724
Norprolac 602
Nortrilen 476
nortriptylin 476
Norvasc 561
Norvask 561
Norvir 130
noskapin 357, 669
Novalgin, 322
novaminsulfon, 322
Novantrone 234, 440
Novesine 414
Novocaine 414
Novonorm 760
NovoRapid 758
Noxafil 108
Nozinan, 326, 460
NRTI 119
NSAID 322, 334, 335, 340

- NTTT 249
nutraceuticals 585
NutraSweet 766
Nuvaring 720
Nuviva 691
nyeri kronis, 317
nyeri saraf kronis 320
nyeri 317
Nyolol 511
- O**
obat loko 11
obat alternatif 227
Obat Batuk Hitam 671
obat bius 363
obat diagnostik 5
obat farmakodinamik 5
obat gametosid 179
obat kemoterapeutik 5
obat nabati 3
obat paten 5
obat penghalang nyeri 317
obat tradisional 5
obesitas 496, 772
Obimin-AF 876
obracin 84
obstipasi 305
Obucort 663
occupational asthma 646
octreotide 685
oesophagitis 271
off-label. 446
ofloksasin 152
oksaliplatin 230
Oksantel 209
oksatomida 661, 831
oksazepam 400
oksibuprokain 414
oksibutinin 517
oksifenilbutazon 341
oksigen singlet 849
oksikinolin sulfat 254
oksikodon 361
oksi-LDL 572, 589
oksimetazolin 494
oksipurinol 351
oksitetrasiklin 87
oksitosin 683
oksitriptan 478
oksomemazin 670, 831
oksprenolol 556
Olanzapin 456, 462
Olbetam 581
oleat 894
oleocanthal 897
olestra 895
oleum hydnocarpi 169
oleum iecoris aselli 854
oleum lini 897
oligodinamik 260
olodaterol 653
Olsalazin 148
omalizumab 664
omega-3 894
omega-6 894
omeprazol 282
Omic 550
Omniquin 152
oncom 98
Oncotice 237, 795
Oncovin 231
ondansetron 226, 293
Onglyza 756
onkolitica 223
on-off effect 443
onychomycosis 100, 103
ookista 176
opiat, antagonis 369
opioida 354
Opi Pramol 393, 474
opium 302, 356
Opram 292
opsonisasi 793
Opticrom 833
optosin 84
Oradexon 345, 742
Oral Rehydration Solution 297
Oralit 297
Orange Book 11
Orap 461
Orbenin 75
orchidectomy 241
Orencia 331
orfenadrin 829
Orgabolin 695
Orgalutran 685
Orgaran 617
Orimetan 242, 714
Orlistat 504
ornitin 892

- ORS 297
 ORS beras 297
 orsiprenalin 492, 658
 Orthosiphoni folium 531
 ortomolekul, arterapi 849
 Orudis 341
 Oscorel 341
 oseltamivir 135, 812
 Osmitrol 530
 Osmoglyn 530
 ospen 75
 ospexin 80
 Osseor 704
 Ossovit 619, 869
 Ostac 704
 Oste 342
 osteoarthritis 327
 osteoartrose 327
 OsteoBiflex 342
 osteoblast 702
 osteoclast 702
 osteomalacia 875
 osteoporosis 244, 345, 702, 737, 875, 878
 Osteotin 342
 Osterloh 691
 otak, infark 613
 otosporin 85, 91
 otot putih, penyakit 872
 Otrivin 494
 Ovestin 712
 oxaliplatin 243
 Oxipres 475
 OxyContin 361
 OxyNorm 361
 Oxytocin-S 683
 oxyuriasis 204
- P**
- PABA 169
 Paget 704
 paklitaksel 232
 Paladon 361
 Palfium 358
 paliatif 218
 Paliperidon 463
 Paludrine 184
 pamidronat 704
 Pamorelin 685
 Panadol, 325
 Panax Ginseng 797
 pandemi 126
 panitutumab 241
 pankreas 744
 pankreas, getah 268
 pankreatin 268, 285
 Pankreon comp 285
 pantotenat, asam 858
 Pantozol 283
 panu 103
 Papaver somniferum 357
 papaverin 691
 papilloma virus human 194
 para-aminosalicylic acid 163
 Paracelsus 38
 paradoksal, efek 45, 391
 parafinum cair 313
 paraformaldehida 259
 Paraplatin 243
 parasetamol, 325
 parasimpatikolitika 514
 parathormon 866, 874
 paratifus 301
 paratiroid 769
 parecoxib 334
 Parfenac 336
 parietal sel 266
 Parkinsonisme 433, 457
 Parlodel 445
 paromomisin 85
 Paronal 242
 Paroxetin 475
 paru, emboli 612
 paru, radang 668
 PAS 163
 Pasteur, Louis 250, 803
 pati 884
 patient compliance 159
 Pauling 849
 PCR 797
 PDE-5 691
 Pearl-Index 721
 Pediacel 816
 Pedvax HIB 814
 Peflacin 151
 Pefloksasin 151
 peg interferon 236
 Pegasys 135
 Pegfilgrastim 633
 peginterferon 135
 Pegloticase 352

- Pehazon 324, 340
Pekan Imunisasi Nasional 114
pektin 884
pelindung lambung 334
pellagra 858
pemanis 765
pembedahan 218
pembedahan bypass 534
penanganan regeneratif 222
Penbritin 76
pencakar, obat 305
pencegah infark serangan kedua 323
pencernaan, obat 284
penentuan biologis 12
penfluridol 462
pengasetilir lambat 160
penghalang nyeri
penghambat aromatase 703, 709
penghambat asam 820
penghambat COX-2 331
penghambat pompa proton 334
penghambat prostaglandin 321
penghambat protease 162
penghambat topo-isomerase-1 232
penghambat Co-enzim-A reduktase 581
penghambat HMG-CoA reduktase 578
penghambat MAO-B selektif 444
pengikatan protein-darah 24
penidur, obat 398
Penidural 75, 197
penisilamin 345, 890
penisilin 71,72
penisilinase 76
penisilin-V 75
pentazosin 360
pentiobarbital 408
Pentothal 408
pentoxyfilin 536
penyakit auto-imun 230, 238
penyakit etalase 533, 590
penyakit gula 744
penyakit Hodgkin 228
penyakit jaringan ikat 328
penyakit ketinggian 530
penyakit Wilson 346
pepsin 267, 285
pepsinogen 267
Peptisin 516
peraknitrat 260
perdarahan penarikan 707
perdarahan-antara 707, 727
Perderm 743
Perdipine 561
Perfan 603
perfenazin 292, 460
Pergolida 446
Pergonal 681
Periactin 465, 687, 832
periciazin 460
perindopril 565
perintang MAO 34
perintang ovulasi 721
perintang reseptor 33
peristaltik, zat penghambat 302
Permax 446
permukaan badan 45
persaingan substrat 169
Persantin 605, 624
Persentase pengikatan 24
personalized medicine 53
Pertofran 473
pertumbuhan, stimulator 150
pertussis 668
pertussis, vaksin 812
Perubalsem 262
PET 16
Pevaryl 107
peyotl 384
Pezeta 161
Pfeiffer, penyakit 862
PgE2 337
PgF 337
PgF2a 337
Pgl2 319, 337
p-glikoprotein 49
pharmaceutical availability 7
pharmacogenomics 54
Phenergan 292, 401, 669, 831
Philadelphia (Ph) kromosom 236
Phisohex 255
phocomelia 393
phosphodiesterase tipe-5 691
Phyllocontin 659
PIF 679
pikrat, asam 256
pil acne 724
pil antihamil 162, 720
pil antihamil pria 720
pil antikonsepsi oral 720
pil bifasis 723

- pil implantasi 722
 pil KB 720
 pil kombinasi 723, 725
 pil mini 722
 pil monofasis 723
 pil perintang ovulasi 721
 pil suntik 722
 pil trifasis 723
 pilokarpin 509
 pimekrolimus 800
 pimoziida 461
 Pincus 722
 pindolol 556
 pioglitazon 755, 762
 pipemidinat, asam 151
 piperasilin 77
 piperazin 208
 Pipram 151
 piranisamin 830
 pirantel 209
 pirathiazin theoklat 292
 pirazinamida 161
 pirenzepin 516
 piridilkarbinol 540
 piridoksal-5-fosfat 859
 piridoksin 158, 160, 443, 478, 858
 piridostigmin 512
 pirimetamin 148, 178, 182, 637
 Pirofel 342
 piroxicam 337, 342
 Pirquet's scarification test 810
 Piton-S 683
 Pitressin 683
 pityriasis 103
 pizotifen 465, 687, 832, 842
 plak 437, 588
 plantago 312
 Plaquenil 184, 345
 plasebo 36, 390
 plasma 629
 plasma half-life 28
 plasma- $t_{1/2}$, 49
 plasmid 42, 140
 plasmin 626
 plasminogen 614
 Plasminogen Activator 614, 626
 Plasmodium ovale 173, 184
 Plasmodium 171, 184
 Plasmodium falciparum 173, 186
 Plasmodium malariae 174
 Plasmodium vivax 174
 Platamine 243
 platelet activating factor 533, 646
 platelet inhibitor 622
 Plathelminthes 201
 Platinol 243
 Platogrix 623
 Plavix 623
 Plendil 561
 Pletaal 624
 PMS 193,711
 Pneumocystis carinii 187, 229
 pneumokok, vaksin 814
 pneumonia 668
 podofilin 231
 podofilotoksin 195, 231
 Podophyllum peltatum 231
 Polaramin 493, 830
 polifarmasi 55
 poliglutamat 636
 Polik 110
 polimiksin B 91
 polimiksin E 91
 polimorfisme genetik 54
 polineuropati 320, 747
 polio oral vaksin 812
 polip 275
 politerapi 420
 pollen 825
 pollinosis 825
 pollinosis, vaksin 819
 Polycrol 278
 Polymerase Chain Reaction 189, 798
 polymyalgia 328
 polymyalgia rheumatica 329
 polysakarida 308
 polysilane 278, 279, 283
 Ponstan, 325, 340
 porfirin 638
 posakonazol 108
 Post Exposition Profylaxis 119
 Postafene 394
 potensiasi 48
 povidon-iod 253
 Poviral 133
 PP faktor 539, 858
 PPAR 762
 PP-faktor 539
 Pradaxa 618, 621
 pragmalium 609

- prajmalin 609
Pramipexol 444
prasteron 694, 731
prasugrel 624
Pravachol 583
pravastatin 583
Pravlon 254
Prazina 161
praziquantel 206, 209
Prazosin 549
prebiotika 792
prednisolon 345, 741
prednison 347, 741, 774
Prefrin 492
Pregabalin 320, 429
Pregnyl 681
Preludin 394
Premarin 712
premenstrual syndrome 711
Prepulsid 280
Prexum 565
prilokain 415
primakuin 178, 187
Primolut-N 715
Primperan 279, 292
Prinivil 565
Prinzmetal, angina 559
prion 112, 440
pritelivir 121
Privine 494
pro-anthocyanidin 864
Pro-Banthine 516
probenesid 352
probenid 352
probiotika 74, 791
Procoralan 607
Procrit 639
Proctosedyl 416
prodromal, fasa 836
prodrug 233, 341
Profasi 681
Profenid 341
Profertil 713
Progestan 714
progestativa 241, 710
progesteron 699, 714
Progestine 714
Prograft 799
proguanil 178, 184
Progynova 711
prokainamida 608
prokain-penisilin-g 75
Prokarbazin 243
prokaterol 659
prokinetika 277, 279, 288
proklorperazin 292
prolactine 679
Prolactine Inhibiting Factor 445, 679, 706
prolaktin 676, 706, 891
Proleukin 236, 796
Prolia 705
prolin 892
Prolixan 336
Proluton depot 715
prometazin 292, 401, 669, 831
Prominal 427
Pronestyl 608
Pronicy 832
propafenon 610
propanol 258
propantelin 516
Propecia 696
Propifenazon, 322
propilantipirin, 322
propiltiourasil 776
propionat, asam 109
Propofol 408
propranolol 556, 774, 843
propulsiva 277, 288
Proris 341
Prosavin 434
Proscar 696
Prosogan 282
prostacyclin 334, 337, 343, 624
prostaglandin 217, 238, 294, 317, 336, 345, 624
Prostaglandin A 336
prostasiklin, 319, 623
prostat 877
Prostate Specific Antigen 215, 697
prostetik, gugus 844
Prostigmin 512
Prostin 337
protease 221
protease-inhibitors 119
protein 886
protein IGF1 215
protein nabati 218, 886
protein transpor 49
Protelos 704

proteoglikan 330
 proteomics 54
 Prothiaden 474
 protirelin 679, 684, 769
 Protopic 799
 protozoa 171
 Proviron 694
 provitamin A 853
 Prozac 475
 PSA 215, 697
 pseudo-alergi 823
 pseudo-efedrin 493
 pseudo-encok 349
 pseudo-karoten 245, 855
 psikedelika 364, 372
 psikodepresiva 370
 psikofarmaka 451
 psikosis 453
 psikostimulansia 370, 376, 494
 psikoterapi 458
 psikotropika 363
 psilosibin 365
 psilosin 365
 psoriasis 229,334
 Psyllium 312
 pteroilglutamat, asam 636
 PUFA 887, 894
 Pulmicort 663, 741
 pulvis opii 302
 Puregon 681
 Puri-Nethol 229, 798
 pycnogenol 864
 pylorus 266
 Pyramidon, 322
 Pyronaridin 178

Q

qat 364
 qinghaosu 178, 186, 187
 Qlaira 723
 QT-interval 281, 596
 Quantrel 209
 Quats 257
 Quelidrine 669
 Quercetin 245, 863
 Questran 580
 Quetelet 499
 Quetiapin 462
 Quibron 659
 quinagolide 602

quinapril 565
 quinoa 882
 quorn 889

R

RAAS 731
 rabies 807
 rabies immune globulin 813, 817
 rabies vaksin 813
 radiasi 218
 radikal bebas 212, 221, 650, 849
 radiofarmaka 778
 radioterapi 218
 radon 213
 raga 98
 Rako 413
 raloksifen 713
 ramipril 565
 Ranexa 607
 ranitidin 282
 ranolazin 607
 Rantin 282
 Rapamune 797
 Rapifen 360
 Rapilysin 626
 rapuh tulang 702
 Rasagilin 445
 Rasilez 566
 Rastinon 760
 Raynaud, penyakit 560
 RDA 845, 892
 reagin 644, 784
 reaksi anafilaktik 823
 reaksi Arthus 823
 reaksi lepra 167
 reaksi penolakan 797
 reaksi sitolitik 823
 reaksi tuberkulin 157
 reaktivasi 155
 Rebetal 134
 Reboksetin 456
 receptor-blockers 33
 Reclast 703
 Recommended Daily Allowance 845
 Redoxon 860
 Redspar 152
 Reductil 504
 reduktase 244
 Refagan, 324
 refined grain 880

- reflux 141, 271
Refusal 369
Regorafenib 233
regular medicine 851
rehidrasi 300
rehidrasi oral 297
Reinosan 531
 rejan 668, 812
rekayasa genetik 805
Relefact 684
Relenza 135
Relpax 842
rema "soft tissue" 328
rematik 347
Remeron 475
Remicade 346
remifentanil 361
REM-rebound 391
remukjung 531
renin 542, 731
Renin-Angiotensin-Aldosteron 542
Renitec 565
repaglinida 754
Requip 447
Rescuvinol 637, 860
reseptor 18, 32, 292
reseptor β 1 551
reseptor β 2 551
reseptor DA1 601
reseptor DA2 601
reseptor HER-2 239
reseptor nyeri, 317
reseptor-5HT3 293
reseptor-H1
reseptor-H2
Resflok 152
resistensi 41, 73, 87, 160, 181, 225
resistensi diuretik 525
resistensi episomal 42
resistensi silang 42
Resochin 197, 198, 344
resorsinol 256
restless leg syndrome 446
restless legs 183, 863
Restor 622
retarpen 75
retinoida 40 855
retinol 853, 877
retinopati 345, 747
Retrovir 131
retrovirus 113
Revatio 691
reverse T3 771
reverse-transcriptase 117
reverse-transcriptase inhibitors 119
reviparin 617
Revlimid 801
rhabdomyolysis 578, 582
Rhei radix 309
rheologi 534
rheumatoid arthritis 223
Rhinathiol 661, 670
rhinitis allergica 825
rhinitis hiperreaktif 825
Rhinocort 663, 741
Rhinotussal 493
rhinovirus 125
Rhizopus oryzae 98
Ribavirin 134
riboflavin 857
ricini, oleum 310
Ridaura 346
Rifabutin 162, 348
Rifadin 161, 169
rifampin 169
rifampisin 161, 169
Rimactane 161, 169
Rimactazid 162
Rimcure 162
Rimonabant 504
Rimstar 162
risedronat 703
Risperdal 462
risperidon 456, 462
Ritalin 495
Ritonavir 130
rituximab 240, 333
Rivanol 257
rivaroxaban 618, 621
Rivastigmin 448
Rivotril 428
rizatriptan 842
Riztec 831
RLS 446
RNA 223, 229
Roacutane 856
Rocaltrol 867
Rocephin 81, 196
Rodogyl 198
rodopsin 877

- rofecoxib 334
 Roferon-A 134, 236, 795
 Rogaine 569
 Rohypnol 374, 395, 399
 roksitromisin 282
 roksitromisin 90
 Romilar 669
 Ronicol 540
 rontok rambut 224
 Ropinirol 447
 ropivakain 416
 rosiglitazon 755, 762
 rosuvastatin 584
 rovamycin 90
 Roxan 282
 Roxit 282
 rufinamida 431
 Rulid 90
 rutosida 863
 Rynacrom 833
 Rythmodan 608
 Rytmonorm 610
 Ryzen 831
- S**
- Sabin 812
 Sabril 430
 sabun 257
 Saflutan 513
 Saizen 681
 sakarin 765
 sakit kepala cluster 835
 sakit kepala tegang 835
 salamid, 324
 salazopyrin 148, 344
 salazosulfapiridin 148, 344
 salbutamol 658
 Salbuven 658
 salcatonin 773
 salisilamida, 324
 salisilat, asam 109
 Salk, vaksin polio 813
 salmeterol 659
 Salmonella typhi 301
 salmonellosis 301
 Salofalk 148
 saluran kemih, infeksi 137
 Salvacyl 685
 Salvarsan 3, 196
 samak, asam 303
 sampar, vaksin 813
 Sandimmun 239, 799
 Sandomigran 465, 687, 799, 832, 842
 Sandostatine 685
 Sanger, Frederick 757
 Sangobion 636, 876
 Saquinavir 131
 Saridon, 326
 Sarin 509
 sarkoma 211
 SARS 113, 129
 Sativex 383
 sawan 418
 sawar darah-otak 39
 saxagliptin 756
 Sayana 723
 Scabex 255
 Scandicaine 415
 Scantoma 278
 Schaudinn, Fritz 196
 Scheriproct 416, 830
 Schicks skin-test toxin 810
 schizofrenia 451, 454
 schizogoni 174
 schizont 174
 Scopoderm TTS 291, 516
 scorbut, rebound 862
 Scotts Emulsion 854
 scrapie 441
 Sebivo 124
 Sectral 555
 Sectrazide 555
 sedasi 386
 sedativa 277, 386
 Seebri 653
 sefadroksil 80
 sefaklor 80
 sefaleksin 80
 sefalosporin 72,77
 sefamandol 80
 sefaperazon 80
 sefepim 81
 sefotaksim 81
 seftazidim 81
 seftriakson 81
 sefuroksim 80
 sefuroksim-axetil 80
 seksual, penyakit menular 193
 sel batang 222, 780
 sel batang embrionik 222

- Selective Estrogen Receptor Modulators 713
Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors 470
Selegilin 444
Selektin 583
selenium 871
selensulfida 103, 261, 872
selesma 666, 861
Seloken 556
Selozok 556
Selsun 261, 871
Semap 462
Sammelweis, Ignaz 250
seng 876
sengoksida 261
sengperoksida 261
sengpiration 261
sengsulfat 261, 877
Sennae foliolum 309
sennosida 309
Sensodyne 872
Sentril 257
Septanest 416
Septrin 146
sera 807
Ser-ap-es 567
serat nabati 216, 312, 585, 884
Serdolect 455
Serenace 461
serendipity, obat 691
Seresta 400
Seretide 659, 663, 742
Serevent 659
serin 893
SERM's 713
sero konversi 806
Seromycin 163
Seroquel 462
serotonin 368, 452, 464
serotonin antagonis 288
Seroxat 475
Sertindol 455
Sertralin 475
serum hepatitis-B 811
serum sickness 808
setilpiridiniumklorida 257
setrimida 257
Seven Seas Syrup 854
Sexually Transmitted Disease 193
shabu-shabu 382
shigellosis 300
shingles 122
sianokobalamin 637, 860
Sibelium 539, 831, 843
Sibutramin 504
Siclidon 87
Sicorten 743
sifilis 196
sifilis kardiovaskuler 197
Sifrol 444
siklamat 767
siklizin 292, 394, 830
siklofosfamid 228, 347
siklopiroks 110
sikloserin 163
siklosporin 239, 799
siklus asam sitrat 448
siklus aseksual 174
siklus eritrosit 174
siklus hati 174
siklus kemoterapi 223
siklus seksual 174
sildenafil 603, 691, 706
Silomat 492
Silomat comp 658
Silvadene 149, 260
silversulfadiazin 149, 260
Simarc-2 621
simetidin 281
simfibrat 581
simpatolitika 505
simpatomimetika 488
Simponi 331
simpul AV 596
simpul sinus 596
Simulect 797
simvastatin 583
sinannaga 122, 426
sinarizin 539, 830
sindrom abstinensi 367
sindrom Guillain-Barré, 320
sindrom levodopa 443
sindrom nefrotik 525
sindrom shock dengue 128
sindrom Stevens-Johnson 186
sindroma Borderline 453
sindroma Reiter 327
sindroma restoran Cina 891
Sinemet 442
Sinequan 474
sinergisme 48

- Singulair 339, 662
Sintrom 621
Sinutab 493
Sionon 765
siprofloksasin 151
siproheptadin 465, 687, 832
siproteron 695, 724, 726
sirolimus 797
sistein 890
sistem ketahanan tubuh 780
sistem limfa 780
sistem pembuluh darah 780
sistem reticulo-endothelial 790
sistin 890
sistolis 542
sitagliptin 762
sitokin 236, 464, 785
sitokin anti-radang 785
sitokin pro-radang 785
sitostanol 584
sitostatica 218, 223, 290
sitosterol 584
sitruilin 890
skistosomiasis 206
skizontisid 178, 187
skizontisid darah 178
skizontisid hati 178
skopolamin 291, 515, 516
skorbut 861
SLE 248, 329
Sloan's liniment, 324
Slow virus 213
Slow Wave Sleep 387
slow-acetylators 160
Slow-K 873
slow-virus 439
soda kue 279
Sofosbuvir 135
Sofradex 85, 92, 742
Softenon 39, 170, 239, 393, 801
Sol. Charcot 393
Soldactone 529
solid tumors 228
Solmux 670
Solu-Cortef 740
Solu-Medrol 741
solutio formaldehydi 259
Soman 509
Somatofalk 684
somatorelin 679
somatostatin 684, 746
somatotropin 445, 676, 681
Sorafenib 241
Sorangium cellulosum 232
Sorbidin 605
sorbitol 311, 531, 766
Sorbo 531
Sotacor 606
sotalol 606
Sovaldi 135
soya 888
Spanish flu 125
sparfloksasin 152
Spasmolit 516
special K 384, 408
Speed 372
spektinomisin 94
spermatogenesis 688, 708
spermicida 719
spina bifida 636
Spiradan 90
Spiramisin 90
spiritus 258
Spiriva 516, 660
spironolakton 528
split-virus vaccin 811
Sponderil 341
spondylitis ankylopoetica 328
spondylosis 327, 328
spongiform encefalopathy 441
Sporanox 108
sporozoit 174, 185
Sprycel 241
spura, elemen 869
SSRIs 470, 472
St John's wort 479
staar hijau 509
stafilokok polivalen vaksin 813
Stalevo 442, 17
stanazol 695
Starlix 760
statin 578, 581
status asthmaticus 645, 647
status epilepticus 419
Stavudine 132
STD 193
steal effect 534
steatorea 632
Steclin 87
Steiner 247

- Stelara 333
Stelazin 461
stemcell 222, 594, 780
stemcell therapy 219
Stemetil 292
stenose 532
Stepping-stone-theory 364
Sterculia, gom 312
steric hindrance
sterilisasi 719
sterilisasi pria 720
Sterillium 257
Sterilon 254
steroida anabol 690
sterol nabati 584
Stesolid 428
Stevens-Johnson sindrom 146
steviosida 765
stigmastanol 584
Stilamin 684
stilbestrol 713
Stilnoct 391, 402
Stimovul 712
Stivarga 233
Stocrin 119
Stomadex 278, 279
Stomagel 278
Stop-Cold 830
STOPP- dan START 57
Strept. kanamyceticus 163
Strattera 495
street K 408
Strepsil 258
streptase 626
streptokinase 626
streptokok polivalen vaksin 813
streptomisin 84, 162
Streptomyces griseus 162
Streptomyces mediterranei, 161
Streptomyces peuticus 234
Streptomyces verticillus 234
Streptomyces orchidaceous 163
stress 731, 575, 838
stress oksidatif 750
Striverdi 653
strofantus 601
stroke 613, 626
stroke prevensi 617
stroke, gejala 543
Stromba 695
Stromectol 210
Strongyloidiasis 205
Stronsium 872
strontium ranelat 704
struma multi-nodular 775
Strumazol 776
Stugeron 539, 830
stuip 421
sublimat 260
substantia nigra 432
substrat, persaingan 143
subunit vaccin 811
succus deglycyrrhizinatus 283
succus liquiritiae 283, 671
Sudafed 493
sudden heart death 526
sufentanil 358
sukralfat 278
suksinimida 422
Sulbaktam 71
Sulcolon 148, 344
sulfadiazin 147
sulfadimetildiazin 147
sulfadimidin 147
sulfadoksin 148
sulfamerazin 147
sulfametazin 147
sulfametildiazin 147
sulfametiliodiazol 146
sulfametizol 146
sulfametoksazol 146, 186
sulfametoxine 148
sulfamezatin 147
sulfapirimidin 147
sulfasalazin 144, 148, 344, 801
sulfasetamid 148
sulfasomidin 148
sulfonamida 142
sulfonamida lokal 146
sulfonamida usus 146
sulfonilurea 754
sulfur precipitatum 261
Sulperazon 76
sulpirida 456, 462
sultamisilin 76
sumatriptan 839
sunitinib 225
Superol 254
superoxide-dismutase enzim 873
Superstatin 584

- Superton 635, 860, 876
 Suprefact 242, 684
 supresi sumsum tulang 333
 Suprimal 292, 830
 Supristol 143
 Sustanon 694
 susu 888
 susut tulang 345
 Sweet Wormwood 186
 Symbicort 663, 741
 Symmetrel 132, 446, 812
 Symoron 358
 Synacthen 682
 Synalar 742
 Synapause 712
 Synarel 685
 synbiotika 792
 Synovir 170, 239, 801
 Syntaris 663, 742
 Syntocinon 683
 syok anafilaktik 808, 828
 syok jantung 600
 Systemic Lupus Erythematosus 329
 Systral 829
 Szent-Gyorgyi 844
- T**
- T3 769
 T4 769
 tachycardia 592, 598
 tachyfyllaxis 491
 Tacrin 448, 453, 513
 tadalafil 693
 Taenia saginata 204
 Taenia solium 204
 taeniasis 204
 Tafluprost 513
 Tagamet 281
 tahu 888
 takifilaksis 41
 takrolimus 799
 taksan 231
 talidomid 39, 121, 170, 226, 239, 800
 Taloxa 429
 Talsit 279
 Talsutin 106
 Tambocor 609
 Tamiflu 135, 812
 Tamofen 713
 tamoksifen 713
 tamsulosin 550
 Tanacetum
 Tanderil 341
 tangkisan aspesifik 787
 tangkisan spesifik 788
 tanin 303
 tannalbin 303
 tannalbumin 303
 Tantum 342
 Tapros 243, 684
 Tarceva 241
 Tardanafil 693
 targeted drugs 226
 targeted therapy 53, 226
 target site 7
 Targocid 73
 Tarivid 152
 taro 889
 Tauredon 346
 taurin 893
 Tavegyl 829
 Tavonin 536
 Taxol 232
 Taxotere 232
 Taxus baccata 231
 Taxus brevifolia 231
 tazaroten 856
 tazobaktam 76
 Tazocin 76
 TB lambung 155
 TB meningitis 157
 TB miliar 155
 TB multi-drug resisten 156
 TB otak 163
 TB terbuka 154
 TB tulang 159
 T-cells 782
 Tebokan 439, 536
 Tegretol 425
 teh hijau 381, 863
 teh hitam 380
 teikoplanin 73
 tekanan darah 541
 Tekturna 566
 Telbivudin 124
 Telfast 832
 telmisartan 566
 Telomer 213
 telomerase 213
 telur 887

- Temasud 147
temazepam 400
tembaga 873
tembakau 379
Temesta 400
Temgesic 360
tempe 98, 888
Tempra, 325
temsirolimus 225, 797
temu lawak 285
Tenace 565
Tenazide 565
tenecteplase 626
Tenofovir 131
tenoposida 231
Tenoret 555
Tenoretic 528, 555
Tenormin 555
Tenoxicam 342
tensi 541
tension headache 835
teofilin 659
teofilin-etilendiamin 659
Teoptic 511
teori disiden 118
Tepaxin 80
Tequin 152
ter 379
terapi cahaya 467
terapi diet 220
terapi hormon 218
terapi intermitten 224
terapi interval 350
terapi kombinasi 158
terapi komplementer & alternative 220
terapi ortomolekular 221
terapi sel batang 219
terapi substitusi 358, 368
terapi sulih hormon 702
teratogen 39, 393
terazosin 550
Terbinafin 109
terbutalin 658
terfenadin 108, 832
Terfluzin 461
teriparatide 705
terlipresin 684
Terryamycin 87
tes ELISA 176
tes KOH 100
tes lepromin 167
testosteron 688, 694, 720
testosteron enantat 694
testosteron undekanoat 694
Testoviron 694
tetanus immune globulin 816
tetracosactide 682
Tetract-HIB 816
tetrahidroakridin 513
tetrahidrokanabinol 288, 382, 360
tetrahydroaminoacridine 448
tetrahydrofolic acid 228
tetraiodtironin 772
tetrakain 414
tetramisol 238, 796
tetrasiklin 85, 303
Tetraxim 816
Teveten 566
TFT-Ophtiole 134
THA 448
Thalamonal 357, 409, 461
thaumatin 768
THC 382
thearubigin 381
T-helper cells 646, 781
Theobron 659
Theradol, 326
theranostics 228
THFA 228
thiazinamium 21, 31
thioctic acid 448, 763
thioksanten 455
thionamida 8, 773
thiopentone 408
thioridazin 460
thiotic acid 763
Thrombophob 619, 620
Thymex-L 248, 778, 797
thymus 778
thymus dependent cells 778, 782
Thyrax 772
Thyreoid Stimulating Hormone 769
thyreoiditis 774
thyreotoxicosis 774
Thyreotrophin Releasing Hormone 684, 769
thyrotropin 679
Thyrozol 776
TIA 323, 590, 613
tiagabin 431
tiamazol 773, 776

- tiamfenikol 93
tiamin 856
tiazolidindion 755, 762
tibolon 716
tic 461
ticagrelor 625
Ticlid 624
ticlopidin 624
tidur non-REM 387
tidur paradoksal 387
tidur, fisiologi 387
tidur, pusat 387
tidur-REM 387
Tienam 81
tiètilperazin 292
tifus perut 301
tifus vaksin 813
Tilade 657, 826, 834
Tildiem 561, 607
Tilflam 342
Timentin 76
timnodonic acid 899
timol 256
timolol 511
Timoptol 511
timosin 778
Timpilo 512
timus 248, 778
Tinea pedis 102
Tinidazol 199
tinnitus 183
Tinset 661, 831
TIO 509
tioguanin 230, 798
tiopental 408
tiotropium 516, 660
TIPA vaksin 814
tiroid 769
tiroiditis 775
tiroistatika 773
tiroksin 772
tirosin 894
tirosin kinase 238
Tirosin kinase inhibitors 212
tirotropin 676
TKIs 238
T-memory cells 783
TNF 787
TNF-alfa 238
TNF-alfa-blockers 333
TNF-blocker 787
tobramisin 84
tocilizumab 333
Tofranil 473
tokainida 609
toksikologi 5
toksoid 804, 815
tolbutamida 760
toleransi 40, 364
Tolnaftat 110
tolterodin 517
Tolvon 474
Tolypocladium inflatum 238
Tonocard 609
tonometri 509
Topamax 430
tophi 329
Topicide 255
Topicorte 742
Topifram 85, 92
Topilar-N 743
topiramamat 430
Toplexil 670, 671, 831
topoisomerase 149, 232
topoisomerase Inhibitor 235
topoisomerase-1 235
topoisomerase-2 231
topotekan 232, 235
Topsyne 742
Toradol 335
Torecan 292
Torisel 798
tosilkloramid 254
Toviaz 517
Toxoplasma gondii 148, 186, 187
tPA 614, 626
Trabectedin 235
Trajenta 756
tramadol 326, 358
Tramal 326, 358
Trandate 557
trandolapril 565
tranquillizer 387
trans fat 895
transferrin 633
Transient Ischaemic Attack 323, 590, 613
transplantasi 736
Transtec 360
Trasentin 556
Trasicor 556

- Trasitensin 528
trastuzumab 225, 240
Travatan 514
traveller's diarrhoea 150, 296
Travogen 107
travoprost 514
trazodon 480
Trazolan 480
Trecator 163
trematoda 201
Trental 536
treonin 893
Treponema pallidum 196
tretinoin 740, 855
TRH 684, 769
Triacef 147
Triaminic 493, 658, 669
triamsinolon 741
triamteren 529
Tiatec 565
triazolam 399
Trichinosis 203
Trichiuriasis 205
Trichomonas vaginalis 194
Trichomoniasis 194
trifluoperazin 459
trifluorothymidine 134
Trifluridin 134
trigliserida 896, 900
Trigynon 723
triheksifenidil 447
triiodtironin 773
triklokarban 255
trikloretilen 406
triklorokarbanilida 255
triklosan 255
Trilafon 292, 460
Trilene 406
Trileptal 426
Triludan 832
trimetilksantin 380
trimetoprim 147, 178, 186
trimetreksat 229
Trimspa 505
trimyristin 384
trinitrin 604
trinitrofenol 256
Trinordiol 723
trip 365
Tripacel 812
Tripel 830
tripelennamin 830
triprolidin 830
triptofan 477, 893
triptorelin 242, 685
Triquilar 712, 723
Trisporal 108
Trisulfa 143
Tritace 565
trivalen vaksin 811
Trivexan 209
Trobicin 94
trofozoit 174, 182, 190
troglitazon 762
Tromantadin 133
trombo-emboli 617, 704, 707
tromboflebitis 612, 617
trombokinas, faktor III 615
tromboksan 318, 337
trombolitika 593, 613, 625
tromboplastin 615
trombopoietin 628
trombosis 612
trombosis vena dalam 612
trombosit 629
trombosit, penghambat penggumpalan 616, 621
trombus 612
trometamol 538
tropikamida 517
tropisetron 293
Trovan 149
troxerutin 863
Trusopt 514, 530
Tryptizol 474
TSH 676, 769
T-suppressorcells 238, 449, 778, 782
TTS 512
tuberculosis cavernosus 154
tuberculous meningitis 155
tuberculous peritonitis 155
tuberkel 154
tuberkulin reaksi 810
tuberculosis 154
tuberkulostatika 154
tulang rawan 330
tulang rawan hiu 247
tumor markers 216
tumor necrosis factor 167, 238, 333, 787
tumour burden 216

TUMT 506
tungau 644, 825
turahiu 226, 247
turmeric 285
TURP 506
Tween 257
Twinrix 817
Tygacil 87
Tylenol, 325
Tylose 312
tymidinkinase 133
Typherix 813
Typhim VI 813
typhoid fever 301, 813
Tyrosin Kinase Inhibitors 238
tyrosinkinase 238
Tysabri 449
Tyverb 241

U

ubikinon 246, 329, 579, 796
udema 708, 711
Ukidan 626
Ulceran 282
ulcus pepticum 272
ulipristal 716
Uloric 351
Ulsanic 278
Ultacit 279
Ultracain 416, 491
Ultracet, 326
ultrafiltrat 523
Ultralan 742
Ultrapen 76
Ultraproct 830
ultraviolet, sinar 865
Unagen, 322
Unasyn 76
Unasyn IM 76
undesilenat, asam 109
Ung. Whitfield 109
Univasc 565
Upixon 208
Uprima 444, 693
Urbason 741
Urdafalk 286
Urfadyn 141
Urfamycin 93
Urica 351
Uridurin 141

urikosurika 350
Urineg 150
Urispas 517
Urixin 151
Uro Nebacetin 146
urofollitropine 683
urokinase 626
Urotractin 151
ursodeoksikolat 284, 286
ursodiol 286
usia 43

V

vagotomi 273
vaksin 805, 808
vaksin BCG kering 810
vaksin BCG 237
vaksin BCG-human 237
vaksin campak kering 810
vaksin cervix 217
vaksin DNA 818
vaksin hepatitis 810
vaksin jerap 806
vaksin kuman 805
vaksin pentavalen 815
vaksin Prof. Maruyama 238
vaksin selubung protein 818
vaksin toksoid 815
vaksin virus 805
vaksinasi 784
vaksinasi BCG 168
vaksinasi selama kehamilan 809
Valasiklovir 133
Valcyte 133
valdecoxib 332, 336
Valdispert 402
Valdoxan 480
valerian 402
valgansiklovir 133
valin 894
Valium 428
valproat 420
valproat, asam 425
Valrubisin 234
valsartan 563
Valstar 234
Valtrex 133
Vancocin 93
Vankomisin 93
Vantasse 685

- Vardenafil 692
vareniklin 380
variasi biologi 34
varicella zoster 122
Vasacon 494
Vascase 565
vasectomy 720
vasodilatansia 532
vasodilator koroner 604
vasomax 691
vasopresin 524, 676, 683, 749
Vasotec 565
Vaxigrip 811
vCJD 441
VDRL 197
Vectibix 241
vegetarian 885
Velban 231
Velbe 231
Velcade 332
Velosef 80
Velosulin 758
Venaron 863
venlafaxine 477
Venoruton 863
Ventavis 538
Ventide 658, 663
Ventolin 658
Vepesid 231
verapamil 561, 607
Vermox 206
Vernakelant 611
Verorab 813
Very Low Density Lipoprotein 572
Vetsin 891
Vfend 108
Viagra 603, 691
Vibramycin 87
Vibrociil 492
Viccillin 76
Victoza 763
Videx 132
vigabatrin 430
vildagliptin 756, 763
Vimpat 431
Vinafluor 877
Vinblastin 231
Vinca rosea 231
Vinca, alkaloid 231
Vincasar 231
Vindesin 231
vinkristin 231
Vinorelbin 231
vioform 253
Vioxx 332
viral load 118
Viramune 131
Virazole 134
Viread 131
viremia 798
virion 112
Virus-Merz 133
virus 112
virus dengue 127
virus hepatitis 122
virus lambat 213
virustatika 127
Viscum album 247
Viskaldix 528, 556
Visken 556
Vitacimin 860
vitamin 844
vitamin A 850, 853
vitamin A, asam 855
vitamin B11 636, 859
vitamin B12 637, 860
vitamin B2 857
vitamin B3 858
vitamin B5 858
vitamin B6 478, 858
vitamin B7 859
Vitamin C 214, 850, 860
vitamin D 853, 865, 867
vitamin D3 865, 867
vitamin E 439, 850, 867
vitamin H 859
vitamin K 619, 868
vitamin larut air 851
vitamin larut lemak 852
vitamin P 863
vitamin suplesi 848
vitamin, keamanan penggunaan 851
Vitaton 876
vitiligo 890
Vivotif 813
VLDL 572
Volmax 658
Voltaren 340
volume menit 588
volume pukulan 588

volume pukulan jantung 543
 Vometa 280
 Vomitol 292
 vorikonazol 108
 Vorina 860
 Vortioxetine 481
 Vumon 232

W

waist-hip ratio 499
 Waksman 162, 233
 waktu minum obat 47
 waktu pengosongan lambung 8
 warfarin 105, 621
 Warren dan Marshall 273
 wasir 275
 Wellbutrin 480
 Wellvone 187
 whiplash 328
 Whitfield, Ung. 102
 whole grain 882
 Widecillin 77
 Willebrand, penyakit von 630
 Wintergreen oil, 324
 withdrawal bleeding 699, 708
 withdrawal syndrome 356, 367
 Wobemugos 248
 Wobenzym 799
 World Anti-Doping Agency 693

X

Xalacom 513
 Xalatan 513
 Xaluprin 799
 xanthinoxidase 351
 Xarelto 618, 621
 Xatral 550
 Xeloda 230
 Xenical 504
 Xeplion 463
 Xeristar 476
 Xgeva 705
 Xolair 333, 664
 XTC 372, 381, 494
 Xylit 768
 xylocaine 414
 Xylocard 609

Y

Yakult 791
 Yasmin 716, 723
 yeast 98
 Yellox 336
 Yersin 813
 Yew 231
 yoghurt 888
 yohimbin 506, 691
 Yomesan 210
 Yondelis 235
 Young, rumus 45
 Yuzpe 725

Z

Zadaxin 778
 Zaditen 661, 832
 zafirlukast 339, 662
 Zalcitabin 132
 Zaldiar, 326
 Zaltrap 233
 Zanamivir 135
 Zanidip 561
 Zantac 282
 ZAP 614
 Zarontin 429
 zat alkilasi 227
 zat halosinogen 381
 Zavedos 234
 zea xanthin 855
 Zeldox 454
 Zelitrex 133
 Zellmedin 248, 778, 797
 Zenapax 797
 Zentel 206
 Zephirol 257
 Zerit 132
 Zestoretic 565
 Zestril 565
 Zetia 584
 Zidovudin 131, 135
 Zinacef 80
 zinc-insulin 758
 Zinnat 80
 Ziprasidon 454
 Zithromax 90
 ZMapp 16, 129
 ZOC 8
 Zocor 583
 Zofran 7, 293
 Zoladex 242, 684

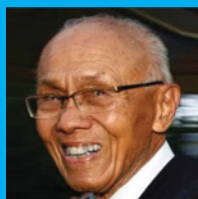
| | |
|------------------------------------|-------------|
| Zoleptil 454 | Zotepin 454 |
| Zollinger-Ellison Sindrom 272, 281 | Zovirax 133 |
| zolmitriptan 842 | Zyban 480 |
| Zoloft 475 | zygote 175 |
| zolpidem 402 | Zyloric 351 |
| Zomig 842 | Zyprexa 462 |
| Zonegran 430 | Zyrtec 831 |
| zonisamida 18, 430 | Zyvox 94 |
| zoonosa 115 | |
| zopiclon 401 | |

Enam tahun sudah berlalu sejak edisi ke-6 buku ini. Telah banyak perkembangan baru di bidang farmakoterapi, khususnya farmakogenetika, targeted therapy dan stemcell untuk terapi regeneratif.

Dalam Edisi ke-7 ini, akan diuraikan obat-obat mutakhir yang dibuat melalui bioteknik rekombinan seperti biologicals, termasuk sitokin-sitokin, zat-zat pemblokir Tumor Necrosis Factor, interferon, penghambat interleukin, perintang tirosin kinase dan monoklonal antibodies (MOABs). Biological Response Modifier atau imunomodulator semakin banyak disintesa (*Humira, Remicade*) yang memegang peranan penting pada penanganan penyakit berdasarkan reaksi (auto-) imun. Misalnya penyakit rema, diabetes tipe-1, MS (multiple sclerosis), jenis-jenis neoplasma (kanker) dan SLE (*Systemic Lupus Erythematoses*).

Selanjutnya akan dipaparkan obat-obat kanker baru yang berkembang dalam delapan tahun terakhir, antara lain temsirolimus dan sunitinib untuk kanker ginjal terminal, dan lapatinib untuk kanker payudara lanjut. Sitostatika baru dengan mekanisme kerja yang berlainan adalah tirosin kinase inhibitor, topoisomerase inhibitor (*irinotecan, etoposida*) dan zat-zat antimetabolit (*gemcitabin*).

Untuk topik geriatri akan diuraikan bahaya efek samping obat-obat tertentu bagi para lansia sehubungan dengan perubahan metabolisme, homeostasis, degenerasi organ-organ dan comorbiditas.



Drs. H.T. Tan memulai pendidikan pada fakultas Kedokteran Universitas Indonesia di tahun 1946. Setelah lulus ujian propadeuse di tahun 1947 dan ujian sebagai asisten apoteker di tahun 1949, melanjutkan studinya di Fakultas Ilmu Pasti dan Alam (FIPIA), Institut Teknologi Bandung jurusan farmasi. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan di Universitas Amsterdam tahun 1952, dan meraih diploma apoteker tahun 1956.

Riwayat pekerjaan penulis: dimulai dengan bekerja di pabrik N.V Organon Nederland. Awal tahun 1957 mulai bekerja di laboratorium N.V Gorkum-Bavosta di Jakarta, yang tahun 1959

dinasionalisasikan menjadi P.N. Nakula Farma. Kemudian ditugaskan sebagai Pemimpin Bagian Produksi merangkap pemimpin dan penanggung jawab Apotek Nakula Farma. Pada akhir tahun 1963 mulai bekerja di pabrik penisilin dari perusahaan Koninklijke Nederlandse Gist Fabriek di Delft, Nederland, untuk kemudian diangkat sebagai Kepala Bagian Produksi antibiotika. Sejak tahun 1967 sampai awal tahun 1992, memimpin sebuah apotek di Schiedam. Bersama-sama dengan Drs Kirana Rahardja telah menulis buku "Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya" yang kini sudah mencapai Edisi ketujuh, dan buku Obat-Obat Sederhana untuk Gangguan Sehari-hari (self-care). Drs Tan tutup usia di Nederland pada usia 86 tahun.



Drs Kirana Rahardja. Setelah menamatkan HBS-B di Bandung pada tahun 1950, melanjutkan pendidikan pada Fakultas Ilmu Pasti dan Alam (FIPIA), Institut Teknologi Bandung jurusan Farmasi dan meraih gelar apoteker

pada tahun 1957.

Penulis memulai kariernya dengan bekerja sebagai Asisten Ahli Kimia Analitik di FIPIA, Bandung, tahun 1952 - 1957. Semenjak menyelesaikan pendidikan apoteker tahun 1957 sampai akhir tahun 1986, Drs Kirana Rahardja bekerja dan memangku berbagai jabatan di PT Kimia Farma. Setelah 30 tahun masa bakti yang diakhiri dengan jabatan Direktur Produksi, penulis

memasuki masa pensiun pada akhir tahun 1986. Penulis aktif di organisasi bidang farmasi sebagai Anggota Pengurus Besar/ Badan Pimpinan Pusat Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (ISFI) tahun 1960 - 1983, dan Sekretaris Jenderal Kongres Internasional FAPA 1976 di Jakarta.

Kegiatan-kegiatan lain, penulis termasuk anggota redaksi "Suara Farmasi", Pemimpin Umum Buletin ISFI, Pemimpin Redaksi "Proceedings FAPA 1976", anggota Panitia Farmakope Indonesia, anggota Panitia Ekstra Farmakope Indonesia, anggota Panitia Penyusun Daftar Obat Keras RI, anggota Dewan Redaksi Buletin Dit. Jen POM dari Proyek Peningkatan Keamanan Obat Pusat, publikasi artikel-artikel ilmiah di majalah profesi.

Penerbit PT Elex Media Komputindo
Kompas Gramedia Building
Jl Palmerah Barat 29-37, Jakarta 10270
Telp. (021) 53650110 - 53650111
Ext. 3224
Web Page: <http://www.elexmedia.co.id>

gramediana

MEDICAL
Clinical Medicine
ISBN 978-602-02-6480-6



170150945