

FARMAKOLOGI DAN TERAPI

edisi 4
(CETAK ULANG, 2001)



BAGIAN FARMAKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS INDONESIA
1995

FARMAKOLOGI DAN TERAPI

EDISI 4

Editor Utama : Sulistia G. Ganiswarna

Editor : Rianto Setiabudy
Frans D. Suyatna
Purwastyastuti
Nafrialdi

Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran - Universitas Indonesia
Jakarta
1995

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin editor dan penerbit

Edisi pertama	: 1972
Edisi kedua	: 1980
Edisi ketiga	: 1987
Edisi keempat	: 1995
Edisi keempat (cetak ulang dengan perbaikan)	: 1995
	Cetak ulang : 1997
	Cetak ulang : 1998
	Cetak ulang : 1999
	Cetak ulang : 2000
	Cetak ulang : 2001

Desain sampul oleh Rianto Setiabudy

Pencetakan oleh : Gaya Baru, Jakarta

ISBN : 979-496-112-4

Kata Sambutan

Terbitnya buku "Farmakologi dan Terapi" saya sambut dengan rasa gembira dan bangga. Hal ini sekali lagi membuktikan kegiatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam bidang ilmiah dan pendidikan.

Oleh para dokter baik yang berpraktek maupun yang bekerja dalam lembaga-lembaga penelitian sudah lama dirasakan keperluan akan adanya suatu buku yang dapat dijadikan sumber pengetahuan mengenai khasiat obat-obat serta penggunaannya dalam ilmu kedokteran.

Kemajuan dalam ilmu kedokteran yang pesat, khususnya dalam bidang farmakologi dan banyaknya macam obat yang kini membanjiri Indonesia menyebabkan bahwa para dokter merasa ketinggalan dalam ilmunya. Untuk dapat melaksanakan pekerjaan dokter secara efektif dengan dilandasi pengetahuan yang up-to-date khususnya mengenai pemakaian obat-obat, maka dirasakan sangat perlu adanya suatu buku yang sederhana tetapi cukup lengkap mengenai hal ihwal obat dan pengobatan, sehingga dapat menjadi pegangan dalam praktek dan juga merupakan sumber penyegar bagi para dokter. Saya yakin buku "Farmakologi dan Terapi" yang disusun oleh Staf Bagian Farmakologi FKUI akan memenuhi keperluan tersebut.

Juga bagi para mahasiswa kedokteran buku ini akan merupakan bantuan yang tidak kecil dalam menguasai bahan-bahan yang mereka pelajari.

Akhirnya saya sampaikan selamat kepada Staf Bagian Farmakologi FKUI atas hasil yang telah dicapai.

Mudah-mudahan buku "Farmakologi dan Terapi" benar-benar akan bermanfaat dalam usaha kita bersama untuk mempertinggi derajat ilmu kedokteran di Indonesia.

Jakarta, 1 Februari 1971

Profesor Dr. Mahar Mardjono
Dekan FKUI

Kata Pengantar Edisi 4

Dengan mengucapkan syukur kehadiran Allah Yang Maha Esa kami sampaikan kepada para pembaca buku edisi ke-4 ini.

Ilmu Farmakologi terus berkembang pesat sehingga tidaklah mungkin mencetak ulang buku ini tanpa melakukan revisi. Kami telah berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyajikan buku ajar farmakologi yang lebih laik baca dan seirama dengan perkembangan ilmu kedokteran. Sedikit banyaknya revisi dilakukan sesuai dengan kebutuhan saat ini.

Daftar pustaka utama yang kami gunakan dalam merevisi buku ini ialah :

1. Goodman & Gillman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Mac Millan Publishing Company, 1990.
2. Drug Evaluations Annual 1991, 1992, 1993. American Medical Association.
3. Basic & Clinical Pharmacology. Bertram G. Katzung. 5th Edition, 1993.

Buku ini diharapkan akan dapat digunakan sebagai buku pegangan oleh mahasiswa kedokteran, farmasi dan kedokteran gigi serta sebagai penyegar ilmu bagi para dokter, farmasi dan profesi lain yang terkait dengan ilmu farmakologi.

Tim editor menyadari bahwa edisi ini masih jauh dari sempurna sehingga kami dengan senang hati akan menerima segala bentuk kritik membangun demi meningkatkan mutu buku ini.

Terima kasih kami sampaikan kepada semua orang yang telah berpartisipasi dengan penuh kerelaan dalam penerbitan edisi ini, khususnya kepada dr. Hedi R. Dewoto, dr. Dian Tirza, MSc, Dra. Loecke Kurnadi, Dra. Yanti Mariana, Dra. Azalia, Zunilda SB, MS, dan Ibu Lana Sugengriadi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu memberikan petunjuk dan bimbingan-NYA pada kita semua.

Jakarta, Januari 1995

Tim Editor

Kata Pengantar Edisi Pertama

Kata pendahuluan adalah bagian buku yang paling sedikit dibaca orang. Meskipun demikian, kami (editor dan para pengarang buku ini) hendak menggunakan kesempatan ini untuk mengemukakan alasan karangan ini dan faktor yang mendorong kami untuk menulis buku ini.

Tujuan kami ialah supaya pengetahuan dasar tentang farmakologi dalam buku ini dapat bermanfaat bagi mahasiswa, dokter dan lain orang yang menggunakan pengetahuan tentang obat dalam pekerjaannya sehari-hari. Bagi mahasiswa buku ini dimaksudkan sebagai pelengkap kuliah. Bagi dokter, terutama yang baru terjun dalam praktek, diharapkan buku ini dapat memberi pegangan di bidang terapi. Kepentingan farmakologi bagi dokter tidak dapat disangsikan. Obat digunakan di semua bidang kedokteran, baik praktek umum maupun di berbagai bidang spesialisasi. Obat digunakan dalam diagnostik, profilaksis, terapi maupun untuk pengaturan kehamilan. Pengetahuan dasar farmakologi inilah yang hendak kami berikan dalam buku ini.

Farmakologi sedang berkembang pesat. Memadai perkembangan ini terasa amat sukar dengan kekurangan majalah serta literatur ilmiah lainnya. Di luar negeri, pada waktu suatu textbook diterbitkan buku itu mungkin sudah terkebelakang 5 tahun atau lebih. Meskipun demikian, kami berharap bahwa buku farmakologi ini tidak terlampaui kurang mutunya.

Kami telah mendapat dorongan juga dari rekan yang berkecimpung di bidang farmakologi baik di Jakarta maupun yang berada di lain tempat, yang berpendapat bahwa suatu buku farmakologi dalam bahasa Indonesia memang diperlukan. Pada mereka semua selain ucapan terimakasih, kami sadar bahwa masih banyak kekurangan terdapat dalam buku ini. Moga-moga kekurangan ini dapat kami perbaiki dalam edisi selanjutnya. Untuk ini kami menanti kritik dari semua pihak yang menaruh perhatian.

Terimakasih kami sampaikan kepada dr. Lie Kioeng Foei dan dr. Soemarsono dari Bagian Penyakit Dalam RSCM, yang telah meluangkan waktu untuk meneliti naskah mengenai kardiovaskular. Terimakasih pula kami ucapkan kepada Nn. Lana Virginia, Sekretaris Bagian Farmakologi FKUI untuk pekerjaan mengetik naskah; dr. Jusuf Zubaidi dan dr. Tony Handoko untuk persiapan pembuatan klise; dra. Arini Setiawati, Nn. Janti Mariana B.Sc. dan Nn. Azalia Arief B.Sc. untuk bantuan koreksi cetak percobaan, serta kepada para rekan lainnya di Bagian Farmakologi FKUI yang telah menyumbangkan pikiran, tenaga dan waktu pada pengarang buku ini. Akhirnya tidak lupa kami ucapkan terimakasih kepada perusahaan-perusahaan Farmasi untuk bantuan yang memungkinkan penerbitan buku ini.

F.K.U.I.
Februari 1972.

A.n. Pengarang
Ilan Tanu

Daftar Penulis

dr. Amir Syarif, SKM
Lektor Kepala Madya

Dra. Arini Setiawati, PhD
Lektor

dr. H. Armen Muchtar
Lektor Kepala

Dra. Azalia Arif
Asisten Ahli Madya

dr. Bahroelim Bahry*
Lektor Kepala

dr. H. Bambang Suharto
Mantan Staf Ahli Kalbe Farma

dr. Dian Tirza, MSc
Asisten Ahli Madya

dr. Franciscus D. Suyatna, PhD
Lektor Madya

dr. Hedi Rosmiati Dewoto
Lektor

dr. Hendra Utama
Lektor Muda

Prof.dr. Iwan Darmansjah
Guru Besar

Dra. Loecke Surjadjaja Kunardi
Lektor Muda

Dra. Metta Sinta Sari Wiria
Lektor

dr. Nafrialdi, PhD.
Asisten Ahli Madya

dr. Petrus Freddy Wilmana
Lektor

dr. Zunilda Sadikin Bustami, MS
Lektor Muda

dr. Purwastyastuti Ascobat, MSc
Lektor Madya

Dr.dr. Rianto Setiabudy
Lektor Kepala Madya

Prof.dr. H. Sardjono Oerip Santoso
Guru Besar Madya

dr. Suharti Kartanegara Suherman
Lektor Kepala

dr. Sukarno Sukarban
Lektor

dr. R. Sunaryo
Lektor Kepala Madya

dr. Hj. Srimarti Wardhini BP
Lektor

dr. Sulistia Gunawan Ganiswarna
Lektor

dr. Tony Handoko SK
Lektor

Prof.dr. H. Udin Sjamsudin***
Guru Besar Madya

dr. Vincent HS Ganiswarna**
Peneliti Madya

Dra. Yanti Mariana
Lektor Muda

dr. Yati Harwati Istiantoro
Lektor Kepala

dr. H. Jusuf Zubaidi
Lektor Muda

* : Laboratorium FK Universitas Andalas

** : Peneliti Badan Litbangkes Dep.Kes. RI

*** : Almarhum

Tidak ada tanda : Bagian Farmakologi dan Terapeutik FKUI

Ejaan dan Istilah

Dengan kesadaran akan pentingnya bahasa yang baik dalam sebuah karya tulis, lebih-lebih sebuah buku ajar, editor telah berusaha sedapat mungkin untuk menyajikan buku ini dalam Bahasa Indonesia yang baik dan benar. Istilah-istilah asing, sejauh mungkin diganti dengan padanannya dalam bahasa Indonesia, walaupun dalam bentuk singkatan adakalanya tetap dipertahankan singkatan asingnya yang lazim dikenal.

Istilah asing yang belum dipadankan dicetak miring, demikian juga nama tanaman dan hewan yang tidak dieja Indonesia. Selebihnya, penulisan naskah dalam buku ini sesuai dengan pedoman yang ada dan berpegang pada prinsip singkat dan padat arti.

Untuk memudahkan pembaca di bawah ini dicantumkan beberapa istilah dengan padanannya dalam bahasa asing dan daftar singkatan yang digunakan dalam buku ini.

Rujukan yang digunakan dalam edisi ini ialah (1) Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia yang Disempurnakan (Edisi kedua berdasarkan Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, nomor 0543 a/u/1987, 9 September 1987); (2) Pedoman Pembentukan Istilah, Pusat Pembinaan dan Pengembangan Bahasa, 1980 (Edisi kedua berdasarkan Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia nomor 03891/u/1988, tanggal 11 Agustus 1988; dan (3) Kamus besar Bahasa Indonesia, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Balai Pustaka, edisi II, 1991.

I. Daftar Padanan Istilah Inggris Indonesia

Indonesia

abortus yang mengancam
Ag dependen timus
Ag independen timus
antineurosis/antiansietas
asam pangamat
bangkitan
bangkitan epilepsi
barbiturat kerja lama
berulang, kambuh
busa fibrin insani
daya cadangan napas
deselerasi lambat
diuretik kuat
efek lintas awal
efek tersamar/terselubung
epilepsi umum
faktor penglepas hormon
fluorosis gigi
gambaran sitologi-berupa daun pakis akibat pengaruh estrogen
gawat janin
hipersensitivitas lambat
hormon penglepas
ion tetap
kadar mantap
kematian intrauterin
kepatuhan penderita

Inggris

threatened abortion
thymus dependent antigens
thymus independent antigens
minor tranquilizer
pangamic acid
seizure
epileptic seizure
long acting barbiturates
recurrent
human fibrin foam
respiratory reserve
late deceleration
high ceiling diuretics
first pass effect
masking effect
generalized epilepsy
releasing factors hormones
mottled enamel
ferning

fetal distress
delayed hipersensitivity
releasing hormone
fixed ion
steady state concentration
missed abortion
compliance

koagulasi intravaskular diseminata	<i>disseminated intravascular coagulation</i>
kumparan ganda DNA	<i>double helix DNA</i>
laktogen uri insani	<i>human placental lactogen</i>
lensa kontak keras	<i>hard lense</i>
makrofag teraktivasi	<i>activated macrophages</i>
minyak jarak (<i>oleum ricini</i>)	<i>castrol oil</i>
nilai laju endap eritrosit (LED)	<i>blood sedimentation rate</i>
neuroleptik/antipsikosis	<i>major tranquilizer</i>
nyeri tidak tajam	<i>dull pain</i>
obat mirip aspirin	<i>aspirin like drugs</i>
penyakit paru obstruktif menahun	<i>chronic obstructif pulmonary disease</i>
penyedot	<i>suction</i>
peptide penghubung	<i>convecting peptide</i>
petanda	<i>marker</i>
periode dimana insulin tak dibutuhkan	<i>honey moon phase</i>
perdarahan putus obat	<i>withdrawal bleeding</i>
perdarahan sedikit-sedikit	<i>spotting</i>
pil pascasangama	<i>morning after pil</i>
plasmid penular	<i>infectious plasmids</i>
puntiran DNA	<i>overwinding</i>
respons bertingkat	<i>graded response</i>
refleks ejeksi susu	<i>milk let down/milk ejection</i>
resistensi didapat	<i>acquired resistance</i>
resistensi yang dipindahkan	<i>transferred resistance</i>
semangat	<i>mood</i>
semprotan	<i>nebulization</i>
takar lajak	<i>overdosis</i>
tenggang waktu	<i>time lag</i>
tegangan prahaid	<i>premenstrual tension</i>
tekanan diastolik akhir	<i>end-diastolic pressure</i>
terapi pengganti	<i>replacement therapy</i>
tubuli hulu	<i>early distal tubules</i>
uji oksitosin	<i>oxytocin Challenge test</i>
umpan balik, loloh balik	<i>feed back</i>
wajah bulan	<i>moon face</i>
zat penurun tegangan permukaan	<i>surface active agent</i>

II. Singkatan

1.25 - DHCC	1.25 dihidroksi kolekalsiferol.	APTT	<i>activated partial thromboplastin time.</i>
5-HT	serotonin	CBG	<i>corticosteroid binding globulin</i>
6-MNA	<i>6-Methoxy-2-naphtylacetic acid</i>	CD₃	<i>cell differentiation complex 3.</i>
ACTH	adenokortikotropin	CF	<i>chemotactic factor</i>
AD	aldehid dehidrogenase	CCB	<i>calcium channel blocker</i>
ADH	<i>antidiuretic hormone</i>	CGH	<i>chorionic gonadotropin hormone</i>
ADO	antidiabetik oral	CRH	<i>corticotropin releasing hormone</i>
Ag	antigen	COPD	<i>chronic obstructif pulmonary disease</i>
AINS	anti-inflamasi nonsteroid	CPZ	<i>klorpromazin</i>
AKG	angka kecukupan gizi rata - rata yang dianjurkan	CSS	<i>cairan serebrospinal</i>
alfa MSH	<i>alfa melanocyte stimulating hormone</i>	CTZ	<i>chemoreceptor trigger zone</i>
		DSM-III-R	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders revised.</i>

Ejaan dan Istilah

Dengan kesadaran akan pentingnya bahasa yang baik dalam sebuah karya tulis, lebih-lebih sebuah buku ajar, editor telah berusaha sedapat mungkin untuk menyajikan buku ini dalam Bahasa Indonesia yang baik dan benar. Istilah-istilah asing, sejauh mungkin diganti dengan padanannya dalam bahasa Indonesia, walaupun dalam bentuk singkatan adakalanya tetap dipertahankan singkatan asingnya yang lazim dikenal.

Istilah asing yang belum dipadankan dicetak miring, demikian juga nama tanaman dan hewan yang tidak dieja Indonesia. Selebihnya, penulisan naskah dalam buku ini sesuai dengan pedoman yang ada dan berpegang pada prinsip singkat dan padat arti.

Untuk memudahkan pembaca di bawah ini dicantumkan beberapa istilah dengan padanannya dalam bahasa asing dan daftar singkatan yang digunakan dalam buku ini.

Rujukan yang digunakan dalam edisi ini ialah (1) Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia yang Disempurnakan (Edisi kedua berdasarkan Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, nomor 0543 a/u/1987, 9 September 1987); (2) Pedoman Pembentukan Istilah, Pusat Pembinaan dan Pengembangan Bahasa, 1980 (Edisi kedua berdasarkan Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia nomor 03891/u/1988, tanggal 11 Agustus 1988; dan (3) Kamus besar Bahasa Indonesia, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Balai Pustaka, edisi II, 1991.

I. Daftar Padanan Istilah Inggris Indonesia

Indonesia

abortus yang mengancam
 Ag dependen timus
 Ag independen timus
 antineurosis/antiansietas
 asam pangamat
 bangkitan
 bangkitan epilepsi
 barbiturat kerja lama
 berulang, kambuh
 busa fibrin insani
 daya cadangan napas
 deselerasi lambat
 diuretik kuat
 efek lintas awal
 efek tersamar/terselubung
 epilepsi umum
 faktor penglepas hormon
 fluorosis gigi
 gambaran sitologi-berupa daun pakis akibat pengaruh estrogen
 gawat janin
 hipersensitivitas lambat
 hormon penglepas
 ion tetap
 kadar mantap
 kematian intrauterin
 kepatuhan penderita

Inggris

threatened abortion
thymus dependent antigens
thymus independent antigens
minor tranquilizer
pangamic acid
seizure
epileptic seizure
long acting barbiturates
recurrent
human fibrin foam
respiratory reserve
late deceleration
high ceiling diuretics
first pass effect
masking effect
generalized epilepsy
releasing factors hormones
mottled enamel
ferning

fetal distress
delayed hipersensitivity
releasing hormone
fixed ion
steady state concentration
missed abortion
compliance

koagulasi intravaskular diseminata	<i>disseminated intravascular coagulation</i>
kumparan ganda DNA	<i>double helix DNA</i>
laktogen uri insani	<i>human placental lactogen</i>
lensa kontak keras	<i>hard lense</i>
makrofag teraktivasi	<i>activated macrophages</i>
minyak jarak (<i>oleum ricini</i>)	<i>castrol oil</i>
nilai laju endap eritrosit (LED)	<i>blood sedimentation rate</i>
neuroleptik/antipsikosis	<i>major tranquilizer</i>
nyeri tidak tajam	<i>dull pain</i>
obat mirip aspirin	<i>aspirin like drugs</i>
penyakit paru obstruktif menahun	<i>chronic obstructif pulmonary disease</i>
penyedot	<i>suction</i>
peptide penghubung	<i>convecting peptide</i>
petanda	<i>marker</i>
periode dimana insulin tak dibutuhkan	<i>honey moon phase</i>
perdarahan putus obat	<i>withdrawal bleeding</i>
perdarahan sedikit-sedikit	<i>spoting</i>
pil pascasangama	<i>morning after pil</i>
plasmid penular	<i>infectious plasmids</i>
puntiran DNA	<i>overwinding</i>
respons bertingkat	<i>graded response</i>
refleks ejeksi susu	<i>milk let down/milk ejection</i>
resistensi didapat	<i>acquired resistance</i>
resistensi yang dipindahkan	<i>transferred resistance</i>
semangat	<i>mood</i>
semprotan	<i>nebulization</i>
takar lajak	<i>overdosis</i>
tenggang waktu	<i>time lag</i>
tegangan prahaid	<i>premenstrual tension</i>
tekanan diastolik akhir	<i>end-diastolic pressure</i>
terapi pengganti	<i>replacement therapy</i>
tubuli hulu	<i>early distal tubules</i>
uji oksitosin	<i>oxytocin Challenge test</i>
umpan balik, loloh balik	<i>feed back</i>
wajah bulan	<i>moon face</i>
zat penurun tegangan permukaan	<i>surface active agent</i>

II. Singkatan

1.25 - DHCC	1.25 dihidroksi kolekalsiferol.	APTT	<i>activated partial thromboplastin time.</i>
5-HT	serotonin	CBG	<i>corticosteroid binding globulin</i>
6-MNA	<i>6-Methoxy-2-naphtylacetic acid</i>	CD₃	<i>cell differentiation complex 3.</i>
ACTH	adenokortikotropin	CF	<i>chemotactic factor</i>
AD	aldehid dehidrogenase	CCB	<i>calcium channel blocker</i>
ADH	<i>antidiuretic hormone</i>	CGH	<i>chorionic gonadotropin hormone</i>
ADO	antidiabetik oral	CRH	<i>corticotropin releasing hormone</i>
Ag	antigen	COPD	<i>chronic obstructif pulmonary disease</i>
AINS	anti-inflamasi nonsteroid	CPZ	<i>klorpromazin</i>
AKG	angka kecukupan gizi rata - rata yang dianjurkan	CSS	<i>cairan serebrospinal</i>
alfa MSH	<i>alfa melanocyte stimulating hormone</i>	CTZ	<i>chemoreceptor trigger zone</i>
		DSM-III-R	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders revised.</i>

DHP	dihidropiridin	PAS	p- amino salisilat (analog PABA)
DDS	4,4' diamino difenil sulfon	PABA	asam paraamino benzoat
DIC	<i>disseminated-intravascular coagulation</i>	PGI2	prostasiklin
DOPAC	3,4 dihidroksi-fenilasetat.	PgE	prostaglandin E
EDRF	<i>endothelium - derived relaxing factor</i>	PPNG	N.gonorrhoeae penghasil penisilinase
EE	etinil estradiol	PP, faktor	<i>pellagra preventive factor</i>
ECT	<i>electroconvulsive therapy</i>	PCM	<i>protein kalori malnutrition.</i>
ENL	eritema nodosum leprosum	PTT	<i>partial thromboplastin time</i>
EPI	epinefrin	PT	protrombin time.
FDA	<i>food and drug administration</i>	PRF	<i>prolactin releasing factor</i>
FEMA	feniletil malonamid	PRIH	<i>prolactin release inhibitory hormone</i>
FMN	flavin mononukleotida	PmGA	asam pteroil monoglutamat
FAD	flavin adenin dinukleotida	PDC	<i>potential dependent channel</i>
FIC	<i>factor intrinsic Castle</i>	PTCA	<i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>
FSH	<i>follicle stimulating hormone.</i>	PRL	prolaktin
GnRH	<i>gonadotropin releasing hormone</i>	POMC	<i>pro-opiomelanokortin</i>
GH	<i>growth hormone</i>	PAF	<i>platelet-activating factor.</i>
GHRF	<i>growth hormone-releasing factor</i>	RBP	<i>retinol binding protein</i>
Hb	hemoglobin	RDA	<i>recommended dietary allowances</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i>	RH	<i>rhesus</i>
HCC	hidroksi kolekalsiferol	rt-PA	<i>recombinant human tissue type plasminogen activator</i>
HMG-KoA	hidroksi metil glutamil koenzim-A	ROC	<i>receptor operated channel</i>
HVA	asam homovanilat	RTF	<i>resistance transfer factor.</i>
ICSH	<i>interstitial cell stimulating hormone</i>	SHBG	<i>sex hormone binding globulin</i>
IDL	<i>intermediate density lipoprotein</i>	SGOT	<i>serum glutamic-oxalacetic transaminase</i>
ILA	<i>insulin like activity</i>	SMON	<i>subacute myelo-optic neuropathy</i>
IL	interleukin	SLE	<i>lupus eritematosus sistemik</i>
ISA	<i>intrinsic sympathomimetic activity</i>	SOC	<i>stretch operated channel</i>
KHM	kadar hambatan minimal	SSP	<i>susunan saraf pusat</i>
KBM	kadar bunuh minimal	TF	<i>transfer factor</i>
LDL	<i>low density lipoprotein</i>	TIA	<i>transient ischemic attacks.</i>
LCAT	<i>lecithin cholesterol acyltransferase</i>	TCA	<i>tricarboxylic acid kreb's cycle</i>
LH	<i>luteinizing hormone</i>	Tipe BB:	bentuk pausibasiler M.tuberculosis
LSD	<i>lisergat dietilamid</i>	Tipe HB:	multibasiler M.tuberculosis.
LHRH	<i>LH releasing hormone</i>	TNF	tumor nekrosis faktor
LN	levonorgestrel	TXA2	<i>tromboksan A2</i>
MAF	<i>macrophage activating factor</i>	TT	<i>thrombine time</i>
MAO	penghambat monoamin oksidase.	THFA	<i>tetrahydrofolic acid</i>
MHC II	<i>major histocompatibility complex class II antigens</i>	TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i>
Mg(OH)2	magnesium hidroksida	UGDP	<i>university group diabetes program</i>
MIF	<i>migration inhibitory factor</i>	US.RDA	<i>united states recommended dietary allowances.</i>
MSA	membrane stabilizing activity	VS	versus
MSH	<i>melanocyte stimulating hormone</i>	VOC	<i>voltage - operated channel</i>
MPA	medroksi progesteron asetat	VLDL	<i>very low density lipoprotein</i>
MPTP	N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirin.		
NO	nitrogen oksida		
NAD	nikotinamid adenin dinukleotida.		
NADP	nikotinamid adenin dinukleotida fosfat.		

Daftar Isi

Kata Sambutan Dekan FKUI	iii
Kata Pengantar Edisi 4	v
Kata Pengantar Edisi Pertama	vii
Daftar Penulis	ix
Ejaan dan Istilah	xi-xiii
Daftar Isi	xv

SEKSI I. PENGANTAR FARMAKOLOGI

1. Pengantar Farmakologi	Zunilda SB, Arini Setiawati dan F.D. Suyatna	1- 23
--------------------------------	--	-------

SEKSI II. OBAT OTONOM

2. Susunan Saraf Otonom dan Transmisi Neurohumoral	I. Darmansjah, Arini Setiawati dan Sulistia Gan	24- 39
3. Kolinergik	I. Darmansjah dan Sulistia Gan	40- 49
4. Antimuskarinik	I. Darmansjah	50- 56
5. Adrenergik	Arini Setiawati	57- 76
6. Penghambat Adrenergik	Arini Setiawati dan Sulistia Gan	77- 95
7. Pelumpuh Otot	I. Darmansjah dan, A. Setiawati	96-102
8. Obat Ganglion	I. Darmansjah dan Sulistia Gan	103-108

SEKSI III. OBAT SUSUNAN SARAF PUSAT

9. Anestetik Umum	Tony Handoko SK	109-123
10. Hipnotik-Sedatif dan Alkohol	Metta Sinta Sari Wiria dan Tony Handoko SK	124-147
11. Psikotropik	Sardjono O. Santoso dan Metta SS	148-162
12. Antikonvulsi	Hendra Utama dan Vincent H.S. Gan	163-174
13. Obat Penyakit Parkinson dan Pelemas Otot Yang Bekerja Sentral	Vincent H.S. gan dan Sulistia Gan	175-188
14. Analgesik Opioid dan Antagonis	H.Sardjono O. Santoso dan Hedi Rosmiati D.	189-206
15. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pira	P. Freddy Wilmana	207-222
16. Perangsang Susunan Saraf Pusat	Sunaryo	223-233

SEKSI IV. ANESTETIK LOKAL

17. Kokain dan Anestetik Lokal Sintetik	Sunaryo	234-247
---	---------	---------

SEKSI V. AUTAKOID DAN ANTAGONIS

18. Histamin dan Antialergi	Udin Sjamsudin dan Hedi R Dewoto	248-261
19. Serotonin dan Antiserotonin	F.D. Suyatna dan Udin Sjamsudin	262-270

SEKSI VI. OBAT KARDIOVASKULAR

20. Obat Gagal Jantung	Armen Muchtar dan Zunilda SB	271-288
21. Obat Antiaritmia	Armen Muchtar dan F.D. Suyatna	289-314
22. Antihipertensi	Arini Setiawati dan Zunilda S. Bustami	315-342
23. Obat Antiangina	Arini Setiawati dan F.D. Suyatna	343-363
24. Hipolipidemik	F.D. Suyatna dan Tony Handoko S.K.	364-379

SEKSI VII. OBAT YANG MEMPENGARUHI AIR DAN ELEKTROLIT

25. Diuretik dan Antidiuretik	Sunaryo	380-399
-------------------------------------	---------	---------

SEKSI VIII. OKSITOSIK

26. Oksitosik	Amir Syarif dan Armen Muchtar	400-409
---------------------	-------------------------------	---------

SEKSI IX. HORMON DAN ANTAGONIS

27. Hormon Adenohipofisis	Purwastyastuti Ascobat	410-419
28. Hormon Tiroid dan Antitiroid	S.Wardhini BP dan B. Suharto	420-431
29. Hormon Paratiroid dan Kalsitonin	Suharti K. Suherman	432-438
30. Estrogen, Antiestrogen, Progestin, dan kontrasepsi hormonal	Suharti K.Suherman	439-455
31. Androgen, Antiandrogen & Anabolik Steroid	Purwastyastuti Ascobat	456-466
32. Insulin, Glukagon dan Anti diabetik oral	Tony Handoko dan B. Suharto	467-481
33. Adrenokortikotropin, Adrenokortikosteroid, Analog-Sintetik dan Antagonisnya	Suharti K.Suherman	482-500

SEKSI X. OBAT LOKAL

34. Obat lokal	Azalia Arif dan Udin Sjamsudin	501-522
----------------------	--------------------------------	---------

SEKSI XI. KEMOTERAPI PARASIT

35. Antelmintik	Sukarno Sukarban dan Sardjono O.Santoso	523-536
36. Amübisid	Amir Sjarif	537-544
37. Obat Malaria	Sukarno Sukarban dan Zunilda SB	545-559
38. Obat Jamur	Bahroelim Bahry dan R. Setiabudy	560-570

SEKSI XII. ANTIMIKROBA

39. Pengantar Antimikroba	R. Setiabudy dan Vincent H.S. Gan	571-583
40. Sulfonamid, Kotrimoksazol dan Antiseptik Saluran Kemih	Yanti Mariana dan R. Setiabudy	584-596
41. Tuberkulostatik dan Leprostatik	Yusuf Zubaidi	597-615
42. Anti-Virus dan Interferon	F. Freddy Wilmana	616-621
43. Penisilin, Sefalosporin dan Antibiotik Betalaktam Lainnya	Yati H.Istiantoro dan Vincent H.S. Gan	622-650
44. Golongan Tetrasiklin dan Kloramfenikol	R. Setiabudy dan L.Kunardi	651-660
45. Aminoglikosid	Sulistia G.Gan dan Vincent H.S. Gan	661-674
46. Antimikroba Lain	R. Setiabudy	675-685
47. Antikanker	Nafrialdi dan Sulistia Gan	686-701

SEKSI XIII. ANTIKANKER DAN IMUNOSUPRESAN

48. Imunosupresan	Dian Tirza dan Tony Handoko	702-713
-------------------------	-----------------------------	---------

SEKSI XIV. VITAMIN

49. Vitamin dan Mineral	Hedi Rosmiati dan S. Wardhini B.P	714-737
-------------------------------	-----------------------------------	---------

SEKSI XV. OBAT HEMATOLOGIK

50. Antianemia Defisiensi	S.Wardhini B.P. dan Hedi Rosmiati	738-746
51. Antikoagulan, Antitrombosit, Trombolitik dan Hemostatik	Hedi Rosmiati dan Vincent H.S. Gan	747-761

SEKSI VI. TOKSIKOLOGI

52. Dasar Toksikologi	I.Darmansjah	762-780
53. Logam Berat dan Antagonis	Udin Sjamsudin	781-799

SEKSI XVII. ADENDUM

54. Interaksi Obat	Arini Setiawati	800-810
55. Farmakokinetik Klinik	Arini Setiawati	811-819
56. Faktor-faktor yang mempengaruhi respons penderita terhadap obat	Arini Setiawati dan Armen Muchtar	820-829
Indeks		831-863

I. PENGANTAR FARMAKOLOGI

Arini Setiawati, Zunilda SB dan F.D. Suyatna

-
- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">1. Pendahuluan2. Farmakokinetik<ul style="list-style-type: none">2.1. Absorpsi dan bioavailabilitas2.2. Distribusi2.3. Biotransformasi2.4. Ekskresi3. Farmakodinamik | <ul style="list-style-type: none">3.1. Mekanisme kerja obat3.2. Reseptor obat3.3. Transmisi sinyal biologis3.4. Interaksi obat-reseptor3.5. Antagonisme farmakodinamik3.6. Kerja obat yang tidak diperantarai reseptor3.7. Terminologi 4. Pengembangan dan penilaian obat |
|---|--|
-

1. PENDAHULUAN

Dalam arti luas, obat ialah setiap zat kimia yang dapat mempengaruhi proses hidup, maka **farmakologi** merupakan ilmu yang sangat luas cakupannya. Namun untuk seorang dokter, ilmu ini dibatasi tujuannya yaitu agar dapat menggunakan obat untuk maksud pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit. Selain itu, agar mengerti bahwa penggunaan obat dapat mengakibatkan berbagai gejala penyakit.

Dahulu farmakologi mencakup pengetahuan tentang sejarah, sumber, sifat kimia dan fisik, komposisi, efek fisiologi dan biokimia, mekanisme kerja, absorpsi, distribusi, biotransformasi, ekskresi dan penggunaan obat. Namun dengan berkembangnya pengetahuan, beberapa bidang ilmu tersebut telah berkembang menjadi cabang ilmu tersendiri.

Farmakognosi ialah cabang ilmu farmakologi yang mempelajari sifat-sifat tumbuhan dan bahan lain yang merupakan sumber obat. Cabang ilmu ini tidak lagi dipelajari di fakultas kedokteran, tetapi merupakan salah satu mata pelajaran penting di fakultas farmasi. Mungkin saja ilmu ini menjadi penting lagi bagi kita kelak, kalau program tanaman obat keluarga semakin populer.

Farmasi ialah ilmu yang mempelajari cara membuat, memformulasikan, menyimpan, dan menyediakan obat. Dalam batas tertentu pengetahuan

ini diberikan kepada mahasiswa kedokteran, karena ada kalanya seorang dokter perlu memberikan obat racikan.

Farmakologi klinik ialah cabang farmakologi yang mempelajari efek obat pada manusia. Berbagai aspek dalam studi obat pada manusia tercakup dalam cabang ilmu ini dengan tujuan mendapatkan dasar ilmiah untuk penggunaan obat. Pengembangan dan penilaian obat akan dibahas pada bagian akhir bab ini.

Untuk mempelajari pengaruh obat pada manusia, obat dicobakan dulu pada hewan dan dipelajari efeknya dalam **farmakologi eksperimental**.

Farmakokinetik ialah aspek farmakologi yang mencakup nasib obat dalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresinya. **Farmakodinamik** mempelajari efek obat terhadap fisiologi dan biokimia berbagai organ tubuh serta mekanisme kerjanya.

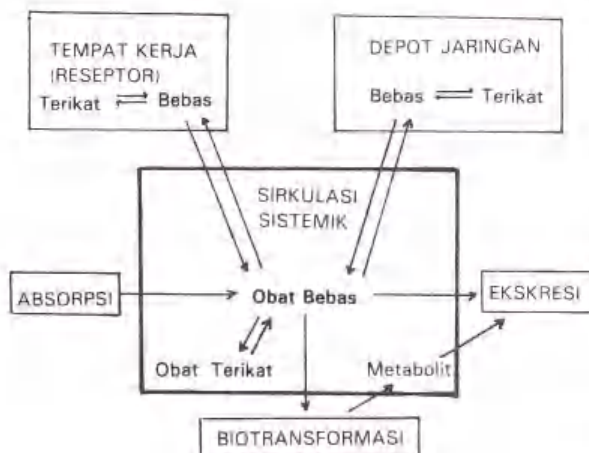
Farmakoterapi ialah cabang ilmu yang berhubungan dengan penggunaan obat dalam pencegahan dan pengobatan penyakit. Dalam farmakoterapi ini dipelajari aspek farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat yang dimanfaatkan untuk mengobati penyakit tertentu. Pengetahuan ini merupakan bagian yang terpenting dalam pendidikan farmakologi di fakultas kedokteran agar seorang dokter mampu menggunakan obat secara rasional. Karena upaya terapi juga menyangkut tindakan

bedah atau tindakan lain yang tidak menggunakan obat, maka dalam buku ini akan digunakan kata "terapi" untuk arti yang luas, dan kata "pengobatan" untuk arti farmakoterapi atau terapi obat.

Toksikologi ialah ilmu yang mempelajari keracunan zat kimia, termasuk obat, zat yang digunakan dalam rumah tangga, industri maupun lingkungan hidup lain misalnya insektisida, pestisida, dan zat pengawet. Dalam cabang ilmu ini dipelajari juga cara pencegahan, pengenalan, dan penanggulangan kasus-kasus keracunan.

2. FARMAKOKINETIK

Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi, dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek. Kemudian, dengan atau tanpa biotransformasi, obat diekskresi dari dalam tubuh. Seluruh proses ini disebut **proses farmakokinetik** dan berjalan serentak seperti yang terlihat pada Gambar 1-1.



Gambar 1-1. Berbagai proses farmakokinetik obat

Di tubuh manusia, obat harus menembus **sawar (barrier)** sel di berbagai jaringan. Pada umumnya obat melintasi lapisan sel ini dengan menembusnya, bukan dengan melewati celah antar-sel, kecuali pada endotel kapiler. Karena itu peristiwa terpenting dalam proses farmakokinetik ialah **transport lintas membran**.

Membran sel terdiri dari dua lapis lemak yang membentuk fase hidrofilik di kedua sisi membran dan fase hidrofobik di antaranya. Molekul-molekul protein yang tertanam di kedua sisi membran atau menembus membran berupa mozaik pada membran. Molekul-molekul protein ini membentuk kanal hidrofilik untuk transport air dan molekul kecil lainnya yang larut dalam air.

Cara-cara **transport obat lintas membran** yang terpenting ialah difusi pasif dan transport aktif; yang terakhir melibatkan komponen-komponen membran sel dan membutuhkan energi. **Sifat fisiko-kimia obat** yang menentukan cara transport ialah bentuk dan ukuran molekul, kelarutan dalam air, derajat ionisasi, dan kelarutan dalam lemak.

Umumnya absorpsi dan distribusi obat terjadi secara **difusi pasif**. Mula-mula obat harus berada dalam larutan air pada permukaan membran sel, kemudian molekul obat akan melintasi membran dengan melarut dalam lemak membran. Pada proses ini, obat bergerak dari sisi yang kadarnya lebih tinggi ke sisi lain. Setelah taraf mantap (*steady state*) dicapai, kadar obat bentuk non-ion di kedua sisi membran akan sama.

Kebanyakan obat berupa **elektrolit lemah** yakni asam lemah atau basa lemah. Dalam larutan, elektrolit lemah ini akan terionisasi. Derajat ionisasi ini tergantung dari pKa obat dan pH larutan. Untuk obat asam, pKa rendah berarti relatif kuat, sedangkan untuk obat basa, pKa tinggi yang relatif kuat. Bentuk non-ion umumnya larut baik dalam lemak sehingga mudah berdifusi melintasi membran. Sedangkan bentuk ion, sukar melintasi membran karena sukar larut dalam lemak. Pada taraf mantap, kadar obat bentuk non-ion saja yang sama di kedua sisi membran, sedangkan kadar obat bentuk ionnya tergantung dari perbedaan pH di kedua sisi membran.

Membran sel merupakan membran semipermeabel, artinya hanya dapat dirembesi air dan molekul-molekul kecil. Air berdifusi atau mengalir melalui **kanal hidrofilik** pada membran akibat perbedaan tekanan hidrostatik maupun tekanan osmotik. Bersama aliran air akan terbawa zat-zat terlarut bukan ion yang berat molekulnya kurang dari 100-200 misalnya urea, etanol, dan antipirin. Meskipun berat atomnya kecil, ion anorganik ukurannya membesar karena mengikat air sehingga tidak dapat melewati kanal hidrofilik bersama air. Kini telah ditemukan kanal selektif untuk ion-ion Na, K, Ca.

Transport obat melintasi **endotel kapiler** terutama melalui celah-celah antarsel, kecuali di susunan saraf pusat (SSP). Celah antarsel endotel kapiler demikian besarnya sehingga dapat meloloskan semua molekul yang berat molekulnya kurang dari 69.000 (BM albumin), yaitu semua obat bebas, termasuk yang tidak larut dalam lemak dan bentuk ion sekalipun. Proses ini berperan dalam absorpsi obat setelah pemberian parenteral dan dalam filtrasi lewat membran glomerulus di ginjal.

Pinositosis ialah cara transport dengan membentuk vesikel, misalnya untuk makromolekul seperti protein. Jumlah obat yang diangkut dengan cara ini sangat sedikit.

Transport obat secara aktif biasanya terjadi pada sel saraf, hati, dan tubuli ginjal. Proses ini membutuhkan energi yang diperoleh dari aktivitas membran sendiri, sehingga zat dapat bergerak melawan perbedaan kadar atau potensial listrik. Selain dapat dihambat secara kompetitif, transport aktif ini bersifat selektif dan memperlihatkan kapasitas maksimal (dapat mengalami kejenuhan). Beberapa obat bekerja mempengaruhi transport aktif zat-zat endogen, dan transport aktif suatu obat dapat pula dipengaruhi oleh obat lain.

Difusi terfasilitasi (*Facilitated diffusion*) ialah suatu proses transport yang terjadi dengan bantuan suatu faktor pembawa (*carrier*) yang merupakan komponen membran sel tanpa menggunakan energi sehingga tidak dapat melawan perbedaan kadar maupun potensial listrik. Proses ini, yang juga bersifat selektif, terjadi pada zat endogen yang transportnya secara difusi biasa terlalu lambat, misalnya untuk masuknya glukosa ke dalam sel perifer.

2.1. ABSORPSI DAN BIOAVAILABILITAS

Kedua istilah tersebut tidak sama artinya. **Absorpsi**, yang merupakan proses penyerapan obat dari tempat pemberian, menyangkut **kelengkapan** dan **kecepatan** proses tersebut. Kelengkapan dinyatakan dalam persen dari jumlah obat yang diberikan. Tetapi secara klinik, yang lebih penting ialah bioavailabilitas. Istilah ini menyatakan jumlah obat, dalam persen terhadap dosis, yang **mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif**. Ini terjadi karena, untuk obat-obat tertentu, tidak semua yang diabsorpsi dari tempat pemberian akan mencapai sirkulasi sistemik. Sebagian akan dimetabolisme oleh enzim di dinding usus -

pada pemberian oral - dan/atau di hati pada lintasan pertamanya melalui organ-organ tersebut. Metabolisme ini disebut **metabolisme atau eliminasi lintas pertama** (*first pass metabolism or elimination*) atau **eliminasi prasistemik**. Obat demikian mempunyai bioavailabilitas oral yang tidak begitu tinggi meskipun absorpsi oralnya mungkin hampir sempurna. Jadi istilah bioavailabilitas menggambarkan kecepatan dan kelengkapan absorpsi sekaligus metabolisme obat sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Eliminasi lintas pertama ini dapat dihindari atau dikurangi dengan cara pemberian parenteral (misalnya lidokain), sublingual (misalnya nitrogiserin), rektal, atau memberikannya bersama makanan.

Berbagai faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat pada pemberian oral dapat dilihat pada Tabel 1-1.

BIOEKUIVALENSI

Ekuivalensi kimia - kesetaraan jumlah obat dalam sediaan - belum tentu menghasilkan kadar obat yang sama dalam darah dan jaringan yaitu yang disebut **ekuivalensi biologik** atau **bioekuivalensi**. Dua sediaan obat yang berekuivalensi kimia tetapi tidak berekuivalensi biologik dikatakan memperlihatkan **bioinekuivalensi**. Ini terutama terjadi pada obat-obat yang absorpsinya lambat karena sukar larut dalam cairan saluran cerna, misalnya digoksin dan difenilhidantoin, dan pada obat yang mengalami metabolisme selama absorpsinya, misalnya eritromisin dan levodopa. Perbedaan bioavailabilitas sampai dengan 10% umumnya tidak menimbulkan perbedaan berarti dalam efek kliniknya artinya memperlihatkan **ekuivalensi terapi**. Bioinekuivalensi lebih dari 10% dapat menimbulkan **inekuivalensi terapi**, terutama untuk obat-obat yang indeks terapinya sempit, misalnya digoksin, difenilhidantoin, teofilin.

PEMBERIAN OBAT PER ORAL

Cara ini merupakan cara pemberian obat yang paling umum dilakukan karena mudah, aman, dan murah. Kerugiannya ialah banyak faktor dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya (lihat Tabel 1-1), obat dapat mengiritasi saluran cerna, dan perlu kerja sama dengan penderita; tidak bisa dilakukan bila pasien koma.

Tabel 1-1. BERBAGAI FAKTOR YANG DAPAT MEMPENGARUHI BIOAVAILABILITAS OBAT ORAL

1. Faktor obat	Keterangan
a. Sifat-sifat fisikokimia obat - stabilitas pada pH lambung - stabilitas terhadap enzim-enzim pencernaan - stabilitas terhadap flora usus	menentukan jumlah obat yang tersedia untuk diabsorpsi
- kelarutan dalam air/cairan saluran cerna - ukuran molekul - derajat ionisasi pada pH saluran cerna - kelarutan bentuk non-ion dalam lemak	menentukan kecepatan absorpsi obat
- stabilitas terhadap enzim-enzim dalam dinding saluran cerna - stabilitas terhadap enzim-enzim dalam hati	menentukan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik
b. Formulasi obat - keadaan fisik obat (ukuran partikel, bentuk kristal/bubuk, dan lain-lain) - eksipien (zat-zat pengisi, pengikat, pelicin, penyalut, dan lain-lain)	menentukan kecepatan disintegrasi dan disolusi obat
2. Faktor penderita	
- pH saluran cerna, fungsi empedu	mempengaruhi kecepatan disintegrasi dan disolusi obat
- kecepatan pengosongan lambung (motilitas saluran cerna, pH lambung, adanya makanan, bentuk tubuh, aktivitas fisik yang berat, stres, nyeri hebat, ulkus peptikum, stenosis pilorus, gangguan fungsi tiroid)	mempengaruhi kecepatan absorpsi, dan dapat juga jumlah obat yang diserap
- waktu transit dalam saluran cerna (motilitas saluran cerna dan gangguannya)	dapat mempengaruhi jumlah obat yang diserap
- perfusi saluran cerna (makanan, aktivitas fisik yang berat, penyakit kardiovaskular)	dapat mempengaruhi kecepatan atau jumlah absorpsi obat
- kapasitas absorpsi (luas permukaan absorpsi, sindrom malabsorpsi, usia lanjut)	dapat mempengaruhi kecepatan absorpsi atau jumlah obat yang diserap
- metabolisme dalam lumen saluran cerna (pH lambung, enzim-enzim pencernaan, flora usus)	menentukan jumlah obat yang tersedia untuk diserap
- kapasitas metabolisme dalam dinding saluran cerna dan dalam hati (aktivitas enzim metabolisme dalam dinding saluran cerna dan dalam hati, faktor genetik, aliran darah portal, penyakit hati)	menentukan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik
3. Interaksi dalam absorpsi di saluran cerna	
- adanya makanan - perubahan pH saluran cerna (antasid) - perubahan motilitas saluran cerna (katartik, opiat, antikolinergik) - perubahan perfusi saluran cerna (obat-obat kardiovaskular) - gangguan pada fungsi normal mukosa usus (neomisin, kolkisin) - interaksi langsung (kelasi, adsorpsi, terikat pada resin, larut dalam cairan yang tidak diabsorpsi)	

Absorpsi obat melalui saluran cerna pada umumnya terjadi secara **difusi pasif**, karena itu absorpsi mudah terjadi bila obat dalam bentuk non-ion dan mudah larut dalam lemak. Absorpsi obat di **usus halus** selalu jauh lebih cepat dibandingkan di lambung karena permukaan epitel usus halus jauh lebih luas dibandingkan dengan epitel lambung. Selain itu, epitel lambung tertutup lapisan mukus yang tebal dan mempunyai tahanan listrik yang tinggi. Oleh karena itu, peningkatan kecepatan pengosongan lambung biasanya akan meningkatkan kecepatan absorpsi obat, dan sebaliknya. Akan tetapi, perubahan dalam kecepatan pengosongan lambung atau motilitas saluran cerna biasanya tidak mempengaruhi jumlah obat yang diabsorpsi atau yang mencapai sirkulasi sistemik, kecuali pada tiga hal berikut ini. (1) Obat yang absorpsinya lambat karena sukar larut dalam cairan usus (misalnya digoksin, difenilhidantoin, prednison) memerlukan waktu transit dalam saluran cerna yang cukup panjang untuk kelengkapan absorpsinya. (2) Sediaan salut enterik atau sediaan lepas lambat yang absorpsinya biasanya kurang baik atau inkonsisten akibat perbedaan pelepasan obat di lingkungan berbeda, memerlukan waktu transit yang lama dalam usus untuk meningkatkan jumlah yang diserap. (3) Pada obat-obat yang mengalami metabolisme di saluran cerna, misalnya penisilin G dan eritromisin oleh asam lambung, levodopa dan klorpromazin oleh enzim dalam dinding saluran cerna, pengosongan lambung dan transit gastrointestinal yang lambat akan mengurangi jumlah obat yang diserap untuk mencapai sirkulasi sistemik. Untuk obat yang **waktu paruh eliminasinya pendek** misalnya prokainamid, perlambatan absorpsi akan menyebabkan kadar terapi tidak dapat dicapai, meskipun jumlah absorpsinya tidak berkurang.

Absorpsi secara **transport aktif** terjadi terutama di usus halus untuk zat-zat makanan: glukosa dan gula lain, asam amino, basa purin dan pirimidin, mineral, dan beberapa vitamin. Cara ini juga terjadi untuk obat-obat yang struktur kimianya mirip struktur zat makanan tersebut, misalnya levodopa, metildopa, 6-merkaptopurin, dan 5-fluorourasil.

Kecepatan absorpsi obat bentuk **padat** ditentukan oleh kecepatan disintegrasi dan disolusinya sehingga tablet yang dibuat oleh pabrik yang berbeda dapat berbeda pula bioavailabilitasnya. Ada kalanya sengaja dibuat sediaan yang waktu disolusinya lebih lama untuk memperpanjang masa absorpsi sehingga obat dapat diberikan dengan interval lebih lama. Sediaan ini disebut **sediaan lepas**

lambat (*sustained - release*). Obat yang dirusak oleh asam lambung atau yang menyebabkan iritasi lambung sengaja dibuat tidak terdisintegrasi di lambung yaitu sebagai **sediaan salut enterik** (*enteric-coated*).

Absorpsi dapat pula terjadi di mukosa mulut dan rektum walaupun permukaan absorpsinya tidak terlalu luas. Nitrogliceril ialah obat yang sangat poten dan larut baik dalam lemak maka pemberian **sublingual** atau perkutan sudah cukup untuk menimbulkan efek. Selain itu, obat terhindar dari metabolisme lintas pertama di hati karena aliran darah dari mulut tidak melalui hati melainkan langsung ke v. kava superior. Pemberian **per rektal** sering diperlukan pada penderita yang muntah-muntah, tidak sadar, dan pascabedah. Metabolisme lintas pertama di hati lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian per oral karena hanya sekitar 50% obat yang diabsorpsi dari rektum akan melalui sirkulasi portal. Namun banyak obat mengiritasi mukosa rektum, dan absorpsi di sana sering tidak lengkap dan tidak teratur.

PEMBERIAN SECARA SUNTIKAN

Keuntungan pemberian obat secara suntikan (*parenteral*) ialah: (1) efeknya timbul lebih cepat dan teratur dibandingkan dengan pemberian per oral; (2) dapat diberikan pada penderita yang tidak kooperatif, tidak sadar, atau muntah-muntah; dan (3) sangat berguna dalam keadaan darurat. Kerugiannya ialah dibutuhkan cara aseptis, menyebabkan rasa nyeri, ada bahaya penularan hepatitis serum, sukar dilakukan sendiri oleh penderita, dan tidak ekonomis.

Pemberian **intravena** (IV) tidak mengalami tahap absorpsi, maka kadar obat dalam darah diperoleh secara cepat, tepat, dan dapat disesuaikan langsung dengan respons penderita. Larutan tertentu yang iritatif hanya dapat diberikan dengan cara ini karena dinding pembuluh darah relatif tidak sensitif dan bila disuntikkan perlahan-lahan, obat segera diencerkan oleh darah. Kerugiannya ialah efek toksik mudah terjadi karena kadar obat yang tinggi segera mencapai darah dan jaringan. Di samping itu, obat yang disuntikan IV tidak dapat ditarik kembali. Obat dalam larutan minyak yang mengandung konstituen darah, dan yang menyebabkan hemolisis, tidak boleh diberikan dengan cara ini. Penyuntikan IV harus dilakukan perlahan-lahan sambil terus mengawasi respons penderita.

Suntikan **subkutan (SK)** hanya boleh digunakan untuk obat yang tidak menyebabkan iritasi jaringan. Absorpsi biasanya terjadi secara lambat dan konstan sehingga efeknya bertahan lama. Obat dalam bentuk suspensi diserap lebih lambat daripada dalam bentuk larutan. Pencampuran obat dengan vasokonstriktor juga akan memperlambat absorpsi obat tersebut. Obat dalam bentuk padat yang ditanamkan di bawah kulit dapat diabsorpsi selama beberapa minggu atau beberapa bulan.

Pada suntikan **intramuskular (IM)**, kelarutan obat dalam air menentukan kecepatan dan kelengkapan absorpsi. Obat yang sukar larut dalam air pada pH fisiologik misalnya digoksin, fenitoin, dan diazepam akan mengendap di tempat suntikan sehingga absorpsinya berjalan lambat, tidak lengkap, dan tidak teratur. Obat yang larut dalam air diserap cukup cepat, tergantung dari aliran darah di tempat suntikan. Absorpsi lebih cepat di deltoid atau vastus lateralis daripada di gluteus maksimus. Obat-obat dalam larutan minyak atau bentuk suspensi akan diabsorpsi dengan sangat lambat dan konstan (suntikan depot), misalnya penisilin. Obat yang terlalu iritatif untuk disuntikkan secara SK kadang-kadang dapat diberikan secara IM.

Suntikan intratekal, yakni suntikan langsung ke dalam ruang subaraknoid spinal, dilakukan bila diinginkan efek obat yang cepat dan setempat pada selaput otak atau sumbu serebrospinal, seperti pada anestesia spinal atau pengobatan infeksi SSP yang akut.

Suntikan **intraperitoneal** tidak dilakukan pada manusia karena bahaya infeksi dan adesi terlalu besar.

PEMBERIAN MELALUI PARU-PARU

Cara inhalasi ini hanya dapat dilakukan untuk obat yang berbentuk gas atau cairan yang mudah menguap misalnya anestetik umum, dan untuk obat lain yang dapat diberikan dalam bentuk aerosol. Absorpsi terjadi melalui epitel paru dan mukosa saluran napas. Keuntungannya, absorpsi terjadi secara cepat karena permukaan absorpsinya luas, terhindar dari eliminasi lintas pertama di hati, dan pada penyakit paru-paru misalnya asma bronkial, obat dapat diberikan langsung pada bronkus. Sayangnya pada cara pemberian ini diperlukan alat dan metoda khusus yang agak sulit dikerjakan, sukar mengatur dosis, dan sering obatnya mengiritasi epitel paru.

PEMBERIAN TOPIKAL

Pemberian topikal pada kulit. Tidak banyak obat yang dapat menembus kulit utuh. Jumlah obat yang diserap bergantung pada luas permukaan kulit yang terpajan serta kelarutan obat dalam lemak karena epidermis bertindak sebagai sawar lemak. Dermis permeabel terhadap banyak zat sehingga absorpsi terjadi jauh lebih mudah bila kulit terkelupas atau terbakar. Beberapa zat kimia yang sangat larut lemak, misalnya insektisida organofosfat, dapat menimbulkan efek toksik akibat absorpsi melalui kulit ini. Inflamasi dan keadaan lain yang meningkatkan aliran darah kulit juga akan memacu absorpsi melalui kulit. Absorpsi dapat ditingkatkan dengan membuat suspensi obat dalam minyak dan menggosokkannya ke kulit, atau dengan menggunakan penutup di atas kulit yang terpajan. Obat yang banyak digunakan untuk penyakit kulit sebagai salep kulit ialah antibiotik, kortikosteroid, anti-histamin, dan fungisid, tetapi beberapa obat sistemik dibuat juga sebagai sediaan topikal, misalnya nitrogliserin dan skopolamin.

Pemberian topikal pada mata. Cara ini terutama dimaksudkan untuk mendapatkan efek lokal pada mata, yang biasanya memerlukan absorpsi obat melalui kornea. Absorpsi terjadi lebih cepat bila kornea mengalami infeksi atau trauma. Absorpsi sistemik melalui saluran nasolakrimal sebenarnya tidak diinginkan; absorpsi di sini dapat menyebabkan efek sistemik karena obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama di hati, maka β -bloker yang diberikan sebagai tetes mata misalnya pada glaukoma dapat menimbulkan toksisitas sistemik.

2.2. DISTRIBUSI

Setelah diabsorpsi, obat akan didistribusi ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Selain tergantung dari aliran darah, distribusi obat juga ditentukan oleh sifat fisikokimianya. Distribusi obat dibedakan atas **2 fase** berdasarkan penyebarannya di dalam tubuh. **Distribusi fase pertama** terjadi segera setelah penyerapan, yaitu ke organ yang perfusinya sangat baik misalnya jantung, hati, ginjal, dan otak. Selanjutnya, **distribusi fase kedua** jauh lebih luas yaitu mencakup jaringan yang perfusinya tidak sebaik organ di atas misalnya otot, visera, kulit, dan jaringan lemak. Distribusi ini baru mencapai keseimbangan setelah waktu yang lebih lama. Difusi ke **ruang interstisial** jaringan terjadi cepat karena ce-

lah antarsel endotel kapiler mampu melewati semua molekul obat bebas, kecuali di otak. Obat yang mudah larut dalam lemak akan melintasi membran sel dan **terdistribusi ke dalam sel**, sedangkan obat yang tidak larut dalam lemak akan sulit menembus membran sel sehingga distribusinya terbatas terutama di cairan ekstrasel. Distribusi juga dibatasi oleh **ikatan obat pada protein plasma**, hanya obat bebas yang dapat berdifusi dan mencapai keseimbangan (lihat Gambar 1-1). Derajat ikatan obat dengan protein plasma ditentukan oleh **afinitas** obat terhadap protein, kadar obat, dan kadar proteinnya sendiri. Pengikatan obat oleh protein akan berkurang pada malnutrisi berat karena adanya defisiensi protein.

Obat dapat **terakumulasi dalam sel jaringan** karena ditransport secara aktif, atau lebih sering karena ikatannya dengan komponen intrasel yaitu protein, fosfolipid, atau nukleoprotein. Misalnya, pada penggunaan kronik, kuinakrin akan menumpuk dalam sel hati. Jaringan lemak dapat berlaku sebagai **reservoar** yang penting untuk obat larut lemak, misalnya tiopental. Protein plasma juga merupakan **reservoar** obat. Obat yang bersifat asam terutama terikat pada **albumin plasma**, sedangkan obat yang bersifat basa pada asam α -**glikoprotein**. Tulang dapat menjadi **reservoar** untuk logam berat misalnya timbal (Pb) atau radium. Cairan transeluler misalnya asam lambung, berlaku sebagai **reservoar** untuk obat yang bersifat basa lemah akibat perbedaan pH yang besar antara darah dan cairan lambung. Saluran cerna juga berlaku sebagai **reservoar** untuk obat oral yang diabsorpsi secara lambat, misalnya obat dalam sediaan lepas lambat. Obat yang terakumulasi ini berada dalam keseimbangan dengan obat dalam plasma dan akan dilepaskan sewaktu kadar plasma menurun, maka adanya **reservoar** ini dapat memperpanjang kerja obat.

Redistribusi obat dari tempat kerjanya ke jaringan lain merupakan salah satu faktor yang dapat menghentikan kerja obat. Fenomen ini hanya terjadi pada obat yang sangat larut lemak, misalnya tiopental. Karena aliran darah ke otak sangat tinggi, maka setelah disuntikkan IV, obat ini segera mencapai kadar maksimal dalam otak. Tetapi karena kadar dalam plasma dengan cepat menurun akibat difusi ke jaringan lain, maka tiopental dalam otak juga secara cepat berdifusi kembali ke dalam plasma untuk selanjutnya didistribusi ke jaringan lain.

Distribusi dari sirkulasi ke SSP sulit terjadi karena obat harus menembus sawar khusus yang

dikenal sebagai **sawar darah-otak**. Endotel kapiler otak tidak mempunyai celah antarsel maupun vesikel pinositotik, tetapi mempunyai banyak taut cekat (*tight junction*). Di samping itu, terdapat sel glia yang mengelilingi kapiler otak ini. Dengan demikian, obat tidak hanya harus melintasi endotel kapiler tetapi juga membran sel glia perikapiler untuk mencapai cairan interstisial jaringan otak. Karena itu, kemampuan obat untuk menembus sawar darah-otak hanya ditentukan oleh, dan sebanding dengan, kelarutan bentuk non-ion dalam lemak. Obat yang seluruhnya atau hampir seluruhnya dalam bentuk ion, misalnya amonium kuaterner atau penisilin, dalam keadaan normal tidak dapat masuk ke otak dari darah. Penisilin dosis besar sekali dapat masuk ke otak, tetapi penisilin dosis terapi hanya dapat masuk ke otak bila terdapat radang selaput otak, karena permeabilitas meningkat di tempat radang. **Eliminasi obat dari otak** kembali ke darah terjadi melalui 3 cara, yakni (1) secara transport aktif melalui epitel pleksus koroid dari cairan serebrospinal (CSS) ke kapiler darah untuk ion-ion organik, misalnya penisilin; (2) secara difusi pasif lewat sawar darah-otak dan sawar darah- CSS di pleksus koroid untuk obat yang larut lemak; dan (3) ikut bersama aliran CSS melalui vili araknoid ke sinus vena untuk semua obat dan metabolit endogen, larut lemak maupun tidak, ukuran kecil maupun besar.

Sawar uri yang memisahkan darah ibu dan darah janin terdiri dari sel epitel vili dan sel endotel kapiler janin; jadi, tidak berbeda dengan sawar saluran cerna. Karena itu, semua obat oral yang diterima ibu akan masuk ke sirkulasi janin. Distribusi obat dalam tubuh janin mencapai keseimbangan dengan darah ibu dalam waktu paling cepat 40 menit.

2.3. BIOTRANSFORMASI

Biotransformasi atau metabolisme obat ialah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim. Pada proses ini molekul obat diubah menjadi **lebih polar** artinya lebih mudah larut dalam air dan kurang larut dalam lemak sehingga lebih mudah diekskresi melalui ginjal. Selain itu, pada umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi sangat berperan dalam mengakhiri kerja obat. Tetapi, ada obat yang metabolitnya sama aktif, lebih aktif, atau lebih toksik. Ada obat yang merupakan calon obat (*prodrug*) justru diaktifkan oleh enzim biotransformasi ini. Me-

metabolit aktif akan mengalami biotransformasi lebih lanjut dan/atau diekskresi sehingga kerjanya berakhir.

Reaksi biokimia yang terjadi dapat dibedakan atas reaksi fase I dan fase II. Yang termasuk **reaksi fase I** ialah oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Reaksi fase I ini mengubah obat menjadi metabolit yang lebih polar, yang dapat bersifat inaktif, kurang aktif, atau lebih aktif daripada bentuk aslinya. **Reaksi fase II**, yang disebut juga reaksi sintetik, merupakan konjugasi obat atau metabolit hasil reaksi fase I dengan substrat endogen misalnya asam glukuronat, sulfat, asetat, atau asam amino. Hasil konjugasi ini bersifat lebih polar dan lebih mudah diekskresi. Metabolit hasil konjugasi biasanya tidak aktif kecuali untuk *prodrug* tertentu. Tidak semua obat dimetabolisme melalui kedua fase reaksi tersebut; ada obat yang mengalami reaksi fase I saja (satu atau beberapa macam reaksi) atau reaksi fase II saja (satu atau beberapa macam reaksi). Tetapi, kebanyakan obat dimetabolisme melalui beberapa reaksi sekaligus atau secara berurutan menjadi beberapa macam metabolit.

Enzim yang berperan dalam biotransformasi obat dapat dibedakan berdasarkan letaknya di dalam sel, yakni **enzim mikrosom** yang terdapat dalam retikulum endoplasma halus (yang pada isolasi *in vitro* membentuk mikrosom), dan **enzim non-mikrosom**. Kedua macam enzim metabolisme ini terutama terdapat dalam sel hati, tetapi juga terdapat di sel jaringan lain misalnya ginjal, paru, epitel saluran cerna, dan plasma. Di lumen saluran cerna juga terdapat enzim nonmikrosom yang dihasilkan oleh flora usus. Enzim mikrosom mengkatalisis reaksi konjugasi glukuronid, sebagian besar reaksi oksidasi obat, serta reaksi reduksi dan hidrolisis. Sedangkan enzim nonmikrosom mengkatalisis reaksi konjugasi lainnya, beberapa reaksi oksidasi, serta reaksi reduksi dan hidrolisis.

Sebagian besar biotransformasi obat dikatalisis oleh enzim mikrosom hati, demikian juga biotransformasi asam lemak, hormon steroid, dan bilirubin. Untuk itu obat harus larut lemak agar dapat melintasi membran, masuk ke dalam retikulum endoplasma, dan berikatan dengan enzim mikrosom.

Sistem enzim mikrosom untuk reaksi oksidasi disebut **oksidase fungsi campuran** (*mixed-function oxidase* = MFO) atau **monooksigenase**; sitokrom P₄₅₀ ialah komponen utama dalam sistem enzim ini. Reaksi yang dikatalisis oleh MFO meliputi reaksi N- dan O-dealkilasi, hidroksilasi cincin aromatik dan

rantai sampingnya, deaminasi amin primer dan sekunder, serta desulfurasi.

Glukuronid merupakan metabolit utama dari obat yang mempunyai gugus fenol, alkohol, atau asam karboksilat. Metabolit ini biasanya tidak aktif dan cepat diekskresi melalui ginjal dan empedu secara sekresi aktif untuk anion. Glukuronid yang diekskresi melalui empedu dapat dihidrolisis oleh enzim β -glukuronidase yang dihasilkan oleh bakteri usus, dan obat yang dibebaskan dapat diserap kembali. **Sirkulasi enterohepatik** ini memperpanjang kerja obat. Reaksi glukuronidasi ini dikatalisis oleh beberapa jenis enzim glukuronil-transferase.

Berbeda dengan enzim nonmikrosom, enzim mikrosom dapat dirangsang maupun dihambat aktivitasnya oleh zat kimia tertentu termasuk yang terdapat di lingkungan. Zat ini **menginduksi sintesis enzim mikrosom** tanpa perlu menjadi substratnya. Zat penginduksi enzim ini dibagi atas 2 golongan, yakni kelompok yang kerjanya menyerupai fenobarbital dan kelompok hidrokarbon polisiklik. Fenobarbital meningkatkan biotransformasi banyak obat, sedangkan hidrokarbon polisiklik meningkatkan metabolisme beberapa obat saja. Penghambatan enzim sitokrom P₄₅₀ pada manusia dapat disebabkan misalnya oleh simetidin dan etanol. Berbeda dengan penghambatan enzim yang langsung terjadi, induksi enzim memerlukan waktu pajanan beberapa hari bahkan beberapa minggu sampai zat penginduksi terkumpul cukup banyak. Hilangnya efek induksi juga terjadi bertahap setelah pajanan zat penginduksi dihentikan. Beberapa obat bersifat autoinduktif artinya merangsang metabolisme sendiri, sehingga menimbulkan **toleransi**. Karena itu diperlukan dosis yang lebih besar untuk mencapai efektivitas yang sama. Pemberian suatu obat bersama penginduksi enzim metabolismenya, memerlukan peningkatan dosis obat. Misalnya, pemberian warfarin bersama fenobarbital, memerlukan peningkatan dosis warfarin untuk mendapatkan efek antikoagulan yang diinginkan. Bila fenobarbital dihentikan, dosis warfarin harus diturunkan kembali untuk menghindari terjadinya perdarahan yang hebat.

Oksidasi obat-obat tertentu oleh sitokrom P₄₅₀ menghasilkan **senyawa yang sangat reaktif**, yang dalam keadaan normal segera diubah menjadi metabolit yang lebih stabil. Tetapi, bila enzimnya diinduksi atau kadar obatnya tinggi sekali, maka **metabolit antara** yang terbentuk juga banyak sekali. Karena inaktivitasnya tidak cukup cepat, maka senyawa tersebut sempat bereaksi dengan komponen

sel dan menyebabkan kerusakan jaringan. Contohnya ialah parasetamol.

Enzim nonmikrosom mengkatalisis semua **reaksi konyugasi yang bukan dengan glukuronat** yaitu konyugasi dengan asam asetat, glisin, glutation, asam sulfat, asam fosfat, dan gugus metil. Sistem ini juga mengkatalisis beberapa reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis.

Reaksi hidrolisis dikatalisis oleh enzim esterase nonspesifik di hati, plasma, saluran cerna, dan di tempat lain, serta oleh enzim amidase yang terutama terdapat di hati. **Reaksi oksidasi** terjadi di mitokondria dan plasma sel hati serta jaringan lain, dan dikatalisis oleh enzim alkohol dan aldehid dehidrogenase, xantin oksidase, tirosin hidroksilase, dan monoamin oksidase.

Reaksi reduksi mikrosomal dan nonmikrosomal terjadi di hati dan jaringan lain untuk senyawa azo dan nitro, misalnya kloramfenikol. Reaksi ini seringkali dikatalisis oleh enzim flora usus dalam lingkungan usus yang anaerob.

Karena kadar terapi obat biasanya jauh di bawah kemampuan maksimal enzim metabolismenya, maka penghambatan kompetitif antara obat yang menjadi substrat bagi enzim yang sama jarang terjadi. **Penghambatan kompetitif metabolisme obat** hanya terjadi pada obat yang kadar terapinya mendekati kapasitas maksimal enzim metabolismenya, misalnya difenilhidantoin yang dihambat metabolismenya oleh dikumarol, dan 6-merkaptopurin yang dihambat metabolismenya oleh alopurinol. Akibatnya, toksisitas obat yang dihambat metabolismenya meningkat.

Aktivitas enzim mikrosom maupun nonmikrosom ditentukan oleh **faktor genetik** sehingga kecepatan metabolisme obat antarindividu bervariasi, dapat sampai 6 kali lipat atau lebih. Beberapa enzim bahkan memperlihatkan **polimorfisme genetik**, artinya terdapat 2 kelompok utama dalam populasi. Distribusi populasi berdasarkan perbedaan aktivitas enzim ini disebut distribusi bimodal, yaitu terdiri atas yang **tinggi (cepat)** dan yang **rendah (lambat)**. Misalnya, untuk enzim asetilasi isoniazid, hidralazin, dan beberapa substrat lain, populasi dibagi atas kelompok asetilator cepat dan asetilator lambat; untuk enzim sitokrom P₄₅₀ yang mengoksidasi debrisoquin, metoprolol, dan beberapa substrat lain, populasi dibagi atas kelompok *extensive metabolizers* dan *poor metabolizers*. Ini juga berlaku untuk beberapa enzim lain.

Metabolisme obat di hati terganggu bila terjadi kerusakan parenkim hati misalnya oleh adanya zat

hepatotoksik atau pada sirosis hepatis. Dalam hal ini dosis obat yang eliminasinya terutama melalui metabolisme di hati harus disesuaikan atau dikurangi. Demikian juga penurunan alir darah hepar oleh obat, gangguan kardiovaskular, atau latihan fisik berat akan mengurangi metabolisme obat tertentu di hati.

Pada **neonatus**, terutama bayi prematur, aktivitas enzim metabolisme ini rendah (baik enzim mikrosom maupun enzim nonmikrosom). Ditambah dengan fungsi ekskresi dan sawar darah-otak yang belum sempurna, maka kelompok umur ini sangat peka terhadap efek toksik obat tertentu. Misalnya, kurangnya aktivitas glukuronidase pada neonatus mendasari terjadinya hiperbilirubinemia dengan risiko kernikterus, keracunan kloramfenikol, atau analgesik opioid tertentu. Kemampuan biotransformasi meningkat dalam beberapa bulan pertama kehidupan bayi.

2.4. EKSKRESI

Obat dikeluarkan dari tubuh melalui berbagai organ ekskresi dalam bentuk metabolit hasil biotransformasi atau dalam bentuk asalnya. Obat atau metabolit polar diekskresi lebih cepat daripada obat larut lemak, kecuali pada ekskresi melalui paru.

Ginjal merupakan organ ekskresi yang terpenting. Ekskresi di sini merupakan resultante dari 3 proses, yakni filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksimal, dan reabsorpsi pasif di tubuli proksimal dan distal.

Glomerulus yang merupakan jaringan kapiler dapat melewatkan semua zat yang lebih kecil dari albumin melalui celah antarsel endotelnya sehingga semua obat yang tidak terikat protein plasma mengalami filtrasi di sana. Di tubuli proksimal, asam organik (penisilin, probenesid, salisilat, konyugat glukuronid, dan asam urat) **disekresi aktif** melalui sistem transport untuk asam organik, dan basa organik (neostigmin, kolin, histamin) disekresi aktif melalui sistem transport untuk basa organik. Kedua sistem transport tersebut relatif tidak selektif sehingga terjadi kompetisi antar-asam organik dan antar-basa organik dalam sistem transportnya masing-masing. Untuk zat-zat endogen misalnya asam urat, sistem transport ini dapat berlangsung dua arah, artinya terjadi sekresi dan reabsorpsi.

Di tubuli proksimal dan distal terjadi **reabsorpsi pasif** untuk bentuk non-ion. Oleh karena itu,

untuk obat berupa elektrolit lemah, proses reabsorpsi ini bergantung pada pH lumen tubuli yang menentukan derajat ionisasinya. Bila urin lebih basa, asam lemah terionisasi lebih banyak sehingga reabsorpsinya berkurang, akibatnya ekskresinya meningkat. Sebaliknya, bila urin lebih asam, ekskresi asam lemah berkurang. Keadaan yang berlawanan terjadi dalam ekskresi basa lemah. Prinsip ini digunakan untuk mengobati keracunan obat yang ekskresinya dapat dipercepat dengan pembasaan atau pengasaman urin, misalnya salisilat, fenobarbital.

Ekskresi obat melalui ginjal menurun pada gangguan fungsi ginjal sehingga dosis perlu diturunkan atau interval pemberian diperpanjang. Bersihan kreatinin dapat dijadikan patokan dalam menyesuaikan dosis atau interval pemberian obat.

Banyak metabolit obat yang terbentuk di hati diekskresi ke dalam usus melalui empedu, kemudian dibuang melalui feses, tetapi lebih sering diserap kembali di saluran cerna dan akhirnya diekskresi melalui ginjal. Ada 3 sistem transport ke dalam empedu, semuanya transport aktif yaitu masing-masing untuk asam organik termasuk glukuronid, basa organik, dan zat netral misalnya steroid. Telah disebutkan bahwa konjugat glukuronid akan mengalami sirkulasi enterohepatik.

Ekskresi obat juga terjadi melalui keringat, liur, air mata, air susu, dan rambut, tetapi dalam jumlah yang relatif kecil sekali sehingga tidak berarti dalam pengakhiran efek obat. Liur dapat digunakan sebagai pengganti darah untuk menentukan kadar obat tertentu. Rambut pun dapat digunakan untuk menemukan logam toksik, misalnya arsen, pada kedokteran forensik.

3. FARMAKODINAMIK

Farmakodinamik ialah cabang ilmu yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat serta mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat ialah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respons yang terjadi. Pengetahuan yang baik mengenai hal ini merupakan dasar terapi rasional dan berguna dalam sintesis obat baru.

3.1. MEKANISME KERJA OBAT

Efek obat umumnya timbul karena interaksi obat dengan reseptor pada sel suatu organisme. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respons khas untuk obat tersebut. Reseptor obat merupakan komponen makromolekul fungsional yang mencakup 2 konsep penting. Pertama, bahwa obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh. Kedua, bahwa obat tidak menimbulkan suatu fungsi baru, tetapi hanya memodulasi fungsi yang sudah ada. Walaupun tidak berlaku bagi terapi gen, secara umum konsep ini masih berlaku sampai sekarang. Setiap komponen makromolekul fungsional dapat berperan sebagai reseptor obat, tetapi sekelompok reseptor obat tertentu, juga berperan sebagai reseptor untuk ligand endogen (hormon, neurotransmiter). Substansi yang efeknya menyerupai senyawa endogen disebut *agonis*. Sebaliknya, senyawa yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik tetapi menghambat secara kompetitif efek suatu agonis di tempat ikatan agonis (*agonist binding site*) disebut *antagonis*.

3.2. RESEPTOR OBAT

SIFAT KIMIA. Komponen yang paling penting dalam reseptor obat ialah protein (mis. asetilkolinesterase, Na^+ , K^+ -ATPase, tubulin, dsb.). Asam nukleat juga dapat merupakan reseptor obat yang penting, misalnya untuk sitostatika. Ikatan obat-reseptor dapat berupa ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, van der Waals, atau kovalen, tetapi umumnya merupakan campuran berbagai ikatan di atas. Perlu diperhatikan bahwa ikatan kovalen merupakan ikatan yang kuat sehingga lama kerja obat seringkali, tetapi tidak selalu, panjang. Walaupun demikian, ikatan nonkovalen yang afinitasnya tinggi juga dapat bersifat permanen.

HUBUNGAN STRUKTUR-AKTIVITAS. Struktur kimia suatu obat berhubungan erat dengan afinitasnya terhadap reseptor dan aktivitas intrinsiknya, sehingga perubahan kecil dalam molekul obat, misalnya perubahan stereoisomer, dapat menimbulkan perubahan besar dalam sifat farmakologinya. Pengetahuan mengenai hubungan struktur-aktivitas bermanfaat dalam strategi pengembangan obat baru, sintesis obat yang rasio terapinya lebih baik, atau sintesis obat yang selektif terhadap jaringan tertentu.

RESEPTOR FISILOGIS. Istilah reseptor sebagai makromolekul seluler tempat terikatnya obat untuk menimbulkan respons telah diuraikan di atas. Tetapi terdapat juga protein seluler yang berfungsi sebagai reseptor fisiologi bagi ligand endogen seperti hormon, neurotransmiter, dan autakoid. Fungsi reseptor ini meliputi pengikatan ligand yang sesuai (oleh *ligand binding domain*) dan penghantaran sinyal (oleh *effector domain*) yang dapat secara langsung menimbulkan efek intrasel atau secara tak langsung memulai sintesis maupun pelepasan molekul intrasel lain yang dikenal sebagai **second messenger**.

Dalam keadaan tertentu, molekul reseptor berinteraksi secara erat dengan protein seluler lain membentuk sistem reseptor-efektor sebelum menimbulkan respons. Contohnya, sistem adenilat siklase: reseptor mengatur aktivitas adenilat siklase sedangkan efekturnya mensintesis cAMP sebagai **second messenger**. Dalam sistem ini protein G-lah yang berfungsi sebagai perantara reseptor dengan enzim tersebut. Terdapat 2 macam protein G, yang satu berfungsi dalam penghantaran, yang lain berfungsi dalam penghambatan sinyal. Berikut ini akan dibahas berbagai reseptor fisiologi tersebut.

3.3. TRANSMISI SINYAL BIOLOGIS

Penghantaran sinyal biologis ialah proses yang menyebabkan suatu substansi ekstraseluler (*extracellular chemical messenger*) menimbulkan suatu respons seluler fisiologi yang spesifik. Sistem hantaran ini dimulai dengan pendudukan reseptor yang terdapat di membran sel atau di dalam sitoplasma oleh transmittor. Kebanyakan *messenger* ini bersifat polar. Contoh transmittor untuk reseptor yang terdapat di membran sel ialah katekolamin, TRH, LH; sedangkan untuk reseptor yang terdapat dalam sitoplasma ialah steroid (adrenal dan gonadal), tiroksin, vit. D.

Reseptor di membran sel bekerja dengan cara mengikat ligand yang sesuai kemudian meneruskan sinyalnya ke sel target itu, baik secara langsung ke intrasel atau dengan cara memproduksi molekul pengatur lainnya (*second messenger*) di intrasel. Suatu reseptor mungkin memerlukan suatu protein seluler tertentu untuk dapat berfungsi (sistem reseptor-efektor) misalnya adenilat siklase. Pada sistem ini, reseptor mengatur aktivitas adenilat siklase, dan efektor mensintesis siklik-AMP yang merupakan **second messenger**.

Reseptor yang terdapat dalam sitoplasma, merupakan protein terlarut pengikat DNA (*soluble DNA-binding protein*) yang mengatur transkripsi gen-gen tertentu. Pendudukan reseptor oleh hormon yang sesuai akan meningkatkan sintesis protein tertentu.

Reseptor hormon peptida yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan perkembangan (dan dalam keadaan akut juga aktivitas metabolik) umumnya ialah suatu **protein kinase** yang mengkatalisis fosforilasi protein target pada residu **tirosin**. Kelompok reseptor ini meliputi reseptor untuk insulin, *epidermal growth factor*, *platelet-derived growth factor*, dan limfokin tertentu. Reseptor hormon peptida yang terdapat di membran plasma berhubungan dengan bagian katalitiknya yang berupa protein kinase intrasel, melalui suatu rantai pendek asam amino hidrofobik yang menembus membran plasma.

Pada reseptor untuk *atrial natriuretic peptide*, bagian kompleks intrasel ini bukan protein kinase, melainkan **guanilat siklase** yang mensintesis siklik-GMP.

Sejumlah reseptor untuk neurotransmiter tertentu membentuk kanal ion selektif di membran plasma dan menyampaikan sinyal biologisnya dengan cara mengubah potensial membran atau komposisi ion. Contoh kelompok ini ialah reseptor nikotinik, gamma-aminobutirat tipe A, glutamat, aspartat, dan glisin. Reseptor ini merupakan protein multi-subunit yang rantainya menembus membran beberapa kali membentuk kanal ion. Mekanisme terikatnya suatu transmittor dengan kanal yang terdapat di bagian ekstrasel sehingga kanal menjadi terbuka, belum diketahui.

Sejumlah besar reseptor di membran plasma bekerja mengatur protein efektor tertentu dengan perantaraan sekelompok **GTP binding protein** yang dikenal sebagai **protein G**. Yang termasuk kelompok ini ialah reseptor untuk amin biogenik, eikosanoid, dan hormon peptida lainnya. Reseptor ini bekerja dengan memacu terikatnya GTP pada protein G spesifik yang selanjutnya mengatur aktivitas efektor-efektor spesifik seperti adenilat siklase, fosfolipase A₂ dan C, kanal Ca²⁺, K⁺ atau Na⁺, dan beberapa protein yang berfungsi dalam transportasi. Suatu sel dapat mempunyai 5 atau lebih protein G yang masing-masing dapat memberikan respons terhadap beberapa reseptor yang berbeda, dan mengatur beberapa efektor yang berbeda pula.

Second messenger sitoplasma. Penghantaran sinyal biologis dalam sitoplasma dilangsung-

kan dengan kerja *second messenger* antara lain berupa cAMP, ion Ca^{2+} , dan yang akhir-akhir ini sudah diterima ialah 1,4,5 inositol trisphosphate (IP_3) dan diasilgliserol (DAG). Substansi ini memenuhi kriteria sebagai *second messenger* yaitu diproduksi dengan sangat cepat, bekerja pada kadar yang sangat rendah, dan setelah sinyal eksternalnya tidak ada mengalami penyingkiran secara spesifik.

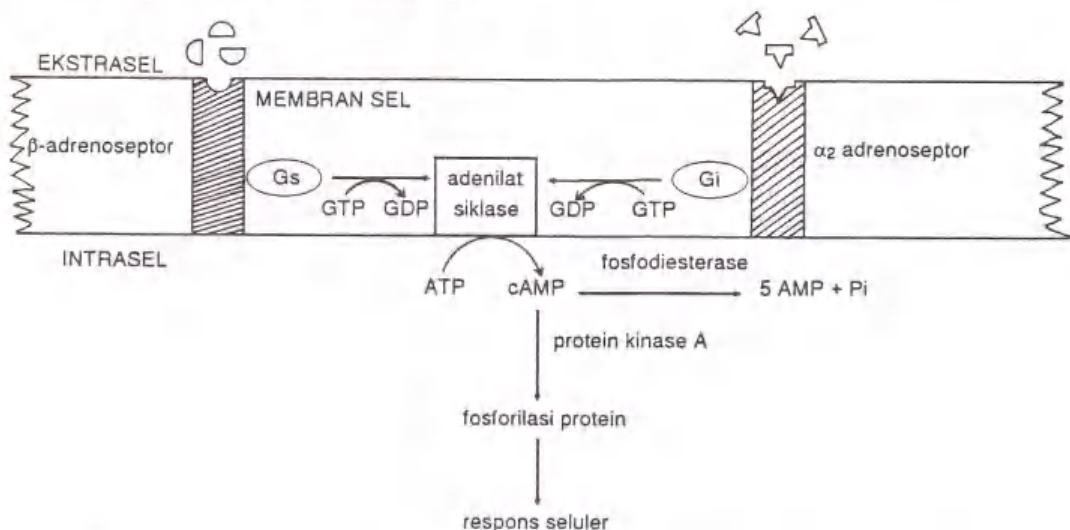
Siklik-AMP ialah *second messenger* yang pertama kali ditemukan. Substansi ini dihasilkan melalui stimulasi adenilat siklase sebagai respons terhadap aktivasi bermacam-macam reseptor (mis. reseptor adrenergik). Stimulasi adenilat siklase dilaksanakan lewat protein Gs dan inhibisinya lewat protein Gi (lihat Gambar 1-2). Adenilat siklase juga dapat distimulasi oleh ion Ca (terutama pada neuron), toksin kolera, atau ion fluorida.

Siklik-AMP berfungsi mengaktifkan *cAMP-dependent protein kinase* (protein kinase A) yang mengatur faal protein intrasel dengan cara fosforilasi. Siklik-AMP didegradasi dengan cara hidrolisis yang

dikatalisis oleh fosfodiesterase menjadi 5-AMP yang bukan suatu *second messenger*. Fosfodiesterase diaktifkan oleh ion Ca dan kalmoldulin atau cAMP. Siklik-AMP juga dikeluarkan dari dalam sel melalui transport aktif.

Ca sitoplasma merupakan *second messenger* lain yang berfungsi dalam aktivasi beberapa jenis enzim (mis. fosfolipase), mengaktifkan aparat kontraktilel sel otot, mencetuskan penglepasan histamin, dan sebagainya. Kadar Ca sitoplasma diatur oleh kanal ion Ca , dan ATP-ase yang terdapat di membran plasma dan depot Ca intrasel (misalnya retikulum sarkoplasmik). Kanal ion Ca di membran sel dapat diatur oleh depolarisasi, interaksi dengan Gs, fosforilasi oleh *cAMP-dependent protein kinase*, atau oleh ion K^+ dan Ca^{2+} .

Inositol trisphosphate (IP_3) dan diasilgliserol (DAG), merupakan *second messenger* pada transmisi sinyal di α_1 adrenoseptor, reseptor vasopresin, asetilkolin, histamin, *platelet-derived growth factor*, dsb.



Gambar 1-2. Transmisi sinyal biologis dengan *second messenger* cAMP.

Pendudukan reseptor (misalnya adrenoseptor β) yang terdapat di permukaan sel oleh agonisnya ($\odot$) menyebabkan terbentuknya cAMP di permukaan dalam membran sel. Proses ini meliputi interaksi antara reseptor (yang telah mengikat agonisnya) dengan protein pengatur Gs dan interaksi antara protein pengatur (Gs) dengan GTP. Interaksi Gs-GTP menimbulkan stimulasi adenilat siklase untuk memproduksi cAMP. Selanjutnya cAMP menimbulkan fosforilasi protein di bawah pengaruh kinase (protein kinase A), sehingga terjadi respons seluler (misalnya lipolisis, glikogenolisis, efek inotropik positif, dan sebagainya). Sebaliknya aktivitas adenilat siklase juga dapat dihambat melalui pendudukan reseptor lain misalnya α_2 adrenoseptor oleh agonisnya ($\otimes$).

Fosfodiesterase menghilangkan peran cAMP dengan hidrolisis menjadi 5AMP. Penghambatan fosfodiesterase (misalnya oleh amrinon, teofilin) memberikan efek serupa dengan perangsangan β -adrenoseptor.

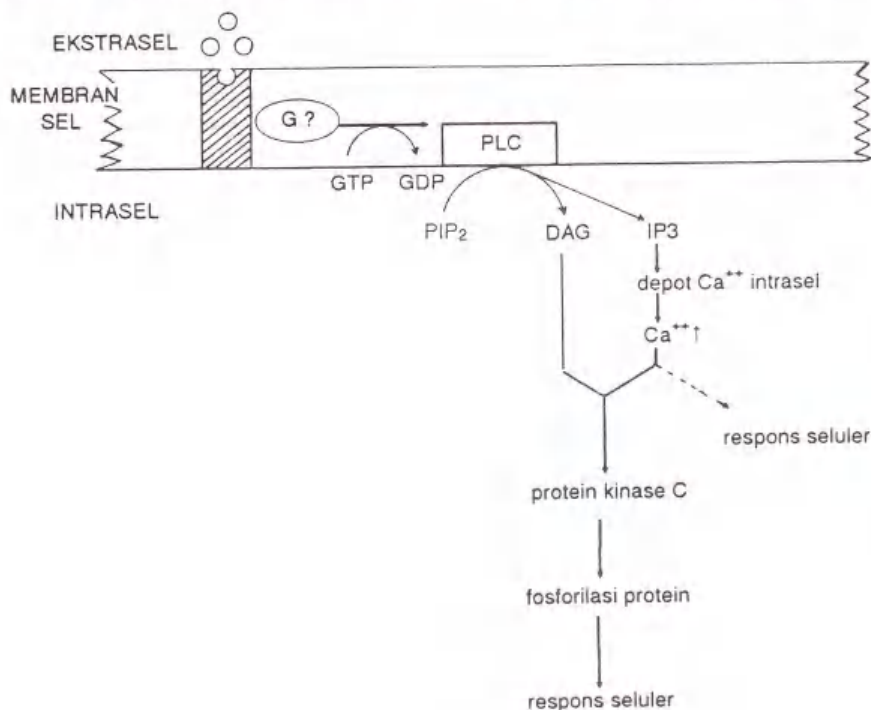
* Pi = fosfor inorganik

Stimulasi adrenoseptor α_1 (dan beberapa reseptor lain) meningkatkan kadar Ca intrasel dengan beberapa cara. Salah satu mekanisme yang paling diterima saat ini ialah bahwa akibat pengikatan agonis pada reseptor terjadi hidrolisis fosfatidil inositol 4,5-bisfosfat (PIP_2) yang terdapat di membran sel oleh fosfolipase C (PLC) sehingga terbentuk IP_3 dan DAG (Gambar 1-3).

Kelompok reseptor yang melangsungkan sinyal biologis dengan perantara IP_3 dan DAG sebagai *second messenger* disebut juga sebagai *Ca-mobilizing receptors*. Sistem ini dapat berhubungan dengan sintesis prostaglandin; di sini DAG mengalami hidrolisis lebih lanjut oleh fosfolipase A_2 yang diaktifkan oleh meningkatnya kadar Ca . Seperti juga *second messenger* yang lain, setelah respons

biologis terjadi maka IP_3 dan DAG mengalami metabolisme di bawah pengaruh kinase tertentu.

PENGATURAN FUNGSI RESEPTOR. Reseptor tidak hanya berfungsi dalam pengaturan fisiologi dan biokimia, tetapi juga diatur atau dipengaruhi oleh mekanisme homeostatik lain. Bila suatu sel dirangsang oleh agonisnya secara terus menerus maka akan terjadi **desensitisasi** (refrakterisasi atau *down regulation*) yang menyebabkan efek perangsangan selanjutnya oleh kadar obat yang sama berkurang atau menghilang (lihat bab efedrin). Sebaliknya bila rangsangan pada reseptor berkurang secara kronik, misalnya pada pemberian β -bloker jangka panjang, seringkali terjadi **hipereaktivitas** karena **supersensitivitas** terhadap agonis (akibat bertambahnya jumlah reseptor).

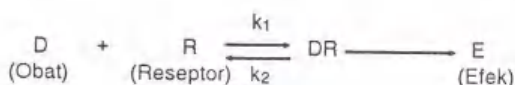


Gambar 1-3. Transmisi sinyal biologis dengan *second messenger* diasilgliserol (DAG) dan IP_3 (inositol trisfosfat). Pendudukan reseptor (misalnya α_1 -adrenoseptor) yang terdapat di permukaan sel oleh agonisnya (O) menyebabkan peningkatan aktivitas fosfolipase C (PLC) dengan perantara suatu protein G (yang belum jelas jenisnya). Selanjutnya fosfolipase C akan menghidrolisis fosfatidil inositol 4,5, bisfosfat (PIP_2) sehingga terbentuk diasilgliserol (DAG) serta inositol 1,4,5 trisfosfat (IP_3). IP_3 menyebabkan penglepasan ion Ca^{++} dari depot intraseluler dan menimbulkan respons seluler. DAG dan IP_3 merangsang aktivitas protein kinase C sehingga terjadi fosforilasi protein diikuti oleh respons seluler.

3.4. INTERAKSI OBAT-RESEPTOR

Ikatan antara obat dan reseptor misalnya ikatan substrat dengan enzim, biasanya merupakan **ikatan lemah** (ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, van der Waals), dan jarang berupa ikatan kovalen.

HUBUNGAN DOSIS DENGAN INTENSITAS EFEK



Menurut teori pendudukan reseptor (*reseptor occupancy*), intensitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diduduki atau diikatnya, dan intensitas efek mencapai maksimal bila seluruh reseptor diduduki oleh obat. Oleh karena interaksi obat-reseptor ini analog dengan interaksi substrat-enzim, maka di sini berlaku persamaan Michaelis-Menten :

$$E = \frac{E_{\max}[D]}{K_D + [D]}$$

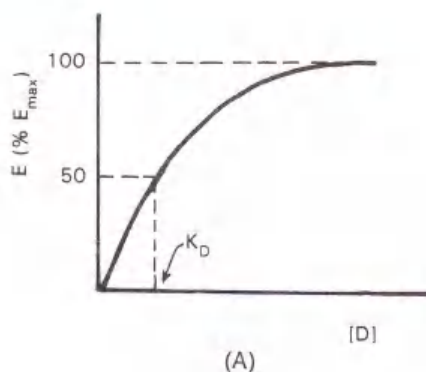
dengan : E = intensitas efek obat

$E_{\max}$ = efek maksimal

[D] = kadar obat bebas

$K_D = \frac{k_2}{k_1}$ = konstanta disosiasi kompleks obat-reseptor

Bila $K_D = [D]$, maka :



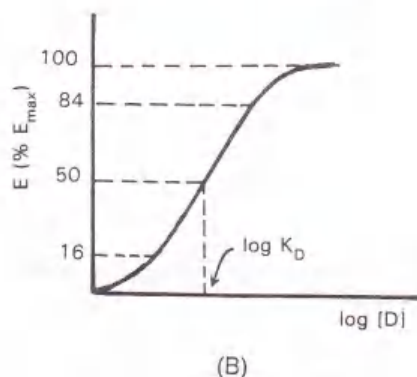
$$E = \frac{E_{\max} [D]}{[D] + [D]} = \frac{1}{2} E_{\max}$$

ini berarti 50% reseptor diduduki oleh obat.

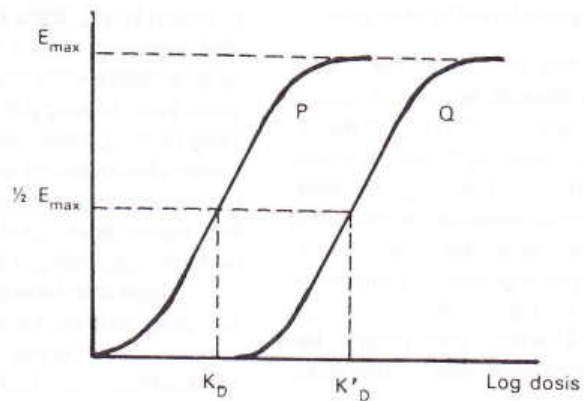
Hubungan antara kadar atau dosis obat yaitu [D], dan besarnya efek E terlihat sebagai **kurva dosis-intensitas efek (graded dose-effect curve = DEC)** yang berbentuk hiperbola (Gambar 1-4A). Tetapi **kurva log dosis-intensitas efek (log DEC)** akan berbentuk sigmoid (Gambar 1-4B). Setiap efek memperlihatkan kurvanya sendiri. Bila efek yang diamati merupakan gabungan beberapa efek, maka log DEC dapat bermacam-macam, tetapi masing-masing berbentuk sigmoid.

Log DEC lebih sering digunakan karena mencakup rentang dosis yang luas dan mempunyai bagian yang linear, yakni pada besar efek = 16-84% (= 50% $\pm$ 1SD), sehingga lebih mudah untuk membandingkan beberapa DEC.

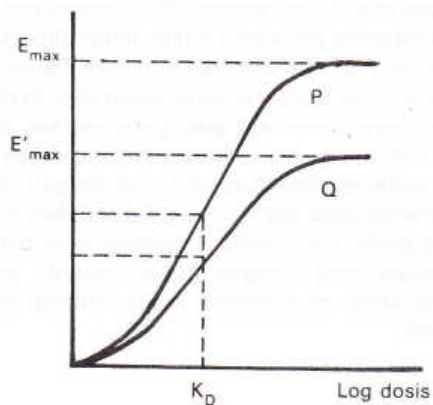
$1/K_D$ menunjukkan **afinitas** obat terhadap reseptor, artinya kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptornya (kemampuan obat untuk membentuk kompleks obat-reseptor). Jadi makin besar K_D (= dosis yang menimbulkan 1/2 efek maksimal), makin kecil afinitas obat terhadap reseptornya. $E_{\max}$ menunjukkan **aktivitas intrinsik** atau **efektivitas** obat, yakni kemampuan intrinsik kompleks obat-reseptor untuk menimbulkan aktivitas dan/atau efek farmakologik. Gambar 1-5 akan memperjelas arti afinitas dan aktivitas intrinsik.



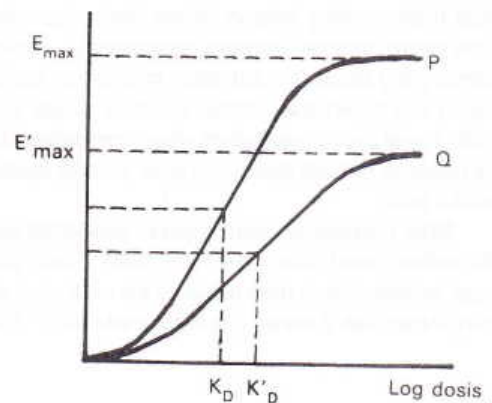
Gambar 1-4. (A) Kurva dosis-intensitas efek (= DEC).
(B) Kurva log dosis-intensitas efek (= log DEC).



(A)



(B)



(C)

Gambar 1-5. Log DEC obat P dan Q yang berbeda afinitas dan/atau aktivitas intrinsiknya

(A) Afinitas berbeda ($K'_D > K_D$), aktivitas intrinsik sama ($= E_{max}$).

(B) Afinitas sama ($= K_D$), aktivitas intrinsik berbeda ($E'_{max} < E_{max}$).

(C) Afinitas berbeda ($K'_D > K_D$), aktivitas intrinsik juga berbeda ($E'_{max} < E_{max}$).

Variabel hubungan dosis-intensitas efek obat.

Hubungan dosis dan intensitas efek dalam keadaan sesungguhnya tidaklah sederhana karena banyak obat bekerja secara kompleks dalam menghasilkan efek. Efek antihipertensi, misalnya, merupakan kombinasi efek terhadap jantung, vaskular, dan sistem saraf. Walaupun demikian, suatu kurva efek kompleks dapat diuraikan ke dalam kurva-kurva sederhana untuk masing-masing komponennya. Kurva sederhana ini, bagaimanapun bentuknya, selalu mempunyai 4 variabel yaitu potensi, kecuraman (*slope*), efek maksimal, dan variasi biologik (Gambar 1-6).

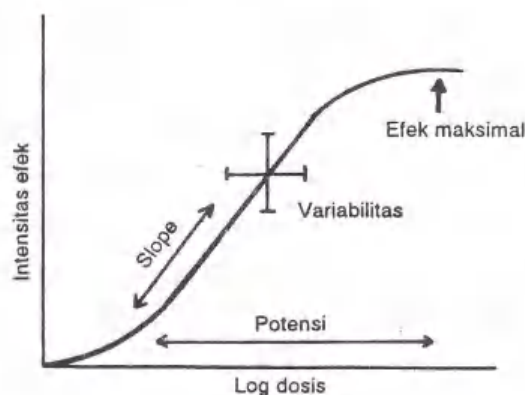
Potensi menunjukkan rentang dosis obat yang menimbulkan efek. Besarnya ditentukan oleh (1) kadar obat yang mencapai reseptor, yang tergantung dari sifat farmakokinetik obat, dan (2) afinitas obat terhadap reseptornya. Variabel ini relatif tidak penting karena dalam klinik digunakan dosis yang sesuai dengan potensinya. Hanya, potensi yang terlalu rendah akan merugikan karena dosis yang diperlukan terlalu besar. Potensi yang terlalu tinggi justru merugikan atau membahayakan bila obatnya mudah menguap atau mudah diserap melalui kulit.

Efek maksimal ialah respons maksimal yang ditimbulkan obat bila diberikan pada dosis yang tinggi. Ini ditentukan oleh aktivitas intrinsik obat dan ditunjukkan oleh dataran (*plateau*) pada DEC. Tetapi

pi dalam klinik, dosis obat dibatasi oleh timbulnya efek samping; dalam hal ini efek maksimal yang dicapai dalam klinik mungkin kurang dari efek maksimal yang sesungguhnya. Ini merupakan variabel yang penting. Misalnya morfin dan aspirin berbeda dalam efektivitasnya sebagai analgesik; morfin dapat menghilangkan rasa nyeri yang hebat, sedangkan aspirin tidak. Efek maksimal obat tidak selalu berhubungan dengan potensinya.

Slope atau **lereng log DEC** merupakan variabel yang penting karena menunjukkan batas keamanan obat. Lereng yang curam, misalnya untuk fenobarbital, menunjukkan bahwa dosis yang menimbulkan koma hanya sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan dosis yang menimbulkan sedasi/tidur.

Variasi biologik adalah variasi antar individu dalam besarnya respons terhadap dosis yang sama dari suatu obat. Suatu *graded DEEC* hanya berlaku untuk satu orang pada satu waktu, tetapi dapat juga merupakan nilai rata-rata dari populasi. Dalam hal yang terakhir ini, variasi biologik dapat diperlihatkan sebagai garis horisontal atau garis vertikal (lihat gambar di atas). Garis horisontal menunjukkan bahwa untuk menimbulkan efek obat dengan intensitas tertentu pada suatu populasi diperlukan suatu rentang dosis. Garis vertikal menunjukkan bahwa pemberian obat dengan dosis tertentu pada populasi akan menimbulkan suatu rentang intensitas efek.



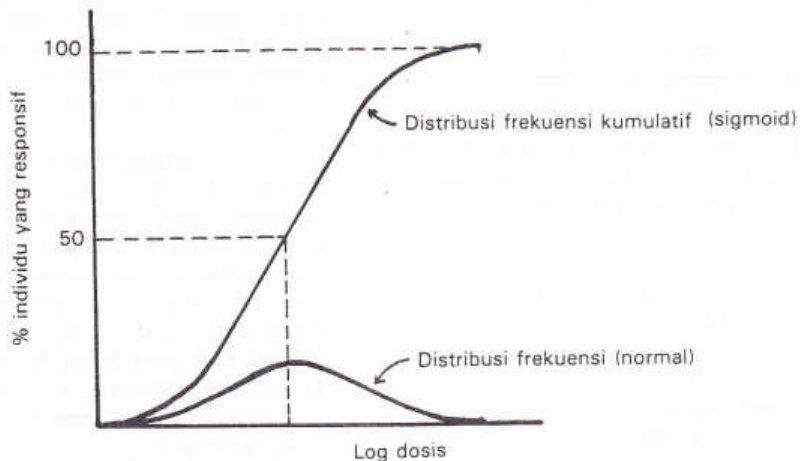
Gambar 1-6. Variabel hubungan dosis-intensitas efek obat

HUBUNGAN DOSIS OBAT-PERSEN RESPONDER

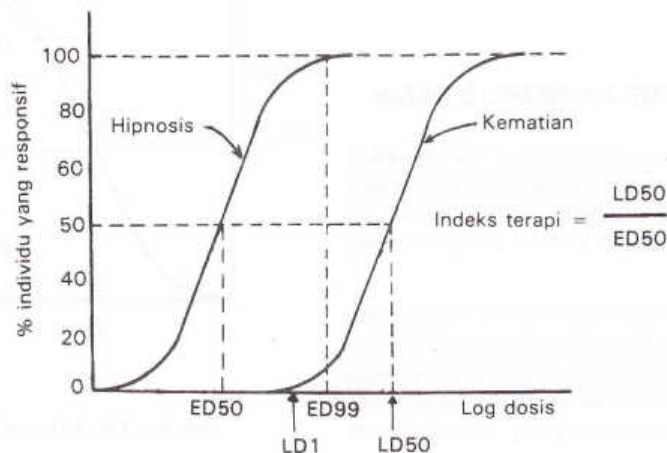
Suatu distribusi frekuensi individu yang memberikan respons (dalam %) pada rentang dosis tertentu (dalam log dosis), akan tergambar dalam bentuk **kurva distribusi normal** (Gambar 1-7). Bila distribusi frekuensi tersebut dibuat kumulatif maka akan diperoleh kurva berbentuk sigmoid yang disebut **kurva log dosis- persen responder** (*log dose-percent curve = log DPC*). Bentuk kurvanya sama dengan log DEC, tetapi ordinatnya berbeda.

Pada log DEC ordinatnya ialah intensitas efek, sedangkan pada log DPC ordinatnya adalah persentase individu yang responsif. Selain itu, pada log DEC efek yang diukur ada gradasinya sehingga kurva ini merupakan suatu *graded* DEC. Sementara itu, pada log DPC respons penderita bersifat kuantal (*all or none*), artinya ada atau tidak sama sekali, maka kurva sigmoid ini disebut juga **kurva log dosis-efek kuantal** (*quantal log dose-effect curve = log DEC kuantal*).

Jadi log DPC juga menunjukkan variasi individual dari dosis yang diperlukan untuk menim-



Gambar 1-7. Kurva frekuensi distribusi normal dan kumulatif



Gambar 1-8. Kurva log dosis-persen responsif (= log DPC) atau Kurva log dosis-efek kuantal (= log DEC kuantal) untuk suatu sedatif-hipnotik

bulkan suatu efek tertentu. Misalnya log DPC untuk suatu sedatif-hipnotik dapat dilihat pada Gambar 1-8. Di sini tampak log DPC atau log DEC kuantal untuk efek hipnosis di sebelah kiri dan untuk efek kematian di sebelah kanan.

Dosis yang menimbulkan efek terapi pada 50% individu disebut **dosis terapi median** atau **dosis efektif median** (= ED50). **Dosis letal median** (= LD50) ialah dosis yang menimbulkan kematian pada 50% individu, sedangkan TD50 ialah **dosis toksik 50%**.

Dalam studi farmakodinamik di laboratorium, **indeks terapi** suatu obat dinyatakan dalam rasio berikut:

$$\text{Indeks terapi} = \frac{\text{TD50}}{\text{ED50}} \text{ atau } \frac{\text{LD50}}{\text{ED50}}$$

Obat ideal menimbulkan efek terapi pada semua penderita tanpa menimbulkan efek toksik pada seorang penderita pun. Oleh karena itu,

$$\text{Indeks terapi} = \frac{\text{TD1}}{\text{ED99}} \text{ ialah lebih tepat, dan}$$

$$\text{untuk obat ideal : } \frac{\text{TD1}}{\text{ED99}} \geq 1$$

Akan tetapi, nilai-nilai ekstrim tersebut tidak dapat ditentukan dengan teliti karena letaknya di bagian kurva yang melengkung dan bahkan hampir mendatar.

3.5. ANTAGONISME FARMAKODINAMIK

Secara farmakodinamik dapat dibedakan 2 jenis antagonisme, yakni antagonisme fisiologik dan antagonisme pada reseptor. Selain itu, antagonisme pada reseptor dapat bersifat kompetitif atau nonkompetitif.

Antagonisme fisiologik terjadi pada organ yang sama, tetapi pada sistem reseptor yang berlainan. Misalnya, efek bronkokonstriksi histamin pada bronkus lewat reseptor histamin, dapat dilawan dengan pemberian adrenalin yang bekerja pada adrenoceptor β .

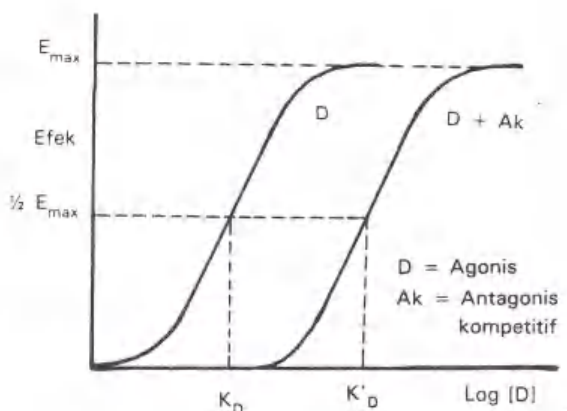
Antagonisme pada reseptor terjadi melalui sistem reseptor yang sama. Artinya antagonis mengikat reseptor di tempat ikatan agonis (*receptor site* atau

active site) sehingga terjadi antagonisme antara agonis dengan antagonisnya. Misalnya efek histamin yang dilepaskan dalam reaksi alergi dapat dicegah dengan pemberian antihistamin yang menduduki reseptor yang sama.

Antagonisme pada reseptor dapat diukur berdasarkan interaksi obat-reseptor. **Agonis** ialah obat yang bila menduduki reseptor menimbulkan efek farmakologi secara intrinsik, sedangkan **antagonis** ialah obat yang menduduki reseptor yang sama tetapi secara intrinsik tidak mampu menimbulkan efek farmakologi. Jadi antagonis menghalangi ikatan reseptor dengan agonisnya sehingga kerja agonis terhambat. Antagonis demikian juga disebut **receptor blocker** atau **bloker** saja. Jadi bloker tidak berefek intrinsik karena efek yang terlihat bukan efek langsung melainkan penghambatan efek agonis.

Pada **antagonisme kompetitif**, antagonis berikatan dengan *receptor site* secara **reversibel** sehingga dapat digeser oleh agonis kadar tinggi. Dengan demikian penghambatan efek agonis dapat diatasi dengan meningkatkan kadar agonis sampai akhirnya dicapai efek maksimal. Jadi, diperlukan kadar agonis yang lebih tinggi untuk memperoleh efek yang sama. Ini berarti afinitas agonis terhadap reseptornya menurun (lihat Gambar 1-9).

Contoh antagonisme kompetitif ialah β -bloker dan antihistamin.

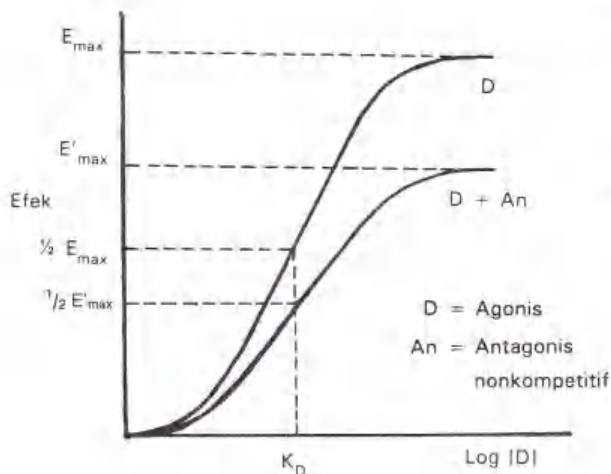


Gambar 1-9. Antagonisme kompetitif.

Antagonis kompetitif (Ak) menyebabkan log DEC agonis (D) bergeser sejajar ke kanan ($D + Ak$). Efek maksimal yang dicapai agonis sama (= E_{max}), tetapi afinitas agonis terhadap reseptornya menurun ($K'_D > K_D$).

Kadang-kadang suatu antagonis mengikat reseptor bukan di tempat ikatan reseptor agonis (agonist receptor site), tetapi menyebabkan perubahan konformasi reseptor sedemikian rupa sehingga afinitas terhadap agonisnya menurun. Walaupun penurunan afinitas agonis ini dapat diatasi dengan meningkatkan dosis agonis, keadaan ini tidak disebut antagonisme kompetitif (meskipun gambar kurvanya sama) tetapi lebih tepat disebut **kooperativitas negatif**.

Pada **antagonisme nonkompetitif**, penghambatan efek agonis **tidak dapat diatasi** dengan meningkatkan kadar agonis. Akibatnya, efek maksimal yang dicapai akan berkurang, tetapi afinitas agonis terhadap reseptornya tidak berubah (Gambar 1-10).



Gambar 1-10. Antagonisme nonkompetitif

Antagonis nonkompetitif (An) menyebabkan efek maksimal yang dicapai agonis berkurang ($E'_{\max} < E_{\max}$) tetapi afinitas agonis terhadap reseptornya tidak berubah ($= K_D$).

Antagonisme nonkompetitif terjadi bila antagonis mengikat reseptor secara **ireversibel**, di **receptor site** maupun di tempat lain, sehingga menghalangi ikatan agonis dengan reseptornya. Dengan demikian antagonis mengurangi jumlah reseptor yang tersedia untuk berikatan dengan agonisnya sehingga efek maksimal akan berkurang. Tetapi afinitas agonis terhadap reseptor yang bebas tidak berubah. Contohnya, fenoksibenzamin mengikat

reseptor adrenergik alfa di **receptor site** secara ireversibel.

Antagonisme nonkompetitif juga terjadi bila antagonis bukan terikat pada molekul reseptornya, melainkan pada **komponen lain dalam sistem reseptor** yang meneruskan fungsi reseptor di dalam sel target; misalnya molekul adenilat siklase atau molekul protein pembentuk kanal ion. Ikatan antagonis pada molekul tersebut, secara reversibel maupun ireversibel, akan mengurangi $E_{\max}$ tanpa mengganggu ikatan agonis-reseptor; afinitas agonis terhadap reseptornya tidak berubah.

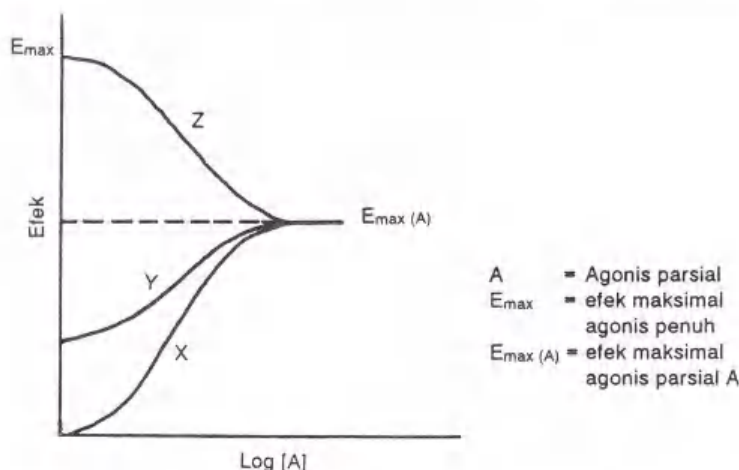
Agonis parsial ialah agonis lemah, artinya agonis yang mempunyai aktivitas intrinsik atau efektivitas yang rendah sehingga efek maksimalnya lemah (lihat Gambar 1-11, kurva X). Akan tetapi, obat ini akan mengurangi efek maksimal yang ditimbulkan oleh agonis penuh (lihat Gambar 1-11, kurva Z). Oleh karena itu agonis parsial disebut juga **antagonis parsial**. Contoh: nalorfin ialah agonis parsial atau antagonis parsial untuk reseptor morfin, sedangkan nalokson ialah antagonis murninya. Nalorfin dapat digunakan sebagai antagonis pada keracunan morfin, tetapi bila diberikan sendiri nalorfin juga menimbulkan berbagai efek opiat dalam derajat yang lebih ringan. Nalokson, yang tidak mempunyai efek agonis, akan mengantagonis dengan sempurna semua efek opiat morfin.

3.6. KERJA OBAT YANG TIDAK DIPERANTARAI RESEPTOR

Dalam menimbulkan efek, obat tertentu tidak berikatan dengan reseptor. Obat-obat ini mungkin mengubah sifat cairan tubuh, berinteraksi dengan ion atau molekul kecil, atau masuk ke komponen sel.

EFEK NONSPESIFIK DAN GANGGUAN PADA MEMBRAN

Perubahan sifat osmotik. Diuretik osmotik (urea, manitol), misalnya, meningkatkan osmolaritas filtrat glomerulus sehingga mengurangi reabsorpsi air di tubuli ginjal dengan akibat terjadi efek diuretik. Demikian juga katarik osmotik ($MgSO_4$), gliserol yang mengurangi udem serebral, dan pengganti plasma (polivinil pirolidon = PVP) untuk penambah volume intravaskular.



Gambar 1-11. Log DEC agonis parsial tanpa dan dengan adanya agonis penuh.

- Kurva X : dihasilkan oleh A sendiri dengan efek maksimal $E_{max}(A)$
 Kurva Y : dihasilkan oleh campuran A dan agonis penuh dalam dosis yang menimbulkan efek lebih kecil daripada $E_{max}(A)$; penambahan A akan menambah efek tersebut sampai dicapai $E_{max}(A)$
 Kurva Z : dihasilkan oleh campuran A dan agonis penuh dalam dosis yang menimbulkan efek lebih besar daripada $E_{max}(A)$; penambahan A akan mengurangi efek tersebut sampai dicapai $E_{max}(A)$

Perubahan sifat asam/basa. Kerja ini diperlihatkan oleh antasid dalam menetralkan asam lambung, NH_4Cl dalam mengasamkan urin, Na bikarbonat dalam membasakan urin, dan asam-asam organik sebagai antiseptik saluran kemih atau sebagai spermisid topikal dalam saluran vagina.

Kerusakan nonspesifik. Zat perusak nonspesifik digunakan sebagai antiseptik dan disinfektan, dan kontrasepsi. Contohnya, (1) detergen merusak integritas membran lipoprotein; (2) halogen, peroksida, dan oksidator lain merusak zat organik; (3) denaturan merusak integritas dan kapasitas fungsional membran sel, partikel subseluler dan protein.

Gangguan fungsi membran. Anestetik umum yang mudah menguap misalnya eter, halotan, enfluran, dan metoksifluran bekerja dengan melarut dalam lemak membran sel di SSP sehingga eksitabilitasnya menurun.

INTERAKSI DENGAN MOLEKUL KECIL ATAU ION

Kerja ini diperlihatkan oleh kelator (*chelating agents*) misalnya CaNa_2EDTA yang mengikat

Pb^{2+} bebas menjadi kelat yang inaktif pada keracunan Pb. Demikian juga kerja penisilamin yang mengikat Cu^{2+} bebas pada penyakit Wilson dan dimerkaprol (BAL = *British antilewisite*) pada keracunan logam berat (As, Sb, Hg, Au, Bi). Kelat yang terbentuk larut dalam air sehingga mudah dikeluarkan melalui ginjal.

MASUK KE DALAM KOMPONEN SEL

Obat yang merupakan analog purin atau pirimidin dapat berinkorporasi ke dalam asam nukleat sehingga mengganggu fungsinya. Obat yang bekerja seperti ini disebut antimetabolit misalnya 6-merkaptopurin, 5-fluorourasil, flusitosin, dan antikanker atau antimikroba lain.

3.7. TERMINOLOGI

SPESIFISITAS DAN SELEKTIVITAS

Suatu obat dikatakan spesifik bila kerjanya terbatas pada satu jenis reseptor, dan dikatakan selektif bila menghasilkan satu efek pada dosis rendah dan efek lain baru timbul pada dosis yang lebih besar. Obat yang spesifik belum tentu selektif,

tetapi obat yang tidak spesifik dengan sendirinya tidak selektif. Klorpromazin bukan obat yang spesifik karena ia bekerja pada berbagai jenis reseptor: kolinerjik, adrenergik, dan histaminergik, selain pada reseptor dopaminergik di SSP. Atropin adalah bloker spesifik untuk reseptor muskarinik, tetapi tidak selektif karena reseptor ini terdapat di berbagai organ. Salbutamol ialah agonis β -adrenergik yang spesifik dan relatif selektif, obat ini memblok reseptor β_2 dan pada dosis terapi hanya berefek di bronkus.

Selain tergantung dari dosis, selektivitas obat juga tergantung dari **cara pemberian**. Pemberian obat langsung di tempat kerjanya akan meningkatkan selektivitas obat. Misalnya salbutamol, selektivitas relatif obat ini pada reseptor β_2 di bronkus ditingkatkan bila diberikan sebagai obat semprot langsung ke saluran napas.

Tidak ada obat yang menghasilkan satu efek saja, dan makin banyak efek suatu obat, makin banyak efek sampingnya. Dengan demikian selektivitas merupakan sifat obat yang penting dalam terapi. **Selektivitas obat** dinyatakan sebagai hubungan antara dosis terapi dan dosis obat yang menimbulkan efek toksik. Hubungan ini disebut juga **indeks terapi** atau **batas keamanan obat** (*margin of safety*). Indeks terapi hanya berlaku untuk satu efek terapi, maka obat yang mempunyai beberapa efek terapi juga mempunyai beberapa indeks terapi. Indeks terapi aspirin sebagai analgesik lebih besar dibandingkan dengan indeks terapinya sebagai antireumatik, karena dosis antireumatik lebih besar daripada dosis analgesik. Meskipun perbandingan dosis terapi dan efek toksik ini sangat bermanfaat untuk suatu obat, data demikian sulit diperoleh dari penelitian klinik. Umumnya dalam **uji klinik**, selektivitas obat dinyatakan secara tidak langsung, yakni sebagai (1) pola dan insidens efek samping yang ditimbulkan obat dalam dosis terapi, dan (2) persentase penderita yang menghentikan obat atau menurunkan dosis obat akibat efek samping. Data demikian cukup memberikan gambaran mengenai keamanan obat yang bersangkutan. Selalu harus diingat bahwa gambaran atau pernyataan bahwa suatu obat cukup aman untuk kebanyakan penderita, tidak menjamin keamanan untuk setiap penderita karena selalu ada kemungkinan timbul respons yang menyimpang. Misalnya, penisilin dapat dikatakan tidak toksik untuk sebagian besar penderita, tetapi dapat menyebabkan kematian pada penderita yang alergi terhadap obat ini.

ISTILAH LAIN

Telah disebutkan bahwa untuk menimbulkan suatu efek tertentu pada suatu populasi penderita, diperlukan suatu rentang dosis, dan distribusi frekuensi penderita yang responsif membentuk kurva normal (lihat butir 3.4). Dosis rendah sekali cukup untuk penderita yang **hipereaktif** sedangkan dosis tinggi sekali dibutuhkan oleh penderita yang **hiporeaktif**. Istilah **hipersensitif** digunakan untuk efek yang berhubungan dengan alergi obat. Istilah **supersensitif** digunakan untuk keadaan hipereaktif akibat denervasi atau akibat pemberian kronik suatu bloker reseptor yang merupakan denervasi farmakologik (lihat hal. 94). Istilah **toleransi** digunakan untuk keadaan hiporeaktif akibat paparan obat bersangkutan sebelumnya. Toleransi yang terjadi dengan cepat setelah pemberian hanya beberapa dosis obat disebut toleransi akut atau **takifilaksis**. Bila toleransi timbul akibat pembentukan antibodi terhadap obat, digunakan istilah **resisten**, misalnya terhadap insulin.

Istilah **idiosinkrasi** digunakan untuk efek obat yang aneh (*bizzare*), ringan maupun berat, tidak tergantung dari besarnya dosis, dan sangat jarang terjadi. Istilah ini seringkali digunakan secara simpang siur, maka sebaiknya istilah ini tidak digunakan lagi. Efek yang aneh ini di kemudian hari mungkin terbukti merupakan reaksi alergi obat atau akibat perbedaan genetik.

4. PENGEMBANGAN DAN PENILAIAN OBAT

PENGUJIAN PADA HEWAN COBA

Suatu senyawa yang baru ditemukan (hasil isolasi maupun sintesis) terlebih dulu diuji dengan serangkaian uji farmakologik pada organ terpisah maupun pada hewan (uji praklinik). Bila ditemukan suatu aktivitas farmakologik yang mungkin bermanfaat, maka senyawa yang lolos penyaringan ini akan diteliti lebih lanjut.

Sebelum calon obat baru ini dapat dicobakan pada manusia, dibutuhkan waktu beberapa tahun untuk meneliti sifat farmakodinamik, farmakokinetik, dan efek toksiknya pada hewan coba. Dalam studi farmakokinetik ini tercakup juga pengembangan teknik analisis untuk mengukur kadar senyawa

tersebut dan metabolitnya dalam cairan biologik. Semuanya ini diperlukan untuk memperkirakan dosis efektif dan memperkecil risiko penelitian pada manusia.

Studi toksikologi pada hewan umumnya dilakukan dalam 3 tahap, masing-masing pada 2-3 spesies hewan coba.

Penelitian **toksistas akut** bertujuan mencari besarnya dosis tunggal yang membunuh 50% dari sekelompok hewan coba (LD50). Pada tahap ini sekaligus diamati gejala toksik dan perubahan patologi organ pada hewan yang bersangkutan.

Penelitian **toksistas jangka panjang**, bertujuan meneliti efek toksik pada hewan coba setelah pemberian obat ini secara teratur dalam jangka panjang dan dengan cara pemberian seperti pada pasien nantinya. Lama pemberian bergantung pada lama pemakaian nantinya pada penderita (Tabel 1-2). Di sini diamati fungsi dan patologi organ.

Tabel 1-2. LAMA PEMBERIAN OBAT PADA PENELITIAN TOKSISTAS

Lama pemakaian pada manusia	Lama pemberian pada hewan
Dosis tunggal atau beberapa dosis	Minimal 2 minggu
Sampai dengan 4 minggu	13-26 minggu
Lebih dari 4 minggu	Minimal 26 minggu (termasuk studi karsinogenisitas)

Penelitian **toksistas khusus** meliputi penelitian terhadap sistem reproduksi termasuk teratogenisitas, uji karsinogenisitas dan mutagenisitas, serta uji ketergantungan.

Walaupun uji farmakologi-toksikologi pada hewan ini memberikan data yang berharga, ramalan tepat mengenai efeknya pada manusia belum dapat dibuat karena spesies yang berbeda tentu berbeda pula jalur dan kecepatan metabolisme, kecepatan ekskresi, sensitivitas reseptor, anatomi, atau fisiologinya. Satu-satunya jalan untuk memastikan efek obat pada manusia, baik efek terapi maupun efek nonterapi, ialah memberikannya pada manusia dalam uji klinik.

PENGUJIAN PADA MANUSIA (UJI KLINIK)

Pada dasarnya uji klinik memastikan efektivitas, keamanan, dan gambaran efek samping yang

sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat. Uji klinik ini terdiri dari uji fase I sampai IV.

UJI KLINIK FASE I. Fase ini merupakan pengujian suatu obat baru untuk pertama kalinya pada manusia. Yang diteliti di sini ialah keamanan obat, bukan efektivitasnya, maka biasanya dilakukan pada sukarelawan sehat.

Tujuan pertama fase ini ialah menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima, artinya yang tidak menimbulkan efek samping serius. Dosis oral yang diberikan pertama kali pada manusia biasanya $1/50 \times$ dosis minimal yang menimbulkan efek pada hewan. Tergantung dari data yang diperoleh pada hewan, dosis berikutnya ditingkatkan sedikit-sedikit atau dengan kelipatan dua sampai diperoleh efek farmakologi atau sampai timbul efek yang tidak diinginkan. Untuk mencari efek toksik yang mungkin terjadi dilakukan pemeriksaan hematologi, faal hati, faal ginjal, urin rutin, dan bila perlu pemeriksaan lain yang lebih spesifik.

Pada fase ini diteliti juga sifat farmakodinamik dan farmakokinetiknya pada manusia. Hasil penelitian farmakokinetik ini digunakan untuk meningkatkan ketepatan pemilihan dosis pada penelitian selanjutnya. Selain itu, hasil ini diperbandingkan dengan hasil uji serupa pada hewan coba sehingga diketahui pada spesies hewan mana obat tersebut mengalami proses farmakokinetik seperti pada manusia. Bila spesies ini dapat ditemukan, maka dilakukan penelitian toksistas jangka panjang pada hewan tersebut.

Uji klinik fase I ini dilaksanakan secara terbuka, artinya tanpa pembandingan dan tidak tersamar, pada sejumlah kecil subjek dengan pengamatan intensif oleh orang-orang yang ahli di bidang ini, dan dikerjakan di tempat yang sarannya cukup lengkap. Total jumlah subjek pada fase ini bervariasi antara 20-50 orang.

UJI KLINIK FASE II. Pada fase ini obat dicobakan untuk pertama kalinya pada sekelompok kecil penderita yang kelak akan diobati dengan calon obat. Tujuannya ialah melihat apakah efek farmakologi yang tampak pada fase I berguna atau tidak untuk pengobatan. Fase II ini dilaksanakan oleh orang-orang yang ahli dalam masing-masing bidang yang terlibat. Mereka harus ikut berperan dalam membuat protokol penelitian yang harus dinilai terlebih dulu oleh panitia kode etik lokal. Protokol penelitian harus diikuti dengan ketat, seleksi penderita harus cermat, dan setiap penderita harus dimonitor dengan intensif.

Pada fase II awal, pengujian efek terapi obat dikerjakan secara terbuka karena masih merupakan penelitian eksploratif. Pada tahap ini biasanya belum dapat diambil kesimpulan yang mantap mengenai efek obat yang bersangkutan karena terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi hasil pengobatan, misalnya perjalanan klinik penyakit, keparahannya, efek plasebo.

Untuk membuktikan bahwa suatu obat berkehasiat, perlu dilakukan uji klinik komparatif yang membandingkannya dengan plasebo; atau bila penggunaan plasebo tidak memenuhi syarat etik, obat dibandingkan dengan obat standard yang telah dikenal. Ini dilakukan pada akhir fase II atau awal fase III, tergantung dari siapa yang melakukan, seleksi penderita, dan monitoring penderitanya. Untuk menjamin validitas uji klinik komparatif ini, alokasi penderita harus acak dan pemberian obat dilakukan secara tersamar ganda. Ini disebut uji klinik acak **tersamar ganda berpembanding**.

Pada fase II ini tercakup juga penentuan dosis-efek untuk menetapkan dosis optimal yang akan digunakan selanjutnya, serta penelitian lebih lanjut mengenai eliminasi obat, terutama metabolismenya. Jumlah subjek yang mendapat obat baru pada fase ini antara 100-200 penderita.

UJI KLINIK FASE III. Uji klinik fase III dilakukan untuk memastikan bahwa suatu obat-baru benar-benar berkehasiat (sama dengan penelitian pada akhir fase II) dan untuk mengetahui kedudukannya dibandingkan dengan obat standard. Penelitian ini sekaligus akan menjawab pertanyaan-pertanyaan tentang (1) efeknya bila digunakan secara luas dan diberikan oleh para dokter yang 'kurang ahli'; (2) efek samping lain yang belum terlihat pada fase II; (3) dan dampak penggunaannya pada penderita yang tidak diseleksi secara ketat.

Uji klinik fase III dilakukan pada sejumlah besar penderita yang tidak terseleksi ketat dan dikerjakan oleh orang-orang yang tidak terlalu ahli, sehingga menyerupai keadaan sebenarnya dalam penggunaan sehari-hari di masyarakat. Pada uji klinik fase III ini biasanya perbandingan dilakukan dengan plasebo, obat yang sama tetapi dosis berbeda, obat standard dengan dosis ekuiektif, atau obat lain yang indikasinya sama dengan dosis yang

ekuiektif. Pengujian dilakukan secara acak dan tersamar ganda.

Bila hasil uji klinik fase III menunjukkan bahwa obat baru ini cukup aman dan efektif, maka obat dapat diizinkan untuk dipasarkan. Jumlah penderita yang ikutsertakan pada fase III ini paling sedikit 500 orang.

UJI KLINIK FASE IV. Fase ini sering disebut *post-marketing drug surveillance* karena merupakan pengamatan terhadap obat yang telah dipasarkan. Fase ini bertujuan menentukan pola penggunaan obat di masyarakat serta pola efektivitas dan keamanannya pada penggunaan yang sebenarnya. Survei ini tidak terikat pada protokol penelitian; tidak ada ketentuan tentang pemilihan penderita, besarnya dosis, dan lamanya pemberian obat. Pada fase ini kepatuhan penderita makan obat merupakan masalah.

Penelitian fase IV merupakan survei epidemiologi menyangkut efek samping maupun efektivitas obat. Pada fase IV ini dapat diamati (1) efek samping yang frekuensinya rendah atau yang timbul setelah pemakaian obat bertahun-tahun lamanya, (2) efektivitas obat pada penderita berpenyakit berat atau berpenyakit ganda, penderita anak atau usia lanjut, atau setelah penggunaan berulang kali dalam jangka panjang, dan (3) masalah penggunaan berlebihan, penyalahgunaan, dan lain-lain. Studi fase IV dapat juga berupa uji klinik jangka panjang dalam skala besar untuk menentukan efek obat terhadap morbiditas dan mortalitas sehingga datanya menentukan status obat yang bersangkutan dalam terapi.

Dewasa ini waktu yang diperlukan untuk pengembangan suatu obat baru, mulai dari sintesis bahan kimianya sampai dipasarkan, mencapai waktu 10 tahun atau lebih.

Setelah suatu obat dipasarkan dan digunakan secara luas, dapat ditemukan kemungkinan manfaat lain yang mulanya muncul sebagai efek samping. Obat demikian kemudian diteliti kembali di klinik untuk indikasi yang lain, tanpa melalui uji fase I. Hal seperti ini terjadi pada golongan salisilat yang semula ditemukan sebagai antireumatik dan antipiretik. Efek urikosurik dan antiplateletnya ditemukan belakangan. Hipoglikemik oral juga ditemukan dengan cara serupa.

II. OBAT OTONOM

Dalam bab-bab berikut ini akan dibicarakan **obat-obat otonom** yaitu obat yang bekerja pada berbagai bagian susunan saraf otonom, mulai dari sel saraf sampai sel efektor. Banyak obat dapat mempengaruhi organ otonom, tetapi obat otonom mempengaruhinya secara spesifik dan bekerja pada dosis kecil.

Pengertian anatomi dan faal susunan saraf otonom merupakan dasar untuk dapat mengerti farmakodinamik obat otonom. Karena itu efek suatu obat otonom dapat diperkirakan jika respons berbagai organ otonom terhadap impuls saraf otonom diketahui.

Untuk menyederhanakan penggolongan, obat penghambat neuromuskular yang bekerja pada saraf somatis dimasukkan dalam seksi ini.

2. SUSUNAN SARAF OTONOM DAN TRANSMISI NEUROHUMORAL

I. Darmansjah, Arini Setiawati dan Sulistia Gan

1. Anatomi susunan saraf otonom
2. Faal susunan saraf otonom
3. Transmisi neurohumoral
4. Transmisi kolinergik
 - 4.1. Asetilkolin : kolinasetilase, kolinesterase, penyimpanan dan penglepasannya
 - 4.2. Transmisi kolinergik di berbagai tempat
 - 4.3. Reseptor kolinergik
5. Transmisi adrenergik
 - 5.1. Katekolamin : sintesis, penyimpanan, penglepasan dan terminasi kerjanya
 - 5.2. Metabolisme epinefrin dan norepinefrin
 - 5.3. Reseptor adrenergik : klasifikasi, distribusi, dan mekanisme kerjanya
6. Respons berbagai organ efektor terhadap perangsangan saraf otonom
 - 6.1. Perangsangan saraf adrenergik
 - 6.2. Perangsangan saraf kolinergik
7. Cara kerja obat otonom
 - 7.1. Hambatan pada sintesis atau penglepasan transmittor
 - 7.2. Menyebabkan penglepasan transmittor
 - 7.3. Ikatan dengan reseptor
 - 7.4. Hambatan destruksi transmittor
8. Penggolongan obat otonom

Berikut akan diuraikan anatomi, faal dan transmisi neurohumoral susunan saraf otonom. Kemudian akan dibahas kerja obat otonom secara umum.

1. ANATOMI SUSUNAN SARAF OTONOM

Saraf otonom terdiri dari saraf praganglion, ganglion dan saraf pascaganglion yang memper-sarafi sel efektor.

Lingkar refleks saraf otonom terdiri dari: serat aferen yang sentripetal disalurkan melalui N. vagus, pelvikus, splanknikus dan saraf otonom lainnya. Badan sel serat-serat ini terletak di ganglia dalam kolumna dorsalis dan di ganglia sensorik dari saraf kranial tertentu. Tidak ada perbedaan yang jelas antara serabut aferen sistem saraf otonom dengan serabut aferen sistem somatik, sehingga tidak dikenal obat yang secara spesifik dapat mempengaruhi serabut aferen otonom. Serat eferen yang disalurkan melalui saraf praganglion, gang-

lion, dan saraf pascaganglion berakhir pada sel efektor.

Saraf otonom juga berhubungan dengan saraf somatik; sebaliknya, kejadian somatik dapat mempengaruhi fungsi organ otonom. Pada susunan saraf pusat terdapat beberapa pusat otonom, misalnya di medula oblongata terdapat pengatur pernapasan dan tekanan darah; hipotalamus dan hipofisis yang mengatur suhu tubuh, keseimbangan air, metabolisme karbohidrat dan lemak, pusat tidur dan sebagainya. Hipotalamus dianggap sebagai pusat susunan saraf otonom. Walaupun demikian masih ada pusat yang lebih tinggi lagi yang dapat mempengaruhinya yaitu korpus striatum dan korteks serebrum yang dianggap sebagai koordinator antara sistem otonom dan somatik.

Serat eferen terbagi dalam **sistem simpatis** dan **parasimpatis**. Sistem simpatis disalurkan melalui serat torakolumbal dari torakal 1 sampai lumbal 3, dalam sistem ini termasuk ganglia paravertebral, pravertebral dan ganglia terminal. Sistem parasimpatis atau kraniosakral *outflow* disalurkan melalui saraf otak ke III, VII, IX dan X, dan N. pelvikus yang berasal dari bagian sakral segmen 2, 3 dan 4.

Serat aferen misalnya yang berasal dari presoreseptor dan kemoreseptor dalam sinus karo-

tikus, badan karotis dan aorta yang diteruskan melalui N. IX dan X menuju ke medula oblongata. Sistem ini berhubungan dengan refleks untuk mempertahankan tekanan darah, frekuensi jantung dan pernapasan.

Terdapat 5 perbedaan pokok antara saraf otonom dan saraf somatik yaitu : (1) Saraf otonom menginervasi semua struktur dalam tubuh kecuali otot rangka; (2) Sinaps saraf otonom yang paling distal terletak dalam ganglia yang berada di luar susunan saraf pusat. Sinaps saraf somatik semuanya terletak di dalam susunan saraf pusat; (3) Saraf otonom membentuk pleksus yang terletak di luar susunan saraf pusat, saraf somatik tidak membentuk pleksus; (4) Saraf somatik diselubungi sarung mielin, saraf otonom pascaganglion tidak bermielin; (5) Saraf otonom menginervasi sel efektor yang bersifat otonom; artinya, sel efektor itu masih dapat bekerja tanpa persarafan. Sebaliknya, jika saraf somatik putus maka otot rangka yang bersangkutan mengalami paralisis dan kemudian atrofi.

2. FAAL SUSUNAN SARAF OTONOM

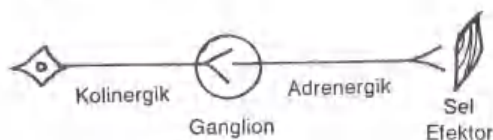
Secara umum dapat dikatakan bahwa sistem simpatis dan parasimpatis memperlihatkan fungsi yang antagonistik. Bila yang satu menghambat suatu fungsi maka yang lain memacu fungsi tersebut. Contoh yang jelas ialah midriasis terjadi di bawah pengaruh saraf simpatis dan miosis di bawah pengaruh parasimpatis.

Organ tubuh umumnya dipersarafi oleh saraf parasimpatis dan simpatis, dan tonus yang terlihat merupakan hasil perimbangan kedua sistem tersebut. Inhibisi salah satu sistem oleh obat maupun akibat denervasi menyebabkan aktivitas organ tersebut didominasi oleh sistem yang lain. Tidak pada semua organ terjadi antagonisme ini, kadangkala efeknya sama, misalnya pada kelenjar liur Sekresi liur dirangsang baik oleh saraf simpatis maupun parasimpatis, tetapi sekret yang dihasilkan berbeda kualitasnya; pada perangsangan simpatis liur kental, sedangkan pada perangsangan parasimpatis liur lebih encer. Fungsi dua sistem tersebut dapat juga saling melengkapi, misalnya pada fungsi seksual, ereksi merupakan fungsi parasimpatis sedangkan ejakulasi simpatis. Secara umum dapat dikatakan bahwa sistem parasimpatis berperan dalam fungsi **konservasi** dan **reservasi** tubuh. Sedangkan sistem simpatis berfungsi mem-

SARAF PARASIMPATIS



SARAF SIMPATIS



Gambar 2-1. Bagan susunan saraf otonom.

Saraf praganglion simpatis maupun parasimpatis dan saraf pascaganglion parasimpatis bersifat kolinergik. Ini berarti bahwa saraf-saraf tersebut pada ujungnya melepaskan asetilkolin sebagai neuro-transmitor. Saraf pascaganglion simpatis bersifat adrenergik; berarti, ujung sarafnya melepaskan NE.

pertahanan diri terhadap tantangan dari luar tubuh dengan reaksi berupa perlawanan atau pertahanan diri yang dikenal sebagai *fight or flight reaction*. Sistem parasimpatis bersifat vital bagi tubuh. Sebaliknya makhluk dapat hidup setelah denervasi saraf simpatis asalkan dilindungi terhadap ancaman dari luar yaitu hidup cukup makanan dan air, tanpa perubahan besar dalam suhu, kelembaban dan tekanan atmosfer. Bila ada stres, makhluk yang telah didenervasi tersebut cenderung lebih cepat mati dibanding dengan makhluk yang sistem simpatisnya utuh.

Sistem simpatis aktif setiap saat, walaupun aktivitasnya bervariasi dari waktu ke waktu. Dengan demikian penyesuaian tubuh terhadap lingkungan terjadi secara terus menerus. Dalam keadaan darurat, sistem simpatoadrenal (terdiri dari sistem simpatis dan medula adrenal) berfungsi sebagai satu kesatuan. Sistem ini bekerja secara serentak: denyut jantung meningkat, tekanan darah meningkat, darah terutama dialirkan ke otot rangka, glukosa darah meningkat, dilatasi bronkus dan midriasis. Secara keseluruhan organisme tersebut siap untuk lari atau bertempur.

Sistem parasimpatis fungsinya lebih terlokalisasi, tidak difus seperti sistem simpatis, dengan fungsi primer reservasi dan konservasi sewaktu aktivitas organisme minimal. Sistem ini mempertahankan denyut jantung dan tekanan darah pada fungsi basal, menstimulasi sistem pencernaan berupa peningkatan motilitas dan sekresi getah pencernaan, meningkatkan absorpsi makanan, memproteksi retina terhadap cahaya berlebihan, mengosongkan rektum dan kandung kemih. Dengan demikian saraf parasimpatis tidak perlu bekerja secara serentak.

3. TRANSMISI NEUROHUMORAL

Impuls saraf dari SSP hanya dapat diteruskan ke ganglion dan sel efektor melalui penglepasan suatu zat kimia yang khas yang disebut **transmitor neurohumoral** atau disingkat **transmitor**. Tidak banyak obat yang pada dosis terapi dapat mempengaruhi konduksi aksón, tetapi banyak sekali zat yang dapat mengubah transmisi neurohumoral. Konduksi saraf hanya dapat dipengaruhi oleh anestetik lokal dosis terapi yang diinfiltrasikan dalam kadar yang relatif tinggi di sekitar batang saraf, dan oleh beberapa zat lain seperti tetrodotoksin. Pada aksón, potensial membran istirahat ialah sekitar -70

mV. Potensial negatif ini disebabkan oleh kadar ion K di dalam sel saraf 40 kali lebih besar daripada kadarnya di luar sel, sedangkan ion Na dan Cl jauh lebih banyak di luar sel. Dalam keadaan potensial istirahat ini, ion Na tidak dapat memasuki sel. Bila ada depolarisasi yang mencapai ambang rangsang maka permeabilitas terhadap ion Na sangat meningkat sehingga ion Na masuk ke dalam aksoplasma dan menyebabkan potensial istirahat yang negatif tadi menuju netral dan bahkan menjadi positif (disebut polarisasi terbalik). Ini diikuti dengan repolarisasi, yaitu kembalinya potensial istirahat dengan terhentinya pemasukan ion Na dan keluarnya ion K. Perubahan potensial tersebut di atas disebut potensial aksi (impuls) saraf (*nerve action potential*, NAP) (lihat Gambar 2-2).

NAP akan berjalan sepanjang aksón sampai di ujung saraf, di sini NAP menyebabkan penglepasan transmitor. Transmitor akan melintasi celah sinaps selebar 100-500 Angstrom ke membran pascasinaps. Transmitor ini disintesis dan disimpan di ujung aksón dalam organel yang disebut **gelembung (vesikel) sinaps**.



Gambar 2-2. Perubahan potensial pada neuron

Transmitor yang dilepaskan dari ujung saraf pranganglion ialah **asetilkolin (ACh)** (lihat Gambar 2-1). ACh berdifusi sepanjang celah sinaps dan mencapai membran pascasinaps; di sini ACh bergabung dengan reseptornya dengan akibat terjadinya **depolarisasi membran saraf pascaganglion** yang disebut **potensial perangsangan pascasinaps (excitatory postsynaptic potential, EPSP)**. Depolarisasi terjadi akibat peningkatan permeabilitas ion Na dan K sekaligus. EPSP akan merangsang terjadinya NAP di saraf pascaganglion yang sesampainya di sinaps saraf-efektor akan menyebabkan penglepasan transmitor lagi untuk meneruskan sinyal ke sel efektor. Pada sinaps saraf-efektor ini dilepaskan transmitor ACh pada saraf pascagang-

lion parasimpatis dan norepinefrin (NE) pada saraf pascaganglion simpatis (Gambar 2-1). Reaksi sel efektor dapat berupa perangsangan atau penghambatan tergantung jenis transmittor dan jenis reseptornya.

Suatu transmisi neurohumoral tidak selalu menyebabkan depolarisasi tetapi juga dapat menyebabkan hiperpolarisasi. Hiperpolarisasi pada membran saraf pasca ganglion disebut **potensial inhibisi pascasinaps** (*inhibitory postsynaptic potential*, IPSP) dan menyebabkan hambatan organ pascasinaps. Hiperpolarisasi terjadi akibat peningkatan permeabilitas ion K^+ .

Bila transmittor tidak dinaktifkan maka transmisi sinaptik akan terus berlangsung pada membran pascasinaps dengan akibat terjadinya perangsangan yang berlebihan atau bahkan disusul dengan blokade. Karena itu harus ada mekanisme untuk menghentikannya. Pada sinaps kolinergik terdapat **asetilkolinesterase**, suatu enzim penghidrolisis ACh yang kerjanya cepat sekali. Pada sinaps adrenergik, NE terutama **diambil kembali** oleh ujung saraf adrenergik. Ambilan kembali NE ini selain untuk menghentikan transmisi sinaps juga berfungsi untuk menghemat NE.

Saraf yang mensintesis dan melepaskan ACh disebut **saraf kolinergik**, yakni saraf praganglion simpatis dan parasimpatis, saraf pascaganglion parasimpatis, dan saraf somatik yang mempersarafi otot rangka. Saraf yang mensintesis dan melepaskan NE disebut **saraf adrenergik**, yakni hampir semua saraf pascaganglion simpatis.

Ada transmisi listrik melalui sinaps tanpa perantara transmittor, misalnya yang ditemukan pada ikan belut listrik (*electric eel* = *Electrophorus electricus*). Transmisi semacam ini pada mamalia hanya ditemukan dalam susunan saraf pusat pada sinaps yang secara anatomi berbeda dengan sinaps neurohumoral.

Keempat tahap transmisi neurohumoral yaitu sintesis, penyimpanan, pelepasan, ikatan dengan reseptor dan eliminasi transmittor merupakan dasar untuk pengertian kerja obat otonom. Obat yang bekerja pada saraf otonom mempengaruhi salah satu tahap transmisi neurohumoral tersebut, yaitu pada transmisi adrenergik atau transmisi kolinergik tanpa membedakan apakah saraf tersebut termasuk sistem simpatis, parasimpatis atau somatik. Hal tersebut menjelaskan mengapa pemberian obat yang bekerja pada saraf otonom bertolak dari transmisi kolinergik dan transmisi adrenergik dan bukan dari sistem simpatis-parasimpatis.

Demikian juga dari segi farmakologi tidak perlu ada pembicaraan mengenai obat yang bekerja pada saraf somatik secara terpisah karena saraf somatik ialah suatu saraf kolinergik.

4. TRANSMISI KOLINERGIK

4.1. ASETILKOLIN : KOLINASETILASE, KOLINESTERASE,

PENYIMPANAN DAN PENGLEPASANNYA

Bila N. vagus dirangsang maka di ujung saraf tersebut akan dilepaskan suatu zat aktif yang oleh Otto Loewi (1926) disebut *vagusstoff*. Sejarah penemuan zat vagus ini dikutip oleh semua penulis buku fisiologi dan farmakologi. Setelah diteliti ternyata zat vagus tersebut adalah ACh. Dalam ujung saraf kolinergik, ACh disimpan dalam gelembung sinaps dan dilepaskan oleh NAP.

Terdapat dua jenis enzim yang berhubungan erat dengan ACh yaitu **kolinasetilase** dan **kolinesterase**.

KOLINASETILASE (kolin **asetiltransferase**). Enzim ini pertama-tama ditemukan dalam alat listrik ikan belut listrik dari daerah Amazon. Zat ini mengkatalisis sintesis ACh, pada tahap pemindean gugus asetil dari asetilkoenzim-A ke molekul kolin. Reaksi ini merupakan langkah terakhir dalam sintesis ACh, yang terjadi dalam sitoplasma ujung saraf, yang kemudian diangkut ke dalam gelembung sinaps tempat ACh disimpan dalam kadar tinggi.

Kolinasetilase disintesis dalam perikarion sel saraf dan ditransportasi sepanjang akson ke ujung saraf. Asetil KoA disintesis di mitokondria ujung saraf sedangkan kolin diambil secara aktif ke dalam ujung saraf. Proses ambilan kolin ke dalam saraf ini tergantung dari Na^+ ekstrasel dan dihambat oleh hemikolinium.

KOLINESTERASE. Asetilkolin sebagai transmittor harus dinaktifkan dalam waktu yang cepat. Kecepatan inaktivasi tergantung dari macamnya sinaps (sambungan saraf-otot atau sambungan saraf-efektor) dan macam neuron. Pada sambungan saraf-otot, ACh dirusak secara kilat, dalam waktu kurang dari 1 milidetik.

Kolinesterase yang tersebar luas di berbagai jaringan dan cairan tubuh, menghidrolisis ACh menjadi kolin dan asam asetat. Kekuatan kolin sebagai transmittor hanya 1/100.000 kali ACh. Ada 2 macam kolinesterase, yakni **asetilkolinesterase (AChE)** dan **butirilkinesterase (BuChE)**. Asetilkolinesterase (juga dikenal sebagai kolinesterase yang spesifik atau kolinesterase yang sejati) terutama terdapat di tempat transmisi kolinergik pada membran pra maupun pascasinaps, dan merupakan kolinesterase (juga dikenal sebagai serum esterase atau pseudokolinesterase) terutama memecah butiril-kolin dan banyak terdapat dalam plasma dan hati; fungsi fisiologisnya tidak diketahui. Enzim ini berperan dalam eliminasi suksinilkolin, suatu obat relaksan otot rangka. Metakolin dihidrolisis oleh AChE tapi tidak dihidrolisis oleh BuChE.

lisis oleh AChE tapi tidak dihidrolisis oleh BuChE.

Transmisi kolinergik praktis dihentikan oleh enzim AChE sehingga penghambatan enzim ini akan menyebabkan aktivitas kolinergik yang berlebihan dan perangsangan reseptor kolinergik secara terus menerus akibat penumpukan ACh yang tidak dihidrolisis. Kelompok zat yang menghambat AChE dikenal sebagai **antikolinesterase (anti-ChE)**. Hampir semua efek farmakologik anti-ChE adalah akibat penghambatan enzim AChE, dan bukan BuChE. Dalam urutan kekuatan yang meningkat kita kenal: fisostigmin, prostigmin, diisopropilfluorofosfat (DFP) dan berbagai insektisid organofosfat.

PENYIMPANAN DAN PENGLEPASAN ASETILKOLIN

Pada tahun 1950 Fatt dan Katz menemukan ACh dilepaskan dari ujung saraf somatik dalam satuan-satuan yang jumlahnya konstan (**kuanta**). ACh dalam jumlah tersebut hanya menimbulkan perubahan potensial kira-kira 0,5 mV. Potensial miniatur lempeng saraf (*miniature end-plate potential* = mepp) yang tidak cukup untuk menimbulkan potensial aksi ini, ditingkatkan dengan pemberian neostigmin dan diblok oleh d-tubokurarin. Penyimpanan dan pelepasan ACh telah diteliti secara ekstensif di lempeng saraf (*end-plate*) pada otot dan diduga proses yang sama berlaku juga di tempat lain.

Suatu potensial aksi yang mencapai ujung saraf akan menyebabkan pelepasan ACh secara eksplosif sebanyak 100 atau lebih kuantita (atau vesikel). Urutan kejadiannya diduga sebagai ber-

ikut: depolarisasi ujung saraf diikuti influks ion Ca^{2+} yang akan berikatan dengan gugus bermuatan negatif di membran aksoplasmik bagian dalam. Hal ini menyebabkan terjadinya fusi membran aksion dengan membran vesikel, diikuti pelepasan ACh dari dalam vesikel (proses **eksositosis**). Pelepasan ini dihambat oleh ion Mg^{2+} yang berlebihan.

4.2. TRANSMISI KOLINERGIK DI BERBAGAI TEMPAT

Terdapat perbedaan antara berbagai tempat transmisi kolinergik dalam hal arsitektur umum, mikrostruktur, distribusi AChE dan faktor temporal yang berperan dalam fungsi normal. Pada otot rangka, tempat transmisi merupakan bagian kecil dari permukaan masing-masing serabut otot yang letaknya terpisah satu sama lain. Sebaliknya, di ganglion servikal superior terdapat kira-kira 100.000 sel ganglion dalam ruang yang hanya beberapa mm^3 dengan serabut prasinaps dan pascasinaps membentuk anyaman yang rumit. Dengan demikian dapat dimengerti bahwa terdapat perbedaan ciri spesifik di antara berbagai tempat transmisi.

1. Otot rangka. Ikatan ACh dengan reseptornya akan meningkatkan permeabilitas membran pascasinaps terhadap ion Na^+ dan K^+ sekaligus, sehingga terjadi influks Na^+ dan efluks K^+ . Setiap molekul ACh menyebabkan keluar masuknya 50.000 kation. Proses ini merupakan dasar terjadinya **potensial lempeng saraf (EPP, end-plate potential)** yang mencapai -15 mV pada *end-plate*. EPP akan merangsang membran otot disekitarnya dan menimbulkan potensial aksi otot (**MAP, muscle action potential**), yang kemudian diikuti kontraksi otot secara keseluruhan.

Setelah denervasi saraf motorik otot rangka atau saraf pascaganglion otonom, dibutuhkan transmittor dalam ambang dosis yang jauh lebih rendah untuk menimbulkan respons; fenomena ini disebut **supersensitivitas denervasi**. Pada otot rangka hal ini disertai dengan meluasnya penyebaran kolinoseptor ke seluruh permukaan serabut otot.

2. Efektor otonom. Berbeda dengan keadaan di otot rangka dan saraf, otot polos dan sistem konduksi di jantung (nodus SA, atrium, nodus AV dan sistem His-Purkinje) memperlihatkan aktivitas intrinsik elektrik maupun mekanik, yang diubah tapi tidak ditimbulkan oleh impuls saraf.

Pada otot polos usus yang terisolasi, pemberian ACh 10^{-7} - 10^{-6} M menurunkan potensial istirahat (menjadi kurang negatif) dan meningkatkan frekuensi potensial aksi, disertai peningkatan tegangan. Dalam hal ini, ACh melalui reseptornya menyebabkan depolarisasi parsial membran sel dengan cara meningkatkan konduktivitas (*conductance*) terhadap Na^+ , dan mungkin Ca^{++} .

Pada sel efektor tertentu yang dihambat oleh impuls kolinergik, ACh menyebabkan hiperpolarisasi membran melalui peningkatan permeabilitas ion K^+ .

Selain pada ujung saraf pascaganglion parasimpatis, ACh juga dilepaskan oleh saraf pascaganglion simpatis yang mempersarafi kelenjar keringat. Respons perangsangan kolinergik di berbagai efektor otonom dapat dilihat pada Tabel 2-1.

3. Ganglion otonom dan medula adrenal. Transmisi impuls di ganglion cukup rumit dan dibahas pada Bab 8.

Medula adrenal secara embriologi berasal dari sel ganglion simpatis sehingga organ ini dipersarafi oleh saraf praganglion simpatis yang merupakan bagian dari saraf splanknikus. Saraf pascaganglionnya sendiri mengalami obliterasi. Sekresi (hormon) epinefrin oleh sel medula adrenal dirangsang oleh ACh. Berbeda dengan di sambungan saraf-efektor, di medula adrenal NE hanya merupakan bagian kecil dari seluruh transmittor yang disekresi; sebagian besar berupa epinefrin.

4. Susunan saraf pusat. ACh berperan dalam transmisi neurohumoral pada beberapa bagian otak, dan ACh bukan satu-satunya transmittor dalam susunan saraf pusat.

5. Kerja ACh pada membran prasinaps. Adanya kolinoseptor pada membran prasinaps terlihat dari terjadinya potensial aksi antidromik pada saraf motorik setelah pemberian ACh atau anti-ChE, yang dapat diblok dengan kurare. Walaupun inervasi kolinergik pada pembuluh darah terbatas, agaknya terdapat reseptor kolinergik di ujung saraf adrenergik yang mempersarafi pembuluh darah. Diduga aktivasi reseptor ini menyebabkan berkurangnya penglepasan NE pada perangsangan saraf.

4.3. RESEPTOR KOLINERGIK

Ada 2 macam reseptor kolinergik, yakni reseptor **nikotinik** dan reseptor **muskarinik**. Reseptor nikotinik yang terdapat di ganglia otonom, adrenal medula, dan SSP disebut **reseptor nikotinik neuronal (N_N)**, sedangkan reseptor nikotinik yang terdapat di sambungan saraf-otot disebut **reseptor nikotinik otot (N_M = *nicotinic muscle*)**. Semua reseptor nikotinik berhubungan langsung dengan kanal kation, aktivasinya menyebabkan peningkatan permeabilitas ion Na^+ dan K^+ sehingga terjadi depolarisasi, yakni EPP pada otot rangka (yang menimbulkan potensial aksi otot dan kontraksi otot rangka) dan EPSP pada ganglia (yang menimbulkan potensial aksi neuron pascaganglion dan sekresi epinefrin dan NE dari medula adrenal).

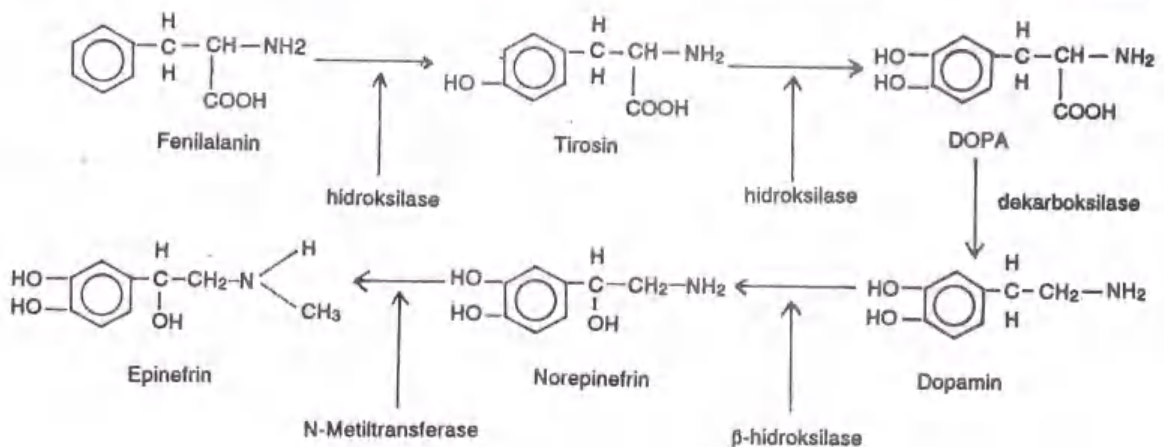
Reseptor muskarinik ada 3 sub tipe, yakni M_1 di ganglia dan berbagai kelenjar, M_2 di jantung, dan M_3 di otot polos dan kelenjar. Reseptor M_1 dan M_3 menstimulasi **fosfolipase C** melalui **protein G** yang belum dikenal, dan menyebabkan peningkatan kadar Ca^{++} intrasel sehingga terjadi kontraksi otot polos dan sekresi kelenjar serta *late* EPSP pada ganglia. Aktivasi reseptor M_2 di jantung melalui **protein G_i** menyebabkan hambatan **adenil siklase** dan aktivasi kanal K^+ , yang mengakibatkan efek kronotropik dan inotropik negatif dari ACh.

5. TRANSMISI ADRENERGIK

Pada awal abad 20 telah diketahui bahwa yang meneruskan rangsang dari saraf simpatis pascaganglion ke sel efektor adalah zat yang dikenal sebagai simpatin. Simpatin ini ternyata NE. Dalam pembahasan transmisi adrenergik selain NE dibahas juga dopamin, transmittor terpenting sistem ekstrapiramidal, dan epinefrin (Epi) yang dihasilkan oleh medula adrenal.

5.1. KATEKOLAMIN : SINTESIS, PENYIMPANAN, PENGLEPASAN DAN TERMINASI KERJANYA

Sintesis katekolamin tercantum dalam Gambar 2-3. Proses sintesis ini terjadi di ujung saraf adrenergik. Enzim-enzim yang berperan disintesis



Gambar 2-3. Sintesis katekolamin.

dalam badan sel neuron adrenergik dan ditransport sepanjang akson ke ujung saraf. Hidroksilasi tirosin merupakan tahap penentu (*rate-limiting step*) dalam biosintesis katekolamin. Di samping itu, enzim tirosin hidroksilase ini dihambat oleh senyawa katekol (umpan balik negatif oleh hasil akhirnya).

Epi paling banyak ditemukan dalam kelenjar adrenal sedangkan NE disintesis dalam saraf pas-caganglion simpatis. Penelitian tentang katekolamin ini dimungkinkan dengan ditemukannya cara untuk identifikasi katekolamin dalam jaringan, yakni cara histokimia yang dapat memperlihatkan katekolamin dalam jaringan dengan mikroskop elektron fluoresensi. Pada ujung akson saraf simpatis terlihat vesikel tempat NE disimpan dalam kadar yang sangat tinggi. Vesikel yang berdiameter 0,05-0,2 μm ini terlihat pada mikrograf elektron dari jaringan yang dipersarafi saraf adrenergik. Dalam vesikel atau **granul kromafin** ini terdapat katekolamin (kira-kira 21% berat kering) dan ATP dalam perbandingan molekuler 4 : 1, suatu protein spesifik yang disebut kromogranin, enzim dopamin beta-hidroksilase (DBH), asam askorbat dan peptida (misalnya prekursor enkefalin). Tahap sintesis sampai terbentuk dopamin terjadi di sitoplasma. Dopamin ditransport aktif ke dalam vesikel dan di situ diubah menjadi NE. Hanya di medula adrenal terdapat enzim N-metiltransferase yang mengubah NE menjadi Epi di sitoplasma. Epi yang masuk kembali ke dalam vesikel merupakan 80% katekolamin dalam medula adrenal, sisanya berupa NE. Seluruh isi vesikel ini dilepaskan pada perangsangan saraf dengan proses eksositosis.

Berbeda dengan sistem kolinerjik yang transmisi sinaptiknya dihentikan melalui pemecahan ACh oleh AChE, NE yang dilepaskan dari ujung saraf adrenergik akan mengalami hal-hal berikut : (1) diambil kembali ke dalam ujung saraf (disebut **ambilan-1**); (2) difusi keluar dari celah sinaps dan diambil oleh jaringan ekstraseluler (disebut **ambilan-2**); dan (3) metabolisme oleh enzim COMT menjadi normetanefrin. Pada kebanyakan organ, terminasi kerja NE terutama melalui proses ambilan-1. Pada pembuluh darah dan jaringan dengan celah sinaps yang lebar, peran ambilan-1 berkurang, dan sebagian besar NE dinaktifkan melalui ambilan-2, metabolisme dan difusi. Hal yang sama terjadi pada NE yang diberikan dari luar. Untuk Epi yang beredar dalam sirkulasi, inaktivasi terutama melalui ambilan-2, metabolisme oleh COMT menjadi metanefrin, dan difusi.

Proses ambilan-1, merupakan sistem transport yang memerlukan pembawa (*carrier*) dan ion Na^+ ekstrasel tetapi tidak memerlukan ATP, sehingga merupakan proses *facilitated diffusion*. Proses ini berjalan sangat cepat dan dapat dihambat oleh beberapa obat, misalnya kokain dan imipramin. Ambilan-2 tidak dihambat oleh obat-obat tersebut. Ambilan-1 lebih selektif untuk NE dibanding Epi, dan tidak mengambil isoproterenol. Sebaliknya, ambilan-2 lebih selektif untuk isoproterenol dan Epi dibanding NE.

Dari sitoplasma, NE dan Epi ditransport secara aktif ke dalam vesikel atau granul kromafin

dengan melawan perbedaan kadar 200 kali lipat. Sistem transport ini memerlukan ATP dan Mg^{2+} , dan diblok oleh reserpin dalam kadar rendah.

Saraf adrenergik dapat dirangsang terus menerus tanpa menunjukkan kelelahan asal saja mekanisme sintesis dan ambilan kembali tidak terganggu.

Tiramin dan beberapa amin simpatomimetik lainnya menyebabkan penglepasan NE dengan dasar yang berbeda dengan impuls saraf dan memperlihatkan fenomena takifilaksis. Takifilaksis berarti organ mengalami toleransi dalam waktu cepat sehingga efek obat sangat menurun pada pemberian berulang. Perangsangan saraf masih menyebabkan transmisi adrenergik setelah saraf tidak lagi dapat dirangsang dengan obat-obat ini. Penglepasan NE oleh obat-obat ini tidak diikuti penglepasan DBH dan tidak memerlukan Ca^{++} ekstrasel; jadi tidak melalui proses eksositosis. Obat-obat ini diambil ke dalam ujung saraf oleh *carrier* ambilan-1. *Carrier* yang sama akan membawa NE dari tempat ikatannya di dalam ujung saraf ke luar. Proses pertukaran ini disebut *facilitated exchange diffusion*, dan NE yang dikeluarkan akan menimbulkan efek adrenergik. Obat-obat ini juga dapat bersaing untuk transport aktif ke dalam vesikel dan menggeser NE keluar dari dalam vesikel. Terjadinya takifilaksis diperkirakan karena (1) *pool* NE yang dapat ditukar dengan obat-obat ini terbatas jumlahnya (*pool* ini diperkirakan terletak dekat membran plasma dan vesikel di situ mungkin telah berisi obat-obat ini setelah pemberian berulang), atau (2) akumulasi obat-obat ini dalam sitoplasma (setelah pemberian berulang) akan bersaing dengan NE untuk ditransport keluar dari ujung saraf.

Cara penglepasan NE dari ujung saraf adrenergik setelah suatu NAP sama dengan penglepasan ACh dari ujung saraf kolinergik, yakni dengan proses eksositosis. Depolarisasi ujung saraf (akibat tibanya NAP) akan membuka kanal Ca^{++} . Ca^{++} yang masuk akan berikatan dengan membran sitoplasma bagian dalam yang bermuatan negatif dan menyebabkan terjadinya fusi antara membran vesikel dengan membran aksoplasma, dengan akibat dikeluarkannya seluruh isi vesikel.

5.2. METABOLISME EPINEFRIN DAN NOREPINEFRIN

Peranan metabolisme pada NE dan Epi agak berlainan dengan peranan metabolisme pada ACh.

Hidrolisis ACh berlangsung sangat cepat, sehingga dapat menghentikan respons. Pada katekolamin terdapat 2 macam enzim yang berperan dalam metabolismenya, yakni katekol-O-metiltransferase (COMT) dan monoaminoksidase (MAO). MAO berada dalam ujung saraf adrenergik sedangkan COMT berada dalam sitoplasma jaringan ekstraseluler (termasuk sel efektor). COMT menyebabkan metilasi dan MAO menyebabkan deaminasi katekolamin. Produk degradasinya terdiri atas metanefrin, normetanefrin dan asam 3-metoksi-4-hidroksi-mandelat (asam vanilomandelat, VMA) (Gambar 2-4). MAO maupun COMT tersebar luas di seluruh tubuh, termasuk dalam otak, dengan kadar paling tinggi dalam hati dan ginjal. COMT hampir tidak ditemukan dalam saraf adrenergik. Lokasi ke-2 enzim ini dalam sel berbeda: MAO pada membran luar mitokondria, sedangkan COMT dalam sitoplasma.

Peran MAO maupun COMT pada penghentian transmisi tidak begitu penting; hal ini terlihat dari hambatan ke-2 enzim ini yang tidak meningkatkan efek adrenergik.

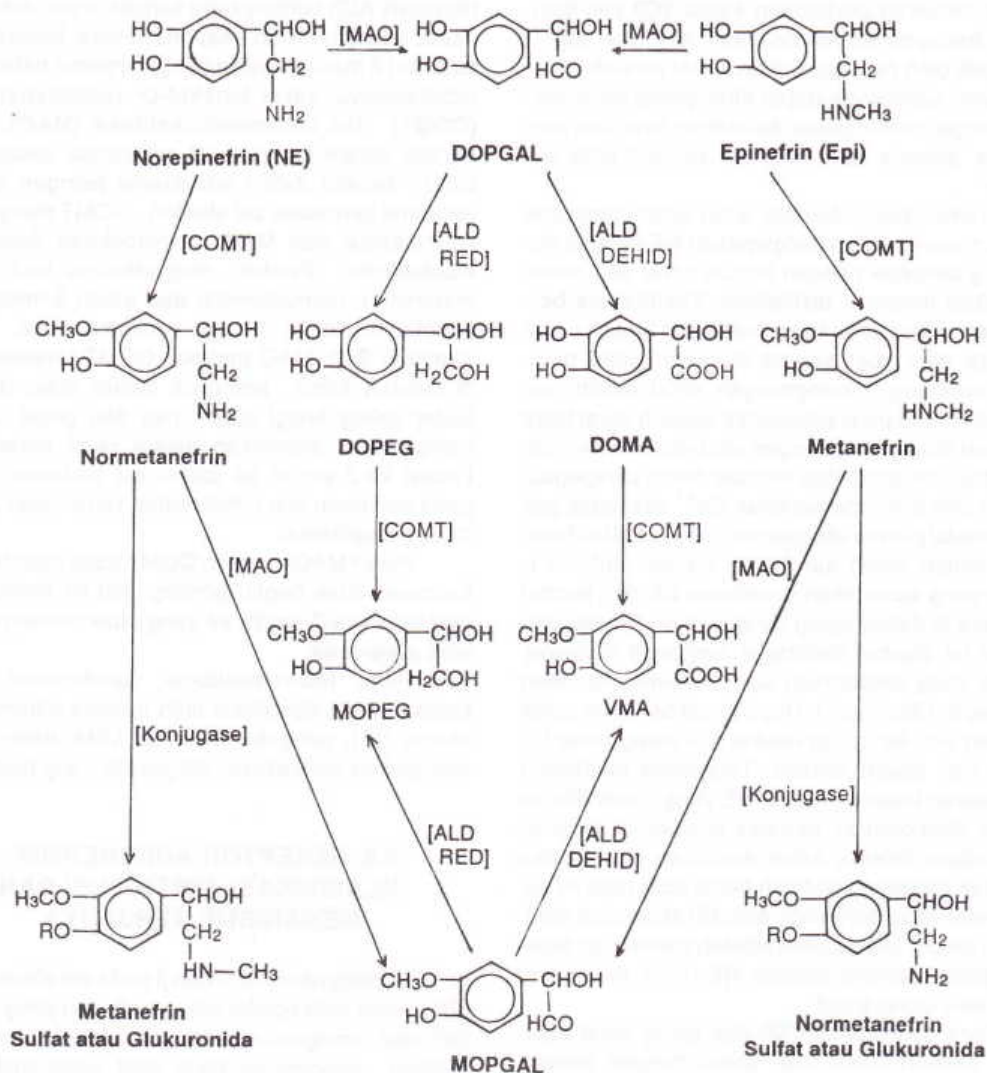
Pada feokromositoma, katekolamin dalam jumlah besar diproduksi oleh medula adrenal (terutama NE), pengukuran kadar VMA dalam urin merupakan pendekatan diagnostik yang pasti.

5.3. RESEPTOR ADRENERGIK : KLASIFIKASI, DISTRIBUSI DAN MEKANISME KERJANYA

Konsep reseptor α dan β pada sel efektor yang distimulasi oleh agonis adrenergik dan yang dihambat oleh antagonisnya, memudahkan pengertian tentang mekanisme kerja obat adrenergik. Dua golongan reseptor ini dibedakan atas dasar responsnya terhadap beberapa agonis, di samping adanya antagonis yang selektif untuk masing-masing reseptor.

Urutan potensi agonis pada reseptor α adalah sebagai berikut : epinefrin $\geq$ norepinefrin $\gg$ isoproterenol, sedangkan urutan potensi agonis pada reseptor β adalah : isoproterenol $>$ epinefrin $\geq$ norepinefrin. Fentolamin adalah salah satu antagonis yang selektif untuk reseptor α , sedangkan propranolol untuk reseptor β .

Pada umumnya, efek yang ditimbulkan melalui reseptor α pada otot polos adalah perangsangan, seperti pada otot polos pembuluh darah kulit dan mukosa. Sebaliknya, efek melalui reseptor β pada



Gambar 2-4. Metabolisme epinefrin dan norepinefrin.

Pertama-tama NE dan Epi mengalami deaminasi oleh MAO menjadi 3,4-dihidroksifenilglikol (DOPGAL). Kemudian direduksi oleh aldehid reduktase (ALD RED) atau dioksidasi oleh aldehid dehidrogenase (ALD DEHID) menjadi 3,4-difeniletilenglikol (DOPEG) atau asam 3,4-dihidroksi mandelat (DOMA). Secara alternatif NE dan Epi dapat dimetilasi terlebih dulu oleh COMT menjadi normetanefrin dan metanefrin, yang selanjutnya diubah oleh MAO menjadi 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol adehid (MOPGAL). Sebagian besar metabolit tersebut akan dimetabolisme enzim lainnya menghasilkan 3 metoksi-4-hidroksifeniletien glikol (MOPEG) dan asam 3-metoksi-4-hidroksi mandelat (VMA).

otot polos adalah penghambatan, seperti pada otot polos usus, bronkus dan pembuluh darah otot rangka (Tabel 2-1). Salah satu kecualian adalah otot polos usus yang mempunyai kedua reseptor α dan β , dan aktivasi keduanya menimbulkan efek penghambatan.

Reseptor β masih dibedakan lagi menjadi 3 sub tipe yang disebut β_1 , β_2 dan β_3 berdasarkan perbedaan selektivitas berbagai agonis dan antagonisnya. Reseptor β_1 terdapat di jantung dan sel-sel jukstaglomeruler, sedangkan reseptor β_2 pada otot polos (bronkus, pembuluh darah, saluran cerna dan saluran kemih-kelamin), otot rangka dan hati. Aktivasi reseptor β_1 menimbulkan perangsangan jantung dan peningkatan sekresi renin dari sel jukstaglomeruler. Aktivasi reseptor β_2 menimbulkan relaksasi otot polos dan glikogenolisis dalam otot rangka dan hati. Urutan potensi agonis pada reseptor β_1 adalah : Iso > Epi = NE, sedangkan pada reseptor β_2 adalah : Iso > Epi >> NE (Epi 10-50 x NE). Telah ditemukan antagonis yang cukup selektif untuk masing-masing reseptor β_1 dan β_2 , misalnya metoprolol menghambat reseptor β_1 pada dosis yang lebih rendah daripada yang diperlukan untuk menghambat reseptor β_2 , dan sebaliknya butoksamin lebih selektif menghambat reseptor β_2 . Propranolol adalah antagonis reseptor β yang non-selektif: menghambat kedua jenis reseptor β_1 dan β_2 pada dosis yang sama. Di antara agonis, salbutamol adalah agonis reseptor β_2 yang cukup selektif : pada dosis yang menyebabkan bronkodilatasi, hanya sedikit menimbulkan stimulasi jantung; sedangkan dobutamin adalah agonis yang selektif untuk reseptor β_1 .

Belakangan ini telah ditemukan reseptor β_3 yang memperantarai lipolisis dalam jaringan lemak. Urutan potensi agonis pada reseptor ini adalah : Iso = NE > Epi (NE 10 x Epi). Reseptor β_3 relatif resisten terhadap kebanyakan β -bloker, termasuk propranolol.

Reseptor α dibedakan lagi atas sub tipe α_1 dan α_2 . Reseptor α_1 terdapat pada otot polos (pembuluh darah, saluran kemih-kelamin dan usus) dan jantung. Reseptor α_2 terdapat pada ujung saraf adrenergik. Aktivasi reseptor α_2 prasinaps ini menyebabkan hambatan pelepasan NE dari ujung saraf adrenergik. Reseptor α_2 juga terdapat pada sel efektor di berbagai jaringan misalnya otak, otot polos pembuluh darah, sel-sel β pankreas dan platelet. Aktivasi reseptor α_1 maupun reseptor α_2 pada otot polos menimbulkan kontraksi, kecuali pada otot polos usus menimbulkan relaksasi. Akti-

vasi reseptor α_2 pasca sinaps dalam otak menyebabkan berkurangnya perangsangan simpatis dari SSP, dan pada sel-sel β pankreas menyebabkan berkurangnya sekresi insulin, pada platelet menyebabkan agregasi. Aktivasi reseptor α_1 pada jantung menyebabkan peningkatan kontraksi otot jantung dan aritmia. Urutan potensi agonis pada reseptor α_1 dan α_2 tidak berbeda : Epi $\geq$ NE >> Iso. Agonis yang selektif untuk reseptor α_1 misalnya fenilefrin dan metoksamin, sedangkan agonis yang selektif untuk reseptor α_2 misalnya klonidin dan α -metilnorepinefrin. Epi dan NE adalah agonis reseptor α yang nonselektif. Di antara antagonis, prazosin relatif selektif untuk reseptor α_1 sedangkan yohimbin untuk reseptor α_2 .

Reseptor α_1 dan β_1 terletak pada membran sel efektor pasca sinaps langsung di seberang ujung saraf adrenergik, strategis untuk distimulasi oleh NE yang dilepaskan dari ujung saraf. Reseptor α_2 dan β_2 juga terletak pada membran sel efektor pasca sinaps tetapi agak jauh dari tempat pelepasan NE. Ke-2 reseptor ini distimulasi terutama oleh Epi yang terdapat dalam sirkulasi. Reseptor α_2 juga terdapat pada ujung saraf adrenergik untuk umpan balik negatif pelepasan NE.

Semua reseptor β berhubungan dengan enzim adenilsiklase, yang mengubah ATP menjadi siklik AMP, melalui protein G stimulasi (G_s). Aktivasi reseptor β menstimulasi enzim tersebut sehingga kadar siklik AMP dalam sel efektor meningkat. Siklik AMP akan berikatan dengan reseptornya, yakni protein kinase yang bergantung pada siklik AMP, disebut protein kinase A. Ikatan ini akan mengaktifkan enzim tersebut, yang selanjutnya akan mengkatalisis fosforilasi berbagai protein seluler dan menimbulkan berbagai efek adrenergik β . Oleh karena itu, siklik AMP disebut juga *second messenger* karena menjadi perantara dalam menimbulkan berbagai efek tersebut. Protein G_s juga dapat secara langsung mengaktifkan kanal Ca^{++} pada membran sel otot jantung.

Sebagai contoh, pada stimulasi glikogenolisis dalam otot rangka dan hati (melalui reseptor β_2), siklik AMP mengaktifkan protein kinase A yang kemudian mengkatalisis fosforilasi 2 macam enzim yang kerjanya berlawanan, yakni glikogen sintetase menjadi inaktif dan fosforilase kinase menjadi aktif. Selanjutnya, enzim yang terakhir ini mengkatalisis fosforilasi enzim fosforilase-b menjadi enzim fosforilase-a yang aktif, yang memecah glikogen menjadi glukose-1-fosfat. Pada stimulasi lipolisis dalam sel-sel lemak (melalui reseptor β_3), protein

kinase A yang diaktifkan oleh siklik AMP akan mengkatalisis fosforilasi enzim lipase trigliserida menjadi aktif untuk memecah trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas. Pada otot jantung, stimulasi reseptor β_1 memperkuat kontraksi otot melalui peningkatan kadar siklik AMP intrasel, yang meningkatkan fosforilasi troponin dan fosfolamban. Efek inotropik positif ini tidak ada hubungannya dengan stimulasi glikogenolisis pada otot jantung. Pada otot polos, stimulasi reseptor β_2 menimbulkan relaksasi otot melalui peningkatan kadar siklik AMP intrasel, yang diikuti dengan proses fosforilasi dan penurunan kadar Ca^{++} intrasel, mekanismenya yang pasti belum diketahui.

Bila dalam sel efektor peruraian siklik AMP oleh enzim fosfodiesterase dihambat oleh derivat metilxantin, misalnya teofilin atau kafein, kadar siklik AMP di dalam sel juga akan naik; akibatnya akan timbul efek seperti efek adrenergik.

Reseptor α_2 berhubungan dengan enzim adenilsiklase melalui protein G inhibisi (G_i). Aktivasi reseptor α_2 menghambat enzim tersebut sehingga kadar siklik AMP dalam sel efektor menurun dan aktivasi protein kinase A berkurang. Protein G_i juga dapat mengaktifkan kanal K^+ (sehingga terjadi hiperpolarisasi) dan menghambat kanal Ca^{++} . Semuanya ini menimbulkan efek hambatan: sekresi insulin dari sel-sel β pankreas berkurang, pelepasan NE dari ujung saraf adrenergik berkurang, perangsangan simpatis dari SSP berkurang, dan terjadi relaksasi otot polos saluran cerna. Yang terakhir ini melalui hiperpolarisasi neuron menterik kolinergik sehingga mengurangi pelepasan ACh.

Reseptor α_1 berhubungan dengan enzim fosfolipase C (PLC) melalui suatu protein G yang belum dikenal. Aktivasi reseptor α_1 menstimulasi enzim tersebut yang menghidrolisis fosfatidil inositol difosfat (PIP_2) menjadi inositol trifosfat (IP_3) dan diasilgliserol (DAG). IP_3 menstimulasi pelepasan Ca^{++} dari retikulum endoplasmik. Peningkatan kadar Ca^{++} intrasel akan mengaktifkan berbagai protein kinase yang sensitif Ca^{++} , termasuk protein kinase C (yang akan memfosforilasi protein-protein membran, yakni kanal, pompa dan penukar berbagai ion, termasuk kanal Ca^{++} yang menimbulkan influx Ca^{++} dari luar sel) dan *myosin light chain* (MLC) kinase yang bergantung pada kalmodylin (yang akan memfosforilasi MLC dan menimbulkan kontraksi otot).

Pada kebanyakan otot polos, peningkatan kadar Ca^{++} intrasel akibat stimulasi reseptor α_1 akan mengaktifkan MLC kinase yang bergantung pada kalmodylin, sehingga terjadi fosforilasi MLC

dan kontraksi otot. Sebaliknya, pada otot polos saluran cerna, peningkatan kadar Ca^{++} intrasel akan mengaktifkan kanal K^+ yang bergantung pada Ca^{++} , sehingga terjadi hiperpolarisasi dan relaksasi otot.

Suatu sub tipe reseptor α_1 dapat menstimulasi kanal Ca^{++} secara langsung, demikian juga reseptor α_2 pada otot polos vaskuler. Akibatnya terjadi influx Ca^{++} ekstrasel diikuti dengan kontraksi otot.

Stimulasi reseptor α_1 di jantung menyebabkan hambatan repolarisasi oleh ion K^+ (mungkin melalui IP_3 dan/atau DAG), yang menimbulkan peningkatan kontraksi jantung dan efek aritmogenik.

6. RESPON BERBAGAI ORGAN EFEKTOR TERHADAP PERANGSANGAN SARAF OTONOM

6.1. PERANGSANGAN SARAF ADRENERGIK

Pada perangsangan adrenergik dilepaskan NE dari ujung saraf adrenergik dan Epi dari medula adrenal. Epi bekerja pada semua reseptor adrenergik: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 dan β_3 (aktivitas β_3 agak lemah), sedangkan NE bekerja pada reseptor α_1 , α_2 , β_1 dan β_3 (aktivitas β_2 -nya sangat lemah).

Respons suatu organ otonom terhadap perangsangan saraf adrenergik bergantung pada jenis reseptor adrenergik yang dimiliki organ tersebut serta jenis organ itu sendiri. Misalnya, otot polos pembuluh darah kulit hanya mempunyai reseptor α dan tidak mempunyai reseptor β , maka perangsangan saraf adrenergik akan menyebabkan vaso-konstriksi dan tidak vasodilatasi. Reseptor α_1 pada otot polos pembuluh darah akan memberikan respons kontraksi, tetapi reseptor yang sama pada otot polos usus akan memberikan respons relaksasi pada perangsangan saraf adrenergik.

Suatu organ efektor dapat saja mempunyai lebih dari satu jenis reseptor adrenergik. Misalnya, otot polos pembuluh darah otot rangka mempunyai reseptor β_2 dan α . Epi bekerja pada kedua reseptor tersebut, dengan afinitas yang lebih tinggi pada reseptor β_2 . Karena itu, Epi kadar rendah, yaitu yang biasa terdapat dalam sirkulasi, akan mengikat hanya reseptor β_2 sehingga menyebabkan vasodilatasi. Dalam kadar yang tinggi, Epi akan mengikat kedua reseptor β_2 dan α . Karena reseptor α terdapat dalam jumlah yang lebih banyak daripada

reseptor β_2 , maka efek vasokonstriksi akibat aktivasi reseptor α dominan terhadap efek vasodilatasi akibat aktivasi reseptor β_2 .

Respons masing-masing organ serta jenis reseptor adrenergik yang dimilikinya dapat dilihat pada Tabel 2-1.

Pada arteriol koroner, paru dan otot rangka, vasodilatasi dominan akibat autoregulasi metabolik.

Epinefrin dalam kadar fisiologis menyebabkan vasodilatasi (dominasi respons reseptor β) pada otot rangka dan hati, tetapi vasokonstriksi (dominasi respons reseptor α) pada visera abdominal lainnya. Pembuluh darah ginjal dan mesenterik juga mempunyai reseptor dopaminergik (DA) yang menyebabkan vasodilatasi.

Tabel 2-1. RESPONS ORGAN EFEKTOR TERHADAP PERANGSANGAN SARAF OTONOM

Organ efektor	Perangsangan adrenergik		Perangsangan kolinerjik
	Reseptor	Respons	Respons
Jantung :			
Nodus SA	β_1	Denyut jantung $\uparrow$	Denyut jantung $\downarrow\downarrow$
Atrium			
Sistem konduksi	β_1	Kecepatan konduksi $\uparrow$	
Otot	β_1	Kontraktilitas $\uparrow$	Kontraktilitas $\downarrow$
Nodus AV	β_1	Kecepatan konduksi $\uparrow$, otomatisitas $\uparrow$	Kecepatan konduksi $\downarrow\downarrow$
Ventrikel			
Sistem konduksi	β_1	Kecepatan konduksi $\uparrow\uparrow$, otomatisitas $\uparrow\uparrow$	
Otot	β_1	Kontraktilitas $\uparrow\uparrow$	
Arteriol :			
Kulit dan mukosa	α_1, α_2	Konstriksi (kuat)	Peran sistem kolinerjik tidak berarti
Otot rangka	α_1, α_2	Konstriksi	
	β_2	Dilatasi (dominan)	
Visera	α_1	Konstriksi (kuat)	
	β_2, D_1	Dilatasi (lemah)	
Ginjal	α_1, α_2	Konstriksi (kuat)	
	β_2, D_1	Dilatasi (lemah)	
Otak	α_1	Konstriksi (sedikit)	
Koroner	α_1, α_2	Konstriksi	
	β_2	Dilatasi (dominan)	
Paru	α_1	Konstriksi	
	β_2	Dilatasi (dominan)	
Vena	α_1	Konstriksi	
	β_2	Dilatasi	

Tabel 2-1. (Sambungan). RESPON ORGAN EFEKTOR TERHADAP PERANGSANGAN SARAF OTONOM

Organ efektor	Perangsangan adrenergik		Perangsangan kolinergik
	Reseptor	Respons	Respons
Paru :			
Otot bronkus & trakea	β_2	Relaksasi	Kontraksi
Kelenjar bronkus	α_1	Sekresi ↓	Sekresi ↑↑
	β_2	Sekresi ↑	
Sel mast	β_2	Penglepasan mediator inflamasi ↓	
Saluran cerna :			
Otot polos lambung & usus	α_1, α_2	Relaksasi	Kontraksi ↑↑
	β_2	Relaksasi	
Otot Sfingter	α_1	Kontraksi	Relaksasi
Kelenjar	α_2	Sekresi ↓	Sekresi ↑↑
Ginjal			
Sekresi renin	α_1	Sekresi ↓	—
	β_1	Sekresi ↑↑	
Kandung kemih :			
Otot detrusor	β_2	Relaksasi	Kontraksi ↑↑
Trigon & Sfingter	α_1	Kontraksi	Relaksasi
Uterus			
	α_1	Kontraksi (hamil)	Bervariasi
	β_2	Relaksasi (hamil maupun tidak hamil)	
Organ kelamin pria			
Prostat	α_1	Ejakulasi (kuat)	Ereksi (kuat)
	α_1	Kontraksi	
Mata :			
Otot radial iris	α_1	Kontraksi (midriasis)	—
Otot sfingter iris		—	Kontraksi (miosis)
Otot siliaris	β_2	Relaksasi untuk melihat jauh (lemah)	Kontraksi untuk melihat dekat (kuat)
Kulit :			
Otot pilomotor	α_1	Kontraksi	—
Kelenjar keringat	α_1	Sekresi setempat ↑ (keringat adrenergik)	Sekresi di seluruh tubuh ↑↑
Otot rangka			
	β_2	Glikogenolisis & ambilan K^+ ↑	—
Hati			
	α_1, β_2	Glikogenolisis & glukoneogenesis ↑↑	—

Tabel 2-1. (Sambungan). RESPON ORGAN EFEKTOR TERHADAP PERANGSANGAN SARAF OTONOM

Organ efektor	Perangsangan adrenergik		Perangsangan kolinergik
	Reseptor	Respons	Respons
Pankreas : Kelenjar Acini Sel beta	α α_2 β_2	Sekresi ↓ Sekresi insulin ↓↓ Sekresi insulin ↑	Sekresi ↑↑ — —
Sel lemak	β_3	Lipolisis ↑↑	—
Kelenjar liur	α_1 β	Sekresi K^+ dan air ↑ Sekresi amilase ↑	Sekresi K^+ dan air ↑↑
Kelenjar nasofaring		—	Sekresi
Kelenjar air mata	α	Sekresi ↑	Sekresi ↑↑
Adenohipofisis	β_1	Sekresi ADH	—
Trombosit	α_2	Agregasi ↑	

Adaptasi dari Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. Pergamon Press, 1991.

6.2. PERANGSANGAN SARAF KOLINERGIK

Organ efektor memiliki reseptor muskarinik. Pada berbagai otot polos dan kelenjar, sub tipe reseptornya belum dipastikan, tetapi kemungkinan besar M_3 atau M_1 , sedangkan reseptor M_2 terutama terdapat di jantung. Akan tetapi kebanyakan jaringan mengandung berbagai sub tipe reseptor muskarinik, ditambah lagi dengan adanya ganglia parasimpatis di dalam jaringan.

Respons masing-masing organ dapat dilihat pada Tabel 2-1 tetapi jenis reseptor muskariniknya tidak dicantumkan karena alasan di atas.

Pada pembuluh darah tidak ada persarafan parasimpatis kecuali pada organ kelamin pria dan pada otak. Di samping itu ada persarafan kolinergik simpatis pada organ kelamin pria dan pada otot rangka. Akan tetapi, semua inversi kolinergik pada pembuluh darah hanya menghasilkan vasodilatasi setempat yang tidak mempengaruhi respons fisiologis secara umum (misalnya tekanan darah).

Inversi kelenjar keringat di seluruh tubuh adalah kolinergik simpatis.

7. CARA KERJA OBAT OTONOM

Sebelumnya telah dikemukakan bahwa pengertian tentang transmisi neurohumoral sangat penting untuk dapat mengerti efek obat otonom. Obat otonom mempengaruhi transmisi neurohumoral dengan cara menghambat atau mengintensifikannya. Terdapat beberapa kemungkinan pengaruh obat pada transmisi sistem kolinergik maupun adrenergik, yaitu : (1) hambatan pada sintesis atau pelepasan transmittor; (2) menyebabkan pelepasan transmittor; (3) ikatan dengan reseptor; dan (4) hambatan destruksi transmittor (lihat Tabel 2-2).

7.1. HAMBATAN PADA SINTESIS ATAU PENGELEPASAN TRANSMITOR

Kolinergik. Hemikolinium menghambat ambilan kolin ke dalam ujung saraf dan dengan demikian mengurangi sintesis ACh. Toksin botulinus menghambat pelepasan ACh di semua saraf kolinergik sehingga dapat menyebabkan kematian akibat paralisis pernapasan perifer. Toksin tersebut memblok secara ireversibel pelepasan ACh dari

Tabel 2-2. CARA KERJA OBAT OTONOM

Cara kerja	Kolinergik	Adrenergik
Hambatan sintesis transmittor	Hemikolinium	α -metiltirosin
Hambatan pelepasan transmittor	Toksin botulinus	Guanetidin, guanadrel
Menyebabkan pelepasan transmittor	Racun laba-laba <i>black widow</i>	Tiramin, efedrin, amfetamin
Mengosongkan transmittor di ujung saraf	—	Reserpin, guanetidin
Hambatan ambilan kembali transmittor	—	Kokain, imipramin
Perangsangan reseptor (Agonis)	Muskarinik : ACh, metakolin, pilokarpin Nikotinik : ACh, nikotin	umum : epinefrin α_1 : fenilefrin α_2 : klonidin β_1, β_2 : isoproterenol β_1 : dobutamin β_2 : terbutalin, salbutamol.
Blokade reseptor (Antagonis)	M ₁ , M ₂ , M ₃ : atropin M ₁ : pirenzepin N _M : tubokurarin N _N : trimetafan	α, β : labetalol α_1, α_2 : fenoksibenzamin, fentolamin. α_1 : prazosin, doxazosin α_2 : yohimbin β_1, β_2 : propranolol β_1 : metoprolol, atenolol
Hambatan pengrusakan transmittor	AntiChE	MAOI

gelembung saraf di ujung akson dan merupakan salah satu toksin paling poten yang dikenal orang. Toksin tetanus mempunyai mekanisme kerja yang serupa.

Adrenergik. Metiltirosin memblokir sintesis NE dengan menghambat tirosin-hidroksilase, enzim yang mengkatalisis tahap penentu pada sintesis NE. Sebaliknya metildopa, penghambat dopa dekarboksilase, seperti dopa sendiri didekarboksilasi dan dihidroksilasi menjadi α -metil NE. Guanetidin dan bretilium juga mengganggu pelepasan dan penyimpanan NE.

7.2. MENYEBABKAN PENGLEPASAN TRANSMITOR

Kolinergik. Racun laba-laba *black widow* menyebabkan pelepasan ACh (eksositosis) yang berlebihan, disusul dengan blokade pelepasan ini.

Adrenergik. Banyak obat dapat meningkatkan pelepasan NE. Tergantung dari kecepatan dan lamanya pelepasan, efek yang terlihat dapat berlawanan. Tiramin, efedrin, amfetamin dan obat sejenis menyebabkan pelepasan NE yang relatif cepat dan singkat sehingga menghasilkan efek sim-

patomimetik. Sebaliknya reserpin, dengan memblokir transport aktif NE ke dalam vesikel, menyebabkan pelepasan NE secara lambat dari dalam vesikel ke aksoplasma sehingga NE dipecah oleh MAO. Akibatnya terjadi blokade adrenergik akibat pengosongan depot NE di ujung saraf.

7.3. IKATAN DENGAN RESEPTOR

Obat yang menduduki reseptor dan dapat menimbulkan efek yang mirip dengan efek transmittor disebut **agonis**. Obat yang hanya menduduki reseptor tanpa menimbulkan efek langsung, tetapi efek akibat hilangnya efek transmittor (karena tergesernya transmittor dari reseptor) disebut **antagonis** atau **bloker**.

Contoh obat agonis dan antagonis pada sistem kolinergik maupun adrenergik dapat dilihat pada Tabel 2-2.

7.4. HAMBATAN DESTRUKSI TRANSMITOR

Kolinergik. Antikolinesterase merupakan kelompok besar zat yang menghambat destruksi ACh karena menghambat AChE, dengan akibat pelepasan berlebihan di reseptor muskarinik oleh ACh dan terjadinya perangsangan disusul blokade di reseptor nikotinik.

Adrenergik. Ambilan kembali NE setelah pelepasannya di ujung saraf merupakan mekanisme

utama penghentian transmisi adrenergik. Hambatan proses ini oleh kokain dan imipramin mendasari peningkatan respons terhadap perangsangan simpatis oleh obat tersebut. Penghambat COMT misalnya pirogalol hanya sedikit meningkatkan respons katekolamin, sedangkan penghambat MAO misalnya tranilsipromin, pargilin, iproniazid dan nialamid hanya meningkatkan efek tiramin tetapi tidak meningkatkan efek katekolamin.

8. PENGGOLONGAN OBAT OTONOM

Menurut efek utamanya maka obat otonom dapat dibagi dalam 5 golongan :

1. **Parasimpatomimetik atau kolinergik.** Efek obat golongan ini menyerupai efek yang ditimbulkan oleh aktivitas susunan saraf parasimpatis.
2. **Simpatomimetik atau adrenergik** yang efeknya menyerupai efek yang ditimbulkan oleh aktivitas susunan saraf simpatis.
3. **Parasimpatolitik atau penghambat kolinergik** menghambat timbulnya efek akibat aktivitas susunan saraf parasimpatis.
4. **Simpatolitik atau penghambat adrenergik** menghambat timbulnya efek akibat aktivitas saraf simpatis.
5. **Obat ganglion** merangsang atau menghambat penerusan impuls di ganglion.

3. KOLINERGIK

I. Darmansjah dan Sulistia Gan

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Golongan ester kolin <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Farmakodinamik 1.2. Posologi 1.3. Efek samping 1.4. Indikasi 2. Obat antikolinesterase <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Mekanisme kerja 2.2. Farmakodinamik 2.3. Farmakokinetik 2.4. Intoksikasi | <ol style="list-style-type: none"> 2.5. Sediaan dan posologi 2.6. Indikasi 3. Alkaloid tumbuhan <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Farmakologi 3.2. Intoksikasi 3.3. Indikasi 4. Obat kolinergik lainnya <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Metoklopramid 4.2. Sisaprid |
|--|--|

Obat kolinergik singkatnya disebut kolinergik juga disebut parasimpatomimetik, berarti obat yang kerja serupa perangsangan saraf parasimpatis. Tetapi karena ada saraf, yang secara anatomis termasuk saraf simpatis, yang transmitornya asetilkolin maka istilah obat **kolinergik** lebih tepat daripada istilah parasimpatomimetik. Dalam bab ini hanya dibahas obat kolinergik yang bekerja pada reseptor muskarinik. Perangsang reseptor nikotinik dibahas di Bab 7 dan Bab 8.

Obat kolinergik dibagi dalam tiga golongan : (1) Ester kolin; dalam golongan ini termasuk : asetilkolin, metakolin, karbakol, betanekol; (2) Antikolinesterase, termasuk didalamnya : eserin (fisostigmin), prostigmin (neostigmin), diisopropil-fluorofosfat (DFP), dan insektisid golongan organofosfat; dan (3) Alkaloid tumbuhan, yaitu : muskarin, pilokarpin dan arekolin.

1. ESTER KOLIN

Obat yang termasuk golongan ini akan dibicarakan bersama sambil menyebutkan perbedaan jika cukup berarti. Rumus ester kolin dapat dilihat di Tabel 3-1.

Asetilkolin (ACh) merupakan prototip dari obat golongan ester kolin. Sekarang telah terbukti bahwa, ACh merupakan transmittor di berbagai sinaps dan akhiran saraf pada saraf simpatis, para-

simpatis dan somatik. Asetilkolin hanya bermanfaat dalam penelitian dan tidak berguna secara klinis karena efeknya menyebar ke berbagai organ sehingga titik tangkapnya terlalu luas dan terlalu singkat. Selain itu ACh tidak dapat diberikan per oral, karena dihidrolisis oleh asam lambung.

Untuk mendapatkan kolinergik yang kerjanya lebih selektif dan masa kerjanya lebih panjang telah dikembangkan berbagai obat misalnya metakolin yang kerjanya lebih lama dan takrin yang bekerja sentral.

1.1. FARMAKODINAMIK

Cara kerja ACh pada sel efektor telah diuraikan dalam bab 2. Asetilkolin eksogen secara umum memperlihatkan efek yang sama dengan ACh endogen, yang eksogen kerjanya tentu lebih menyebar (difus) dan memerlukan kadar yang lebih besar untuk menimbulkan efek yang sama.

Efek farmakodinamik ester kolin maupun obat kolinergik lainnya dapat dimengerti bila diketahui efek ACh pada berbagai organ.

Secara umum farmakodinamik dari ACh dibagi dalam 2 golongan, yaitu terhadap : (1) kelenjar eksokrin dan otot polos, yang disebut **efek muskarinik**; (2) ganglion (simpatis dan parasimpatis) dan otot rangka, yang disebut **efek nikotinik**. Pembagian efek ACh ini didasarkan obat yang dapat menghambatnya, yaitu atropin menghambat khu-

Tabel 3-1. BEBERAPA ESTER KOLIN DAN RUMUSNYA

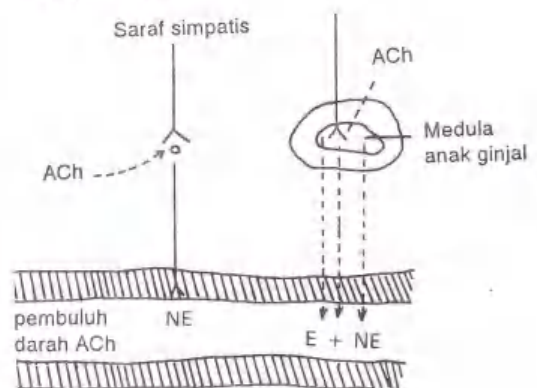
Kolin klorida	$(\text{CH}_3)_3 - \overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{Cl}$
Asetilkolin klorida	$(\text{CH}_3)_3 - \overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{COCH}_3 \cdot \text{Cl}$
Metakolin klorida	$(\text{CH}_3)_3 - \overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_3 - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{O} - \text{COCH}_3 \cdot \text{Cl}$
Karbakol klorida	$(\text{CH}_3)_3 - \overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CONH}_2 \cdot \text{Cl}$
Betanekol klorida	$(\text{CH}_3)_3 - \overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{O} - \text{CONH}_2 \cdot \text{Cl}$

sus efek muskarinik, dan **nikotin dalam dosis besar** menghambat efek nikotinik asetilkolin terhadap ganglion. Kurare khusus menghambat efek nikotinik terhadap otot rangka. Bila digunakan dosis yang berlebihan maka atropin, nikotin dan kurare masing-masing dapat juga menghambat semua efek muskarinik dan nikotinik ACh. Efek obat pada dosis toksik ini tidak dianggap sebagai efek farmakologik lagi, karena sifat selektifnya hilang.

Sistem kardiovaskular. Perubahan kardiovaskular yang nyata hanya dapat dilihat bila ACh disuntikkan secara intravena dengan dosis besar atau pada organ terisolasi. Pemberian dengan cara yang lain tidak memberikan efek karena ACh sangat cepat dihidrolisis, juga setelah pemberian SK. Pada hewan coba atau pada manusia, ACh menyebabkan vasodilatasi terutama dari pembuluh darah kecil, yang mengakibatkan turunnya tekanan darah disertai bradikardi dan beberapa kelainan EKG.

Bila asetilkolin diberikan intravena, maka efeknya terhadap pembuluh darah merupakan resultante dari beberapa efek tunggal (Gambar 3-1) : (1) ACh bekerja langsung pada reseptor kolinergik pembuluh darah dan melalui penglepasan EDRF (*endothelium derived relaxing factor*) menyebabkan vasodilatasi. EDRF diduga — sekurang-kurangnya sebagian — merupakan NO (*nitric oxide*). Zat ini mengaktivasi guanilat siklase dan meningkatkan cGMP otot polos sehingga mengakibatkan vasodilatasi; (2) ACh bekerja pada ganglion simpatis dengan akibat penglepasan NE pada akhiran post-sinaptik pembuluh darah dan menyebabkan vasokonstriksi. Saraf parasimpatis hampir tidak mempunyai pengaruh terhadap pembuluh darah melalui

ganglion parasimpatis kecuali pada alat kelamin; (3) ACh bekerja merangsang sel medula anak ginjal yang melepaskan katekolamin dan menyebabkan vasokonstriksi; (4) ACh dapat merangsang reseptor muskarinik prasinaps saraf adrenergik dan mengurangi penglepasan NE.



Gambar 3-1. Efek asetilkolin intravena pada pembuluh darah

Resultante dari keempat efek ini akan menentukan apakah terjadi kenaikan atau penurunan tekanan darah. Dalam keadaan biasa efek muskarinik yang unggul, sehingga terlihat efek hipotensif. Bila dosis besar, efek hipotensi akan terjadi secara mendadak sehingga baroreseptor yang terletak dalam aorta dan arteri karotis terangsang, dengan akibat terjadinya refleks simpatis. Refleks simpatis menyebabkan jantung berdenyut lebih cepat dan lebih kuat disertai vasokonstriksi yang mungkin me-

naikkan tekanan darah. Kejadian ini dikenal sebagai **refleks kompensasi** yang hanya terjadi kalau ada perubahan mendadak. Takikardi ini tentunya tidak akan terlihat pada sediaan jantung terpisah (*isolated heart*), yang tidak lagi dapat dipengaruhi refleks kompensasi. Jadi pada sediaan jantung terpisah, ACh jelas menyebabkan bradikardi. Fenomen ini adalah contoh efek farmakodinamik yang pada hakekatnya terdiri dari banyak komponen. Setiap perubahan keadaan faali maupun patologi akan disertai reaksi untuk mengembalikan keadaan semula. Apa yang terlihat setelah pemberian obat merupakan resultante berbagai kejadian. Pemberian atropin sebelum ACh dapat menghambat efek muskariniknya, sehingga takikardi lebih jelas kelihatan karena perangsangan ganglion simpatis dan medula anak ginjal tidak diimbangi oleh efek kolinergik.

Pada feokromositoma (tumor medula adrenal) pemberian ACh akan menyebabkan penglepasan katekolamin yang lebih banyak daripada dalam keadaan normal, sehingga menimbulkan tekanan darah yang naik-turun secara mendadak tergantung pada jumlah sekresi katekolamin.

Curah jantung dan waktu sirkulasi tidak mengalami perubahan berarti pada pemberian ACh.

Ester kolin lain kurang afinitasnya terhadap asetilkolinesterase sehingga masa kerjanya lebih panjang. Selain itu zat-zat tersebut memperlihatkan beberapa perbedaan efek yang dapat dilihat pada Tabel 3-2.

Karbakol memegang peranan yang agak unik, selain bekerja pada sel efektor, karbakol juga memudahkan penglepasan ACh dari akhiran sinaptik kolinergik (mirip efedrin pada transmisi adrenergik).

Saluran cerna. Semua obat dalam golongan ini dapat merangsang peristalsis dan sekresi lambung serta usus. Karbakol dan betanekol menimbulkan hal ini tanpa mempengaruhi sistem kardiovaskular, sedangkan efek asetilkolin dan metakolin disertai dengan hipotensi dan takikardi kompensatoar.

Kelenjar eksokrin. ACh dan ester kolin lainnya merangsang kelenjar keringat, kelenjar air mata, kelenjar ludah dan pankreas. Efek ini merupakan efek muskarinik dan tidak nyata pada orang sehat.

Bronkus. Ester kolin dikontraindikasikan pada penderita asma bronkial karena terutama pada penderita ini akan menyebabkan spasme bronkus dan produksi lendir berlebihan. Efek ini tidak nyata pada orang sehat.

Saluran kemih. Karbakol dan betanekol memperlihatkan efek yang lebih jelas terhadap otot detrusor dan otot ureter dibandingkan dengan asetilkolin dan metakolin. Obat ini menyebabkan kapasitas kandungan kemih berkurang dan peristalsis ureter bertambah.

1.2. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Karena jarang digunakan di klinik, sediaan kolinergik sulit didapat di Indonesia.

Asetilkolin klorida/bromida dapat diperoleh sebagai bubuk kering, dan dalam ampul berisi 200 mg. Dosis : 10 - 100 mg IV.

Metakolin klorida tersedia sebagai tablet 200 mg. Pemberian oral tidak dapat diandalkan; sebaiknya diberikan subkutan (SK) 2,5 - 40 mg, tergantung dari respons penderita.

Tabel 3-2. PERBEDAAN PENTING ANTARA SIFAT-SIFAT ESTER KOLIN

Ester kolin	Kekuatan	Kepekaan terhadap ACh-esterase	Efek Muskarinik	Efek Nikotinik
Kolin	1/100.000	-	±	±
Asetilkolin	1	+++	++	++
Metakolin	2	+	+++	+
Karbakol	800	-	++	+++
Betanekol	10	-	+++	-

Karbakol klorida sebagai tablet 2 mg atau ampul 0,25 mg/ml; pemberian oral cukup efektif dengan dosis 3 kali 0,2 - 0,8 mg. Dosis subkutan adalah 0,2 - 0,4 mg. Preparat ini tidak boleh diberikan IV. Juga tersedia sebagai obat tetes mata untuk miotikum.

Betanekol klorida tersedia sebagai tablet 5 dan 10 mg atau dalam ampul yang mengandung 5 mg/ml. Dosis oral adalah 10-30 mg, sedangkan dosis subkutan 2,5 - 5,0 mg. Tidak boleh diberikan IV atau IM.

1.3. EFEK SAMPING

Dosis berlebihan dari ester kolin sangat berbahaya karena itu jangan diberikan secara IV, kecuali asetilkolin yang lama kerjanya sangat singkat. Pemberian oral atau SK merupakan cara yang lazim digunakan. Kombinasi dengan prostigmin atau obat kolinergik lain juga tidak boleh digunakan, karena terjadinya potensiasi yang dapat membawa akibat buruk. Asma bronkial atau ulkus peptikum merupakan kontraindikasi untuk pengobatan semacam ini. Ester kolin dapat mendatangkan serangan iskemia jantung pada penderita angina pectoris, karena tekanan darah yang menurun mengurangi sirkulasi koroner. Penderita hipertiroidisme dapat mengalami fibrilasi atrium, terutama pada pemberian metakolin; tindakan pengamanan perlu diambil, yaitu dengan menyediakan atropin dan epinefrin sebagai antidotum. Gejala keracunan pada umumnya berupa efek muskarinik dan nikotinik yang berlebihan. Keracunan ini harus cepat diatasi dengan atropin dan epinefrin.

1.4. INDIKASI

Metakolin pernah digunakan untuk memperbaiki sirkulasi perifer pada penyakit Raynaud atau tromboflebitis berdasarkan efek vasodilatasi terhadap pembuluh darah arteri. Sekarang tidak digunakan lagi karena intensitas respons yang tidak dapat diramalkan.

Saluran cerna. Meteorisme merupakan gejala akibat penimbunan gas dalam saluran cerna. Keadaan ini dapat disebabkan oleh banyak hal seperti akibat makanan atau keadaan patologis. Biasanya meteorisme disertai dengan berkurangnya peristalsis

saluran cerna misalnya pada ileus pascabedah. Berdasarkan mekanisme yang sama, dapat terjadi atonia kandung kemih dan retensi urin. Untuk mengobati keadaan ini dapat digunakan prostigmin tetapi betanekol dan karbakol dapat juga dipakai.

Feokromositoma. Metakolin dapat digunakan untuk tes provokasi penyakit ini pada waktu tekanan darah penderita sedang rendah. Pemberian metakolin 25 mg SK akan menyebabkan turunnya tekanan darah seperti diharapkan, tetapi dengan cepat disusul dengan peninggian tekanan sistolik maupun diastolik. Hal ini patognomonik pada feokromositoma, karena perangsangan terhadap sel kromafin menghasilkan katekolamin dalam jumlah yang sangat besar. Uji semacam ini juga dapat dikerjakan dengan asetilkolin atau dengan histamin. Bila tensi penderita sedang tinggi, sedikit-dikitnya di atas 190 mm Hg, maka sebaiknya dilakukan uji fentolamin. Hasil uji fentolamin dikatakan positif bila penurunan tekanan darah sekurang-kurangnya 35/25 mmHg.

2. OBAT ANTIKOLINESTERASE

Antikolinesterase menghambat kerja kolines-terase (dengan mengikat kolinesterase) dan mengakibatkan perangsangan saraf kolinergik terus menerus karena ACh tidak dihidrolisis. Dalam golongan ini kita kenal dua kelompok obat yaitu yang menghambat secara reversibel, misalnya fisostigmin, prostigmin, piridostigmin dan edrofonium; dan menghambat secara reversibel misalnya gas perang: tabun, sarin, soman dan sebagainya; dan insektisida organofosfat: paration, malation, diazinon, tetraetil-pirofosfat (TEPP), heksaetil-tetrafosfat (HETP) dan oktametilpiro-fosfortetramid (OMPA). Karena miripnya kerja obat-obat dalam golongan ini, maka semuanya akan dibicarakan bersama dengan menyebutkan perbedaan-perbedaan seperlunya. Salah satu obat yang saat ini masih sedang diteliti ialah takrin (tetrahidroamino-akriin) suatu antikolinergik sentral untuk pengobatan penyakit Alzheimer.

2.1. MEKANISME KERJA

Hampir semua kerja antikolinesterase dapat diterangkan dengan adanya asetilkolin endogen. Hal ini disebabkan oleh tidak terjadinya hidrolisis asetilkolin yang biasanya terjadi sangat cepat, karena enzim yang diperlukan diikat dan dihambat oleh

antikolinesterase. Hambatan ini berlangsung beberapa jam untuk antikolinesterase yang reversibel, tetapi yang ireversibel dapat merusak kolinesterase sehingga diperlukan sintesis baru dari enzim ini untuk kembalinya transmisi normal. Akibat hambatan ini asetilkolin tertimbun pada reseptor kolinergik di tempat ACh dilepaskan.

Setelah denervasi saraf kolinergik pasca-ganglion, fisostigmin dan antikolinesterase lain tidak dapat bekerja, karena ujung-ujung saraf ini tidak dapat memproduksi asetilkolin lagi. Hal ini terlihat secara mengesankan bila ganglion siliar mata dirusak. Pemberian fisostigmin secara lokal tidak akan menyebabkan miosis. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa fisostigmin dan antikolinesterase lain hanya dapat bekerja pada inervasi yang utuh. Akan tetapi kita tidak dapat terlalu berpegang teguh pada pernyataan tersebut, karena antikolinesterase tertentu misalnya prostigmin memperlihatkan efek langsung terhadap reseptor nikotinik di otot rangka. Reseptor kolinergik di susunan saraf pusat juga mengalami stimulasi pada permulaan dan kemudian timbul depresi. Pada dosis toksik semua gejala muskarinik, nikotinik dan sentral dapat dilihat, tetapi pada dosis terapi efeknya terbatas pada efek muskarinik dan otot rangka.

Segala efek asetilkolin terlihat pada pemberian antikolinesterase karena yang menyebabkan efek tersebut ialah ACh endogen yang tidak dipecah oleh asetilkolinesterase. Efek obat dapat berbeda sehubungan perbedaan aksesibilitas (*accessability*) obat diberbagai tempat. Takrin misalnya memperlihatkan selektivitas kerja sentral dan kurang menyebabkan efek perifer pada dosis yang sudah memperlihatkan efek sentral.

2.2. FARMAKODINAMIK

Efek utama antikolinesterase yang menyangkut terapi terlihat pada pupil, usus dan sambungan saraf-otot. Efek-efek lain hanya mempunyai arti toksikologik.

MATA. Bila fisostigmin (Eserin) atau DFP ditetaskan pada konjungtiva bulbi, maka terlihat suatu perubahan yang nyata pada pupil berupa miosis, hilangnya daya akomodasi dan hiperemia konjungtiva. Miosis terjadi cepat sekali, dalam beberapa menit, dan menjadi maksimal setelah setengah jam. Tergantung dari antikolinesterase yang digunakan, kembalinya ukuran pupil ke normal dapat terjadi

dalam beberapa jam (fisostigmin) atau beberapa hari sampai seminggu (DFP). Miosis menyebabkan terbukanya saluran Schlemm, sehingga pengaliran cairan mata lebih mudah, maka tekanan intraokuler menurun, terutama bila ada glaukoma. Hilangnya daya akomodasi dan hiperemia konjungtiva tidak berlangsung lama dan biasanya tidak tampak lagi, jauh sebelum menghilangnya miosis. Miosis oleh obat golongan ini dapat diatasi oleh atropin.

SALURAN CERN. Prostigmin paling efektif terhadap saluran cerna. Pada manusia pemberian prostigmin meningkatkan peristalsis dan kontraksi lambung serta sekresi asam lambung. Efek muskarinik ini dapat mengatasi inhibisi oleh atropin. Di sini N. vagus yang mempersarafi lambung harus utuh; setelah denervasi, prostigmin tidak memperlihatkan efek. Perbaikan peristalsis ini merupakan dasar pengobatan meteorisme dan penggunaan prostigmin pasca bedah.

SAMBUNGAN SARAF-OTOT. Antikolinesterase memperlihatkan efek nikotinik terhadap otot rangka dan asetilkolin yang tertimbun pada sambungan saraf-otot menyebabkan otot rangka dalam keadaan terangsang terus menerus. Hal ini menimbulkan tremor, fibrilasi otot, dan dalam keadaan keracunan, kejang-kejang. Prostigmin memperlihatkan efek yang tidak dimiliki oleh fisostigmin, yaitu efek perangsangan otot rangka secara langsung. Bila perangsangan otot rangka terlampaui besar misalnya pada keracunan insektisida organofosfat, maka akan terjadi kelumpuhan akibat depolarisasi menetap (*persisten*).

Antikolinesterase bekerja sinergistik dengan asetilkolin eksogen dan dihambat oleh d-tubokurarin dan atropin dosis besar. Edrofonium bekerja terhadap otot rangka jauh lebih kuat daripada terhadap sel efektor otonom atau ganglion. Karena itu edrofonium dapat digunakan sebagai suatu antagonis kurare. Kerja langsung prostigmin dan piridostigmin pada otot rangka merupakan dasar kegunaan obat ini pada miastenia gravis.

TEMPAT-TEMPAT LAIN. Pada umumnya antikolinesterase, melalui efek muskarinik, memperbesar sekresi semua kelenjar eksokrin misalnya kelenjar pada bronkus, kelenjar air mata, kelenjar keringat, kelenjar liur, dan kelenjar saluran cerna.

Pada otot polos bronkus obat ini menyebabkan konstriksi, sehingga dapat terjadi suatu keadaan yang menyerupai asma bronkial, sedangkan pada ureter meningkatkan peristalsis.

Pembuluh darah perifer umumnya melebar akibat antikolinesterase, sebaliknya pembuluh koroner dan paru-paru menyempit. Terhadap jantung sendiri efeknya sangat kompleks, dan seperti telah dijelaskan, tergantung dari resultante berbagai efek. Efek langsung terhadap jantung ialah penimbunan asetilkolin endogen dengan akibat bradikardi dan efek inotropik negatif sehingga menyebabkan berkurangnya curah jantung. Hal ini disertai dengan memanjangnya waktu refrakter dan waktu konduksi. Tetapi sesekali dapat terjadi takikardia yang mencapai 140/men dengan hanya 20 mg prostigmin oral pada sukarelawan sehat.

Kerja antikolinesterase pada ganglion dapat disamakan dengan efek nikotinik asetilkolin, yang merangsang pada dosis rendah dan menghambat pada dosis tinggi.

2.3. FARMAKOKINETIK

Fisostigmin mudah diserap melalui saluran cerna, tempat suntikan maupun melalui selaput lendir lain. Seperti atropin, fisostigmin dalam obat tetes mata dapat menyebabkan efek sistemik. Hal ini dapat dicegah dengan menekan sudut medial mata dimana terdapat kanalis lakrimalis. Prostigmin dapat diserap secara baik pada pemberian parenteral, sedangkan pada pemberian oral diperlukan dosis 30 kali lebih besar, lagipula penyerapan tidak teratur. Efek hipersalivasi baru tampak 1 - 1 1/2 jam setelah pemberian oral 15-20 mg. Insektisida organofosfat memperlihatkan koefisien partisi yang tinggi karena itu dapat diserap dari semua tempat di tubuh, termasuk kulit. Absorpsi demikian baik sehingga keracunan dapat terjadi hanya akibat tersiram insektisida organofosfat di kulit utuh. Bila insektisida disemprotkan di udara, racun ini diserap lewat paru-paru.

Antikolinesterase diikat oleh protein plasma, kemudian mengalami hidrolisis dalam tubuh, yang satu lebih cepat daripada yang lain. Pada manusia, sebanyak 1 mg prostigmin misalnya telah rusak dalam waktu 2 jam setelah pemberian subkutan. Ekskresi terjadi dalam urin sebagai metabolit hasil hidrolisis.

2.4. INTOKSIKASI

Insektisida organofosfat merupakan golongan yang terpenting dalam menimbulkan keracunan, karena kerjanya sangat kuat dan lama. Intoksikasi

dapat ditimbulkan akibat absorpsi dari berbagai tempat termasuk dari kulit. Tergantung dari jenis antikolinesterase, keracunan dapat berlangsung dari beberapa jam sampai beberapa minggu. Prostigmin misalnya hanya bekerja beberapa jam, karena hambatannya reversibel. Dengan antikolinesterase yang bersifat irreversibel perbaikan baru timbul setelah tubuh mensintesis kembali kolinesterase. Gas perang misalnya sarin, memerlukan beberapa minggu, sedangkan keracunan parathion dapat berlangsung beberapa hari sampai beberapa minggu.

Gejala keracunan berupa efek muskarinik, nikotinik dan kelainan sentral. Mata hiperemis disertai miosis yang kuat. Bronkokonstriksi dan laringospasme terutama terjadi bila zat diinhalasi. Perangsangan selaput lendir hidung menyebabkan pengeluaran sekret yang mirip rinitis alergik disertai bersin dan sekresi saliva yang berlebihan. Peristaltis usus meningkat disertai muntah dan diare. Bila pajanan terjadi pada kulit, misalnya dengan gas perang atau insektisida organofosfat, maka produksi keringat akan bertambah akibat efek muskarinik. Juga akan timbul efek terhadap otot rangka berupa tremor, fibrilasi otot dan kejang. Pada keracunan yang lebih berat, otot rangka akan lumpuh, sebagian karena efek nikotinik dan sebagian karena efek sentral. Gejala lain yang disebabkan kelainan sentral meliputi ataksia, hilangnya refleks, bingung, sukar berbicara, konvulsi, koma, pernafasan Cheyne-Stokes dan kelumpuhan napas. Kematian dapat timbul dalam waktu yang bervariasi sekali, antara beberapa menit sampai beberapa hari. Karena itu pengobatan harus diberikan secepat mungkin.

Diagnosis dapat ditentukan dengan mengukur kadar butilrokolinesterase dan asetilkolinesterase dalam eritrosit. Kadar kedua enzim itu jelas menurun sebelum gejala klinis timbul. Kadar normal pada manusia variasinya besar, yaitu 75 - 100%. Bila kadar ini menurun sampai kurang dari 35% barulah terjadi gejala klinis yang jelas. Pengukuran ini dapat dilakukan secara kasar dengan *paperstrips* (Merck). Perlu diperhatikan bahwa kadar asetilkolinesterase pascamati dapat lebih tinggi atau lebih rendah.

Selain terapi simptomatik, pengobatan kausal dengan atropin sangat penting. Tergantung dari kecepatan pemberian atropin ini, penderita dapat ditolong atau tidak dari bahaya maut. Atropin dosis besar dapat menghambat efek muskarinik. Bila diagnosis sudah pasti, atropin harus diberikan 2 mg IV atau IM. Dibutuhkan 8 ampul sediaan atropin

berisi 0,25 mg/ml, dan dosis ini diulang tiap 7 - 10 menit sampai peristalsis dan bronkokonstriksi dihambat dan penderita dapat bernafas sendiri tanpa bantuan alat. Untuk ini sebaiknya disediakan ampul atropin sulfat yang berisi 2 mg per ampul. Penderita harus dipertahankan dalam atropinisasi yang terlihat dari muka merah, sekresi saliva dan keringat berhenti, terdapat midriasis dan takikardi, dan ini dipertahankan dengan memberi atropin ulangan setiap tanda atropinisasi menghilang lagi. Observasi penderita harus dilakukan terus menerus, karena setiap waktu dapat terjadi relaps. Dosis atropin yang digunakan ini memang besar, dapat menimbulkan keracunan pada orang biasa. Sebagian efek sentral antikolinesterase dapat diatasi oleh atropin, tetapi terhadap ganglion dan otot rangka atropin tidak berefek. Khusus untuk mengatasi paralisis otot rangka dapat digunakan pralidoksim (piridin-aldoksim metiodida atau disingkat 2-PAM) yang merupakan suatu kolinesterase reaktivator. Zat ini melepaskan ikatan kolinesterase dengan antikolinesterase. Efek 2-PAM terhadap gejala-gejala muskarinik dan susunan saraf pusat kurang jelas. Dosisnya 1-2 gram IV dengan kecepatan 500 mg/menit, serta harus diberikan dalam waktu 2 x 24 jam. Pemberian 2-PAM tidak merupakan hal mutlak, karena atropin saja sudah cukup.

Perlu dimengerti bahwa yang bersifat menyelamatkan jiwa (*life saving*) adalah atropin dan bukan 2-PAM. Atropinisasi harus dilakukan sampai kolinesterase pulih kembali, dan ini mungkin memerlukan waktu beberapa jam sampai beberapa minggu tergantung beratnya keracunan. Selama waktu itu penderita harus dijaga dengan cermat. Atropin harus diberi ulang bila efeknya hilang sedangkan kolinesterase belum pulih.

2.5. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Fisostigmin salisilat (eserin salisilat) tersedia sebagai obat tetes mata, oral dan parenteral.

Prostigmin bromida (Neostigmin bromida) tersedia untuk pemakaian oral (15 mg per tablet) dan neostigmin metilsulfat untuk suntikan, dalam ampul 0,5 dan 1,0 mg/ml.

Prilidostigmin bromida (Mestinon bromida) sebagai tablet 60 mg dan juga ampul 0,5 mg/ml.

Edrofonium klorida (Tensilon klorida), dalam ampul 10 mg/ml, dapat dipakai untuk antagonis kurare atau diagnosis miastenia gravis.

Diisopropilfluorofosfat (DFP) atau isofluorofat tersedia sebagai larutan dalam minyak untuk pemberian parenteral dan sebagai obat tetes mata (0,1% larutan dalam air).

2.6. INDIKASI

ATONI OTOT POLOS. Prostigmin terutama berguna untuk keadaan atoni otot polos saluran cerna dan kandung kemih yang sering terjadi pada pasca-bedah atau keadaan toksik. Pemberian sebaiknya secara SK atau IM. Prostigmin yang diberikan sebelum pengambilan X-foto abdomen juga bermanfaat untuk menghilangkan bayangan gas dalam usus.

SEBAGAI MIOTIKA. Fisostigmin dan DFP secara lokal digunakan dalam oftalmologi untuk menyempitkan pupil, terutama sesudah pemberian atropin pada funduskopi. Dilatasi pupil oleh atropin berlangsung sehari-hari dan mengganggu penglihatan bila tidak diantagonis dengan eserin. Terjadinya miosis berguna untuk mengalirkan cairan intraokuler, karena dengan ini saluran Schlemm terbuka dan ini dapat dipakai untuk mengobati glaukoma. Dalam hal ini DFP merupakan miotik yang terkuat. Perlekatan iris dengan lensa kadang-kadang terjadi akibat peradangan; dalam hal ini atropin dan fisostigmin digunakan berganti-ganti untuk mencegah timbulnya perlengketan tersebut.

DIAGNOSIS DAN PENGOBATAN MIASTENIA GRAVIS. Penyakit ini ditandai dengan kelemahan otot yang ekstrim. Ada dua teori yang dikemukakan untuk menerangkan gejala-gejala penyakit tersebut. Teori pertama menganggap bahwa, produksi asetilkolin pada sambungan saraf-otot berkurang, teori kedua mengemukakan suatu peninggian ambang rangsang. Kedua dugaan ini disokong kenyataan bahwa prostigmin menambah kekuatan otot. Setelah pemberian 1,5 mg prostigmin SK, kelemahan otot rangka diperbaiki sedemikian rupa sehingga dapat dianggap sebagai suatu tes diagnostik. Sebaliknya kina dan kurare memperhebat gejala-gejala miastenia gravis.

Untuk diagnosis, digunakan 2 mg edrofonium, disusul 8 mg 45 detik kemudian bila dosis pertama tidak mempan. Respon positif ditandai dengan peningkatan kekuatan otot.

Prostigmin dan piridostigmin merupakan kolinergik yang tersering digunakan untuk mengobati miastenia gravis. Pengobatan dimulai dengan 7,5 mg prostigmin atau 30 mg piridostigmin biasanya 3 kali sehari. Tergantung kebutuhan, dosis dapat ditambah bertahap. Bila diragukan apakah efek kolinergik sudah cukup atau belum, dapat diuji dengan pemberian edrofonium; bila terjadi perbaikan berarti dosis perlu ditambah.

UJI KEHAMILAN. Prostigmin pernah digunakan untuk uji kehamilan. Hasil ini tidak dapat dipercaya dan mungkin berhubungan dengan timbulnya hipermemia endometrium. Pemberian prostigmin untuk tujuan ini disertai efek samping saluran cerna yang kadang-kadang sangat tidak menyenangkan dan karena itu tidak dianjurkan lagi.

PENYAKIT ALZHEIMER. Dugaan adanya defisiensi sistem kolinergik sentral pada penyakit Alzheimer telah mendorong dikembangkannya zat kolinergik sentral. Takrin ialah hasil pengembangan yang saat ini sedang diuji pakai. Takrin merupakan suatu senyawa antikolinesterase sentral. Dalam penelitian terbatas dibandingkan dengan plasebo disimpulkan bahwa takrin dapat menghambat progresivitas penyakit Alzheimer. Ukuran perbaikan dalam penelitian tersebut ialah nilai *abbreviated mental test* dan *minimal state examination*.

Perbaikan terutama terlihat pada kerja dengan fungsi sederhana, tidak jelas pada *complex rule learning*. Dosis yang diberikan tiga kali sehari 25-50 mg diawali dengan 50 mg/hari dan ditingkatkan sampai 150 mg/hari dalam 4 minggu.

Efek samping mual dan efek kolinergik perifer lainnya tidak menimbulkan masalah, mungkin karena dosis dinaikkan secara bertahap dalam 4 minggu. Obat ini meningkatkan enzim aminotransferase dan dikhawatirkan bersifat hepatotoksik. Karena itu dianjurkan melakukan uji fungsi hati setiap 2 minggu dalam 3 bulan pertama dan setiap bulan setelahnya.

Masih diperlukan penelitian pada jumlah pasien yang lebih besar sebelum jelas manfaat-risiko obat ini untuk penggunaan rutin pada pasien Alzheimer.

3. ALKALOID TUMBUHAN

3.1. FARMAKOLOGI

Dalam golongan ini termasuk 3 alkaloid yaitu muskarin yang berasal dari jamur *Amanita muscaria*, pilokarpin yang berasal dari tanaman *Pilocarpus jaborandi* dan *Pilocarpus microphyllus*, dan arekolin yang berasal dari *Areca catechu* (pinang).

Pada umumnya ketiga obat ini bekerja pada efektor muskarinik, kecuali pilokarpin yang juga memperlihatkan efek nikotinik. Efek nikotinik ini juga terlihat setelah diadakan denervasi. Pilokarpin terutama menyebabkan rangsangan terhadap kelenjar keringat, kelenjar air mata dan kelenjar ludah. Produksi keringat dapat mencapai tiga liter. Efek terhadap kelenjar keringat ini terjadi karena perangsangan langsung (efek muskarinik) dan sebagian karena perangsangan ganglion (efek nikotinik). Suatu kekhususan dari kelenjar keringat ialah bahwa, secara anatomi kelenjar ini termasuk sistem simpatik, tetapi neurotransmitornya asetilkolin. Ini yang menjelaskan terjadinya hiperhidrosis oleh zat kolinergik.

Selain yang tersebut di atas, pada penyuntikan IV biasanya terjadi kenaikan tekanan darah akibat efek ganglionik dan sekresi katekolamin dari medula adrenal; terjadi juga hipersekresi pepsin dan musin. Sekresi bronkus meningkat, dan bersama dengan timbulnya konstriksi bronkus dapat menyebabkan udem paru.

3.2. INTOKSIKASI

Keracunan muskarin dapat terjadi akibat keracunan jamur. Spesies jamur yang banyak mengandung muskarin ialah *Clitocybe* dan *Inocybe*. Kadar muskarin dalam *Amanita muscaria* rendah sehingga tanda keracunan muskarin akibat jamur tersebut jarang terjadi. Pada 2 spesies jamur yang disebut dahulu terjadi keracunan dengan cepat, yaitu dalam beberapa menit sampai dua jam setelah makan jamur, sedangkan gejala keracunan *A. phalloides* timbul lambat, kira-kira sesudah 6-15 jam, dengan sifat gejala yang berlainan.

Amanita muscaria dapat menyebabkan gejala muskarinik tetapi efek utama disebabkan oleh suatu turunan isoksazol yang merupakan racun susunan saraf pusat dengan gejala bingung, koma dan kadang-kadang konvulsi. Keracunan dapat berakibat kematian dan atropin hanya merupakan antidotum yang ampuh bila efek muskariniknya yang dominan.

Amanita phalloides lebih berbahaya; keracunannya ditandai dengan gejala-gejala akut di saluran cerna dan dehidrasi yang hebat. Kerusakan hepar menyebabkan ikterus dan mungkin berakhir dengan *acute yellow atrophy*. Oliguri atau anuri terjadi sebagai akibat kerusakan parenkim ginjal. Sianosis dan hipotensi timbul karena kerusakan otot jantung dan dinding kapiler. Toksin *Amanita phalloides* juga merusak sel-sel susunan saraf pusat. Gejala-gejala ini tidak dapat digolongkan sebagai efek muskarinik, meliputi banyak organ-organ vital secara langsung dan berakhir dengan kematian pada 50-100% penderita. Pengobatan hanya bersifat simptomatik dan suportif; atropin tidak berguna.

Keracunan dengan pilokarpin atau arekolin jarang terjadi, kecuali pada pengobatan yang salah. Mungkin hal ini disebabkan oleh adanya hambatan absorpsi pada pemakaian menahun atau adanya suatu toleransi. Dosis fatal untuk pilokarpin kira-kira 100 mg.

3.3. INDIKASI

Hanya pilokarpin HCl atau pilokarpin nitrat yang digunakan, yaitu sebagai obat tetes mata untuk menimbulkan miosis dengan larutan 0,5 - 3%. Obat ini digunakan juga sebagai diaforetik dan untuk menimbulkan salivasi, diberikan per oral dengan dosis 7,5 mg. Arekolin hanya digunakan dalam bidang kedokteran hewan untuk penyakit cacing gelang. Muskarin hanya berguna untuk penelitian dalam laboratorium, dan tidak digunakan dalam terapi.

Aseklidin adalah suatu senyawa sintetik yang strukturnya mirip arekolin. Dalam kadar 0,5-4% sama efektifnya dengan pilokarpin dalam menurunkan tekanan intraokular. Obat ini digunakan pada penderita glaukoma yang tidak tahan pilokarpin.

4. OBAT KOLINERGIK LAINNYA

Dalam bagian ini akan dibicarakan mengenai obat kolinergik lain yaitu metoklopramid dan sisaprid yang memperlihatkan efek kolinergik di saluran cerna.

4.1. METOKLOPRAMID

Metoklopramid merupakan senyawa golongan benzamid. Gugus kimianya mirip prokainamid, tetapi metoklopramid memiliki efek anestetik lokal yang sangat lemah dan hampir tidak berpengaruh terhadap miokard.

Efek farmakologi metoklopramid sangat nyata pada saluran cerna; obat ini juga dapat meningkatkan sekresi prolaktin.

Mekanisme kerja metoklopramid pada saluran cerna belum diketahui secara pasti. Tapi jelas bahwa efeknya dapat dihambat oleh antikolinergik dan diperkuat oleh obat-obat kolinergik misalnya karbakol dan metakolin. Tiga hipotesis telah diajukan tentang mekanisme kerja metoklopramid di saluran cerna, yaitu: (1) potensiasi efek kolinergik; (2) efek langsung pada otot polos; dan (3) penghambatan dopaminergik sentral.

FARMAKODINAMIK. Saluran cerna. Metoklopramid memperkuat tonus sfingter esofagus distal dan meningkatkan amplitudo kontraksi esofagus. Efek ini lebih besar pada orang sehat dibanding dengan pada penderita dengan refluks esofagus, wanita hamil dan hiatus hernia.

Pada gaster, metoklopramid memperkuat kontraksi terutama pada bagian antrum, memperbaiki koordinasi kontraktilitas antrum dan duodenum sehingga **mempercepat pengosongan lambung**. Sedangkan sekresi lambung tidak dipengaruhi. Berbeda dengan di esofagus, efek di gaster lebih nyata pada penderita dengan gangguan pengosongan dan kontraksi lambung dibanding dengan efek pada orang sehat. *Transit time* di usus halus lebih pendek setelah kontraksi otot polos. Efek ini dapat dilawan oleh obat antikolinergik.

Efek antiemetik. Efek ini timbul berdasarkan mekanisme sentral maupun perifer. Secara sentral metoklopramid mempertinggi ambang rangsang muntah di *Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ)*, sedangkan secara perifer obat ini menurunkan kepekaan saraf viseral yang menghantarkan impuls aferen dari saluran cerna ke pusat muntah.

Susunan Saraf Pusat. Antagonisme dopamin sentral merupakan dasar efek antiemetik dan gejala ekstrapiramidal dari metoklopramid. Selain itu obat ini juga merangsang sekresi prolaktin dengan akibat perbaikan laktasi.

INDIKASI. Metoklopramid terutama digunakan untuk memperlancar jalannya zat kontras pada waktu pemeriksaan radiologi lambung dan duodenum, untuk mencegah atau mengurangi muntah akibat radiasi dan pascabedah. Selain itu metoklopramid bermanfaat untuk mempermudah intubasi saluran cerna. Selain itu obat ini diindikasikan pada berbagai gangguan saluran cerna dengan gejala mual, muntah, rasa terbakar di ulu hati, perasaan penuh setelah makan dan gangguan cerna (*indigestion*) misalnya pada gastroparesis diabetik.

Efek terhadap migren, perangsangan laktasi dan hipomotilitas ureter masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

KONTRAINDIKASI, EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT.

Metoklopramid dikontraindikasikan pada obstruksi, perdarahan dan perforasi saluran cerna, epilepsi, feokromositoma dan gangguan ekstrapiramidal.

Efek samping yang timbul pada penggunaan metoklopramid pada umumnya ringan. Yang penting diantaranya adalah kantuk, diare, sembelit dan gejala ekstrapiramidal.

Keamanan penggunaan pada kehamilan belum terbukti, sebaiknya tidak diberikan pada trimester pertama kehamilan.

Efek metoklopramid pada saluran cerna diperlemah oleh atropin. Pemberian bersama simetidin perlu diberi jarak waktu minimal satu jam karena metoklopramid dapat menurunkan bioavailabilitas simetidin sebanyak 25 sampai 30%, sangat mungkin karena perpendekan masa transit.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Metoklopramid tersedia dalam bentuk tablet 5 mg dan 10 mg; sirup mengandung 5 mg/5 ml; dan suntikan 10 mg/2 ml untuk penggunaan IM atau IV. Dosis untuk dewasa ialah 5-10 mg 3 kali sehari. Untuk anak 5-14 tahun 2,5 mg - 5 mg 3 kali sehari; anak 3-5 tahun 2 mg, 2

atau 3 kali sehari; anak 1-3 tahun 1 mg, 2 atau 3 kali sehari; dan bayi 1 mg, 2 kali sehari.

4.2. SISAPRID

Sisaprid merupakan senyawa benzamid yang merangsang motilitas saluran cerna. Kerja obat ini diduga meningkatkan pelepasan ACh di saluran cerna. Kerja pada reseptor lain termasuk reseptor dopamin belum dapat disingkirkan. Berbeda dengan kolinergik lain obat ini cenderung menyebabkan takikardia. Berbeda dengan metoklopramid obat ini meningkatkan motilitas kolon dan dapat menyebabkan diare.

Eksperimental pada hewan. Sisaprid meningkatkan tonus istirahat sfingter bawah esofagus dan meningkatkan amplitudo kontraksi esofagus bagian distal. Pengosongan lambung dipercepat, waktu transit mulut-saekum memendek, peristalsis kolon meningkat.

Sisaprid diindikasikan pada refluks gastroesofagial, gangguan mobilitas gaster dan dispepsia bukan karena tukak.

Dosis 3-4 kali sehari 10 mg, 15-30 menit sebelum makan. Lama pengobatan 4-12 minggu.

Obat ini dimetabolisme secara ekstensif di hati sehingga dosis perlu disesuaikan pada gagal hati.

Pada pasien gagal ginjal, dosis juga perlu diturunkan sesuai beratnya gangguan, mungkin sampai separuhnya.

Perhatian. Jangan memberikan sisaprid bila peningkatan gerakan saluran cerna dapat berpengaruh buruk misalnya pada perdarahan, obstruksi, perforasi, atau keadaan pascabedah.

Pengaruhnya terhadap saluran cerna mungkin meningkatkan atau mengurangi absorpsi obat lain.

Efek samping. Terutama mengenai saluran cerna berupa : kolik, borborigmi dan diare. Gejala sistem saraf pusat berupa sakit kepala, pusing, konvulsi dan efek ekstrapiramidal dan takikardia. Hipertensi dan ekstrasistol juga dilaporkan, tidak jelas hubungannya dengan pemberian obat.

4. ANTIMUSKARINIK

I. Darmansjah

1. Alkaloid Belladona
 - 1.1. Farmakodinamik
 - 1.2. Farmakokinetik
 - 1.3. Toleransi
 - 1.4. Toksikologi
 - 1.5. Posologi
2. Obat sintetis mirip atropin
3. Sediaan
4. Penggunaan klinik

Bab ini semula berjudul antikolinergik, tetapi karena dalam bab ini hanya dibahas antikolinergik yang bekerja pada reseptor muskarinik, maka judul bab diganti menjadi antimuskarinik. Antikolinergik sentral misalnya triheksifenidil dibahas di Bab Obat Penyakit Parkinson dan yang bekerja pada reseptor nikotinik di Bab 7 dan Bab 8. Dalam bab ini hanya dibahas antimuskarinik yang mirip atropin dan antimuskarinik generasi baru misalnya ipratropium bromida, dan pirenzepin. Atropin merupakan prototip golongan ini.

Antimuskarinik ini bekerja di alat yang dipersarafi serabut pascaganglion kolinergik. Pada ganglion otonom dan otot rangka, tempat asetilkolin juga bekerja, penghambatan oleh atropin hanya terjadi dengan dosis sangat besar. Kelompok obat ini memperlihatkan kerja yang hampir sama, tetapi dengan afinitas yang sedikit berbeda terhadap berbagai alat; pada dosis kecil (sekitar 0.25 mg) misalnya, atropin hanya menekan sekresi air liur, mukus bronkus dan keringat. Sedangkan dilatasi pupil, gangguan akomodasi dan penghambatan N. vagus terhadap jantung baru terlihat pada dosis yang lebih besar (0.5 - 1.0 mg). Dosis yang lebih besar lagi diperlukan untuk menghambat peristalsis usus dan sekresi kelenjar di lambung. Beberapa subtip reseptor muskarinik telah diidentifikasi saat ini (lihat Bab 2). Penghambatan pada reseptor muskarinik ini mirip denervasi serabut pascaganglion kolinergik dan biasanya efek adrenergik menjadi lebih nyata.

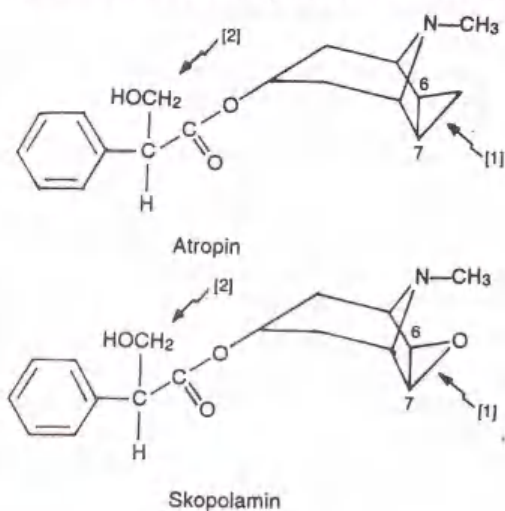
Antimuskarinik memperlihatkan efek sentral terhadap susunan saraf pusat, yaitu merangsang pada dosis kecil dan mendeprimasi pada dosis toksik.

Banyak sekali antikolinergik disintesis dengan maksud mendapatkan obat dengan efek selektif terhadap gangguan tertentu disertai efek samping yang lebih ringan. Saat ini terdapat antimuskarinik

yang digunakan untuk : (1) mendapatkan efek perifer tanpa efek sentral misalnya, antispasmodik; (2) penggunaan lokal pada mata sebagai midriatikum; (3) memperoleh efek sentral misalnya, obat untuk penyakit Parkinson; (4) efek bronkodilatasi; dan (5) memperoleh efek hambatan pada sekresi lambung dan gerakan saluran cerna.

1. ALKALOID BELLADONA

Atropin (campuran *d*- dan *l*- hiosiamin) dan skopolamin (*l*-hiosin) merupakan dua alkaloid aktif.



Gambar 4-1. Struktur atropin dan skopolamin. Perbedaan atropin dan skopolamin hanya terletak pada jembatan oksigen pada tempat C₆C₇.

Atropin terutama ditemukan pada *Atropa belladonna* dan *Datura stramonium*, sedangkan skopolamin terutama diperoleh dari *Hyoscyamus niger*. Alkaloid-alkaloid ini merupakan ester organik dari asam tropat dengan tropanol atau skopin (basa organik). Rumus bangun atropin dan skopolamin dapat dilihat pada Gambar 4-1.

1.1. FARMAKODINAMIK

Atropin sebagai prototip antimuskarinik akan dibicarakan sebagai contoh dan antimuskarinik lain akan disebut bila ada perbedaan.

Hambatan oleh atropin bersifat reversibel dan dapat diatasi dengan pemberian asetilkolin dalam jumlah berlebihan atau pemberian antikolinesterase. Atropin memblokir asetilkolin endogen maupun eksogen, tetapi hambatannya jauh lebih kuat terhadap yang eksogen. Skopolamin memiliki efek depresi sentral yang lebih besar daripada atropin, sedangkan efek perifer terhadap jantung, usus dan otot bronkus lebih kuat dipengaruhi oleh atropin.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Atropin merangsang medula oblongata dan pusat lain di otak. Dalam dosis 0,5 mg (untuk orang Indonesia mungkin $\pm 0,3$ mg) atropin merangsang N. vagus dan frekuensi jantung berkurang. Efek penghambatan sentral pada dosis ini belum terlihat. Depresi yang timbul khusus di beberapa pusat motorik dalam otak, dapat menghilangkan tremor yang terlihat pada parkinsonisme. Perangsangan respirasi terjadi sebagai akibat dilatasi bronkus, tetapi dalam hal depresi respirasi oleh sebab tertentu, atropin tidak berguna merangsang respirasi. Bahkan pada dosis yang besar sekali, atropin menyebabkan depresi napas, eksitasi, disorientasi, delirium, halusinasi dan perangsangan lebih jelas di pusat-pusat yang lebih tinggi. Lebih lanjut terjadi depresi dan paralisis medula oblongata.

Skopolamin memperlihatkan efek terapi yang berlainan, yaitu euforia, amnesia dan kantuk. Kadang-kadang terjadi idiosinkrasi berupa kegelisahan, delirium dan halusinasi dengan dosis terapi.

Pada orang tua, antikolinergik terutama yang efek sentralnya kuat dapat menyebabkan sindrom demensia. Secara tiba-tiba pasien kehilangan orientasi tempat, waktu dan personal. Ini dapat merupakan trauma psikis bagi pasien dan keluarganya.

MATA. Alkaloid belladonna menghambat *M. constrictor pupillae* dan *M. ciliaris* lensa mata, sehingga menyebabkan midriasis dan sikloplegia (paralisis mekanisme akomodasi). Midriasis mengakibatkan fotofobia, sedangkan sikloplegia menyebabkan hilangnya daya melihat jarak dekat.

Sesudah pemberian 0,6 mg atropin SK pada mulanya terlihat efek terhadap kelenjar eksokrin, terutama hambatan salivasi, serta efek bradikardi sebagai hasil perangsangan N. vagus. Midriasis baru terlihat dengan dosis yang lebih tinggi (> 1 mg). Mula timbulnya midriasis tergantung dari besarnya dosis, dan hilangnya lebih lambat daripada hilangnya efek terhadap kelenjar liur. Pemberian lokal pada mata menyebabkan perubahan yang lebih cepat dan berlangsung lama sekali (7-12 hari). Hal ini disebabkan atropin sukar dieliminasi dari cairan bola mata. Midriasis oleh alkaloid belladonna dapat diatasi oleh pilokarpin, eserin atau DFP. Tekanan intraokular pada mata yang normal tidak banyak mengalami perubahan. Tetapi pada penderita glaukoma, penyaluran dari cairan intraokular akan terhambat, terutama pada glaukoma sudut sempit, sehingga dapat meninggikan tekanan intraokular. Hal ini disebabkan karena dalam keadaan midriasis muara saluran Schlemm yang terletak di sudut bilik depan mata menyempit, sehingga terjadi bendungan cairan bola mata.

SALURAN NAPAS. Alkaloid belladonna mengurangi sekret hidung, mulut, faring dan bronkus. Pemaikannya ialah pada medikasi preanestetik untuk mengurangi sekresi lendir pada jalan napas. Sebagai bronkodilator, atropin tidak berguna dan jauh lebih lemah daripada epinefrin atau aminofilin. Ipratropium bromida merupakan antimuskarinik yang memperlihatkan bronkodilatasi berarti secara khusus.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Pengaruh atropin terhadap jantung bersifat bifasik. Dengan dosis 0,25-0,5 mg yang biasa digunakan, frekuensi jantung berkurang, mungkin disebabkan karena perangsangan nukleus N. vagus. Bradikardi biasanya tidak nyata dan tidak disertai perubahan tekanan darah atau curah jantung. Pada dosis lebih dari 2 mg, yang biasanya hanya digunakan pada keracunan insektisida organofosfat, terjadi hambatan N. vagus dan timbul suatu takikardi. Atropin dalam hal ini lebih efektif daripada skopolamin. Obat ini juga dapat menghambat bradikardi yang ditimbulkan oleh obat kolinergik. Atropin tidak mempengaruhi

pembuluh darah maupun tekanan darah secara langsung, tetapi dapat menghambat vasodilatasi oleh asetilkolin atau ester kolin yang lain. Atropin tidak berefek terhadap sirkulasi darah bila diberikan sendiri, karena pembuluh darah hampir tidak dipersarafi parasimpatik. Dilatasi kapiler pada bagian muka dan leher terjadi dengan dosis yang besar dan toksik. Kelainan ini mungkin dapat dikacaukan dengan penyakit yang menyebabkan kemerahan kulit di daerah tersebut, vasodilatasi ini disertai dengan naiknya suhu kulit. Hipotensi ortostatik kadang-kadang dapat terjadi setelah pemberian dosis 2 mg.

SALURAN CERNÁ. Karena bersifat menghambat peristalsis lambung dan usus, atropin juga disebut **obat antispasmodik**. Penghambatan terhadap asetilkolin eksogen (atau ester kolin) terjadi lengkap, tetapi terhadap asetilkolin endogen hanya terjadi parsial. Atropin menyebabkan berkurangnya sekresi liur dan sebagian juga sekresi lambung. Pada tukak peptik, atropin sedikit saja mengurangi sekresi HCl, karena sekresi asam ini lebih di bawah kontrol fase gaster daripada oleh N. vagus. Gejala-gejala ulkus peptikum setelah pemberian atropin terutama dikurangi oleh hambatan motilitas lambung, inipun memerlukan dosis yang selalu disertai dengan keringnya mulut. Tetapi sekali terjadi blokade, maka blokade akan bertahan untuk waktu yang agak lama. Atropin hampir tidak mengurangi sekresi cairan pankreas, empedu dan cairan usus, yang lebih banyak dikontrol oleh faktor hormonal.

Antimuskarinik yang lebih selektif ialah pirenzepin yang afinitasnya lebih jelas pada reseptor M₁. Konstante disosiasi pirenzepin pada M₁ kira-kira 5 kali konstante disosiasinya pada M₂.

Pirenzepin bekerja lebih selektif menghambat sekresi asam lambung dan pepsin pada dosis yang kurang mempengaruhi organ lain. Sekresi asam lambung pada malam hari dapat diturunkan sampai 44%. Dengan dosis 100 mg sehari, sekresi saliva dan motilitas kolon berkurang. Pengosongan lambung dan faal pankreas tidak dipengaruhi obat ini.

OTOT POLOS LAIN. Saluran kemih dipengaruhi oleh atropin dalam dosis agak besar (kira-kira 1 mg). Pada pielogram akan terlihat dilatasi kaliks, pelvis, ureter dan kandung kemih. Hal ini dapat mengakibatkan retensi urin. Retensi urin disebabkan relaksasi M. detrusor dan konstiksi sfingter uretra. Bila ringan akan berupa kesulitan miksi yaitu penderita harus mengejan sewaktu miksi. Efek antispasmodik pada saluran empedu, tidak cukup kuat

untuk menghilangkan kolik yang disebabkan oleh batu dalam saluran empedu. Pada uterus, yang innervasi otonomnya berbeda dari otot polos lainnya, tidak terlihat relaksasi, sehingga atropin hampir tidak bermanfaat untuk pengobatan nyeri haid.

KELENJAR EKSOKRIN. Kelenjar eksokrin yang paling jelas dipengaruhi oleh atropin ialah kelenjar liur dalam mulut serta bronkus. Untuk menghambat aktivitas kelenjar keringat diperlukan dosis yang lebih besar; kulit menjadi kering, panas dan merah terutama dibagian muka dan leher. Hal ini menjadi lebih jelas lagi pada keracunan yaitu seluruh suhu badan meningkat. Efek terhadap kelenjar air mata dan air susu tidak jelas.

1.2. FARMAKOKINETIK

Alkaloid belladonna mudah diserap dari semua tempat, kecuali dari kulit. Pemberian atropin sebagai obat tetes mata, terutama pada anak dapat menyebabkan absorpsi dalam jumlah yang cukup besar lewat mukosa nasal, sehingga menimbulkan efek sistemik dan bahkan keracunan. Untuk mencegah hal ini perlu dilakukan penekanan kantung internus mata setelah penetasan obat agar larutan atropin tidak masuk ke rongga hidung, terserap dan menyebabkan efek sistemik. Dari sirkulasi darah, atropin cepat memasuki jaringan dan kebanyakan mengalami hidrolisis enzimatis oleh hepar. Sebagian diekskresi melalui ginjal dalam bentuk asal.

Antikolinergik sintetik yang merupakan amonium kuaterner, misalnya skopolamin metilbromida, lebih sulit diabsorpsi sehingga perlu diberikan dalam dosis yang lebih besar (2,5 mg), tetapi efek sentralnya tidak sekuat atropin karena tidak melewati sawar darah otak.

Absorpsi pirenzepin tidak lengkap (20-30%) dan dipengaruhi adanya makanan dalam lambung. Masa paruh eliminasinya sekitar 11 jam. Sebagian besar pirenzepin diekskresi melalui urin dan feses dalam bentuk senyawa asalnya.

Pada pasien gagal ginjal, kadar obat meningkat 30-40%, namun belum menyebabkan efek toksik. Hemodialisis tidak banyak bermanfaat untuk mempercepat ekskresi obat pada keracunan pirenzepin.

1.3. TOLERANSI

Toleransi pada manusia dapat terjadi, misalnya, pada penderita parkinsonisme, yang sering mendapat dosis yang tinggi sekali. Adiksi dan habituasi tidak jelas tampak, kadang-kadang terlihat gejala muntah-muntah, berkeringat dan salivasi pada penderita parkinsonisme yang pengobatannya dihentikan secara mendadak.

1.4. EFEK SAMPING / TOKSIK

Efek samping antimuskarinik hampir semuanya merupakan efek farmakodinamik obat. Pada orang muda efek samping mulut kering, gangguan miksi, meteorisme sering terjadi, tetapi tidak membahayakan. Pada orang tua efek sentral terutama sindrom demensia, dapat terjadi. Memburuknya retensi urin pada pasien dengan hipertrofi prostat dan penglihatan pada pasien glaukoma, menyebabkan obat ini kurang diterima. Efek samping sentral kurang pada pemberian antimuskarinik yang bersifat amonium kuaterner. Walaupun demikian selektivitas hanya berlaku pada dosis rendah dan pada dosis toksik semuanya dapat terjadi.

Muka merah setelah pemberian atropin bukan alergi melainkan efek samping sehubungan vasodilatasi pembuluh darah di wajah. Alergi terhadap atropin tidak sering ditemukan.

Atropin dan skopolamin kadang-kadang menyebabkan keracunan, terutama pada anak, karena kesalahan dalam menghitung dosis, atau sewaktu meracik obat kombinasi, karena itu atropin tidak dianjurkan diberikan pada anak di bawah 4 tahun. Telah dijelaskan di atas bahwa kadang-kadang obat tetes matapun dapat menyebabkan keracunan bila tidak dilakukan tindakan untuk mengurangi absorpsinya. Keracunan terjadi akibat makan buah dari tanaman yang mengandung alkaloid belladonna, misalnya kecubung. Walaupun gejala keracunan obat ini sangat mengejutkan, kematian jarang terjadi. Telah dilaporkan bahwa dosis 500-1000 mg masih belum merupakan dosis fatal. Sebaliknya pada anak, dosis 10 mg mungkin menyebabkan kematian. Di RSCM pernah terjadi kematian pada 2 dari 3 anak yang makan beberapa buah kecubung (*Datura Stramonium*). Perbedaan dalam dosis fatal ini mungkin berdasarkan reaksi idiosinkrasi dan kepekaan seseorang. Karena itu, tiap keracunan alkaloid belladonna tidak boleh dianggap tidak berbahaya. Skopolamin mungkin lebih toksik daripada atropin.

Gejala keracunan timbul dalam 15-20 menit, dimulai dengan pusing, mulut kering, tidak dapat menelan, berbicara sukar, dan perasaan haus sekali karena air liur tidak ada. Penglihatan menjadi kabur dan daya melihat jarak dekat hilang. Midriasis yang hampir maksimal menyebabkan fotofobia. Kulit terasa panas, kering dan pada perabaan seperti bahan beludru, berwarna merah terutama di bagian muka, leher dan bahu. Suhu badan meningkat, terutama pada anak. Jantung berdenyut cepat sekali dan mungkin berupa *gallop rhythm*; hal ini menyebabkan naiknya tekanan darah. Peristalsis dihambat sehingga abdomen meteoristik dan bising usus hilang seperti pada ileus paralitik. Miksi sukar karena atoni kandung kemih dengan akibat terjadinya penyakit infeksi saluran kemih. Gejala-gejala sentral timbul berupa inkoordinasi, eksitasi, bingung dan tidak terkontrolnya gerakan otot. Berbicara dengan baik tak mungkin lagi dan penderita sering mengigau. Halusinasi bercampur dengan gejala-gejala lain, mungkin menyerupai suatu psikosis skizofrenik atau akibat alkoholisme. Pada keadaan yang berat delirium ini dapat berakhir dengan koma, tekanan darah menurun dan depresi respirasi yang dapat menyebabkan kematian. Gejala-gejala ini dapat berlangsung sampai tiga hari dan dalam periode ini harus dijaga kemungkinan komplikasi jantung dan gangguan keseimbangan elektrolit.

Diagnosis keracunan atropin tidak akan meleset, asal saja kemungkinan keracunan ini diingat pada tiap keadaan toksik dengan gejala sentral ditambah dengan midriasis, kulit merah dan kering serta takikardi. Teoritis diagnosis dapat ditegakkan bila sesudah suntikan 10 mg metakolin, tidak terlihat gejala-gejala kolinergik yaitu salivasi, berkeringat, lakrimasi dan lain-lainnya, namun hal ini jarang dibutuhkan. Selain itu setetes urin penderita yang pada mata kucing menimbulkan midriasis merupakan uji diagnostik yang mudah dan dapat dipercaya.

Pengobatannya ialah dengan bilas lambung bila obat baru saja ditelan dan pemasangan klisma untuk mempercepat pengeluaran obat ini dari usus. Eksitasi dapat dikurangi dengan barbiturat kerja singkat, kloralhidrat atau diazepam dengan dosis secukupnya saja. Bila ada depresi napas perlu dilakukan napas buatan. Bila penderita tidak sadar untuk waktu yang agak lama, keseimbangan elektrolit perlu dimonitor dan diperbaiki. Kateterisasi perlu dikerjakan bila penderita mengalami retensi urin. Kamar perlu digelapkan untuk melindungi retina dari cahaya yang berlebihan.

Antidotum yang dianjurkan ialah fisostigmin. Fisostigmin salisilat 2-4 mg SK dapat mengatasi semua gejala susunan saraf pusat serta menghilangkan efek anhidrosis. Dapat juga diberikan 1-2 mg SK setiap 2 jam, sampai penderita dapat mengenal lingkungannya. Sikloplegia, inkoordinasi motorik dan xerostomia tidak teratasi pada setiap penderita. Fisostigmin lebih bermanfaat daripada metakolin, karena dapat melalui sawar darah otak. Tetapi, pengobatan kausal dengan fisostigmin tidak dianjurkan untuk keracunan ringan, karena fisostigmin dapat menimbulkan keracunan yang lebih berbahaya bila dosisnya berlebihan.

1.5. POSOLOGI

Dosis atropin umumnya berkisar antara seperempat sampai 1 mg. Untuk keracunan antikolinesterase digunakan dosis 2 mg/kali (lihat juga Bab 3 dan Bab 52). Dosis untuk mengatasi keracunan kolinergik pada anak adalah 0,04 mg/kgBB, per kali.

2. OBAT SINTETIK MIRIP ATROPIN

Karena efek tambahan atropin begitu banyak dan tidak menyenangkan, maka telah disintesis banyak zat untuk mendapatkan obat dengan kerja yang agak selektif. Usaha ini ditujukan untuk mendapatkan obat yang bekerja khusus terhadap mata, ulkus peptikum dan penyakit Parkinson. Pada umumnya efek farmakodinamik tidak banyak berbeda dengan atropin.

Ekstrak *Beladonna* ialah ekstrak yang mengandung campuran alkaloid. **Homatropin** ialah obat semisintetik, kekuatannya 1/10 dari atropin. Hanya digunakan sebagai midriatik (larutan 2-5 % homatropin HBr), karena mula kerjanya cepat dan efeknya hilang dalam 24 jam.

Homatropin metilbromida juga obat semisintetik, dipakai sebagai obat antispasmodik (dosis oral 2,5-5 mg). Sifat penghambat ganglionnya lebih nyata daripada atropin.

Skopolamin metilbromida memperlihatkan efek sentral kurang dari skopolamin, lebih lemah daripada atropin, tetapi kerjanya bertahan lebih lama, yaitu kira-kira 8 jam. Dosis oral adalah 2,5 mg.

Metantelin bromida memperlihatkan efek penghambat ganglion yang lebih besar daripada atropin, terutama digunakan untuk ulkus peptik de-

ngan dosis 50-100 mg. **Propantelin Br** lebih kuat daripada metantelin Br.

Oksifenonium menghambat ganglion lebih kuat, daripada metantelin bromida. Terutama dipakai untuk ulkus peptikum dengan dosis 5 mg.

Karamifen dan triheksifenidil terutama digunakan untuk penyakit Parkinson (Bab 13).

Ipratropium bromida tersedia dalam bentuk *metered-dose inhaler* yang memberikan 20 µg/semprotan untuk pengobatan tambahan asma bronkial. Dosis untuk orang dewasa ialah 2 inhalasi setiap 3-4 jam (maksimal 12 inhalasi/24 jam).

Pirenzepin. Pirenzepin menghambat reseptor kolinergik muskarinik secara selektif. Dewasa ini diketahui ada 2 jenis reseptor muskarinik yaitu reseptor M₁ yang berafinitas tinggi dan reseptor M₂ yang berafinitas rendah terhadap pirenzepin. Reseptor M₁, terutama terdapat di susunan saraf pusat dan ganglia, sedangkan reseptor M₂ umumnya ada di organ-organ efektor pasca-ganglion seperti jantung dan ileum.

Dengan dosis 3 x 25 mg/hari faal kandungan kemih tidak dipengaruhi. Dosis terapi untuk tukak peptik 2 x 50 mg sehari. Obat diberikan 1/2 - 1 jam sebelum makan, karena penyerapannya terhambat oleh adanya makanan.

3. SEDIAAN

Banyak sekali *me-too drugs* dalam golongan ini yang semuanya tidak memberi keuntungan yang mencolok dari segi efektivitasnya, toksisitas dan harga. Daftar antikolinergik dapat dilihat dalam Tabel 4-1.

Tabel 4-1 OBAT ANTIKOLINERGIK

Nama generik	Sediaan
Atropin sulfat	0,25 dan 0,50 mg tablet dan suntikan
Butropium bromida	5 mg/tablet
Ekst. Belladon	10 mg/tablet
Fentionium bromida	20 mg/tablet
Hiosin N-butilbromida	10 mg/tablet
	20 mg/ampul
Skopolamin metil-bromida	1 mg/tablet
Oksifenonium bromida	5 mg/tablet
Oksifensiklimin HCl	5 mg/tablet
Prifinium bromida	15 mg/tablet
Propantelin bromida	15 mg/tablet
Pirenzepin	25 mg/tablet

INTERAKSI OBAT. Antasid natrium bikarbonat dan kombinasi magnesium trisilikat + aluminium hidroksid meningkatkan absorpsi pirenzepin sekitar 14-20%.

Pirenzepin tidak diindikasikan untuk penderita sindrom Zollinger- Ellison, namun bila dikombinasikan dengan AH_2 (misalnya simetidin atau ranitidin) dapat menghambat produksi asam lambung secara lebih efektif sehingga mencapai keadaan aklorhidria.

4. PENGGUNAAN KLINIS

SUSUNAN SARAF PUSAT. Parkinsonisme. Antikolinergik merupakan obat tambahan di samping levodopa (lihat juga Bab 13). Pemakaian lain ialah pada mabuk kendaraan (misalnya mabuk laut) dan untuk ini 0,5-1,0 mg skopolamin dapat digunakan sebagai profilaktik. Antihistamin atau derivat fenotiazin sekarang lebih sering digunakan pada mabuk kendaraan.

OFTALMOLOGI. Biasanya dipakai lokal untuk menimbulkan midriasis pada beberapa keadaan. Misalnya diperlukan untuk melakukan funduskopi, menghilangkan daya akomodasi sewaktu pemeriksaan refraksi dan untuk beberapa keadaan infeksi misalnya iritis, iridosiklitis dan keratitis. Infeksi mata di bagian depan ini sering mengakibatkan perlekatan antara iris dengan lensa atau kornea. Untuk menghindari ini, iris perlu ditarik jauh dari tempat persentuhan dengan lensa.

Atropin biasanya dipakai dengan kekuatan larutan 1 %, dua atau tiga tetes larutan ini cukup untuk menyebabkan midriasis selama beberapa hari sampai seminggu. Dalam keadaan infeksi perlu diberi dua atau tiga kali sehari untuk mendapat efek penuh. Tentu pengobatan dengan antibiotik harus disertakan.

Homatropin sebagai obat tetes mata (2-5%) bekerja lebih pendek, yaitu kira-kira 24 jam.

Tropikamid 1% diberikan 2 tetes selang 5 menit menimbulkan sikloplegia dan midriasis dalam 20-35 menit. Fungsi akomodasi kembali dalam 2-6 jam.

Semua penderita yang diberi antikolinergik sebagai obat tetes mata harus diperiksa dahulu untuk menentukan adanya glaukoma, karena penyakit ini merupakan kontraindikasi utama antikolinergik. Peninggian tekanan intraokuler terus-menerus dapat menyebabkan kebutaan.

SALURAN Cerna. Antikolinergik digunakan untuk menghambat motilitas lambung dan usus. Terutama dipakai pada ulkus peptikum dan sebagai pengobatan simptomatik pada berbagai keadaan misalnya disentri, kolitis, divertikulitis dan kolik karena obat atau sebab lain. Dosis untuk ini biasanya sangat bervariasi dan harus disesuaikan untuk tiap penderita sedemikian rupa, sehingga gejala-gejala tambahan dirasakan seminimal mungkin. Alkaloid belladonna tidak akan mengurangi frekuensi diare dan untuk ini perlu diberikan pengobatan tambahan dengan opiat dosis kecil, jika benar diperlukan; atau astringen, adsorben seperti kaolin, dan sebagainya. Beberapa macam diare yang disertai faktor psikis perlu tambahan obat penenang. Sedangkan diare non-spesifik biasanya akan berhenti sendiri dalam beberapa hari bila isi kolon telah bersih. Tentu tidak boleh dilupakan pemberian oralit bila kehilangan cairan banyak.

Dalam pengobatan ulkus peptikum, atropin atau antikolinergik lain dalam dosis yang biasa digunakan tidak cukup untuk menghambat sekresi asam lambung.

Pirenzepin berguna sebagai obat tunggal atau bila dikombinasi dengan antagonis H_2 untuk tukak duodeni dengan dosis 2 x 50 mg sehari. Dosis kurang dari 100 mg/hari tidak memperbaiki angka penyembuhan tukak secara bermakna. Dalam suatu penelitian pemberian selama 4 minggu dicapai angka penyembuhan tukak sebesar 80%, sedangkan ranitidin (300 mg/hari) memberi angka penyembuhan 87%.

Dosis pirenzepin untuk tukak lambung sama dengan dosis yang diberikan untuk tukak duodenum, namun diperlukan masa pengobatan yang lebih lama (6-8 minggu) dan angka penyembuhannya pun lebih rendah (18-64%).

SALURAN NAPAS. Antikolinergik dapat berguna untuk mengurangi ekskresi lendir hidung dan saluran napas secara simptomatis, misalnya untuk rinitis akut, koriza dan hay fever. Terapi antikolinergik tidak memperpendek masa penyakit.

Ipratropium bromida ialah suatu derivat metil atropin, jadi juga suatu amonium kuaterner; efektivitas sebagai bronkodilator bila diinhalasi tidak sekuat beta-agonis. Obat ini diindikasikan mengatasi bronkokonstriksi yang tidak dapat diatasi lagi dengan teofilin atau beta-2 agonis atau bila kedua obat tersebut tidak diterima oleh pasien.

Pada bronkitis kronis dan emfisema, ipratropium bromida lebih efektif daripada beta-2 agonis

dan dapat dipertimbangkan sebagai obat pilihan utama, khususnya untuk anak-anak dan penderita berusia lanjut.

Pada pemberian secara inhalasi ipratropium bromida tidak mempengaruhi kekentalan, produksi, maupun proses pembersihan mukus. Obat ini juga praktis tidak diserap sehingga jarang menimbulkan efek samping sistemik.

Efektivitas obat mencapai puncaknya antara 1-2 jam setelah inhalasi dan bertahan 3-5 jam. Toleransi tidak terjadi dalam pemakaian sampai 5 tahun. Obat ini diperkirakan cukup aman untuk penderita dengan glaukoma atau hipertrofi prostat.

INDIKASI LAIN. Medikasi preanestetik. Atropin berguna untuk mengurangi sekresi lendir jalan napas pada anestesi, terutama pada anestesi inhalasi dengan gas-gas yang merangsang. Skopolamin khususnya, menyebabkan amnesia tentang hal-hal yang terjadi sewaktu tindakan anestesi. Kelenjar yang sekresinya dihambat secara baik oleh antikolinergik ialah kelenjar keringat dan kelenjar ludah.

Atropin kadang-kadang berguna untuk menghambat N. vagus pada bradikardi atau sinkope akibat refleksi sinus karotis yang hiperaktif. Beberapa jenis blok A-V yang disertai dengan hiperaktivitas vagus dapat diperbaiki dengan atropin.

Terhadap otot polos. Efek relaksasi uterus oleh atropin tidak dapat diandalkan dan zat ini hampir tidak berguna untuk nyeri haid. Efektivitasnya terhadap kolik ginjal atau saluran empedu juga tidak

dapat dikatakan konsisten dan untuk ini perlu dikombinasi dengan petidin atau analgesik lain. Tonus kandung kemih memang dapat berkurang dan efek ini menjadi dasar penggunaannya pada keadaan **enuresis** bersama dengan efedrin. Walaupun demikian pengobatan ini tidak dianjurkan, karena efek samping yang lebih mengganggu.

Toksikologi. Manfaat antikolinergik pada keracunan antikolinesterase dapat dibaca pada Bab 3 dan Bab 52. Sedangkan pada keracunan jamur, atropin hanya berguna untuk keracunan yang ditandai dengan gejala muskarinik (lihat Bab 3).

Atropin berguna untuk mengantagonis gejala parasimpatomimetik yang menyertai pengobatan kolinergik pada miastenia gravis. Obat ini tidak mengganggu efek kolinergik terhadap otot rangka.

ANTAGONIS RESEPTOR MUSKARINIK DALAM TAHAP PENGEMBANGAN.

Telenzepin: analog pirenzepin ini juga menghambat reseptor muskarinik M_1 . Potensinya untuk menghambat sekresi asam lambung 4-10 kali lebih tinggi dari pirenzepin.

AF-DX 116, metoktramin, dan himbasin. Obat ini afinitasnya lebih besar terhadap reseptor muskarinik M_2 di jantung. Obat-obat ini masih dalam taraf pengembangan, diharapkan berguna untuk mengatasi sinus bradikardia dan blok AV karena peningkatan tonus vagal.

5. ADRENERGIK

Arini Setiawati

1. Pendahuluan
 - 1.1. Obat adrenergik kerja langsung
 - 1.2. Obat adrenergik kerja tidak langsung
 - 1.3. Pengaruh refleks
2. Kimia
3. Epinefrin
 - 3.1. Farmakodinamik
 - 3.2. Farmakokinetik
 - 3.3. Intoksikasi, efek samping dan kontraindikasi
 - 3.4. Penggunaan klinis
 - 3.5. Posologi dan sediaan
4. Adrenergik lain
 - 4.1. Farmakodinamik
 - 4.2. Farmakokinetik
 - 4.3. Intoksikasi, efek samping dan kontraindikasi
5. Penggunaan klinik
 - 5.1. Berdasarkan efek kardiovaskular
 - 5.2. Asma bronkial
 - 5.3. Reaksi alergi
 - 5.4. Mata
 - 5.5. Berdasarkan efek sentral
 - 5.6. Lain-lain

1. PENDAHULUAN

Obat golongan ini disebut obat adrenergik karena efek yang ditimbulkannya mirip perangsangan saraf adrenergik, atau mirip efek neurotransmitor norepinefrin dan epinefrin (yang disebut juga noradrenalin dan adrenalin) dari susunan saraf simpatik. Golongan obat ini disebut juga obat simpatik atau simpatomimetik, tetapi nama ini kurang tepat karena aktivitas susunan saraf simpatik ada yang diperantarai oleh transmittor asetilkolin.

Kerja obat adrenergik dapat dibagi dalam 7 jenis : (1) **perangsangan perifer** terhadap otot polos pembuluh darah kulit dan mukosa, dan terhadap kelenjar liur dan keringat; (2) **penghambatan perifer** terhadap otot polos usus, bronkus, dan pembuluh darah otot rangka; (3) **perangsangan jantung**, dengan akibat peningkatan denyut jantung dan kekuatan kontraksi; (4) **perangsangan SSP**, misalnya perangsangan pernapasan, peningkatan kewaspadaan, aktivitas psikomotor, dan pengurangan nafsu makan; (5) **efek metabolik**, misalnya peningkatan glikogenolisis di hati dan otot, lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan lemak; (6) **efek endokrin**, misalnya mempe-

ngaruhi sekresi insulin, renin dan hormon hipofisis; dan (7) **efek prasinaptik**, dengan akibat hambatan atau peningkatan pelepasan neurotransmitor NE dan ACh (secara fisiologis, efek hambatan lebih penting). Efek adrenergik tersebut di atas dan reseptor yang memperantarainya dapat dilihat pada Tabel 2-1. Tabel ini mengemukakan secara ringkas respons berbagai organ efektor terhadap perangsangan adrenergik.

1.1. OBAT ADRENERGIK KERJA LANGSUNG

Kebanyakan obat adrenergik bekerja secara langsung pada reseptor adrenergik di membran sel efektor. Akan tetapi, berbagai obat adrenergik tersebut berbeda dalam kapasitasnya untuk mengaktifkan berbagai jenis reseptor adrenergik. Misalnya, isoproterenol praktis hanya bekerja pada reseptor β dan sedikit sekali pengaruhnya pada reseptor α . Sebaliknya, fenilefrin praktis hanya menunjukkan aktivitas pada reseptor α . Jadi, efek suatu obat adrenergik dapat diduga bila diketahui reseptor mana yang terutama dipengaruhi oleh obat

tersebut. Misalnya isoproterenol, pada dosis yang biasa diberikan, hanya mempengaruhi reseptor β_1 dan β_2 , dan sedikit sekali mempengaruhi reseptor α , sehingga akan mempercepat denyut jantung, memperkuat kontraksi otot jantung dan melebarkan pembuluh darah otot rangka, dengan akibat peningkatan tekanan darah sistolik dan penurunan tekanan darah diastolik, dan akan merelaksasi bronkus. Sebaliknya fenilefrin, pada dosis yang biasa diberikan, terutama mempengaruhi reseptor α , sehingga akan sedikit sekali mempengaruhi jantung secara langsung dan tidak merelaksasi bronkus, tetapi menyebabkan konstriksi pembuluh darah kulit dan daerah splanchnikus sehingga menaikkan tekanan darah.

Konsep reseptor α dan β sukar diterapkan pada efek metabolik dan efek pada SSP. Misalnya, urutan potensi NE, Epi, dan Iso dalam menimbulkan hiperglikemia pada manusia menunjukkan aktivitas reseptor α , tetapi efek ini tidak dapat dihambat oleh antagonis reseptor α dan justru antagonis reseptor β yang dapat menghambat efek tersebut. Hal ini sebenarnya tidak mengherankan karena kadar gula darah dipengaruhi oleh banyak faktor, dan hanya beberapa di antaranya yang dipengaruhi oleh obat adrenergik. Demikian juga pada SSP, sirkuit saraf yang kompleks, yang saling berhubungan satu dengan yang lain secara ekstensif, menyukarkan pembedaan antara efek α dan efek β dari obat adrenergik.

1.2. OBAT ADRENERGIK KERJA TIDAK LANGSUNG

Banyak obat adrenergik, misalnya amfetamin dan efedrin, bekerja secara **tidak langsung**, artinya menimbulkan efek adrenergik melalui penglepasan NE yang tersimpan dalam ujung saraf adrenergik. Karenanya, efek obat-obat ini menyerupai efek NE, tetapi timbulnya lebih lambat dan masa kerjanya lebih lama. Obat-obat ini diambil ke dalam ujung saraf adrenergik melalui sistem transport untuk NE dan Epi (secara *facilitated diffusion*) yang disebut ambilan-1 (lihat Bab 2 butir 5.1) dan bertukar dengan NE dalam jumlah yang sama dari *pool*-nya yang terletak dekat membran plasma (terikat di luar maupun di dalam gelembung sinaps). Pengelepasan NE oleh obat-obat ini tidak disertai dengan penglepasan enzim dopamin β -hidroksilase yang terdapat dalam gelembung sinaps sehingga diperkirakan tidak melibatkan eksositosis. Pemberi-

an obat-obat ini secara terus-menerus dalam waktu singkat akan menimbulkan takifilaksis (lihat Bab 2 butir 5.1.).

Pada umumnya, obat yang mempunyai efek tidak langsung ini juga mempunyai efek langsung pada reseptor adrenergik. Efek langsung ini tentu saja tidak bergantung pada cadangan NE endogen.

Adanya efek melalui penglepasan NE endogen terlihat dari menurunnya efek bila obat ini diberikan setelah pemberian reserpin yang mengosongkan simpanan NE endogen; efek meningkat kembali setelah pemberian NE secara intravena. Pemutusan saraf adrenergik menyebabkan ujung sarafnya berdegenerasi. Tidak adanya NE endogen di sini juga akan menyebabkan hilangnya efek tidak langsung dari obat adrenergik pada organ yang mengalami denervasi. Pada pemberian kokain, yang menghambat sistem transport ambilan-1, terjadi hambatan ambilan amin simpatomimetik yang efeknya tidak langsung maupun yang efeknya langsung. Akibatnya, obat-obat adrenergik yang efeknya tidak langsung tidak dapat bekerja sedangkan obat-obat adrenergik yang efeknya langsung kerjanya diperkuat.

Telah disebutkan dalam Bab 2 butir 5.1. bahwa obat-obat adrenergik yang dapat melepaskan NE endogen ini juga ditransport aktif ke dalam vesikel. Akan tetapi, obat-obat yang tidak mempunyai gugus β -hidroksil (misalnya amfetamin) tidak lama disimpan dalam vesikel. Hanya obat-obat yang mempunyai gugus β -hidroksil (misalnya efedrin) atau yang akan dihidroksilasi dalam vesikel oleh dopamin β -hidroksilase (misalnya tiramin menjadi oktopamin) akan disimpan lama dalam vesikel dan menjadi **transmitor palsu**.

Konsep transmitor palsu ini menjelaskan interaksi antara tiramin dengan penghambat MAO (MAO inhibitor = MAOI). Tiramin yang terbentuk dalam saluran cerna (akibat kerja enzim tirosin dekarboksilase dari bakteri) biasanya dirusak oleh MAO di dinding usus dan di hati sehingga tidak mencapai sirkulasi. Pemberian MAOI menyebabkan tiramin yang utuh masuk ke dalam sirkulasi, dibawa ke ujung saraf adrenergik, diubah menjadi oktopamin dan disimpan dalam gelembung sinaps. Oleh karena oktopamin mempunyai aktivitas yang rendah terhadap reseptor α maupun β , maka pemberian MAOI jangka lama akan mengurangi transmisi adrenergik. Pemberian MAOI bersama makanan yang kaya dengan tiramin (misalnya keju, bir, anggur merah, dan hasil fermentasi lainnya) akan menyebabkan tiramin dalam jumlah besar dapat

mencapai ujung saraf adrenergik dan menyebabkan penglepasan NE yang masif. Akibatnya dapat terjadi hipertensi krisis sampai infark miokard atau stroke.

1.3. PENGARUH REFLEKS

Respons suatu organ otonom terhadap obat adrenergik ditentukan tidak hanya oleh efek langsung obat tersebut, tetapi juga oleh refleksi homeostatik tubuh. Misalnya, rangsangan adrenergik α_1 menimbulkan vasokonstriksi yang meningkatkan tekanan darah. Ini menimbulkan refleksi kompensasi melalui baroreseptor pada lengkung aorta dan sinus karotis, sehingga tonus simpatis berkurang dan tonus parasimpatis (vagal) bertambah. Akibatnya, vasokonstriksi oleh obat adrenergik α_1 berkurang dan terjadi bradikardi. Metoksamin adalah contoh obat yang mempunyai efek adrenergik α_1 yang hampir murni; obat ini dapat digunakan untuk menghentikan takikardi paroksismal. NE, yang di samping efek α juga mempunyai efek β_1 yang merangsang jantung, ternyata juga menimbulkan refleksi baroreseptor yang kuat, sehingga timbul bradikardi. Sebaliknya Epi, selain efek α dan β_1 yang berupa perangsangan, juga mempunyai efek β_2 yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otot rangka, sehingga peningkatan tekanan darah tidak begitu besar. Refleksi vagal yang timbul tidak begitu kuat, sehingga biasanya hasil akhirnya adalah takikardi.

2. KIMIA

Obat adrenergik, yang juga dikenal sebagai amin simpatomimetik, mempunyai struktur dasar β -feniletamin, yang terdiri dari inti aromatis berupa cincin benzen dan bagian alifatik berupa etilamin (Tabel 5-2). Substitusi dapat dilakukan pada cincin benzen maupun pada atom C- α , atom C- β , dan gugus amino dari etilamin.

Substitusi pada cincin benzen dan pada atom C- β . Amin simpatomimetik dengan substitusi gugus OH pada posisi 3 dan 4 dari cincin benzen disebut **katekolamin** (o-dihidroksibenzen disebut katekol). Substitusi gugus OH yang polar pada cincin benzen atau pada atom C- β mengurangi kelarutan obat dalam lemak dan memberikan aktivitas untuk

bekerja langsung pada reseptor adrenergik di perifer. Karena itu, obat adrenergik yang tidak mempunyai gugus OH pada cincin benzen maupun pada atom C- β (misalnya amfetamin, metamfetamin) mudah menembus sawar darah otak sehingga menimbulkan efek sentral yang kuat. Di samping itu, obat-obat ini kehilangan aktivitas perifer yang langsung, sehingga kerjanya praktis hanya secara tidak langsung. Sebaliknya, katekolamin dengan gugus OH pada C- β (misalnya Epi, NE dan Iso) sukar sekali masuk SSP sehingga efek sentralnya minimal. Obat-obat ini bekerja secara langsung dan menimbulkan efek perifer yang maksimal. Amin simpatomimetik dengan 2 gugus OH, pada posisi 3 dan 4 (misalnya dopamin dan dobutamin) atau pada posisi 3 dan C- β (misalnya fenilefrin, metaraminol) juga sukar masuk SSP sehingga efek sentralnya minimal, sedangkan efek perifernya ditimbulkan terutama melalui kerja langsung. Obat dengan 1 gugus OH, pada C- β (misalnya efedrin, fenilpropanolamin) atau pada cincin benzen (misalnya hidroksiamfetamin) mempunyai efek sentral yang lebih lemah daripada efek sentral amfetamin (hidroksiamfetamin hampir tidak mempunyai efek sentral), dan efek perifer akibat kerja langsung dan kerja tidak langsung. Gugus OH pada posisi 3 dan 5 bersama gugus OH pada C- β dan substitusi yang besar pada gugus amino memberikan selektivitas reseptor β_2 (efek perifer melalui kerja langsung). Katekolamin tidak efektif pada pemberian oral dan masa kerjanya singkat karena merupakan substrat enzim **COMT** (katekol-O-metiltransferase) yang banyak terdapat pada dinding usus dan hati; enzim ini mengubahnya menjadi derivat 3-metoksi yang tidak aktif. Nonkatekolamin (tidak ada atau hanya satu substitusi OH pada cincin benzen, atau gugus OH pada posisi 3 dan 5) bukan substrat enzim COMT, sehingga meningkatkan efektivitas oral dan memperpanjang masa kerja obat, misalnya efedrin dan terbutalin.

Substitusi pada atom C- α menghambat oksidasi amin simpatomimetik oleh enzim monoamin oksidase (MAO) menjadi asam mandelat yang tidak aktif. Karena selain MAO, COMT juga berperan dalam biotransformasi amin simpatomimetik, maka hambatan MAO hanya akan mempunyai arti bila COMT juga dihambat. Jadi substitusi pada atom C- α hanya akan meningkatkan efektivitas oral dan memperpanjang masa kerja amin simpatomimetik yang tidak mempunyai substitusi 3-OH pada inti benzen (misalnya efedrin, amfetamin), tetapi tidak

memperpanjang masa kerja amin simpatomimetik yang mempunyai substitusi 3-OH (misalnya etil-norepinefrin). Karena MAO merusak amin simpatomimetik di dalam ujung saraf adrenergik, maka obat yang resisten terhadap MAO dapat lebih banyak melepaskan NE endogen (mempunyai efek tidak langsung yang lebih besar).

Substitusi pada gugus amino. Makin besar gugus alkil pada atom N, makin kuat aktivitas β , seperti terlihat pada Iso > Epi > NE. Makin kecil gugus alkil pada atom N, makin kuat aktivitas α , dengan gugus metil memberikan aktivitas α yang paling kuat, sehingga urutan aktivitas α : Epi > NE >> Iso.

Isomeri optik. Substitusi yang bersifat *levorotatory* pada atom C- β disertai aktivitas perifer yang lebih kuat. Dengan demikian, l-epinefrin dan l-norepinefrin mempunyai efek perifer ≥ 10 kali lebih kuat daripada isomer dekstronya. Sebaliknya, substitusi yang bersifat *dextrorotatory* pada atom C- α menyebabkan efek sentral yang lebih kuat, misalnya d-amfetamin mempunyai efek sentral lebih kuat daripada l-amfetamin.

3. EPINEFRIN

3.1. FARMAKODINAMIK

Pada umumnya, pemberian Epi menimbulkan efek mirip stimulasi saraf adrenergik. Ada beberapa perbedaan karena neurotransmiter pada saraf adrenergik adalah NE. Efek yang paling menonjol adalah efek terhadap jantung, otot polos pembuluh darah dan otot polos lain.

KARDIOVASKULAR. **Pembuluh darah.** Efek vaskular Epi terutama pada arteriol kecil dan slingter prekapiler, tetapi vena dan arteri besar juga dipengaruhi. Pembuluh darah kulit, mukosa dan ginjal mengalami konstriksi akibat aktivasi reseptor α oleh Epi. Pembuluh darah otot rangka mengalami dilatasi oleh Epi dosis rendah, akibat aktivasi reseptor β_2 yang mempunyai afinitas lebih besar pada Epi dibandingkan dengan reseptor α . Epi dosis tinggi bereaksi dengan kedua jenis reseptor. Dominasi reseptor α menyebabkan peningkatan resistensi perifer yang berakibat peningkatan tekanan darah. Pada waktu kadar Epi menurun, efek terhadap reseptor α yang kurang sensitif lebih dulu menghilang.

Efek Epi terhadap reseptor β_2 masih ada pada kadar yang rendah ini, dan menyebabkan hipotensi sekunder pada pemberian Epi secara sistemik. Jika sebelum Epi telah diberikan suatu penghambat reseptor α , maka pemberian Epi hanya menimbulkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. Gejala ini disebut *epinephrine reversal*. Suatu kenaikan tekanan darah yang tidak begitu jelas mungkin timbul sebelum penurunan tekanan darah ini; kenaikan yang selintas ini akibat stimulasi jantung oleh Epi.

Pada manusia, pemberian Epi dalam dosis terapi yang menimbulkan kenaikan tekanan darah tidak menyebabkan konstriksi arteriol otak, tetapi menimbulkan peningkatan aliran darah otak.

Epi dalam dosis yang tidak banyak mempengaruhi tekanan darah, meningkatkan resistensi pembuluh darah ginjal dan mengurangi aliran darah ginjal sebanyak 40%. Ekskresi Na, K, dan Cl berkurang; volume urin mungkin bertambah, berkurang atau tidak berubah.

Tekanan darah arteri maupun vena paru meningkat oleh Epi. Meskipun terjadi konstriksi pembuluh darah paru, redistribusi darah yang berasal dari sirkulasi sistemik akibat konstriksi vena-vena besar juga berperan penting dalam menimbulkan kenaikan tekanan darah paru. Dosis Epi yang berlebih dapat menimbulkan kematian karena udem paru.

Arteri koroner. Epi meningkatkan aliran darah koroner. Di satu pihak Epi cenderung menurunkan aliran darah koroner karena kompresi akibat peningkatan kontraksi otot jantung, dan karena vaso-konstriksi pembuluh darah koroner akibat efek reseptor α . Di lain pihak Epi memperpanjang waktu diastolik, meningkatkan tekanan darah aorta, dan menyebabkan dilepaskannya adenosin, suatu metabolit yang bersifat vasodilator, akibat peningkatan kontraksi jantung dan konsumsi oksigen miokard; semuanya ini akan meningkatkan aliran darah koroner. Autoregulasi metabolik merupakan faktor yang dominan, sehingga hasil akhirnya adalah vasodilatasi dan peningkatan aliran darah koroner. Tetapi, efek Epi ini tidak dapat dimanfaatkan pada keadaan iskemia miokard, karena manfaat peningkatan aliran darah diadadakan oleh bertambahnya kerja miokard akibat perangsangan langsung oleh Epi.

Jantung. Epi mengaktivasi reseptor β_1 di otot jantung, sel pacu jantung dan jaringan konduksi. Ini merupakan dasar efek inotropik dan kronotropik positif Epi pada jantung.

Epi mempercepat depolarisasi fase 4, yakni depolarisasi lambat sewaktu diastole, dari nodus sino-atrial (SA) dan sel otomatis lainnya, dengan demikian mempercepat *firing rate* pacu jantung dan merangsang pembentukan fokus ektopik dalam ventrikel. Dalam nodus SA, Epi juga menyebabkan perpindahan pacu jantung ke sel yang mempunyai *firing rate* lebih cepat.

Epi mempercepat konduksi sepanjang jaringan konduksi, mulai dari atrium ke nodus atrioventrikular (AV), sepanjang *bundle of His* dan serat Purkinje sampai ke ventrikel. Epi juga mengurangi blokade AV yang terjadi akibat penyakit, obat atau aktivitas vagal. Selain itu Epi memperpendek periode refrakter nodus AV dan berbagai bagian jantung lainnya.

Epi memperkuat kontraksi dan mempercepat relaksasi. Dalam mempercepat denyut jantung dalam kisaran fisiologis, Epi memperpendek waktu sistolik tanpa mengurangi waktu diastolik.

Akibatnya, curah jantung bertambah, tetapi kerja jantung dan pemakaian oksigen sangat bertambah, sehingga efisiensi jantung (kerja dibandingkan dengan pemakaian oksigen) berkurang. Dosis Epi yang berlebih di samping menyebabkan tekanan darah naik sangat tinggi, juga menimbulkan kontraksi ventrikel prematur, diikuti takikardi ventrikel, dan akhirnya fibrilasi ventrikel.

Tekanan darah. Pemberian Epi IV dengan cepat (pada hewan) menimbulkan kenaikan tekanan darah yang cepat dan berbanding langsung dengan besarnya dosis. Kenaikan sistolik lebih besar daripada kenaikan diastolik, sehingga tekanan nadi membesar. Tekanan darah kemudian turun sampai di bawah normal sebelum kembali pada tekanan semula. Kenaikan tekanan darah disebabkan oleh perangsangan jantung dan terutama oleh konstriksi arteriol kulit, mukosa dan ginjal, serta konstriksi vena. Denyut nadi mula-mula bertambah cepat, kemudian dapat menjadi sangat lambat pada waktu tekanan darah mencapai puncaknya karena pengaruh kompensasi vagal. Turunnya tekanan darah di bawah normal yang ditimbulkan oleh dosis kecil, atau oleh dosis besar pada fase akhir, adalah akibat aktivasi hanya reseptor β_2 .

Pemberian Epi pada manusia secara SK atau secara IV dengan lambat menyebabkan kenaikan tekanan sistolik yang sedang dan penurunan tekanan diastolik. Tekanan nadi bertambah besar, tetapi tekanan darah rata-rata (*mean arterial pressure*) jarang sekali menunjukkan kenaikan yang besar. Resistensi perifer berkurang akibat kerja Epi pada

reseptor β_2 di pembuluh darah otot rangka, di mana aliran darah bertambah. Karena kenaikan tekanan darah tidak begitu besar, refleks kompensasi vagal yang melawan efek langsung Epi terhadap jantung juga tidak begitu kuat. Dengan demikian, denyut jantung, curah jantung, curah sekuncup dan kerja ventrikel meningkat akibat stimulasi langsung pada jantung dan peningkatan alir balik vena (*venous return*). Biasanya efek vasodilatasi Epi mendominasi sirkulasi; kenaikan tekanan sistolik terutama disebabkan oleh peningkatan curah jantung.

OTOT POLOS. Efek Epi pada otot polos berbagai organ bergantung pada jenis reseptor adrenergik pada otot polos yang bersangkutan.

Saluran cerna. Melalui reseptor α dan β_2 , Epi menimbulkan relaksasi otot polos saluran cerna pada umumnya: tonus dan motilitas usus dan lambung berkurang. Reseptor α_1 dan β_2 terdapat pada membran sel otot polos sedangkan reseptor α_2 pada membran saraf mienterik kolinergik. Aktivasi reseptor α_2 menyebabkan hambatan penglepasan ACh. Pada sfingter pilorus dan ileosekal, Epi menimbulkan kontraksi melalui aktivasi reseptor α_1 .

Uterus. Otot polos uterus manusia mempunyai reseptor α_1 dan β_2 . Responsnya terhadap Epi berbeda-beda, tergantung pada fase kehamilan dan dosis yang diberikan. Selama kehamilan bulan terakhir dan diwaktu partus, Epi menghambat tonus dan kontraksi uterus melalui reseptor β_2 ; efek ini tidak mempunyai arti klinis karena singkat dan disertai efek kardiovaskular. Tetapi β_2 -agonis yang lebih selektif seperti ritodrin atau terbutalin ternyata efektif untuk menunda kelahiran prematur.

Kandung kemih. Epi menyebabkan relaksasi otot detrusor melalui reseptor β_2 dan kontraksi otot trigon dan sfingter melalui reseptor α_1 , sehingga dapat menimbulkan kesulitan urinasi serta retensi urin dalam kandung kemih.

Pernapasan. Epi mempengaruhi pernapasan terutama dengan cara merelaksasi otot bronkus melalui reseptor β_2 . Efek bronkodilatasi ini jelas sekali bila sudah ada kontraksi otot polos bronkus karena asma bronkial, histamin, ester kolin, pilokarpin, bradikinin, zat penyebab anafilaksis yang bereaksi lambat (SRS-A), dan lain-lain. Di sini Epi bekerja sebagai *antagonis fisiologik*. Pada asma, Epi juga menghambat penglepasan mediator inflamasi dari sel-sel mast melalui reseptor β_2 , serta mengurangi sekresi bronkus dan kongesti mukosa melalui reseptor α_1 .

SUSUNAN SARAF PUSAT. Epi pada dosis terapi tidak mempunyai efek stimulasi SSP yang kuat karena obat ini relatif polar sehingga sukar masuk SSP. Tetapi pada banyak orang Epi dapat menimbulkan kegelisahan, rasa kuarir, nyeri kepala dan tremor; sebagian karena efeknya pada sistem kardiovaskular.

PROSES METABOLIK. Epi merangsang glikogenolisis di sel hati dan otot rangka melalui reseptor β_2 ; glikogen diubah menjadi glukosa-1-fosfat dan kemudian glukosa-6-fosfat. Hati mempunyai glukosa-6-fosfatase tetapi otot rangka tidak, sehingga hati melepas glukosa sedangkan otot rangka melepas asam laktat. Epi juga menyebabkan penghambatan sekresi insulin akibat dominasi aktivasi reseptor α_2 yang menghambat, terhadap aktivasi reseptor β_2 yang menstimulasi sekresi insulin. Selain itu Epi menyebabkan berkurangnya ambilan (*uptake*) glukosa oleh jaringan perifer, sebagian akibat efeknya pada sekresi insulin. Akibatnya, terjadi peningkatan kadar glukosa dan laktat dalam darah, dan penurunan kadar glikogen dalam hati dan otot rangka.

Epi melalui aktivasi reseptor β_3 meningkatkan aktivitas lipase trigliserida dalam jaringan lemak, sehingga mempercepat pemecahan trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Akibatnya, kadar asam lemak bebas dalam darah meningkat.

Efek kalorigenik Epi terlihat sebagai peningkatan pemakaian oksigen sebanyak 20 sampai 30% pada pemberian dosis terapi. Efek ini terutama disebabkan oleh peningkatan katabolisme lemak, yang menyediakan lebih banyak substrat untuk oksidasi.

Suhu badan sedikit meningkat, hal ini antara lain disebabkan vasokonstriksi di kulit.

LAIN-LAIN. Kelenjar. Efek Epi terhadap berbagai kelenjar tidak nyata; kebanyakan kelenjar mengalami penghambatan sekresi, sebagian disebabkan berkurangnya aliran darah akibat vasokonstriksi. Epi merangsang sekresi air mata dan sedikit sekresi mukus dari kelenjar ludah. Aktivitas pilomotor tidak timbul setelah pemberian Epi secara sistemik, tetapi timbul setelah penyuntikan intradermal larutan Epi atau NE yang sangat encer; demikian juga dengan pengeluaran keringat dari kelenjar keringat apokrin di telapak tangan dan beberapa tempat lain (*adrenergic sweating*). Efek-efek ini dihambat oleh α -bloker.

Mata. Midriasis mudah terjadi pada perangsangan simpatis tetapi tidak bila Epi diteteskan pada konjungtiva mata normal. Tetapi, Epi biasanya menurunkan tekanan intraokuler yang normal maupun pada penderita glaukoma sudut lebar. Timbulnya efek ini mungkin karena berkurangnya pembentukan cairan mata akibat vasokonstriksi dan karena bertambahnya aliran ke luar. Anehnya, timolol, suatu β -bloker, juga mengurangi tekanan intraokuler dan efektif untuk pengobatan glaukoma.

Otot rangka. Epi tidak langsung merangsang otot rangka, tetapi melalui aktivasi reseptor α dan β pada ujung saraf somatik, Epi meningkatkan influx Ca^{++} (reseptor α) dan meningkatkan kadar siklik AMP intrasel (reseptor β) sehingga meningkatkan pelepasan neurotransmiter ACh pada setiap impuls dan terjadi fasilitasi transmisi saraf-otot. Hal ini terjadi terutama setelah stimulasi saraf somatik yang terus-menerus. Epi dan β_2 -agonis memperpendek masa aktif otot merah yang kontraksinya lambat (dengan mempercepat sekuestrasi Ca^{++} dalam sitoplasma) sehingga stimulasi saraf pada kecepatan fisiologis menyebabkan kontraksi otot yang terjadi tidak bergabung dengan sempurna dan dengan demikian kekuatan kontraksinya berkurang. Efek ini disertai dengan peningkatan aktivitas listrik dari otot (akibat aktivasi reseptor β) sehingga menyebabkan terjadinya tremor yang merupakan efek samping pada penggunaan β_2 -agonis sebagai bronkodilator.

Pembekuan darah. Epi mempercepat pembekuan darah. Mekanismenya diduga melalui peningkatan aktivitas faktor V.

3.2. FARMAKOKINETIK

ABSORPSI. Pada pemberian oral, Epi tidak mencapai dosis terapi karena sebagian besar dirusak oleh enzim COMT dan MAO yang banyak terdapat pada dinding usus dan hati. Pada penyuntikan SK, absorpsi yang lambat terjadi karena vasokonstriksi lokal, dapat dipercepat dengan memijat tempat suntikan. Absorpsi yang lebih cepat terjadi dengan penyuntikan IM. Pada pemberian lokal secara inhalasi, efeknya terbatas terutama pada saluran napas, tetapi efek sistemik dapat terjadi, terutama bila digunakan dosis besar.

BIOTRANSFORMASI DAN EKSRESI. Epi stabil dalam darah. Degradasi Epi terutama terjadi dalam hati yang banyak mengandung kedua enzim COMT

dan MAO, tetapi jaringan lain juga dapat merusak zat ini. Sebagian besar Epi mengalami biotransformasi, mula-mula oleh COMT dan MAO, kemudian terjadi oksidasi, reduksi dan/atau konjugasi, menjadi metanefrin, asam 3-metoksi-4-hidroksimandelat, 3-metoksi-4-hidroksifeniletanol, dan bentuk konjugasi glukuronat dan sulfat. Metabolit-metabolit ini bersama Epi yang tidak diubah dikeluarkan dalam urin. Pada orang normal, jumlah Epi yang utuh dalam urin hanya sedikit. Pada penderita feokromositoma, urin mengandung Epi dan NE utuh dalam jumlah besar bersama metabolitnya.

3.3. INTOKSIKASI, EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI

Pemberian Epi dapat menimbulkan gejala seperti perasaan takut, khawatir, gelisah, tegang, nyeri kepala berdenyut, tremor, rasa lemah, pusing, pucat, sukar bernapas dan palpitasi. Gejala-gejala ini mereda dengan cepat setelah istirahat. Penderita hipertiroid dan hipertensi lebih peka terhadap efek-efek tersebut di atas maupun terhadap efek pada sistem kardiovaskular. Pada penderita psikoneurotik, Epi memperberat gejala-gejalanya.

Dosis Epi yang besar atau penyuntikan IV cepat yang tidak disengaja dapat menimbulkan perdarahan otak karena kenaikan tekanan darah yang hebat. Bahkan penyuntikan SK 0,5 ml larutan 1 : 1000 dapat menimbulkan perdarahan subaraknoid dan hemiplegia. Untuk mengatasinya, dapat diberikan vasodilator yang kerjanya cepat, misalnya nitrit atau natrium nitroprusid; α -bloker mungkin juga berguna.

Epi dapat menimbulkan aritmia ventrikel. Fibrilasi ventrikel bila terjadi, biasanya bersifat fatal; ini terutama terjadi bila Epi diberikan sewaktu anestesi dengan hidrokarbon berhalogen, atau pada penderita penyakit jantung organik. Pada penderita asma bronkial yang sudah lama dan menderita emfisema, yang sudah mencapai usia di mana penyakit jantung degeneratif sering terdapat, pemberian Epi harus sangat hati-hati. Pada penderita syok, Epi dapat memperberat penyebab dari syok. Pada penderita angina pectoris, Epi mudah menimbulkan serangan karena obat ini meningkatkan kerja jantung sehingga memperberat kekurangan akan kebutuhan oksigen.

Epi dikontraindikasikan pada penderita yang mendapat α -bloker nonselektif, karena kerjanya yang tidak terimbangi pada reseptor α pembuluh

darah dapat menyebabkan hipertensi yang berat dan perdarahan otak.

3.4. PENGGUNAAN KLINIS

Manfaat Epi dalam klinik berdasarkan efeknya terhadap pembuluh darah, jantung dan otot polos bronkus. Penggunaan paling sering ialah untuk menghilangkan sesak napas akibat bronkokonstriksi, untuk mengatasi reaksi hipersensitivitas terhadap obat maupun alergen lainnya, dan untuk memperpanjang masa kerja anestetik lokal. Epi juga dapat digunakan untuk merangsang jantung pada waktu henti jantung oleh berbagai sebab. Secara lokal obat ini digunakan untuk menghentikan perdarahan kapiler. Penggunaan lain dapat dilihat pada akhir bab ini.

3.5. POSOLOGI DAN SEDIAAN

Epinefrin adalah isomer I.

Suntikan epinefrin adalah larutan steril 1 : 1.000 Epi HCl dalam air untuk penyuntikan SK; ini digunakan untuk mengatasi syok anafilaktik dan reaksi-reaksi hipersensitivitas akut lainnya. Dosis dewasa berkisar antara 0,2-0,5 mg (0,2-0,5 ml larutan 1 : 1.000). Untuk penyuntikan IV, yang jarang dilakukan, larutan ini harus diencerkan lagi dan harus disuntikkan dengan sangat perlahan-lahan. Dosisnya jarang sampai 0,25 mg, kecuali pada henti jantung, dosis 0,5 mg dapat diberikan tiap 5 menit. Penyuntikan intrakardial kadang-kadang dilakukan untuk resusitasi dalam keadaan darurat (0,3-0,5 mg).

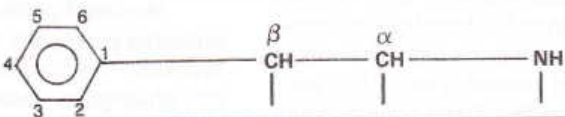
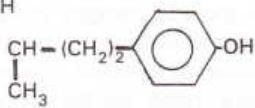
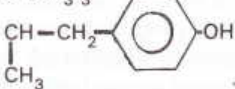
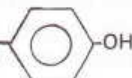
Inhalasi epinefrin adalah larutan tidak steril 1% Epi HCl atau 2% Epi bitartrat dalam air untuk inhalasi oral (bukan nasal) yang digunakan untuk menghilangkan bronkokonstriksi.

Epinefrin tetes mata adalah larutan 0,1-2% Epi HCl, 0,5-2% Epi borat dan 2% Epi bitartrat.

4. ADRENERGIK LAIN

Di sini akan dibicarakan bersama berbagai obat adrenergik yang lain. Obat adrenergik yang termasuk katekolamin (epinefrin, norepinefrin, isoproterenol, dopamin dan lain-lain; Tabel 5-1) pada umumnya menimbulkan efek adrenergik melalui kerja langsung pada reseptor adrenergik.

Tabel 5-1. STUKTUR KIMIA OBAT-OBAT ADRENERGIK

				
Feniletilamin		H	H	H
Tiramin	4-OH	H	H	H
Epinefrin (Adrenalin)	3-OH, 4-OH	OH	H	CH ₃
Norepinefrin (Noradrenalin)	3-OH, 4-OH	OH	H	H
Etilnorepinefrin	3-OH, 4-OH	OH	CH ₂ CH ₃	H
Isoproterenol (Isoprenalin)	3-OH, 4-OH	OH	H	CH (CH ₃) ₂
Isoetarin	3-OH, 4-OH	OH	CH ₂ CH ₃	CH (CH ₃) ₂
Dopamin	3-OH, 4-OH	H	H	H
Dobutamin	3-OH, 4-OH	H	H	
Amfetamin		H	CH ₃	H
Metamfetamin		H	CH ₃	CH ₃
Efedrin		OH	CH ₃	CH ₃
Fenilpropanolamin		OH	CH ₃	H
Mefentermin		H	C (CH ₃) ₂	CH ₃
Hidroksiamfetamin	4-OH	H	CH ₃	H
Metaraminol	3-OH	OH	CH ₃	H
Fenilefrin	3-OH	OH	H	CH ₃
Metoksamin	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃	H
Metaproterenol (Orsiprenalin)	3-OH, 5-OH	OH	H	CH (CH ₃) ₂
Terbutalin	3-OH, 5-OH	OH	H	C (CH ₃) ₃
Fenoterol	3-OH, 5-OH	OH	H	
Salbutamol (Albuterol)	3-CH ₂ OH, 4-OH	OH	H	C (CH ₃) ₃
Ritodrin	4-OH	OH	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ - 
Fenfluramin	3-CF ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅

Obat adrenergik nonkatekolamin (amfetamin, efedrin, fenilefrin dan lain-lain; Tabel 5-1), efeknya sebagian melalui pelepasan NE endogen, dan sebagian lagi akibat kerja langsung pada reseptor adrenergik. Perbandingan antara kerja langsung dan kerja tidak langsung pada berbagai nonkatekolamin sangat bervariasi, tergantung dari obatnya, jaringannya, dan spesiesnya.

Karena efek NE pada reseptor α dan β_1 lebih nyata daripada efeknya pada reseptor β_2 , maka nonkatekolamin yang kerjanya terutama melalui pelepasan NE juga menunjukkan efek reseptor α dan efek jantung yang lebih nyata. Tetapi karena banyak nonkatekolamin juga mempunyai kerja langsung pada reseptor adrenergik, maka tergantung pada sifat kerja langsung ini dan pada perbandingannya terhadap kerja yang tidak langsung, nonkatekolamin dapat saja mempunyai efek yang berbeda dari efek NE. Misalnya : efedrin mempunyai efek β_2 yang hampir tidak dipunyai NE; fenilefrin, yang terutama bekerja langsung, tidak mempunyai efek β_1 dari NE.

Berbeda dengan katekolamin, kebanyakan nonkatekolamin dapat diberikan secara oral, dan banyak di antaranya mempunyai masa kerja yang cukup lama. Hal ini disebabkan selain oleh resistensi obat-obat ini terhadap COMT dan MAO, juga karena diberikannya dalam jumlah yang relatif besar. Berbeda dengan katekolamin yang sukar sekali melewati sawar darah-otak, fenilisopropilamin (amfetamin dan metamphetamine; Tabel 5-1) melwatinya dengan mudah dan ditemukan dalam jaringan otak dan cairan serebrospinalis dalam kadar yang tinggi. Hal ini merupakan salah satu sebab bagi efek sentralnya yang relatif kuat.

Penderita yang sedang diobati dengan penghambat MAO tidak boleh diberi nonkatekolamin atau makan makanan yang beragi, seperti keju, bir dan anggur. Makanan beragi mengandung banyak tiramin yang biasanya dirusak oleh MAO di dinding usus dan hati sehingga tidak pernah mencapai sirkulasi sistemik. Dengan adanya penghambat MAO, tiramin dalam jumlah besar mencapai sirkulasi sistemik dan melepaskan NE yang sama banyaknya dari ujung saraf adrenergik, akibatnya dapat terjadi krisis hipertensi. Obat adrenergik yang resisten terhadap MAO sekalipun jangan diberikan bersama penghambat MAO karena yang terakhir ini akan memperkuat efek NE endogen yang dilepaskan oleh obat tadi.

4.1. FARMAKODINAMIK

NOREPINEFRIN. Obat ini juga dikenal sebagai levarterenol, l-arterenol atau l-noradrenalin, dan merupakan neurotransmitor yang dilepas oleh serat pasca ganglion adrenergik.

NE bekerja terutama pada reseptor α , tetapi efeknya masih sedikit lebih lemah bila dibandingkan dengan Epi. NE mempunyai efek β_1 pada jantung yang sebanding dengan Epi, tetapi efek β_2 nya jauh lebih lemah daripada Epi.

Infus NE pada manusia menimbulkan peningkatan tekanan diastolik, tekanan sistolik, dan biasanya juga tekanan nadi. Resistensi perifer meningkat sehingga aliran darah melalui ginjal, hati, dan juga otot rangka berkurang. Filtrasi glomerulus menurun hanya bila aliran darah ginjal sangat berkurang. Refleks vagal memperlambat denyut jantung, mengatasi efek langsung NE yang mempercepatnya. Perpanjangan waktu pengisian jantung akibat perlambatan denyut jantung ini, disertai venokonstriksi dan peningkatan kerja jantung akibat efek langsung NE pada pembuluh darah dan jantung, mengakibatkan peningkatan curah sekuncup. Tetapi curah jantung tidak berubah atau bahkan berkurang. Aliran darah koroner meningkat, mungkin karena dilatasi pembuluh darah koroner akibat peningkatan kerja jantung, dan karena peningkatan tekanan darah. Penderita angina Prinzmetal mungkin supersensitif terhadap efek vasokonstriksi α -adrenergik dari NE, Epi dan perangsangan simpatis. Pada penderita ini, NE dapat mengurangi aliran darah koroner, sehingga terjadi serangan angina saat istirahat dan bila hebat sampai terjadi infark miokard. Berbeda dengan Epi, NE dalam dosis kecil tidak menimbulkan vasodilatasi maupun penurunan tekanan darah, karena NE boleh dikatakan tidak mempunyai efek terhadap reseptor β_2 pada pembuluh darah otot rangka.

Efek metabolik NE mirip Epi tetapi hanya timbul pada dosis yang lebih besar.

ISOPROTERENOL. Obat ini, yang juga dikenal sebagai isopropilnorepinefrin, isopropilarterenol dan isoprenalin, merupakan amin simpatomimetik yang kerjanya paling kuat pada semua reseptor β , dan hampir tidak bekerja pada reseptor α . Isoproterenol tersedia dalam bentuk di (campuran rasemik).

Infus isoproterenol pada manusia menurunkan resistensi perifer, terutama pada otot rangka, tetapi juga pada ginjal dan mesenterium, sehingga

tekanan diastolik menurun. Curah jantung meningkat karena efek inotropik dan kronotropik positif yang langsung dari obat. Pada dosis isoproterenol yang biasa diberikan pada manusia, peningkatan curah jantung umumnya cukup besar untuk mempertahankan atau meningkatkan tekanan sistolik, tetapi tekanan rata-rata menurun. Aliran darah ginjal sangat ditingkatkan pada penderita dengan syok kardiogenik maupun syok septik. Tekanan darah paru tidak berubah. Dosis isoproterenol yang lebih besar menimbulkan penurunan tekanan darah rata-rata yang hebat.

Isoproterenol, melalui aktivasi reseptor β_2 , menimbulkan relaksasi hampir semua jenis otot polos. Efek ini jelas terlihat bila tonus otot tinggi, dan paling jelas pada otot polos bronkus dan saluran cerna. Isoproterenol bekerja sebagai antagonis fisiologi dalam mencegah atau mengurangi bronkokonstriksi yang disebabkan oleh obat atau pada asma bronkial, tetapi toleransi terhadap efek ini timbul bila obat digunakan secara berlebihan. Pada asma, selain menimbulkan bronkodilatasi, isoproterenol juga menghambat pelepasan histamin dan mediator-mediator inflamasi lainnya akibat reaksi antigen-antibodi; efek ini juga dimiliki oleh β_2 -agonis yang selektif. Isoproterenol mengurangi tonus dan motilitas otot polos usus, dan menghambat motilitas uterus.

Efek hiperglikemik isoproterenol lebih lemah dibandingkan dengan Epi, antara lain karena obat ini menyebabkan sekresi insulin melalui aktivasi reseptor β_2 pada sel-sel beta pankreas. Isoproterenol lebih kuat dari Epi dalam menimbulkan efek pelepasan asam lemak bebas dan efek kalorigenik.

DOPAMIN. Prekursor NE ini mempunyai kerja langsung pada reseptor dopaminergik dan adrenergik, dan dapat melepaskan NE endogen. Pada kadar rendah, dopamin bekerja pada reseptor dopaminergik D_1 pembuluh darah, terutama di ginjal, mesenterium, dan pembuluh darah koroner. Stimulasi reseptor β_1 menyebabkan vasodilatasi melalui aktivasi adenilsiklase. Dengan demikian infus dopamin dosis rendah akan meningkatkan aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus dan ekskresi Na^+ . Pada dosis yang sedikit lebih tinggi, dopamin meningkatkan kontraktilitas miokard melalui aktivasi reseptor β_1 . Dopamin juga melepaskan NE endogen yang menambah efeknya pada jantung. Pada dosis rendah sampai sedang, resistensi perifer total tidak berubah. Hal ini mungkin karena dopamin mengurangi resistensi arterial di ginjal dan mesen-

terium dengan hanya sedikit peningkatan di tempat-tempat lain. Dengan demikian dopamin meningkatkan tekanan sistolik dan tekanan nadi tanpa mengubah tekanan diastolik (atau sedikit meningkat). Akibatnya, dopamin terutama berguna untuk keadaan curah jantung rendah disertai dengan gangguan fungsi ginjal, misalnya syok kardiogenik dan hipovolemik. Pada kadar yang tinggi dopamin menyebabkan vasokonstriksi akibat aktivasi reseptor α_1 pembuluh darah. Karena itu bila dopamin digunakan untuk syok yang mengancam jiwa, tekanan darah dan fungsi ginjal harus dimonitor. Reseptor dopamin juga terdapat dalam otak, tetapi dopamin yang diberikan IV, tidak menimbulkan efek sentral karena obat ini sukar melewati sawar darah-otak.

DOBUTAMIN. Senyawa ini mirip dopamin, dengan substitusi yang besar pada gugus amino. Dobutamin merupakan campuran rasemik dari kedua isomer l dan d. Isomer l adalah α_1 -agonis yang poten sedangkan isomer d α_1 -bloker yang poten. Sifat agonis isomer l dominan, sehingga terjadi vasokonstriksi yang lemah melalui aktivasi reseptor α_1 . Isomer d 10 kali lebih poten sebagai agonis reseptor β daripada isomer l dan lebih selektif untuk reseptor β_1 daripada β_2 .

Dobutamin menimbulkan efek inotropik yang lebih kuat daripada efek kronotropik dibandingkan isoproterenol. Hal ini mungkin disebabkan karena resistensi perifer yang relatif tidak berubah (akibat vasokonstriksi melalui reseptor α_1 diimbangi oleh vasodilatasi melalui reseptor β_2) sehingga tidak menimbulkan refleksi takikardi, atau karena reseptor α_1 di jantung menambah efek inotropik obat ini. Pada dosis yang menimbulkan efek inotropik yang sebanding, efek dobutamin dalam meningkatkan otomatisitas nodus SA kurang dibanding isoproterenol, tetapi peningkatan konduksi AV dan intraventrikuler oleh ke-2 obat ini sebanding. Dengan demikian, infus dobutamin akan meningkatkan kontraktilitas jantung dan curah jantung, hanya sedikit meningkatkan denyut jantung, sedangkan resistensi perifer relatif tidak berubah.

AMFETAMIN. Obat ini adalah salah satu amin simpatomimetik yang paling kuat dalam merangsang SSP, di samping mempunyai kerja perifer pada reseptor α dan β melalui pelepasan NE endogen. Amfetamin merangsang pusat napas pada medula oblongata dan mengurangi depresi sentral yang ditimbulkan oleh berbagai obat. Meskipun pada dosis biasa, amfetamin hanya sedikit meningkatkan

kecepatan dan volume napas, tetapi obat ini dapat meringankan depresi napas oleh obat-obat yang bekerja sentral. Efek ini disebabkan oleh perangsangan pada korteks dan sistem aktivasi retikuler. Sebaliknya, amfetamin dapat pula mengurangi kejang akibat renjatan listrik dan dapat memperpanjang depresi setelahnya. Sebagai perangsang SSP, isomer d (dekstroamfetamin) 3-4 kali lebih kuat daripada isomer l-nya.

Pada manusia, efek psikik dapat berupa peningkatan kewaspadaan, hilangnya rasa ngantuk, dan berkurangnya rasa lelah; perbaikan *mood*, bertambahnya inisiatif, keyakinan diri, dan daya konsentrasi; mungkin pula euforia; peningkatan aktivitas motorik dan aktivitas bicara. Tugas mental yang sederhana lebih banyak dapat diselesaikan, tetapi jumlah kesalahan tidak berkurang. Prestasi fisik, misalnya pada adit, meningkat. Tetapi efek ini sangat bervariasi dan dapat terjadi hal-hal yang sebaliknya pada dosis yang berlebihan atau penggunaan berulang-ulang. Penggunaan lama atau dosis besar hampir selalu diikuti oleh depresi mental dan kelelahan fisik. Banyak juga orang yang pada pemberian amfetamin, mengalami sakit kepala, palpitasi, rasa pusing, gangguan vasomotor, rasa khawatir, kacau pikir, disforia, delirium, atau rasa lelah. Penggunaan amfetamin dapat menimbulkan adiksi.

Amfetamin seringkali digunakan untuk **menunda kelelahan**. Dalam hal ini amfetamin mengurangi frekuensi hilangnya perhatian akibat kurang tidur sehingga memperbaiki pelaksanaan tugas yang memerlukan perhatian yang terus menerus. Kebutuhan untuk tidur dapat ditunda, tetapi tidak dapat terus menerus dihindarkan. Bila obat ini dihentikan setelah penggunaan kronik, kembalinya pola tidur yang normal dapat makan waktu sampai 2 bulan. Efek anoreksik amfetamin juga merupakan efek sentral, yakni pada pusat makan di hipotalamus lateral, dan bukan pada pusat kenyang di hipotalamus ventromedial. Berkurangnya nafsu makan menyebabkan berkurangnya jumlah kalori yang masuk; inilah yang merupakan faktor penting pada penggunaan amfetamin untuk mengurangi berat badan. Dalam hal ini peningkatan metabolisme sangat kecil perannya. Toleransi terhadap efek anoreksik ini timbul dengan cepat. Amfetamin tidak dapat menimbulkan efek anoreksik pada orang-orang yang kebiasaan makannya yang berlebihan disebabkan oleh faktor-faktor psikologik.

Mekanisme kerja amfetamin di SSP semuanya atau hampir semuanya melalui penglepasan amin biogenik dari ujung saraf yang bersangkutan

di otak. Peningkatan kewaspadaan, efek anoreksik dan sebagian aktivitas lokomotor melalui penglepasan NE. Dosis yang lebih tinggi melepaskan dopamin, terutama di neostriatum dan menimbulkan aktivitas lokomotor serta perilaku yang stereotipe. Dosis yang lebih tinggi lagi melepaskan serotonin (5-HT) dan dopamin di mesolimbik, di samping bekerja langsung sebagai serotonin-agonis, dan menimbulkan gangguan persepsi serta perilaku psikotik.

Pada sistem kardiovaskular, amfetamin yang diberikan secara oral, meningkatkan tekanan sistolik dan diastolik. Denyut jantung diperlambat secara refleks. Pada dosis besar, dapat terjadi aritmia jantung. Curah jantung tidak bertambah pada dosis terapi, dan aliran darah otak hampir tidak berubah. Isomer l sedikit lebih poten daripada isomer d dalam menimbulkan efek kardiovaskular.

Kontraksi sfingter kandung kemih sangat jelas, dan efek ini dimanfaatkan pada enuresis dan inkontinensia. Efek pada saluran cerna tidak konstan; jika usus sedang aktif, amfetamin dapat menimbulkan relaksasi dan memperlambat gerakan usus, jika usus sedang tenang dapat timbul efek yang sebaliknya. Uterus biasanya mengalami kenaikan tonus oleh amfetamin.

METAMFETAMIN. Efek farmakodinamik metamfetamin serupa dengan amfetamin, bedanya dalam perbandingan antara efek sentral dan efek perifer. Dosis kecil menimbulkan efek perangsangan sentral yang nyata tanpa menimbulkan efek perifer yang berarti. Dosis yang lebih besar menimbulkan peningkatan tekanan sistolik dan diastolik, terutama akibat stimulasi jantung. Konstriksi vena meningkatkan alir balik vena, yang bersama stimulasi jantung meningkatkan curah jantung. Denyut jantung diperlambat secara refleks. Dosis yang berlebihan menimbulkan depresi miokard.

EFEDRIN. Efedrin adalah alkaloid yang terdapat dalam tumbuhan jenis *Efedra*. Efek farmakodinamik efedrin banyak menyerupai efek Epi. Perbedaannya ialah bahwa efedrin efektif pada pemberian oral, masa kerjanya jauh lebih panjang, efek sentralnya lebih kuat, tetapi diperlukan dosis yang jauh lebih besar daripada dosis Epi.

Seperti halnya dengan Epi, efedrin bekerja pada reseptor α , β_1 dan β_2 . Efek perifer efedrin melalui kerja langsung dan melalui penglepasan NE endogen. Kerja tidak langsungnya mendasari timbulnya takifilaksis terhadap efek periferinya. Hanya

l-efedrin dan efedrin rasemik yang digunakan dalam klinik.

Efek kardiovaskular efedrin menyerupai efek Epi tetapi berlangsung kira-kira 10 kali lebih lama. Tekanan sistolik meningkat, dan biasanya juga tekanan diastolik, sehingga tekanan nadi membesar. Peningkatan tekanan darah ini sebagian disebabkan oleh vasokonstriksi, tetapi terutama oleh stimulasi jantung yang meningkatkan kekuatan kontraksi jantung dan curah jantung. Denyut jantung mungkin tidak berubah akibat refleks kompensasi vagal terhadap kenaikan tekanan darah. Aliran darah ginjal dan viseral berkurang, sedangkan aliran darah koroner, otak dan otot rangka meningkat. Berbeda dengan Epi, penurunan tekanan darah pada dosis rendah tidak nyata pada efedrin.

Bronkorelaksasi oleh efedrin lebih lemah tetapi berlangsung lebih lama daripada oleh Epi. Penetasan larutan efedrin pada mata menimbulkan mi-driasis. Refleks cahaya, daya akomodasi, dan tekanan intraokular tidak berubah. Aktivitas uterus biasanya dikurangi oleh efedrin; efek ini dapat dimanfaatkan pada dismenore.

Efedrin kurang efektif dalam meningkatkan kadar gula darah dibandingkan dengan Epi.

Efek sentral efedrin menyerupai efek amfetamin tetapi lebih lemah.

METOKSAMIN. Metoksamin merupakan agonis reseptor α_1 yang hampir murni, dan kerjanya secara langsung. Obat ini tidak mempengaruhi reseptor β_1 maupun β_2 , dan tidak mempunyai efek sentral. Efeknya berupa peningkatan tekanan darah diastolik dan sistolik yang seluruhnya berdasarkan vasokonstriksi, disertai dengan refleks bradikardi yang dapat diblok dengan atropin. Obat ini digunakan untuk pengobatan hipotensi atau untuk menghentikan serangan takikardi atrial paroksismal, terutama yang menyertai hipotensi.

FENILEFRIN. Fenilefrin adalah agonis selektif reseptor α_1 dan hanya sedikit mempengaruhi reseptor β . Efeknya mirip metoksamin dan digunakan untuk indikasi yang sama. Obat ini juga digunakan sebagai dekongestan nasal dan sebagai midriatik.

MEFENTERMIN. Mefentermin digunakan dalam klinik sebagai obat suntik untuk mencegah hipotensi yang seringkali menyertai anestesia spinal. Setelah penyuntikan IM, obat ini mulai bekerja dalam 5-15 menit, dengan lama kerja beberapa jam. Pemberian IV atau infus dengan dosis sesuai respons tekanan darahnya lebih disukai. Mefentermin bekerja lang-

sung maupun melalui penglepasan NE endogen, dan mempunyai banyak persamaan dengan efedrin. Obat ini memperkuat kontraksi jantung dan menimbulkan vasokonstriksi perifer sehingga meningkatkan curah jantung, tekanan sistolik dan tekanan diastolik. Pada dosis terapi, efek sentralnya lemah, tetapi menjadi nyata pada dosis yang lebih besar.

METARAMINOL. Metaraminol mempunyai kerja langsung pada reseptor α vaskular dan kerja tidak langsung. Obat ini digunakan untuk pengobatan hipotensi atau untuk menghentikan serangan takikardi atrial paroksismal, terutama yang menyertai hipotensi.

FENILPROPANOLAMIN. Efek farmakodinamik fenilpropanolamin menyerupai efedrin dan potensinya hampir sama dengan efedrin kecuali bahwa obat ini kurang menimbulkan perangsangan SSP. Seperti efedrin, obat ini efektif pada pemberian oral.

HIDROKSAMFETAMIN. Efek farmakodinamik hidroksiamfetamin mirip efek efedrin, kecuali bahwa obat ini hampir tidak mempunyai efek terhadap SSP. Penetasan larutan hidroksiamfetamin pada mata menimbulkan midriasis melalui aktivasi reseptor α_1 . Ini merupakan indikasi penggunaannya.

ETILNOREPINEFRIN. Obat ini terutama berefek β -agonis maka digunakan sebagai bronkodilator, tetapi juga mempunyai aktivitas α -agonis sehingga menyebabkan vasokonstriksi lokal dan dengan demikian mengurangi kongesti bronkus. Etil NE digunakan IM atau SK.

AGONIS SELEKTIF RESEPTOR β_2 (β_2 -agonis).

Dalam golongan ini termasuk metaproterenol (orsiprenalin), salbutamol (albuterol), terbutalin, fenoterol, ritodrin, isoetarin, pirbuterol, bitolterol, dan lain-lain. Pada dosis kecil, kerja obat-obat ini pada reseptor β_2 jauh lebih kuat daripada kerjanya pada reseptor β_1 . Tetapi bila dosisnya ditinggikan, selektivitas ini hilang. Misalnya, pada penderita asma, salbutamol kira-kira sama kuat dengan isoproterenol sebagai bronkodilator (bila diberikan sebagai aerosol), tetapi jauh lebih lemah dari isoproterenol sebagai stimulan jantung. Tetapi bila dosis salbutamol ditinggikan 10 kali lipat, diperoleh efek stimulan jantung yang menyamai efek isoproterenol.

Melalui aktivitas reseptor β_2 , obat-obat ini menimbulkan relaksasi otot polos bronkus, uterus dan

pembuluh darah otot rangka. Aktivasi reseptor β_1 yang menghasilkan stimulasi jantung, oleh dosis sama, jauh lebih lemah. Obat-obat ini, yang hanya menimbulkan sedikit perubahan tekanan darah, dikembangkan terutama untuk pengobatan asma bronkial. Selektivitas obat-obat ini terhadap reseptor β_2 tidak sama untuk setiap obat, misalnya metaproterenol kurang selektif dibandingkan dengan salbutamol.

Ritodrin, terbutalin dan fenoterol telah digunakan (sebagai infus) untuk menunda kelahiran prematur.

AGONIS SELEKTIF RESEPTOR α_2 (α_2 -agonis)

Di batang otak seperti hipotalamus dan nukleus traktus solitarius terdapat neuron adrenergik yang mengatur aktivitas simpatis perifer melalui aksion eferennya. Sampai saat ini belum diketahui secara tepat bagaimana pengaturannya. Klonidin, metildopa, guanfasin, dan guanabenz adalah obat antihipertensi yang bekerja dengan menghambat perangsangan neuron adrenergik di SSP.

KLONIDIN. Klonidin ialah antihipertensi yang merupakan α_2 -agonis. Obat ini merangsang adrenoseptor α_2 di SSP maupun di perifer, tetapi efek antihipertensinya terutama akibat perangsangan reseptor α_2 di SSP. Obat lain yang bekerja serupa klonidin ialah guanabenz dan guanfasin.

Klonidin menyebabkan kenaikan tekanan darah segera setelah pemberian IV. Efek ini tampaknya akibat perangsangan reseptor α_2 pada otot polos pembuluh darah yang menimbulkan vasokonstriksi. Klonidin mempunyai afinitas yang tinggi untuk reseptor di sini meskipun dengan efektivitas yang rendah. Efek vasokonstriksi ini hanya sebentar dan tidak terlihat pada pemberian oral. Lalu disusul dengan efek hipotensif akibat perangsangan adrenoseptor α_2 di batang otak bagian bawah, mungkin di nukleus traktus solitarius.

Efek antihipertensi klonidin dapat dihabatkan dengan yohimbin, suatu α_2 -bloker yang cukup selektif. Ini menunjukkan bahwa efek hipotensif klonidin berdasarkan aktivitas α_2 -agonis. Tetapi efek hipotensif klonidin menetap setelah deplesi katekolamin di SSP dengan reserpin. Karena itu diduga bahwa adrenoseptor α_2 di batang otak terletak di pascasinaps dan bahwa aktivasinya menyebabkan hambatan aktivitas neuron adrenergik di batang otak tersebut. Ini berakibat menurunnya aktivitas saraf adrenergik di perifer, yang selanjutnya menye-

babkan berkurangnya pelepasan NE dari ujung saraf adrenergik. Klonidin juga bekerja sebagai α_2 -agonis di perifer. Aktivasi reseptor α_2 di ujung saraf adrenergik menyebabkan hambatan pelepasan NE dari ujung saraf tersebut. Jadi, efek perifer ini akan memperkuat efek sentral, tetapi tampaknya efek sentral klonidin lebih penting daripada efek perifernya.

Klonidin juga merangsang saraf parasimpatis sentral sehingga meningkatkan tonus vagal yang menambah perlambatan denyut jantung.

GUANFASIN. Obat ini ialah α_2 -agonis yang lebih selektif dibanding klonidin. Seperti klonidin, guanfasin menurunkan tekanan darah melalui aktivasi reseptor α_2 sentral sehingga mengurangi aktivitas sistem simpatis.

GUANABENZ. Obat ini mirip dengan guanfasin, baik struktur kimianya maupun efek farmakologikannya. Kerjanya juga sebagai α_2 -agonis sentral yang menurunkan tekanan darah dengan mekanisme yang sama dengan guanfasin dan klonidin.

METILDOPA. Saat ini telah disepakati bahwa efek antihipertensi α -metildopa berdasarkan efek sentral. Obat ini masuk ke SSP dengan mudah dan mengalami dekarboksilasi menjadi α -metildopamin dan kemudian mengalami hidroksilasi menjadi α -metilnorepinefrin dalam neuron adrenergik sentral. Alfa-metil NE tersebut yang dilepaskan dari neuron adrenergik sentral merupakan α_2 -agonis yang poten di SSP dan menghambat aktivitas adrenergik di SSP dengan cara yang sama seperti klonidin. Seperti klonidin, α -metil NE menstimulasi adrenoseptor α_2 lebih kuat dari adrenoseptor α_1 .

Uraian lebih lanjut mengenai obat-obat α_2 -agonis dapat dilihat pada Bab 22.

VASOKONSTRIKTOR LOKAL PADA HIDUNG ATAU MATA.

Dalam golongan ini termasuk obat-obat adrenergik yang terutama digunakan sebagai vasokonstriktor untuk pemakaian lokal pada lapisan mukosa hidung atau pada mata, yakni propilheksedrin, nafazolin, tetrahidrozolin, oksimetazolin, dan xilometazolin.

LAIN-LAIN

METILFENIDAT. Obat ini mempunyai struktur kimia mirip amfetamin, dengan efek farmakologik praktis

sama dengan amfetamin. Sebagai perangsang SSP yang lemah, efeknya lebih nyata pada aktivitas mental daripada aktivitas motorik. Dosis besar menimbulkan stimulasi SSP secara umum dan dapat terjadi kejang. Seperti halnya dengan amfetamin, penyalahgunaan obat ini dapat terjadi.

PEMOLIN. Struktur kimia obat ini tidak sama dengan metilfenidat tetapi menimbulkan efek sentral yang sama dengan efek kardiovaskular yang minimal.

4.2. FARMAKOKINETIK

Norepinefrin, isoproterenol, dopamin, dan dobutamin, sebagai katekolamin, tidak efektif pada pemberian oral. NE tidak diabsorpsi dengan baik pada pemberian SK. Isoproterenol diabsorpsi dengan baik pada pemberian parenteral atau sebagai aerosol, tetapi tidak dapat diandalkan pada pemberian oral atau sublingual sehingga tidak dianjurkan. Obat ini merupakan substrat yang baik untuk COMT tetapi bukan substrat yang baik untuk MAO, sehingga kerjanya sedikit lebih panjang daripada Epi. Di samping itu isoproterenol tidak diambil oleh ujung saraf adrenergik.

Nonkatekolamin yang digunakan dalam klinik pada umumnya efektif pada pemberian oral dan kerjanya lama, karena obat-obat ini resisten terhadap COMT dan MAO yang banyak terdapat pada dinding usus, hati dan ginjal. Misalnya, amfetamin, metamfetamin dan efedrin adalah obat-obat oral. Demikian juga fenilpropranolamin, fenilefrin, dan pseudoefedrin merupakan obat simpatomimetik yang paling sering diberikan per oral untuk dekonjesti nasal dan sinus. Akan tetapi metoksamin, mefenetermin, metaraminol dan fenilefrin yang digunakan untuk pengobatan hipotensi, diberikan secara IV atau infus, karena pemberian secara IM atau SK tidak dapat dipercaya pada keadaan hipotensi.

Golongan β_2 -agonis, selain efektif pada pemberian oral, juga diabsorpsi dengan baik dan cepat pada pemberian sebagai aerosol. Obat-obat ini bukan katekolamin, maka resisten terhadap COMT, kecuali isoetarin yang merupakan katekolamin. Terbutalin merupakan satu-satunya β_2 -agonis yang mempunyai sediaan parenteral untuk pengobatan darurat status astmatikus.

Semua α_2 -agonis adalah obat-obat oral, demikian juga metilfenidat dan pemolin, yang terakhir ini dapat diberikan sekali sehari karena waktu paruhnya yang panjang.

4.3. INTOKSIKASI, EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI

Norepinefrin. Efek samping NE serupa dengan efek samping Epi tetapi biasanya lebih ringan dan lebih jarang. Efek samping yang paling umum berupa rasa kuatir, sukar bernapas, denyut jantung yang lambat tetapi kuat, dan nyeri kepala selintas. Dosis berlebih atau dosis biasa pada penderita yang hiper-reaktif (misalnya penderita hipertiroid) menyebabkan hipertensi berat dengan nyeri kepala yang hebat, fotofobia, nyeri dada, pucat, berkerlingat banyak, dan muntah. Obat ini merupakan kontraindikasi pada anestesia dengan obat-obat yang menyebabkan sensitisasi jantung karena dapat timbul aritmia. Ekstravasasi obat sewaktu penyuntikan IV atau infus dengan NE dapat menimbulkan nekrosis jaringan. Gangguan sirkulasi pada tempat suntikan dengan maupun tanpa ekstravasasi NE, dapat diobati dengan fentolamin. Berkurangnya aliran darah ke organ-organ merupakan bahaya yang selalu ada pada penggunaan NE. Obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil karena menimbulkan kontraksi uterus hamil.

Isoproterenol. Efek samping yang umum berupa palpitasi, takikardi, nyeri kepala dan kemerahan kulit; kadang-kadang terjadi aritmia, serangan angina, muntah, tremor, rasa pusing, rasa lemah, dan pengeluaran keringat. Inhalasi isoproterenol dosis berlebih dapat menimbulkan aritmia ventrikel yang fatal.

Dopamin. Sebelum dopamin diberikan pada penderita syok, hipovolemia harus dikoreksi terlebih dulu. Dosis berlebih menimbulkan efek adrenergik yang berlebihan. Efek samping termasuk muntah, takikardi, aritmia, nyeri dada, nyeri kepala, hipertensi dan peningkatan tekanan diastolik. Dopamin harus dihindarkan atau dosisnya sangat dikurangi (menjadi 1/10 atau kurang) pada penderita yang sedang diobati dengan penghambat MAO. Dosis dopamin juga harus disesuaikan pada penderita yang mendapat antidepresi trisiklik.

Dobutamin. Aritmia yang berat dapat terjadi, tetapi lebih jarang dibandingkan pada isoproterenol atau dopamin. Obat ini mempercepat konduksi AV, maka sebaiknya dihindarkan pada fibrilasi atrium. Dobutamin dapat sangat meningkatkan denyut jantung atau tekanan sistolik. Bila ini terjadi, kurangi kecepatan infus obat. Efek samping yang jarang terjadi adalah muntah, nyeri kepala, palpitasi, dispnea, dan

nyeri angina. Seperti obat inotropik lainnya, dobutamin dikontraindikasikan pada stenosis subaorta.

Amfetamin. Intoksikasi akut disebabkan oleh dosis berlebih dan merupakan kelanjutan dari efek terapinya. Gejala sentral berupa kegelisahan, pusing kepala, tremor, refleks hiperaktif, suka bicara, rasa tegang, mudah tersinggung, insomnia, dan kadang-kadang euforia. Stimulasi sentral biasanya diikuti dengan kelelahan fisik dan depresi mental. Gejala kardiovaskular berupa nyeri kepala, rasa dingin, palpitasi, aritmia jantung, serangan angina, hipertensi atau hipotensi dan kolaps kardiovaskular. Pengeluaran keringat yang berlebihan dan gejala saluran cerna juga dapat timbul. Keracunan yang hebat berakhir dengan konvulsi, koma dan kematian karena perdarahan otak.

Pengobatan keracunan akut termasuk pengasaman urin dengan amonium klorida untuk mempercepat ekskresinya. Gejala-gejala sentralnya dapat diatasi dengan sedatif, sedangkan hipertensi yang berat membutuhkan natrium nitroprusid atau suatu α -bloker.

Intoksikasi kronik menimbulkan gejala yang serupa dengan gejala intoksikasi akut, tetapi gejala mental lebih umum terjadi. Gejala yang berat umumnya berupa reaksi psikotik dengan halusinasi dan delusi paranoid, menyerupai skizofrenia. Berat badan turun dengan nyata. Bila obat dihentikan, biasanya penderita sembuh dengan cepat.

Penyalahgunaan obat ini untuk mengatasi rasa mengantuk dan untuk menambah tenaga atau kewaspadaan harus dicegah. Amfetamin sebaiknya tidak diberikan pada penderita dengan anoreksia, insomnia, astenia, kepribadian yang psikopat atau yang labil. Kontraindikasi dan perhatian lain pada penggunaan obat ini umumnya sama dengan Epi.

Amfetamin sering menimbulkan adiksi. Toleransi terhadap efek anoreksigenik hampir selalu timbul. Sensitivitas muncul kembali bila obat dihentikan. Pada pengobatan narkolepsi, toleransi tidak timbul meskipun pengobatan telah berlangsung selama bertahun-tahun.

Efedrin. Efek samping pada penggunaan efedrin serupa dengan efek samping epinefrin, dengan tambahan efek sentral efedrin. Insomnia, yang sering terjadi pada pengobatan kronik, mudah diatasi dengan pemberian sedatif. Perhatian pada penggunaan obat ini sama dengan pada epinefrin dan amfetamin.

Metoksamin. Dosis terapi menimbulkan perangsangan pilomotor dan keinginan kencing. Pada penyuntikan IV kadang-kadang timbul rasa sakit pada ekstremitas dan perasaan dingin.

Mefentermin. Dosis besar dapat menimbulkan efek sentral (misalnya, rasa mengantuk, *incoherence*, dan kejang-kejang), peningkatan tekanan darah berlebihan, dan aritmia.

Agonis selektif reseptor β_2 . Efek samping berupa rasa gugup, tremor, takikardi, palpitasi, mengantuk, nyeri kepala, muntah, dan berkeringat, terutama pada pemberian oral. Efek samping sistemik ini jarang terjadi pada pemberian secara inhalasi. Infus ritodrin, terbutalin, fenoterol, atau β_2 -agonis lainnya untuk menunda kelahiran prematur menimbulkan efek samping berupa takikardi, hiperglikemia, hipokalemia, edema paru (bila hidrasi berlebihan), dan lain-lain pada sang ibu, sedangkan bayinya dapat mengalami hipoglikemia.

Penggunaan β_2 -agonis sebagai bronkodilator harus hati-hati pada penderita dengan hipertensi, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, hipertiroid, atau diabetes. Disamping itu, penggunaan β_2 -agonis untuk menunda kelahiran dikontraindikasikan pada penderita dengan penyakit jantung atau diabetes yang bergantung pada insulin.

Obat adrenergik lokal sebagai dekongestan nasal (lihat penggunaan klinik). Penggunaannya dapat diikuti dengan kongesti susulan, dan penggunaan lama sering menimbulkan rinitis kronik. Nafazolin juga merangsang mukosa hidung, sehingga menimbulkan rasa sakit seperti ditusuk pada pemakaian pertama. Derivat imidazolin (nafazolin, tetrahidrozolin, oksimetazolin dan xilometazolin) bila cukup banyak terabsorpsi dapat menimbulkan depresi SSP dengan akibat koma dan penurunan suhu tubuh yang hebat, terutama pada bayi. Karenanya, obat-obat ini tidak boleh diberikan pada bayi dan anak kecil.

Dekongestan nasal yang efektif pada pemberian oral (misalnya fenilpropanolamin) selain menimbulkan konstiksi pembuluh darah mukosa hidung, juga menimbulkan konstiksi pembuluh darah lain sehingga dapat meningkatkan tekanan darah, dan mungkin juga menimbulkan stimulasi jantung.

5. PENGGUNAAN KLINIK

5.1. BERDASARKAN EFEK KARDIO VASKULAR

SYOK. Ada 3 jenis syok, yakni syok hipovolemik, kardiogenik, dan septik. **Syok hipovolemik** terjadi akibat hilangnya cairan dari kompartemen vaskular atau ekstrasvaskular. Pada syok ini kekurangan volume darah menyebabkan mekanisme kompensasi menimbulkan vasokonstriksi perifer yang hebat. Pemberian obat adrenergik yang bekerja pada reseptor akan meningkatkan tekanan darah, tetapi memperhebat vasokonstriksi dan sangat mengurangi aliran darah ke ginjal, hati, dan organ vital lainnya. Tindakan pertama pada pengobatan jenis syok ini ialah perbaikan volume darah (dengan darah, plasma, atau air dengan elektrolit); hal ini akan mengurangi tonus simpatis dan memperbaiki aliran darah ke organ-organ vital. Di samping itu dilakukan koreksi faktor-faktor penyebabnya.

Syok kardiogenik adalah syok akibat infark miokard. Pada syok ini, curah jantung berkurang akibat berkurangnya kerja jantung dalam memompa darah. Penurunan tekanan darah yang terjadi menyebabkan aktivasi simpatis yang hebat; vasokonstriksi yang ditimbulkan makin mengurangi curah jantung karena jantung yang rusak harus memompa darah melawan resistensi perifer yang lebih tinggi. Pengobatan ditujukan untuk mengoptimalkan tekanan pengisian jantung (*preload*), kontraktilitas miokard, dan resistensi perifer (*afterload*). *Preload* mungkin perlu ditingkatkan dengan cairan IV atau diturunkan dengan diuretik dan nitrat. Untuk meningkatkan kontraktilitas miokard, digunakan dopamin atau dobutamin. Kedua obat ini meningkatkan kontraktilitas miokard, tidak banyak meningkatkan denyut jantung (sehingga tidak banyak meningkatkan kebutuhan oksigen bagi jantung yang sakit), dan hampir tidak mempengaruhi resistensi perifer. Dopamin lebih menguntungkan karena menyebabkan dilatasi arteriol ginjal sehingga mempertahankan fungsi ginjal. Tetapi dopamin dosis lebih tinggi (lebih dari 10-20 $\mu\text{g/kg}$ per menit) juga mengaktifkan reseptor α adrenergik sehingga menyebabkan vasokonstriksi perifer dan renal. Karena itu dosis dopamin harus diperhatikan, dan pada syok yang mengancam jiwa, tekanan darah dan fungsi ginjal harus dimonitor. Asidosis metabolik

yang terjadi akibat perfusi jaringan yang kurang setelah infark miokard harus diperbaiki, karena akan menambah depresi jantung dan menghambat efek obat adrenergik. Tetapi hasil pengobatan syok kardiogenik ini sampai sekarang masih sangat terbatas, dan angka kematian masih sangat tinggi.

Pada syok dengan hipotensi yang sangat berat sehingga diperlukan vasokonstriktor perifer untuk mempertahankan tekanan darah yang cukup untuk perfusi otak, digunakan α_1 -agonis yakni NE, metoksamin, fenilefrin, metaraminol atau mefentermin. Vasokonstriktor ini hanya boleh diberikan pada syok neurogenik (akibat kegagalan sistem simpatis, misalnya setelah anestesia atau kerusakan spinal), di mana refleks vasokonstriksi masih belum begitu hebat. Pada jenis-jenis syok yang lain, vasokonstriktor tidak boleh diberikan karena refleks vasokonstriksi sudah hebat sehingga pemberian vasokonstriktor hanya akan memperburuk aliran darah dan meningkatkan beban jantung. Pada jenis-jenis syok ini, justru dianjurkan penggunaan vasodilator untuk memperbaiki aliran darah ke jaringan-jaringan dan mengurangi beban jantung asalkan tekanan darah minimal dapat dipertahankan. Untuk maksud ini, natrium nitroprusid lebih baik daripada α_1 -bloker karena efeknya dapat dititrasi langsung dari kecepatan infusnya.

Syok septik terjadi akibat sepsitemia. Pengobatan utama pada syok ini adalah antibiotik yang sesuai. Penggunaan kortikosteroid untuk mengurangi efek dari zat-zat vasoaktif yang menyebabkan terjadinya syok ini masih belum terbukti khasiatnya. Pada syok septik yang sudah lanjut terdapat depresi miokard dan peningkatan resistensi perifer. Terapi dengan dopamin atau dobutamin harus disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing penderita.

HIPOTENSI. Hipotensi yang menyebabkan perfusi organ-organ vital tidak mencukupi dan bukan karena perdarahan, merupakan indikasi penggunaan obat adrenergik yang kerjanya terutama pada reseptor α . Misalnya, untuk hipotensi akibat dosis berlebih obat antihipertensi, atau untuk hipotensi selama anestesia spinal yang mengganggu aktivasi simpatis. Untuk tujuan ini digunakan metoksamin, fenilefrin, mefentermin atau metaraminol IV atau infus yang dititrasi sesuai dengan tekanan darah penderita.

Untuk hipotensi karena anestesia umum dengan siklopropan, halotan, atau anestetik lain yang menimbulkan sensitisasi jantung terhadap aritmia oleh amin simpatomimetik, harus dipilih obat

adrenergik yang hampir tidak mempunyai khasiat stimulasi jantung seperti metoksamin. Fenilefrin, yang mempunyai khasiat stimulasi jantung yang lemah, juga dapat menimbulkan aritmia ventrikuler.

Hipotensi akibat perdarahan akut dapat diobati secara darurat dengan obat adrenergik. Kenaikan tekanan darah diperlukan untuk mempertahankan aliran darah ke otak dan jantung sementara menunggu tindakan untuk menambah volume darah.

Pada hipotensi postural kronik akibat gangguan fungsi sistem saraf otonom, dapat diberikan pengobatan oral dengan efedrin atau vasopresor adrenergik lain yang kerjanya panjang.

HIPERTENSI. α_2 -agonis yang bekerja sentral, yakni klonidin, guanfasin, guanabenz dan metildopa digunakan untuk terapi hipertensi. Obat antihipertensi dibahas dalam Bab 22.

ARITMIA JANTUNG. Pada penderita dengan henti jantung akibat fibrilasi ventrikel, disosiasi elektromekanis, atau asistole, resusitasi kardiopulmoner dapat dibantu dengan obat. Epinefrin merupakan obat yang penting; efektivitasnya tampaknya akibat efek vasokonstriksinya melalui reseptor α . Epi dan α_1 -agonis lainnya meningkatkan tekanan diastolik, memperbaiki aliran darah koroner, dan membantu mempertahankan aliran darah otak selama resusitasi. Diperkirakan efek Epi pada reseptor β di jantung menyebabkan fibrilasi ventrikel menjadi lebih sensitif untuk konversi ke ritme normal pada kardioversi elektrik, tetapi ternyata tidak terbukti pada uji dengan hewan coba. Dosis optimal Epi pada penderita dengan henti jantung tidak diketahui; tetapi *American Heart Association* menganjurkan 0,5-1,0 mg Epi HCl (untuk berat badan 70 kg) IV setiap 5 menit. Setelah diperoleh ritme jantung, perlu diobati aritmia, hipotensi atau syok yang ada.

Penderita dengan takikardi supraventrikuler paroksismal, terutama yang disertai dengan hipotensi ringan, diberikan infus α_1 -agonis (metoksamin, fenilefrin, metaraminol) untuk menaikkan tekanan darah sampai sekitar 160 mm Hg; refleksi vagal akan mengakhiri aritmia ini. Cara pengobatan ini telah digantikan oleh verapamil (suatu kalsium antagonis yang pada saat ini merupakan obat pilihan utama untuk indikasi ini) dan β -bloker.

Penderita dengan bradikardi yang menyebabkan gangguan hemodinamik dapat diberikan isoproterenol dan atropin; bila diperlukan terapi jangka panjang digunakan alat pacu jantung.

GAGAL JANTUNG KONGESTIF. Pada penderita ini, terapi jangka panjang dengan β -agonis untuk meningkatkan kontraksi jantung tidak memberikan hasil yang memuaskan. Hal ini mungkin karena respons terhadap obat-obat ini terganggu oleh kondisi penyakit dan oleh terjadinya desensitisasi akibat terapi yang terus menerus.

EFEK VASOKONSTRIKSI LOKAL. Epi digunakan pada prosedur-prosedur operasi di hidung, tenggorok, dan laring untuk mengurangi perdarahan sehingga memperbaiki visualisasi. Injeksi Epi bersama anestetik lokal memperlambat absorpsi anestetik dan memperpanjang kerjanya. Injeksi α_1 -agonis ke dalam penis digunakan untuk mengobati priapismus yang mungkin terjadi pada penggunaan α_1 -bloker untuk impotensi.

DEKONGESTAN NASAL. α -agonis banyak digunakan sebagai dekongestan nasal pada penderita rinitis alergika atau rinitis vasomotor dan pada penderita infeksi saluran napas atas dengan rinitis akut. Obat-obat ini menyebabkan venokonstriksi dalam mukosa hidung melalui reseptor α_1 sehingga mengurangi volume mukosa dan dengan demikian mengurangi penyumbatan hidung.

Reseptor α_2 terdapat pada arteriol yang membawa suplai makanan bagi mukosa hidung. Vaso-konstriksi arteriol ini oleh α_2 -agonis dapat menyebabkan kerusakan struktural pada mukosa tersebut. Pengobatan dengan dekongestan nasal seringkali menimbulkan hilangnya efektivitas pada pemberian kronik, serta *rebound* hiperemia dan memburuknya gejala bila obat dihentikan. Mekanismenya belum jelas, tetapi mungkin melibatkan desensitisasi reseptor dan kerusakan mukosa. α_1 -agonis yang selektif lebih kecil kemungkinannya untuk menimbulkan kerusakan mukosa.

Untuk indikasi ini, α -agonis dapat diberikan per oral atau secara topikal. Efedrin oral sering menimbulkan efek samping sentral. **Pseudoefedrin** adalah stereoisomer dari efedrin yang kurang kuat dibanding efedrin dalam menimbulkan takikardi, peningkatan tekanan darah, atau stimulasi SSP. Fenilpropanolamin mirip dengan pseudoefedrin. Obat-obat ini harus digunakan dengan sangat hati-hati pada penderita hipertensi dan pada pria dengan hipertrofi prostat. Kombinasi obat-obat ini dengan penghambat MAO merupakan kontraindikasi.

Dekongestan topikal (lihat di atas) terutama berguna untuk rinitis akut karena tempat kerjanya yang lebih selektif, tetapi obat-obat ini cenderung

untuk digunakan secara berlebihan oleh penderita, sehingga menimbulkan penyumbatan yang berlebihan (*rebound congestion*). Dekongestan oral jauh lebih kecil kemungkinannya untuk menimbulkan *rebound congestion* tetapi lebih besar risikonya untuk menimbulkan efek samping sistemik.

5.2. ASMA BRONKIAL

β_2 -agonis merupakan salah satu obat utama dalam pengobatan asma bronkial. Bentuk aerosolnya adalah obat pilihan utama untuk mengatasi serangan akut. Bentuk ini juga efektif untuk profilaksis serangan akibat hawa dingin atau olahraga. Tetapi penderita perlu dilatih untuk menggunakan aerosol dengan teknik yang benar, karena hal ini sangat menentukan keberhasilan terapi. Sediaan oral menimbulkan lebih banyak efek samping kardiovaskuler dan sentral, karena itu hanya digunakan untuk penderita yang tidak mau menggunakan aerosol atau yang menyalahgunakannya.

Terapi parenteral dengan terbutalin, kadang-kadang dikombinasi dengan bentuk aerosol, digunakan untuk asma refrakter berat yang tidak responsif dengan pengobatan lain.

β_2 -agonis seringkali diberikan pada penderita PPOM (penyakit paru obstruktif menahun) yang mempunyai komponen bronkokonstriksi yang reversibel, tetapi tidak semua penderita memberikan respons yang baik terhadap obat ini. Karena itu, efektivitasnya harus dinilai sebelum digunakan untuk pengobatan jangka panjang.

5.3. REAKSI ALERGI

Epinefrin merupakan obat pilihan utama untuk melawan syok anafilaktik dan reaksi hipersensitivitas akut lainnya yang ditimbulkan oleh obat (misalnya penisilin), serum, atau alergen lain. Suntikan Epi SK (0,3-0,5 mg) segera menghilangkan bronkospasme, rasa gatal, urtikaria, kongesti mukosa (pembengkakan bibir, kelopak mata, dan lidah, serta udem glottis yang membahayakan jiwa), angiodem, dan kolaps kardiovaskuler (syok). Di samping itu, Epi merangsang reseptor β_2 pada sel mast dan menyebabkan hambatan pelepasan mediator inflamasi histamin dan leukotrien. Untuk reaksi alergi akut ini hanya Epi yang dapat digunakan karena kerjanya sangat cepat. Efedrin, karena efeknya berlangsung lama, digunakan untuk reaksi

alergi yang memerlukan terapi jangka panjang, seperti pada *hay fever* yang berlangsung selama beberapa bulan. Glukokortikoid dan antihistamin kadang-kadang berguna sebagai terapi sekunder pada anafilaksis, tetapi Epi adalah terapi yang pertama dan yang utama.

5.4. MATA

Berdasarkan efek midriatiknya, obat adrenergik seperti efedrin (0,1%), hidroksiamfetamin (1%), dan fenilefrin (1-2,5%), digunakan lokal pada konjungtiva untuk membantu funduskopi. Midriasis oleh obat-obat ini hanya berlangsung selama beberapa jam dan obat-obat ini tidak menimbulkan sikloplegia sehingga tidak begitu mengganggu bila dibandingkan dengan atropin yang digunakan untuk maksud yang sama. Tetapi ada sedikit risiko menimbulkan glaukoma akut sudut sempit pada penderita yang sensitif. Midriatik simpatomimetik ini juga digunakan, berganti-ganti dengan miotik, untuk mencegah atau melepaskan perlekatan antara iris dan lensa pada uveitis.

Epinefrin (0,25-2%) dan fenilefrin (2,5-10%) topikal digunakan untuk mengurangi tekanan intraokuler penderita glaukoma sudut lebar berdasarkan efek vasokonstriksi lokal yang menyebabkan pembentukan cairan mata berkurang.

5.5. BERDASARKAN EFEK SENTRAL

Obat adrenergik yang terutama digunakan berdasarkan efek sentralnya, kecuali yang digunakan sebagai anorektik, adalah efedrin, amfetamin, dekstroamfetamin, metamfetamin, dan mefentermin. Dekstromfetamin dan metamfetamin yang paling banyak dipakai; efedrin, mefentermin dan amfetamin mempunyai efek perifer yang cukup kuat sebagai efek sampingnya.

NARKOLEPSI. Efedrin, amfetamin, metamfetamin, dan dekstroamfetamin digunakan untuk mengobati penderita narkolepsi. Dosis dekstroamfetamin bervariasi 5-60 mg sehari, dibagi dalam beberapa kali pemberian, dan dosis terakhir diberikan sebelum jam 4 sore agar tidur di malam hari tidak terganggu. Terapi dengan amfetamin dapat mengakibatkan penyalahgunaan dan terjadinya toleransi, Depresi, Iritabilitas, dan paranoid juga dapat terjadi. Amfetamin dapat mengganggu tidur di malam hari

sehingga serangan tidur di siang hari sulit dihindarkan. **Pemolin** merupakan obat alternatif.

PARKINSON. Dekstroamfetamin dapat diberikan bila penderita tidak tahan levodopa, sebagai adjuvan bagi obat antiparkinson yang lain. Dekstroamfetamin tidak banyak mempengaruhi tremor, tetapi mengurangi kekakuan dan seringkali mengurangi krisis okulogirik. Obat ini, selain menimbulkan perbaikan siklus tidur dan perbaikan subyektif kekuatan otot dan kekakuan, juga menimbulkan perbaikan *mood* penderita, yang merupakan tujuan paling penting pada pengobatan penyakit Parkinson. Dosis total sehari antara 10-50 mg atau mungkin lebih. Dekstroamfetamin juga dapat meringankan gejala sistem ekstrapiramidal yang lain, seperti tortikolis spasmodik dan gerakan spasmodik dari tangan atau kaki.

OBESITAS. Obesitas selalu disebabkan jumlah kalori yang dimakan lebih banyak daripada yang dipergunakan oleh tubuh, maka usaha untuk menurunkan berat badan adalah dengan meningkatkan penggunaan kalori (melalui olahraga) dikombinasi dengan diet rendah kalori. Obat adrenergik yang dapat menurunkan berat badan bekerja dengan cara menekan nafsu makan, dan tidak dengan meningkatkan penggunaan kalori. Obat adrenergik yang dapat mengurangi nafsu makan digunakan untuk menolong penderita dalam menjalankan diet rendah kalori. Keberhasilan dalam menurunkan berat badan bila penggunaannya tidak disertai dengan diet yang ketat. Hal lain yang mungkin menyebabkan kegagalan ialah bahwa obat ini tidak diberikan sesudah jam 4 sore agar tidak mengganggu tidur di malam hari karena efek anoreksiknya tidak dapat dipisahkan dari efek stimulasi sentralnya, sedangkan kebiasaan makan yang berlebihan biasanya justru pada waktu makan malam. Pemberian barbiturat bersama obat anoreksik di waktu makan malam, ternyata tidak memberikan hasil yang lebih baik. Toleransi timbul setelah pemakaian beberapa minggu, sedangkan peningkatan dosis dibatasi oleh timbulnya efek samping (palpitasi, gangguan tidur, mulut kering). Efek samping ringan sebenarnya sudah ada sejak awal terapi. Bagi penderita dengan motivasi yang kuat, obat anoreksik ini sangat membantu dalam menjalankan diet yang ketat, sementara pola diet yang baru belum terbentuk.

Obat adrenergik yang telah lama digunakan sebagai anoreksik ialah dekstroamfetamin dan metamfetamin. Obat yang lebih baru tidak terbukti lebih unggul daripada kedua obat ini, dari segi efektivitas maupun efek sampingnya, tetapi lebih unggul dalam hal tidak banyak menimbulkan penyalahgunaan.

Fenfluramin mempunyai efektivitas yang sepadan dengan dekstroamfetamin dalam menekan nafsu makan. Berbeda dengan dekstroamfetamin atau anoreksik lainnya, fenfluramin tidak merangsang tetapi mendeprimasi SSP. Oleh karena itu obat ini dapat bermanfaat untuk penderita obesitas yang cenderung makan berlebihan pada malam hari. Dalam hal ini fenfluramin diberikan sebelum makan malam (obat anoreksik lain bila diberikan pada saat ini dapat menyebabkan insomnia). Pemberian sebelum makan malam ini juga akan mengurangi gangguan rasa mengantuk pada siang hari. Dosis oral yang lazim ialah 3 kali sehari 20 mg, satu jam sebelum makan, atau sekali sehari 60 mg sediaan lepas lambat 1 jam sebelum makan malam.

Obat anoreksik yang lain ialah fenilpropionolamin, dietilpropion, mazindol, benzfetamin, fendimetrazin, dan fenmetrazin.

KERACUNAN DEPRESAN SSP. Berdasarkan efek stimulasi sentralnya, beberapa obat adrenergik digunakan untuk mengurangi depresi yang disebabkan oleh anestetik atau hipnotik, tetapi manfaatnya diragukan (lihat Bab 53).

SINDROM HIPERKINETIK PADA ANAK. Kelompok amfetamin sangat berguna untuk menenangkan anak yang hiperkinetik, di samping psikoterapi dan pengendalian orang tua. Pada anak-anak ini, amfetamin mengurangi ketidaknengertian, kekurangan perhatian, dan kelakuan yang impulsif, serta memperbaiki daya konsentrasi, mungkin berdasarkan efeknya pada neurotransmiter otak. Diperlukan pengobatan jangka lama; gejala memburuk bila obat dihentikan. Dosis dekstroamfetamin 5-10 mg 3 kali sehari; toleransi terhadap efek ini tampaknya tidak timbul. Penggunaan dekstroamfetamin secara terus menerus menghambat pertumbuhan anak-anak ini karena efek anoreksia; bila obat dihentikan, berat badan naik dengan hebat. Metilfenidat sama efektifnya dan kurang menimbulkan hambatan pertumbuhan. Pengobatan dimulai dengan dosis 5 mg pagi dan siang hari; dosis ditingkatkan perlahan-lahan dalam waktu beberapa minggu tergantung respons menurut orang tua, guru dan dokternya. Dosis sehari biasanya tidak lebih dari 60 mg dan

dibagi dalam 2-3 kali pemberian. Bagi anak yang tidak memberikan respons, obat harus dihentikan 1 bulan setelah penyesuaian dosis. Pemolin, yang dapat diberikan sekali sehari, tampaknya kurang efektif dibandingkan ke-2 obat tersebut diatas. Obat-obat ini juga efektif untuk orang dewasa dengan penyakit yang sama. Penggunaan jangka panjang obat-obat ini tidak diikuti dengan penyalahgunaannya di kemudian hari.

5.6. LAIN-LAIN

Ritodrin, terbutalin, dan fenoterol, berdasarkan efek relaksasi uterus, dapat digunakan untuk menunda kelahiran prematur.

6. PENGHAMBAT ADRENERGIK

Arini Setiawati dan Sulistia Gan

1. Antagonis adrenoseptor α (α -bloker)
 - 1.1. α -bloker nonselektif
 - 1.2. α_1 -bloker selektif
 - 1.3. α_2 -bloker selektif
2. Antagonis adrenoseptor β (β -bloker)
3. Penghambat saraf adrenergik
 - 3.1. Guanetidin dan guanadrel
 - 3.2. Reserpin
 - 3.3. Metirosin

Penghambat adrenergik atau **adrenolitik** ialah golongan obat yang menghambat perangsangan adrenergik. Berdasarkan tempat kerjanya, golongan obat ini dibagi atas antagonis adrenoseptor dan penghambat saraf adrenergik.

Antagonis adrenoseptor atau **adrenoseptor bloker** ialah obat yang menduduki adrenoseptor sehingga menghalanginya untuk berinteraksi dengan obat adrenergik, dan dengan demikian menghalangi kerja obat adrenergik pada sel efekturnya. Ini berarti adrenoseptor bloker mengurangi respons sel efektor adrenergik terhadap perangsangan saraf adrenergik maupun terhadap obat adrenergik eksogen. Untuk masing-masing adrenoseptor α dan β ada penghambatnya yang selektif. **Antagonis adrenoseptor α** atau **α -bloker** memblok hanya reseptor α dan tidak menduduki reseptor β . Sebaliknya, **antagonis adrenoseptor β** atau **β -bloker** memblok hanya reseptor β dan tidak mempengaruhi reseptor α .

Penghambat saraf adrenergik ialah obat yang mengurangi respons sel efektor terhadap perangsangan saraf adrenergik, tetapi tidak terhadap obat adrenergik eksogen. Obat golongan ini bekerja pada ujung saraf adrenergik, mengganggu pelepasan dan/atau penyimpanan norepinefrin (NE).

1. ANTAGONIS ADRENOSEPTOR α (α -BLOKER)

1.1. α -BLOKER NONSELEKTIF

Ada 3 kelompok : (1) derivat haloalkilamin; (2) derivat imidazolin; dan (3) alkaloid ergot.

DERIVAT HALOALKILAMIN

Obat golongan ini memperlihatkan efek farmakodinamik yang serupa. Sebagai contoh ialah **dibenamin**, yang ditemukan pertama kali; dan **fenoksibenzamin**, yang potensinya 6-10 kali potensi dibenamin serta diabsorpsi lebih baik pada pemberian oral.

KIMIA DAN MEKANISME KERJA. Sebagai β -halo-etilamin tersier, obat-obat ini dalam suasana netral atau basa dalam darah akan kehilangan gugus β -halogen dan membentuk cincin etilenimonium yang reaktif, tidak stabil, dan dapat mengadakan interaksi dengan adrenoseptor α melalui ikatan-ikatan lemah yaitu ikatan hidrogen, ikatan ion dan lain-lain. Pada stadium awal, α -bloker ini masih dapat digeser dari reseptor yang didudukinya oleh α -bloker lain atau oleh obat α -adrenergik. Jadi hambatan masih bersifat reversibel dan kompetitif. Kemudian cincin etilenimonium ini pecah dan membentuk ion karbonium yang sangat reaktif, yang akan membentuk ikatan kovalen yang stabil dengan adrenoseptor α . Pada stadium ini hambatan bersifat nonekuilibrium, nonkompetitif dan praktis irreversibel. Mekanisme kerja ini menyebabkan golongan obat ini memperlihatkan mula kerja lambat meskipun setelah pemberian IV, dan masa kerja yang panjang yaitu berhari-hari karena menunggu sintesis reseptor α yang baru. Karena itu obat golongan ini disebut α -bloker yang **nonkompetitif** dan **kerjanya panjang**, di samping kerjanya yang nonselektif pada reseptor α_1 maupun α_2 .

FARMAKODINAMIK. Karena sifat hambatan yang praktis irreversibel, fenoksibenzamin dan dibenamin dapat dianggap bekerja dengan cara mengu-

rangi jumlah adrenoseptor α yang tersedia untuk dirangsang.

Perlu diingat bahwa obat yang kerjanya berdasarkan hambatan, efeknya sangat bergantung pada aktivitas sistem yang dihambat; makin aktif sistemnya, makin nyata efek hambatannya.

Fenoksibenzamin memblok reseptor α_1 maupun α_2 pada otot polos arteriol dan vena sehingga menimbulkan vasodilatasi dan venodilatasi. Akibatnya tekanan darah turun dan terjadi refleks stimulasi jantung. Hambatan reseptor α_2 di ujung saraf adrenergik meningkatkan penglepasan NE dari ujung saraf, yang meningkatkan perangsangan reseptor β_1 di jantung. Di samping itu fenoksibenzamin menghambat proses ambilan kembali NE ke dalam ujung saraf adrenergik (ambilan-1) maupun ke jaringan ekstraseluler (ambilan-2). Hal ini meningkatkan jumlah NE di sinaps dan makin memperkuat stimulasi jantung. Akibatnya terjadi takikardi dan peningkatan kontraksi jantung yang menyebabkan peningkatan curah jantung. Pada subyek normotensif yang berbaring, penurunan tekanan darah relatif kecil, tetapi bila berdiri terjadi penurunan tekanan darah yang hebat karena aktivitas vasokonstriksi yang meningkat sewaktu berdiri dihambat oleh α -bloker. Jadi α -bloker ini menunjukkan efek postural yang jelas. Hambatan refleks vasokonstriksi ini juga terjadi pada hipovolemia dan pada vasodilatasi akibat anestesia. Pemberian Epi akan menimbulkan respons hipotensi karena blokade reseptor α menyebabkan efek Epi pada reseptor β_2 (vasodilatasi) tidak terimbangi.

Pada dosis yang lebih tinggi, fenoksibenzamin juga memblok secara irreversibel reseptor serotonin, histamin dan ACh.

FARMAKOKINETIK. Absorpsi fenoksibenzamin dari saluran cerna hanya 20-30%. Waktu paruhnya kurang dari 24 jam, tetapi lama kerjanya bergantung juga pada kecepatan sintesis reseptor α . Diperlukan waktu sehari-hari sebelum jumlah reseptor α pada permukaan sel target kembali normal. Fenoksibenzamin tersedia dalam bentuk kapsul 10 mg untuk pemberian oral.

INTOKSIKASI DAN EFEK SAMPING. Efek samping utama adalah hipotensi postural, yang sering disertai dengan refleks takikardi dan aritmia lainnya. Hipotensi yang berat terjadi pada hipovolemia atau keadaan-keadaan yang menyebabkan vasodilatasi (obat vasodilator, latihan fisik, minum alkohol atau makan banyak). Hambatan ejakulasi dan aspermia yang reversibel setelah orgasme dapat terjadi karena

hambatan kontraksi otot polos vas deferens dan saluran ejakulasi.

PENGUNAAN TERAPI. Penggunaan utama fenoksibenzamin adalah untuk pengobatan feokromositoma, yakni tumor anak ginjal yang melepaskan sejumlah besar NE dan Epi ke dalam sirkulasi dan menimbulkan hipertensi yang episodik dan berat. Pengobatan utama tumor ini adalah tindakan bedah. Fenoksibenzamin diberikan pada penderita yang tidak dapat dioperasi dan yang dalam persiapan untuk operasi. Obat ini mengendalikan episode hipertensi berat dan mengurangi efek buruk NE dan Epi lainnya, misalnya berkurangnya volume plasma dan kerusakan miokard. Dosis awal 10 mg 2 kali sehari 1-3 minggu sebelum operasi. Dosis ditingkatkan 2 hari sekali sampai dicapai tekanan darah yang diinginkan. Efek samping yang membatasi kenaikan dosis adalah hipotensi postural; kongesti nasal sering terjadi. Dosis total sehari biasanya antara 40-120 mg dibagi dalam 2-3 kali pemberian. Bila perlu, terutama pada feokromositoma maligna, diberikan metirosin, penghambat sintesis NE, sebagai adjuvan. β -bloker dapat juga ditambahkan pada pengobatan dengan α -bloker.

Fenoksibenzamin efektif untuk pengobatan simptomatik hipertrofi prostat benigna (BPH). Pada pria, proses menua disertai dengan berkurangnya produksi testosteron. Sebagai kompensasi, dibentuk lebih banyak enzim 5 α -reduktase yang mereduksi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT) yang lebih aktif. Tetapi DHT merangsang pertumbuhan prostat. Pada umur 65 tahun, lebih dari 70% pria mempunyai prostat yang membesar, BPH. Pembesaran prostat mencekik uretra sehingga mengurangi aliran urin. α -bloker merelaksasi otot-otot di leher kandung kemih (trigon dan sfingter) dan di kelenjar prostat yang kaya dengan reseptor α_1 sehingga mengurangi gejala-gejala obstruksi dan kebutuhan miksi di malam hari. Dosis fenoksibenzamin biasanya 10-20 mg sehari. Pengobatan ini efektif tetapi sering menimbulkan hipotensi ortostatik.

DERIVAT IMIDAZOLIN

Fentolamin dan tolazolin adalah α -bloker nonselektif yang kompetitif. Efeknya pada sistem kardiovaskuler mirip sekali dengan fenoksibenzamin. Obat-obat ini juga menghambat reseptor serotonin, melepaskan histamin dari sel mast, merangsang reseptor muskarinik di saluran cerna, me-

rangsang sekresi asam lambung, saliva, air mata dan keringat.

Efek samping yang utama adalah hipotensi. Refleksi stimulasi jantung menyebabkan takikardi yang hebat, aritmia jantung dan iskemia miokard, sampai infark miokard. Stimulasi saluran cerna menyebabkan nyeri lambung, mual, dan eksaserbasi ulkus peptikum. Obat-obat ini harus diberikan dengan sangat hati-hati pada penderita dengan penyakit jantung koroner atau dengan riwayat ulkus peptikum.

Fentolamin tersedia dalam vial 5 mg untuk pemberian IV atau IM, sedangkan tolazolin dalam kadar 25 mg/ml untuk suntikan IV.

PENGUNAAN TERAPI. Fentolamin digunakan untuk berbagai keadaan berikut :

- (1) mengatasi episode akut hipertensi pada feokromositoma, dengan dosis 5 mg diberikan sebagai infus yang lambat;
- (2) mengatasi pseudo-obstruksi usus pada feokromositoma akibat relaksasi berlebihan oleh NE dan Epi;
- (3) mencegah nekrosis kulit akibat ekstrasvasasi α -agonis;
- (4) krisis hipertensi akibat penghentian mendadak klonidin atau akibat makanan mengandung tiramin pada pengobatan dengan MAOI;
- (5) impotensi, dengan cara penyuntikan langsung secara intrakavernosa (bersama papaverin). Efektivitas jangka panjang cara pengobatan ini belum diketahui. Penyuntikan fentolamin secara intrakavernosa ini dapat menimbulkan hipotensi ortostatik dan priapismus, yang terakhir ini dapat diatasi dengan penyuntikan intrapenis α -agonis misalnya fenilefrin. Injeksi intrapenis yang berulang-ulang dapat menyebabkan fibrosis;
- (6) tolazolin telah digunakan untuk pengobatan hipertensi pulmonal yang persisten pada bayi baru lahir.

ALKALOID ERGOT

Kimia alkaloid ergot dibicarakan lebih lengkap dalam Bab 26. Singkatnya, terdapat 3 jenis alkaloid ergot alam yakni ergonovin, ergotamin dan ergotoksin. Jenis ergonovin, yang tidak mempunyai rantai samping polipeptida, tidak menunjukkan efek penghambatan adrenergik. Jenis ergotamin dan ergo-

toksin, yang mempunyai rantai samping polipeptida (alkaloid ergot peptida), menunjukkan efek penghambatan reseptor adrenergik α . Di antara alkaloid ergot alam, ergotoksin menunjukkan efek blokade adrenoseptor α paling kuat. Ergotoksin ternyata merupakan campuran 3 alkaloid, yakni ergokornin, ergokristin, dan ergokriptin, yang mempunyai efek farmakologik yang mirip satu sama lain. Dihidrogenasi inti asam lisergat memperkuat efek penghambatan adrenoseptor α dan memperlemah efek perangsangan otot polos melalui reseptor triptaminergik.

Alkaloid ergot secara klinis tidak berguna sebagai α -bloker karena efek ini baru timbul pada dosis besar yang tidak dapat ditoleransi oleh manusia. Pada dosis terapi, yang terlihat bukan efek akibat blokade adrenoseptor α tetapi efek ergot terhadap SSP dan stimulasi langsung berbagai otot polos, termasuk otot polos vaskular dan uterus. Penjelasan ergot sebagai obat migren dan oksitosik dapat dilihat di Bab 26.

Semua alkaloid ergot alam meningkatkan tekanan darah melalui vasokonstriksi perifer, yang lebih kuat pada pembuluh pascakapiler daripada pembuluh prekapiler. Meskipun hidrogenasi mengurangi efek ini, dihidroergotamin masih merupakan vasokonstriktor yang efektif, sedangkan dihidroergotoksin (ergoloid mesilat) masih mempunyai sedikit efek vasokonstriksi. Ergotamin, ergonovin dan alkaloid ergot lainnya dapat menimbulkan vasokonstriksi koroner, yang disertai dengan gejala iskemia dan nyeri angina pada penderita dengan penyakit jantung koroner. Alkaloid ergot biasanya menimbulkan bradikardi meskipun bila tekanan darah tidak naik. Ini terutama akibat peningkatan aktivitas vagal, tetapi juga karena penurunan aktivitas simpatis sentral dan depresi miokard secara langsung.

Dosis dihidroergotoksin dibatasi oleh adanya mual dan muntah. Pemberian alkaloid ergot alam dengan rantai peptida dalam jangka panjang atau berlebihan dapat menyebabkan insufisiensi vaskuler dan gangren pada ekstremitas. Bila hebat, harus segera dilakukan vasodilatasi, dan untuk ini obat yang bekerja langsung, misalnya nitroprusid, paling efektif. Pembahasan lebih rinci dapat dilihat pada Bab 26.

Penggunaan utama alkaloid ergot adalah untuk stimulasi kontraksi uterus setelah partus dan untuk mengurangi nyeri migren. Untuk pembahasan lebih rinci, lihat Bab 26.

Campuran ergoloid mesilat (tablet 1 mg terdiri dari dihidro-ergokornin, dihidro-ergokristin dan dihidro-ergokriptin sama banyak) banyak dipakai untuk pengobatan **demensia senilis**. Pada beberapa uji klinik, dihidro-ergotoksin menimbulkan sedikit perbaikan perilaku atau parameter psikologis lainnya dibandingkan dengan plasebo. Satu uji klinik pada penderita penyakit serebrovaskuler kronik menunjukkan bahwa pemberian obat ini selama 8 minggu memperbaiki aliran darah otak di daerah yang hipoksik, dibandingkan dengan pentoksifilin yang memberikan perbaikan yang lebih besar dalam tingkah laku maupun aliran darah otak setempat. Mekanisme kerjanya masih belum diketahui.

1.2. α_1 -BLOKER SELEKTIF

Dalam golongan ini termasuk **derivat kuinazolin** dan beberapa obat lain, misalnya indoramin dan urapidil, yang masih belum mapan statusnya sehingga tidak akan dibahas di sini.

DERIVAT KUINAZOLIN

Dalam kelompok ini termasuk **prazosin** sebagai prototipe, **terazosin**, **doksazosin**, **trimazosin** dan **bunazosin**. Semuanya merupakan **antagonis kompetitif** pada reseptor α_1 yang sangat selektif dan sangat poten. Rasio selektivitasnya (afinitas terhadap reseptor α_1 dibanding reseptor α_2) sekitar 300 untuk prazosin dan > 600 untuk doxazosin.

FARMAKODINAMIK. Efeknya yang utama adalah hasil hambatan reseptor α_1 pada otot polos arteriol dan vena, yang menimbulkan vaso- dan venodilatasi sehingga menurunkan resistensi perifer dan alir balik vena. Penurunan resistensi perifer menyebabkan penurunan tekanan darah tetapi biasanya tidak menimbulkan refleks takikardi. Hal ini disebabkan (1) α_1 -bloker tidak memblokir reseptor β_2 prasinaps sehingga tidak meningkatkan pelepasan NE dari ujung saraf (yang akan merangsang jantung melalui reseptor β_1 yang tidak diblok), dan (2) penurunan alir balik vena menyebabkan berkurangnya peningkatan curah jantung dan denyut jantung (berbeda dengan vasodilator murni, misalnya hidralazin, yang tidak menyebabkan venodilatasi). Di samping itu, prazosin dan doksazosin, dan mungkin juga α_1 -bloker lainnya, juga bekerja sentral untuk

mengurangi aktivitas neuron adrenergik, sehingga mengurangi pelepasan NE dari ujung saraf di perifer. Kerja sentral ini ikut mengurangi refleks takikardi, di samping memperkuat efek hambatan α_1 -adrenergik di perifer.

Karena efek vasodilasinya, maka aliran darah di organ-organ vital (otak, jantung, ginjal) dapat dipertahankan, demikian juga dengan aliran darah perifer di ekstremitas.

FARMAKOKINETIK. Semua derivat kuinazolin diabsorpsi dengan baik pada pemberian oral, terikat kuat pada protein plasma (terutama α_1 -glikoprotein), mengalami metabolisme yang ekstensif di hati, dan hanya sedikit yang diekskresi utuh melalui ginjal (berkisar dari 0,7% untuk bunazosin sampai 10% untuk terazosin).

Perbedaan utama terletak pada waktu paruh eliminasinya. Prazosin, trimazosin dan bunazosin mempunyai waktu paruh 2-3 jam sehingga harus diberikan 2-3 kali sehari. Terazosin mempunyai waktu paruh 12 jam, sehingga harus diberikan 1-2 kali sehari. Sedangkan doksazosin dengan waktu paruh 20-22 jam dapat diberikan sekali sehari.

SEDIAAN. Semua derivat kuinazolin diberikan per oral. Prazosin dalam bentuk tablet 1 mg dan 2 mg, demikian juga terazosin dan doksazosin. Bunazosin tablet 0,5, 1 dan 3 mg, sedangkan trimazosin belum dipasarkan di Indonesia.

EFEK SAMPING. Efek samping utama yang potensial dapat terjadi pada pemberian α_1 -bloker adalah **fenomen dosis pertama**, yakni hipotensi postural yang hebat dan sinkop yang terjadi 30-90 menit setelah pemberian dosis pertama. Hal ini disebabkan oleh penurunan tekanan darah yang cepat pada posisi berdiri akibat mula kerja yang cepat tanpa disertai refleks takikardi sebagai kompensasi, bahkan diperkuat oleh kerja sentral yang mengurangi aktivitas simpatik; di samping dosis awal yang terlalu besar. Fenomen ini juga terjadi pada peningkatan dosis yang terlalu cepat atau pada penambahan antihipertensi kedua pada penderita yang telah mendapat α_1 -bloker dosis besar. Toleransi terhadap fenomena ini terjadi dengan cepat, mekanismenya tidak diketahui. Risiko terjadinya fenomena ini dapat dikurangi dengan memberikan dosis awal yang rendah sebelum tidur, meningkatkan dosis dengan perlahan, dan menambahkan antihipertensi kedua dengan hati-hati. Pada pemberian α_1 -bloker, tekanan darah harus diukur pada waktu berdiri maupun berbaring untuk melihat adanya efek postural

ini. Fenomena dosis pertama ini kecil kemungkinan terjadinya pada pemberian doksazosin, karena selain dilakukan titrasi dosis yang hati-hati, obat ini mempunyai mula kerja yang lambat (yang menyertai masa kerjanya yang panjang) sehingga penurunan tekanan darah terjadi secara perlahan (gradual).

Efek samping yang paling sering berupa pusing (hipotensi postural), sakit kepala, ngantuk, palpitasi, edema perifer dan mual.

PENGUNAAN TERAPI

Hipertensi. Semua derivat kuinazolin diindikasikan untuk hipertensi, yang merupakan penggunaan utama dari kelompok obat ini. Penggunaan obat-obat antihipertensi dibahas dalam Bab 22.

Gagal jantung kongestif (GJK). Sebagai vasodilator, α -bloker telah digunakan untuk pengobatan GJK. α -bloker menyebabkan dilatasi arteriol dan vena, sehingga mengurangi *afterload* dan *preload*. Akibatnya, curah jantung meningkat dan kongesti paru berkurang, sehingga kemampuan melakukan kegiatan fisik meningkat dan gejala sesak napas berkurang. Pada penggunaan jangka panjang dengan prazosin, efek terapi ini menetap tetapi jumlah kematian tidak berkurang. Lain halnya dengan penggunaan penghambat ACE atau kombinasi hidralazin dengan nitrat yang dapat memperpanjang hidup penderita GJK. α_1 -bloker lainnya, karena relatif masih baru, belum diteliti efek jangka panjangnya untuk GJK.

Penyakit vaskuler perifer. Prazosin dapat mengurangi insidens vasospasme digital pada penderita penyakit Raynaud. Pemberian doxazosin pada penderita hipertensi ringan sampai sedang dengan klaudikasio intermiten dapat memperbaiki gejala penyakit tersebut.

Hipertrofi prostat benigna (BPH). Pemberian α_1 -bloker pada BPH menyebabkan relaksasi otot-otot trigon dan sfingter di leher kandung kemih serta otot polos kelenjar prostat yang membesar, sehingga memperbaiki aliran urin serta gejala-gejala lain yang menyertai obstruksi prostat tersebut. Pembahasan yang lebih rinci dapat dilihat pada "Penggunaan terapi fenoksibenzamin".

1.3. α_2 -BLOKER SELEKTIF

Sebagai α_2 -bloker yang selektif hanya dikenal yohimbin, yang ditemukan dalam kulit batang po-

hon *Pausinystalia yohimbe* dan dalam akar *Rauwolfia*. Struktur kimianya mirip reserpin.

Yohimbin masuk SSP dengan mudah, di situ memblok reseptor α_2 pascasinaps (lihat uraian pada Bab 5 mengenai α_2 -agonis) dan menyebabkan peningkatan aktivitas neuron adrenergik sentral, sehingga meningkatkan pelepasan NE dari ujung saraf adrenergik di perifer. Akibatnya, terjadi peningkatan tekanan darah dan denyut jantung serta aktivitas motorik, dan juga terjadi tremor. Efek ini berlawanan dengan efek α_2 -agonis, misalnya klonidin.

Yohimbin juga merupakan antagonis serotonin. Obat ini banyak dipakai untuk impotensi meskipun efektivitasnya tidak jelas terbukti. Obat ini meningkatkan aktivitas seksual pada tikus jantan, dan mungkin berguna bagi beberapa penderita dengan impotensi psikogenik.

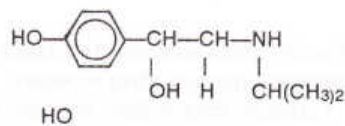
2. ANTAGONIS ADRENOSEPTOR β (β -BLOKER)

Dikloroisoproterenol adalah β -bloker yang pertama ditemukan tetapi tidak digunakan karena obat ini juga merupakan agonis parsial yang cukup kuat. Propranolol, yang ditemukan kemudian, menjadi prototipe golongan obat ini. Sampai sekarang, semua β -bloker baru dibandingkan dengan propranolol.

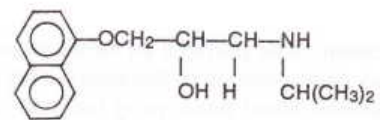
Antagonis adrenoseptor β yang sekarang terdapat di pasaran dapat dilihat dalam Tabel 6-1.

KIMIA

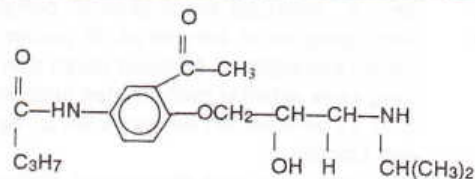
Struktur kimia berbagai β -bloker bersama isoproterenol sebagai perbandingan dapat dilihat pada Gambar 6-1. Ternyata bahwa semua β -bloker mempunyai struktur kimia mirip dengan isoproterenol. Rantai samping dengan substitusi isopropil atau butil tersier pada gugus amin sekunder rupanya diperlukan untuk interaksi dengan adrenoseptor β . Substitusi pada cincin aromatik menentukan efek obat terutama perangsangan atau penghambatan, dan juga menentukan kardioselektivitasnya. Gugus hidroksil alifatik diperlukan untuk aktivitasnya. Gugus ini memberikan aktivitas optik, dan isomer *l*- β -agonis maupun β -bloker jauh lebih poten daripada isomer *d*-nya. Misalnya *l*-propranolol mempunyai aktivitas lebih dari 100 kali aktivitas *d*-propranolol sebagai β -bloker. Untuk penggunaan klinik



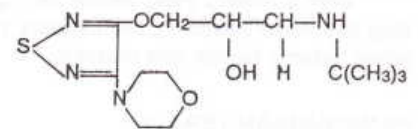
Isoproterenol



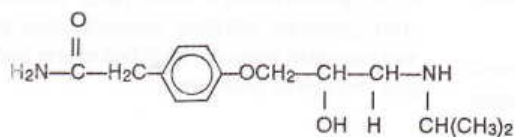
Propranolol



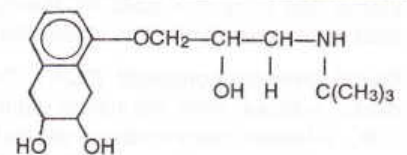
Asebutolol



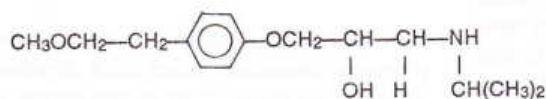
Timolol



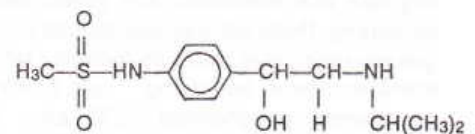
Atenolol



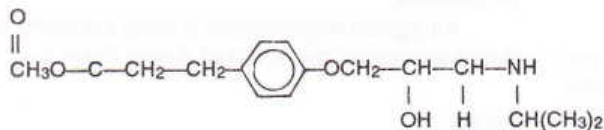
Nadolol



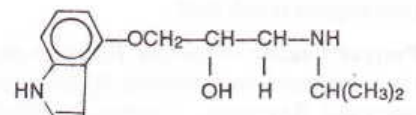
Metoprolol



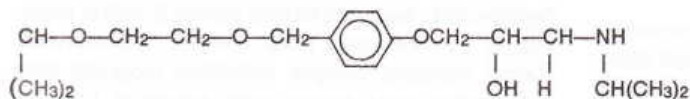
Sotalol



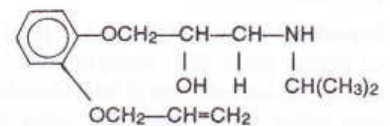
Esmolol



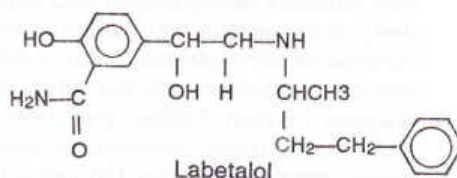
Pindolol



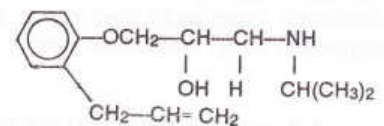
Bisoprolol



Oksprenolol



Labetalol



Alprenolol

Gambar 6-1. Struktur kimia berbagai β -Blokер dan Isoproterenol

hanya tersedia bentuk rasemik, yakni campuran sama banyak kedua isomer. Isomer *l* yang aktif dimetabolisme lebih lambat dari isomer *d* yang tidak aktif. Labetalol mempunyai 2 atom C yang asimetris, sehingga mempunyai 4 isomer. Labetalol tersedia sebagai campuran sama banyak dari ke-4 isomernya.

FARMAKODINAMIK

Beta-bloker menghambat secara kompetitif efek obat adrenergik, baik NE dan Epi endogen maupun obat adrenergik eksogen, pada adreno-septor β . Potensi penghambatan dilihat dari kemampuan obat ini dalam menghambat takikardi yang ditimbulkan oleh isoproterenol atau oleh *exercise*. Karena penghambatan ini bersifat kompetitif, maka dapat diatasi dengan meningkatkan kadar obat adrenergik.

Asebutolol, metoprolol, atenolol dan bisoprolol disebut β -bloker yang kardioselektif karena mempunyai afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor β_1 daripada reseptor β_2 . β -bloker lainnya disebut nonselektif karena mempunyai afinitas yang sama terhadap kedua reseptor β_1 dan β_2

(Tabel 6-1). Tetapi, sifat kardioselektivitas ini relatif, artinya pada dosis yang lebih tinggi β -bloker yang kardioselektif juga memblok reseptor β_2 .

Pindolol, oksprenolol, alprenolol dan asebutolol, bila berinteraksi dengan reseptor β tanpa adanya obat adrenergik seperti epinefrin atau isoproterenol, menimbulkan efek adrenergik yang lemah tetapi jelas; aktivitas agonis parsial (*partial agonist activity = PAA*) ini disebut juga aktivitas simpatomimetik intrinsik (*Intrinsic sympathomimetic activity = ISA*). Beta-bloker lainnya tidak mempunyai aktivitas ini (Tabel 6-1).

Propranolol, oksprenolol, alprenolol, asebutolol, metoprolol, pindolol, dan labetalol mempunyai efek stabilisasi membran atau efek seperti anestetik lokal atau seperti kuinidin, maka disebut sebagai aktivitas stabilisasi membran (*membrane stabilizing activity = MSA*), aktivitas anestetik lokal atau aktivitas seperti kuinidin. Kekuatan MSA propranolol kira-kira sama dengan lidokain; oksprenolol kira-kira setengahnya; sedangkan atenolol, bisoprolol, timolol, nadolol dan sotalol tidak mempunyai sifat ini (Tabel 6-1).

Labetalol, selain merupakan β -bloker yang nonselektif, juga adalah α_1 -bloker yang cukup

Tabel 6-1. BERBAGAI BETA-BLOKER DENGAN SIFAT-SIFAT FARMAKODINAMIKNYA

Beta-bloker	Kardioselektivitas	Aktivitas Simpatomimetik Intrinsik (ISA)	Aktivitas Stabilisasi Membran (MSA)
1. Asebutolol	+	+	+
2. Metoprolol	++	-	±
3. Atenolol	++	-	-
4. Bisoprolol	+++	-	-
5. Propranolol	-	-	++
6. Timolol	-	-	-
7. Nadolol	-	-	-
8. Sotalol	-	-	-
9. Pindolol	-	++	±
10. Oksprenolol	-	+	+
11. Alprenolol	-	+	+
12. Labetalol*	-	++	±

* Juga merupakan α_1 -bloker

** Pada reseptor β_2

selektif, Ke-4 isomer labetalol mempunyai afinitas yang berbeda-beda terhadap reseptor α dan β . Potensi campuran ini untuk memblokir reseptor β 5-10 kali potensinya untuk memblokir reseptor α . Labetalol juga mempunyai ISA tapi terbatas pada reseptor β_2 . Di samping itu labetalol menghambat ambilan kembali NE oleh ujung saraf adrenergik (penghambat ambilan-1, seperti kokain).

KARDIOVASKULAR. Efek terhadap sistem kardiovaskular merupakan efek β -bloker yang terpenting, terutama akibat kerjanya pada jantung. β -bloker mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Efek ini kecil pada orang normal dalam keadaan istirahat, tetapi menjadi nyata bila sistem simpatis dipacu, misalnya sewaktu *exercise* atau stres. Pemberian jangka pendek mengurangi curah jantung; resistensi perifer meningkat akibat refleksi simpatis yang merangsang reseptor α pembuluh darah. Dengan β -bloker nonselektif, terjadi hambatan reseptor β_2 pembuluh darah, yang juga meningkatkan resistensi perifer. Aliran darah ke semua jaringan kecuali ke otak berkurang. Penurunan aliran darah ginjal, dan dengan demikian laju filtrasi glomerulus, oleh β -bloker yang nonselektif sekalipun tidaklah banyak, sehingga biasanya tidak penting pada penderita dengan fungsi ginjal yang normal. Resistensi perifer menurun kembali pada pemberian kronik. Labetalol, karena mempunyai aktivitas α -bloker, pada pemberian jangka pendek akan bekerja langsung menurunkan resistensi perifer.

Telah disebutkan bahwa efek hambatan β -bloker pada jantung lebih nyata sewaktu melakukan kegiatan fisik. β -bloker mengurangi peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas miokard sewaktu *exercise*. Tetapi, peningkatan curah jantungnya hanya sedikit dikurangi karena terjadinya peningkatan curah sekuncup selama *exercise*. Kemampuan *exercise* dikurangi oleh β -bloker, lebih banyak oleh β -bloker yang nonselektif dibandingkan β -bloker yang selektif. Hambatan reseptor β_2 oleh β -bloker nonselektif mengurangi peningkatan aliran darah ke otot rangka selama *exercise* yang submaksimal serta mengurangi peningkatan glikogenolisis yang dibutuhkan sewaktu *exercise*. Pada kegiatan fisik yang submaksimal, pemberian β -bloker dengan ISA mungkin menimbulkan hambatan denyut jantung yang sama dengan β -bloker tanpa ISA. Tetapi pada kegiatan fisik yang tinggi, β -bloker dengan ISA menimbulkan hambatan denyut jantung yang kurang dibandingkan dengan β -bloker tanpa ISA.

Peningkatan denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan tekanan sistolik selama *exercise* atau stres meningkatkan kebutuhan O_2 miokard. Aliran darah koroner meningkat untuk memenuhi kebutuhan tersebut. Akan tetapi, pada penderita dengan penyakit jantung koroner, sumbatan arteri koroner menyebabkan aliran darah koroner berkurang sehingga terjadi iskemia miokard, β -bloker mengurangi peningkatan denyut jantung, kontraktilitas miokard dan tekanan sistolik sehingga mengurangi konsumsi O_2 miokard. Meskipun β -bloker juga meningkatkan kebutuhan O_2 miokard melalui peningkatan tekanan akhir diastolik dan waktu sistolik, tetapi pengurangannya masih lebih banyak, sehingga kemampuan *exercise* ditingkatkan pada penderita angina ini.

Tekanan darah. β -bloker tidak menurunkan tekanan darah penderita normotensi, tetapi menurunkan tekanan darah penderita hipertensi. Mekanisme antihipertensi ini masih belum jelas. Pemberian β -bloker secara kronik pada penderita hipertensi pada akhirnya menyebabkan penurunan resistensi perifer. Mekanismenya tidak diketahui, tetapi mungkin sekali karena adanya penyesuaian pembuluh darah perifer terhadap pengurangan curah jantung yang berlangsung secara kronik. Di samping itu, hambatan sekresi renin dari ginjal melalui reseptor β_1 juga menimbulkan efek hipotensif. Sebagian sekresi renin akibat diet rendah Na^+ juga diblok oleh β -bloker. Tidak ada bukti yang mendukung adanya efek sentral.

Pemberian labetalol untuk pengobatan hipertensi menyebabkan denyut jantung dan curah jantung tidak banyak berubah, resistensi perifer total menurun, dan aktivitas renin plasma mungkin berkurang. Hipotensi postural terjadi pada sebagian kecil penderita.

Ritme jantung. β -bloker mengurangi kecepatan depolarisasi spontan (fase 4) nodus SA dan sel otomatis lainnya, sehingga mengurangi denyut jantung dan aktivitas fokus ektopik. β -bloker juga mengurangi kecepatan konduksi nodus AV dan sistem konduksi lainnya, serta meningkatkan masa refrakter nodus AV. Aktivitas stabilisasi membran (MSA) atau aktivitas seperti kuinidin yang dimiliki beberapa β -bloker tidak muncul pada dosis terapi, aktivitas ini baru muncul pada dosis berlebihan. β -bloker yang tidak memiliki MSA tetap efektif sebagai antiaritmia.

Pembuluh darah. β -bloker yang nonselektif, misalnya propranolol, menghambat efek vasodilatasi melalui reseptor β_2 . Akibatnya terjadi hambatan efek

vasodepresor isoproterenol dan peningkatan efek presor epinefrin. Hal ini terutama penting pada feokromositoma, di mana β -bloker hanya boleh diberikan setelah hambatan reseptor α yang cukup. Ini untuk mencegah terjadinya vasokonstriksi melalui reseptor α yang tidak terimbangi akibat rangsangan Epi yang dilepaskan oleh tumor.

Efek presor pada pemberian β -bloker non-selektif dapat juga terjadi pada keadaan lain yang meningkatkan aktivitas simpatis, misalnya pada reaksi hipoglikemia pada diabetes yang tidak stabil atau bila merokok secara berlebihan.

Pindolol adalah β -bloker nonselektif yang mempunyai ISA paling kuat. β -bloker dengan ISA menghasilkan penurunan denyut jantung dan tekanan darah istirahat yang lebih kecil dibanding β -bloker lainnya yang tidak mempunyai ISA. Karena itu, β -bloker dengan ISA mungkin lebih disukai sebagai antihipertensi untuk penderita dengan cadangan jantung yang kurang atau dengan kecenderungan terjadi bradikardi.

SALURAN NAPAS. Bronkodilatasi adrenergik diperantarai oleh adrenoseptor β_2 . Adanya bronkodilatasi adrenergik intrinsik baru disadari setelah ditemukannya β -bloker yang selalu meningkatkan resistensi saluran napas. Efek bronkokonstriksi ini kecil dan tidak berarti pada orang normal, tetapi dapat membahayakan jiwa pada penderita asma atau penderita penyakit obstruktif menahun (PPOM), misalnya emfisema. β -bloker yang kardioselektif (misalnya atenolol atau metoprolol) atau yang mempunyai ISA (misalnya pindolol) kurang menimbulkan bronkokonstriksi pada penderita asma dibandingkan dengan yang nonselektif. Tetapi, β -bloker yang kardioselektif maupun yang ber-ISA tetap dapat menimbulkan bronkospasme pada penderita asma atau PPOM yang peka. β -bloker dapat memperkuat bronkospasme oleh serotonin, dan efek potensiasi ini lebih kuat pada penderita asma daripada orang normal.

EFEK METABOLIK. Metabolisme karbohidrat. Propranolol menghambat glikogenolisis di sel hati dan otot rangka, sehingga mengurangi efek hiperglikemia dari epinefrin eksogen maupun epinefrin endogen yang dilepaskan oleh adanya hipoglikemia. Akibatnya, kembalinya kadar gula darah pada hipoglikemia (misalnya oleh insulin) diperlambat. Selain itu, stimulasi sekresi insulin oleh obat adrenergik juga dihambat oleh propranolol. Oleh karena glikogenolisis oleh epinefrin diperantarai reseptor

β_2 , maka untuk penderita yang mudah mengalami hipoglikemia, terutama penderita diabetes yang diobati dengan insulin, lebih baik digunakan β -bloker yang kardioselektif. Semua β -bloker menghambat takikardi akibat rangsangan Epi yang dilepaskan oleh hipoglikemia; takikardi merupakan tanda peringatan yang penting akan adanya hipoglikemia tersebut. Meskipun stimulasi sekresi insulin oleh epinefrin diperantarai reseptor β_2 , β -bloker jarang mengganggu pelepasan insulin.

Metabolisme lemak. Propranolol menghambat aktivasi enzim lipase dalam sel lemak, sehingga menghambat pelepasan asam lemak bebas dalam sirkulasi, yang ditimbulkan oleh peningkatan aktivitas simpatis sewaktu kegiatan fisik atau stres emosional. Akibatnya, peningkatan asam lemak dalam darah, yang dibutuhkan sebagai sumber energi oleh otot rangka yang sedang aktif bekerja, berkurang. β -bloker yang nonselektif sedikit meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar kolesterol HDL dalam plasma. Kadar kolesterol LDL dan kolesterol total biasanya tidak berubah. β -bloker yang kardioselektif dan yang mempunyai ISA lebih jarang dalam menimbulkan gangguan metabolisme lemak tersebut, demikian juga α , β -bloker. Mekanisme efek ini tidak diketahui.

β -agonis menurunkan kadar K^+ plasma dengan meningkatkan ambilan ion tersebut, terutama ke dalam otot rangka (melalui reseptor β_2). Kadar Epi yang sangat meningkat sewaktu stres (misalnya infark miokard) dapat menimbulkan hipokalemia, yang mudah menimbulkan aritmia jantung. *Exercise* menyebabkan peningkatan keluarnya ion K^+ dari otot rangka, dan epinefrin mengurangi kenaikan kadar plasma K^+ dengan meningkatkan ambilan ion tersebut ke dalam otot. β -bloker mengurangi ambilan ini.

Hormon. β -bloker menghambat sekresi renin dari jukstaglomerulus ginjal oleh obat adrenergik atau aktivitas sistem adrenergik, dan sebagian sekresi yang ditimbulkan oleh diet rendah garam. β -bloker tanpa ISA memperlihatkan efek terkuat, sedangkan β -bloker dengan ISA efeknya lebih lemah. Pindolol, yang mempunyai ISA paling kuat, praktis tidak memperlihatkan efek ini. Penurunan aktivitas renin plasma (*plasma renin activity* = PRA) tidak mutlak diperlukan untuk efek antihipertensi β -bloker. Pada penderita hipertensi dengan PRA yang tinggi, renin memegang peran penting dalam meningkatkan tekanan darah; pada penderita demikian propranolol

dosis rendah (kadar plasma 3-30 ng/ml) dapat menurunkan tekanan darah, terutama dengan menekan supresi renin. Pada penderita hipertensi dengan PRA rendah, propranolol juga dapat menurunkan tekanan darah, tetapi diperlukan dosis yang jauh lebih tinggi (kadar plasma 30-100 ng/ml); pada penderita demikian renin kurang berperan dalam meningkatkan tekanan darah, sehingga efek antihipertensi propranolol ini tidak berdasarkan supresi renin. Selain itu, pindolol yang praktis tidak mempunyai efek supresi renin, juga mempunyai efek antihipertensi.

Propranolol menghambat efek sentral dopamin yang menghambat sekresi hormon pertumbuhan sehingga terjadi peningkatan hormon pertumbuhan dalam plasma. Efek ini lemah pada orang normal, tetapi dapat memperkuat peningkatan kadar plasma hormon pertumbuhan yang ditimbulkan oleh hipoglikemia akibat insulin.

LAIN-LAIN. β -bloker menghambat tremor yang ditimbulkan oleh epinefrin atau obat adrenergik lainnya (melalui reseptor β_2). Tetapi, propranolol tidak selalu efektif terhadap tremor esensial atau tremor pada penyakit Parkinson. Hal ini mungkin karena efek antitremor propranolol merupakan efek perifer, jadi hanya dapat mengurangi tremor yang diperhebat oleh peningkatan aktivitas sistem simpatis, misalnya dengan adanya stres emosional.

β -bloker menghambat relaksasi uterus yang ditimbulkan oleh katekolamin (melalui reseptor β_2), tetapi tidak mempengaruhi kontraksinya oleh katekolamin (melalui reseptor α_1). Dengan menghambat relaksasinya, propranolol meningkatkan aktivitas uterus, dan efek ini lebih kuat pada wanita tidak hamil.

β -bloker juga memblokir hambatan degranulasi sel mast oleh katekolamin (melalui reseptor β_2).

FARMAKOKINETIK

Sifat-sifat farmakokinetik berbagai β -bloker dapat dilihat dalam Tabel 6-2. Berdasarkan sifat-sifat ini, β -bloker dapat dibagi atas 3 golongan :

(1) β -bloker yang mudah larut dalam lemak, yakni propranolol, alprenolol, oksprenolol, labetalol, dan metoprolol. Semuanya diabsorpsi dengan baik (> 90%) dari saluran cerna, tetapi bioavailabilitasnya rendah (tidak lebih dari 50%) karena mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif di hati. Eliminasi melalui metabolisme di hati sangat ekstensif sehingga obat utuh yang diekskresi melalui ginjal sangat sedikit (< 10%). Kelompok ini mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek, yakni berkisar antara 2-6 jam, kecuali labetalol dapat mencapai 8 jam.

Tabel 6-2. SIFAT-SIFAT FARMAKOKINETIK BERBAGAI β -BLOKER

β -bloker	Larut dalam air/lemak	Bioavailabilitas oral (%)	Metabolisme lintas pertama di hati	Eliminasi melalui ginjal/hati	Ekskresi obat utuh dalam urin (%)	t _{1/2} eliminasi (jam)	Ikatan protein plasma (%)
1. Propranolol	lemak	25-30	ya	hati	< 1	2-6	93
2. Alprenolol	lemak	10	ya	hati	< 1	2-3	76-85
3. Oksprenolol	lemak dan air	25-50	ya	hati	< 2	2	92
4. Labetalol	lemak dan air	25	ya	hati	< 5	5-8	50
5. Metoprolol	lemak dan air	40-50	ya	hati	5-10	3-6	8-12
6. Timolol	lemak dan air	50-75	sedang	hati dan ginjal	15-20	4-5	60
7. Bisoprolol	lemak dan air	90	10%	hati dan ginjal	50	11	30
8. Asebutolol	air dan lemak	30-50	ya	ginjal dan hati	30-50	3-12***	20-30
9. Pindolol	air dan lemak	95-100	tidak	ginjal dan hati	35-55	3-4	40-50
10. Sotalol	air	90-100	tidak	ginjal	90-100	10-15	< 1
11. Nadolol	air	30	tidak	ginjal	75-100	20-24	20-30
12. Atenolol	air	40-60	tidak	ginjal	85-100	6-8	< 5

* % dosis yang diberikan

** % dosis yang bioavailabel

*** t_{1/2} asebutolol 3-4 jam, metabolit aktifnya 8-12 jam

(2) β -bloker yang mudah larut dalam air, yakni sotalol, nadolol dan atenolol. Sotalol diabsorpsi dengan baik dari saluran cerna, dan tidak mengalami metabolisme lintas pertama yang berarti sehingga diperoleh bioavailabilitas yang tinggi. Nadolol dan atenolol kurang baik absorpsinya dari saluran cerna sehingga bioavailabilitasnya rendah. Ke-3 obat ini praktis tidak mengalami metabolisme sehingga hampir seluruhnya diekskresi utuh melalui ginjal. Ke-3 obat ini mempunyai waktu paruh yang panjang (> 6 jam).

(3) β -bloker yang kelarutannya terletak di antara golongan (1) dan (2), yakni timolol, bisoprolol, asebutilol dan pindolol. Ke-4 obat ini diabsorpsi dengan baik dari saluran cerna, tetapi mengalami metabolisme lintas pertama yang berbeda derajatnya: ekstensif untuk asebutilol, sedang untuk timolol, hanya 10% untuk bisoprolol, dan tidak dialami oleh pindolol. Eliminasi melalui ginjal dan hati sama banyak atau hampir sama banyak, kecuali untuk timolol hanya 15-20% melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi termasuk pendek untuk pindolol dan timolol, tetapi termasuk panjang untuk bisoprolol dan asebutilol. Sebagian besar aktivitas asebutilol ditimbulkan oleh metabolit aktifnya, diasetolol, yang kemudian diekskresi dalam urin.

Distribusinya ke dalam SSP sejajar dengan kelarutannya dalam lemak. Alprenolol dan propranolol yang paling tinggi kelarutannya dalam lemak paling mudah masuk ke dalam otak, sedangkan atenolol dan nadolol yang paling sukar larut dalam lemak paling sukar pula untuk menembus sawar darah otak.

Oleh karena terdapat perbedaan individual dalam kapasitas metabolisme hati, maka β -bloker yang mengalami eliminasi presistemik di hati (Golongan 1) memperlihatkan kadar plasma yang sangat bervariasi setelah pemberian dosis oral yang sama pada penderita. Misalnya propranolol dan metoprolol menimbulkan variasi kadar plasma sampai 20 kali lipat. Sebaliknya, β -bloker yang larut dalam air (Golongan 3) dan juga pindolol, karena tidak mengalami metabolisme presistemik maka kadar plasma yang dicapai menunjukkan variasi yang tidak begitu besar. Misalnya atenolol, variasi kadar plasmanya hanya 2-4 kali lipat pada penderita yang berbeda.

Proses metabolisme presistemik untuk beberapa obat seperti propranolol dan alprenolol mengalami kejenuhan pada dosis terapi. Batas kejenuhan

ini bervariasi antar individu berdasarkan kapasitas metabolisme masing-masing penderita. Peningkatan dosis di atas batas kejenuhan menghasilkan peningkatan kadar plasma yang nonlinear yaitu makin tinggi dengan makin besarnya dosis. Untuk oksprenolol, proses metabolisme presistemik tampaknya tidak mengalami kejenuhan pada dosis terapi, sehingga peningkatan dosisnya akan memberikan peningkatan kadar plasma yang linear.

Waktu paruh obat yang eliminasi terutama melalui ginjal, yakni atenolol, nadolol, dan sotalol, diperpanjang pada gagal ginjal. Demikian juga waktu paruh obat yang eliminasi terutama melalui hati diperpanjang pada penyakit hati. Penyakit hati juga mengurangi kapasitas metabolisme hati dari obat-obat tersebut sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya pada pemberian oral. Pada gagal ginjal berat tanpa dialisis yang teratur, harus diperhatikan kemungkinan akumulasi dari metabolit yang aktif. Hanya propranolol, alprenolol dan asebutilol yang mempunyai metabolit aktif. Metabolit aktif dari propranolol adalah 4-hidroksi propranolol, yang mempunyai aktivitas sebagai β -bloker.

Meskipun kebanyakan β -bloker mempunyai waktu paruh eliminasi yang relatif pendek, efek antihipertensinya berlangsung lebih lama daripada yang dapat diperkirakan dari waktu paruhnya, sehingga dapat diberikan dengan dosis sekali atau dua kali sehari.

Esmolol adalah β -bloker kardioselektif dengan masa kerja yang sangat singkat. Obat ini, yang tidak mempunyai ISA maupun MSA, diberikan IV untuk keadaan-keadaan yang memerlukan β -bloker kerja singkat, misalnya untuk takikardi supraventrikular, atau untuk penderita sakit berat yang bila timbul efek samping bradikardi, gagal jantung atau hipotensi, obat perlu segera dihentikan. Esmolol berupa ester yang dihidrolisis dengan cepat oleh esterase yang terdapat dalam eritrosit. Waktu paruhnya sekitar 8 menit, efek puncak hambatan reseptor β dicapai dalam 6-10 menit setelah pemberian dosis *loading*, dan efeknya hilang dalam 20 menit setelah infus dihentikan.

SEDIAAN

Bentuk sediaan berbagai β -bloker tersebut di atas yang tersedia di Indonesia adalah sebagai berikut :

1. Propranolol : tablet 10 dan 40 mg; kapsul lepas lambat 160 mg
2. Alprenolol : tablet 50 mg
3. Oksiprenolol : tablet 40 dan 80 mg; tablet lepas lambat 80 mg
4. *Labetalol : tablet 100, 200 dan 300 mg; injeksi IV 5 mg/ml
5. Metoprolol : tablet 50 dan 100 mg; tablet lepas lambat 100 mg
6. *Timolol : tablet 5, 10 dan 20 mg; tetes mata 0,25% dan 0,5%
7. Bisoprolol : tablet 5 mg
8. Asebutolol : kapsul 200 mg dan tablet 400 mg
9. Pindolol : tablet 5 mg dan 10 mg
10. *Sotalol : tablet 80, 160 dan 240 mg
11. Nadolol : tablet 40 dan 80 mg
12. Atenolol : tablet 50 dan 100 mg.

* Tidak dipasarkan di Indonesia.

EFEK SAMPING DAN PERHATIAN

Kebanyakan efek samping β -bloker adalah akibat hambatan reseptor β ; efek samping yang tidak berhubungan dengan reseptor β jarang terjadi.

GAGAL JANTUNG. β -bloker dapat menyebabkan atau mencetuskan gagal jantung pada penderita dengan gangguan fungsi miokard, misalnya gagal jantung yang masih terkompensasi, infark miokard akut, atau kardiomegali. β -bloker mungkin bermanfaat bila gangguan fungsi miokard disertai dengan hipertensi berat, aritmia atau sinus takikardi. Bahwa gagal jantung jarang terjadi meskipun curah jantung menurun, menunjukkan adanya penurunan tekanan darah yang mengurangi beban kerja jantung. Risiko gagal jantung dapat dikurangi bila terlebih dahulu diberikan diuretik, tetapi biasanya dianjurkan untuk diberikan juga digitalis. β -bloker tidak menghambat efek inotropik digitalis, tetapi kedua obat ini mendeprasi konduksi AV. Belum diketahui apakah β -bloker dengan ISA atau dengan sifat α -bloker lebih aman untuk penderita-penderita ini.

BRADIARITMIA. Bradikardi merupakan respons yang normal terhadap β -bloker, dan obat dihentikan hanya pada penderita dengan keluhan. Tetapi β -bloker dapat menimbulkan disosiasi AV dan henti jantung pada penderita yang sudah mengalami

gangguan konduksi AV. Karena itu β -bloker dikontraindikasikan pada blok AV derajat 2 dan 3, dan dengan perhatian khusus pada pemberian bersama obat yang dapat mengganggu fungsi SA atau konduksi AV, misalnya verapamil, digitalis, atau sebagai obat antiaritmia.

BRONKOSPASME. β -bloker meningkatkan resistensi jalan napas dan dapat menimbulkan serangan asma pada penderita dengan riwayat asma, bronkitis kronik ataupun alergi berat. β -bloker yang kardioselektif atau yang mempunyai ISA memang kurang menimbulkan bronkospasme, tetapi tetap dapat menimbulkannya pada penderita yang peka, walaupun bronkospasme yang ditimbulkannya mudah diatasi dengan β_2 -agonis. Meskipun demikian, semua β -bloker secara umum tidak boleh diberikan pada penderita dengan penyakit obstruksi jalan napas bila ada obat lain yang efektif. Bila β -bloker benar-benar diperlukan, harus dipilih yang kardioselektif dan harus diberikan bersama β_2 -agonis. Penggunaan kronik propranolol dapat mengurangi manfaat epinefrin dalam mengatasi reaksi anafilaksis pada penderita yang bersangkutan.

GANGGUAN SIKULASI PERIFER. β -bloker dapat menyebabkan ekstremitas dingin, mencetuskan atau memperberat gejala penyakit Raynaud, dan menyebabkan kambuhnya klaudikasio intermiten. Pada beberapa penderita, gangguan vaskular ini dapat sedemikian hebat sampai menimbulkan sianosis dan gangren. Hal ini mungkin akibat hambatan vasodilatasi melalui reseptor β_2 di otot rangka menyebabkan vasokonstriksi melalui reseptor α tidak terimbangi, di samping adanya pengurangan curah jantung. Belum diketahui apakah β -bloker yang kardioselektif, yang mempunyai ISA, atau yang bersifat α -bloker lebih kecil kemungkinannya menimbulkan kambuhnya klaudikasio. Meskipun demikian, semua β -bloker secara umum dikontraindikasikan pada penyakit vaskular perifer.

GEJALA PUTUS OBAT. Penggunaan kronik β -bloker menimbulkan supersensitivitas terhadap β -agonis karena diperkirakan terjadi peningkatan jumlah reseptor β sebagai mekanisme adaptasi. Oleh karena itu, bila β -bloker dihentikan secara mendadak, akan terjadi efek β -agonis yang berlebihan (fenomena *rebound*). Bila ini terjadi, obat harus segera diberikan kembali.

Pada penyakit jantung koroner (angina pectoris), gejala putus β -bloker berupa serangan angina yang dapat berakibat infark miokard, aritmia

ventrikuler, dan bahkan kematian. Pada penderita hipertensi, penghentian mendadak β -bloker dapat menimbulkan peningkatan tekanan darah yang berlebihan. Peningkatan sensitivitas ini terlihat selama sehari-hari setelah obat dihentikan mendadak dan dapat bertahan selama minimal 1 minggu.

Untuk mencegah terjadinya gejala putus obat, penghentian β -bloker harus dilakukan secara bertahap dalam waktu 10-14 hari pada penderita hipertensi, sedangkan pada penderita angina diperlukan waktu beberapa minggu sambil membatasi *exercise* selama periode *tapering* ini.

Gejala putus obat terutama terjadi dengan β -bloker yang kerjanya singkat, misalnya propranolol. Insidens dan intensitas gejala tersebut lebih rendah dengan β -bloker yang kerjanya panjang, misalnya atenolol. Gejala putus obat ini lebih ringan pada penderita yang mendapat β -bloker dengan ISA, dan bahkan tidak terjadi pada penderita yang mendapat pindolol.

HIPOGLIKEMIA. Hipoglikemia menimbulkan aktivasi simpatoadrenal yang akan meningkatkan gula darah melalui glikogenolisis dan akan menimbulkan takikardi sebagai tanda penting pada hipoglikemia. β -bloker menghambat glikogenolisis dan menghilangkan takikardi yang menandai hipoglikemia. Akibatnya, pemberian β -bloker dapat memperberat dan memperpanjang periode hipoglikemia akibat insulin atau hipoglikemik oral pada penderita diabetes dan dapat menimbulkan hipoglikemia pada penderita diabetes yang labil, penderita yang dalam periode pemulihan dari anestesi, yang dalam dialisis, dan kadang-kadang sewaktu kegiatan fisik yang lama. Oleh karena glikogenolisis diperantarai adrenoreseptor β_2 maka penggunaan β -bloker yang kardioselektif akan menyebabkan efek hipoglikemia yang lebih ringan dibandingkan β -bloker yang nonselektif. β -bloker ternyata jarang mengganggu pelepasan insulin dari sel β pankreas melalui reseptor β_2 .

EFEK METABOLIK. β -bloker nonselektif tanpa ISA menurunkan kadar kolesterol HDL dan meningkatkan kadar trigliserida dalam serum. β -bloker selektif atau dengan ISA tidak/kecil pengaruhnya terhadap lipid darah.

EFEK SENTRAL. Efek samping β -bloker pada SSP berupa rasa lelah, gangguan tidur (insomnia, mimpi buruk), dan depresi. Mimpi buruk dan insomnia seringkali dapat dihindarkan dengan tidak mem-

berikan obat pada malam hari. Dahulu diperkirakan bahwa efek sentral ini lebih banyak ditimbulkan oleh β -bloker lipofilik yang masuk SSP dengan mudah (misalnya propranolol, metoprolol) dan kurang ditimbulkan oleh β -bloker hidofilik yang sukar masuk SSP (misalnya atenolol, nadolol), tetapi hubungan ini ternyata tidak jelas.

LAIN-LAIN. Beta-bloker dapat menyebabkan gangguan saluran cerna (nausea, muntah, diare atau konstipasi) tetapi jarang. Gangguan fungsi seksual (penurunan libido dan impotensi), alopesia, miopati dan artropati juga dapat terjadi. Reaksi alergi berupa *rash*, demam dan purpura jarang terjadi, tetapi bila terjadi obat harus dihentikan. Diskrasia darah berupa leukopenia, trombositopenia dan agranulositosis telah dilaporkan meskipun sangat jarang.

DOSIS BERLEBIH. Manifestasi keracunan β -bloker bergantung pada sifat-sifat farmakologik β -bloker yang bersangkutan, terutama sifat kardioselektivitas, ISA dan MSAny. Hipotensi, bradikardi, konduksi AV yang memanjang, dan kompleks QRS yang melebar merupakan manifestasi yang sering terjadi. Kejang dan/atau depresi dapat juga terjadi. Hipoglikemia jarang, dan bronkospasme tidak terjadi bila tidak ada penyakit paru. Pengobatan simptomatik dan suportif. Bradikardi diobati mula-mula dengan atropin, tapi pacu jantung seringkali diperlukan. Untuk mengobati hipotensinya mungkin diperlukan isoproterenol atau suatu α -agonis. Glukagon mempunyai efek inotropik dan kronotropik positif yang tidak bergantung pada reseptor β , dan obat ini telah ditunjukkan berguna pada keracunan β -bloker.

INTERAKSI OBAT. Interaksi farmakokinetik. Garam aluminium, kolestiramin, dan kolestipol dapat mengurangi absorpsi β -bloker. Fenitoin, rifampin, fenobarbital, dan merokok menginduksi enzim-enzim biotransformasi di hepar sehingga mempercepat metabolisme β -bloker yang eliminasinya melalui metabolisme hati, misalnya propranolol. Sime-tidin dapat meningkatkan bioavailabilitas β -bloker yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Hidralazin memberikan efek yang sama melalui pengu-rangan aliran darah hepar. Sebaliknya, β -bloker dapat mengganggu klirens lidokain.

Interaksi farmakodinamik. β -bloker dan antagonis kalsium tertentu, misalnya verapamil atau diltiazem, mempunyai efek aditif dalam menghambat konduksi jantung. Efek antihipertensi β -bloker dan obat

antihipertensi lainnya juga aditif. Tetapi, efek antihipertensi β -bloker dapat dikurangi oleh indometasin dan obat-obat antiinflamasi nonsteroid lainnya (lihat Bab 22).

PENGUNAAN KLINIK

ANGINA PEKTORIS. β -bloker bermanfaat untuk penderita angina pectoris untuk meningkatkan ketahanan dalam melakukan kegiatan fisik. Semua obat golongan ini, dengan maupun tanpa MSA, ISA atau kardioselektivitas, efektif untuk angina pectoris ini. Hal ini menunjukkan bahwa manfaatnya berdasarkan efek penghambatan reseptor β_1 di jantung sehingga β -bloker dengan ISA kurang efektif untuk angina stabil yang berat. Uraian yang lebih terinci untuk indikasi ini dapat dilihat pada Bab 23.

ARITMIA. Aktivitas antiaritmik β -bloker berdasarkan penghambatan efek katekolamin pada reseptor β_1 di jantung. β -bloker menghambat percepatan konduksi dan pemendekan periode refrakter nodus AV oleh katekolamin. Efek ini mendasari penggunaan β -bloker pada takiaritmia supraventrikuler untuk memperlambat respons ventrikel dan bahkan untuk menghilangkan aritmia supraventrikuler yang memerlukan *reentry* ke dalam nodus AV. β -bloker juga menghambat percepatan otomatisitas dari sel-sel otomatis. Efek ini berguna untuk mendelesi fokus ektopik pada aritmia ventrikuler.

Sotalol, di samping efeknya sebagai β -bloker, pada dosis yang lebih besar memperpanjang lama potensial aksi sehingga memperpanjang periode refrakter jaringan konduksi jantung maupun otot jantung (ventrikel dan atrium). Karena itu, sotalol digolongkan dalam obat antiaritmia Kelas 3 (menyerupai amiodaron), berbeda dengan β -bloker lainnya yang merupakan obat antiaritmia Kelas 2.

MSA dari β -bloker pada mulanya diperkirakan mendasari efek antiaritmiknya; ternyata MSA ini tidak berguna untuk pengobatan aritmia maupun untuk pengobatan angina dan hipertensi. Hal ini terlihat dari: (1) *d*-propranolol yang mempunyai MSA sama kuat dengan isomer *l*-nya tetapi dengan efek penghambatan reseptor β yang sangat lemah, tidak mempunyai efek antiaritmia, antiangina maupun antihipertensi; (2) kadar plasma propranolol yang efektif sebagai antiaritmia maupun antiangina pada penderita kira-kira 100 kali lebih rendah daripada kadar yang diperlukan untuk menimbulkan MSA pada otot jantung manusia *in vitro*; dan (3) β -bloker yang tidak

mempunyai MSA juga efektif untuk pengobatan aritmia, angina dan hipertensi. Tetapi bila penderita mendapat propranolol dalam dosis sangat tinggi (lebih dari 1 g sehari), yang kadang-kadang diperlukan untuk aritmia yang resisten, mungkin dicapai kadar plasma yang dapat menimbulkan MSA; dalam hal ini MSA mungkin saja ikut berperan dalam menghasilkan efek antiaritmia.

Propranolol tidak boleh diberikan untuk pengobatan darurat aritmia ventrikuler, kecuali bila aritmia ini disebabkan oleh terlalu banyak katekolamin beredar dalam darah, seperti pada feokromositoma atau infus obat adrenergik. Aritmia ventrikel seringkali merupakan komplikasi penyakit jantung yang berat. Pemberian propranolol IV pada penderita demikian mungkin dapat menghilangkan aritmianya, tetapi dengan mengurangi aktivitas simpatis yang diperlukan untuk mempertahankan hidup, dapat timbul kolaps kardiovaskular yang fatal. β -bloker juga berguna untuk pengobatan aritmia pada penderita dengan prolaps katup mitral.

Indikasi dan dosis β -bloker sebagai antiaritmia dapat dilihat pada Bab 21.

HIPERTENSI. β -bloker adalah obat antihipertensi yang efektif. Pemberian secara kronik pada penderita hipertensi menurunkan tekanan darah secara perlahan-lahan. Pada umumnya β -bloker dikombinasi dengan diuretik. β -bloker terutama berguna bila diberikan dalam kombinasi dengan vasodilator karena β -bloker dapat memblokir refleksi takikardi dan peningkatan curah jantung akibat vasodilator.

Ada 2 mekanisme antihipertensi β -bloker yang diterima pada saat ini. Pertama, berdasarkan penurunan curah jantung akibat hambatan reseptor β_1 di jantung. Pemberian β -bloker mula-mula menimbulkan penurunan curah jantung dan refleksi peningkatan resistensi perifer. Lambat laun terjadi vasodilatasi perifer sebagai mekanisme adaptasi pembuluhan darah terhadap penurunan curah jantung yang berlangsung secara kronik.

Mekanisme antihipertensi yang kedua berdasarkan hambatan sekresi renin. Pengelepasan renin dari ginjal distimulasi oleh β_1 -agonis, dan efek ini dihambat oleh β -bloker. β -bloker juga mengurangi sebagian pelepasan renin yang distimulasi oleh depleksi Na^+ . Penderita hipertensi dengan aktivitas renin plasma (*plasma renin activity* = PRA) yang tinggi responsif terhadap β -bloker dosis rendah. Pada penderita demikian, mekanisme antihipertensi β -bloker terutama berdasarkan efek antireninnya. Kebanyakan penderita hipertensi dengan PRA

yang rendah juga responsif terhadap β -bloker tetapi memerlukan dosis β -bloker yang lebih besar. Pada penderita demikian, efek antirenin hanya kecil saja perannya dalam menimbulkan efek antihipertensi β -bloker.

Penggunaan β -bloker sebagai antihipertensi beserta dosisnya dapat dilihat dalam Bab 22.

INFARK MIOKARD. Beberapa β -bloker telah terbukti efektif untuk pencegahan sekunder setelah infark miokard, artinya untuk mengurangi insidens infark ulang dan kematian pada penderita yang selamat dari serangan akut infark miokard. Untuk maksud ini, β -bloker diberikan secara oral setelah fase akut lewat dan keadaan penderita telah stabil (antara 5-28 hari setelah serangan) dan diteruskan selama 1-2 tahun. Hasil gabungan belasan penelitian menunjukkan bahwa pemberian β -bloker jangka lama dapat mengurangi insidens infark ulang dan kematian sekitar 20-30%. β -bloker yang telah terbukti bermanfaat adalah timolol (10 mg, 2 x sehari), propranolol (60-80 mg, 3 x sehari) dan metoprolol (100 mg, 2 x sehari). Alprenolol menunjukkan kecenderungan yang sama, sedangkan oksprenolol tampaknya kurang bermanfaat. Manfaat ini terutama dialami oleh penderita dengan risiko tinggi, yakni penderita yang bukan baru sekali ini kena serangan infark dan penderita dengan komplikasi (gangguan fungsi jantung, aritmia, angina, hipertensi, kadar SGOT 4 x normal atau lebih). Sedangkan untuk penderita dengan risiko rendah, yakni penderita muda tanpa komplikasi, manfaat pemberian β -bloker kecil sekali.

β -bloker juga diberikan dalam fase akut infark miokard dengan maksud untuk mengurangi kematian dini dan mengurangi luas infark. Untuk maksud ini, β -bloker diberikan secepatnya setelah terjadi serangan infark (dalam waktu beberapa jam), mula-mula IV kemudian disambung oral. Hasilnya, pemberian atenolol selama 7 hari (mula-mula 5-10 mg IV, lalu 100 mg sehari oral) mengurangi kematian dini dengan 14%. Pemberian metoprolol selama 15 hari (mula-mula 15 mg IV lalu 100 mg 2 x sehari oral) mengurangi kematian dengan 13%; pada kelompok risiko tinggi, metoprolol menguranginya dengan 30%. Luas infark yang diukur secara tidak langsung berdasarkan kadar enzim-enzim jantung tampaknya diperkecil oleh metoprolol.

Mekanisme β -bloker untuk indikasi ini diduga berdasarkan kerjanya menghambat reseptor β_1 di jantung sehingga melindungi jantung terhadap pe rangsangan simpatis yang meningkat secara ber-

lebih pada saat infark miokard baru terjadi maupun akan terjadi. Dengan demikian β -bloker mengurangi kerja jantung sehingga mengurangi kebutuhan O_2 miokard dan mencegah terjadinya iskemia miokard, serta mencegah terjadinya aritmia.

Berdasarkan hasil berbagai penelitian tersebut di atas, β -bloker yang telah terbukti efektif diberikan pada semua kasus pasca infark kecuali pada penderita dengan risiko rendah atau bila β -bloker merupakan kontraindikasi. β -bloker diberikan selama 1-2 tahun bila dapat ditoleransi oleh penderita, kemudian dilakukan revaluasi. Terapi diteruskan pada penderita dengan angina, hipertensi atau risiko tinggi. Terapi ini harus disertai dengan berhenti merokok. Bila terapi ini hendak dihentikan, harus secara bertahap.

KARDIOMIOPATI OBSTRUKTIF HIPERTROFIK. Pada kelainan jantung ini, peningkatan kontraksi miokard meningkatkan obstruksi aliran darah keluar dari ventrikel kiri, sehingga dapat menimbulkan serangan angina. Hal ini terutama terjadi pada waktu melakukan kegiatan fisik, yakni pada waktu kontraksi jantung meningkat akibat peningkatan aktivitas simpatis. β -bloker tidak banyak pengaruhnya pada waktu istirahat, tetapi dapat memperbaiki aliran darah pada waktu melakukan kegiatan fisik, dengan mencegah peningkatan kontraktilitas jantung. Pengobatan jangka panjang dilaporkan bermanfaat.

β -bloker sering digunakan pada aneurisma aortik disekting akut berdasarkan efeknya mengurangi kekuatan kontraksi miokard dan kecepatan kontraksi tersebut.

FEOKROMOSITOMA. β -bloker kadang-kadang berguna untuk mengatasi takikardi dan aritmia pada penderita tumor ini, tetapi obat ini hanya boleh diberikan bersama α -bloker, yakni obat yang lebih penting untuk penyakit ini. Bila diberikan sendiri, β -bloker dapat menimbulkan peningkatan tekanan darah yang sangat tinggi akibat hambatan vasodilatasi di otot rangka. β -bloker juga mengurangi kardiomiopati akibat katekolamin pada penyakit ini.

TIROTOKSIKOSIS. β -bloker yang nonselektif digunakan untuk mengurangi tanda dan gejala peningkatan aktivitas simpatis berupa takikardi, palpitasi dan tremor pada hipertiroidisme selama belum mendapat pengobatan yang lebih spesifik, atau sebelum dilakukan tiroidektomi. Obat ini memberikan perbaikan yang cepat dan nyata pada krisis tiroid. Hipertiroidisme mempercepat metabolisme obat,

maka untuk obat-obat yang eliminasinya terutama melalui metabolisme seperti propranolol, diperlukan interval dosis yang lebih pendek. Oleh karena itu, penggunaan sotalol atau nadolol akan lebih praktis karena metabolismenya minimal dan waktu paruhnya lebih panjang. Tetapi propranolol mempunyai efek tambahan yang menguntungkan, yakni menghambat konversi tiroksin menjadi triiodotironin yang lebih aktif di perifer, dan efek ini tidak melalui reseptor β . Penggunaan β -bloker pada penderita dengan pembesaran jantung harus hati-hati karena dapat menyebabkan gagal jantung kongestif.

MIGREN. Propranolol dan β -bloker tanpa ISA lainnya (timolol, metoprolol, atenolol, nadolol) bermanfaat untuk mencegah serangan migren, tetapi tidak bermanfaat untuk mengatasi serangan. Mekanisme kerjanya tidak diketahui. β -bloker dengan ISA kurang atau tidak efektif untuk profilaksis migren, mungkin karena obat-obat ini mendilatasi pembuluh darah serebral. Dosis β -bloker untuk profilaksis migren sama dengan dosisnya untuk hipertensi (lihat Bab 22). Bila tidak ada manfaat dalam 4-6 minggu, terapi dengan β -bloker ini harus dihentikan secara bertahap.

GLAUKOMA. Timolol topikal efektif untuk pengobatan glaukoma sudut terbuka. β -bloker mengurangi tekanan intraokuler, mungkin dengan mengurangi produksi cairan bola mata (*aqueous humor*) oleh badan siliaris. Timolol tersedia sebagai obat tetes mata dengan kadar 0,25% dan 0,5%. Dosis awal 1 tetes larutan 0,25% 2 x sehari. Lamanya efek lebih dari 7 jam. Absorpsi sistemik dapat terjadi dan menimbulkan perlambatan denyut jantung. Oleh karena itu sediaan ini harus digunakan dengan hati-hati pada penderita asma, blok jantung atau gagal jantung.

Timolol sebanding dengan pilokarpin dalam mengurangi tekanan intraokular, tetapi timolol lebih disukai penderita karena tidak menimbulkan miosis maupun spasme akomodasi sehingga tidak mengganggu penglihatan.

ANSIETAS. β -bloker nonselektif sama efektifnya dengan benzodiazepin untuk ansietas dengan gejala-gejala somatik yang jelas. Efek ansiolitik β -bloker ini berdasarkan kerjanya di perifer mengurangi gejala-gejala seperti takikardi, palpitasi dan tremor sewaktu menghadapi situasi yang menimbulkan stres, misalnya bicara di depan umum. Efek perifer ini terlihat dari kenyataan bahwa β -bloker hidrofilik yang sukar masuk otak juga efektif. Oleh

karena itu, β -bloker tidak bermanfaat untuk ansietas kronik maupun ansietas yang gejala-gejala somatiknya tidak jelas; untuk jenis-jenis ansietas ini yang gejala-gejala psikisnya lebih dominan, benzodiazepin lebih efektif. Untuk indikasi ini, β -bloker harus diberikan dalam dosis efektif yang sekecil mungkin.

Propranolol juga berguna untuk pengobatan tremor esensial (melalui reseptor β_2).

3. PENGHAMBAT SARAF ADRENERGIK

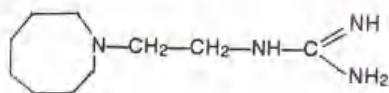
Penghambat saraf adrenergik menghambat aktivitas saraf adrenergik berdasarkan gangguan sintesis, atau penyimpanan dan pelepasan neurotransmiter di ujung saraf adrenergik.

Dalam kelompok ini termasuk guanetidin, guanadrel, reserpin, dan metirosin.

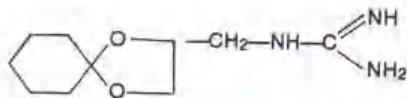
3.1. GUANETIDIN DAN GUANADREL

GUANETIDIN

Guanetidin adalah prototipe penghambat saraf adrenergik. Guanetidin dan guanadrel memiliki gugus guanidin yang bersifat basa relatif kuat. Struktur kimia guanetidin dan guanadrel dapat dilihat pada Gambar 6-2.



GUANETIDIN



GUANADREL

Gambar 6-2. Struktur kimia guanetidin dan guanadrel

TEMPAT DAN CARA KERJA. Efek utama guanetidin adalah penghambatan respons terhadap stimulasi saraf adrenergik dan obat adrenergik yang bekerja tidak langsung. Tempat hambatan ini adalah prasinaps. Mula-mula guanetidin, yang mempunyai aktivitas anestetik lokal, pada dosis terapi akan menstabilkan membran ujung saraf adrenergik (tanpa mengganggu konduksi akson) sehingga ujung saraf ini tidak responsif terhadap stimulasi saraf adrenergik. Hambatan ini dapat total dan terjadi dengan cepat. Kemudian, pada pemberian kronik, guanetidin akan menyebabkan deplesi NE dari ujung saraf adrenergik, yang terjadi dengan lambat dan bertahan sehari-hari setelah obat dihentikan. Deplesi NE ini menyebabkan ujung saraf adrenergik tidak responsif terhadap stimulasi saraf adrenergik maupun terhadap obat adrenergik yang kerjanya melalui pelepasan NE endogen.

Kerja guanetidin berhubungan dengan ambilan guanetidin oleh dan akumulasinya dalam ujung saraf adrenergik. Guanetidin diambil ke dalam ujung saraf adrenergik dengan mekanisme ambilan-1 untuk NE. Karena itu, ambilan guanetidin ke dalam saraf, dan dengan demikian efek guanetidin, dapat dihambat oleh amin simpatomimetik (misalnya efedrin, fenilpropanolamin, amfetamin), kokain, klorpromazin, dan antidepresi trisiklik. Di dalam ujung saraf adrenergik, guanetidin ditransport aktif ke dalam vesikel dan menggeser keluar NE dari vesikel tersebut. Stimulasi saraf menyebabkan pelepasan guanetidin dari ujung saraf sebagai transmisor palsu. Karena itu guanetidin dalam saraf juga dapat dilepaskan oleh reserpin, amfetamin dan tiramin.

NE yang digeser keluar dari vesikel akan dilepaskan dari ujung saraf adrenergik, tetapi sebagian telah terlebih dulu dirusak oleh MAO intraneural. Pada pemberian IV, NE utuh yang dilepaskan pada permulaan cukup banyak sehingga menimbulkan efek simpatomimetik, termasuk hipertensi, stimulasi jantung dan lain-lain. Hal ini tidak terjadi pada pemberian oral, karena dalam keadaan ini NE dilepas perlahan-lahan dari vesikel sehingga keburu dirusak di dalam ujung saraf oleh MAO.

Pengosongan NE dari ujung saraf adrenergik akibat pemberian kronik guanetidin menimbulkan supersensitivitas sel efektor yang mencapai maksimal dalam 10-14 hari dan yang lebih besar terhadap NE daripada terhadap epinefrin. Guanetidin juga dapat menimbulkan peningkatan akut sensitivitas sel efektor terhadap katekolamin akibat kompetisi antara guanetidin dengan katekolamin untuk mekanisme ambilan-1 pada ujung saraf adrenergik.

FARMAKODINAMIK. Oleh karena guanetidin menyebabkan pengosongan NE, maka obat ini menyebabkan hambatan reseptor α maupun β . Guanetidin tidak mempengaruhi kadar katekolamin dalam medula adrenal maupun pelepasannya. Kadar katekolamin dalam SSP juga tidak dipengaruhi karena penetrasi obat polar ini ke dalam SSP buruk.

Pemberian IV yang cepat menyebabkan respons trifasik terhadap tekanan darah. Tekanan darah yang turun dengan cepat pada permulaan disebabkan oleh penurunan resistensi perifer akibat hambatan awal terhadap stimulasi simpatis. Pada fase kedua terjadi kenaikan tekanan darah selama beberapa jam, akibat pelepasan NE endogen. Dengan dosis yang biasa digunakan pada manusia, fase kedua ini berlangsung singkat dan relatif tidak berarti. Pada fase ketiga terjadi penurunan progresif tekanan darah sistemik maupun pulmonal yang berlangsung selama beberapa hari, akibat hambatan simpatis terhadap sistem kardiovaskuler, yang menyebabkan vasodilatasi, venodilatasi, dan penurunan curah jantung. Tekanan darah berbaring hanya sedikit berkurang, tetapi tekanan darah berdiri dan sewaktu *exercise* banyak berkurang, sesuai dengan aktivitas simpatisnya (semakin tinggi aktivitas simpatis, semakin besar hambatannya).

Pada pengobatan kronik, curah jantung kembali kearah atau ke normal, akibat terjadinya retensi air dan garam. Denyut jantung berkurang selama pengobatan. Refleks kardiovaskular terganggu, sehingga sering dijumpai hipotensi ortostatik maupun hipotensi sewaktu melakukan kegiatan fisik.

Guanetidin meningkatkan motilitas saluran cerna dan dapat menyebabkan diare yang cukup berat. Hal ini dihubungkan dengan dominasi sistem parasimpatis akibat hambatan sistem simpatis. Tetapi hal ini tidak dapat menjelaskan mengapa obat penghambat simpatis lainnya lebih jarang menyebabkan diare dibandingkan dengan guanetidin.

FARMAKOKINETIK. Bioavailabilitas oral guanetidin rendah dan bervariasi, antara 3-50%. Obat ini dengan cepat diangkut ke tempat kerjanya dalam saraf, dari sini dieliminasi dengan waktu paruh 5 hari. Sekitar 50% mengalami metabolisme, dan sisanya diekskresi utuh dalam urin. Karena waktu paruhnya yang panjang, guanetidin dapat diberikan sekali sehari, dan keadaan *steady state* dicapai dalam waktu minimal 2 minggu.

Guanetidin tersedia dalam bentuk tablet 10 mg dan 25 mg.

EFEK SAMPING. Efek samping guanetidin bersifat kumulatif dan masih bertahan sehari-hari setelah pengobatan dihentikan. Yang paling penting adalah hipotensi ortostatik, yang paling menonjol pada waktu penderita baru bangun tidur, dan dapat diperberat oleh alkohol, hawa panas atau latihan fisik. Hipotensi dapat disertai gejala-gejala iskemia serebral dan iskemia miokard. Tekanan darah waktu berdiri dan berbaring perlu dipertimbangkan dalam menyesuaikan dosis guanetidin. Perasaan lemah yang terjadi hanya sebagian disebabkan oleh hipotensi postural.

Retensi air dan garam dapat menyebabkan udem dan kegagalan terapi bila diuretik tidak diberikan bersama. Gagal jantung dapat terjadi pada penderita dengan cadangan atau kapasitas jantung yang terbatas, akibat berkurangnya aktivitas simpatis pada jantung serta adanya akumulasi cairan.

Krisis hipertensi dapat terjadi akibat sensitisasi oleh guanetidin terhadap simpatomimetik ber-efek langsung yang terdapat dalam obat pilek.

Diare yang terjadi dapat diatasi dengan antiko-linergik, tinglura opii atau preparat kaolin-pektin. Guanetidin tidak menyebabkan impotensi tetapi hambatan ejakulasi sering terjadi.

INDIKASI. Penggunaan utama satu-satunya adalah sebagai antihipertensi (lihat uraian pada Bab 22).

GUANADREL

Guanadrel dan guanetidin bekerja dengan cara yang sama. Perbedaan utama antara keduanya adalah dalam sifat-sifat farmakokinetiknya. Bioavailabilitas oral guanadrel tinggi (85%), dan waktu paruh eliminasinya hanya 10 jam. Karena itu, obat ini harus diberikan dua kali sehari, dan mencapai *steady state* dengan cepat. Guanadrel tersedia dalam bentuk tablet 10 mg dan 25 mg.

Efektivitas dan efek samping guanadrel mirip dengan guanetidin, kecuali insidens diare lebih rendah dengan guanadrel. Interaksi obat pada pemberian guanadrel juga sama dengan guanetidin.

3.2. RESERPIN

Reserpin adalah alkaloid terpenting dari *Rauwolfia serpentina*.

MEKANISME KERJA. Reserpin mengosongkan katekolamin dan 5-HT di berbagai organ termasuk medula adrenal dan otak. Depleksi di medula adrenal

lebih lambat dan kurang lengkap dibandingkan dengan di jaringan lain.

Reserpin terikat dengan kuat pada membran vesikel dalam ujung saraf adrenergik perifer maupun sentral. Ikatan ini menyebabkan hambatan mekanisme transport aktif NE dan amin lain dari sitoplasma ke dalam vesikel adrenergik. Hambatan ini tidak berdasarkan kompetisi pada sistem transport maupun pergeseran dalam vesikel karena jumlah molekul reserpin terlalu kecil untuk itu. Selain itu, hambatan ini bersifat irreversibel sehingga kembalinya kadar NE di ujung saraf tergantung dari sintesis dan transport vesikel baru dari badan saraf, dan ini memerlukan waktu sehari-hari sampai berminggu-minggu setelah obat dihentikan.

Hambatan ambilan NE dari sitoplasma menyebabkan NE yang diambil kembali dari celah sinaps terpapar pada dan dirusak oleh MAO yang terdapat dalam sitoplasma. Demikian juga dengan NE yang mengalami difusi pasif keluar dari vesikel ke sitoplasma akan dirusak oleh MAO intraneural. Selain meningkatkan pengrusakan NE, reserpin juga menghambat sintesis NE melalui penghambatan ambilan dopamin oleh vesikel, yang juga menyebabkan dopamin ini dirusak oleh MAO. Depleksi katekolamin menyebabkan gangguan fungsi adrenergik (gangguan berat mulai terjadi pada kadar di bawah 30% dari kadar normal), dan ini menyebabkan peningkatan refleks simpatis. Peningkatan aktivitas simpatis meningkatkan pelepasan NE dan epinefrin. Hal ini, disertai dengan hambatan dalam penyimpanan kembali katekolamin tersebut ke dalam vesikel, mempercepat depleksi katekolamin.

Karena kerja reserpin irreversibel, maka kembalinya kadar katekolamin jaringan berlangsung lambat. Akibatnya, dosis berulang menimbulkan efek kumulatif meskipun diberikan dengan interval 1 minggu atau lebih.

Berbeda dengan guanetidin, reserpin dosis biasa tidak menimbulkan efek simpatomimetik sebelum terjadi hambatan karena sebagian besar katekolamin yang dilepaskan telah dirusak oleh MAO intraneural.

Pemberian kronik reserpin menimbulkan supersensitivitas terhadap katekolamin akibat pengosongan kronik katekolamin di berbagai jaringan.

FARMAKODINAMIK. Curah jantung dan resistensi perifer berkurang pada terapi jangka panjang dengan reserpin. Penurunan tekanan darah berlangsung dengan lambat. Karena reserpin mengosongkan berbagai amin dalam otak maupun dalam saraf

adrenergik perifer, mungkin efek antihipertensinya merupakan hasil kerja sentral maupun perifernya. Hipotensi postural dapat terjadi tetapi biasanya tidak menimbulkan gejala. Frekuensi jantung dan sekresi renin berkurang. Terjadi retensi garam dan air, yang sering menimbulkan *pseudotolerance*.

FARMAKOKINETIK. Reserpin dimetabolisme seluruhnya, tidak ada bentuk utuh yang diekskresi dalam urin. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet 0,1 mg dan 0,25 mg.

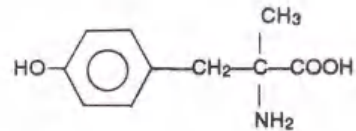
TOKSISITAS DAN EFEK SAMPING. Kebanyakan efek samping reserpin akibat efeknya pada SSP. Yang paling sering adalah sedasi dan tidak mampu berkonsentrasi atau melakukan tugas yang kompleks. Kadang-kadang terjadi depresi psikotik sampai akhirnya bunuh diri. Depresi biasanya muncul dengan sangat perlahan dalam waktu berminggu-minggu sampai berbulan-bulan sehingga mungkin tidak dihubungkan dengan pemberian reserpin. Reserpin harus dihentikan begitu muncul gejala depresi, dan obat ini tidak boleh diberikan pada penderita dengan riwayat depresi. Depresi jarang sekali terjadi pada dosis 0,25 mg sehari atau kurang.

Efek samping lain adalah hidung tersumbat dan eksaserbasi ulkus peptikum, yang terakhir ini jarang terjadi pada dosis rendah.

PENGUNAAN TERAPI. Satu-satunya penggunaan terapi reserpin adalah untuk pengobatan hipertensi. Reserpin dosis rendah dalam kombinasi dengan diuretik merupakan antihipertensi yang efektif, ditoleransi dengan baik, dengan harga yang sangat murah. Uraian lebih lanjut dapat dilihat dalam Bab 22.

3.3. METIROSIN

Metirosin adalah l- α -metiltirosin; struktur kimianya sebagai berikut :



Metirosin merupakan penghambat enzim tirosin hidroksilase yang mengkatalisis konversi tirosin menjadi DOPA, dan yang merupakan enzim penentu dalam biosintesis NE dan Epi. Pada dosis 1 - 4 g sehari, obat ini mengurangi biosintesis NE dan Epi sebanyak 35- 80% pada penderita feokromositoma. Efek maksimal terjadi setelah sehari-hari; efek ini dapat dilihat dengan mengukur kadar katekolamin dan metabolitnya dalam urin.

Penggunaan terapinya sangat terbatas, yakni sebagai adjuvan dari fenoksibenzamin atau α -bloker lainnya pada pengobatan feokromositoma maligna. Metirosin dapat menimbulkan kristaluri, yang dapat dicegah dengan banyak minum (volume urin harus lebih dari 2 liter sehari). Efek samping lain berupa sedasi, gejala ekstrapiramidal, diare, ansietas, dan gangguan psikis. Karena itu dosis harus dititrasi untuk mendapatkan efek terapi yang optimal dengan efek samping yang minimal.

7. PELUMPUH OTOT

I. Darmansjah dan A. Setiawati

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Penghambat transmisi neuromuskuler <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Sejarah dan kimia 1.2. Farmakodinamik 1.3. Farmakokinetik 1.4. Interaksi dengan obat lain | <ol style="list-style-type: none"> 1.5. Intoksikasi 1.6. Sediaan dan posologi 1.7. Indikasi <ol style="list-style-type: none"> 2. Penghambat <i>excitation-contraction coupling</i> <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Dantrolen |
|--|---|

Berdasarkan tempat hambatannya, pelumpuh otot dibagi atas 2 golongan besar, yakni :

- (1) Penghambat transmisi neuromuskuler, dan
- (2) Penghambat *excitation-contraction coupling*

1. PENGHAMBAT TRANSMISI NEUROMUSKULER

Obat dalam golongan ini menghambat transmisi neuromuskuler sehingga menimbulkan kelumpuhan pada otot rangka. Menurut mekanisme kerjanya, obat ini dapat dibagi dalam dua golongan, yaitu: (1) obat penghambat **kompetitif** yang menstabilkan membran, misalnya d-tubokurarin; dan (2) obat penghambat secara **depolarisasi persisten** misalnya suksinilkolin. Kedua golongan ini akan dibahas bersama.

1.1. SEJARAH DAN KIMIA

Kurare ialah nama generik dari bermacam-macam racun panah yang digunakan oleh orang Indian di Amerika Selatan untuk berburu. Racun panah ini telah dibawa ke benua Eropa dan di sana diselidiki kimianya, asalnya dan tempat kerjanya. Kurare berasal dari beberapa tumbuhan, yaitu *Strychnos* dan *Chondrodendron*, terutama *C. tomentosum*. Ternyata bahan aktifnya terdiri dari beberapa alkaloid, diantaranya d-tubokurarin (d-Tc).

Pada tahun 1857 Claude Bernard mengadakan percobaan-percobaan untuk mengetahui tempat kerja kurare. Dari eksperimen klasik pada kodok yang sampai sekarang masih dilakukan oleh maha-

siswa di berbagai laboratorium Fisiologi dan Farmakologi, dapat disimpulkan bahwa tempat kerja kurare ialah pada **sambungan saraf-otot**, bukan di sentral, bukan pada serabut saraf, dan bukan pula pada otot rangka sendiri.

d-Tubokurarin adalah zat aktif yang diisolasi dari kurare. Sedangkan dimetil-d-tubokurarin atau lebih dikenal sebagai **metokurin** disintesis kemudian; aktivitasnya 2-3 kali d-tubokurarin. Alkaloid kurare yang paling poten didapat dari *Strychnos toxifera* disebut **toksiferin**. Dari zat tersebut dikembangkan **alkuronium** yang saat ini digunakan dalam klinik. Dari biji tanaman genus *Erythrina* didapat **eritroidin** yang dikembangkan menjadi **dihidro- β -eritroidin**.

Galamin adalah zat sintetik. Eksplorasi hubungan struktur-aktivitas menghasilkan senyawa metonium yaitu seri polimetilen bis-trimetil amonium. Senyawa yang paling poten sebagai pelumpuh otot dari seri ini adalah **dekametonium (C10)** sedangkan heksametonium (C6) ternyata sangat efektif sebagai penghambat ganglion.

Suksinilkolin baru diketahui memperlihatkan efek pelumpuh otot 40 tahun setelah diselidiki pertama kali. Hal itu terjadi karena penelitian awal menggunakan hewan yang dilumpuhkan dengan kurare.

Pankuronium 5 kali lebih kuat daripada d-tubokurarin, dengan efek kardiovaskuler dan penguatan histamin yang lebih rendah. **Vekuronium** sama atau sedikit lebih kuat dari pankuronium, dengan efek kardiovaskuler yang lebih rendah lagi. **Atrakurium** merupakan pelumpuh otot sintetik dengan masa kerja sedang. Potensinya 3-4 kali lebih rendah daripada pankuronium. **Fazadi-**

nium berbeda dengan pelumpuh otot lainnya karena dimetabolisme secara ekstensif dalam hati.

Pelumpuh otot **golongan 1** ialah senyawa-senyawa dengan molekul besar yaitu d-tubokurarin, metokurin, toksiferin, β -eritroidin, galamin, alkuronium, pankuronium, vekuronium, atrakurium dan fazadinium. Sedangkan **golongan 2** adalah suksinilkolin dan dekametonium yang bentuk molekulnya ramping.

1.2. FARMAKODINAMIK

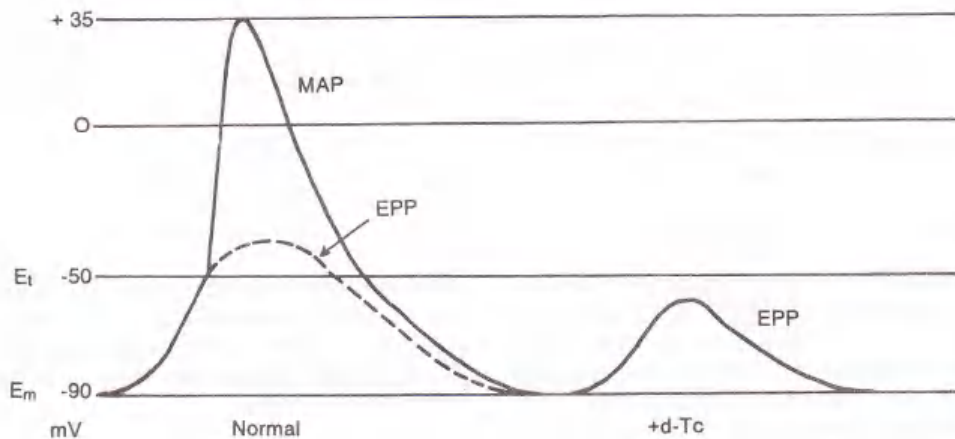
OTOT RANGKA

ACh yang dilepaskan dari ujung saraf motorik akan berinteraksi dengan **reseptor nikotinik otot (N_M)** di **lempeng akhir saraf (endplate)** pada membran sel otot rangka dan menyebabkan depolarisasi lokal (**endplate potensial, EPP**) yang bila melewati ambang rangsang (E_t) akan menghasilkan potensial aksi otot (**muscle action potential, MAP**). Selanjutnya, MAP akan menimbulkan kontraksi otot.

d-Tubokurarin dan **penghambat kompetitif** lainnya mempunyai cara kerja yang sama, yaitu

menduduki reseptor nikotinik otot (N_M) sehingga menghalangi interaksinya dengan ACh. Akibatnya EPP menurun, dan EPP yang menurun sampai kurang dari 70% tidak mencapai E_t sehingga tidak menghasilkan MAP dan kontraksi otot tidak terjadi. Tetapi stimulasi listrik langsung pada ototnya dapat menimbulkan kontraksi. Impuls dalam akson tidak terganggu (Gambar 7-1).

Berbeda dengan penghambat kompetitif, C10 dan suksinilkolin menghambat dengan cara menimbulkan **depolarisasi persisten** pada lempeng akhir saraf (EPP persisten di atas E_t) karena obat-obat ini bekerja sebagai agonis ACh tetapi tidak segera dipecah seperti halnya dengan ACh. Jadi, hambatan ini menyerupai efek ACh dalam dosis besar sekali atau seperti pemberian antikolinesterase. Pada mulanya EPP menghasilkan beberapa MAP yang menyebabkan terjadinya fasikulasi otot selintas. Kemudian membran otot mengalami **akomodasi** terhadap rangsangan yang persisten dari EPP sehingga tidak lagi membentuk MAP, keadaan ini disebut **blok fase I**. Kejadian ini disusul dengan repolarisasi EPP walaupun obat masih terikat pada reseptor N_M . Keadaan **desensitisasi reseptor** terhadap obat ini disebut **blok fase II** (Gambar 7-2).

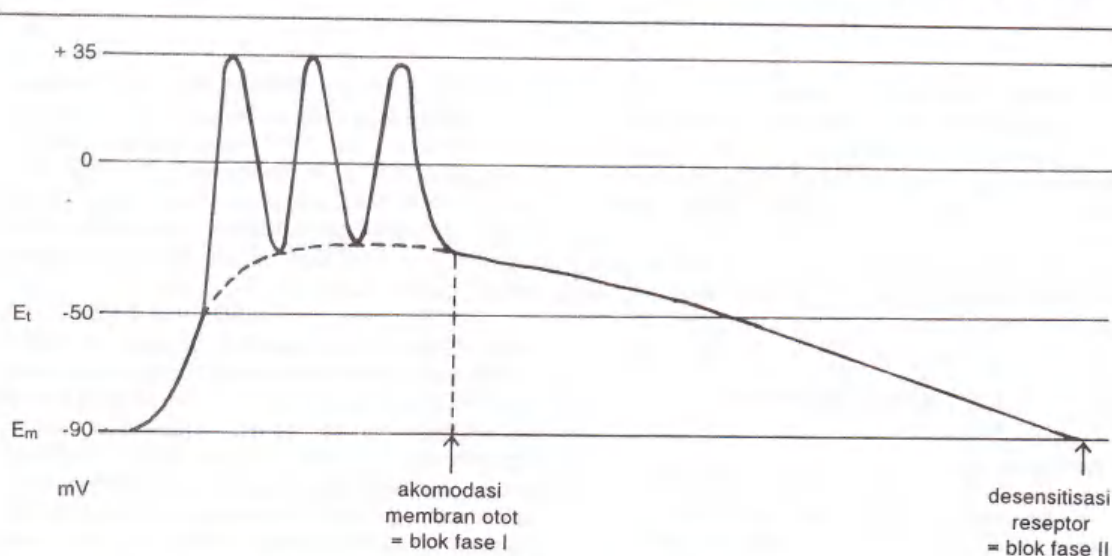


Gambar 7-1. EPP dalam keadaan normal dan setelah pemberian d-Tc

E_t = ambang rangsang MAP

E_m = potensial istirahat

Dalam keadaan normal, EPP mencapai E_t dan menimbulkan MAP yang menutup EPP itu sendiri. Setelah pemberian d-Tc, EPP tidak mencapai E_t sehingga dapat dilihat dalam rekaman.



Gambar 7-2. EPP setelah pemberian suksinilkolin

Tabel 7-1. BEBERAPA PERBEDAAN ANTARA PENGHAMBAT KOMPETITIF DAN PENGHAMBAT SECARA DEPOLARISASI PERSISTEN

	Obat gol. 1 (penghambat kompetitif)	Obat gol. 2 (penghambat secara depolarisasi persisten)
1. EPP	Tidak mencapai ambang rangsang	Persisten di atas ambang rangsang
2. Efek mula-mula terhadap otot	Tidak ada	Kontraksi (fasikulasi) selintas
3. + antikolinesterase	Antagonisme	Tidak ada antagonisme, dapat ↑ blok
4. Stimulasi listrik pada lempeng akhir saraf	Antagonisme	↑ blok

Sifat relaksasi otot rangka. Kurare menyebabkan kelumpuhan dengan urutan tertentu. Pertama ialah otot rangka yang kecil dan bergerak cepat seperti otot ekstrinsik mata, jari kaki dan tangan. Kemudian disusul oleh otot yang lebih besar seperti otot-otot tangan, tungkai, leher dan badan. Selanjutnya otot interkostal dan yang terakhir lumpuh adalah diafragma. Kematian dapat dihindarkan dengan memberikan napas buatan sampai otot-otot pernapasan berfungsi kembali (masa kerja d-Tc kira-kira 1/2 jam). Penyembuhan terjadi dengan urutan terbalik, dengan demikian diafragma yang pertama sekali sembuh dan otot-otot kecil yang paling akhir.

Suksinilkolin mempunyai perbedaan penting dengan obat pelumpuh otot yang lain dalam kece-

patan dan lama kerjanya (Tabel 7-2). Dengan sifatnya ini, derajat relaksasi otot rangka dapat diubah dalam 1/2 - 1 menit setelah pengubahan kecepatan infus. Setelah penghentian infus, efek relaksasi hilang dalam 5 menit.

Tabel 7-2. MULA KERJA DAN MASA KERJA SUKSI-NILKOLIN DAN OBAT PELUMPUH OTOT LAIN

Obat	Mula kerja	Masa kerja
Suksinilkolin IV	1 menit	4 menit
Pelumpuh otot lain IV	3 menit	20-40 menit

SUSUNAN SARAF PUSAT. Semua pelumpuh otot, kecuali β -eritroidin, adalah senyawa amonium kuaterner maka tidak menimbulkan efek sentral karena tidak dapat menembus sawar darah-otak. β -eritroidin yang merupakan amin tersier adalah satu-satunya pelumpuh otot yang dapat menyebabkan depresi SSP.

Smith, seorang ahli anestesia melakukan percobaan yang mengesankan: menyuntik dirinya dengan d-tubokurarin sebanyak 2 1/2 kali dosis yang diperlukan untuk menghambat otot-otot respirasi. Pemapasan buatan telah dipersiapkan dengan sempurna. Pada eksperimen ini, Smith mencatat semua yang dialaminya, yaitu bahwa kesadaran, ingatan, sensorium, rasa sakit dan EEG tidak terganggu.

GANGLION OTONOM. Seperti nikotin, suksinilkolin atau C10 mempunyai efek bifasik terhadap ganglion otonom: perangsangan diikuti dengan penghambatan. Perangsangan ganglion parasimpatis (menimbulkan bradikardi) dan ganglion simpatis (menimbulkan peningkatan tekanan darah) lebih sering terjadi pada pemberian suksinilkolin. Pada dosis yang tinggi sekali, dapat terjadi penghambatan ganglion.

Hanya d-Tc yang memperlihatkan efek penghambatan ganglion (takikardi dan penurunan tekanan darah) yang cukup besar. Tetapi dosis d-Tc yang diperlukan untuk menghambat ganglion, termasuk medula adrenal, jauh lebih besar daripada untuk menghambat hubungan saraf-otot, sehingga dalam pemakaian terapi, penghambatan ganglion tidak merupakan masalah. Galamin pada dosis terapi memblok N. vagus di jantung pada reseptor muskarinik (menimbulkan takikardi). Pankuronium, alkuronium dan metokurin kurang memperlihatkan penghambatan ganglion pada dosis klinis yang lazim. Atrakurium dan vekuronium lebih selektif lagi.

PENGLEPASAN HISTAMIN. d-Tubokurarin dapat menimbulkan *histamine wheal* pada penyuntikan intradermal; selain itu ditemukan juga efek histamin lain seperti spasme bronkus, hipotensi serta hipersekresi bronkus dan kelenjar ludah. Gejala-gejala ini dapat dicegah dengan pemberian antihistamin, sedangkan atropin tidak dapat mencegahnya.

Suksinilkolin, metokurin, dan atrakurium juga mempunyai potensi untuk melepaskan histamin, tetapi lebih kecil dibanding d-Tc. Dekametoniun, galamin, pankuronium, alkuronium dan vekuronium kurang melepaskan histamin, baik pada penyuntikan intradermal maupun injeksi sistemik.

KARDIOVASKULER. d-Tubokurarin tidak menimbulkan efek langsung terhadap jantung maupun pembuluh darah. Hipotensi timbul karena vasodilatasi perifer akibat penglepasan histamin dan penghambatan ganglion, dan ini terjadi pada pemberian IV yang cepat dengan dosis besar. Kehilangan tonus otot rangka mempengaruhi alir balik vena, dan ini dapat memperburuk kolaps kardiovaskuler. Sebaliknya pankuronium bila disuntikkan dengan cepat dapat menaikkan tekanan darah, mungkin akibat stimulasi ganglia. Atrakurium dan vekuronium hanya sedikit mempengaruhi tekanan darah dan denyut jantung.

LAIN-LAIN. Berkurangnya tonus dan motilitas gastrointestinal terutama akibat penghambatan ganglion. Obat penghambat secara depolarisasi persisten dapat melepaskan K^+ dengan cepat dari dalam sel. Hal ini dapat menyebabkan memanjangnya apnea pada penderita dengan gangguan elektrolit. Obat-obat ini juga harus dihindarkan pada penderita dengan luka bakar atau trauma jaringan lunak yang luas; mereka ini seringkali membutuhkan dosis obat penghambat kompetitif yang lebih tinggi. Sebaliknya, neonatus mungkin lebih sensitif terhadap penghambat kompetitif dan lebih resisten terhadap penghambat depolarisasi persisten.

1.3. FARMAKOKINETIK

Semua pelumpuh otot tidak diserap dengan baik melalui usus kecuali β -eritroidin, yang merupakan amin tersier. d-Tubokurarin yang merupakan bahan aktif dalam racun panah tidak menyebabkan keracunan jika daging hewan yang mati terpanah itu dimakan oleh orang Indian. Namun tubokurarin diserap dengan baik melalui penyuntikan IM.

Pada manusia, 2/3 dari dosis d-tubokurarin diekskresi utuh dalam urin. Walaupun efek paralisis mulai menghilang dalam waktu 20 menit setelah suntikan IV, beberapa gejala masih terlihat sampai 2-4 jam atau lebih. Distribusi, eliminasi dan masa kerja metokurin sama dengan tubokurarin. Pankuronium sebagian mengalami hidrolisis di hati, tetapi juga mempunyai masa kerja yang sama. Atrakurium dikonversi oleh esterase plasma dan secara spontan menjadi metabolit yang kurang aktif; hal ini menyebabkan masa kerjanya setengah dari masa kerja pankuronium (sekitar 30 menit). Vekuronium sebagian mengalami metabolisme, masa kerjanya juga setengah masa kerja pankuronium, dan tidak

memperlihatkan kumulasi pada pemberian berulang. Galamin dan C10 hampir seluruhnya diekskresi utuh melalui ginjal.

Suksinilkolin dengan cepat dihidrolisis oleh pseudokolinesterase yang banyak terdapat dalam hepar dan plasma, sehingga masa kerjanya sangat pendek. Di antara penderita dengan apne yang berkeparijangan setelah pemberian suksinilkolin, sebagian mempunyai kolinesterase plasma yang atipik atau defisiensi enzim tersebut akibat kelainan genetik, penyakit hati atau gangguan gizi; tetapi pada beberapa orang, aktivitas esterase plasma normal.

1.4. INTERAKSI DENGAN OBAT LAIN

ANESTETIK UMUM. Eter, halotan, metoksifluran, isofluran, enfluran, siklopropan dan fluroksen memperlihatkan efek stabilisasi membran pascasinaps, maka bekerja sinergistik dengan obat-obat penghambat kompetitif. Oleh karena itu, pada penggunaan bersama anestetik umum tersebut diatas, dosis pelumpuh otot kompetitif harus dikurangi. Terutama pada penggunaan bersama eter, dosis pelumpuh otot kompetitif 1/3 - 1/2 kali dosis biasanya.

ANTIBIOTIK. Golongan aminoglikosida (streptomisin, gentamisin dan lain-lain) menyebabkan hambatan neuromuskuler melalui hambatan penglepasan ACh dari ujung saraf motorik (karena berkompetisi dengan ion Ca) dan juga melalui sedikit stabilisasi membran pascasinaps. Hambatan ini dapat diantagonisasi oleh ion Ca. Golongan tetrasiklin juga menghambat transmisi neuromuskuler, mungkin karena membentuk kelat (*chelat*) dengan ion Ca. Hambatan ini juga dapat diantagonisasi dengan ion Ca. Golongan peptida (polimiksin B, kolistin), linkomisin dan klindamisin memblok transmisi neuromuskuler melalui mekanisme yang belum diketahui. Oleh karena itu, pada penderita yang sedang diobati dengan salah satu antibiotik tersebut di atas, pemberian pelumpuh otot harus disertai pertimbangan tentang (1) besarnya dosis dan (2) penggunaan garam kalsium bila pernapasan spontan tidak segera kembali.

KALSIUM ANTAGONIS. Golongan obat ini juga meningkatkan blok neuromuskuler oleh penghambat kompetitif maupun depolarisasi persisten. Mekanismenya tidak jelas apakah akibat hambatan penglepasan ACh dari ujung saraf motorik atau melalui stabilisasi membran pascasinaps.

ANTIKOLINESTERASE. Neostigmin, piridostigmin dan edrofonium dapat mengantagonisasi hambatan kompetitif pada sambungan saraf-otot melalui preservasi ACh endogen maupun efek langsungnya. Oleh karena itu, obat-obat tersebut dapat digunakan sebagai antagonis pada keracunan obat-obat pelumpuh otot kompetitif. Neostigmin atau edrofonium juga digunakan untuk mempercepat pulihnya penderita dari efek pelumpuh otot kompetitif sehabis operasi. Atropin diberikan bersama untuk mencegah perangsangan reseptor muskarinik. Telah disebutkan bahwa antikolinesterase bekerja sinergistik dengan obat-obat pelumpuh otot secara depolarisasi persisten sehingga akan meningkatkan hambatan neuromuskuler.

LAIN-LAIN. Obat-obat lain yang juga berinteraksi dengan pelumpuh otot golongan 1 atau golongan 2 adalah trimetaphan, analgesik opiat, prokain, lidokain, kuinidin, fenitoin, propranolol, kortikosteroid, glikosida jantung, klorokuin, katekolamin, diuretik, garam Mg^{++} , dan fenelzin.

1.5. INTOKSIKASI

Efek toksik yang ditimbulkan oleh obat golongan ini disebabkan dosis berlebih atau sinergisme dengan berbagai macam obat. Yang paling sering dialami ialah apne yang terlalu lama, kolaps kardiovaskular dan akibat penglepasan histamin.

Paralisis pernapasan harus diatasi dengan napas buatan tekanan positif dengan O_2 dan pemasangan pipa endotrakeal sampai napas kembali normal. Bila digunakan obat penghambat kompetitif, pulihnya napas dapat dipercepat dengan pemberian neostigmin metilsulfat (0,5-2 mg IV) atau edrofonium (10 mg IV, dapat diulangi bila perlu), bersama atropin untuk menghambat perangsangan muskarinik. Neostigmin atau edrofonium hanya mengantagonisasi kelemahan otot, sedangkan hipotensi atau bronkospasme dapat diperburuk. Kolaps kardiovaskular dapat diatasi dengan pemberian obat simpatomimetik dan merebahkan penderita dengan kepala lebih rendah untuk membantu kembalinya darah ke jantung dari otot yang lumpuh. Efek dari histamin yang dilepaskan dapat dicegah dengan pemberian antihistamin sebelumnya.

Pemberian halotan bersama suksinilkolin dapat menimbulkan hipertermia maligna, suatu kelainan genetik dengan insidens antara 1 : 15.000 dan 1 : 50.000, berupa kekakuan otot yang luas dan

peningkatan produksi panas oleh otot, dan dapat berakibat fatal. Pengobatan berupa pendinginan yang cepat, inhalasi 100 % O₂, pengendalian asidosis yang terjadi, dan pemberian dantrolen IV. Dantrolen menghambat pelepasan Ca⁺⁺ dari retikulum sarkoplasma sehingga mengurangi tonus otot dan produksi panas.

1.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Pelemas otot diberikan parenteral dan hampir selalu secara IV. Obat golongan ini hanya digunakan oleh ahli anestesiologi dan klinisi lain yang berpengalaman dan di tempat yang dilengkapi dengan sarana untuk pernapasan buatan dan resusitasi kardiovaskuler.

d-Tubokurarin klorida tersedia sebagai larutan mengandung 3 mg/ml untuk suntikan IV. Karena menimbulkan hipotensi, penggunaannya makin berkurang. Untuk anestesia bedah ringan, obat ini diberikan sebagai dosis tunggal 6-9 mg IV pada orang dewasa. Bila perlu, 1/2 dosis ini dapat diberikan lagi setelah 3-5 menit. Dengan anestesi umum tertentu (halotan, isofluran, dan enfluran), harus digunakan dosis yang lebih rendah.

Metokurin yodida tersedia sebagai larutan 2 mg/ml. Preparat ini 2 kali lebih kuat daripada d-tubokurarin. Dosis cukup setengah dosis.

Galamin trietyodida tersedia sebagai larutan 20 mg/ml. Dosis biasanya ialah 1,0 mg/kg IV, dan bila perlu dapat diulangi setelah 30-40 menit dengan dosis 0,5-1,0 mg/kg.

Suksinilkolin klorida tersedia sebagai bubuk steril 0,5-1,0 gram, dan dalam larutan untuk suntikan IV yang mengandung 20, 50 atau 100 mg/ml. Untuk prosedur bedah yang singkat pada orang dewasa, dosis IV biasanya 0,6 mg/kg, tetapi dosis optimal bervariasi antara 0,3-1,1 mg/kg. Untuk prosedur yang lebih lama, obat ini diberikan sebagai infus dengan dosis yang bervariasi antara 0,5- 5,0 mg atau lebih per menit. Derajat relaksasi otot dapat diatur dengan kecepatan infus.

Dekametonium (C10) tersedia sebagai larutan steril, berisi 1 mg/ml. Dosis awal: 0,5-3,0 mg IV dengan kecepatan 0,5 mg/menit; dapat ditambah setelah 10-30 menit.

Pankuronium bromida tersedia sebagai larutan 1-2 mg/ml. Dosis IV awal biasanya 0,04-0,10 mg/kg.

Vekuronium bromida tersedia dalam vial berisi 10 mg. Dosis IV awal biasanya 0,08-0,1 mg/kg. Bila perlu ditambah dengan 0,01- 0,015 mg/kg.

Atrakurium besilat tersedia sebagai larutan 10 mg/ml. Dosis awal IV 0,4-0,5 mg/kg. Dosis penunjang seperlima dosis awal.

Alkuronium klorida tersedia sebagai larutan 5 mg/ml. Dosis awal IV 0,2-0,3 mg/kg.

Heksafluorenium bromida ialah suatu inhibitor selektif kolinesterase plasma dengan sifat pelumpuh otot kompetitif yang lemah. Obat ini diberikan untuk memperpanjang efek suksinilkolin dan mengurangi fasikulasi awal akibat suksinilkolin. Tersedia sebagai larutan 20 mg/ml. Setelah dosis heksafluorenium 0,4 mg/kg IV (maksimal 36 mg), dosis awal suksinilkolin 0,2 mg/kg IV (maksimum 18 mg) mempunyai masa kerja 20-30 menit.

Fazadinium bromid digunakan di Eropa sebagai penghambat kompetitif yang kerjanya cepat. Mula kerjanya cepat dan dimetabolisme oleh hati pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal.

1.7. INDIKASI

Kegunaan klinis utama pelumpuh otot ialah sebagai **adjuvan dalam anestesia** untuk mendapatkan relaksasi otot rangka terutama pada dinding abdomen sehingga manipulasi bedah lebih mudah dilakukan. Dengan demikian operasi dapat dilakukan dengan anestesia yang lebih dangkal. Hal tersebut menguntungkan karena risiko depresi napas dan kardiovaskuler akibat anestesia dikurangi. Selain itu masa pemulihan pasca-anestesia diper-singkat.

Relaksasi otot juga berguna pada waktu **reposisi tulang yang patah atau dislokasi sendi**. Pelumpuh otot yang kerjanya singkat juga digunakan untuk mempermudah intubasi pipa endotrakeal dan sewaktu melakukan laringoskopi, bronkoskopi dan esofagoskopi dalam kombinasi dengan anestesia umum.

Pelumpuh otot juga digunakan untuk **mencegah trauma pada terapi syok dengan listrik (elektroshock)** pada penderita kelainan jiwa, karena terapi ini akan menimbulkan kejang-kejang yang dapat menyebabkan dislokasi atau fraktur. Untuk ini, suksinilkolin paling banyak dipakai karena masa kerjanya yang singkat.

Untuk tujuan diagnostik, kurare dapat digunakan untuk mendeteksi rasa nyeri akibat **kompresi akar saraf** yang tertutup oleh rasa nyeri akibat spasme otot pada fiksasi.

peningkatan produksi panas oleh otot, dan dapat berakibat fatal. Pengobatan berupa pendinginan yang cepat, inhalasi 100 % O₂, pengendalian asidosis yang terjadi, dan pemberian dantrolen IV. Dantrolen menghambat penglepasan Ca⁺⁺ dari retikulum sarkoplasma sehingga mengurangi tonus otot dan produksi panas.

1.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Pelemas otot diberikan parenteral dan hampir selalu secara IV. Obat golongan ini hanya digunakan oleh ahli anestesiologi dan klinisi lain yang berpengalaman dan di tempat yang dilengkapi dengan sarana untuk pernapasan buatan dan resusitasi kardiovaskuler.

d-Tubokurarin klorida tersedia sebagai larutan mengandung 3 mg/ml untuk suntikan IV. Karena menimbulkan hipotensi, penggunaannya makin berkurang. Untuk anestesia bedah ringan, obat ini diberikan sebagai dosis tunggal 6-9 mg IV pada orang dewasa. Bila perlu, 1/2 dosis ini dapat diberikan lagi setelah 3-5 menit. Dengan anestetik umum tertentu (halotan, isofluran, dan enfluran), harus digunakan dosis yang lebih rendah.

Metokurin yodida tersedia sebagai larutan 2 mg/ml. Preparat ini 2 kali lebih kuat daripada d-tubokurarin. Dosis cukup setengah dosis.

Galamin trietyodida tersedia sebagai larutan 20 mg/ml. Dosis biasanya ialah 1,0 mg/kg IV, dan bila perlu dapat diulangi setelah 30-40 menit dengan dosis 0,5-1,0 mg/kg.

Suksinilkolin klorida tersedia sebagai bubuk steril 0,5-1,0 gram, dan dalam larutan untuk suntikan IV yang mengandung 20, 50 atau 100 mg/ml. Untuk prosedur bedah yang singkat pada orang dewasa, dosis IV biasanya 0,6 mg/kg, tetapi dosis optimal bervariasi antara 0,3-1,1 mg/kg. Untuk prosedur yang lebih lama, obat ini diberikan sebagai infus dengan dosis yang bervariasi antara 0,5- 5,0 mg atau lebih per menit. Derajat relaksasi otot dapat diatur dengan kecepatan infus.

Dekametanium (C10) tersedia sebagai larutan steril, berisi 1 mg/ml. Dosis awal: 0,5-3,0 mg IV dengan kecepatan 0,5 mg/menit; dapat ditambah setelah 10-30 menit.

Pankuronium bromida tersedia sebagai larutan 1-2 mg/ml. Dosis IV awal biasanya 0,04-0,10 mg/kg.

Vekuronium bromida tersedia dalam vial berisi 10 mg. Dosis IV awal biasanya 0,08-0,1 mg/kg. Bila perlu ditambah dengan 0,01- 0,015 mg/kg.

Atrakurium besilat tersedia sebagai larutan 10 mg/ml. Dosis awal IV 0,4-0,5 mg/kg. Dosis penunjang seperlima dosis awal.

Alkuronium klorida tersedia sebagai larutan 5 mg/ml. Dosis awal IV 0,2-0,3 mg/kg.

Heksaflluorenum bromida ialah suatu inhibitor selektif kolinesterase plasma dengan sifat pelumpuh otot kompetitif yang lemah. Obat ini diberikan untuk memperpanjang efek suksinilkolin dan mengurangi fasikulasi awal akibat suksinilkolin. Tersedia sebagai larutan 20 mg/ml. Setelah dosis heksaflluorenum 0,4 mg/kg IV (maksimal 36 mg), dosis awal suksinilkolin 0,2 mg/kg IV (maksimum 18 mg) mempunyai masa kerja 20-30 menit.

Fazadinium bromid digunakan di Eropa sebagai penghambat kompetitif yang kerjanya cepat. Mula kerjanya cepat dan dimetabolisme oleh hati pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal.

1.7. INDIKASI

Kegunaan klinis utama pelumpuh otot ialah sebagai adjuvan dalam anestesia untuk mendapatkan relaksasi otot rangka terutama pada dinding abdomen sehingga manipulasi bedah lebih mudah dilakukan. Dengan demikian operasi dapat dilakukan dengan anestesia yang lebih dangkal. Hal tersebut menguntungkan karena risiko depresi napas dan kardiovaskuler akibat anestesia dikurangi. Selain itu masa pemulihan pasca-anestesia diper-singkat.

Relaksasi otot juga berguna pada waktu reposisi tulang yang patah atau dislokasi sendi. Pelumpuh otot yang kerjanya singkat juga digunakan untuk mempermudah intubasi pipa endotrakeal dan sewaktu melakukan laringoskopi, bronkoskopi dan esofagoskopi dalam kombinasi dengan anestesia umum.

Pelumpuh otot juga digunakan untuk mencegah trauma pada terapi syok dengan listrik (*elektroshock*) pada penderita kelainan jiwa, karena terapi ini akan menimbulkan kejang-kejang yang dapat menyebabkan dislokasi atau fraktur. Untuk ini, suksinilkolin paling banyak dipakai karena masa kerjanya yang singkat.

Untuk tujuan diagnostik, kurare dapat digunakan untuk mendeteksi rasa nyeri akibat kompresi akar saraf yang tertutup oleh rasa nyeri akibat spasme otot pada fiksasi.

2. PENGHAMBAT EXCITATION-CONTRACTION COUPLING

2.1. DANTROLEN

FARMAKODINAMIK

Dantrolen menyebabkan kelumpuhan otot rangka dengan cara menghambat penglepasan ion Ca dari retikulum sarkoplasmik. Kekuatan kontraksi otot menurun paling banyak 75-80%.

Dalam dosis terapi, obat ini tidak mempengaruhi saraf, otot jantung, maupun otot polos, dan juga tidak mempunyai kerja GABA-ergik.

FARMAKOKINETIK DAN SEDIAAN

Absorpsi oral lebih dari 70%, kadar puncak dicapai setelah 1-4 jam. Metabolit utamanya, 5-hidroksidantrolen, aktif tetapi lebih lemah dibanding dantrolen sendiri. Waktu paruh dantrolen 6-9 jam, sedangkan waktu paruh 5-hidroksidantrolen 15,5 jam. Kadarnya meningkat dengan peningkatan dosis sampai 200 mg sehari, tetapi tidak dengan dosis 400 mg sehari (karena terbatasnya kapasitas absorpsi atau ikatan protein). Tidak ada hubungan antara kadar obat dalam darah dengan perbaikan klinik; dosis oral melebihi 100 mg sehari seringkali tidak meningkatkan efek obat.

Dantrolen tersedia dalam bentuk kapsul 25, 50 dan 100 mg, dan bubuk steril 20 mg untuk dilarutkan menjadi 70 ml larutan IV yang mengandung 0,32 mg dantrolen/ml.

INTOKSIKASI DAN EFEK SAMPING

Obat ini tidak boleh diberikan pada penderita dengan kelemahan otot, karena dapat memperburuk keadaan tersebut.

Efek samping yang paling sering terjadi berupa kelemahan otot, mengantuk, pusing, malaise

dan diare. Yang paling berat ialah reaksi hipersensitivitas berupa kerusakan hati yang dapat berakibat fatal. Risiko terjadinya reaksi ini paling tinggi pada wanita di atas 35 tahun, dan paling sering setelah 3-12 bulan pengobatan. Kebanyakan kasus reversibel bila obat dihentikan. Obat ini dikontraindikasikan pada penyakit hati yang aktif.

INDIKASI DAN POSOLOGI

Dantrolen digunakan untuk mengurangi spasme otot akibat kerusakan medula spinalis dan otak, atau lesi sentral lainnya, misalnya sklerosis multipel, palsy serebral, dan mungkin stroke, yang disertai rasa nyeri. Manfaat berkurangnya kekakuan otot harus ditimbang terhadap kemungkinan berkurangnya kekuatan otot. Penderita dengan kekuatan otot yang *borderline*, akan merasa lelah atau lemah.

Dantrolen tidak diindikasikan untuk fibrositis, spondilitis reumatik, bursitis, artritis, atau spasme otot akut setempat.

Pada orang dewasa, obat ini diberikan dengan dosis awal 25 mg 1-2 kali sehari. Dosis dapat ditingkatkan menjadi 25 mg 3-4 kali sehari, kemudian 50-100 mg 4 kali sehari. Setiap dosis harus dipertahankan selama 4-7 hari untuk melihat responsnya. Biasanya respons yang memuaskan sudah dicapai dengan dosis 100-200 mg sehari. Pada anak, digunakan dosis yang sama, dimulai dengan 0,5 mg/kg 1-2 kali sehari (maksimum, 100 mg 4 kali sehari atau 3 mg/kg 4 kali sehari).

Dantrolen IV diberikan sewaktu operasi bila diperkirakan adanya hipertermia maligna, dan juga untuk profilaksis pada penderita dengan riwayat penyakit ini. Dantrolen IV juga digunakan untuk pengobatan sindrom neuroleptik maligna, heat stroke, dan kekakuan otot akibat keracunan kokain, karbon monoksida, dan zat-zat lain; dan untuk mengurangi nyeri akibat *exercise* pada distrofi otot Duchenne.

8. OBAT GANGLION

I. Darmansjah dan Sulistia Gan

1. Pendahuluan
2. Obat yang merangsang ganglion (nikotin)
 - 2.1. Farmakodinamik
 - 2.2. Farmakokinetik
 - 2.3. Intoksikasi
3. Obat penghambat ganglion (heksametonium)
 - 3.1. Farmakodinamik
 - 3.2. Farmakokinetik
 - 3.3. Efek samping
 - 3.4. Sediaan, dan posologi
 - 3.5. Indikasi

1. PENDAHULUAN

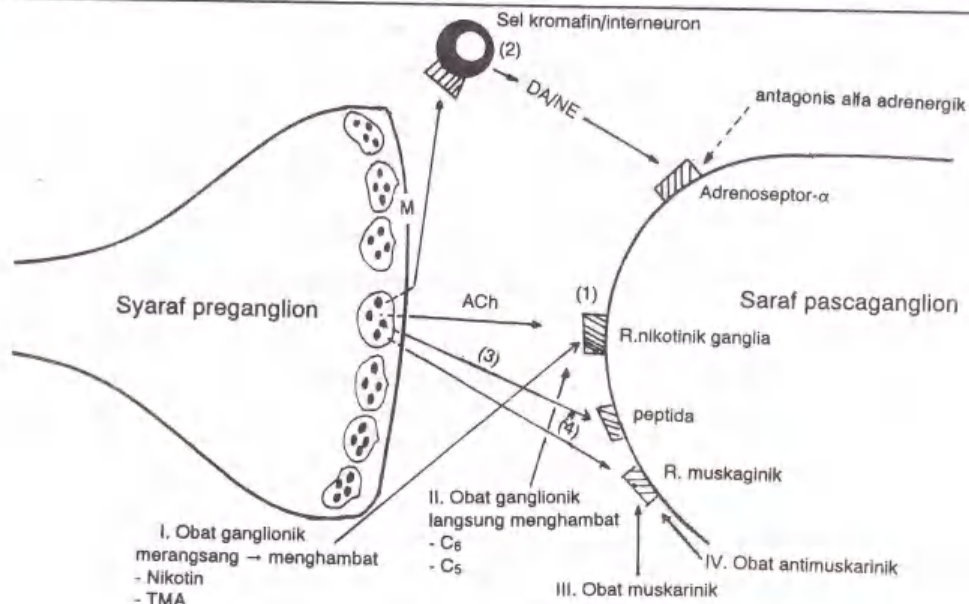
Transmisi di ganglion lebih rumit dibandingkan dengan transmisi di sambungan saraf-efektor. Dengan pencatatan elektroda intrasel didapatkan sekurang-kurangnya 4 perubahan potensial pada perangsangan ganglion (Gambar 8-1). Aksi potensial yang primer terjadi sehubungan dengan depolarisasi membran pascasinaps oleh asetilkolin. Reseptornya dikenal sebagai reseptor nikotinik, dan reseptor ini sensitif terhadap penghambatan oleh heksametonium. Aktivasi melalui jalur (*pathway*) ini terlihat sebagai **potensial perangsangan pascasinaps awal (EPSP)**. Depolarisasi ini terjadi cepat, terutama disebabkan oleh arus Na^+ ke dalam sel akibat transmisi kolinergik. EPSP tersebut menimbulkan aksi potensial pada saraf pascaganglion bila dicapai amplitudo tertentu. Pada mamalia perlu dirangsang banyak sinaps untuk menghasilkan transmisi yang efektif di ganglion.

Jalur transmisi sekunder tidak sensitif terhadap penghambatan dengan heksametonium. Potensial aksi yang terjadi terdiri dari (1) **EPSP lambat (*slow EPSP*)** (2) **EPSP akhir** yang juga lambat, dan (3) suatu **IPSP (*inhibitory postsynaptic potential*)**. EPSP lambat ditimbulkan oleh agonis muskarinik dan diblok oleh atropin. EPSP lambat ini memperlihatkan masa laten panjang dan berlangsung 30- 60 sekon, berbeda dengan EPSP akhir yang berlangsung beberapa menit. Yang terakhir ini diinisiasi oleh peptida yang ditemukan di ganglion tertentu. Kedua EPSP lambat ini disebabkan oleh

penurunan konduktan K^+ . Depolarisasi mengaktifkan saluran K^+ , sedangkan agonis muskarinik dan peptida menekan konduktan saluran ini. IPSP, juga tidak sensitif terhadap heksametonium tetapi seringkali dapat diblok oleh atropin. Terdapat bukti yang menyokong peranan katekolamin dalam terjadinya IPSP. Atas dasar fakta yang ditemukan diduga bahwa ACh yang dilepaskan saraf preganglion berinteraksi dengan suatu neuron perantara yang melepaskan katekolamin. IPSP ini dapat diblok oleh antagonis adrenoseptor maupun atropin, sehingga diduga ACh yang dilepas berinteraksi dengan interneuron yang melepaskan katekolamin yang selanjutnya menyebabkan hiperpolarisasi sel ganglion. Jalur transmisi sekunder ini hanya memodulasi jalur transmisi yang pertama yaitu dengan meningkatkan atau menekan sinyal yang ada. Penghambatan jalur pertama jelas menghambat transmisi ganglion, sedang penghambatan jalur sekunder tidak selalu menyebabkan hambatan transmisi. Diduga jalur transmisi kedua ini berperan bila transmisi primer gagal.

Zat yang menstimulasi kolinoseptor di ganglion otonom dapat dibagi 2 golongan. **Golongan pertama** terdiri dari nikotin dan lobelin. Efek perangsangannya terjadi cepat, diblok oleh heksametonium dan mirip EPSP awal. **Golongan kedua** adalah muskarin, metakolin dan sebagian antikolinesterase. Efek perangsangannya timbul lambat, diblok oleh atropin, dan mirip EPSP lambat (lihat Bab 3).

Zat penghambat ganglion juga ada 2 golongan yaitu yang merangsang lalu menghambat,



Gambar 8-1. Transmisi ganglion dan tempat kerja obat

(1) jalur transmisi primer
(2), (3), (4) jalur transmisi sekunder
I, II, III, IV : tempat kerja obat di ganglion

dan yang langsung menghambat. Nikotin merupakan prototip golongan pertama, sedang heksametonium dan trimetaphan termasuk golongan kedua. Obat perangsang ganglion tidak dibahas dalam buku ini karena tidak ada kepentingan klinisnya. Pada bab ini akan dibahas nikotin sebagai prototip penghambat ganglion golongan satu, kemudian heksametonium, mekamilamin dan trimetaphan sebagai penghambat golongan kedua.

2. OBAT YANG MERANGSANG GANGLION

Nikotin penting bukan karena kegunaannya dalam terapi tetapi karena terdapat dalam tembakau, bersifat toksik dan menimbulkan ketergantungan psikis. Nikotin pertama kali diisolasi dari *Nicotiana tabacum* oleh Posselt dan Reiman di tahun 1828, kemudian Orfila melakukan penelitian farmakologi di tahun 1843. Langley dan Dickinson di tahun 1889 mendemonstrasikan bahwa tempat kerjanya di ganglion.

KIMIA. Nikotin merupakan alkaloid alam berbentuk cairan, tidak berwarna, suatu basa yang mudah menguap (*volatile base*) dengan $pK_a = 8,5$. Zat ini

berubah warna menjadi coklat dan berbau mirip tembakau setelah bersentuhan dengan udara. Kadarnya dalam tembakau antara 1-2%.

2.1. FARMAKODINAMIK

GANGLION. Perubahan dalam tubuh setelah pemberian nikotin sangat rumit dan sering tidak dapat diramalkan. Hal ini disebabkan kerja nikotin yang sangat luas terhadap ganglion simpatis maupun parasimpatis dan efek bifasiknya terhadap ganglion. Takikardi misalnya dapat terjadi karena perangsangan ganglion simpatis atau penghambatan ganglion parasimpatis, hal yang sebaliknya mendasari terjadinya bradikardi. Selain itu nikotin dapat merangsang medula adrenal dengan akibat penglepasan katekolamin yang menimbulkan takikardi dan kenaikan tekanan darah. Efek yang terlihat merupakan suatu resultante dari berbagai mekanisme tersebut, ditambah lagi dengan keadaan tonus jaringan sewaktu obat diberikan dan refleks-refleks kompensasi tubuh.

Perangsangan ganglion terjadi dengan dosis kecil dan disebabkan oleh depolarisasi; dengan dosis yang lebih besar terjadi penghambatan ganglion karena efek depolarisasi persisten. Efek bifasik ini

juga terlihat pada medula adrenal yang secara embriologi merupakan suatu ganglion simpatis.

OTOT RANGKA. Perubahan yang terlihat pada otot rangka dapat disamakan dengan apa yang terjadi pada ganglion karena terdapat juga 2 fase. Tetapi efek nikotin terhadap ganglion jauh lebih jelas dan spesifik. Selain itu fase perangsangan kurang jelas karena ditutupi oleh efek paralisis yang timbul cepat.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Nikotin adalah suatu perangsang SSP yang kuat yang akan menimbulkan tremor serta konvulsi pada dosis besar. Belum dapat dipastikan tempat mana di SSP yang menerima impuls perangsangan ini, mungkin di korteks serebri, substansia retikularis atau hipokampus. Efek sentral ini dapat dihambat dengan berbagai jenis obat misalnya atropin, kurare, obat antikonvulsi, hipnotik dan adrenolitik. Perangsangan medula oblongata mengakibatkan stimulasi respirasi yang pada dosis toksik disusul dengan depresi. Hal ini, ditambah dengan penghambatan otot respirasi, merupakan sebab kematian pada keracunan nikotin.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Efek pada sistem ini merupakan resultante dari perangsangan ganglion dan medula adrenal. Setelah pemberian nikotin biasanya tonus simpatis lebih jelas sehingga terlihat takikardi dan vasokonstriksi. Merokok untuk jangka waktu lama dapat menimbulkan hipertensi. Sebaliknya pada beberapa orang tertentu dapat terjadi hipotensi; hal ini terlihat pada mereka yang mengalami hipotensi bila merokok.

SALURAN CERNA. Bertalian dengan efek terhadap sistem kardiovaskular, nikotin menyebabkan perangsangan parasimpatis pada usus. Tonus usus dan peristalsis meningkat, kadang-kadang menyebabkan muntah. Efek farmakodinamik ini agaknya mendasari kebiasaan merokok sebelum ke kamar kecil pada individu tertentu.

KELENJAR EKSOKRIN. Salivasi yang timbul waktu merokok sebagian diakibatkan oleh iritasi asap rokok, namun nikotin sendiri menyebabkan perangsangan sekresi air liur dan sekret bronkus disusul penghambatannya.

2.2. FARMAKOKINETIK

Nikotin dapat diserap dari semua tempat termasuk kulit. Keracunan berat dilaporkan terjadi aki-

bat absorpsi di kulit. Absorpsi di lambung sedikit karena sifat nikotin sebagai basa kuat. Absorpsi intestinal cukup untuk menyebabkan keracunan per oral. Nikotin terutama mengalami metabolisme di hati, juga di paru dan ginjal. Nikotin yang diinhalasi, dimetabolisme dalam jumlah yang berarti di paru-paru. Metabolit utamanya ialah *kotinin* dan *nikotin-1'-N-oksida*. Masa paruh setelah pemberian oral atau parenteral kira-kira 2 jam. Kecepatan ekskresi melalui urin tergantung dari pH urin: berkurang pada pH alkali dan meningkat pada pH asam. Nikotin diekskresi melalui air susu. Kadarnya dalam air susu pada perokok berat dapat mencapai 0,5 mg/l.

2.3. INTOKSIKASI

INTOKSIKASI AKUT. Dilaporkan terjadi dengan insektisida yang mengandung nikotin. Juga akibat penggunaan larutan tembakau sebagai enema untuk mengeluarkan cacing, yang mungkin dianggap tidak berbahaya.

Dosis fatal pada manusia diperkirakan sekitar 60 mg. Satu batang rokok putih mengandung 15-20 mg nikotin. Tiga hingga 4 batang rokok dalam air sudah merupakan dosis fatal bila diminum sekaligus. Absorpsi nikotin dalam tembakau per oral terjadi lambat, karena terjadi penundaan pengosongan lambung. Selain itu, muntah yang berdasarkan efek sentral oleh fraksi yang diabsorpsi, mengeluarkan tembakau yang tersisa di lambung.

Gejala keracunan dapat timbul cepat sekali dan kematian mungkin terjadi dalam beberapa menit. Karena itu nikotin merupakan racun yang amat berbahaya dan menyamai sianida dalam kecepatan kerjanya. Pertama-tama timbul mual dan salivasi disertai dengan kolik usus, muntah dan diare. Selanjutnya timbul keringat dingin, sakit kepala, pusing, pendengaran dan penglihatan terganggu, serta otot-otot menjadi lemah. Frekuensi napas meningkat dan tekanan darah naik; nadi pada permulaan lambat dan akhirnya menjadi cepat. Pupil menunjukkan miosis yang kemudian berubah menjadi midriasis. Sebelum kematian yang dapat terjadi dalam beberapa menit, tekanan darah turun dan pernapasan menjadi dangkal akibat depresi sentral dan kelumpuhan otot respirasi.

Tidak ada obat spesifik untuk keracunan nikotin, karena itu tindakan mengatasinya bersifat simptomatik. Bila diduga racun masih tertinggal di lambung, bilas lambung penting sekali dilakukan. Untuk ini dapat dipakai larutan kalium permanganat 1 :

10.000 untuk mengoksidasi nikotin, sedangkan zat alkali tidak dianjurkan karena akan meningkatkan absorpsi nikotin. Bila pernapasan buatan dapat dilakukan, ada kemungkinan ekskresi melalui ginjal dapat mengakhiri keracunan. Tidak dibenarkan menggunakan obat perangsang sentral untuk mengatasi depresi napas.

INTOKSIKASI KRONIK. Keadaan ini biasanya terjadi pada perokok berat. Dalam asap rokok, nikotin tidak diserap dengan sempurna sehingga sebagian kecil saja mencapai aliran darah. Selain nikotin, masih terdapat kira-kira 500 jenis zat kimia yang berefek buruk yang dihasilkan pada pembakaran tembakau, diantaranya : piridin, asam-asam yang mudah menguap, bahan-bahan ter dan fenol, CO, HCN, dan sebagainya. Bahan-bahan ini tentu menambah sifat toksik dari asap rokok. Perangsangan terhadap saluran napas menyebabkan penderita mudah terserang penyakit saluran napas seperti faringitis, dan sindrom pernapasan perokok (*smoker's respiratory syndrome*).

Frekuensi karsinoma bronkus jelas lebih besar pada pecandu rokok dibanding bukan perokok dengan perbandingan 11 : 1. Asap rokok merangsang kelenjar air liur dan mengurangi rasa lapar. Terhadap jantung, merokok dapat menyebabkan ekstrasistol dan takikardi atrium paroksismal pada beberapa penderita; frekuensi serangan nyeri jantung dapat meningkat pada perokok. Penyakit Buerger mempunyai hubungan yang amat jelas dengan merokok. Vasokonstriksi perifer terutama di daerah kulit menyebabkan perasaan dingin dan ini mungkin disebabkan oleh efek terhadap ganglion simpatis. Perangsangan sentral oleh nikotin berupa tremor dan insomnia. Hal yang terakhir ini mungkin terlihat pada mereka yang merokok banyak sekali pada malam hari.

3. OBAT PENGHAMBAT GANGLION

Dalam golongan ini termasuk : heksametonium (C6), pentolinium (C5), tetraetilamonium (TEA), klorisondamin, mekamilamin dan trimetafan. Berbeda dengan penghambatan oleh nikotin dan metakolin, efek penghambatan obat-obat tersebut tidak didahului oleh suatu perangsangan. Hambatan ini terjadi secara kompetitif dengan menduduki reseptor asetilkolin. Penglepasan asetilkolin dari ujung serat prasinaps tidak diganggu.

3.1. FARMAKODINAMIK

Kerja C6 dan obat-obat lain dalam golongan ini pada alat tubuh hampir semuanya dapat dirangsang dengan penghambatan pada ganglion simpatis dan parasimpatis. Hasil penghambatannya bergantung pada tonus otonom semula; tonus yang dominan akan dihambat lebih jelas (Tabel 8-1). Heksametonium adalah prototip golongan ini. Apa yang dikatakan mengenai heksametonium umumnya berlaku juga pada obat yang langsung menghambat ganglion lainnya, termasuk trimetafan yang saat ini paling sering digunakan di klinik.

Tabel 8-1. DOMINASI TONUS OTONOM DAN EFEK PENGHAMBAT GANGLION DI BERBAGAI ALAT.

Tempat	Dominasi tonus otonom	Efek penghambat ganglion
arteriol	simpatis	vasodilatasi, peningkatan aliran darah dan hipotensi
vena	simpatis	dilatasi, pengumpulan darah di vena, penurunan alir balik vena, penurunan curah jantung
jantung sehat	parasimpatis	takikardi
iris	parasimpatis	midriasis
otot siliar	parasimpatis	sikloplegia
saluran cerna	parasimpatis	pergerakan berkurang, konstipasi
kandung kemih	parasimpatis	retensi urin
kelenjar liur	parasimpatis	xerostomia
kelenjar keringat	simpatis	anhidrosis

SISTEM KARDIOVASKULAR. Arteri dan vena didominasi oleh tonus simpatis, sehingga heksametonium menghambat lebih nyata ganglion simpatis dan menyebabkan vasodilatasi serta pengurangan alir balik vena. Tekanan darah dalam sikap berdiri

dapat menurun dan menimbulkan hipotensi ortostatik. Dalam sikap berbaring, tekanan darah tidak begitu banyak dipengaruhi.

Perubahan denyut jantung setelah pemberian penghambat ganglion tergantung tonus semula. Umumnya, terjadi takikardi ringan karena jantung didominasi tonus parasimpatis. Tetapi bradikardia dapat terjadi bila sebelumnya denyut jantung tinggi. Pada pengobatan hipertensi dengan C6 umumnya terjadi takikardi ringan yang timbul sebagai efek kompensasi, sehubungan vasodilatasi yang terjadi. Curah jantung biasanya berkurang sebagai akibat terhambatnya alir balik vena, tetapi pada gagal jantung, curah jantung dapat bertambah akibat berkurangnya tahanan perifer. Selain itu alir balik vena yang sedikit, dapat mengurangi beban pada jantung kanan.

Tahanan perifer sistemik total menurun, perubahan aliran darah dan tahanan perifer berbeda pada masing-masing pembuluh darah. Temperatur kulit meningkat terutama di anggota badan. Penurunan sirkulasi ke otak hanya terjadi bila tekanan darah turun di bawah 60 mmHg. Aliran darah ke otot rangka tidak berubah. Aliran darah ke alat dalam dan ginjal menurun disertai peningkatan tahanan vaskular ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Vasodilatasi oleh trimetaphan sebagian diduga berdasarkan efek langsung terhadap pembuluh darah.

SALURAN Cerna dan Saluran KEMIH. Sekresi lambung jelas berkurang sesudah pengobatan dengan C6; begitu juga sekresi pankreas serta air liur. Tonus dan peristalsis lambung, usus kecil serta kolon dihambat sehingga keinginan untuk defekasi tidak ada. Ini merupakan efek samping yang sangat mengganggu pada pengobatan dengan obat golongan ini. Penghambatan ganglion vagal juga mengurangi tonus kandung kemih dan menambah kapasitasnya sehingga terjadi retensi urin dan kesukaran berkemih.

EFEK LAIN. Pupil umumnya akan mengalami midriasis karena tonus parasimpatis yang lebih dominan dalam pengaturan lebar pupil. Pada pengobatan dengan heksametonium, hasilnya ialah suatu midriasis yang moderat. Kelenjar keringat dihambat, dan pada dosis yang lebih besar, terlihat juga efek kurariform terhadap sambungan saraf-otot. Trimetaphan dapat menyebabkan pelepasan histamin sehingga harus digunakan dengan hati-hati pada pasien alergi.

3.2. FARMAKOKINETIK

Absorpsi oral dari obat golongan ini sangat tidak teratur karena senyawa-senyawa tersebut tergolong dalam amonium kuaterner yang sukar melewati membran sel. Selain itu hambatan pengosongan lambung dapat memperlambat absorpsi diseling dengan episode penyerapan dalam jumlah besar akibat beberapa dosis obat sekaligus masuk usus halus dari lambung. Oleh karena itu dosis sukar sekali ditetapkan. Pengecualian untuk ini ialah mekamilamin yang diserap secara lengkap oleh usus, terutama karena sebagian obat ini diekskresi dalam lumen usus melalui empedu dan diserap kembali. Selain itu mekamilamin bukan suatu amonium kuaterner sehingga dapat melewati sawar darah otak dan sawar uri. Walaupun absorpsi mekamilamin lebih baik, tetap ada bahaya penurunan aktivitas usus dengan akibat paralisis usus. Kadar tinggi mekamilamin terkumulasi di hati dan ginjal dan masa kerjanya relatif lama.

Sebagian besar obat gangliolitik diekskresi oleh ginjal dalam bentuk asal sehingga akumulasi dapat timbul pada gagal ginjal.

3.3. EFEK SAMPING

Karena efek farmakodinamiknya yang luas, maka obat ganglionik menimbulkan efek samping yang sangat mengganggu. Reaksi yang paling mengganggu dan mungkin berbahaya ialah hipotensi ortostatik, sembelit dengan kemungkinan ileus paralitik dan retensi urin. Hipotensi ortostatik pada pengobatan hipertensi berat dapat mencetuskan gagal jantung kiri yang fatal. Efek ini juga berbahaya pada penderita insufisiensi koroner dan ginjal. Hipotensi ortostatik demikian beratnya sehingga hampir tidak memungkinkan pemberian penghambat ganglion pada penderita yang berobat jalan.

Efek samping lain yang lebih ringan ialah midriasis dan kesukaran akomodasi, mulut kering, impotensi, sukar berkemih, obstipasi diseling dengan diare, mual, anoreksia dan sinkop. Gejala-gejala ini biasanya berkurang bila pengobatan diteruskan, atau diberi obat adrenergik atau kolinergik, tergantung dari efek otonom mana yang dihambat. Hal ini mungkin karena penghambatan terjadi di ganglion sehingga sel efektor masih dapat dirangsang. Biasanya efek obat adrenergik atau kolinergik justru menjadi sangat jelas karena penghambatan ganglion merupakan suatu denervasi. Jadi epinefrin da-

pat mengatasi efek hipotensi dari C6 dengan mudah, dan karbakol dapat menghilangkan gejala obstipasi.

3.4. SEDIAAN, DAN POSOLOGI

Mekamilamin klorida hanya terdapat dalam bentuk tablet 2,5 mg dan 10 mg. Dosis permulaan adalah dua kali 2,5 mg sehari, yang sesudah 48 jam ditambah sampai tercapai efek yang diinginkan.

Trimetafan kamsilat tersedia sebagai suntikan 50 mg/ml dengan masa kerjanya kira-kira 10 menit. Obat ini diberikan dengan cara tetes intravena sebagai larutan 0,1% dalam 5% dekstrose.

3.5. INDIKASI

Kegunaan penghambat ganglion sebagai obat antihipertensi termasuk krisis hipertensi sudah usang dan telah digantikan oleh obat-obat yang

lebih aman. Satu-satunya indikasi penghambat ganglion dalam hipertensi ialah pada *acute dissecting aorta aneurism*. Pada gangguan ini penghambat ganglion tidak saja menurunkan tekanan darah tetapi juga menghambat refleks simpatis dan dengan demikian mengurangi peningkatan tekanan di tempat lesi. Dalam situasi tersebut trimetafan diberikan 0,3-3 mg/menit sambil dipantau tekanan darah penderita.

Indikasi lain ialah untuk mengontrol tekanan darah dalam rangka mengurangi perdarahan sewaktu pembedahan sebagai pengganti atau dalam kombinasi dengan natrium nitroprusid, karena beberapa pasien resisten terhadap obat yang disebut belakangan.

Trimetafan dapat digunakan untuk mengatasi hiperrefleksi otonom sehubungan dengan kerusakan medula spinalis bagian atas yang disertai aktivitas simpatis berlebihan. Hiperrefleksi otonom umumnya terjadi akibat distensi kandung kemih sehubungan dengan kateterisasi dan irigasi kandung kemih, sistoskopi atau reseksi prostat transuretral. Karena inhibisi refleks secara sentral tidak ada, refleks spinal menjadi dominan.

III. OBAT SUSUNAN SARAF PUSAT

Obat yang bekerja pada susunan saraf pusat (SSP) memperlihatkan efek yang sangat luas. Obat tersebut mungkin merangsang atau menghambat aktivitas SSP secara spesifik atau secara umum. Beberapa kelompok obat memperlihatkan selektivitas yang jelas misalnya analgesik antipiretik yang khusus mempengaruhi pusat pengatur suhu dan pusat nyeri tanpa pengaruh jelas terhadap pusat lain. Sebaliknya anestetik umum dan hipnotik sedatif merupakan penghambat SSP yang bersifat umum sehingga takar lajak yang berat selalu disertai koma. Pembagian obat dalam kelompok yang merangsang dan kelompok yang menghambat SSP tidak tepat, karena psikofarmaka misalnya meng-

hambat fungsi bagian SSP tertentu dan merangsang bagian SSP yang lain. Alkohol adalah penghambat SSP tetapi dapat memperlihatkan efek perangsangan. Sebaliknya perangsangan SSP dosis besar selalu disertai depresi pasca perangsangan.

Dalam seksi ini akan dibicarakan obat yang efek utamanya terhadap SSP yaitu anestetik umum, hipnotik sedatif, psikofarmaka, antikonvulsi, pelemas otot yang bekerja sentral, analgesik antipiretik, analgesik narkotik dan perangsang SSP.

Obat yang mempengaruhi SSP yang dalam penggolongan termasuk kelompok lain misalnya amfetamin dan antihistamin tidak dibicarakan dalam seksi ini.

9. ANESTETIK UMUM

Tony Handoko S.K.

1. Pendahuluan
 - 1.1. Definisi dan sejarah anestesia
 - 1.2. Teori anestesia umum
 - 1.3. Stadium anestesia umum
 - 1.4. Efek samping obat anestetik umum
 - 1.5. Farmakokinetik anestetik inhalasi
 - 1.6. Cara pemberian obat anestetik
 - 1.7. Medikasi preanestetik
2. Obat anestetik umum
 - 2.1. Anestetik gas
 - 2.2. Anestetik yang menguap
 - 2.3. Anestetik parenteral
3. Pemilihan sediaan

1. PENDAHULUAN

1.1. DEFINISI DAN SEJARAH ANESTESIA

Istilah anestesia dikemukakan pertama kali oleh O.W. Holmes yang artinya tidak ada rasa sakit. Anestesia dibagi menjadi dua kelompok yaitu : (1) anestesia lokal, yaitu hilang rasa sakit tanpa disertai hilang kesadaran; (2) anestesia umum, yaitu hilang rasa sakit disertai hilang kesadaran.

Sejak dahulu sudah dikenal tindakan anestesia yang digunakan untuk mempermudah tindakan operasi. Anestesia yang dilakukan dahulu oleh orang Mesir menggunakan narkotik, orang Cina menggunakan *Canabis indica*, dan pemukulan kepala dengan tongkat kayu untuk menghilangkan kesadaran.

Pada tahun 1776 ditemukan anestetik gas pertama, yaitu N_2O ; anestetik gas ini kurang efektif sehingga diusahakan mencari zat lain. Mulai tahun 1795 eter digunakan untuk anestesia inhalasi

kemudian ditemukan zat anestetik lain seperti kita kenal sekarang.

1.2. TEORI ANESTESIA UMUM

Sampai sekarang mekanisme terjadinya anestesia belum jelas meskipun dalam bidang fisiologi SSP dan susunan saraf perifer terdapat kemajuan hebat, maka timbul berbagai teori berdasarkan sifat obat anestetik, misalnya penurunan transmisi sinaps, penurunan konsumsi oksigen dan penurunan aktivitas listrik SSP. Beberapa teori di bawah ini telah dikemukakan.

Teori Koloid. Teori ini mengatakan bahwa dengan pemberian zat anestetik terjadi penggumpalan sel koloid yang menimbulkan anestesia yang bersifat reversibel diikuti dengan proses pemulihan. Christiansen (1965) membuktikan bahwa pemberian eter dan halotan akan menimbulkan penghambatan gerakan dan aliran protoplasma dalam ameba.

Teori Lipid. Teori ini mengatakan bahwa ada hubungan antara kelarutan zat anestetik dalam lemak dan timbulnya anestesia. Makin larut anestetik dalam lemak, makin kuat sifat anestetikanya. Teori ini hanya cocok untuk beberapa zat anestetik yang larut dalam lemak.

Teori Adsorpsi dan Tegangan Permukaan. Teori ini menghubungkan potensi zat anestetik dengan kemampuan menurunkan tegangan permukaan. Pengumpulan zat anestetik pada permukaan sel menyebabkan proses metabolisme dan transmisi neural terganggu sehingga timbul anestesia.

Teori Biokimia. Teori ini menyatakan bahwa pemberian zat anestetik *in vitro* menghambat pengambilan oksigen di otak dengan cara menghambat sistem fosforilasi oksidatif. Akan tetapi hal ini mungkin hanya menyertai anestesia, bukan penyebab anestesia.

Teori Neurofisiologi. Teori ini menyatakan bahwa pemberian zat anestetik akan menurunkan transmisi sinaps di ganglion *cervicalis superior* dan menghambat formasio retikularis asenden untuk berfungsi mempertahankan kesadaran.

Teori fisika. Beberapa penyelidik menyatakan adanya hubungan potensi anestetik dengan aktivitas termodinamik dan ukuran molekul zat anes-

tetik tersebut. Anestesia terjadi karena molekul yang inert dari zat anestetik akan menempati ruang dalam sel yang tidak mengandung air, dan pengisian ini akan menimbulkan gangguan permeabilitas membran terhadap molekul dan ion yang penting untuk fungsi sel. Pendapat lain mengatakan bahwa zat anestetik dengan air di dalam SSP dapat membentuk mikro-kristal (*clathrates*) sehingga mengganggu fungsi sel otak.

Teori yang sekarang banyak penganutnya ialah teori neurofisiologi.

1.3. STADIUM ANESTESIA UMUM

Semua zat anestetik umum menghambat SSP secara bertahap, mula-mula fungsi yang kompleks akan dihambat dan paling akhir dihambat ialah medula oblongata di mana terletak pusat vasomotor dan pusat pernapasan yang vital. Guedel (1920) membagi anestesia umum dengan eter dalam 4 stadia sedangkan stadium III dibagi lagi dalam 4 tingkat.

STADIUM I (ANALGESIA). Stadium analgesia dimulai dari saat pemberian zat anestetik sampai hilangnya kesadaran. Pada stadium ini penderita masih dapat mengikuti perintah, dan rasa sakit hilang (analgesia). Pada stadium ini dapat dilakukan tindakan pembedahan ringan seperti mencabut gigi, biopsi kelenjar dan sebagainya.

STADIUM II (DELIRIUM/EKSITASI). Stadium II dimulai dari hilangnya kesadaran sampai permulaan stadium pembedahan. Pada stadium ini terlihat jelas adanya eksitasi dan gerakan yang tidak menurut kehendak, penderita tertawa, berteriak, menangis, menyanyi, pernapasan tidak teratur, kadang-kadang apnea dan hiperpnea, tonus otot rangka meninggi, inkontinesia urin dan alvi, muntah, midriasis, hipertensi, takikardi; hal ini terutama terjadi karena adanya hambatan pada pusat hambatan. Pada stadium ini dapat terjadi kematian, karena itu stadium ini harus cepat dilewati.

STADIUM III (PEMBEDAHAN). Stadium III dimulai dengan teraturnya pernapasan sampai pernapasan spontan hilang. Tanda yang harus dikenal ialah : (1) pernapasan yang tidak teratur pada stadium II menghilang; pernapasan menjadi spontan dan teratur oleh karena tidak ada pengaruh psikis, se-

dangkan pengontrolan keheridak hilang; (2) refleks kelopak mata dan konyungtiva hilang, bila kelopak mata atas diangkat dengan perlahan dan dilepaskan tidak akan menutup lagi, kelopak mata tidak berkedip bila bulu mata disentuh; (3) kepala dapat digerakkan ke kanan dan ke kiri dengan bebas. Bila lengan diangkat lalu dilepaskan akan jatuh bebas tanpa tahanan; dan (4) gerakan bola mata yang tidak menurut kehendak merupakan tanda spesifik untuk permulaan stadium III.

Stadium III dibagi menjadi 4 tingkat berdasarkan tanda-tanda berikut ini :

- **Tingkat 1** : pernapasan teratur, spontan, terjadi gerakan bola mata yang tidak menurut kehendak, miosis, pernapasan dada dan perut seimbang, belum tercapai relaksasi otot lurik yang sempurna.
- **Tingkat 2** : pernapasan teratur tetapi kurang dalam dibandingkan tingkat 1, bola mata tidak bergerak, pupil mulai melebar relaksasi otot sedang, refleks laring hilang sehingga dapat dikerjakan intubasi.
- **Tingkat 3** : pernapasan perut lebih nyata daripada pernapasan dada karena otot interkostal mulai mengalami paralisis, relaksasi otot lurik sempurna, pupil lebih lebar tetapi belum maksimal.
- **Tingkat 4** : pernapasan perut sempurna karena kelumpuhan otot interkostal sempurna, tekanan darah mulai menurun, pupil sangat lebar dan refleks cahaya hilang.

Bila stadium III tingkat 4 sudah tercapai, harus hati-hati jangan sampai penderita masuk dalam stadium IV; untuk mengenal keadaan ini, harus diperhatikan sifat dan dalamnya pernapasan, lebar pupil dibandingkan dengan keadaan normal, dan mulai menurunnya tekanan darah.

STADIUM IV (PARALISIS MEDULA OBLONGATA). Stadium IV ini dimulai dengan melemahnya pernapasan perut dibanding stadium III tingkat 4, tekanan darah tak dapat diukur karena kolaps pembuluh darah, berhentinya denyut jantung dan dapat disusul kematian. Pada stadium ini kelumpuhan pernapasan tidak dapat diatasi dengan pernapasan buatan.

Dalamnya anestesia ditentukan oleh ahli anestesia berdasarkan jenis rangsangan rasa sakit, derajat kesadaran, relaksasi otot dan sebagainya. Perangsangan rasa sakit dibagi atas 3

derajat kekuatan: (1) kuat, yang terjadi sewaktu pemotongan kulit, manipulasi peritoneum, kornea, mukosa uretra terutama bila ada peradangan; (2) sedang, yang terjadi sewaktu manipulasi fascia, otot dan jaringan lemak; dan (3) ringan, yang terjadi sewaktu pemotongan dan menjahit usus, serta memotong otak.

1.4. EFEK SAMPING OBAT ANESTETIK UMUM

ANESTETIK INHALASI. Delirium bisa timbul selama induksi dan pemulihan anestesia inhalasi walaupun telah diberikan medikasi preanestetik. Muntah yang dapat menyebabkan aspirasi bisa terjadi sewaktu induksi atau sesudah operasi.

Enfluran dan halotan menyebabkan depresi miokard yang *dose related*, sedangkan isofluran dan N₂O tidak. Enfluran, isofluran dan N₂O dapat menyebabkan takikardi, sedangkan halotan tidak. Aritmia supraventrikular biasanya dapat diatasi kecuali bila curah jantung dan tekanan arteri menurun. Aritmia ventrikel jarang terjadi, kecuali bila timbul hipoksia atau hiperkapnia. Halotan menimbulkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin, sehingga penggunaan adrenalin, noradrenalin atau isoproterenol bersama halotan akan menyebabkan aritmia ventrikel. Halotan berbahaya diberikan pada penderita dengan rasa khawatir berlebihan, karena pada penderita tersebut ditemukan kadar katekolamin yang tinggi.

Depresi pernapasan dapat timbul pada semua stadium anestesia dengan anestetik inhalasi. Oleh karena itu perlu diperhatikan keadaan pernapasan penderita selama pemberian anestetik inhalasi.

Gangguan fungsi hati ringan sering timbul pada penggunaan anestetik inhalasi, tetapi jarang terjadi gangguan yang serius.

Dapat terjadi oliguria reversibel karena menurunnya aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus, dan ini dapat dicegah dengan pemberian cairan yang cukup dan menghindari anestesia yang dalam. Metoksifluran secara langsung dapat menimbulkan kerusakan tubuli ginjal dan gagal ginjal, sehingga dikontraindikasikan pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal dan yang mendapat obat nefrotoksik seperti streptomisin, tetrasiklin dan lain-lain. Nefrotoksik akibat metoksifluran tergantung dari dosis dan F⁻ yang dibebaskan, sehingga pemberian jangka lama metoksifluran dianjurkan

anestetik gas dalam darah; (2) kecepatan aliran darah melalui paru; dan (3) tekanan parsial anestetik gas dalam arteri dan vena.

Kelarutan anestetik gas dalam darah. Kelarutan ini dinyatakan sebagai blood : gas partition coefficient (λ), yaitu perbandingan konsentrasi anestetik gas dalam darah dengan konsentrasinya dalam gas yang diinspirasi setelah dicapai keseimbangan. Zat yang sangat mudah larut misalnya dietileter dan metoksifluran, mempunyai nilai λ 12,1; sedangkan etilen yang sukar larut mempunyai nilai λ 0,14. Nilai λ untuk siklopropan 0,42; N₂O 0,47 dan kloroform 9,4. Lamanya dicapai keseimbangan antara tekanan parsial di alveoli dan darah tergantung dari kelarutan dalam darah ini. Bila kelarutannya tinggi, atau zat anestetik mudah larut dalam darah maka dibutuhkan waktu lebih lama, sebab untuk obat ini darah merupakan reservoir; dengan demikian induksi berjalan lebih lambat. Pada penggunaan eter, tekanan parsial dalam darah hanya 5% dari tekanan parsial pada keseimbangan dengan sekali isap, sedang halotan 25%, siklopropan atau N₂O 65% dan etilen 85%.

Kecepatan aliran darah di paru. Kecepatan pemindahan anestetik gas dari udara inspirasi ke darah tergantung dari kontak udara inspirasi dengan aliran darah. Bertambah cepat aliran darah paru bertambah cepat pemindahan dari udara inspirasi ke darah.

Tekanan parsial anestetik gas dalam arteri dan vena. Kecepatan difusi ke darah berbanding langsung dengan perbedaan tekanan parsial anestetik gas di alveoli dan di dalam darah. Karena tekanan parsial anestetik gas dalam aliran darah paru bertambah dengan pasasi berulang kali ke paru, maka pemindahan anestetik gas berlangsung lambat sampai tercapai keseimbangan.

PEMINDAHAN ANESTETIK GAS DARI ALIRAN DARAH KE SELURUH JARINGAN TUBUH. Tekanan parsial dalam jaringan juga meningkat secara bertahap sampai tercapai tekanan parsial yang sama dengan tekanan parsial dalam arteri, ini tergantung dari beberapa hal yaitu : kelarutan zat anestetik dalam jaringan, aliran darah dalam jaringan, tekanan parsial zat anestetik dalam darah arteri dan jaringan. Jaringan yang mempunyai aliran darah cepat, keseimbangan lebih cepat tercapai. Pengeluaran zat anestetik dimulai dengan penurunan

an tekanan parsial dalam darah arteri diikuti dengan penurunan tekanan parsial dalam jaringan.

1.6. CARA PEMBERIAN ANESTETIK

CARA PEMBERIAN ANESTETIK INHALASI

Open drop method. Cara ini dapat digunakan untuk anestetik yang menguap, peralatan sangat sederhana dan tidak mahal. Zat anestetik ditetaskan pada kapas yang diletakkan di depan hidung penderita sehingga kadar zat anestetik yang dihisap tidak diketahui dan pemakaiannya boros karena zat anestetik menguap ke udara terbuka.

Semiopen drop method. Cara ini hampir sama dengan *open drop*, hanya untuk mengurangi terbuangnya zat anestetik digunakan masker. Karbondioksida yang dikeluarkan sering terhisap kembali sehingga dapat terjadi hipoksia; untuk menghindari hal ini dialirkan oksigen melalui pipa yang ditempatkan di bawah masker.

Semiclosed method. Udara yang dihisap diberikan bersama oksigen murni yang dapat ditentukan kadarnya, kemudian dilewatkan pada *vaporizer* sehingga kadar zat anestetik dapat ditentukan. Sesudah dihisap penderita, udara napas yang dikeluarkan akan dibuang ke udara luar. Keuntungan cara ini ialah dalamnya anestesia dapat diatur dengan memberikan kadar tertentu dari zat anestetik, dan hipoksia dapat dihindari dengan pemberian O₂.

Closed method. Cara ini hampir sama seperti cara *semiclosed*, hanya udara ekspirasi dialirkan melalui NaOH yang dapat mengikat CO₂, sehingga udara yang mengandung anestetik dapat digunakan lagi. Cara ini lebih hemat, aman dan lebih mudah, tetapi harga alatnya cukup mahal.

CARA PEMBERIAN IV ATAU IM. Obat yang biasa digunakan secara IV ialah tiopental, sedangkan ketamin dapat digunakan secara IV atau IM.

1.7. MEDIKASI PREANESTETIK

Tujuan medikasi preanestetik ialah untuk mengurangi kecemasan, memperlancar induksi, mengurangi keadaan gawat anestesia, mengurangi timbulnya hipersalivasi, bradikardi dan muntah

sesudah atau selama anestesia. Obat ini sebaiknya diberikan secara oral sebelum anestesia, kecuali pada keadaan gawat misalnya pencegahan timbulnya bradikardi, diberikan atropin IV. Pemberian morfin yang cukup dapat mengurangi penggunaan halotan 9% dan fluroksen 20%.

Golongan obat medikasi preanestetik ada 5 yaitu analgesik narkotik, sedatif barbiturat dan non-barbiturat, antikolinergik dan penenang.

Analgesik narkotik. Morfin dengan dosis 8-10 mg diberikan secara IM untuk mengurangi kecemasan dan ketegangan penderita terhadap operasi, mengurangi rasa sakit, menghindari takipnea pada pemberian trikloretilen dan agar anestesia berjalan dengan tenang dan dalam. Kerugian pemberian morfin ialah perpanjangan waktu pemulihan, menimbulkan spasme serta kolik biliaris dan ureter. Kadang-kadang terjadi konstipasi, retensi urin, hipotensi dan depresi napas. Depresi napas ini dapat meninggikan kadar CO_2 yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otak dan meninggikan tekanan intrakranial. Derivat morfin lain yang dapat digunakan untuk medikasi preanestetik ialah meperidin 50-100 mg IM, anileridin, alfaprodin, oksimorfon dan fentanil.

Barbiturat. Golongan barbiturat biasanya digunakan untuk menimbulkan sedasi. Pentobarbital dan sekobarbital digunakan secara oral atau IM dengan dosis 100-200 mg pada orang dewasa dan 1 mg/kg BB pada anak dan bayi. Keuntungan menggunakan barbiturat ialah tidak memperpanjang masa pemulihan dan kurang menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan. Golongan barbiturat jarang menimbulkan mual atau muntah, dan hanya sedikit menghambat pernapasan dan sirkulasi.

Sedatif non barbiturat. Etinamat, glutetimid dan kloralhidrat sudah jarang digunakan. Sediaan ini digunakan bila penderita alergi terhadap barbiturat.

Antikolinergik. Penggunaan eter secara *open drop* menimbulkan hipersekresi kelenjar ludah dan bronkus sehingga dapat mengganggu pernapasan pada waktu pemberian zat anestetik. Atropin 0,4-0,6 mg IM mulai bekerja setelah 10-15 menit, mencegah hipersekresi kelenjar ludah dan bronkus selama 90 menit. Dosis ini tidak cukup untuk mencegah perubahan kardiovaskular karena perangsangan parasimpatis, seperti hipotensi dan bradikardi akibat manipulasi sinus karotikus atau pem-

berian berulang suksinilkolin IV; keadaan ini hanya dapat diatasi dengan pemberian atropin IV.

Skopolamin juga baik untuk menghambat hipersekresi kelenjar ludah dan bronkus, tetapi kurang efektif mencegah refleksi bradikardi selama anestesia terutama pada anak. Efek sedasi skopolamin lebih nyata dari atropin, tetapi kadang-kadang timbul kegelisahan dan bingung sehingga skopolamin jarang digunakan untuk medikasi preanestetik.

Obat penenang (*Tranquillizer*). Derivat fenotiazin digunakan karena mempunyai efek sedasi, antiaritmia, antihistamin dan antiemetik. Golongan obat ini biasanya dikombinasikan dengan barbiturat atau analgesik narkotik. Obat yang sering digunakan ialah prometazin, triflupromazin, hidroksizin dan droperidol.

GOLONGAN BENZODIAZEPIN. Obat ini digunakan secara ekstensif pada medikasi preanestetik, dan pada dosis biasa tidak berpotensi dengan opiat dalam mendepresi pernapasan.

Lorazepam dapat diberikan oral atau parenteral dan menimbulkan amnesia pada penderita. Obat ini menimbulkan sedasi yang memanjang. Dosis yang diberikan 0,05 mg/kg BB IM (maksimum 4 mg) diberikan paling sedikit 2 jam sebelum prosedur operasi.

Midazolam (0,07 mg/kg BB IM) menimbulkan amnesia dengan efek samping yang sedikit. Fungsi mental kembali normal dalam 4 jam, sehingga obat ini terpilih untuk penderita berobat jalan atau selama anestesia lokal. Lorazepam dan midazolam kurang menimbulkan efek kumulatif dibandingkan diazepam.

2. OBAT ANESTETIK UMUM

Obat anestetik umum dibagi menurut bentuk fisiknya menjadi 3 golongan, yaitu (1) anestetik gas; (2) anestetik menguap; dan (3) anestetik yang diberikan secara IV. Berdasarkan cara pemberiannya dibedakan antara cara inhalasi dan IV. Anestetik inhalasi berbentuk gas atau cairan yang mudah menguap berbeda-beda dalam hal potensi, keamanan dan kemampuan untuk menimbulkan analgesia dan relaksasi otot rangka. Keuntungan pemberian anestetik IV ialah cepat dicapai induksi dan pemulihan, tidak meledak, sedikit komplikasi pasca

anestetik jarang terjadi; sayangnya efek analgesik dan relaksasi otot rangka sangat lemah.

2.1. ANESTETIK GAS

Pada umumnya anestetik gas berpotensi rendah, sehingga hanya digunakan untuk induksi dan operasi ringan. Anestetik gas tidak mudah larut dalam darah sehingga tekanan parsial dalam darah cepat meninggi. Batas keamanan antara efek anestesia dan efek letal cukup lebar.

Nitrogen monoksida (N_2O = Gas Gelak). nitrogen monoksida merupakan gas yang tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa dan lebih berat daripada udara. Biasanya N_2O disimpan dalam bentuk cairan bertekanan tinggi dalam tabung baja; tekanan pengisian pada suhu kamar ± 50 atmosfer. Anestetik ini selalu digunakan dalam campuran dengan oksigen. Nitrogen monoksida sukar larut dalam darah, diekskresi dalam bentuk utuh melalui paru-paru dan sebagian kecil melalui kulit. Gas ini tidak mudah terbakar, tetapi bila dikombinasi dengan zat anestetik yang mudah terbakar akan memudahkan terjadinya ledakan misalnya campuran eter dan N_2O .

Potensi anestetik N_2O kurang kuat tetapi stadium induksi dilewati dengan cepat, karena kelarutannya yang buruk dalam darah. Dengan perbandingan $N_2O : O_2$ (85 : 15) stadium induksi akan cepat dilewati, tetapi pemberiannya tidak boleh terlalu lama karena mudah terjadi hipoksia. Untuk mempertahankan anestesia biasanya digunakan 70% N_2O (30% O_2), bila digunakan 65% N_2O tanpa medikasi preanestetik penderita tidak dapat mencapai stadium II. Relaksasi otot kurang baik sehingga untuk mendapatkan relaksasi yang cukup sering ditambahkan obat pelumpuh otot.

Nitrogen monoksida mempunyai efek analgesik yang baik, dengan inhalasi 20% N_2O dalam oksigen efeknya seperti efek 15 mg morfin. Kadar optimum untuk mendapatkan efek analgesik maksimum $\pm 35\%$. Gas ini sering digunakan pada partus yaitu diberikan 100% N_2O pada waktu kontraksi uterus sehingga rasa sakit hilang tanpa mengurangi kekuatan kontraksi, dan 100% O_2 pada waktu relaksasi untuk mencegah terjadinya hipoksia.

Kadar N_2O 80% hanya sedikit mendepresi kontraktilitas otot jantung sehingga peredaran darah tidak terganggu. Efek terhadap pernapasan

belum diselidiki secara mendalam, dikatakan induksi dengan pentotal dan inhalasi N_2O menyebabkan berkurangnya respons pernapasan terhadap CO_2 . Dengan campuran $N_2O : O_2$ (65 : 35) waktu pemulihan cepat tercapai dan tidak terjadi efek yang tidak diinginkan. Pada anestesia yang lama N_2O dapat menyebabkan mual, muntah dan lambat sadar. Gejala sisa hanya terjadi bila ada hipoksia atau alkalosis karena hiperventilasi.

Untuk mendapatkan efek analgesik digunakan $N_2O : O_2$ (20 : 80); untuk induksi digunakan $N_2O : O_2$ (80 : 20) dan untuk penunjang $N_2O : O_2$ (70 : 30); sedangkan untuk partus digunakan bergantian N_2O 100% dan O_2 100%.

Status. Sebagai anestetik tunggal N_2O digunakan secara intermiten untuk mendapatkan analgesi pada persalinan dan pencabutan gigi. H_2O digunakan secara luas sebagai anestetik umum, dalam kombinasi dengan zat lain.

SIKLOPROPAN. Siklopropan merupakan anestetik gas yang kuat, berbau spesifik, tidak berwarna, lebih berat daripada udara dan disimpan dalam bentuk cairan bertekanan tinggi. Gas ini mudah terbakar dan meledak karena itu hanya digunakan dengan *close method*.

Siklopropan relatif tidak larut dalam darah sehingga menginduksi dengan cepat (2-3 menit). Stadium III tingkat 1 dapat dicapai dengan kadar 7-10% volume; tingkat 2 dicapai dengan kadar 10-20% volume; tingkat 3 dicapai dengan kadar 20-35% volume; tingkat 4 dicapai dengan kadar 35-50% volume. Sedangkan pemberian dengan kadar 1% volume dapat menimbulkan analgesia tanpa hilangnya kesadaran. Untuk mencegah delirium yang kadang-kadang timbul, diberikan pentotal IV sebelum inhalasi siklopropan.

Siklopropan menyebabkan relaksasi otot cukup baik dan sedikit sekali mengiritasi saluran napas. Namun depresi pernapasan ringan dapat terjadi pada anestesia dengan siklopropan.

Siklopropan tidak menghambat kontraktilitas otot jantung; curah jantung dan tekanan arteri tetap atau sedikit meningkat sehingga siklopropan merupakan anestetik terpilih pada penderita syok. Siklopropan dapat menimbulkan aritmia jantung yaitu fibrilasi atrium, bradikardi sinus, ekstrasistol atrium, ritme atrioventrikular, ekstrasistol ventrikel dan ritme bigemini. Pemberian atropin IV dapat menimbulkan ekstrasistol ventrikel, karena efek katekolamin menjadi lebih dominan.

Aliran darah kulit ditinggikan oleh siklopropan sehingga mudah terjadi perdarahan waktu operasi. Siklopropan tak menimbulkan hambatan terhadap sambungan saraf otot. Setelah waktu pemulihan sering timbul mual, muntah dan delirium.

Absorpsi dan ekskresi siklopropan melalui paru. Hanya 0,5 % dimetabolisme dalam badan dan diekskresi dalam bentuk CO_2 dan air.

Siklopropan dapat digunakan pada setiap macam operasi. Untuk mendapatkan efek analgesik digunakan 1-2% siklopropan dengan oksigen. Untuk mencapai induksi siklopropan digunakan 25-50% dengan oksigen sedangkan untuk dosis penunjang digunakan 10-20% dengan oksigen.

2.2. ANESTETIK YANG MENGUAP

Anestetik yang menguap (*volatile anesthetic*) mempunyai 3 sifat dasar yang sama yaitu : berbentuk cairan pada suhu kamar, mempunyai sifat anestetik kuat pada kadar rendah dan relatif mudah larut dalam lemak, darah dan jaringan. Kelarutan yang baik dalam darah dan jaringan memperlambat terjadinya keseimbangan dan terlewatnya induksi, untuk mengatasi hal ini diberikan kadar lebih tinggi dari kadar yang dibutuhkan. Bila stadium yang diinginkan sudah tercapai kadar disesuaikan untuk mempertahankan stadium tersebut. Untuk mempercepat induksi dapat diberikan zat anestetik lain yang kerjanya cepat kemudian baru diberikan anestetik yang menguap.

Umumnya anestetik yang menguap dibagi menjadi dua golongan yaitu, golongan eter misalnya eter (dietileter), dan golongan hidrokarbon halogen misalnya halotan, metoksifluran, etil-klorida, trikloretilen dan fluroksen.

ETER (DIETILETER). Eter merupakan cairan tidak berwarna, mudah menguap, berbau, mengiritasi saluran napas, mudah terbakar dan mudah melebak. Di udara terbuka eter teroksidasi menjadi peroksida dan bereaksi dengan alkohol membentuk asetaldehid sehingga eter yang sudah terbuka beberapa hari sebaiknya tidak digunakan lagi.

Eter merupakan anestetik yang sangat kuat (kadar minimal untuk anestetik = 1,9% volume) sehingga penderita dapat memasuki setiap tingkat anestesia. Sifat analgesiknya kuat sekali; dengan kadar dalam darah arteri 10-15 mg % sudah terjadi analgesia tetapi penderita masih sadar.

Eter pada kadar tinggi dan sedang menimbulkan relaksasi otot karena efek sentral dan hambatan neuromuskular yang berbeda dengan hambatan oleh kurare, sebab tidak dapat dilawan oleh neostigmin. Zat ini meningkatkan hambatan neuromuskular oleh antibiotik seperti neomisin, streptomisin, polimiksin dan kanamisin.

Eter menyebabkan iritasi saluran napas dan merangsang sekresi kelenjar bronkus. Pada induksi dan waktu pemulihan, eter menimbulkan salivasi, tetapi pada stadium yang lebih dalam, salivasi akan dihambat dan terjadi depresi napas.

Eter menekan kontraktilitas otot jantung, tetapi in vivo efek ini dilawan oleh meningginya aktivitas simpatis sehingga curah jantung tidak berubah atau meninggi sedikit. Eter tidak menyebabkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin. Pada anestesia ringan, seperti halnya anestetik lain, eter menyebabkan dilatasi pembuluh darah kulit sehingga timbul kemerahan terutama di daerah muka, pada anestesia yang lebih dalam kulit menjadi lembek, pucat, dingin dan basah. Terhadap pembuluh darah ginjal, eter menyebabkan vasokonstriksi sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan produksi urin secara reversibel. Sedangkan pada pembuluh darah otak, eter menyebabkan vasodilatasi.

Eter menyebabkan mual dan muntah terutama pada waktu pemulihan, tetapi dapat pula terjadi pada waktu induksi. Ini disebabkan oleh efek sentral eter atau akibat iritasi lambung oleh eter yang tertelan. Aktivitas saluran cerna dihambat selama dan sesudah anestesia.

Eter diabsorpsi dan diekskresi melalui paru; sebagian kecil diekskresi juga melalui urin, air susu, keringat dan difusi melalui kulit utuh.

Eter dapat digunakan dengan berbagai metoda anestesia. Pada penggunaan secara *open drop* uap eter akan turun ke bawah karena $\pm 6-10$ kali lebih berat daripada udara. Penggunaan secara *semi closed method* dalam kombinasi dengan oksigen atau N_2O tidak dianjurkan pada operasi dengan tindakan kauterisasi. Sebab tetap ada bahaya timbulnya ledakan, dan bila api mencapai paru penderita akan mati karena jaringan terbakar atau paru-parunya pecah.

Jumlah eter yang dibutuhkan tergantung dari berat badan dan kondisi penderita, kebutuhan dalamnya anestesia dan teknik yang digunakan. Untuk induksi, digunakan 10-20% volume uap eter dalam oksigen atau campuran oksigen dan N_2O . Untuk dosis penunjang stadium III, membutuhkan 5-15% volume uap eter.

Status. Eter ini sudah jarang dipergunakan di negara maju tetapi di Indonesia masih dipakai secara luas. Anestetik ini cukup aman, hanya berbau yang kurang menyenangkan.

ENFLURAN. Enfluran ialah anestetik eter berhalogen yang tidak mudah terbakar. Enfluran cepat melewati stadium induksi tanpa atau sedikit menyebabkan eksitasi. Kecepatan induksi terhambat bila penderita menahan napas atau batuk. Sekresi kelenjar saliva dan bronkus hanya sedikit meningkat sehingga tidak perlu menggunakan medikasi preanestetik yaitu atropin. Kadar yang tinggi menyebabkan depresi kardiovaskular dan perangsangan SSP; untuk menghindari hal ini enfluran diberikan dengan kadar rendah bersama N_2O . Enfluran menyebabkan relaksasi otot lurik lebih baik daripada halotan, sehingga dosis obat pelumpuh otot non-depolarisasi harus diturunkan.

Enfluran kadar rendah tidak banyak mempengaruhi sistem kardiovaskular, meskipun dapat menurunkan tekanan darah dan meningkatkan frekuensi nadi. Enfluran menyebabkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin yang lebih lemah dibandingkan dengan halotan. Namun pada beberapa kasus efek ini tidak terlihat.

Pemberian enfluran 1% bersama N_2O dan O_2 dengan pengawasan terhadap ventilasi, akan menurunkan tekanan introkular dan berguna untuk operasi mata.

Kadar enfluran kurang dari 3% tidak dapat mencegah efek obat oksitosik. Kadar 0,25-1,25 % bersifat analgesik. Kadar ini tidak menyebabkan perdarahan berat pasca persalinan. Pemulihan terjadi amat cepat, sehingga perlu diberikan analgetik untuk mencegah nyeri pascabedah.

Efek samping. Enfluran bisa menyebabkan efek samping sesudah pemulihan berupa menggigil karena hipotermi, gelisah, delirium, mual atau muntah. Enfluran dapat menyebabkan depresi napas dengan kecepatan ventilasi tetap atau meningkat; *tidal volume* dan *minute volume* menurun. Enfluran bisa menyebabkan kelainan ringan fungsi hati.

Sebagian besar enfluran diekskresi dalam bentuk utuh dan hanya sedikit (2-5 %) yang dimetabolisasi menjadi F^- . Implikasi klinis biotransformasi enfluran menjadi F^- perlu dipelajari lebih lanjut. Pada orang normal, kadar F^- yang terbentuk berada di bawah batas toksik, tetapi dapat meningkat sampai batas toksik bila penderita juga mendapat Isoniazid. Enfluran membahayakan penderita

penyakit ginjal. Ekskresi F^- meningkat pada urin basa.

Pada anestesia yang dalam dan keadaan hipokapnia, enfluran dapat menyebabkan kejang tonik-klonik pada otot muka dan ekstremitas. Hal ini dapat dihentikan tanpa gejala sisa dengan : (1) mengganti obat anestetik; (2) melakukan anestesia yang tidak terlalu dalam; dan (3) menurunkan ventilasi semenit untuk mengurangi hipokapnia. Kejang pada anak timbul dengan kadar enfluran lebih dari 4 % volume dan oksigenisasi yang kurang. Enfluran jangan digunakan pada anak dengan demam berumur kurang 3 tahun.

Posologi. Untuk induksi, enfluran 2-4,5% dikombinasi dengan O_2 atau campuran $N_2O - O_2$, sedangkan untuk mempertahankan anestesia diperlukan 0,5-3 % volume.

ISOFLURAN (FORANE). Isofluran ialah eter berhalogen yang tidak mudah terbakar. Secara kimiawi isofluran mirip enfluran, tetapi secara farmakologis banyak berbeda. Isofluran berbau tajam sehingga membatasi kadar obat dalam udara yang dihisap penderita karena penderita menahan napas dan batuk. Setelah pemberian medikasi preanestetik, stadium induksi dapat dilalui dengan lancar dan sedikit eksitasi bila diberikan bersama $N_2O - O_2$. Yang umum digunakan untuk melewati stadium induksi ialah obat anestetik IV.

Isofluran merelaksasi otot sehingga baik untuk melakukan intubasi. Obat pelumpuh otot non-depolarisasi dan isofluran saling menguatkan (potensiasi) sehingga dosis isofluran perlu dikurangi sepertiganya. Tendensi timbulnya aritmia amat kecil, sebab isofluran tidak menyebabkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin. Peningkatan frekuensi nadi dan takikardi dapat dihilangkan dengan pemberian propranolol 0,2-2 mg, atau dosis kecil narkotik (8-10 mg morfin, atau 0,1 mg fentanil), sesudah hipoksia atau hipertermia diatasi terlebih dulu. Penurunan volume semenit dapat diatasi dengan mengatur dosis. Ventilasi mungkin perlu diatur untuk mendapatkan normokapnia atau hipokapnia. Isofluran sedikit mengalami biotransformasi menjadi asam trifluoroasetat dan F^- .

Belum pernah dilaporkan adanya gangguan fungsi ginjal dan hati sesudah penggunaan isofluran. Pada anestesia yang dalam dengan isofluran tidak terjadi perangsangan SSP seperti pada pemberian enfluran. Isofluran meningkatkan aliran darah otak pada kadar lebih dari 1,1 MAC (*Minimal*

Alveolar Concentration, kadar alveoli minimal) dan mungkin meningkatkan tekanan intrakranial. Hiperventilasi bisa menurunkan aliran darah dan tekanan intrakranial, sebab hipokapnia yang timbul tidak menginduksi kejang selama anestesia dengan isofluran. Keamanan isofluran pada wanita hamil, atau waktu partus, belum terbukti. Pada kadar analgesik 0,3-0,7 % isofluran tidak mendepresi frekuensi dan kekuatan kontraksi otot uterus pasca-persalinan. Penggunaan obat ini masih terbatas, sehingga data toksisitas atau reaksi hipersensitivitas belum lengkap ditemukan. Penurunan kewaspadaan mental terjadi 2-3 jam sesudah anestesia, tetapi tidak terjadi mual, muntah atau eksitasi sesudah operasi.

Posologi. Isofluran 3-3,5% dalam O₂ atau kombinasi NO₂ - O₂ biasanya digunakan untuk induksi, sedangkan kadar 0,5-3% cukup memuaskan untuk mempertahankan anestesia.

HALOTAN (FLUOTAN). Halotan merupakan cairan tidak berwarna, berbau enak, tidak mudah terbakar dan tidak mudah meledak meskipun dicampur dengan oksigen. Halotan bereaksi dengan perak, tembaga, baja, magnesium, aluminium, brom, karet dan plastik. Karet larut dalam halotan, sedangkan nikel, titanium, dan polietilen tidak sehingga pemberian obat ini harus dengan alat khusus yang disebut *fluotec*.

Efek analgesik halotan lemah tetapi relaksasi otot yang ditimbulkannya baik. Dengan kadar yang aman diperlukan waktu 10 menit untuk induksi sehingga untuk mempercepatnya digunakan kadar tinggi (3-4 volume %). Kadar minimal untuk anestesia ialah 0,76% volume.

Depresi napas terjadi pada semua konsentrasi halotan yang menimbulkan anestesia. Halotan dapat mencegah spasme laring dan bronkus, batuk serta menghambat salivasi, sedangkan relaksasi otot maseter baik, sehingga intubasi mudah dilakukan. Pernapasan buatan harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat menyebabkan dosis halotan berlebihan.

Halotan secara langsung menghambat otot jantung dan otot polos pembuluh darah serta menurunkan aktivitas saraf simpatis. Makin dalam anestesia, makin jelas turunnya kekuatan kontraksi otot jantung, curah jantung, tekanan darah, dan resistensi perifer. Bila kadar halotan ditingkatkan dengan cepat, maka tekanan darah akan tidak terukur dan dapat terjadi henti jantung. Halotan

menyebabkan vasodilatasi pembuluh otot rangka dan darah otak sehingga aliran darah ke otak dan otot bertambah.

Halotan menyebabkan bradikardi, karena aktivitas vagal yang meningkat. Halotan menimbulkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin sehingga dapat terjadi aritmia jantung bila diberikan katekolamin sewaktu inhalasi halotan. Suntikan lokal epinefrin hanya boleh diberikan dengan syarat : (1) ventilasi harus cukup adekuat; (2) kadar epinefrin yang diberikan tidak lebih dari 1 : 100.000; dan (3) dosis orang dewasa tidak lebih dari 10 ml larutan 1 : 100000 dalam 10 menit, atau 30 ml dalam satu jam.

Penggunaan halotan berulang kali dapat menyebabkan kerusakan hati yang bersifat alergi berupa nekrosis sel hati yang letaknya sentrolubular. Gejala yang mungkin timbul ialah anoreksia, mual, muntah dan kadang-kadang kemerahan pada kulit.

Halotan menghambat tonus miometrium, mengurangi efektivitas alkaloid ergot dan oksitosin sehingga harus hati-hati diberikan waktu partus. Halotan berguna sekali pada versi ekstraksi.

Absorpsi dan ekskresi halotan melalui paru, hanya 20% dimetabolisasi dalam badan dan diekskresi melalui urin dalam bentuk asam trifluoroasetat, trifluoroetanol dan bromida.

Untuk induksi, halotan diberikan dengan kadar 1-4% dalam campuran dengan oksigen atau N₂O sedangkan untuk dosis penunjang 0,5 - 2%. Halotan diberikan dengan alat khusus dan penentuan kadar harus dapat dilakukan dengan tepat.

Status. Sangat populer dan digunakan secara luas dalam anestesi. Dengan ditemukan enfluran dan isofluran maka ada pilihan lain sehingga penggunaan berulang yang berakibat hepatotoksitas dapat dihindari.

METOKSIFLURAN. Metoksifluran merupakan cairan jernih, tidak berwarna, bau manis seperti buah, tidak mudah meledak, tidak mudah terbakar di udara atau dalam oksigen. Pada kadar anestetik, metoksifluran mudah larut dalam darah.

Metoksifluran termasuk anestetik yang kuat; kadar minimal 0,16 volume % sudah dapat menyebabkan anestesia dalam tanpa hipoksia. Induksi terjadi lambat dan sering disertai delirium sehingga untuk mempercepat induksi sering diberikan lebih dahulu barbiturat IV. Depresi napas dan relaksasi otot lebih nyata oleh metoksifluran daripada oleh

halotan. Sifat analgesik metoksifluran kuat, sudah penderita sadar sifat analgesik ini masih ada.

Metoksifluran tidak menyebabkan iritasi dan stimulasi kelenjar bronkus, tidak menyebabkan spasme laring dan bronkus sehingga dapat digunakan pada penderita asma. Metoksifluran menimbulkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin tetapi tidak sekuat kloroform, siklopropan, halotan atau trikloretilen. Metoksifluran bersifat hepatotoksik sehingga sebaiknya tidak diberikan pada penderita kelainan hati.

Untuk mendapatkan efek analgesik, cukup diberikan 0,5% metoksifluran dalam udara. Untuk induksi diperlukan kadar 1,5-3% dengan campuran oksigen atau N_2O sedikitnya 1 : 1 yang kemudian dilanjutkan dengan dosis penunjang 0,5%. Obat ini dapat diberikan dengan cara *closed method* atau *semiclosed method* sedangkan pada bayi dan anak juga dapat diberikan dengan cara *open drop*.

ETILKLORIDA. Etilklorida ialah cairan tak berwarna sangat mudah menguap, mudah terbakar dan mempunyai titik didih $12-13^{\circ}C$. Bila disemprotkan pada kulit akan segera menguap dan menimbulkan pembekuan sehingga rasa sakit hilang.

Anestesia dengan etilklorida cepat terjadi tetapi cepat pula hilangnya. Induksi dicapai dalam 0,5-2 menit dengan waktu pemulihan 2-3 menit sesudah pemberian anestesia dihentikan. Karena itu etilklorida sudah tidak dianjurkan lagi untuk anestesi umum, tetapi hanya digunakan untuk induksi dengan memberikan 20-30 tetes pada masker selama 30 detik. Etilklorida digunakan juga sebagai anestetik lokal dengan cara menyemprotkannya pada kulit sampai beku. Kerugiannya, kulit yang beku sukar dipotong dan mudah kena infeksi karena penurunan resistensi sel dan melambatnya penyembuhan.

TRIKLOREILEN. Trikloretilen ialah cairan jernih tidak berwarna, mudah menguap, berbau khas seperti kloroform, tidak mudah terbakar dan tidak mudah meledak.

Induksi dan waktu pemulihan terjadi lambat karena trikloretilen sangat larut dalam darah. Efek analgesik trikloretilen cukup kuat tetapi relaksasi otot rangka yang ditimbulkannya kurang baik, maka sering digunakan pada operasi ringan dalam kombinasi dengan N_2O . Untuk mendapatkan efek analgesik, cukup digunakan 0,25-0,75% trikloretilen dalam udara. Sedangkan untuk anestesia umum,

kadar trikloretilen tidak boleh lebih dari 1% dalam campuran 2 : 1 dengan N_2O dan oksigen.

Trikloretilen menimbulkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin dan sensitisasi pernapasan pada *stretch receptor*. Sifat lain trikloretilen ialah tidak mengiritasi saluran napas.

FLUROKSEN. Fluroksen merupakan eter berhalogen, dengan sifat seperti eter mudah terbakar, tetapi tidak mudah meledak. Fluroksen menimbulkan analgesi yang baik, tetapi relaksasi otot sangat kurang. Untuk mencapai analgesi diperlukan fluroksen 1,5-2%, untuk induksi 6-12% dan untuk dosis penunjang 3-12%. Bila dikombinasi dengan N_2O dan oksigen, fluroksen cukup diberikan dengan kadar 1-2%.

2.3. ANESTETIK PARENTERAL

Pemakaian obat anestetik intravena, dilaksanakan untuk : (1) induksi anestesia; (2) induksi dan pemeliharaan anestesia bedah singkat; (3) suplementasi hipnosis pada anestesia atau analgesia lokal, dan (4) sedasi pada beberapa tindakan medik.

Anestesia intravena ideal membutuhkan kriteria yang sulit dicapai oleh hanya satu macam obat, yaitu : (1) cepat menghasilkan efek hipnosis; (2) mempunyai efek analgesia; (3) disertai oleh amnesia pascaanestesia; (4) dampak yang tidak baik mudah dihilangkan oleh obat antagonisnya; (5) cepat dieliminasi dari tubuh; (6) tidak atau sedikit mendeprimasi fungsi restirasi dan kardiovaskular; dan (7) pengaruh farmakokinetik tidak tergantung pada disfungsi organ. Untuk mencapai tujuan di atas, kita dapat menggunakan kombinasi beberapa obat atau cara anestesia lain. Kebanyakan obat anestetik intravena dipergunakan untuk induksi, tetapi sekarang sudah banyak dipakai untuk pemeliharaan anestesia atau dikombinasi dengan N_2O atau anestetik inhalasi lain. Kombinasi beberapa obat mungkin akan saling berpotensi atau efek salah satu obat dapat menutupi pengaruh obat yang lain.

BARBITURAT. Seperti anestetik inhalasi, barbiturat menghilangkan kesadaran dengan blokade sistem stimulasi (perangsang) di formasio retikularis. Pada pemberian barbiturat dosis kecil terjadi penghambatan sistem penghambat ekstra lemnikus, tetapi bila dosis ditingkatkan sistem perangsang juga dihambat sehingga respons korteks

menurun. Pada penyuntikan tiopental, mula-mula timbul hiperalgesi, diikuti analgesi bila dosis terus ditingkatkan.

Barbiturat menghambat pusat pernapasan di medula oblongata. *Tidal volume* menurun dan kecepatan napas meninggi sewaktu anestesia. Pernapasan abdominal akan lebih jelas bila telah terjadi penurunan kontraksi otot interkostal.

Kontraksi otot jantung dihambat oleh barbiturat tetapi tonus vaskular meninggi dan kebutuhan oksigen badan berkurang; curah jantung sedikit menurun. Barbiturat tidak menimbulkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin.

Barbiturat yang digunakan untuk anestesia ialah yang termasuk barbiturat kerja sangat singkat, yaitu :

Natrium tiopental. Dosis yang dibutuhkan untuk induksi dan mempertahankan anestesia tergantung dari berat badan, keadaan fisik dan penyakit yang diderita. Untuk induksi pada orang dewasa diberikan 2-4 ml larutan 2,5% secara intermiten setiap 30-60 detik sampai tercapai efek yang diinginkan. Untuk anak digunakan larutan pentotal 2 % dengan interval 30 detik dengan dosis 1,5 ml untuk berat badan 15 kg, 3 ml untuk berat badan 30 kg, 4 ml untuk berat badan 40 kg dan 5 ml untuk berat badan 50 kg. Untuk mempertahankan anestesia pada orang dewasa diberikan pentotal 0,5-2 ml larutan 2,5%, sedangkan pada anak 2 ml larutan 2%. Untuk anestesia basal pada anak, biasa digunakan pentotal per rektal sebagai suspensi 40% dengan dosis 30 mg/kgBB.

Natrium tiamilal. Dosis untuk induksi pada orang dewasa ialah 2-4 ml larutan 2,5%, diberikan IV secara intermiten setiap 30-60 detik sampai efek yang diinginkan tercapai; dosis penunjang 0,5-2 ml larutan 2,5%; atau digunakan larutan 0,3% yang diberikan secara terus menerus (*drip*).

Natrium metohexital. Dosis induksi pada orang dewasa ialah 5-12 ml larutan 1 % diberikan secara IV dengan kecepatan 1 ml/5 detik; dosis penunjang 2-4 ml larutan 1 % atau bila akan diberikan secara terus menerus dapat digunakan larutan 0,2%.

Status. Merupakan anestetik yang dibutuhkan. Tiopental digunakan sebagai standar. Anestesi umum yang didapatkan dengan injeksi IV menimbulkan tidur sebelum prosedur operasi.

KETAMIN. Ketamin ialah larutan yang tidak berwarna, stabil pada suhu kamar dan relatif aman (batas

keamanan lebar). Ketamin mempunyai sifat analgesik, anestetik dan kateleptik dengan kerja singkat. Sifat analgesiknya sangat kuat untuk sistem somatik, tetapi lemah untuk sistem viseral. Tidak menyebabkan relaksasi otot lurik, bahkan kadang-kadang tonusnya sedikit meninggi.

Ketamin akan meningkatkan tekanan darah, frekuensi nadi dan curah jantung sampai $\pm 20\%$.

Ketamin menyebabkan refleks faring dan laring tetap normal atau sedikit meninggi. Pada dosis anestesia merangsang, sedangkan dengan dosis yang berlebihan akan menekan pernapasan. Ketamin sering menimbulkan halusinasi terutama pada orang dewasa.

Sebagian besar ketamin mengalami dealkilasi dan hidrolisis dalam hati, kemudian diekskresi terutama dalam bentuk metabolit dan sedikit dalam bentuk utuh.

Untuk induksi ketamin diberikan secara IV dengan dosis 2 mg/kgBB (1-4,5 mg/kgBB) dalam waktu 60 detik; stadium operasi dicapai dalam 5-10 menit. Untuk mempertahankan anestesi dapat diberikan dosis ulangan setengah dari semula. Ketamin IM untuk induksi diberikan 10 mg/kgBB (6,5-13 mg/kgBB), stadium operasi terjadi dalam 12-25 menit.

Status. Ketamin merupakan anestetik yang memuaskan bersama dengan diazepam untuk kondisi tertentu. Cara ini sangat berguna untuk trauma, operasi gawat darurat, pembersihan luka bakar, prosedur radiologi pada anak dan malahan untuk beberapa operasi jantung tertentu.

DROPERIDOL DAN FENTANIL. Fentanil dan droperidol tersedia dalam kombinasi tetap, dan digunakan untuk menimbulkan analgesia neuroleptik dan anestesia neuroleptik. Pada anestesia neuroleptik kedua obat ini digunakan bersama N_2O . Induksi dengan dosis 1 mg/9-15 kgBB diberikan perlahan-lahan secara IV (1 ml tiap 1-2 menit), diikuti pemberian N_2O atau O_2 bila sudah timbul kantuk. Sebagai dosis penunjang digunakan N_2O atau fentanil saja (0,05- 0,1 mg tiap 30-60 menit) bila anestesia kurang dalam. Anestesia neuroleptik dapat mencapai anestesia umum yang memuaskan tetapi kesadaran cepat kembali bila pemberian N_2O dihentikan. Droperidol dan fentanil dapat diberikan dengan aman pada penderita yang dengan anestesia umum lainnya mengalami hiperpireksia maligna. Pada analgesia neuroleptik tidak digunakan N_2O dan kesadaran penderita tetap baik; keadaan

ini sering digunakan pada tindakan bronkoskopi, sitoskopi, kateterisasi jantung dan penggantian pembalut pada luka bakar.

Droperidol merupakan obat dengan masa kerja lama dan mula kerja lambat (10-15 menit) sedang fentanil masa kerja pendek tetapi mula kerja cepat (2 menit), maka sebenarnya dapat dilakukan pemberian cara terpisah yaitu : induksi dimulai dengan dosis tunggal droperidol (0,15 mg/kgBB) dan 6-8 menit kemudian fentanil (0,002-0,003 mg/kgBB) yang dapat diulangi tiap 6-8 menit. N₂O diberikan bila penderita mulai mengantuk dan anestesia dipertahankan dengan cara seperti di atas. Dengan cara ini akan didapat amnesia, hipnosis dan analgesia yang memuaskan.

Curah jantung semenit menurun, resistensi pembuluh darah sistemik meningkat pada permulaan dan akan kembali normal bila anestesia diteruskan. Apnea dapat terjadi karena depresi SSP dan dapat diatasi dengan mengontrol atau memimpin pernapasan. Ventilasi harus dikontrol dengan baik terutama bila menggunakan obat penghambat saraf-otot, atau bila dosis fentanil tak melebihi 0,003 mg/kgBB cukup dengan pernapasan terpinpin. Kadang-kadang dapat timbul mual, muntah dan menggigil pascabedah, juga dapat timbul gejala ekstrapiramidal pada takar lajak dengan droperidol.

Sediaan kombinasi terdapat dalam botol berisi 2 dan 5 ml larutan yang mengandung fentanil sitrat 0,05 mg dan droperidol 2,5 mg per ml.

Status. Neurolep analgesia dan neurolep anestesi adalah prosedur yang sederhana dan aman meskipun induksi berlangsung lambat. Depresi pernapasan besar tetapi dapat diperkirakan. Teknik ini berguna pada orangtua, sakit berat atau penderita debil.

DIAZEPAM. Obat ini menyebabkan tidur dan penurunan kesadaran yang disertai nistagmus dan bicara lambat, tetapi tidak berefek analgesik. Juga tidak menimbulkan potensiasi terhadap efek penghambat neuromuskular dan efek analgesik obat narkotik. Diazepam digunakan untuk menimbulkan sedasi basal pada anestesia regional, endoskopi dan prosedur dental, juga untuk induksi anestesia terutama pada penderita dengan penyakit kardiovaskular. Dibandingkan dengan *ultra short acting barbiturate*, efek anestesi diazepam kurang memuaskan karena mula kerjanya lambat dan masa pemulihannya lama. Diazepam juga digunakan untuk medikasi preanestetik (sebagai neurolep

analgesia) dan untuk mengatasi konvulsi yang disebabkan obat anestesi lokal.

Farmakokinetik. Diazepam dimetabolisasi menjadi metabolit yang aktif. Masa paruhnya bertambah panjang dengan meningkatnya usia, pada usia 20 tahun kira-kira 20 jam, dan kira-kira 90 jam pada usia 80 tahun. Bersihan plasma hampir konstan (20-32 ml/menit), karena itu pemberian diazepam jangka lama tidak memerlukan koreksi dosis. Volume distribusi pada *steady state* 1,1 l/kg.

Efek nonterapi. Pemberian diazepam IV untuk mendapatkan sedasi, tidur dan amnesia anterograd tidak menurunkan tekanan arteri atau curah jantung; hanya dapat terjadi takikardi sedang dan depresi napas ringan. Pernah dilaporkan terjadinya kegagalan sirkulasi dan henti napas pada orang dewasa sehat yang mendapat suntikan 20 mg diazepam IV secara cepat. Henti napas juga pernah dilaporkan selama anestesia, terutama bila diazepam diberikan bersama narkotik analgesik sebagai medikasi preanestetik. Flebitis dan trombosis sering terjadi pada penyuntikan IV, juga rasa nyeri bila disuntikan pada vena kecil, sedangkan pemberian intra-arteri dapat menimbulkan nekrosis jaringan sehingga tidak dianjurkan.

Suntikan diazepam IV sebaiknya tidak dicampur dengan larutan obat lain. Diazepam disuntikkan pada selang infus dekat vena sementara infus tetap mengalir untuk mencegah rasa terbakar akibat suntikan dan mengurangi kemungkinan trombosis. Karena diazepam tidak mempunyai efek analgesik, pemberian anestetik lokal akan membantu prosedur anestesia pada beberapa penderita (misalnya sebelum endoskopi).

Posologi. Dosis diazepam untuk induksi ialah 0,1-0,5 mg/kgBB. Pada orang sehat dosis diazepam 0,2 mg/kgBB untuk medikasi preanestetik yang diberikan bersama narkotik analgesik sudah menyebabkan tidur. Pada penderita dengan risiko tinggi (*poor risk*) hanya dibutuhkan 0,1-0,2 mg/kgBB. Untuk sedasi basal, penambahan 2,5 mg diazepam tiap 30 detik diberikan sampai penderita tidur ringan atau terjadi nistagmus, ptosis atau gangguan bicara. Umumnya dibutuhkan 5-30 mg untuk sedasi ini.

Status. Diazepam digunakan untuk medikasi preanestetik dan induksi atau anestetik sendiri. Midazolam mulai kerja yang lebih cepat dan potensi lebih besar dan eliminasi metaboliknya cepat se-

hingga lebih disukai untuk induksi dan mempertahankan anestesi.

ETOMIDAT. Etomidat ialah anestetik non barbiturat yang terutama digunakan untuk induksi anestesia. Obat ini tidak berefek analgesik tetapi dapat digunakan untuk anestesia dengan teknik infus terus menerus bersama fentanil atau secara intermiten. Selama induksi, etomidat mempunyai efek minimal terhadap sistem kardiovaskular dan pernapasan. Etomidat tidak menimbulkan penglepasan histamin. Dosis induksi etomidat menurunkan curah jantung, isi sekuncup dan tekanan arteri serta meningkatkan frekuensi denyut jantung akibat kompensasi. Etomidat menurunkan aliran darah otak (35-50%), kecepatan metabolisme otak, dan tekanan intrakranial; sehingga anestetik ini mungkin berguna pada bedah saraf.

Efek samping. Etomidat menyebabkan rasa nyeri di tempat suntik yang dapat diatasi dengan menyuntikkan cepat pada vena besar, atau diberikan bersama medikasi preanestetik seperti meperidin. Selama induksi dengan etomidat tanpa medikasi preanestetik dapat terjadi gerakan otot spontan pada 60% penderita. Efek ini dihilangkan dengan pemberian narkotik, sehingga narkotik dianjurkan untuk diberikan sebagai medikasi preanestetik. Apnea ringan selama 15-20 detik dapat terjadi pada induksi dengan etomidat, terutama pada orang tua. Apnea ini memanjang bila etomidat diberikan bersama analgesik atau benzodiazepin.

Posologi. Dosis induksi etomidat ialah 0,3 mg/kg BB, dan dalam waktu satu menit penderita sudah tidak sadar.

PROPOFOL. Propofol secara kimia tak ada hubungannya dengan anestetik IV lain. Zat ini berupa minyak pada suhu kamar dan disediakan sebagai emulsi 1%.

Efek anestetik umum. Pemberian intravena propofol (2 mg/kg) menginduksi anestesi secara cepat seperti tiopental. Rasa nyeri kadang-kadang terjadi di tempat suntikan, tetapi jarang disertai dengan plebitis atau trombosis. Anestesi dapat dipertahankan dengan infus propofol yang berkesinambungan dengan opiat, N₂O dan/atau anestetik inhalasi lain.

Propofol menurunkan tekanan arteri sistemik kira-kira 80% tetapi efek ini lebih disebabkan karena

vasodilatasi perifer daripada penurunan curah jantung. Tekanan sistemik kembali normal dengan intubasi trakea.

Propofol tidak menimbulkan aritmia atau iskemik otot jantung. Sesudah pemberian propofol IV terjadi depresi pernapasan sampai apnea selama 30 detik. Hal ini diperkuat dengan premedikasi dengan opiat.

Propofol tidak merusak fungsi hati dan ginjal. Aliran darah ke otak, metabolisme otak dan tekanan intrakranial akan menurun. Dilaporkan adanya kejang atau gerakan involunter selama induksi. Tak jelas adanya interaksi dengan obat pelemas otot. Keuntungan propofol karena bekerja lebih cepat dari tiopental dan konfusi pasca operasi yang minimal. Terjadinya enek, muntah dan sakit kepala mirip dengan tiopental.

Status. Propofol merupakan anestetik yang baru. Cepatnya induksi dan *recovery* dari anestesi berguna dalam pasien rawat jalan yang memerlukan prosedur yang cepat dan singkat.

3. PEMILIHAN SEDIAAN

Pemilihan anestetik umum didasarkan atas beberapa pertimbangan, yaitu keadaan penderita, sifat anestetik umum, jenis operasi yang dilakukan dan peralatan serta obat yang tersedia. Agar anestesi umum berjalan sebaik mungkin, pertimbangan utama ialah memilih anestetik ideal dengan sifat antara lain : mudah didapat, murah, cepat melampaui stadium II, tidak menimbulkan efek samping terhadap alat vital seperti hipersekresi saluran napas atau menyebabkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin, tidak mudah terbakar, stabil, cepat dieliminasi, sifat analgesik cukup baik, relaksasi otot cukup baik, kesadaran cepat kembali, tanpa efek yang tidak diinginkan. Hanya sayangnya tidak ada satu obat pun yang memenuhi semua sifat di atas.

Pada operasi ringan seperti ekstraksi gigi dan insisi abses tidak diperlukan relaksasi otot yang sempurna, oleh sebab itu cukup dipilih anestetik umum yang bersifat analgesik baik seperti N₂O dan trikloretilen, juga dapat digunakan neurolept analgesia. Pada operasi besar seperti laparotomi diperlukan anestetik yang menimbulkan relaksasi otot cukup baik, misalnya eter, atau dikombinasi dengan

diazepam. Untuk tindakan kauterisasi sebaiknya digunakan halotan yang tidak mudah terbakar.

Penggunaan obat simpatomimetik pada anestesia dengan anestetik umum seperti siklopropan, halotan dan metoksifluran harus berhati-hati karena ada bahaya fibrilasi ventrikel. Bahaya ini paling minimal pada penggunaan eter, karena eter tidak menyebabkan sensitisasi jantung terhadap katekolamin.

Anestetik umum yang hepatotoksik seperti metoksifluran sebaiknya tidak diberikan pada penderita hepatitis atau pada penggunaan jangka lama.

Penggunaan anestetik umum sangat tergantung dari sarana setempat, yaitu ada tidaknya tenaga anestetik, alat dan obat. Eter dan tiopental ialah anestetik umum yang mudah didapat, sehingga digunakan untuk berbagai operasi terutama di daerah.

10. HIPNOTIK - SEDATIF DAN ALKOHOL

Metta Sinta Sari Wiria dan Tony Handoko SK

-
- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Pendahuluan 2. Benzodiazepin <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Kimia 2.2. Farmakodinamik 2.3. Farmakokinetik 2.4. Efek samping 2.5. Indikasi 2.6. Posologi 2.7. Monograf 3. Barbiturat <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Kimia 3.2. Farmakodinamik 3.3. Farmakokinetik 3.4. Efek samping | <ol style="list-style-type: none"> 3.5. Intoksikasi 3.6. Indikasi 3.7. Posologi 4. Hipnotik sedatif lain <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Kloral hidrat 4.2. Etklorvinol 4.3. Glutetimid 4.4. Metiprilon 4.5. Meprobamat 4.6. Paraldehyd 4.7. Etinamat 5. Pengelolaan Insomnia 6. Alkohol |
|--|--|
-

1. PENDAHULUAN

Hipnotik sedatif merupakan golongan obat depresan susunan saraf pusat (SSP) yang relatif tidak selektif, mulai dari yang ringan yaitu menyebabkan tenang atau kantuk, menidurkan, hingga yang berat (kecuali benzodiazepin) yaitu hilangnya kesadaran, keadaan anestesi, koma dan mati, bergantung kepada dosis. Pada dosis terapi obat sedatif menekan aktivitas, menurunkan respons terhadap merangsangan emosi dan menenangkan. Obat hipnotik menyebabkan kantuk dan mempermudah tidur serta mempertahankan tidur yang menyerupai tidur fisiologis.

Efek sedasi juga merupakan efek samping beberapa golongan obat yang tidak termasuk obat golongan depresan SSP. Walaupun obat tersebut memperkuat efek penekanan SSP, secara mandiri tidak dapat menginduksi anestesi umum. Golongan obat tersebut umumnya telah menghasilkan efek terapi yang lebih spesifik pada kadar yang jauh lebih kecil dari pada kadar yang dibutuhkan untuk mendepresi SSP secara umum.

Beberapa obat hipnotik dan sedatif, terutama golongan benzodiazepin digunakan juga untuk indikasi lain, yaitu sebagai pelemas otot, antiepilepsi, antiansietas (anticemas) dan sebagai penginduksi anestesia.

Pada bab ini pembahasan diutamakan mengenai efek hipnotiknya saja. Efek sedatif dan anti-ansietas dibahas pada Bab 11.

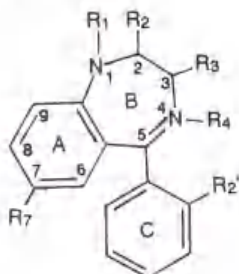
2. BENZODIAZEPIN

Secara kualitatif benzodiazepin mempunyai efek yang hampir sama, namun secara kuantitatif spektrum farmakodinamik serta data farmakokinetiknya berbeda. Hal ini yang menyebabkan aplikasi terapi golongan ini sangat luas. Benzodiazepin ber-efek hipnosis, sedasi, relaksasi otot, ansiolitik dan antikonvulsi dengan potensi yang berbeda-beda.

Pembahasan bab ini hanya pada benzodiazepin yang terutama diindikasikan untuk hipnosis.

2.1. KIMIA

Rumus benzodiazepin terdiri dari cincin benzen (cincin A) yang melekat pada cincin aromatik diazepin (cincin B). Namun karena benzodiazepin yang penting secara farmakologis selalu mengandung gugus substitusi 5-aril (cincin C) dan cincin 1,4-benzodiazepin, sehingga rumus bangun kimia golongan ini selalu diidentikkan dengan 5-aril-1,4-benzodiazepin (Gambar 10-1). Substitusi gugus 5-aril dan gugus penglepas elektron pada posisi- 7 dapat memperkuat efek,



Gambar 10-1. Struktur umum benzodiazepin

Keterangan :

A : cincin benzen

B : cincin 1,4-diazepin

C : cincin 5-aril

2.2 FARMAKODINAMIK

Efek benzodiazepin hampir semua merupakan hasil kerja golongan ini pada SSP dengan efek utama : sedasi, hipnosis, pengurangan terhadap rangsangan emosi/ansietas, relaksasi otot dan anti-konvulsi. Hanya dua efek saja yang merupakan kerja golongan ini pada jaringan perifer: vasodilatasi koroner setelah pemberian dosis terapi benzodiazepin tertentu secara IV, dan blokade neuromuskular yang hanya terjadi pada pemberian dosis sangat tinggi.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Walaupun benzodiazepin mempengaruhi aktivitas saraf pada semua tingkatan, namun beberapa derivat benzodiazepin pengaruhnya lebih besar dari derivat yang lain, sedangkan sebagian lagi memiliki efek yang tak langsung. Benzodiazepin bukan suatu depresan umum seperti barbiturat. Semua benzodiazepin mampu

nyai profil farmakologi yang hampir sama, namun efek utama masing-masing derivat sangat bervariasi, sehingga indikasi kliniknya dapat berbeda. Peningkatan dosis benzodiazepin menyebabkan depresi SSP yang meningkat dari sedasi ke hipnosis, dan dari hipnosis ke stupor; Keadaan ini sering dinyatakan sebagai efek anestesia, tapi obat golongan ini tidak benar-benar memperlihatkan efek anestesi umum yang spesifik, karena kesadaran penderita biasanya tetap bertahan dan relaksasi otot yang diperlukan untuk pembedahan tidak tercapai. Namun pada dosis preanestetik, benzodiazepin menimbulkan amnesia bagi kejadian yang berlangsung setelah pemberian obat; jadi hanya menimbulkan ilusi mengenai anestesia yang baru dialaminya (amnesia anterograd). Bila akan digunakan sebagai anestesi umum untuk pembedahan, benzodiazepin harus dikombinasikan dengan obat pendepresi SSP lain. Belum dapat dipastikan, apakah efek antiansietas benzodiazepin identik dengan efek hipnotik sedatifnya atau merupakan efek lain.

Profil farmakologi benzodiazepin sangat bervariasi pada spesies yang berbeda; misalnya pada mencit, tikus dan monyet 7- nitrobenzodiazepin dapat menginduksi peningkatan kewaspadaan sebelum timbul depresi SSP, tapi tidak pada spesies yang lain; Efek relaksasi otot pada kucing dan anti-konvulsi pada tikus berhubungan lebih erat dengan efek sedasi, hipnosis dan antiansietas pada manusia.

Beberapa benzodiazepin menginduksi hipotonia otot tanpa mengganggu gerak otot normal. Obat ini mengurangi kekakuan deserebrasi pada kucing dan kekakuan penderita *cerebral palsy*.

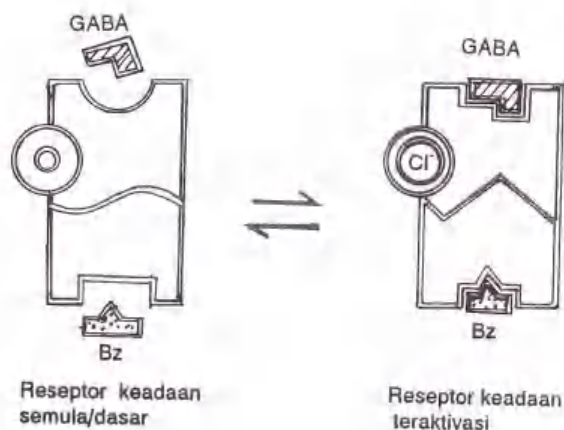
Efek relaksan otot diazepam 10 kali lebih selektif dibandingkan meprobamat, namun tingkat selektifitas ini tidak jelas terlihat pada manusia. Klonazepam dosis non-sedatif pada manusia sudah merelaksasi otot, tapi diazepam dan benzodiazepin lain tidak. Toleransi terjadi terhadap efek relaksasi otot maupun efek ataksia obat ini.

Pada hewan coba, benzodiazepin menghambat aktivitas bangkitan yang diinduksi oleh pentilentezazol atau pikrotoksin, tapi bangkitan yang diinduksi oleh striknin dan elektroshock maksimal hanya disupresi pada dosis yang mengganggu aktivitas gerakan otot. Flurazepam, triazolam, klonazepam, bromazepam dan nitrazepam merupakan antikonvulsi yang lebih selektif dibandingkan derivat lain. Adanya toleransi terhadap efek konvulsi membatasi penggunaan benzodiazepin untuk mengobati kelainan bangkitan pada manusia.

Walaupun terlihat adanya efek analgetik benzodiazepin pada hewan coba, pada manusia hanya terjadi analgesi selintas setelah pemberian diazepam IV. Belum pernah dilaporkan adanya efek analgetik derivat benzodiazepin lain. Benzodiazepin tidak menimbulkan efek hiperalgesia, hal ini berbeda dengan barbiturat.

Mekanisme kerja dan tempat kerja pada SSP. Kerja benzodiazepin terutama merupakan potensiasi inhibisi neuron dengan asam gamma - aminobutirat (GABA) sebagai mediator. Pendapat ini ditunjang oleh hasil elektrofisiologi dan perilaku hewan coba yang menunjukkan adanya penghambatan efek benzodiazepin oleh antagonis GABA, seperti bikukulin atau penghambat sintesis GABA misalnya tiosemikarbasid.

Cara kerjanya dapat dilihat seperti pada gambar 10-2.



Gambar 10-2. Mekanisme kerja benzodiazepin lewat GABA pada reseptor GABA/benzodiazepin/klorida ionofor kompleks

GABA dan benzodiazepin yang aktif secara klinik terikat secara selektif dengan reseptor GABA/benzodiazepin/klorida ionofor kompleks. pengikatan ini akan menyebabkan pembukaan kanal Cl^- . Membran sel saraf secara normal tidak permeabel terhadap ion klorida, tapi bila kanal Cl^- terbuka, memungkinkan masuknya ion klorida, meningkatkan potensial elektrik sepanjang membran sel dan menyebabkan sel sukar tereksitasi.

Kemungkinan terbukanya kanal klorida sangat ditingkatkan oleh terikatnya GABA pada reseptor kompleks tersebut. Benzodiazepin sendiri tidak dapat membuka kanal klorida dan menghambat neuron. Sehingga benzodiazepin merupakan depresan yang realtif aman, sebab depresi neuron yang memerlukan transmisi bersifat *self limiting*.

Efek sedasi serta antikonvulsi benzodiazepin sebagian besar dapat diterangkan lewat potensiasi GABA, yang mengatur metabolisme neuron dengan berbagai monoamin, (yaitu neuron yang dapat meningkatkan semangat serta penghambat rasa takut). Namun hipotesis ini masih belum dapat menjelaskan efek benzodiazepin yang tidak diperantarakan GABA serta efek depresi neuron / efek klinik benzodiazepin yang dapat dilawan oleh antagonis reseptor adenosin (misalnya teofilin) dalam kadar yang sangat rendah.

PERNAPASAN. Benzodiazepin hanya berefek sedikit pada pernapasan; dosis hipnotik tidak berefek pada pernapasan orang normal. Diazepam dan midazolam dosis preanestetik mendepresi ringan ventilasi alveolar dan menyebabkan asidosis respiratoar, lebih karena perangsangan hipoksia dari pada karena penurunan rangsangan hiperkapnia. Kecepatan frekuensi ekspirasi hanya menurun pada hipoksia. Pada penderita obstruksi paru kronik, dosis benzodiazepin untuk endoskopi dapat menurunkan ventilasi alveolar dan P_{O_2} , serta peningkatan P_{CO_2} dan menyebabkan narkosis CO_2 . Diazepam yang diberikan sewaktu anestesi atau diberikan bersama opioid dapat menyebabkan apnea. Gangguan pernapasan yang berat pada intoksikasi benzodiazepin hanya terjadi pada penderita yang juga mendapat pendepresi SSP lain terutama alkohol.

SISTIM KARDIOVASKULAR. Efek benzodiazepin pada sistim kardiovaskular umumnya ringan, kecuali pada intoksikasi berat. Pada dosis anestesi semua benzodiazepin dapat menurunkan tekanan darah dan meningkatkan frekuensi denyut jantung.

SALURAN CERNA. Benzodiazepin diperkirakan dapat menyembuhkan berbagai gangguan saluran cerna yang dihubungkan dengan adanya ansietas. Pada tikus, benzodiazepin mencegah timbulnya sebagian ulkus akibat adanya stres, dan pada manusia diazepam secara nyata menurunkan sekresi cairan lambung waktu malam.

2.3. FARMAKOKINETIK

Sifat fisikokimia dan farmakokinetik benzodiazepin sangat mempengaruhi penerapannya klinisnya. Semua benzodiazepin dalam bentuk nonionik memiliki koefisien distribusi lemak:air yang sangat tinggi. Namun sifat lipofiliknya dapat bervariasi lebih dari 50 kali, bergantung kepada polaritas dan elektronegativitas berbagai senyawa benzodiazepin.

Semua benzodiazepin diabsorpsi secara sempurna, dengan pengecualian klorazepat; senyawa ini baru diabsorpsi sempurna setelah terlebih dahulu didekarboksilasi dalam cairan lambung menjadi N-desmetildiazepam (nordazepam). Pada beberapa benzodiazepin (misalnya prazepam dan flurazepam) hanya metabolit aktifnya yang sampai ke aliran sistemik. Setelah pemberian oral, kadar plasma puncak berbagai benzodiazepin dicapai dalam waktu 0,5-8,0 jam. Diantara benzodiazepin yang digunakan sebagai hipnotik, kadar puncak triazolam tercapai dalam 1,0 jam, temazepam lebih lambat dan lebih bervariasi. Kadar puncak metabolit aktif flurazepam dicapai dalam 1,0-3,0 jam. Sedangkan lorazepam dan midazolam absopsinya lewat suntikan IM tidak teratur.

Benzodiazepin dan metabolit aktifnya terikat pada protein plasma. Kekuatan ikatannya berhubungan erat dengan sifat lipofiliknya. Berkisar antara 70% pada alprezolam dan 99% pada diazepam. Kadar benzodiazepin pada cairan serebrospinal (CSS) kira-kira sama dengan kadar obat bebas dalam darah.

Profil kinetik benzodiazepin secara tetap mengikuti model kinetika dua kompartemen, namun bagi benzodiazepin yang sangat larut dalam lemak, profil kinetiknya lebih sesuai dengan model kinetika tiga kompartemen. Dengan demikian, sesudah pemberian benzodiazepin IV (atau oral bagi benzodiazepin yang diabsorpsi sangat cepat) ambilan ke dalam otak dan organ dengan perfusi tinggi lainnya terjadi dengan cepat, diikuti dengan redistribusi ke jaringan yang kurang baik perfusinya. Redistribusi diazepam dan benzodiazepin yang lipofilik lainnya dipengaruhi oleh sirkulasi enterohepatik. Volume distribusi benzodiazepin adalah besar, dan banyak diantaranya menaik pada penderita usia lanjut. Benzodiazepin dapat melewati sawar uri dan diekskresikan ke dalam ASI.

Benzodiazepin dimetabolisme secara ekstensif oleh beberapa sistem enzim mikrosom hati. Beberapa benzodiazepin dimetabolisme menjadi metabolit yang aktif. Metabolit aktif umumnya dime-

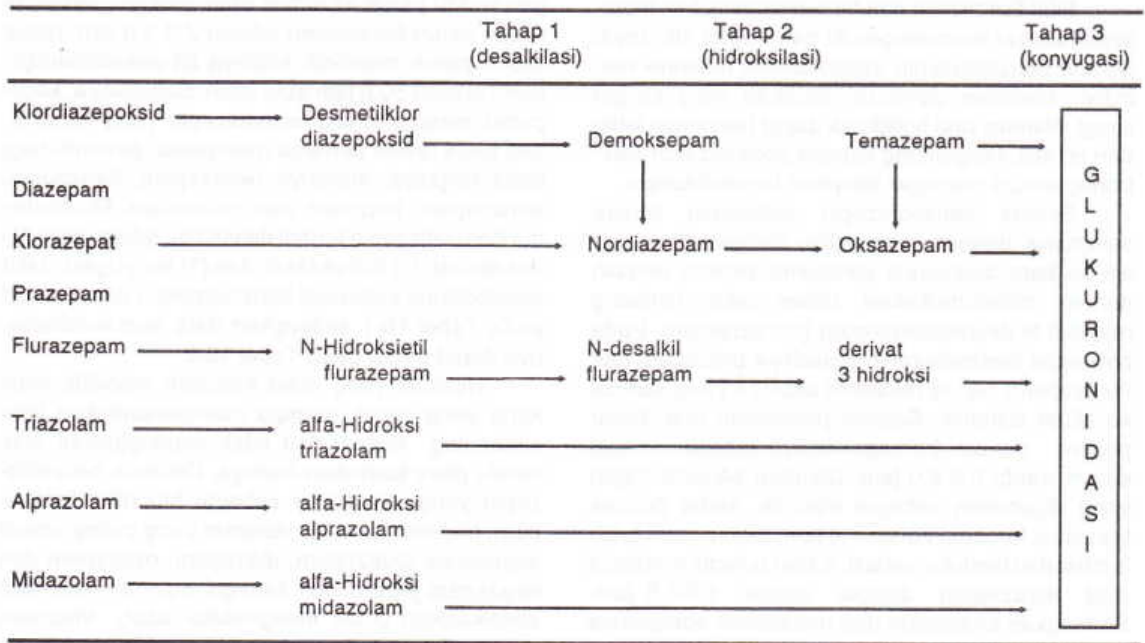
tabolisme lebih lambat dari senyawa asalnya, sehingga lama kerja benzodiazepin tidak sesuai dengan waktu paruh eliminasi obat asalnya; misalnya waktu paruh flurazepam adalah 2,0-3,0 jam, tetapi waktu paruh metabolit aktifnya (N-desalkilflurazepam) adalah 50,0 jam atau lebih. Sebaliknya, kecepatan metabolisme benzodiazepin yang diinaktifkan pada reaksi pertama merupakan penentu bagi lama kerjanya; misalnya oksazepam, lorazepam, temazepam, triazolam dan midazolam. Metabolisme benzodiazepin terjadi dalam tiga tahap yaitu: (1) desalkilasi; (2) hidroksilasi; dan (3) konjugasi. Jalur metabolisme beberapa benzodiazepin dapat dilihat pada Tabel 10-1 sedangkan data farmakokinetiknya dapat dilihat pada Tabel 10-2.

Hipnotik yang ideal haruslah memiliki mula kerja yang cepat, mampu mempertahankan tidur sepanjang malam dan tidak meninggalkan efek residu pada keesokan harinya. Diantara benzodiazepin yang digunakan sebagai hipnotik, flurazepam, triazolam dan temazepam yang paling umum digunakan. Quazepam, diazepam, oksazepam dan lorazepam juga efektif sebagai hipnotik. Bila obat diindikasikan untuk menginduksi tidur, triazolam yang paling efektif sebab mula kerjanya yang cepat dan kemampuan mengurangi tidur yang berkepanjangan. Bila diinginkan efek hipnotik yang tidak mengganggu keterampilan di siang hari, dipilih triazolam dan temazepam. Namun penghentian mendadak kedua obat ini, terutama triazolam, dilaporkan menimbulkan *rebound insomnia*.

2.4. EFEK SAMPING

Benzodiazepin dengan dosis hipnotik pada saat mencapai kadar plasma puncaknya dapat menimbulkan efek samping sebagai berikut: *light headedness*, *lassitude*, lambat bereaksi, inkoordinasi motorik, ataksia, gangguan fungsi mental dan psikomotor, gangguan koordinator berpikir, bingung, disartria, amnesia anterograd, mulut kering dan rasa pahit. Kemampuan berpikir sedikit kurang dipengaruhi dibandingkan dengan penampilan gerak. Semua efek tersebut sangat mempengaruhi keterampilan mengemudi dan kemampuan psikomotor lainnya. Interaksi dengan etanol dapat menimbulkan depresi berat. Efek residual terlihat pada beberapa benzodiazepin dengan dosis hipnotik. Misalnya pemberian flurazepam 30 mg setiap malam selama dua hari, menimbulkan efek residual yang menyerupai efek akut alkohol dengan kadar

TABEL 10-1. JALUR METABOLISME BEBERAPA BENZODIAZEPIN



Dimodifikasi dari Goodman and Gilman, 1990.

TABEL 10-2. DATA FARMAKOKINETIK OBAT HIPNOTIK-SEDATIF

	Absorpsi: t_{max} (jam)	Metabolit aktif terpenting dalam darah	Rata-rata waktu paruh (jam)	Volume distribusi (l/kg)	Bersihan ml/menit/kg
I. BENZODIAZEPIN					
Klordiazepoksid	0,5-4,0	Klordiazepoksid	8-24	0,27-0,33	0,31-0,43
		Desmetilklordiazepoksid	24-96	-	-
Klorazepat	1,0-2,0	Desmetildiazepam	50-100	0,93-1,27	-
Diazepam	1,5-2,0	Diazepam	20-50	0,95-2,0	0,32-0,44
		Desmetildiazepam	50-100	0,93-1,27	-
Flurazepam	0,5-2,0	Desalkilflurazepam	74-160	-	-
Halazepam	1,0-3,0	Halazepam	-	-	-
		Desmetildiazepam	50-100	0,93-1,27	-
Prazepam	6,0	Desmetildiazepam	50-100	0,93-1,27	-
Quazepam	2,0	Quazepam	39	-	-
		Desalkilflurazepam	74-160	-	-
Alprazolam	1,0-2,0	Alprazolam	12-15	1,1	0,64-1,34
Lorazepam	2,0	Lorazepam	8-25	1,0-1,3	0,7-1,2
Oksazepam	1,0-4,0	Oksazepam	5-15	0,6-2,0	0,9-2,0
Temazepam	2,0-3,0	Temazepam	8-38	1,4-1,5	1,1-1,4
Triazolam	1,3	Triazolam	1,5-5,0	0,8-1,8	6,2-8,8

Tabel 10-2. DATA FARMAKOKINETIK OBAT HIPNOTIK-SEDATIF (Sambungan)

	Absorpsi: t_{max} (jam)	Metabolit aktif terpenting dalam darah	Rata-rata waktu paruh (jam)	Volume distribusi (l/kg)	Bersihan ml/menit/kg
II. BARBITURAT					
Amobarbital	2,0	Amobarbital	8-42	-	-
Aprobarbital	-	Aprobarbital	14-34	-	-
Butabarbital	-	Butabarbital	34-42	-	-
Pentobarbital	2,0	Pentobarbital	15-48	-	-
Sekobarbital	2,0	Sekobarbital	15-40	-	-
Fenobarbital	6,0-18,0	Fenobarbital	80-120	-	-
III. HIPNOTIK SEDATIF LAIN					
Kloralhidrat	-	Trikloroetanol	4-9,5	-	-
Etklorvinol	-	Etklotvinol	10-25	-	-
Glutetimid	-	Glutetimid	5-22	-	-
Metiprilon	-	Metiprilon	4,0	-	-
Meprobamat	2,0-3,0	Meprobamat	-	-	-
Paraldehid	4,0-10,0	Paraldehid	-	-	-
Etinamat	-	Etinamat	2,5	-	-
Difenhidramin	2,0-3,0	Difenhidramin	8,4	4,5	6,2
Doksilamin	-	Doksilamin	4-12	-	-
Pirilamin	-	Pirilamin	-	-	-

Dimodifikasi dari AMA Drug Evaluation edisi 8 (1988)
dan Goodman and Gilman, 1990.

- tidak ada data

darah 100 mg/dl, kadar yang resmi dianggap menimbulkan keracunan. Pada keadaan yang sama, temazepam dosis 20 mg tidak menimbulkan efek residual yang berarti. Efek residual ini berhubungan dengan dosis obat. Intensitas dan insidens intoksikasi SSP umumnya meningkat sesuai dengan usia penderita, farmakokinetik dan farmakodinamik obat.

Efek samping lain yang relatif umum terjadi adalah lemah badan, sakit kepala, pandangan kabur, vertigo, mual dan muntah, diare, sakit epigastrik, sakit sendi, sakit dada dan pada beberapa penderita dapat terjadi inkontinensia. Benzodiazepin dengan efek antikonvulsi kadang-kadang malah meningkatkan frekuensi bangkitan pada penderita epilepsi.

Benzodiazepin dapat menyebabkan efek psikologik paradoks. Mimpi buruk sering terjadi dengan pemberian nitrazepam dan kadang-kadang terjadi dengan flurazepam, terutama pada minggu pertama penggunaan obat. Flurazepam kadang-kadang menyebabkan *garulousness*, ansietas, mudah tersinggung, takikardia dan berkeringat. Pernah dilaporkan adanya gejala euforia, gelisah,

halusinasi dan sikap hipomaniak. Selain itu pernah terjadi paranoid, depresi dan keinginan bunuh diri. Namun gejala paradoks tersebut sangat jarang terjadi.

Walaupun penyalahgunaan dan ketergantungan terhadap benzodiazepin jarang terjadi, namun efek samping serta efeknya pada penggunaan secara kronik perlu diperhatikan. Ketergantungan ringan sudah dapat terjadi pada banyak penderita yang menggunakan benzodiazepin dosis terapi secara teratur untuk waktu lama. Gejala putus obat dapat berupa makin hebatnya kelainan yang semula akan diobati, misalnya insomnia dan ansietas, disforia, mudah tersinggung, berkeringat, mimpi buruk, tremor, anoreksia, lemah badan dan pusing kepala. Penghentian pengobatan sebaiknya dilakukan secara bertahap. Pada umumnya selama pengobatan dengan benzodiazepin penderita jarang menaikkan dosis tanpa instruksi dari dokternya. Namun pada sebagian kecil penderita (dengan kebiasaan penyalahgunaan obat atau alkohol), penghentian benzodiazepin dapat menimbulkan ketergantungan obat.

Pada penderita tersebut, penggunaan benzo-diazepin tidak lebih baik dari barbiturat atau alkohol. Penggunaan benzodiazepin dosis tinggi dalam waktu lama dapat mengakibatkan gejala ketergantungan yang lebih parah setelah pemutusan obat yaitu: agitasi, depresi, panik, paranoid, mialgia, kejang otot dan bahkan konvulsi.

Selain efek sampingnya yang luas, secara umum benzodiazepin merupakan obat yang relatif aman. Bahkan dosis tinggi jarang menimbulkan kematian kecuali bila digunakan bersama-sama dengan depresan SSP yang lain misalnya alkohol. Walaupun takar lajak benzodiazepin jarang menyebabkan depresi kardiovaskular serta pernapasan

yang berat, dosis terapi dapat mempengaruhi pernapasan pada penderita obstruksi paru-paru kronik.

2.5. INDIKASI

Benzodiazepin digunakan untuk mengobati insomnia, ansietas, kaku otot, medikasi preanestesi dan anestesi.

2.6. POSOLOGI

Nama obat, bentuk sediaan, dan dosis beberapa derivat benzodiazepin dapat dilihat pada Tabel 10-3.

TABEL 10-3. NAMA OBAT, BENTUK SEDIAAN DAN DOSIS HIPNOTIK SEDATIF

Nama obat	Bentuk sediaan *	Dosis Dewasa (mg)			Hipnotik
		Sedatif **			
BENZODIAZEPIN					
Klordiazepoksid	K,T,I	15-100,	1-3xd	+	-
Klorazepat	K,T	3,75-20,	2-4xd	+	-
Diazepam	T,KLL,I,L	5-10,	3-4xd	+	-
Flurazepam	K	-	-	-	15-30
Lorazepam	T,I	-	-	-	2-4
Oksazepam	K,T	15-30,	3-4xd	+	-
Temazepam	K	-	-	-	15-30
Triazolam	T	-	-	-	0,125-0,5
BARBITURAT					
Amobarbital	K,T,I,P	30-50,	2-3xd	-	65-200
Aprobarbital	E	40,	3xd	-	40-160
Butobarbital	K,T,E	15-30,	3-4xd	-	50-100
Pentobarbital	K,E,I,S	20,	3-4xd	-	100
Sekobarbital	K,T,I	30-50	3-4xd	-	50-200
Fenobarbital	K,T,E,I,O	15-40,	2-3xd	-	100-320
HIPNOTIK SEDATIF LAIN					
Kloralhidrat	K,L,S	250,	3xd	-	500-1000
Etklorvinol	K	100-200,	2-3xd	-	500-1000
Glutetimid	K,T	-	-	-	250-500
Metiprilon	K,T	50-100,	3-4xd	-	200-400
Meprobamat	KLL,T	400,	3-4xd	-	-
Paraldehid	L,I	2-5 ml,	2-4xd	-	10-30 ml
Etinamat	K	-	-	-	500-1000

Dimodifikasi dari Goodman and Gilman, 1990.

* K = kapsul; E = eliksir; KLL = kapsul lepas lambat; I = suntikan; L = larutan; P = bubuk; S = supositoria; T = tablet.

** Dosis dan jumlah pemberian tiap hari; dosis tidak berlaku untuk bentuk KLL.

+ Digunakan sebagai hipnotik-sedatif hanya untuk mengatasi penderita ketergantungan alkohol; dosis lebih kecil bagi individu yang belum toleransi terhadap obat tersebut.

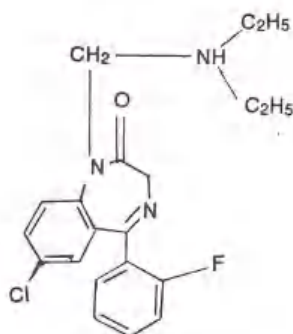
2.7. MONOGRAF BEBERAPA

BENZODIAZEPIN

Berikut akan dibahas 4 obat hipnotik golongan benzodiazepin secara khusus. Sifat-sifat yang dikemukakan pada pembicaraan benzodiazepin secara umum berlaku untuk obat-obat ini.

Agonis Benzodiazepin

FLURAZEPAM



Flurazepam secara eksklusif dipasarkan sebagai obat untuk mengatasi insomnia. Hasil dari uji klinik terkontrol telah menunjukkan bahwa flurazepam mengurangi secara bermakna waktu induksi tidur, jumlah dan lama terbangun selama tidur, maupun lamanya tidur. Mula efek hipnotik rata-rata 17 menit setelah pemberian obat secara oral dan berakhir hingga 8 jam.

Efek residu sedasi di siang hari terjadi pada sebagian besar penderita, oleh metabolit aktifnya yang masa kerjanya panjang. Karena itu obat ini cocok untuk pengobatan insomnia jangka panjang dan insomnia jangka pendek yang disertai gejala ansietas di siang hari.

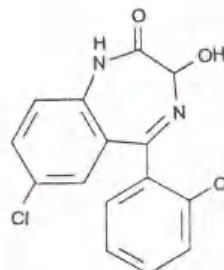
Rebound insomnia tidak sekuat benzodiazepin kerja singkat.

Efek samping. Pusing, vertigo, ataksia dan gangguan keseimbangan, terutama pada manula dan penderita yang keadaannya lemah. Eksitasi dan hiperaktivitas dilaporkan terjadi sebagai reaksi paradoks. Flurazepam dikontra indikasikan pada wanita hamil. Penderita juga perlu diperingatkan terhadap kemungkinan efek aditif oleh alkohol sehari setelah pemberian flurazepam.

Farmakokinetik. Metabolit utama flurazepam, N-desalkilflurazepam, aktif dan memiliki waktu paruh yang panjang. Waktu paruh rata-rata pria muda: 74 jam ; pria manula: 160 jam ; wanita muda: 90 jam ; dan wanita manula: 120 jam. Penimbunan metabolit aktif ini menyebabkan kantuk dan mengurangi kinerja (*performance*), terutama dengan dosis 30 mg. Namun karena adaptasi, efek ini tidak selalu sebanding dengan kenaikan kadarnya di dalam plasma. Eliminasi yang lambat pada akhir pengobatan mungkin menyebabkan berkurangnya *rebound insomnia*.

Posologi. Oral: Untuk induksi tidur, dewasa, 30 mg pada waktu tidur (bagi beberapa penderita cukup 15 mg).; pada manula dan penderita yang keadaannya lemah, 15 mg. Lihat juga pada Tabel 10- 3.

LORAZEPAM



Lorazepam merupakan hipnotik dan antian-sietas yang efektif. Obat ini digunakan dalam medikasi preanestetik, karena secara parenteral memperlihatkan amnesia anterograd. Lorazepam digunakan juga untuk pengobatan status epilepsi; sindroma abstinesia alkohol akut; dan katatonía akibat neuroleptik.

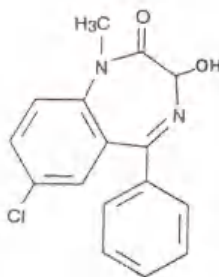
Efek samping. Efek samping lorazepam yang paling umum ialah : sedasi (15,9%), pusing (6,9%), lesu (4,2%), dan ataksia (3,4%). Reaksi ini terjadi pada 50% penderita selama pemberian obat.; sebagian lagi biasanya bereaksi terhadap dosis yang lebih rendah. Obat ini harus digunakan secara hati-hati pada wanita hamil dan yang menyusui, dan pada anak-anak di bawah 12 tahun.

Farmakokinetik. Metabolit-metabolit lorazepam tidak aktif, diekskresi lewat ginjal dalam bentuk garam glukuronat. Pemberian obat setiap hari tidak menimbulkan efek kumulasi. Obat ini relatif memiliki waktu paruh yang pendek (8-25 jam).

Lorazepam harus digunakan secara hati-hati pada penderita gagal ginjal dan pada manula. Absorpsi hampir sempurna tapi lambat, sehingga kadar plasma puncak baru dicapai dalam 2 jam. Sediaan parenteral IM diabsorpsi baik, tapi kadang-kadang menimbulkan nyeri di tempat suntikan.

Posologi. Oral: untuk insomnia yang berhubungan dengan ansietas dan stress, diberikan dosis tunggal 2-4 mg pada waktu tidur. Dosis tersebut harus dikurangi separuhnya pada penderita yang keadaannya lemah dan usia lanjut. Lihat juga Tabel 10-3.

TEMAZEPAM



Temazepam terutama dipasarkan untuk pengobatan insomnia. Obat ini merupakan metabolit hidroksilasi dari diazepam. Obat ini menurunkan jumlah total terbangun selama tidur, menambah lama dan kualitas tidur. Obat ini tidak menginduksi mula tidur, sebab temazepam diabsorpsi lambat. Bagi penderita yang sukar jatuh tidur, dapat diatasi dengan pemberian temazepam 2 jam sebelum waktu tidur, walaupun untuk tujuan tersebut flurazepam dan triazolam lebih baik.

Dosis 30 mg (dewasa) dan 15 mg (manula) diperkirakan dapat mengganggu kinerja; dosis 40 mg atau lebih pada beberapa penderita menurunkan fungsi napas dan suhu tubuh secara bermakna.

Efek samping. Umumnya ringan dan akan hilang pada pemberian berulang. Efek samping yang sering dilaporkan adalah: kantuk (17%), pusing (7%), letargi (5%), kebingungan (2-3%), dan gangguan saluran cerna (1-2%). Vertigo, nistagmus, eksitasi paradoksial dan halusinasi dilaporkan kurang dari 1%.

Seperti benzodiazepin yang lain, temazepam sangat sedikit menimbulkan intoksikasi akut. Takar

lajak obat ini ditandai dengan kebingungan, gangguan koordinasi, depresi napas, koma dan hipotensi. Penggunaannya perlu hati-hati pada penderita dengan riwayat ketergantungan dan cenderung bunuh diri.

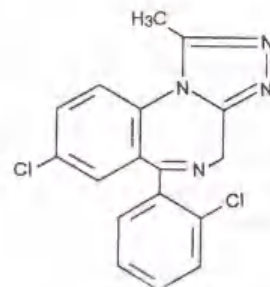
Toleransi dan gejala putus obat tidak terlihat setelah pemakaiannya selama satu bulan. Penderita perlu diberitahu bahwa tidurnya mungkin terganggu selama 1-2 malam setelah obat dihentikan. Penggunaan pada wanita hamil harus dihindari.

Farmakokinetik. Bioavailabilitas oralnya 100%. Kecepatan absorpsi relatif rendah (pada individu dewasa muda waktu untuk mencapai kadar plasma puncak adalah 2,18-2,75 jam). Volume distribusi dan bersihannya berkisar antara 1,40-1,53 L/kg dan 1,10-1,36 ml/kg/min. Waktu paruh eliminasi berkisar antara 8-38 jam, manula: 15-30 jam.

Temazepam dikonjugasi dengan asam glukuronat dan diekskresi dalam urin, sebagian kecil mengalami N-demetilasi sebelum dikonjugasikan. Disfungsi hati hanya berpengaruh sedikit pada waktu paruh eliminasinya. Induksi enzim tidak terjadi pada 5-7 jam setelah pemberian obat. Akumulasi obat setelah pemberian berulang tidak merupakan masalah, tapi perlu penelitian lebih lanjut pada penderita lanjut usia.

Posologi. Pemberian oral untuk induksi tidur, dewasa 30 mg; pada beberapa penderita cukup 15 mg. Dosis untuk anak dibawah 18 tahun belum mapan.

TRIAZOLAM



Triazolam efektif untuk mengobati insomnia sementara, insomnia jangka pendek dan insomnia jangka panjang yang tidak memerlukan sedasi di siang hari dan efek antiansietas. Obat ini juga digunakan sebagai anestesi premedikasi.

Induksi tidur oleh triazolam ditandai dengan:

(1) waktu tidur pendek, (2) memperpanjang mula tidur tanpa mempengaruhi total persentase tidur REM, (3) pengurangan waktu fase tidur serebral tapi menambah total waktu tidur, (4) mengurangi frekuensi bangun di malam hari, (5) perbaikan kualitas tidur, (6) tidak terjadi *rebound REM sleep*, tetapi pada beberapa penelitian dilaporkan terjadi *rebound insomnia*.

Dosis tunggal 0,125-0,25 mg lebih efektif dibandingkan dengan plasebo. Pada penelitian terkontrol, dosis 0,5 mg lebih efektif dari dosis 0,25 dan ekuivalen dengan 30 mg flurazepam; namun pada dosis ini beberapa individu mengalami gangguan kinerja di siang hari. Dosis awal harus dibatasi sampai 0,25 atau kurang pada penderita manula. Toleransi terhadap efek yang ditimbulkan oleh dosis hipnotik tidak terjadi setelah 1-2 bulan pengobatan.

Efek samping. Efek samping yang paling umum adalah kantuk, pusing dan sakit kepala; namun suatu penelitian terkontrol menunjukkan bahwa frekuensi terjadinya gejala tersebut tidak perbedaan secara bermakna dengan plasebo. Efek samping halusinasi, bingung dan amnesia anterograd telah dilaporkan, tapi sangat jarang terjadi.

Pemakaian bersama-sama dengan depresan SSP lain meningkatkan efek sedasi. Jarang menyebabkan intoksikasi akut. Takar lajak terutama ditandai dengan depresi napas, hipotensi dan koma.

Farmakokinetik. Triazolam diabsorpsi cepat secara oral. Kadar plasma puncak dicapai dalam waktu 1,3 jam. Terikat 90% dengan protein plasma. Volume distribusi dan bersihannya berkisar antara 0,8-1,8 L/kg dan 6,2-8,8 ml/men/kg, yang tidak berbeda antar jenis kelamin dan umur. Waktu paruh eliminasi berkisar antara 1,5-5 jam. Dua metabolit utama triazolam tidak memiliki efek hipnotik, dengan waktu paruh eliminasi kurang dari 4 jam. Setelah dimetabolisme (hidroksilasi dan konjugasi), metabolitnya diekskresi dalam urin. Tidak terjadi akumulasi minimum 3 bulan setelah pemberian setiap hari.

Posologi. Dosis oral pengobatan insomnia: dewasa, awal 0,25 mg atau lebih kecil. Pada manula atau yang sensitif, 0,125 mg, dapat diberikan hingga 0,25 mg. Belum ada informasi yang mapan bagi anak di bawah 18 tahun.

Antagonis Benzodiazepin.

Flumazenil

Obat ini merupakan antagonis spesifik benzodiazepin, yang bekerja pada subunit alpha reseptor GABA_A/benzodiazepin-klorida ionofor kompleks. Jadi obat ini menghambat potensiasi benzodiazepin terhadap kerja GABA; bekerja kompetitif secara farmakodinamik, langsung di tempat ikatan reseptor benzodiazepin.

Dua indikasi utama obat ini adalah untuk diagnosis pemastian intoksikasi benzodiazepin dan mengatasi keracunannya agar tidak perlu melakukan intubasi endotrakeal dan napas buatan.

Flumazenil dikembangkan untuk pengobatan ensefalopati hepatic (HE), suatu gejala kompleks neuropsikiatri berhubungan dengan gangguan hepatoselular akut atau kronik. HE sering kali merupakan komplikasi gangguan fungsi hati akibat hepatitis virus, takar lajak obat, atau alkohol. Gangguan ini tidak mempengaruhi struktur SSP tapi merusak fungsi neuromuskular secara reversibel. Berhubung pada gangguan fungsi SSP terlihat kenaikan aktivitas GABA-ergik, antagonis benzodiazepin ini telah digunakan untuk menginduksi remisi.

Pada beberapa penderita depresi napas akan menetap walaupun efek sedasinya dipulihkan. Pada penderita yang responsif, flumazenil IV bekerja dalam beberapa menit. Tidak adanya reaksi terhadap pemberian flumazenil IV dosis 5 mg, menunjukkan bahwa keracunan yang terjadi tidak disebabkan benzodiazepin, tapi mungkin disebabkan depressan SSP lain atau kerusakan otak.

Efek samping. Umumnya flumazenil diterima secara baik; Pada penderita bedah, mual dan muntah adalah efek samping yang paling umum terjadi. Pada penderita dengan takar lajak obat, dilaporkan terjadi agitasi, gelisah, ansietas dan mioklonus. Obat ini perlu hati-hati diberikan kepada penderita dengan riwayat penggunaan kronik benzodiazepin, sebab dapat terjadi gejala putus obat.

Farmakokinetik. Flumazenil diabsorpsi secara oral dengan baik; Waktu untuk mencapai kadar puncak adalah 1 jam. Obat ini mengalami metabolisme lintas awal, sehingga setelah pemberian per oral hanya seperenam dosis yang mencapai sistemik. Volume distribusinya adalah 1,1 L/kg. Waktu paruh eliminasi pada individu yang normal adalah 49-58 menit.

Posologi. Suntikan IV: belum ada regimen dosis yang mapan, secara umum, dewasa, dimulai dengan dosis 0,5 mg sebagai bolus untuk menentukan efektivitas dan toleransi penderita terhadap obat; bila perlu dosis 0,5 mg yang kedua diberikan, diikuti 0,2 mg tiap menit hingga penderita bangun; Bila sesuai dapat diberikan infus 0,5 mg per jam untuk mempertahankan kesadaran.

3. BARBITURAT

Barbiturat selama beberapa saat telah digunakan secara ekstensif sebagai hipnotik dan sedatif. Namun sekarang kecuali untuk beberapa penggunaan yang spesifik, barbiturat telah banyak digantikan oleh benzodiazepin yang lebih aman.

3.1. KIMIA

Secara kimia, barbiturat merupakan derivat asam barbiturat. Asam barbiturat(2,4,6-trioksoheksahidropirimidin) merupakan hasil reaksi kondensasi antara urea dengan asam malonat seperti yang terlihat pada Gambar 10-3.

Asam barbiturat sendiri tidak menyebabkan depresi SSP, efek hipnotik dan sedatif serta efek lainnya ditimbulkan bila pada posisi 5 ada gugusan alkil atau aril. Struktur kimia beberapa barbiturat dapat dilihat pada Tabel 10-4.

Gugus karbonil pada posisi 2 bersifat asam lemah, karena dapat bertautomerisasi; bentuk laktam (keto) berada dalam keseimbangan dengan bentuk laktim (enol). Bentuk laktim bereaksi dengan alkali membentuk garam yang larut dalam air.

Penggantian unsur O pada atom C di posisi 2 dengan unsur S, yang umumnya disebut sebagai tiobarbiturat, menaikkan kelarutan lemak senyawa tersebut. Secara umum, perubahan struktur yang menaikkan kelarutannya dalam lemak, akan menurunkan mula kerja dan lama kerja obat, meningkatkan metabolisme pengrusakan dan ikatan terhadap protein, serta sering kali meningkatkan efek hipnotik.

3.2. FARMAKODINAMIK

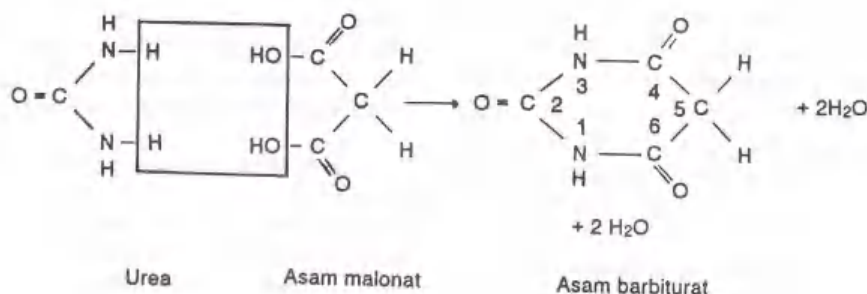
SUSUNAN SARAF PUSAT Efek utama barbiturat ialah depresi SSP. Semua tingkat depresi dapat dicapai, mulai dari sedasi, hipnosis, berbagai tingkat anestesia, koma, sampai dengan kematian.

Efek antiansietas barbiturat berhubungan dengan tingkat sedasi yang dihasilkan.

Efek hipnotik barbiturat dapat dicapai dalam waktu 20-60 menit dengan dosis hipnotik. Tidurnya menyerupai tidur fisiologis, tidak disertai mimpi yang mengganggu. Fase tidur REM dipersingkat. Barbiturat sedikit menyebabkan sikap masa bodoh terhadap rangsangan luar.

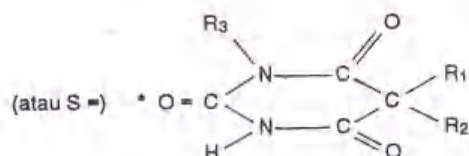
Efek anestesia umum diperlihatkan oleh golongan tiobarbital dan beberapa oksibarbital setelah pemberian IV. Penggunaan barbiturat untuk anestesi umum dibahas lebih lanjut pada Bab 9.

Efek antikonvulsi yang selektif terutama diberikan oleh barbiturat yang mengandung substitusi 5-fenil misalnya fenobarbital dan mefobarbital. Golongan barbiturat lain, derajat selektivitas dan indeks terapi antikonvulsinya sangat rendah, jadi tidak mungkin dicapai efek yang diinginkan tanpa menimbulkan depresi umum pada SSP.



Gambar 10-3. Sintesis asam barbiturat

Tabel 10-4. NAMA DAN STRUKTUR KIMIA BEBERAPA BARBITURAT



BARBITURAT	R ₃	R ₁	R ₂
Amobarbital	H	etil	isopentil
Aprobarbital	H	alil	isopropil
Barbital	H	etil	etil
Heksobarbital	CH ₃	etil	sikloheksenil
Kemital *	H	alil	sikloheksenil
Mefobarbital	CH ₃	etil	fenil
Butobarbital	H	etil	2-butil
Pentobarbital	H	etil	1-metilbutil
Fenobarbital	H	etil	fenil
Sekobarbital	H	alil	1-metilbutil
Tiamilal *	H	alil	1-metilbutil
Tiopental *	H	etil	1-metilbutil

Dimodifikasi dari Goodman and Gilman, tahun 1990.

* : atom O pada C posisi 2 diganti atom S

Barbiturat tidak dapat mengurangi nyeri tanpa disertai hilangnya kesadaran. Pemberian dosis barbiturat yang hampir menyebabkan tidur, dapat meningkatkan 20 % ambang nyeri, sedangkan ambang rasa lainnya (raba, vibrasi dan sebagainya) tidak dipengaruhi. Pada beberapa individu dan dalam keadaan tertentu, misalnya adanya rasa nyeri, barbiturat tidak menyebabkan sedasi melainkan malah menimbulkan eksitasi (kegelisahan dan delirium). Hal ini mungkin disebabkan adanya depresi pusat penghambatan.

TOLERANSI Toleransi terhadap barbiturat dapat terjadi secara farmakodinamik maupun farmakokinetik. Toleransi farmakodinamik lebih berperan dalam penurunan efek dan berlangsung lebih lama dari pada toleransi farmakokinetik. Toleransi terhadap efek sedasi dan hipnosis terjadi lebih segera dan lebih kuat dari pada efek antikonvulsi. Penderita yang toleran terhadap barbiturat juga toleran terhadap senyawa yang mendeprsi SSP, seperti alkohol. Bahkan dapat juga terjadi toleransi silang terhadap senyawa dengan efek farmakologi yang berbeda seperti opioid dan fensiklidin. Toleransi silang terhadap benzodiazepin hanya terjadi terhadap

efek hipnotik dan antiansietas tetapi tidak terhadap efek relaksasi otot.

PENYALAHGUNAAN DAN KETERGANTUNGAN. Seperti halnya depresan SSP yang lain, barbiturat dapat disalahgunakan dan pada beberapa individu dapat menimbulkan ketergantungan. Hal ini akan dibahas lebih lanjut pada bab 11.

MEKANISME KERJA PADA SSP. Barbiturat bekerja pada seluruh SSP, walaupun pada setiap tempat tidak sama kuatnya. Dosis nonanestesi terutama menekan respons pasca sinaps. Penghambatan hanya terjadi pada sinaps GABA-nergik. Walaupun demikian efek yang terjadi mungkin tidak semuanya melalui GABA sebagai mediator.

Barbiturat memperlihatkan beberapa efek yang berbeda pada eksitasi dan inhibisi transmisi sinaptik. Kapasitas barbiturat membantu kerja GABA sebagian menyerupai kerja benzodiazepin, namun pada dosis yang lebih tinggi bersifat sebagai agonis GABA- nergik, sehingga pada dosis tinggi barbiturat dapat menimbulkan depresi SSP yang berat.

SUSUNAN SARAF PERIFER. Barbiturat secara selektif menekan transmisi ganglia otonom dan mereduksi eksitasi nikotinik oleh ester kolin. Efek ini terlihat dengan turunnya tekanan darah setelah pemberian oksibarbiturat IV dan pada intoksikasi berat. Pada sambungan saraf otot skelet, barbiturat ternyata menambah efek tubokurarin dan dekame-tonium yang diberikan selama anestesia.

PERNAPASAN. Barbiturat menyebabkan depresi napas yang sebanding dengan besarnya dosis. Pemberian barbiturat dosis sedatif hampir tidak berpengaruh terhadap pernapasan, sedangkan dosis hipnotik oral menyebabkan pengurangan frekuensi dan amplitudo napas, ventilasi alveol sedikit berkurang, sesuai dengan keadaan tidur fisiologis. Pemberian oral dosis barbiturat yang sangat tinggi atau suntikan IV yang terlalu cepat menyebabkan depresi napas lebih berat. Pada orang yang sedang berada dibawah pengaruh alkohol, depresi napas jadi lebih berat karena efek sinergisme.

Pernapasan dapat terganggu karena : (1) pengaruh langsung barbiturat terhadap pusat napas; (2) edema paru akibat barbiturat kerja sangat singkat; (3) pneumonia hipostatik, terutama akibat barbiturat kerja panjang; dan (4) hiperefleksia N.Vagus, yang bisa menyebabkan batuk, bersin, cegukan, dan laringospasme pada anestesia IV. Pada intok-

sikasi barbiturat, kepekaan sel pengatur napas di medulla oblongata terhadap CO_2 berkurang sehingga ventilasi paru berkurang. Keadaan ini menyebabkan pengeluaran CO_2 dan pemasukan O_2 berkurang, dan terjadi hipoksia atau anoksia. Hipoksia merupakan perangsangan napas yang fisiologis, sehingga pernapasan dapat berjalan terus. Bila pada keadaan ini diberikan O_2 , pernapasan yang hanya dipertahankan oleh rangsangan hipoksia dapat terhenti. Kematian pada intoksikasi barbiturat biasanya disebabkan oleh depresi napas. Tetapi batas antara tingkat anestesi stadium operasi ringan dan tingkat depresi napas yang berbahaya cukup lebar, sehingga barbiturat kerja sangat singkat dapat dipakai untuk anestesi IV.

SISTIM KARDIOVASKULAR Barbiturat dosis hipnotik tidak memberikan efek nyata terhadap sistem kardiovaskular. Frekuensi nadi dan tensi sedikit menurun akibat sedasi yang ditimbulkan barbiturat. Pemberian barbiturat dosis terapi IV secara cepat dapat menyebabkan tekanan darah turun secara mendadak, meskipun hanya selintas. Efek kardiovaskular pada intoksikasi barbiturat sebagian besar disebabkan oleh hipoksia sekunder akibat depresi napas. Selain itu, dosis tinggi barbiturat menyebabkan depresi pusat vasomotor diikuti vasodilatasi perifer sehingga terjadi hipotensi. Barbiturat dosis sangat tinggi berpengaruh langsung terhadap kapilar sehingga menyebabkan syok kardiovaskular.

SALURAN CERNA. Oksibarbiturat cenderung menurunkan tonus otot usus dan amplitudo gerakan kontraksinya. Pusat kerjanya sebagian di perifer dan sebagian dipusat bergantung kepada dosisnya. Dosis hipnotik tidak memperpanjang waktu pengosongan lambung pada manusia. Gejala saluran cerna (muntah, diare) dapat dihilangkan oleh dosis sedasi barbiturat, efek barbiturat ini sebagian besar disebabkan oleh depresi secara sentral.

HATI. Efek barbiturat terhadap hati yang paling dikenal adalah efeknya terhadap sistem metabolisme obat pada mikrosom. Barbiturat bersama-sama dengan sitokrom P₄₅₀ secara kompetitif mempengaruhi biotransformasi obat serta zat endogen dalam tubuh, misalnya hormon steroid.

Barbiturat menaikkan kadar enzim, protein dan lemak pada retikuloendoplasmik hati. Induksi enzim ini menaikkan kecepatan metabolisme beberapa obat dan zat endogen termasuk hormon steroid, kolesterol, garam empedu, vitamin K dan D.

Glukuronil transferase secara aktif menaik. Efek induksinya tidak terbatas pada enzim di mikrosom saja, tetapi juga terjadi pada enzim di mitokondria yaitu delta-ALA (*Amino Levulinic Acid*) sintetase, dan enzim di sitoplasma yaitu aldehyd dehidrogenase.

Toleransi terhadap barbiturat antara lain disebabkan karena barbiturat merangsang aktivitas enzim yang merusak barbiturat sendiri. Barbiturat mengganggu sintesis porfirin, pada penderita porfiria, barbiturat dapat menimbulkan serangan mendadak yang dapat fatal.

GINJAL. Barbiturat tidak berefek buruk terhadap ginjal yang sehat. Oliguri dan anuri dapat terjadi pada keracunan akut barbiturat terutama sebagai akibat dari hipotensi yang nyata.

3.3. FARMAKOKINETIK

Barbiturat secara oral diabsorpsi cepat dan sempurna. Bentuk garam natrium lebih cepat diabsorpsi dari bentuk asamnya. Mula kerja bervariasi antara 10-60 menit, bergantung kepada zat serta formula sediaan, dan dihambat oleh adanya makanan di dalam lambung. Secara IV barbiturat digunakan untuk mengatasi status epilepsi, dan menginduksi serta mempertahankan anestesia umum.

Barbiturat didistribusi secara luas dan dapat lewat plasenta, ikatan dengan protein plasma sesuai dengan kelarutannya dalam lemak; tiopental yang terbesar, terikat hingga lebih dari 65 %.

Barbiturat yang mudah larut dalam lemak, misalnya tiopental dan metohexital, setelah pemberian secara IV, akan ditimbun di jaringan lemak dan otot. Hal ini akan menyebabkan penurunan kadarnya dalam plasma dan otak secara cepat. Setelah depot lemak jenuh, masa kerja barbiturat pada pemberian selanjutnya baru mencerminkan inaktivasi yang terjadi lambat. Pemulihan setelah pemberian barbiturat kerja-sangat-singkat memerlukan waktu lama, barbiturat yang tertimbun dalam depot lemak perlahan-lahan dilepaskan kembali setelah anestesia berakhir (= redistribusi).

Barbiturat yang kurang lipofilik, misalnya aprobarbital dan fenobarbital, dimetabolisme hampir sempurna di dalam hati sebelum diekskresi lewat ginjal. Oksidasi gugus pada atom C-5 merupakan metabolisme yang paling utama dan yang menghentikan aktivitas biologisnya. Oksidasi tersebut menyebabkan terbentuknya alkohol, keton, fenol

atau asam karboksilat, yang diekskresi dalam urin sebagai zat tersebut atau konjugatnya dengan asam glukuronat. N- glukosilasi merupakan jalur metabolisme yang penting. Jalur metabolisme lainnya meliputi N-hidroksilasi, desulfurasi (tiobarbiturat menjadi oksibarbiturat), pembukaan cincin asam barbiturat, dan N-dealkilasi (mefobarbital menjadi fenobarbital). Kira-kira 25% fenobarbital dan hampir semua aprobarbital diekskresi ke dalam urin dalam bentuk utuh. Ekskresinya dapat ditingkatkan dengan diuresis osmotik dan/atau alkalisasi urin.

Hubungan antara lama kerja dan waktu paruh eliminasi cukup rumit. Antara lain karena enantiomer barbiturat yang optik aktif memiliki potensi dan kecepatan biotransformasi yang berbeda. Disamping itu penetapan kadar barbiturat dalam darah yang baku tidak dapat membedakan diantara enansiomer. Biasanya makin aktif enansiomer makin cepat metabolismenya. Eliminasi obat lebih cepat berlangsung pada yang berusia dewasa muda dari pada yang tua dan anak-anak. Waktu paruh meningkat selama kehamilan dan pada penyakit hati kronik, terutama sirosis. Penggunaan berulang, terutama fenobarbital, mempersingkat waktu paruh akibat induksi enzim mikrosomal.

Data waktu paruh pada tabel 10-2 memperlihatkan bahwa barbiturat yang digunakan sebagai hipnotik dan sedatif tidak memiliki waktu paruh yang cukup singkat untuk dapat dieliminasi sempurna dalam 24 jam. Jadi semua barbiturat akan diakumulasi selama pemberian ulang, kecuali bila dilakukan pengaturan dosis yang cermat. Selain itu, menetapkan obat dalam plasma sepanjang hari mempermudah terjadinya toleransi dan penyalahgunaan.

3.4. EFEK SAMPING

Hangover. Gejala ini merupakan residu depresi SSP setelah efek hipnotik berakhir. Dapat terjadi beberapa hari setelah pemberian obat dihentikan. Efek residu mungkin berupa vertigo, mual, atau diare. Kadang-kadang timbul kelainan emosional dan fobia dapat bertambah hebat.

Eksitasi paradoks. Pada beberapa individu, pemakaian ulang barbiturat (terutama fenobarbital dan N-desmetil barbiturat) lebih menimbulkan eksitasi dari pada depresi. Idiosinkrasi ini relatif umum terjadi diantara penderita usia lanjut dan lemah.

Rasa nyeri. Barbiturat sesekali menimbulkan mialgia, neuralgia, artralgia, terutama pada penderita psikoneurotik yang menderita insomnia. Bila diberikan dalam keadaan nyeri, dapat menyebabkan gelisah, eksitasi dan bahkan delirium.

Alergi. Reaksi alergi terutama terjadi pada individu alergik. Segala bentuk hipersensitivitas dapat timbul, terutama dermatosis. Jarang terjadi dermatosis eksfoliativa yang berakhir fatal pada penggunaan fenobarbital; kadang-kadang disertai demam, delirium dan kerusakan degeneratif hati.

Reaksi obat. Kombinasi barbiturat dengan depresan SSP lain misalnya etanol akan meningkatkan efek depresinya; Antihistamin, isoniasid, metilfenidat, dan penghambat MAO juga dapat menaikkan efek depresi barbiturat.

Interaksi obat yang paling sering terjadi adalah akibat induksi enzim mikrosom hati oleh barbiturat yang telah diuraikan sebelumnya. Peningkatan eliminasi banyak obat dan zat endogen terjadi secara bermakna. Barbiturat juga menginduksi hati menghasilkan metabolit yang toksik dari sediaan anestesia misalnya kloroform, dan klortetrasiklin. Zat tersebut memacu peroksidasi lemak, yang mempermudah nekrosis periportal hati.

Secara kompetitif barbiturat menghambat metabolisme obat antidepresan trisiklik. Barbiturat bersaing dengan asam lemak dalam berikatan dengan albumin plasma; secara klinis yang berarti hanya pengusiran ikatan protein terhadap tiroksin. Absorpsi kumarol dan griseofulvin dikurangi oleh barbiturat, terutama fenobarbital.

3.5. INTOKSIKASI

Intoksikasi barbiturat dapat terjadi karena percobaan bunuh diri, kelalaian, kecelakaan pada anak-anak atau penyalahgunaan obat. Dosis letal barbiturat sangat bervariasi, bergantung kepada banyak faktor. Keracunan berat umumnya terjadi bila lebih dari 10 kali dosis hipnotik dimakan sekaligus. Dosis fatal fenobarbital adalah 6-10 g, sedangkan amobarbital, sekobarbital dan pentobarbital adalah 2-3 g. Kadar plasma letal terendah yang ditemukan adalah 60 mcg/ml bagi fenobarbital, dan 10 mcg/ml bagi barbiturat dengan efek singkat, misalnya amobarbital dan pentobarbital. Kadar tersebut akan lebih rendah bila barbiturat diminum bersama-sama dengan depresan lain atau alkohol.

Gejala simtomatik keracunan barbiturat ditunjukkan terutama terhadap sistem SSP dan kardiovaskular. Pada keracunan berat, refleks dalam mungkin tetap ada selama beberapa waktu setelah penderita koma. Gejala *Babinski* sering kali positif. Pupil mata mungkin konstriksi dan bereaksi terhadap cahaya, tapi pada akhir keracunan mungkin akan terjadi dilatasi paralitik hipoksia. Gejala intoksikasi akut yang berbahaya ialah depresi napas berat, tekanan darah yang turun rendah sekali, oliguria dan anuria, dan pneumonia hipostatik. Tidak jarang penderita intoksikasi akut barbiturat mengalami nekrosis kelenjar keringat dan bula di kulit.

Pengobatan intoksikasi. Intoksikasi barbiturat akut dapat diatasi secara optimal dengan pengobatan simtomatik suportif yang umum.

Hemodialisis dan hemoperfusi hanya sedikit diperlukan. Suatu Unit Rawat Darurat yang dikelola secara baik dapat mengurangi angka kematian hingga < 2%, sedangkan sebelumnya, ketika obat perangsang SSP digunakan untuk mengantagonis barbiturat pada kasus keracunan, angka kematian dapat mencapai hingga 40%. Pengobatan standar ini sekarang dapat digunakan untuk mengatasi keracunan depresan SSP yang lain.

Dalamnya koma dan ventilasi yang memadai adalah yang peratma dinilai. Bila keracunan terjadi < 24 jam sejak makan obat, tindakan cuci lambung serta memuntahkan obat perlu dipertimbangkan, sebab barbiturat dapat mengurangi motilitas saluran cerna. Tindakan cuci lambung serta memuntahkan obat perlu dilakukan hanya setelah tindakan untuk menghindari aspirasi dilakukan. Setelah cuci lambung, karbon aktif dan suatu pencakar (biasanya sorbitol) harus diberikan. Pemberian dosis ulang karbon (setelah terdengar bising usus) dapat mempersingkat waktu paruh fenobarbital tapi tidak bermanfaat bagi barbiturat yang memiliki volume distribusi yang besar.

Pengawasan ketat harus diberikan untuk mempertahankan fungsi saluran napas penderita dan untuk mencegah pneumonia; O₂ boleh diberikan secara hati-hati. Pengukuran fungsi napas perlu dilakukan untuk mendeteksi dan mengatasi *atelectasis* sedini mungkin. Pco₂ dan Po₂ perlu dimonitor, dan pernapasan buatan harus dimulai bila diindikasikan. Demam atau gambaran radiologi terhadap kemungkinan pneumonia butuh terapi yang tepat.

Pada keracunan barbiturat akut yang berat, syok merupakan ancaman utama. Sering kali pen-

derita dikirim ke rumah sakit dalam keadaan hipotensi berat atau syok, dan dehidrasi yang berat pula. Hal ini perlu segera diatasi; bila perlu tekanan darah dapat ditunjang dengan dopamin.

Seperenam dari penyebab kematian disebabkan gagal ginjal akut akibat syok dan hipoksia. Pada keadaan gagal ginjal, hemodialisis harus dilakukan. Diuresis paksa dapat dilakukan pada penderita tanpa dehidrasi dengan fungsi ginjal dan jantung yang baik; tapi hal ini tidak cukup menguntungkan secara klinik bila ditinjau risiko yang diakibatkan.

3.6. INDIKASI

Penggunaan barbiturat sebagai hipnotik-sedatif telah menurun secara nyata karena efek terhadap SSP kurang spesifik, barbiturat memiliki indeks terapi yang lebih rendah dibandingkan terhadap benzodiazepin. Toleransi terjadi lebih sering dari benzodiazepin, kecenderungan disalahgunakan lebih besar, dan banyak terjadi interaksi obat.

Barbiturat secara luas telah digantikan oleh benzodiazepin dan senyawa lain untuk sedasi siang hari.

Barbiturat masih digunakan pada terapi darurat terhadap kejang, seperti pada tetanus, eklamsia, status epilepsi, perdarahan serebral dan keracunan konvulsan; namun pada umumnya benzodiazepin masih lebih baik untuk indikasi tersebut. Fenobarbital paling sering digunakan karena aktivitas antikonvulsinya, tapi mula kerja obat ini kurang cepat, bahkan pada pemberian IV masih dibutuhkan waktu 15 menit atau lebih untuk mencapai kadar puncak di otak. Penggunaan fenobarbital dan mefobarbital dalam terapi epilepsi dibahas pada bab 9.

Barbiturat kerja sangat singkat masih terus digunakan sebagai anestetik IV dibahas pada bab 12.

Barbiturat digunakan juga pada narkoanalisis dan narkoterapi di klinik psikiatri.

Fenobarbital digunakan untuk mengobati hiperbilirubinemia dan kernicterus pada neonatus, karena penggunaannya dapat menaikkan glukuroniltransferase hati dan ikatan bilirubin Y protein. Efek fenobarbital pada metabolisme dan ekskresi garam empedu telah dipakai untuk pengobatan kasus kolestasis tertentu.

3.7. KONTRAINDIKASI

Barbiturat tidak boleh diberikan pada penderita alergi barbiturat, penyakit hati atau ginjal, hipoksia, penyakit Parkinson.

Barbiturat juga tidak boleh diberikan kepada penderita psikoneurotik tertentu, karena dapat menambah kebingungan di malam hari yang terjadi pada penderita usia lanjut.

3.8. POSOLOGI

Dosis barbiturat harus disesuaikan dengan kebutuhan penderita. Jenis, bentuk sediaan dan dosis hipnotik-sedatif barbiturat dapat dilihat pada tabel 10-3.

4. HIPNOTIK SEDATIF LAIN

4.1. KLORALHIDRAT

Kloralhidrat [$\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$] ialah derivat monohidrat dari kloral (2,2,2-tri kloroasetaldehid). Metabolitnya, trikloroetanol juga adalah hipnotik yang efektif. Kloral sendiri berupa minyak, tetapi hidratnya merupakan kristal yang menguap secara lambat di udara dan larut dalam minyak, air dan alkohol. Rasanya tidak enak.

Kloralhidrat sangat mengiritasi kulit dan membran mukosa. Efek samping saluran cerna akan timbul bila kloralhidrat diberikan tanpa pengenceran dan dalam keadaan lambung yang kosong.

Kloralhidrat adalah hipnotik yang efektif. Seperti barbiturat, obat ini sedikit memperlihatkan efek analgetik, gejala eksitasi dan delirium dapat ditimbulkan oleh adanya rasa nyeri. Obat ini tidak dapat digunakan sebagai anestesi umum karena jarak keamanannya terlalu sempit.

Pada dosis terapi, kloralhidrat hanya sedikit mempengaruhi pernapasan dan tekanan darah.

Distribusi dan nasib. Kloralhidrat dan trikloroetanol didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh. Kloralhidrat direduksi menjadi trikloroetanol oleh enzim alkohol dehidrogenase di hati. Etanol meningkatkan reaksi reduksi ini. Trikloroetanol terutama dikonjugasi oleh asam glukuronat dan hasilnya diekskresikan sebagian besar lewat urin. Waktu paruh trikloroetanol berkisar antara 4-12 jam.

Efek samping. Kloralhidrat menyebabkan rasa iritasi yang tidak enak, nyeri epigastrik, mual kadang-kadang muntah. Efek SSP yang tidak diinginkan meliputi pusing, lesu, ataksia dan mimpi buruk. *Hangover* mungkin terjadi, walaupun tidak sesering oleh barbiturat atau beberapa benzodiazepin. Idiosinkrasi berupa gejala disorientasi dan tingkah laku paranoid dilaporkan terjadi. Reaksi alergi, termasuk eritema, urtikaria dan dermatitis; eosinofilia dan leukopenia dapat juga terjadi.

Indikasi dan kontraindikasi. Peroral digunakan sebagai medikasi preanestetik dan reaksi putus obat (morfin, barbiturat, alkohol). Obat ini jarang disalahgunakan sebab rasanya tidak enak. Kloralhidrat dikontraindikasikan pada penderita dengan kerusakan ginjal atau hati, penyakit jantung dan gastritis.

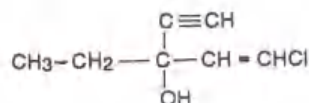
Intoksikasi akut. Dosis toksik per oral dewasa adalah kira-kira 10 g. Intoksikasi kloralhidrat mirip intoksikasi barbiturat, diatasi secara simptomatik dan suportif. Bila keracunan dapat teratasi, mungkin timbul ikterus atau albuminuria sebagai efek toksik kloralhidrat terhadap hati dan ginjal.

Penyalahgunaan dan ketergantungan. Kebiasaan penggunaan kloralhidrat dapat mengakibatkan toleransi, ketergantungan fisik dan adiksi. Penghentian obat secara tiba-tiba dapat mengakibatkan delirium dan kejang yang sering mengakibatkan fatal.

Posologi. Dosis hipnotik kloralhidrat adalah 0,5-1,0 g dengan dosis maksimal 2,0 g. Untuk mengurangi iritasi lambung, obat diberikan dalam bentuk larutan dengan air atau sari buah.

4.2. ETKLORVINOL

Etklorvinol merupakan hipnotik sedatif dengan mula kerja cepat dan lama kerja yang singkat. Memiliki struktur kimia sebagai berikut :



Farmakokinetik. Secara oral obat ini bekerja dalam 15-30 menit. Kadar puncak dalam darah dicapai dalam 1-1,5 jam. Volume distribusi kira-kira 4 l/Kg. Obat ini dapat lewat sawar uri. Waktu paruh distribusi kira-kira 1-3 jam dan waktu paruh eliminasi sekitar 10-25 jam. Sekitar 90 % dari obat ini dihan-curkan di hati.

Efek Farmakologi. Etklorvinol selain berefek hip-notik sedatif, juga merelaksasi otot dan antikonvulsi. Efek terhadap SSP sangat mirip barbiturat kerja singkat.

Efek samping, intoksikasi dan penyalahgunaan. Efek samping yang paling umum adalah pusing, mual, muntah, hipotensi dan rasa kebal (*numbness*) di daerah muka. *hangover* yang ringan dapat juga terjadi. Obat ini tidak dianjurkan diberikan bersama-sama dengan antidepresan lain, sebab dapat me-nyebabkan delirium.

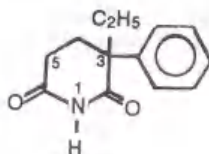
Dosis letal berkisar antara 10-25 g, namun dosis ini akan lebih kecil bila ada etanol. Intoksikasi akut dan penanganan keracunan etklorvinol me-nyerupai barbiturat.

Penggunaan kronik obat ini menyebabkan toleransi dan ketergantungan fisik. Gejala putus obat akan menyerupai *delirium tremens* dan kadang kadang diduga suatu reaksi schizofren, akan sangat berat pada penderita usia lanjut.

Posologi. Lihat pada tabel 10-3. Dosis 770 mg kira-kira ekuivalen dengan 100 mg sekobarbital.

4.3. GLUTETIMID

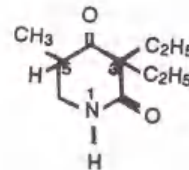
Glutetimid adalah 3-etil-3-fenil-2,6-piperidine-dion dengan struktur kimia sebagai berikut :



Glutetimid tidak lagi dianjurkan sebagai hip-notik-sedatif, karena sifatnya menyerupai barbiturat tetapi pada keracunan akut lebih sulit diatasinya.

4.4. METIPRILON

Metiprilon memiliki struktur kimia sebagai ber-ikut :



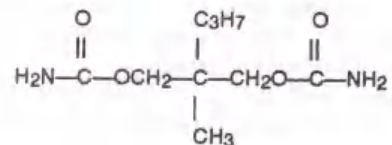
Pada dosis 300 mg obat ini mempunyai efek hip-notik yang sama dengan sekobarbital dosis 200 mg. Sekitar 97% dimetabolisme, metabolit sebagian di-ikat oleh asam glukuronat. Waktu paruh adalah 4 jam, tapi akan lebih lama pada keadaan intoksikasi. Metiprilon merangsang sistim enzim mikrosomal di hati dan enzim delta-ALA sintetase; harus dihindari pemakaiannya pada penderita porfiria intermitens.

Efek samping dan intoksikasi. Obat ini jarang menimbulkan efek samping. Bila terjadi, efek yang timbul dapat berupa *hangover*, gangguan saluran cerna, erupsi kulit (*rash*) dan eksitasi idiosinkratik. Gejala intoksikasi serta cara mengatasinya meny-e-rupai barbiturat.

Posologi. Lihat tabel 10-3.

4.5. MEPROBAMAT

Meprobamat adalah ester bis-karbamat den-gan struktur kimia sebagai berikut :



Obat ini dikenal pertama kali sebagai antian-sietas, namun sekarang lebih digunakan sebagai hipnotik-sedatif. Sifat farmakologi obat ini meny-e-rupai benzodiazepin. Walaupun meprobamat men-depresi SSP secara luas, tapi tidak dapat me-nimbulkan anestesia umum. Efek meprobamat kira-

kira berada diantara efek barbiturat dan benzodiazepin. Sebagai antikonvulsi meprobamat lebih menyerupai etosuksimid dari pada benzodiazepin. Obat ini dapat merelaksasi otot tapi pada dosis terapi efeknya sangat kecil. Pada penderita nyeri tulang-otot dapat memberikan efek analgetik ringan, dan dapat menaikkan efek obat analgetik yang lain.

Absorpsi, nasib dan ekskresi. Meprobamat diabsorpsi secara baik bila diberikan peroral; kadar puncak dalam plasma dicapai dalam 1-3 jam. Sedikit terikat oleh protein plasma. Sebagian besar dimetabolisme di hati, sebagian kecil diekskresi utuh lewat urin. Waktu paruh dari dosis tunggal dalam plasma berkisar antara 6-17 jam, namun pada pemberian kronik dapat mencapai 24-48 jam. Meprobamat dapat menginduksi sebagian enzim mikrosom di hati, namun tidak jelas apakah obat ini dapat menginduksi enzim yang berperan terhadap metabolismenya sendiri.

Efek samping dan intoksikasi. Pada dosis sedatif, efek samping utama adalah kantuk dan ataksia. Dosis tunggal 400 mg hanya sedikit mempengaruhi uji psikometrik, namun pada dosis yang lebih besar menyebabkan kegagalan koordinasi belajar dan gerak, dan memperlambat waktu reaksi. Meprobamat meningkatkan efek depresi depresan SSP lain.

Gejala efek samping lainnya yang mungkin timbul antara lain: hipotensi, alergi pada kulit, purpura nontrombositopenik akut, angiodema dan bronkospasme.

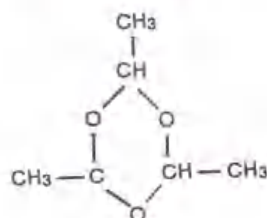
Gejala putus obat dapat terjadi bila pemberian obat dihentikan secara mendadak setelah pengobatan selama beberapa minggu dengan dosis lebih besar dari 2,4 g/hari. Gejala yang timbul meliputi ansietas, insomnia, tremor, gangguan saluran cerna, dan seringkali terjadi halusinasi; kejang umum terjadi pada kira-kira 10 % kasus.

Takar lajak ringan dengan meprobamat (kadar plasma 30-100 mcg/ml) dapat menimbulkan vertigo, ataksia, stupor dan pingsan. Kadar plasma 100-200 mcg/ml menyebabkan koma, hipotensi, depresi napas, syok, udem paru dan gagal jantung. Dosis letal umumnya lebih besar dari 36 g dan menghasilkan kadar plasma diatas 200 mcg/ml. Pengobatan overdosis tersebut pada prinsipnya sama seperti pada barbiturat.

Indikasi. Meprobamat terutama diindikasikan sebagai antiansietas. Digunakan juga sebagai hipnotik bagi penderita insomnia usia lanjut. Efeknya kira-kira sama dengan flurazepam dan flunitrazepam.

Posologi. Lihat tabel 10-3.

4.6. PARALDEHID



Paraldehid adalah polimer dari asetaldehid dengan struktur kimia sebagai berikut :

Paraldehid memiliki bau aromatik yang tidak enak, mengiritasi mukosa dan jaringan. Karena keterbatasannya ini, penggunaannya sudah tergeser oleh hipnotik yang lain.

Paraldehid adalah hipnotik yang bekerja cepat. Efek farmakologi obat ini menyerupai barbiturat kerja singkat.

Farmakokinetik. Secara oral paraldehid diabsorpsi cepat dan didistribusi secara luas; obat ini dapat lewat sawar uri. Pada dosis hipnotik, 70-80 % dimetabolisme di hati, sebagian besar yang tersisa dikeluarkan lewat paru-paru, sebagian kecil lewat urin. Waktu paruh kira-kira 4-10 jam. Diperkirakan obat ini di depolimerisasi di hati menjadi asetaldehid, lalu dioksidasi menjadi asam asetat, yang kemudian diubah lebih lanjut jadi karbon dioksida dan air.

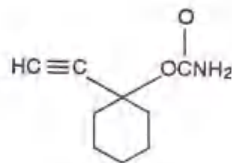
Efek samping dan intoksikasi. Intoksikasi dengan paraldehid jarang terjadi sebab penggunaannya terbatas pada rumah sakit saja. Dosis letal berkisar antara 25-150 g. Penderita yang keracunan obat ini memperlihatkan gerak pernapasan yang cepat. Pada kasus intoksikasi akut serta kronik yang berat terlihat gejala asidosis, perdarahan lambung, iritabilitas otot, oliguria, albuminuria, leukositosis, hepatitis, nefrosis, perdarahan paru-paru, udem dan dilatasi ventrikel. Intoksikasi kronik mengakibatkan toleransi dan ketergantungan. Gejala yang timbul menyerupai ketergantungan alkohol, berupa delirium tremens dan halusinasi.

Indikasi. Paraldehid telah digunakan terutama untuk pengobatan keadaan abstinensia dan keadaan psikiatri yang ditandai gejala eksitasi, dan bagi pengobatan gawat darurat keadaan konvulsi. Penggunaan yang paling lama adalah pada pengobatan delirium tremens.

Posologi. Lihat tabel 10-3.

4.7. ETINAMAT

Etinamat adalah suatu uretan dengan struktur kimia sebagai berikut :



Obat ini memiliki mula kerja yang cepat dengan lama kerja yang singkat. Dimetabolisme sebagian di hati. Metabolitnya dikonjugasi dengan asam glukuronat dan diekskresikan lewat urin.

Efek samping etinamat meliputi mual, kadang-kadang muntah, sesekali terjadi erupsi kulit, dan eksitasi idiosinkratik. Jarang sekali timbul demam dan trombositopenia.

Dosis letal belum diketahui, pernah dilaporkan kematian terjadi dengan dosis 15 g. Ketergantungan obat dapat terjadi pada penggunaan jangka lama. Etinamat 500 mg kira-kira ekuivalen dengan 100 mg sekobarbital.

5. PENGELOLAAN INSOMNIA

Insomnia dapat disebabkan oleh berbagai hal, sehingga untuk mengobatinya secara efektif perlu diketahui kausanya. Pada kasus insomnia tertentu, terapi perilaku, psikoterapi atau pemberian obat nonhipnotik mungkin lebih bermanfaat. Sebagai contoh, pemberian dekstroamfetamin atau obat serupa dapat memperbaiki tidur pada penderita hiperkinetik dan penyakit Parkinson; antidepresan bagi penderita insomnia yang depresif; fenotiasin dan haloperidol bagi penderita psikotik; analgetik untuk penderita insomnia karena rasa nyeri dan sebagainya.

Bahkan bila etiologi penyakit tidak diketahui secara spesifik, insomnia masih dapat diperkirakan karena sebab-sebab umum lainnya misalnya kebiasaan makan malam, minum kopi atau makan macam-macam obat dekat waktu tidur, perasaan

tegang dan adanya faktor-faktor lain. Hanya bila sebab-sebab yang spesifik tidak dapat dihilangkan atau diatasi, baru obat hipnotik dapat dipertimbangkan pemberiannya.

Pada insomnia sementara, misalnya dalam keadaan stress ringan atau *jet lag*, dapat digunakan hipnotik dengan waktu paruh singkat, kecuali bila adanya kebutuhan sedasi siang hari. Pengobatan sebaiknya dibatasi 1-3 malam. Pada insomnia jangka pendek, misalnya terjadi kesedihan yang dalam, sakit yang singkat, pikiran yang risau karena masalah keluarga atau pergeseran jabatan dan sebagainya, benzodiazepin dapat bermanfaat. Pengobatan dimulai dengan dosis kecil kemudian dinaikkan bertahap bila diperlukan. Pemberian obat harus dihentikan 1 atau 2 malam setelah tidur lelap dapat dicapai dan pemberian lebih dari 3 minggu terus menerus tidak dibenarkan. Penghentian harus dilakukan secara bertahap.

Penggunaan hipnotik-sedatif untuk pengobatan insomnia jangka panjang masih belum ada kesepakatan, karena kemungkinan terjadi toleransi dan penyalahgunaan obat. Selain itu insomnia jangka panjang seringkali merupakan gangguan sekunder yang dapat diatasi dengan psikoterapi, terapi fisik, atau terapi dengan nonhipnotik. Bila kausa insomnia yang spesifik tidak ditemukan, perlu terapi terhadap sikap psikososial, dalam hal ini hipnotik dapat digunakan sebagai penunjang pada tahap awalnya. Obat hipnotik hanya dapat diberikan tiap 3 malam untuk menghindari perubahan pola tidur yang tidak diinginkan, kumulasi obat serta toleransi.

Obat harus dihentikan pemberiannya setelah 3-6 bulan, atau bahkan lebih singkat. Obat yang dieliminasi lambat, memperlihatkan insidens dan gejala putus obat lebih rendah, termasuk insomnia; tetapi lebih sering menyebabkan efek sisa di siang hari dibandingkan dengan obat yang dieliminasi lebih cepat. Namun demikian insidens dan beratnya efek sisa ini tidak berhubungan dengan lamanya waktu paruh obat. Bagi penderita dengan keluhan sukar tertidur, tetapi bila sudah tidur dapat tidur lelap, sebaiknya diberikan hipnotik kerja singkat, seperti triazolam yang memiliki mula kerja serta lama kerja yang singkat. Bagi penderita yang mudah tidur tapi tidak nyenyak tidurnya, dapat diberikan hipnotik dengan masa kerja yang panjang seperti temazepam dan flurazepam. Umumnya hipnotik tidak dapat menghasilkan pola tidur fisiologis yang sempurna, sehingga setelah bangun rasa kurang segar masih dirasakan penderita.

Dipandang dari sudut indeks terapi, interaksi dengan obat lain, gangguan respirasi dan kemungkinan penyalahgunaan obat, benzodiazepin merupakan hipnotik terpilih dibandingkan dengan barbiturat atau hipnotik yang lain., kecuali bila ada indikasi spesifik yang memerlukan hipnotik tertentu atau terapi nonhipnotik.

Dokter perlu memberikan penjelasan kepada penderita sebelum menggunakan hipnotik, bahwa ketergantungan pada hipnotik akan lebih menderita dibandingkan dengan gangguan tidurnya sendiri,

6. ALKOHOL

Yang akan dibahas di sini ialah mengenai etil-alkohol yang selanjutnya disebut alkohol.

Di negara Barat alkoholisme merupakan masalah sosial yang kronis. Di bagian tertentu di Indonesia juga dijumpai kebiasaan minum alkohol. Alkohol adalah suatu bahan yang mempunyai efek farmakologik dan cenderung menimbulkan ketergantungan serta dapat berinteraksi dengan obat lain.

Peminum alkohol berat sering mendapatkan kecelakaan, kehilangan produktivitas, terlibat kejahatan, mendapat gangguan kesehatan sampai terjadi kematian. Pada alkoholisme terdapat variasi dalam derajat gangguan psikologi, nutrisi, ketergantungan fisik dan hilangnya kontrol. Peminum alkohol juga sering terlibat dengan penggunaan obat-obat lain seperti sedatif, amfetamin bahkan juga narkotik. Motivasi peminum alkohol ialah untuk mendapatkan euforia, melepaskan emosi serta melepaskan diri sementara dari depresi atau ansietas yang dialaminya.

6.1. FARMAKODINAMIK

Terhadap susunan saraf pusat. SSP lebih banyak dipengaruhi alkohol dibanding organ-organ lain. Alkohol mendepresi SSP seperti halnya anestetik. Karena efek depresinya pada pusat-pusat hambatan maka didapat kesan adanya efek stimulasi SSP dari alkohol. Proses mental yang dipengaruhi paling awal ialah yang berhubungan dengan pengalaman dan latihan, yang berperan dalam proses terjadinya kebijaksanaan dan pengendalian diri. Daya ingat, konsentrasi dan daya mawas diri menjadi tumpul lalu hilang. Rasa percaya diri meningkat,

kepribadian menjadi ekspensif dan bersemangat, perasaan tidak terkontrol dan letupan emosi menjadi nyata. Perubahan psikis ini disertai gangguan sensoris dan motorik.

Minum alkohol secara kronis, secara langsung terkait dengan gangguan mental dan neurologis yang berat misalnya kerusakan otak, kehilangan ingatan, gangguan tidur dan psikis. Selain itu defisiensi vitamin dan nutrisi akibat gangguan saluran cerna dan fungsi hati, akan mengakibatkan berbagai gejala neuropsikiatrik yang biasa terdapat pada peminum alkohol, misalnya ensefalopati Wernicke, psikosis Korsakoff dan polineuritis dan ensefalopati akibat defisiensi asam nikotinat.

Tidur. Pada bukan pecandu, penggunaan sewaktu pada saat tidur mengurangi waktu untuk masuk tidur dan tidur REM, tetapi meningkatkan waktu tidur nonrem yang dalam. Tetapi dalam tiga hari penggunaan, efek memudahkan masuk tidur hilang disusul *rebound* bila obat dihentikan. Dalam survei terungkap bahwa sejumlah orang percaya bahwa alkohol mengurangi kualitas tidur. Pada penderita alkoholisme gangguan tidur terjadi dengan diganggu masa jaga (*awakening*).

Terhadap sistem kardiovaskular. Efek langsung alkohol terhadap sirkulasi sangat kecil. Tekanan darah, curah jantung dan kekuatan kontraksi otot jantung tidak banyak berubah sesudah meminum alkohol dalam jumlah sedang. Nadi mungkin meningkat tetapi hal ini biasanya disebabkan oleh aktivitas otot atau stimulasi refleks. Depresi kardiovaskular yang terlihat pada keracunan akut alkohol yang berat disebabkan oleh faktor sentral dan depresi napas. Alkohol dosis sedang dapat menimbulkan vasodilatasi terutama di pembuluh darah kulit dan menimbulkan rasa hangat serta kulit merah. Penggunaan alkohol berlebihan jangka panjang menyebabkan kerusakan jantung menetap, dan merupakan penyebab utama kardiomiopati di negara Barat. Vasodilatasi ini terjadi karena hambatan vasomotor secara sentral. Efek vasodilatasi ini tidak berguna untuk meningkatkan vasodilatasi koroner. Pada pasien dengan angina stabil yang jelas menderita penyakit koroner, alkohol menurunkan uji toleransi fisik.

Suatu paradoks terlihat pada masyarakat Perancis, mereka makan banyak lemak tetapi memperlihatkan insidens aterosklerosis rendah. Hal tersebut dikaitkan dengan kebiasaan mereka minum anggur merah. Dari kenyataan tersebut timbul hipotesis bahwa alkohol dalam jumlah tidak lebih dari

20g menurunkan insidens aterosklerosis koroner. Tetapi, rupa-rupanya kandungan alkohol bukan satu-satunya penjelasan untuk efek proteksi ini. Anggur merah mengandung zat fenolik dan sifat antioksidasinya yang diduga berperan penting. Penelitian *in vitro* zat fenolik tersebut mendapatkan penghambatan oksidasi LDL yang dikatalisis Cu.

Terhadap saluran cerna. Alkohol merangsang sekresi asam lambung dan saliva secara psikis terutama bila individu menyukainya sehingga cairan lambung yang terbentuk kaya akan asam tetapi jumlah pepsinnya normal. Alkohol, melalui refleksi dan juga secara langsung, merangsang pelepasan gastrin. Karena merupakan stimulan sekresi asam lambung yang kuat maka jelas alkohol dikontraindikasikan pada pasca ulkus peptikum.

Terhadap hati. Keracunan akut alkohol pada manusia tidak menyebabkan gangguan fungsi hati menetap. Tetapi diminum secara kronik, alkohol menyebabkan berbagai kerusakan yang berhubungan dengan dosis, terutama akibat metabolismenya. Malnutrisi memperkuat gangguan hati dan saluran cerna, tetapi nutrisi yang baik tidak mencegah hepatitis alkoholik dan progresinya menjadi sirosis. Perlemakan hati merupakan kejadian dini pada alkoholisme, terjadi akibat penghambatan siklus trikarboksilat dan oksidasi lemak, yang sebagian berhubungan dengan adanya akses NADH yang dihasilkan alkohol dehidrogenase. Asetaldehid akan menumpuk jika tidak tersedia cukup aldehid dehidrogenase. Asetaldehid bersifat toksik karena bersifat reaktif dapat merusak protein antara lain enzim, dan menghasilkan derivat protein imunogenik. Penderita yang minum alkohol secara kronis dapat menunjukkan gejala hipoglikemia karena nutrisi yang jelek dan pengosongan glikogen hati.

Efek teratogenik. Alkohol menimbulkan efek teratogenik yang disebut *fetal alcohol syndrome*. Kelainan SSP berupa IQ rendah dan mikrosefali, pertumbuhan lambat, abnormalitas di daerah muka dan kelainan-kelainan lain yang mungkin disebabkan oleh efek langsung etanol dalam menghambat proliferasi sel embrio pada gestasi dini. Penderita dengan kelainan ini mudah terinfeksi karena kerusakan sistem kekebalan. Jumlah terkecil alkohol yang dilaporkan dapat menimbulkan *fetal alcohol syndrome* ialah 75 ml sehari, karena itu sebaiknya wanita hamil terutama yang hamil muda tidak minum alkohol. Pada peminum berat juga dapat terjadi bayi lahir mati atau aborsi spontan.

6.2. MEKANISME KERJA

Sejak lama diduga bahwa efek depresan alkohol dan anestetik berdasarkan pelarutan dalam membran lipid. Efek alkohol terhadap berbagai saraf berbeda karena tidak uniform distribusi fosfolipid dan kolesterol di membran. Juga ada fakta eksperimental yang menyokong dugaan bahwa mekanisme kerja alkohol di SSP serupa barbiturat.

6.3. INTERAKSI

Alkohol menyebabkan potensiasi pada efek obat-obat hipnotik sedatif, antikonvulsi, antidepresi, antiansietas, propoksifen dan opiat dalam menyebabkan gangguan koordinasi otot sehingga dapat menimbulkan bahaya bila penderita mengemudikan kendaraan. Dengan asetosal, alkohol meningkatkan risiko perdarahan lambung.

Hipoglikemia berat dapat terjadi bila alkohol diberikan bersama obat-obat hipoglikemik oral karena alkohol mempengaruhi metabolisme golongan obat ini.

Pada peminum akut, alkohol dapat menurunkan bersihan fenitoin karena terjadi kompetisi metabolisme di hati. Namun pada peminum kronik, bersihan fenitoin justru meningkat akibat terjadinya induksi enzim.

6.4. FARMAKOKINETIK

Absorpsi etanol dan lambung, usus halus dan kolon berlangsung cepat. Waktu mencapai kadar maksimum 30-90 dari saat minum terakhir. Uap alkohol dapat diabsorpsi lewat paru-paru dan menimbulkan keracunan. Makanan menunda pengosongan lambung dengan demikian absorpsi dari usus halus juga tertunda. Ini yang menjelaskan mengapa minum alkohol setelah makan mencegah mabuk alkohol. Perbedaan kecepatan absorpsi antar individu dan pada kondisi berbeda terutama berhubungan dengan perbedaan waktu pengosongan lambung.

Distribusi. Dalam tubuh alkohol disebarkan merata ke seluruh jaringan dan cairan tubuh. Alkohol menembus uri dan masuk ke janin.

Metabolisme. Kira-kira 90-98% etanol dioksidasi dalam tubuh. Metabolismenya mengikuti kinetika *zero order* artinya jumlah yang dimetabolisme tetap

satu regimen untuk mengatasi reaksi yang sedang atau berat akibat putus alkohol ialah memberikan 20 mg diazepam per oral serta tindakan suportif. Dosis ini dapat diulang tiap 1-2 jam sampai keadaan teratasi (biasanya tercapai dalam 3 x pemberian). Tiamin per oral maupun parenteral dengan dosis tunggal 100 mg dapat diberikan secara rutin pada awal terapi.

Untuk delirium tremens diperlukan tindakan korektif terhadap hipokalemia, alkalosis hipokloremik dan hipovolemia. Fenitoin dapat diberikan bila penderita mempunyai riwayat kejang yang tidak berhubungan dengan putus alkohol.

Dalam penanganan jangka panjang terhadap alkoholisme, konseling dan **program rehabilitasi** lebih penting daripada **farmakoterapi**. Pemberian disulfiram dapat membantu, tetapi untuk jangka panjang efektivitasnya menurun.

DISULFIRAM. Obat ini digunakan dalam pengobatan pecandu alkohol dan dimaksudkan untuk menimbulkan efek samping bila ia meminum etil alkohol. Disulfiram mengganggu metabolisme etil alkohol dan efek toksik yang ditimbulkannya disebabkan oleh akumulasi asetaldehid. Karena disulfiram diekskresi dengan sangat lambat, efek seperti itu dapat terjadi untuk sekurang-kurangnya tiga minggu setelah menelan obat terakhir. Pemberian asetaldehid mengakibatkan efek toksik terutama pada sistem kardiovaskular.

Manifestasi reaksi alkohol-disulfiram berupa hal berikut :

Sistem kardiovaskular : takikardi, hipotensi yang mungkin parah dan dapat timbul payah jantung.

Sistem saraf pusat : agitasi yang berkembang menjadi rasa mengantuk, dapat pula terjadi konvulsi.

Sistem pencernaan : mual dan muntah.

Gangguan metabolik : kulit merah, berkeriat dan takipne karena asidosis.

Disulfiram tersedia dalam bentuk tablet 250 dan 500 mg. Dosis untuk dewasa ialah 500 mg/hari selama 1 minggu, dilanjutkan dengan 125-500 mg/hari sebagai dosis penunjang selama maksimal 6 bulan, karena adanya bahaya hepatotoksitas dan tidak adanya bukti efektivitas untuk penggunaan yang lebih lama. Sebelum terapi dimulai harus dipastikan dulu bahwa penderita tidak dalam keadaan intoksikasi akut dan tidak minum alkohol minimal 12 jam sebelumnya.

6.6. KERACUNAN AKUT

Alkohol digunakan secara luas dalam industri dan di tempat lain sehingga mungkin terminum dengan tidak sengaja, bila disimpan dalam botol dengan etiket yang keliru. Alkohol terkadang diminum bersama obat-obat lain dalam percobaan bunuh diri. Dosis letalnya sulit ditentukan karena adanya toleransi individual. Alkohol cepat diabsorpsi dari saluran cerna bagian atas dan tersebar dalam jaringan-jaringan sesuai kandungan airnya. Efek utamanya adalah depresi sistem saraf pusat.

Gambaran klinis. Mabuk, inkoordinasi otot, penglihatan kabur, pada metil alkohol dapat sampai buta. Kecepatan bereaksi terganggu, eksitasi, gangguan kesadaran sampai koma. Takikardi dan pernapasan lambat. Kadar alkohol dalam darah setinggi 80 mg% akan menyebabkan gambaran mabuk yang jelas. Kadar 300 mg% berbahaya bagi kehidupan, tetapi toleransi dapat timbul pada orang-orang yang terbiasa minum alkohol, sehingga penilaian klinis penting sekali. Pada anak dapat terjadi hipoglikemia berat dan konvulsi.

Pengobatan. Tindakan di bawah ini diperlukan untuk mengatasi keracunan akut alkohol.

(1) Aspirasi dan bilas lambung; (2) Pengobatan suportif intensif; (3) Pada keracunan yang sangat parah, mungkin perlu dialisis peritoneal atau hemodialisis; (4) Infus IV 200 g fruktosa (500 ml dari larutan 40%) selama periode 30 menit bermanfaat karena dapat mempercepat penurunan kadar etanol darah sekitar 25%. Perlu diperhatikan elektrolit darah; asidosis diatasi dengan pemberian larutan Na bikarbonat; (5) Pada keracunan metil alkohol diberikan etil alkohol 50% 1 ml/kgBB per oral dan diikuti dengan 0,5 ml/kgBB setiap 2 jam selama 5 hari.

INDIKASI

Alkohol digunakan untuk berbagai keadaan oleh orang awam tetapi penggunaan yang sah di klinik sedikit sekali.

Sebagai obat luar. Alkohol digunakan sebagai pelarut obat. Berdasarkan sifatnya sebagai pelarut digunakan pada keracunan toksikodendrol (*poison ivy*). Alkohol cepat menguap dan digunakan menurunkan suhu tubuh dengan mengusapkannya pada kulit. Larutan 50-70% digosokkan di kulit untuk mencegah dekubitus pada pasien yang terpaksa berbaring jangka lama.

Mengatasi nyeri. Alkohol terdehidrasi disuntikkan didekat saraf atau ganglia simpatis untuk mengatasi nyeri trigeminal, nyeri kanker terminal dan kondisi lain.

Penggunaan sistemik. Alkohol digunakan dalam pengobatan keracunan metil alkohol dan etilen glikol. Ini didasarkan kenyataan bahwa kedua zat tersebut di atas diubah menjadi metabolit yang lebih toksik oleh alkohol dehidrogenase.

Selama 2 dekade alkohol digunakan untuk mencegah partus prematur. Efektivitasnya dalam

memperpanjang kehamilan hampir sama dengan ritodrin, tetapi tidak disertai penurunan insidens *fetal respiratory distress*. Karena itu telah digantikan dengan penggunaan β -agonis. Alkohol masih digunakan bila karena suatu sebab β -agonis dikontraindikasikan. Penghambatan kontraksi uterus terjadi pada kadar etanol 0,12 - 0,18%. Ini dicapai dengan pemberian infus IV larutan 10% dengan kecepatan 7,5 ml/kg/jam selama 2 jam dan dipertahankan dengan 1,5 mg/kg/jam sampai 10 jam.

11. PSIKOTROPIK

Sardjono O. Santoso dan Metta Sinta Sari Wirla

1. Pendahuluan
2. Antipsikosis
 - 2.1. Klorpromazin dan derivat fenotiazin
 - 2.2. Antipsikosis lain
 - 2.3. Pemilihan sediaan
3. Antiansietas
 - 3.1. Golongan Benzodiazepin
 - 3.2. Buspiron
 - 3.3. Pemilihan sediaan
4. Antidepresi
 - 4.1. Penghambat mono-amin-oksidadase
 - 4.2. Antidepresi trisiklik
 - 4.3. Senyawa lain
 - 4.4. Litium
 - 4.5. Pemilihan sediaan
5. Psikotropenik
 - 5.1. Meskalin
 - 5.2. Dietilamid asam lisergat.

1. PENDAHULUAN

Psikotropik ialah obat yang bekerja pada atau mempengaruhi fungsi psikik, kelakuan atau pengalaman (WHO, 1966). Sebenarnya psikotropik baru diperkenalkan sejak lahirnya suatu cabang ilmu farmakologi yakni psikofarmakologi, yang khusus mempelajari psikofarmaka atau psikotropik. Psikofarmakologi berkembang dengan pesat sejak ditemukannya alkaloid Rauwolfia dan klorpromazin yang ternyata efektif untuk mengobati kelainan psikiatrik. Sekarang psikofarmakologi menjadi titik pertemuan antara cabang ilmu klinik dan preklinik yaitu: farmakologi, fisiologi, biokimia, genetika serta ilmu biomedik lain. Berbeda dengan antibiotik, pengobatan dengan psikotropik bersifat simptomatik dan lebih didasarkan atas pengetahuan empirik. Hal ini dapat dipahami, karena patofisiologi penyakit jiwa itu sendiri belum jelas. Psikotropik hanya mengubah keadaan jiwa penderita sehingga lebih kooperatif dan dapat menerima psikoterapi dengan lebih baik.

Dewasa ini terapi renjatan listrik (ECT, *electro convulsive therapy*) masih digunakan dalam psikiatri, terutama untuk mengatasi depresi hebat dengan kecenderungan bunuh diri. Biasanya ECT lebih cepat menghilangkan depresi daripada obat. Keuntungan penggunaan obat ialah pemberiannya lebih mudah, dapat digunakan untuk pengobatan masal, relatif murah (penderita tidak memerlukan perawatan di rumah sakit) dan pemberiannya dapat

dilaksanakan lebih cepat pada penderita yang tidak kooperatif.

Berdasarkan penggunaan klinik, psikotropik dibagi menjadi 4 golongan (lihat Tabel 11-1), yaitu (1) antipsikosis (*major tranquilizer*, neuroleptik); (2) antiansietas (*antineurosis*, *minor tranquilizer*); (3) antidepresin; dan (4) psikotropenik (psikotomimetik, psikodisleptik, halusinogenik).

Neuroleptik bermanfaat pada terapi psikosis akut maupun kronik. Kegunaannya pada psikoneurosis dan penyakit psikosomatik belum jelas. Ciri terpenting obat neuroleptik ialah : (1) berefek antipsikosis, yaitu berguna mengatasi agresivitas, hiperaktivitas dan labilitas emosional pada pasien psikosis. Efek ini tidak berhubungan langsung dengan efek sedatif; (2) dosis besar tidak menyebabkan koma yang dalam ataupun anestesia; (3) dapat menimbulkan gejala ekstrapiramidal yang reversibel atau ireversibel; dan (4) tidak ada kecenderungan untuk menimbulkan ketergantungan psikik dan fisik.

Antiansietas terutama berguna untuk pengobatan simptomatik penyakit psikoneurosis dan berguna sebagai obat tambahan pada terapi penyakit somatik yang didasari ansietas (perasaan cemas) dan ketegangan mental. Penggunaan antiansietas dosis tinggi jangka lama, dapat menimbulkan ketergantungan psikik dan fisik. Dibandingkan dengan sedatif yang sudah lebih lama dikenal, antiansietas tidak begitu banyak menimbulkan kantuk.

11. PSIKOTROPIK

Sardjono O. Santoso dan Metta Sinta Sari Wiria

1. Pendahuluan
2. Antipsikosis
 - 2.1. Klorpromazin dan derivat fenotiazin
 - 2.2. Antipsikosis lain
 - 2.3. Pemilihan sediaan
3. Antiansietas
 - 3.1. Golongan Benzodiazepin
 - 3.2. Buspiron
 - 3.3. Pemilihan sediaan
4. Antidepresi
 - 4.1. Penghambat mono-amin-oksidadase
 - 4.2. Antidepresi trisiklik
 - 4.3. Senyawa lain
 - 4.4. Litium
 - 4.5. Pemilihan sediaan
5. Psikotogenik
 - 5.1. Meskalin
 - 5.2. Dietilamid asam lisergat.

1. PENDAHULUAN

Psikotropik ialah obat yang bekerja pada atau mempengaruhi fungsi psikik, kelakuan atau pengalaman (WHO, 1966). Sebenarnya psikotropik baru diperkenalkan sejak lahirnya suatu cabang ilmu farmakologi yakni psikofarmakologi, yang khusus mempelajari psikofarmaka atau psikotropik. Psikofarmakologi berkembang dengan pesat sejak ditemukannya alkaloid Rauwolfia dan klorpromazin yang ternyata efektif untuk mengobati kelainan psikiatrik. Sekarang psikofarmakologi menjadi titik pertemuan antara cabang ilmu klinik dan preklinik yaitu: farmakologi, fisiologi, biokimia, genetika serta ilmu biomedik lain. Berbeda dengan antibiotik, pengobatan dengan psikotropik bersifat simptomatik dan lebih didasarkan atas pengetahuan empirik. Hal ini dapat dipahami, karena patofisiologi penyakit jiwa itu sendiri belum jelas. Psikotropik hanya mengubah keadaan jiwa penderita sehingga lebih kooperatif dan dapat menerima psikoterapi dengan lebih baik.

Dewasa ini terapi renjatan listrik (ECT, *electro convulsive therapy*) masih digunakan dalam psikiatri, terutama untuk mengatasi depresi hebat dengan kecenderungan bunuh diri. Biasanya ECT lebih cepat menghilangkan depresi daripada obat. Keuntungan penggunaan obat ialah pemberiannya lebih mudah, dapat digunakan untuk pengobatan masal, relatif murah (penderita tidak memerlukan perawatan di rumah sakit) dan pemberiannya dapat

dilaksanakan lebih cepat pada penderita yang tidak kooperatif.

Berdasarkan penggunaan klinik, psikotropik dibagi menjadi 4 golongan (lihat Tabel 11-1), yaitu (1) antipsikosis (*major tranquilizer*, neuroleptik); (2) antiansietas (*antineurosis*, *minor tranquilizer*); (3) antidepresin; dan (4) psikotogenik (psikotomimetik, psikodisleptik, halusinogenik).

Neuroleptik bermanfaat pada terapi psikosis akut maupun kronik. Kegunaannya pada psikoneurosis dan penyakit psikosomatik belum jelas. Ciri terpenting obat neuroleptik ialah : (1) berefek antipsikosis, yaitu berguna mengatasi agresivitas, hiperaktivitas dan labilitas emosional pada pasien psikosis. Efek ini tidak berhubungan langsung dengan efek sedatif; (2) dosis besar tidak menyebabkan koma yang dalam ataupun anestesia; (3) dapat menimbulkan gejala ekstrapiramid yang reversibel atau ireversibel; dan (4) tidak ada kecenderungan untuk menimbulkan ketergantungan psikik dan fisik.

Antiansietas terutama berguna untuk pengobatan simptomatik penyakit psikoneurosis dan berguna sebagai obat tambahan pada terapi penyakit somatik yang didasari ansietas (perasaan cemas) dan ketegangan mental. Penggunaan antiansietas dosis tinggi jangka lama, dapat menimbulkan ketergantungan psikik dan fisik. Dibandingkan dengan sedatif yang sudah lebih lama dikenal, antiansietas tidak begitu banyak menimbulkan kantuk.

Tabel 11-1. PENGGOLONGAN OBAT PSIKOTROPIK

I. OBAT ANTIPSIKOSIS

A. DERIVAT FENOTIAZIN

1. Senyawa dimetilaminopropil:

Klorpromazin
Promazin
Triflupromazin

2. Senyawa piperidil:

Mepazin
Tioridazin

3. Senyawa piperazin:

Asetofenazin
Karfenazin
Flufenazin
Perfenazin
Proklorperazin
Trifluoperazin tiopropazat

B. NON FENOTIAZIN

Klorprotiksen

C. BUTIROFENON

Haloperidol

II. ANTIANSIETAS

A. BENZODIAZEPIN

Diazepam, klordiazepoksid, klorazepat.

B. GOLONGAN LAIN

III. OBAT ANTIDEPRESI

A. PENGHAMBAT MAO

Isokarboksazid, nialamid, fenelzin.

B. SENYAWA DIBENZAZEPIN

Imipramin, desmetilimipramin, amitriptilin,
desmetilamitriptilin.

C. SENYAWA LAIN

Amoksapin, maprotilin, trazodon, fluoksetin,
bupropion, nomifensin, mianserin.

IV. OBAT PSIKOTOGENIK

Meskalin, dietilamid asam lisergat dan
marihuana (ganja).

Antidepresi ialah obat untuk mengatasi depresi mental. Obat ini terbukti dapat menghilangkan atau mengurangi depresi yang timbul pada beberapa jenis skizofrenia. Antidepresi tidak dapat memperbaiki gejala skizofrenia lain, bahkan dapat memperberat gangguan pikiran yang merupakan dasar penyakit ini. Antidepresi bukan pengganti ECT, tetapi kadang-kadang obat ini bermanfaat pada penderita yang tidak menunjukkan respons

memuaskan terhadap ECT. Perbaikan depresi ditandai dengan perbaikan alam perasaan, bertambahnya aktivitas fisik dan kewaspadaan mental, nafsu makan dan pola tidur yang lebih baik dan berkurangnya pikiran morbid. Perbaikan alam perasaan sukar dinilai dan tidak dapat diukur secara objektif. Obat golongan ini lebih efektif pada depresi endogen. Derivat **dibenzazepin** paling cocok untuk **depresi endogen**, yang disertai **regresi** dan **inaktivitas**. Imipramin, salah satu derivat dibenzazepin, lebih disukai daripada penghambat MAO karena imipramin lebih aman, lebih dapat diterima penderita dan lebih praktis daripada ECT. Obat ini tidak menimbulkan euforia pada orang normal. Obat pe-rangsang SSP misalnya amfetamin tidak berguna pada terapi psikoneurosis.

Psikotogenik ialah obat yang dapat menimbulkan kelainan tingkah laku, disertai halusinasi, ilusi, gangguan cara berpikir dan perubahan alam perasaan; jadi dapat menimbulkan psikosis. Istilah psikotogenik ini mungkin paling cocok untuk golongan obat yang dahulu disebut **psikotomimetik**, artinya obat yang menimbulkan keadaan mirip psikosis, kadang-kadang obat ini disebut **obat halusinogenik** yang berarti obat yang menimbulkan halusinasi. Psikosis toksik memang dapat timbul setelah pemberian berbagai jenis obat. Tetapi obat baru digolongkan psikotogenik bila menimbulkan keadaan psikotik tanpa delirium dan disorientasi.

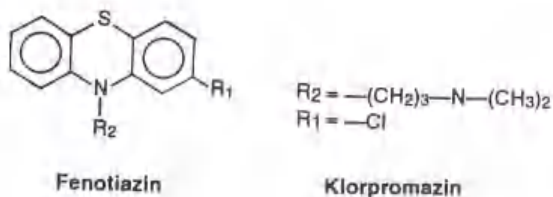
Di bawah ini, akan dibicarakan prototip masing-masing golongan, yaitu klorpromazin, meprobamat, derivat benzodiazepin, derivat dibenzazepin, penghambat MAO, meskalin, LSD, marihuana, dan haloperidol.

2. ANTIPSIKOTIK

2.1. KLORPROMAZIN DAN DERIVAT FENOTIAZIN

Prototip kelompok ini adalah klorpromazin (CPZ). Pembahasan terutama mengenai CPZ dengan mengemukakan tentang fenotiazin lain bila ada.

KIMIA. Klorpromazin (CPZ) adalah 2-klor-N-(dimetil-aminopropil)- fenotiazin. Derivat fenotiazin lain didapat dengan cara substitusi pada tempat 2 dan 10 inti fenotiazin.



Gambar 11-1. Struktur kimia fenotiazin dan klorpromazin

FARMAKODINAMIK. CPZ (*Largactil*) berefek farmakodinamik sangat luas. *Largactil* diambil dari kata *large action*.

Susunan Saraf Pusat. CPZ menimbulkan efek sedasi yang disertai sikap acuh tak acuh terhadap rangsang dari lingkungan. Pada pemakaian lama dapat timbul toleransi terhadap efek sedasi. Timbulnya sedasi amat tergantung dari status emosional penderita sebelum minum obat.

Klorpromazin berefek antipsikosis terlepas dari efek sedasinya. Refleks terkondisi yang diajarkan pada tikus hilang oleh CPZ. Pada manusia kepandaian pekerjaan tangan yang memerlukan kecekatan dan daya pemikiran berkurang. Aktivitas motorik diganggu antara lain terlihat sebagai efek kataleptik pada tikus. CPZ menimbulkan efek menenangkan pada hewan buas. Efek ini juga dimiliki oleh obat lain, misalnya barbiturat, narkotik, meprobamat, atau klordiazepoksid.

Berbeda dengan barbiturat, CPZ tidak dapat mencegah timbulnya konvulsi akibat rangsang listrik maupun rangsang oleh obat. Semua derivat fenotiazin mempengaruhi ganglia basal, sehingga menimbulkan gejala parkinsonisme (efek ekstrapiramidal).

CPZ dapat mengurangi atau mencegah muntah yang disebabkan oleh rangsangan pada *chemoreceptor trigger zone*. Muntah yang disebabkan oleh kelainan saluran cerna atau vestibuler, kurang dipengaruhi, tetapi fenotiazin potensi tinggi, dapat berguna untuk keadaan tersebut.

Fenotiazin terutama yang potensinya rendah menurunkan ambang bangkitan sehingga penggunaannya pada pasien epilepsi harus sangat berhati-hati. Derivat piperazin dapat digunakan secara aman pada penderita epilepsi bila dosis diberikan bertahap dan bersama anti konvulsan.

Otot Rangka. CPZ dapat menimbulkan relaksasi otot skelet yang berada dalam keadaan spastik. Cara kerja relaksasi ini diduga bersifat sentral, sebab sambungan saraf-otot dan medula spinalis tidak dipengaruhi CPZ.

Efek Endokrin. CPZ menghambat ovulasi dan menstruasi. CPZ juga menghambat sekresi ACTH. Efek terhadap sistem endokrin ini terjadi berdasarkan efeknya terhadap hipotalamus.

Semua fenotiazin, kecuali Klorpromazin menimbulkan hiperprolaktinemia lewat penghambatan efek sentral dopamin.

Kardiovaskular. CPZ dapat menimbulkan hipotensi berdasarkan beberapa hal, yaitu: (1) refleks presor yang penting untuk mempertahankan tekanan darah dihambat oleh CPZ; (2) CPZ berefek α -bloker; dan (3) CPZ menimbulkan efek inotropik negatif pada jantung. Toleransi dapat timbul terhadap efek hipotensif CPZ.

FARMAKOKINETIK. Pada umumnya semua fenotiazin diabsorpsi dengan baik bila diberikan per oral maupun parenteral. Penyebaran luas ke semua jaringan dengan kadar tertinggi di paru-paru, hati, kelenjar suprarenal dan limpa. Sebagian fenotiazin mengalami hidroksilasi dan konyugasi, sebagian lain diubah menjadi sulfoksid yang kemudian diekskresi bersama feses dan urin. Setelah pemberian CPZ dosis besar, maka masih ditemukan ekskresi CPZ atau metabolitnya selama 6-12 bulan.

EFEK SAMPING. Batas keamanan CPZ cukup lebar, sehingga obat ini cukup aman. Efek samping umumnya merupakan perluasan efek farmakodinamiknya. Gejala idiosinkrasi mungkin timbul, berupa ikterus, dermatitis dan leukopenia. Reaksi ini disertai eosinofilia dalam darah perifer.

Neurologik. Pada dosis berlebihan, semua derivat fenotiazin dapat menyebabkan gejala ekstrapiramidal serupa dengan yang terlihat pada parkinsonisme. Berat ringannya gejala ekstrapiramidal dari berbagai antipsikosis dapat dilihat pada Tabel 11-2. Dikenal 6 gejala sindrom neurologik yang karakteristik dari obat ini. Empat di antaranya biasa terjadi sewaktu obat diminum, yaitu distonia akut, akatisia, parkinsonisme dan sindrom *neuroleptik malignant* yang terakhir jarang terjadi. Dua sindrom yang lain terjadi setelah pengobatan berbulan-bulan sampai bertahun-tahun, berupa tremor perioral (jarang) dan diskinesia tardif (lihat Tabel 11-3).

Tabel 11-2. EFEK SAMPING DAN EFEK ANTIEMETIK OBAT ANTIPSIKOSIS

Obat antipsikosis	Efek ekstrapiramidal	Efek antiemetik	Efek sedatif	Efek hipotensif
A. DERIVAT FENOTIAZIN				
1. Senyawa dimetilaminopropil:				
Klorpromazin	++	++	+++	++
Promazin	++	++	++	+++
Triflupromazin	+++	+++	+++	+
2. Senyawa piperidil:				
Mepazin	++	++	+++	++
Tioridazin	+	+	++	++
3. Senyawa piperazin:				
Asetofenazin	++	++	+	+
Karfenazin	+++	+++	++	++
Flufenazin	+++	+++	++	+
Perfenazin	+++	+++	+	+
Proklorperazin	+++	+++	++	+
Trifluoperazin tiopropazat	+++	+++	++	+
B. NON-FENOTIAZIN				
Klorprotiksen	++	++	+++	++
C. BUTIROFENON				
Haloperidol	+++	+++	+	+

Tabel 11-3. EFEK SAMPING NEUROLOGIK OBAT NEUROLEPTIK

Efek	Gambaran Klinis	Waktu risiko maksimal	Mekanisme	Pengobatan
Distonia akut	Spasme otot lidah, wajah, leher, punggung; dapat menyerupai bangkitan; bukan histeria	1 - 5 hari	Belum diketahui	Dapat diberikan berbagai pengobatan, obat anti-parkinson bersifat diagnostik dan kuratif
Akatisia	Ketidak-tenangan (<i>restlessness</i>), motorik, bukan ansietas atau agitasi	5 - 60 hari	Belum diketahui	Kurangi dosis atau ganti obat; obat antiparkinson, benzodiazepin, atau propranolol.
Parkinsonisme	Bradikinesia, rigiditas, macam-macam tremor, wajah-topeng, <i>suffling gait</i>	5 - 30 hari	Antagonisme dengan dopamin	Obat antiparkinson menolong
Sindroma malignan	Katatonik, stupor, demam, tekanan darah tidak stabil, mioglobinemia; dapat fatal	Berminggu-minggu, dapat bertahan beberapa hari setelah obat dihentikan	Ada kontribusi - antagonisme dengan dopamin	Hentikan neuroleptik segera; dantrolene atau bromokriptin dapat menolong; obat anti-parkinson lainnya tidak efektif
Tremor perioral (sindroma kelinci)	Tremor perioral (mungkin sejenis parkinsonisme yang datang terlambat) pengobatan	Setelah berbulan-bulan atau bertahun-tahun	Belum diketahui	Obat antiparkinson sering menolong
Diskinesia tardif	Diskinesia mulut-wajah; koreoatetosis atau distonia meluas	- idem - (memburuk dengan penghentian)	Diduga: kelebihan efek dopamin	Sulit dicegah, pengobatan tidak memuaskan

Kardiovaskular. Hipotensi ortostatik sering terlihat pada penderita dengan sistem vasomotor yang labil. Takar lajak tioridazin (lebih dari 300 mg) menyebabkan aritmia ventrikular dan blok jantung. Karena efek terhadap jantung mungkin aditif dengan anti tioridazin dan pimozid dapat menyebabkan kelainan EKG mirip hipokalemia. Efek samping hipotermia dapat digunakan pada terapi hibernasi. Efek antikolinergik berupa takikardia, mulut dan tenggorok kering, sering terjadi pada pemberian fenotiazin. Perlu digunakan berhati-hati pada penderita glaukoma dan hipertrofi prostat.

INDIKASI. Indikasi utama fenotiazin ialah skizofrenia gangguan psikosis yang tersering ditemukan. Gejala psikotik yang dipengaruhi secara baik oleh fenotiazin dan antipsikosis lain ialah ketegangan, hiperaktivitas, *combativeness*, *hostility*, halusinasi, delusi akut, susah tidur, anoreksia, perhatian diri yang buruk, negativisme dan kadang-kadang mengatasi sifat menarik diri. Pengaruhnya terhadap *insight*, *judgement*, daya ingat dan orientasi kurang. Pemberian antipsikotik sangat memudahkan perawatan pasien. Walaupun antipsikosis sangat bermanfaat untuk mengatasi gejala psikosis akut, namun penggunaan antipsikosis saja tidak mencukupi untuk merawat pasien psikotik. Perawatan, perlindungan, dan dukungan mental-spiritual terhadap pasien sangatlah penting.

Semua antipsikosis kecuali mesoridazin, molidon, tioridazin dan klopazin mempunyai efek antiemetik.

Domperidon. Derivat benzimidazolin ini secara in vitro merupakan antagonis dopamin, seperti CPZ. Obat ini diindikasikan pada mual dan muntah, jadi efek obat ini secara klinis sangat mirip metoklopramid. Domperidon mencegah reflus esofagus berdasarkan efek peningkatan tonus sfingter esofagus bagian bawah. Penelitian terbatas melaporkan bahwa hasilnya memuaskan untuk dispepsia pascamakan pada penderita diabetes dengan gastroparesis; mual dan muntah pada gastroenteritis dan akibat radiasi dan hemodialisis. Obat ini kurang berguna untuk mengatasi mual pascabedah, akibat narkotik dan kemoterapi kanker.

CPZ merupakan obat terpilih untuk menghilangkan *hiccup*. Obat ini hanya diberikan pada *hiccup* yang berlangsung sehari-hari sangat mengganggu. Penyebab *hiccup* seringkali tidak dapat ditemukan, tetapi nervositas dan kelainan di esofagus atau lambung mungkin merupakan kausanya.

Dalam hal yang terakhir, terapi kausal harus dilakukan.

Efek ekstrapiramidal tidak terjadi, mungkin karena obat ini tidak melewati sawar darah-otak. Dosis oral, 10 mg diberikan 4 kali sehari 15-30 menit sebelum makan. Dosis rektal 60 mg per kali. Dosis IM, 10 mg maksimum 6 kali sehari dan dosis IM pada anak 0,1-0,2 mg/kgBB, 3-6 kali sehari. Tetapi sediaan yang ada saat ini hanya tablet 50 mg dan sirup.

SEDIAAN. Klorpromazin tersedia dalam bentuk tablet 25 mg dan larutan suntik 25 mg/ml. Larutan CPZ dapat berubah warna menjadi merah jambu oleh pengaruh cahaya.

Perfenazin tersedia sebagai obat suntik dan tablet 2 dan 4 mg.

Tioridazin tersedia dalam bentuk tablet 25 mg.

Flufenazin tersedia dalam bentuk tablet 1 mg. Masa kerja flufenazin cukup lama, sampai 24 jam.

2.2. ANTIPSIKOSIS LAIN

BUTIROFENON. Haloperidol berguna untuk menenangkan keadaan mania penderita psikosis yang karena hal tertentu tidak dapat diberi fenotiazin. Reaksi ekstrapiramidal timbul pada 80% penderita yang diobati haloperidol. Oksipertin merupakan derivat butirofenon yang banyak persamaannya dengan CPZ. Oksipertin berefek blokade adrenergik dan antiemetik serta dapat menimbulkan parkinsonisme pada manusia dan katelepsi pada hewan.

FARMAKOLOGI. Struktur haloperidol berbeda dengan fenotiazin, tetapi butirofenon memperlihatkan banyak sifat farmakologi fenotiazin. Pada orang normal, efek haloperidol mirip fenotiazin piperazin. Haloperidol memperlihatkan antipsikotik yang kuat dan efektif untuk fase mania penyakit manik depresif dan skizofrenia. Efek fenotiazin piperazin dan butirofenon berbeda secara kuantitatif karena butirofenon selain menghambat efek dopamin, juga meningkatkan *turn over* ratenya.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Haloperidol menenangkan dan menyebabkan tidur pada orang yang mengalami eksitasi. Efek sedatif haloperidol kurang kuat dibanding dengan CPZ, sedangkan efek haloperidol terhadap EEG menyerupai CPZ yakni memperlambat dan menghambat jumlah gelombang teta. Haloperidol dan CPZ sama kuat menurunkan

ambang rangsang konvulsif. Haloperidol menghambat sistem dopamin dan hipotalamus, juga menghambat muntah yang ditimbulkan oleh apomorfine.

SISTEM SARAF OTONOM. Efek haloperidol terhadap sistem saraf otonom lebih kecil daripada efek antipsikotik lain; walaupun demikian haloperidol dapat menyebabkan pandangan kabur (*blurring of vision*). Obat ini menghambat aktivasi reseptor α yang disebabkan oleh amin simpatomimetik, tetapi hambatannya tidak sekuat hambatan CPZ.

Sistem kardiovaskular dan respirasi. Haloperidol menyebabkan hipotensi, tetapi tidak sesering dan sehebat akibat CPZ. Haloperidol menyebabkan takikardia meskipun kelainan EKG belum pernah dilaporkan. Klorpromazin atau haloperidol dapat menimbulkan potensiasi dengan obat penghambat respirasi.

Efek Endokrin. Seperti CPZ, haloperidol menyebabkan galaktore dan respons endokrin lain.

FARMAKOKINETIK. Haloperidol cepat diserap dari saluran cerna. Kadar puncaknya dalam plasma tercapai dalam waktu 2-6 jam sejak menelan obat, menetap sampai 72 jam dan masih dapat ditemukan dalam plasma sampai berminggu-minggu. Obat ini ditimbun dalam hati dan kira-kira 1% dari dosis yang diberikan diekskresi melalui empedu. Ekskresi haloperidol lambat melalui ginjal, kira-kira 40% obat dikeluarkan selama 5 hari sesudah pemberian dosis tunggal.

EFEK SAMPING DAN INTOKSIKASI. Haloperidol menimbulkan reaksi ekstrapiramidal dengan insidens yang tinggi, terutama pada penderita usia muda. Pengobatan dengan haloperidol harus dimulai dengan hati-hati. Dapat terjadi depresi akibat reversi keadaan mania atau sebagai efek samping yang sebenarnya. Perubahan hematologi ringan dan selintas dapat terjadi, tetapi hanya leukopenia dan agranulositosis sering dilaporkan. Frekuensi kejadian ikterus akibat haloperidol rendah. Haloperidol sebaiknya tidak diberikan pada wanita hamil sampai terdapat bukti bahwa obat ini tidak menimbulkan efek teratogenik.

INDIKASI. Indikasi utama haloperidol ialah untuk psikosis. **Butirofenon** merupakan obat pilihan untuk mengobati sindrom *Gilles de la Tourette*, suatu kelainan neurologik yang aneh yang ditandai dengan kejang otot hebat, menyeringai (*grimacing*)

dan *explosive utterances of foul expletives* (*coprolalia*, mengeluarkan kata-kata jorok).

DIBENZOXAZEPIN

Termasuk derivat senyawa ini adalah loksapin.

FARMAKOLOGI. Obat ini mewakili golongan antipsikosis yang baru dengan rumus kimia yang berbeda dari fenotiazin, butirofenon, tioksanten dan dihidroiodolon. Namun sebagian besar efek farmakologiknya sama.

Loksapin memiliki efek antiemetik, sedatif, antikolinergik dan antiadrenergik. Obat ini berguna untuk mengobati skizofrenia dan psikosis lainnya.

EFEK SAMPING. Insiden reaksi ekstrapiramidal (selain diskinesia tardif) terletak antara fenotiazin alifatik dan fenotiazin piperazin. Seperti antipsikotik lainnya dapat menurunkan ambang bangkitan pasien, sehingga harus hati-hati digunakan pada pasien dengan riwayat kejang.

FARMAKOKINETIK. Diabsorpsi baik per oral, kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 1 jam (IM) dan 2 jam (oral). Waktu paruh loksapin ialah 3,4 jam. Metabolit utamanya (8-hidroksi loksapin) memiliki waktu paruh yang lebih lama (9 jam).

DIBENZODIAZEPIN

KLOZAPIN. Merupakan salah satu obat golongan ini yang menunjukkan efek antipsikosis lemah. Profil farmakologiknya atipikal bila dibandingkan antipsikosis yang lain; terutama risiko timbulnya efek samping ekstrapiramidal obat ini sangat minimal, dan kadar prolaktin serum pada manusia tidak ditingkatkan. Diskinesia tardif belum pernah dilaporkan terjadi pada pasien yang diberi obat ini, walaupun beberapa pasien telah diobati hingga 10 tahun. Dibandingkan terhadap psikotropik yang lain, klozapin menunjukkan efek dopaminergik lemah, tetapi dapat mempengaruhi fungsi saraf dopamin pada sistem mesolimbik-mesokortikal otak; yang berhubungan dengan fungsi emosional dan mental yang lebih tinggi, yang berbeda dari dopamin neuron di daerah nigrostriatal (daerah gerak) dan tuberoinfundibular (daerah neuroendokrin).

Klozapin efektif untuk mengontrol gejala-gejala psikosis dan skizofrenia baik yang positif (iritabilitas) maupun yang negatif (*social disinterest* dan *incompetence, personal neatness*). Efek yang

bermanfaat terlihat dalam waktu 2 minggu, diikuti perbaikan secara bertahap pada minggu-minggu berikutnya. Obat ini berguna untuk pengobatan pasien yang refrakter dan terganggu berat selama pengobatan. Selain itu, karena risiko efek samping ekstrapiramidal yang sangat rendah, obat ini cocok untuk pasien yang menunjukkan gejala ekstrapiramidal yang berat bila diberikan antipsikosis yang lain. Namun karena klopazin memiliki risiko timbulnya agranulositosis yang lebih tinggi dibandingkan antipsikosis yang lain, maka penggunaannya dibatasi hanya pada pasien yang resisten atau tidak dapat mentoleransi antipsikosis yang lain. Pasien yang diberi klopazin perlu dipantau jumlah sel darah putihnya setiap minggu.

EFEK SAMPING DAN INTOKSIKASI. Agranulositosis merupakan efek samping utama yang ditimbulkan pada pengobatan dengan klopazin. Pada pasien yang mendapat klopazin selama 4 minggu atau lebih, risiko terjadinya kira-kira 1,2%. Gejala ini timbul paling sering 6-18 minggu setelah pemberian obat. Pengobatan dengan obat ini tidak boleh lebih dari 6 minggu kecuali bila terlihat adanya perbaikan.

Efek samping lain yang dapat terjadi antara lain hipertermia, takikardia, sedasi, pusing kepala, hipersalivasi.

Gejala takar lajak meliputi antara lain : kantuk, letargi, koma, disorientasi, delirium, takikardia, depresi napas, aritmia, kejang dan hipertemia.

FARMAKOKINETIK. Klopazin diabsorpsi secara cepat dan sempurna pada pemberian per oral; kadar puncak plasma tercapai pada kira-kira 1,6 jam setelah pemberian obat. Klopazin secara ekstensif diikat protein plasma (> 95%), obat ini dimetabolisme hampir sempurna sebelum diekskresi lewat urin dan tinja, dengan waktu paruh rata-rata 11,8 jam.

DIHIDROINDOLON

MOLINDON. Obat ini memiliki struktur kimia yang berbeda dari antipsikosis yang lain. Efektif terhadap skizofrenia dan psikosis lainnya. Kadar puncak plasma dicapai kira-kira 1,5 jam. Molindon dimetabolisme secara cepat dan ekstensif, tapi efek kliniknya bertahan 24-36 jam.

Efek samping. Gejala ekstrapiramidal dan antiadrenergik molindon secara umum lebih sedikit dibandingkan antipsikosis yang lain. Efek sedatif terletak antara fenotiazin alifatik dan fenotiazin piperazin.

2.3. PEMILIHAN SEDIAAN

Berbeda dengan antibiotik, obat golongan ini merupakan obat simptomatik. Di sini pemilihan obat ditujukan untuk sejauh mungkin menghilangkan **gejala penyakit** dalam rangka pemulihan kesehatan mental penderita, obat dengan efek samping ringan mungkin, dan bebas interaksi merugikan dengan obat lain yang mungkin diperlukan.

Pemilihan sediaan obat antipsikosis dapat didasarkan atas struktur kimia serta efek farmakologik yang menyertainya. Berhubung perbedaan antar golongan antipsikosis lebih nyata daripada perbedaan masing-masing obat dalam golongannya, maka cukup dipilih salah satu obat dari tiap golongan untuk tujuan pengobatan tertentu.

Menonjolnya salah satu gejala umumnya bukan merupakan patokan dalam pemilihan obat. Tidak perlu mengenal semua obat psikotik untuk pengobatan jangka panjang tetapi 1 atau 2 obat dari tiap kelompok perlu dikenal secara baik efeknya maupun efek sampingnya. Pedoman terbaik dalam memilih obat secara individual ialah riwayat respons pasien terhadap obat.

Kecenderungan pengobatan saat ini ialah meninggalkan obat antipsikosis berpotensi rendah, misalnya klorpromazin dan tioridazin, ke arah penggunaan obat berpotensi tinggi, misalnya tiotiksen, haloperidol dan flufenazin.

Pada saat ini penggunaan klopazin dibatasi hanya diindikasikan pada pasien yang gagal diobati dosis tinggi antipsikosis konvensional, dan yang mengalami diskinesia tardif berat; sehubungan dengan efek agranulositosis dan kejang yang disebabkan.

Sebagai pedoman pemilihan antipsikosis dapat disebutkan hal-hal sebagai berikut : (1) bila risiko tidak diketahui atau tidak ada komplikasi yang diketahui sebelumnya maka pilihan jatuh pada fenotiazin berpotensi tinggi; (2) bila kepatuhan penderita (*compliance*) dalam menggunakan obat tidak terjamin, maka pilihan jatuh pada flufenazin oral dan kemudian tiap dua minggu diberikan suntikan flufenazin enantat atau dekanat; (3) bila penderita mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular atau *stroke* sehingga hipotensi merupakan hal yang membahayakan maka pilihan jatuh pada fenotiazin piperazin atau haloperidol; (4) bila karena alasan usia atau faktor penyakit, terdapat risiko efek samping gejala ekstrapiramidal yang nyata, maka pilihan jatuh pada tioridazin; (5) tioridazin tidak boleh digunakan apabila terdapat gangguan ejakulasi; (6)

bila efek sedasi berat perlu dihindari, maka pilihan jatuh pada haloperidol atau fenotiazin piperazin; dan (7) bila penderita mempunyai kelainan hepar atau cenderung menderita ikterus, haloperidol merupakan obat yang paling aman pada stadium awal pengobatan.

Tentu saja pemilihan obat dipengaruhi oleh faktor pengalaman dokter, pertimbangan bagi kepentingan penderita, interaksi obat, faktor harga dan sebagainya.

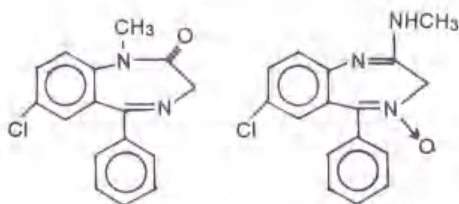
3. ANTIANSIETAS

Obat yang digunakan untuk pengobatan ansietas ialah sedatif, atau obat-obat yang secara umum memiliki sifat yang sama dengan sedatif. **Antiansietas yang terutama** ialah golongan benzodiazepin. Banyak golongan depresan SSP yang lain telah digunakan untuk sedasi siang hari pada pengobatan ansietas. Namun penggunaannya saat ini telah ditinggalkan, obat-obat tersebut antara lain golongan barbiturat dan meprobramat. Pembahasan mengenai kedua golongan ini dapat dilihat di Bab 10.

3.1. GOLONGAN BENZODIAZEPIN

Benzodiazepin yang dianjurkan sebagai anti-ansietas ialah : klordiazepoksid, diazepam, oksazepam, klorazepat, lorazepam, prazepam, alprazolam dan halozeepam. Sedangkan klorazepam dianjurkan untuk pengobatan *panic disorder*.

FARMAKOLOGI. Klordiazepoksid dan diazepam merupakan prototip derivat benzodiazepin yang digunakan secara meluas sebagai anti-ansietas. Struktur kimia kedua zat dapat dilihat pada Gambar 11-2.



Gambar 11-2. Struktur kimia diazepam dan klordiazepoksid

MEKANISME KERJA BENZODIAZEPIN. Mekanisme kerja benzodiazepin merupakan potensiasi inhibisi neuron dengan GABA sebagai mediatornya. Hal ini telah dijelaskan pada Bab 10.

Efek farmakodinamik derivat benzodiazepin lebih luas daripada efek meprobramat dan barbiturat. Klordiazepoksid tidak saja bekerja sentral, tetapi juga perifer pada susunan saraf kolinergik, adrenergik dan triptaminergik.

Klordiazepoksid lebih berguna untuk mengatasi sifat agresif hewan coba (monyet) daripada pentobarbital, meprobramat dan CPZ. Dan berbeda dengan CPZ, klordiazepoksid dan diazepam bersifat nonselektif dalam menghambat respons ter-kondisi.

Setelah pemberian per oral, klordiazepoksid mencapai kadar tertinggi dalam 8 jam dan tetap tinggi sampai 24 jam. Ekskresi benzodiazepin melalui ginjal lambat; setelah pemberian satu dosis, obat ini masih ditemukan dalam urin selama beberapa hari. Sifat farmakokinetik beberapa benzodiazepin dapat dilihat pada Tabel 10-4.

EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI. Pada penggunaan dosis terapi jarang timbul kantuk; tetapi pada takar lajak benzodiazepin menimbulkan depresi SSP. Efek samping akibat depresi susunan saraf pusat berupa kantuk dan ataksia merupakan kelanjutan efek farmakodinamik obat-obat ini. Efek anti-ansietas diazepam dapat diharapkan terjadi bila kadar dalam darah mencapai 300-400 ng/ml; pada kadar yang sama terjadi pula efek sedasi dan gangguan psikomotor. Intoksikasi SSP yang menyeluruh dapat diharapkan terjadi pada kadar diatas 900-1.000 ng/ml. Kadar terapi klordiazepoksid mende-kati 750-1.000 ng/ml.

Peningkatan hostilitas dan iritabilitas dan mimpi-mimpi hidup (*vivid dreams*) dan mengganggu kadang-kadang dikaitkan dengan pemberian benzodiazepin, mungkin dengan kekecualian oksazepam. Hal yang ganjil adalah terjadinya peningkatan ansietas. Respons semacam ini rupa-rupanya terjadi khusus pada penderita yang merasa ketakutan, terjadi penumpukan daya pikir sebagai akibat efek samping sedasi obat anti-ansietas. Dapat ditambahkan bahwa salah satu penyebab yang paling sering dari keadaan bingung yang reversibel pada orang-orang tua adalah pemakaian yang berlebihan berbagai jenis sedatif, termasuk apa yang biasanya disebut sebagai benzodiazepin "dosis kecil". Efek yang unik adalah perangsangan nafsu makan, yang mungkin ditimbulkan oleh derivat benzodiazepin secara mental.

Umumnya, toksisitas klinik benzodiazepin rendah. Bertambahnya berat badan, yang mungkin disebabkan karena perbaikan nafsu makan, terjadi pada beberapa penderita. Banyak efek samping yang dilaporkan untuk obat ini tumpang tindih dengan gejala ansietas, oleh karena itu perlu anamnesis yang cermat untuk mengetahui apakah yang dilaporkan adalah benar suatu efek samping atau gejala ansietas. Diantara **reaksi toksik klordiazepoksid yang dijumpai** adalah *rash*, mual, nyeri kepala, gangguan fungsi seksual, vertigo dan kepala rasa ringan. Agranulositosis dan reaksi hepatik telah dilaporkan, namun jarang. Telah dijumpai ketidakteraturan menstruasi dan wanita yang sedang menggunakan benzodiazepin dapat mengalami kegagalan ovulasi.

Obat ini sering digunakan untuk percobaan bunuh diri oleh penderita dengan mental yang labil, tetapi intoksikasi benzodiazepin biasanya tidak berat dan tidak memerlukan terapi khusus. Beberapa kematian pernah dilaporkan dengan dosis di atas 700 mg klordiazepoksid atau diazepam. Tidak jelas apakah hanya karena obat ini, kombinasi dengan depresan lain atau kondisi tertentu penderita.

Derivat benzodiazepin sebaiknya jangan diberikan bersama alkohol, barbiturat atau fenotiazin. Kombinasi ini mungkin menimbulkan efek depresi yang berlebihan.

INDIKASI DAN SEDIAAN. Derivat benzodiazepin digunakan untuk menimbulkan sedasi, menghilangkan rasa cemas, dan keadaan psikosomatik yang ada hubungan dengan rasa cemas. Selain sebagai ansietas, derivat benzodiazepin digunakan juga sebagai hipnotik, antikonvulsi, pelemas otot dan induksi anestesi umum; pembahasan tentang indikasi-indikasi tersebut dapat dilihat pada bab-bab yang bersangkutan. Sebagai antiansietas, klordiazepoksid dapat diberikan secara oral atau suntikan (dapat diulang 2-4 jam) dengan dosis 25-100 mg sehari dalam 2 atau 4 pemberian. Dosis diazepam adalah 2-20 mg sehari; pemberian suntikan dapat diulang tiap 3-4 jam. Klorazepat diberikan secara oral 30 mg sehari dalam dosis terbagi.

Klordiazepoksid tersedia sebagai tablet 5 dan 10 mg. Diazepam berbentuk tablet 2 dan 5 mg.

TOLERANSI DAN KETERGANTUNGAN FISIK. Keadaan ini dapat terjadi bila benzodiazepin diberikan dalam dosis tinggi dan dalam jangka waktu lama. Jadi pemberian golongan obat ini lebih dari 3 minggu sebaiknya dihindari. Habitiasi dapat terjadi akibat benzodiazepin, namun, karena waktu paruh-

nya panjang dan terjadi perubahan menjadi metabolit aktif, gejala putus obat mungkin tidak akan nampak selama 1 minggu sesudah penghentian obat pada pemakaian kronik. Umumnya dengan pemberian dosis biasa tidak terjadi gejala putus obat.

3.2. BUSPIRON

Buspiron merupakan contoh dari golongan azaspirodekandion yang potensial berguna dalam pengobatan ansietas. Semula golongan obat ini dikembangkan sebagai antipsikosis. Buspiron memperlihatkan farmakodinamik yang berbeda dengan benzodiazepin, yaitu tidak memperlihatkan aktivitas GABA-ergik dan antikonvulsi, interaksi dengan obat depresan susunan saraf pusat minimal. Buspiron merupakan antagonis selektif reseptor serotonin (5-HT_{1A}); potensi antagonis dopaminergiknya rendah, sehingga risiko menimbulkan efek samping ekstrapiramidal pada dosis pengobatan ansietas kecil.

Studi klinik menunjukkan, buspiron merupakan antiansietas efektif yang efek sedatifnya relatif ringan. Diduga risiko timbulnya toleransi dan ketergantungan juga kecil. Obat ini tidak efektif pada *panic disorder*. Efek antiansietas baru timbul setelah 10-15 hari dan bukan antiansietas untuk penggunaan akut. Tidak ada toleransi silang antara buspiron dengan benzodiazepin sehingga kedua obat tidak dapat saling menggantikan.

3.3. PEMILIHAN SEDIAAN

Pemilihan obat antiansietas didasarkan pada pengalaman klinik, berat ringannya penyakit serta tujuan khusus penggunaan obat ini. Sebaiknya pengobatan ansietas dimulai dengan obat paling efektif dengan sedikit efek samping. Penggunaan obat untuk ansietas hanya bersifat simptomatik dan merupakan tambahan psikoterapi. Dosis harus disesuaikan dengan kebutuhan penderita dan jangan diberikan terus-menerus melainkan sebagai regimen terputus.

Secara kualitatif obat antiansietas memperlihatkan efek farmakologik yang sama. Perbedaan dalam rumus kimia dapat menyebabkan perbedaan dalam segi farmakokinetik. Hal ini perlu dipertimbangkan dalam memilih obat.

Sebagai antiansietas, golongan benzodiazepin dan meprobamat dianggap lebih baik daripada

barbiturat karena barbiturat menyebabkan *hang over*, efek ketergantungan dan gejala putus obat yang lebih besar.

4. ANTIDEPRESI

Depresi adalah gangguan yang heterogen. Ada beberapa klasifikasi depresi. Dalam bab ini akan digunakan klasifikasi DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revised*) yang dikeluarkan oleh Ikatan Ahli Psikiatri Amerika.

Menurut klasifikasi tersebut depresi major dan distimia (minor) merupakan sindrom depresi murni, sedangkan gangguan bipolar dan gangguan siklotimik memperlihatkan depresi yang diselingi dengan mania.

Klasifikasi sederhana depresi adalah sebagai berikut :

1. Depresi reaktif/sekunder
Paling umum dijumpai sebagai respons terhadap penyebab nyata, misalnya : penyakit dan kesedihan. Dulu dikenal sebagai depresi ek-sogen.
2. Depresi endogen
Merupakan gangguan biokimia yang ditentukan secara genetik, bermanifestasi sebagai ketidak-mampuan untuk mengatasi stres yang biasa.
3. Depresi yang berhubungan dengan gangguan afektif bipolar, yaitu depresi dan mania yang terjadi bergantian.

Dalam bab ini akan dibahas obat antidepresi (AD) yang terutama digunakan untuk mengatasi depresi endogen yaitu penghambat MAO, antidepres-trisiklik dan antidepresi yang relatif baru.

4.1. PENGHAMBAT MONO AMIN OKSIDASE

Penghambat mono amin oksidase (MAO) digunakan sebagai antidepresi sejak 15 tahun yang lalu. MAO dalam tubuh berfungsi dalam proses deaminasi oksidatif katekolamin di mitokondria. Proses ini dihambat oleh penghambat MAO karena terbentuk suatu kompleks antara penghambat MAO dan MAO. Akibatnya kadar epinefrin, norepinefrin dan 5-HT dalam otak naik. Hubungan antara fakta ini dengan efek stimulasi psike belum terpecahkan.

Penghambat MAO tidak hanya menghambat MAO, tetapi juga enzim- enzim lain, karena itu obat ini mengganggu metabolisme banyak obat di hati. Penghambatan enzim ini sifatnya irreversibel. Penghambatan ini mencapai puncaknya dalam beberapa hari, tetapi efek antidepresinya baru terlihat setelah 2-3 minggu. Sedangkan pemulihan metabolisme katekolamin baru terjadi setelah obat dihentikan 1-2 minggu.

Penghambat MAO digunakan untuk mengatasi depresi, tetapi penggunaannya **sangat terbatas** karena toksik. Kadang-kadang dapat dicapai efek yang baik, penderita menjadi aktif dan mau bicara. Keadaan ini mungkin berubah menjadi suatu keadaan mania. Hasil stimulasi psike oleh penghambat MAO tidak selalu baik, banyak keadaan depresi yang tidak dapat diubah sama sekali.

Hipotensi dan hipertensi, kedua-duanya, dapat terjadi. Hipertensi dapat disebabkan oleh ter-timbunnya katekolamin. Hipotensi mungkin terjadi karena penghambat MAO mencegah terlepasnya norepinefrin dari ujung saraf (lihat Bab 2). Efek samping penghambat MAO merangsang SSP berupa gejala tremor, insomnia dan konvulsi. Penghambat MAO dapat merusak sel hati. Penghambat MAO **jangan diberikan** bersama makanan mengandung tiramin, fenilpropanolamin, amfetamin, norepinefrin, dopamin, obat antihipertensi, dan levodopa. Golongan obat ini tidak banyak digunakan lagi karena telah ada obat yang lebih aman.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Isokarboksazid sebagai tablet 10 mg. Dosis isokarboksazid 3 kali 10 mg sehari. Efek terapi baru terlihat setelah 1-4 minggu.

Nialamid sebagai tablet 25 dan 100 mg. Sifat obat ini kurang toksik, tetapi juga kurang efektif.

Saat ini telah dikembangkan penghambat MAO tipe A yang lebih selektif untuk pengobatan depresi, misalnya moklobemid.

Moklobemid menghambat MAO-A secara spesifik dan reversibel (lihat Bab 13). Sembilan-puluh persen aktivitas MAO usus ialah tipe A. Jadi moklobemid menghambat deaminasi katekolamin. Setelah pemberian 100 mg, 3,4-dihidroksifenilglikol dalam plasma jelas turun. Dalam uji klinik efek antidepresi obat ini terlihat mulai hari ke-7. Dosis rata-rata ± 300 mg/hari.

Berbeda dengan MAO yang tidak selektif misalnya tranilipromin, moklobemid kurang menyebabkan fenomena tiramin. Fenomena ini berupa terjadinya krisis hipertensi pada pasien yang sedang

Susunan Saraf Otonom. Imipramin jelas sekali memperlihatkan efek antimuskarinik, sehingga dapat terjadi penglihatan kabur, mulut kering, obstipasi dan retensi urin. Imipramin juga menghambat efek spasmogen histamin dan 5-HT pada sediaan ileum marmot.

Kardiovaskular. Pemberian imipramin dalam dosis terapi pada manusia sering menimbulkan hipotensi ortostatik. Infark jantung dan presipitasi gagal jantung pernah dihubungkan dengan pemberian imipramin. Dalam dosis toksik, imipramin dapat menimbulkan aritmia dan takikardia.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Imipramin tersedia dalam bentuk tablet berlapis gula 10 dan 25 mg dan dalam bentuk sediaan suntik 25 mg/2 ml. Dosis harus ditentukan untuk tiap kasus. Biasanya dimulai dengan 75 atau 100 mg terbagi dalam beberapa kali pemberian untuk 2 hari pertama, kemudian 50 mg tiap hari sampai dicapai dosis total harian 200 - 250 mg. Biasanya efek mulai timbul setelah 2-3 minggu. Dosis yang memberikan efek antidepresi dipertahankan selama beberapa minggu. Lambat laun dosis dikurangi hingga 50 - 100 mg sehari dan dipertahankan selama 2-6 bulan, atau lebih. Pada awal pengobatan mungkin diperlukan pemberian IM, baru setelah penderita lebih kooperatif, dapat diberikan pengobatan oral.

Desmetilimipramin berbentuk tablet 25 mg. Dosis permulaan biasanya 3 kali 25 mg sehari, selama 7-10 hari. Dosis kemudian ditambahkan atau dikurangi sesuai dengan kebutuhan. Dosis penunjang 50 mg sehari dengan dosis maksimal per hari 200 mg.

Amitriptilin tersedia dalam bentuk tablet 10 dan 25 mg, dan dalam bentuk larutan suntik 100 mg/10 ml. Dosis permulaan 75 mg sehari. Dosis ini kemudian ditinggikan sampai timbul efek terapeutik, biasanya antara 150 mg - 300 mg sehari.

EFEK SAMPING. Sebagian efek samping dibenzazepin mirip atropin. Tetapi sering terjadi pengeluaran keringat yang berlebihan, yang bertentangan dengan efek atropin; mekanisme efek samping ini tidak diketahui. Obat ini harus digunakan dengan hati-hati pada penderita glaukoma atau hipertrofi prostat. Dibenzazepin menyebabkan perasaan lemah dan lelah menyerupai efek fenotiazin. Penderita lanjut usia lebih sering menderita pusing, hipotensi postural, sembelit, sukar berkemih, udem dan tremor. Imipramin serupa dengan fenotiazin menimbulkan

ikterus kolestatik, gejala ini hilang jika pengobatan dihentikan. Berdasarkan idiosinkrasia atau alergi, imipramin dapat menimbulkan agranulosis. Kadang-kadang timbul eksanema, fotosensitivitas, serupa akibat fenotiazin. **Efek toksik imipramin akut** ditandai dengan hiperpireksia, hipertensi, konvulsi dan koma. Pada keracunan dapat menimbulkan gangguan konduksi jantung dan aritmia.

4.3. SENYAWA LAIN

Obat-obat di bawah ini merupakan antidepresi yang relatif baru. Obat-obat ini merupakan hasil dari usaha mendapatkan obat yang efek sampingnya lebih ringan dari AD terdahulu.

AMOKSAPIN

Obat antidepresi ini merupakan metabolit antipsikosis loksapin dan memiliki efek antipsikosis. Gabungan efek antidepresi dan antipsikosis membuat obat ini cocok bagi pasien psikosis dengan depresi. Namun sama seperti obat antipsikosis lain obat ini dapat menimbulkan gejala akatisia, parkinsonisme, amenore-galaktore dan diskinesia tardif. Obat ini juga menunjukkan efek sedasi dan antimuskarinik seperti antidepresi trisiklik. Dibandingkan terhadap amitriptilin dan imipramin, obat ini jarang menimbulkan gejala takikardia dan aritmia, tetapi tetap perlu hati-hati digunakan pada pasien dengan kelainan jantung, dan tidak dianjurkan pemakaian pada pasien infark jantung. Obat ini dilaporkan menimbulkan bangkitan dengan insiden yang tinggi, terutama setelah penggunaan dosis terapi tinggi atau pada takar lajak.

Amoksapin diabsorpsi secara cepat dan baik setelah pemberian oral. Kira-kira 90% terikat protein plasma, dan mengalami hidroksilasi menjadi 7-hidroksiamoksapin dan 8-hidroksiamoksapin. Metabolit yang kedua memiliki efek antidepresi dan waktu paruh yang lebih panjang (30 jam) daripada obat asalnya (8 jam). Setelah mengalami konjugasi dengan asam glukuronat, obat ini diekskresi lewat urin.

Dosis dewasa 75 mg, dapat dinaikkan hingga 200 mg per hari diberikan dalam dosis terbagi. Untuk *maintenance* (rumatan), dianjurkan dosis terendah yang dapat mempertahankan efek terapi. Pada pasien usia lanjut dan anak-anak, dosis awal 25-50 mg/hari, ditingkatkan hingga 100 mg per hari dalam dosis terbagi.

MAPROTILIN.

Obat ini merupakan antidepresi tetrasiklik; namun memiliki profil farmakologi dan klinik serta efektivitas yang mirip imipramin.

Efek samping yang paling umum ialah kantuk dan efek antikolinergik, tetapi tidak seberat yang disebabkan amitriptilin. *Rash* terjadi pada 3% pasien setelah 2 minggu pengobatan. Hipotensi dan takikardia tidak seberat pada amitriptilin dan imipramin, namun insidensnya sama bagi ketiga obat tersebut karena itu maprotilin juga harus digunakan hati-hati pada pasien dengan riwayat infark jantung atau kelainan-kelainan jantung. Bangkitan yang ditimbulkan obat ini lebih sering terjadi dibandingkan senyawa trisiklik. Bangkitan ini terjadi pada kisaran dosis yang lebar, dapat terjadi sewaktu penambahan pada dosis untuk mencapai efek terapi. Insidens pada pasien dengan takar lajak ialah 25%. Oleh karena itu obat ini tidak dapat digunakan pada pasien dengan kelainan bangkitan.

Maprotilin diabsorpsi secara sempurna secara oral. Ikatan dengan protein, kira-kira 90%, volume distribusi 23 L/kg. Waktu paruh eliminasi obat asal berkisar antara 43-51 jam. Obat ini dimetabolisme secara ekstensif menurut kinetik *first-order*. Kira-kira 70% metabolitnya diekskresi lewat urin. Dosis oral awal pada pasien dewasa yang dirawat 100-150 mg/hari, diberikan dalam dosis terbagi secara bertahap ditingkatkan. Untuk pasien yang berobat jalan; dosis oral awal dewasa 75 mg/hari diberikan dalam dosis tunggal atau terbagi selama 2 minggu, bila perlu dapat ditingkatkan secara bertahap. Dosis tertinggi yang dianjurkan adalah 225 mg/hari.

TRAZODON.

Obat ini merupakan derivat triazopiridin dengan struktur kimia yang berbeda dari antidepresi trisiklik maupun tetrasiklik. Obat ini tidak memiliki sifat penghambatan MAO atau efek seperti amfetamin. Trazodon menghambat ambilan serotonin di saraf, ambilan norepinefrin dan dopamin tidak dipengaruhi. Efektivitas antidepresi kira-kira sama dengan amitriptilin dan imipramin, karena efek sedasinya, trazodon berguna bagi pasien depresi disertai ansietas. Efek samping kantuk merupakan efek samping yang paling umum, terjadi pada kira-kira 15-20%, efek samping lainnya yang jarang terjadi antara lain mual dan muntah, mulut kering, konstipasi, retensi urin. Trazodon juga menimbulkan hipotensi ortostatik, namun insidens biasanya

hilang dalam 4-6 jam. Agitasi terjadi pada 1% pasien. Priapisme kira-kira 1 : 6.000, dan bila memerlukan pembedahan dapat menyebabkan impotensi permanen.

Interaksi obat. Trazodon mengantagonis efek hipotensif klonidin dan metildopa, dan menaikkan kadar plasma fenitoin dan digoksin. Berhubung efek sedatifnya harus digunakan hati-hati bersama dengan depresi SSP yang lain, termasuk alkohol.

Pada pemberian oral, diabsorpsinya secara cepat, bioavailabilitasnya sempurna, waktu pencapaian kadar puncak plasma pada keadaan puasa, kira-kira 1,5 jam (0,5-2,0 jam). Pada yang tidak puasa kira-kira 2,5 jam. Dianjurkan pemberian setelah makan untuk mengurangi efek kantuk. Ikatan dengan protein ialah 90%. Dimetabolisme secara ekstensif oleh enzim mikrosom hati. Waktu paruh eliminasi berkisar 3-6 jam.

Dosis oral bagi pasien dewasa di RS 150 mg/hari dalam dosis terbagi, dinaikkan 50 mg/hari tiap 3-4 hari. Bagi penderita depresi berat membutuhkan 400-600 mg/hari.

Dosis awal oral bagi pasien dewasa yang di luar RS, 150 mg/hari dalam dosis terbagi. Diberikan malam hari, dapat dinaikkan 50 mg/hari setiap minggu hingga terlihat perbaikan secara klinik.

Pasien tua dan anak-anak, dosis awal 25-50 mg/hari, dinaikkan hingga 100-150 mg/hari dalam dosis terbagi bergantung kepada responsnya.

FLUOKSETIN

Obat ini merupakan golongan obat yang secara spesifik menghambat ambilan serotonin. Bahasan mengenai obat ini ada di Bab 19. Efek samping yang paling sering ialah mual, agitasi dan insomnia (insidens 20-90%). Namun efek samping tersebut umumnya ringan tanpa harus menghentikan pengobatan.

Tidak dianjurkan pemakaian obat ini bersama MAO inhibitor dan antidepresan trisiklik. Fluoksetin dapat menaikkan kadar plasma antidepresi trisiklik hingga 2 kalinya; pemakaian bersamanya dapat meningkatkan intensitas efek samping.

Dosis awal dewasa 20 mg/hari diberikan setiap pagi, bila tidak diperoleh efek terapi setelah beberapa minggu, dosis dapat ditingkatkan 20 mg/hari hingga 80 mg/hari.

BUPROPION

Obat ini memiliki struktur kimia mirip amfetamin. Seperti amfetamin, bupropion diduga bekerja lewat efek dopaminergik.

Walaupun obat ini dapat menimbulkan bangkitan pada dosis tinggi, efek ini tidak terjadi pada dosis yang dianjurkan. Efek samping utama berupa perangsangan sentral agitasi, ketidaktertangan, ansietas dan insomnia terjadi pada kira-kira 2% pasien, efek samping lain yang dapat terjadi ialah: mulut kering, migrain, mual, muntah, konstipasi dan tremor. Bupropion tidak memperlihatkan efek antikolinergik dan tidak menghambat MAO.

Dosis awal dewasa 100 mg 2 kali sehari, tergantung respons kliniknya, dapat ditingkatkan hingga 300 mg/hari, diberikan dalam dosis 100 mg per kali. Efek terlihat setelah 4 minggu atau lebih. Dosis dapat dinaikkan hingga 450 mg/hari diberikan dalam dosis terbagi.

NOMIFENSIN

Obat ini merupakan antidepresi golongan biklik. Cara kerjanya sama seperti imipramin dan amitriptilin yakni mencegah ambilan kembali (*reuptake*) amin biogenik pada celah sinaps neuron otak.

Pada awal tahun 1986 obat ini ditarik dari peredaran oleh pabrik pembuatnya karena adanya laporan tentang efek samping anemia hemolitik fatal yang didasari reaksi imunologik. Laporan kasus ini terutama berasal dari Inggris.

MIANSERIN

Obat ini merupakan antidepresi golongan tetrasiklik. Cara kerjanya tidak mempengaruhi ambilan kembali amin biogenik tetapi meningkatkan norepinefrin di neuron otak dengan jalan menghambat reseptor alfa adrenergik pada neuron prasinaptik. Dengan cara ini, mianserin dapat merangsang pengeluaran norepinefrin di neuron otak. Dosis yang biasa digunakan ialah 30-90 mg sehari. Untuk penderita yang belum pernah mendapatkan antidepresi, obat ini diberikan dalam dosis rendah pada malam hari, dan secara progresif ditingkatkan. Penderita yang telah sering memperoleh antidepresi dapat langsung diberikan dosis tinggi sekali sehari di waktu malam. Pada hari-hari pertama mianserin memperbaiki gangguan tidur, lebih lanjut akan memperbaiki gangguan kecemasan dan terakhir

baru memperbaiki gejala depresi. Karena mianserin tidak bersifat antikolinergik, maka gejala gangguan vegetatif pada pemberian mianserin sangat jarang.

4.4. LITUM

KIMIA. Litium (Li) merupakan logam alkali yang paling ringan. Garam-garam logam ini sifatnya mirip garam-garam natrium dan kalium. Obat ini mudah ditera dari cairan biologik dengan menggunakan *flame photometer* dan *atomic absorption spectrophotometer*. Dalam jumlah kecil litium terdapat dalam jaringan hewan, namun tidak diketahui peran fisiologikanya.

FARMAKOLOGI. Litium tidak bersifat sedatif, depresif atau suatu euforian. Dalam kadar terapi, litium hampir tidak menunjukkan efek psikotropik pada manusia normal.

Mekanisme kerjanya sebagai *mood stabilizing agent* belum diketahui dengan pasti walaupun ada dugaan berefek terhadap membran biologik. Sifat litium yang penting adalah tingkat penyebarannya menembus membran relatif kecil, tidak seperti natrium dan kalium. Litium dapat mengganti natrium dalam membantu suatu potensial aksi sel neuron, tetapi litium bukan merupakan substrat yang adekuat untuk pompa Na karena itu litium tidak dapat mempertahankan potensial membran. Di samping spekulasi peran litium dalam distribusi ion di SSP, perhatian terhadap perkiraan mekanisme kerja litium ditujukan kepada efek ion litium kadar rendah terhadap metabolisme monoamin biogenik yang dikaitkan dengan patofisiologi gangguan *mood*.

Litium sangat toksik untuk kelenjar tiroid, SSP, dan ginjal. Obat ini juga mempengaruhi metabolisme karbohidrat, menyebabkan perubahan pada EKG dan EEG, menyebabkan leukositosis dan reaksi alergi.

Indeks terapeutiknya rendah (2 atau 3), maka untuk pemberian yang aman perlu dilakukan pemantauan kadar plasma atau serum. Dan hal ini harus dikerjakan tiap hari pada pengobatan penderita mania akut. Risiko ini besar, oleh karena itu sebelum respons perilaku dan stabilitas metabolik tercapai pemberian litium harus ditunda dan gejala-gejala klinik diatasi dengan obat antipsikosis atau sedatif. Meskipun kadar litium dalam darah diukur pada tingkat *trough*, fluktuasi yang dihasilkan oleh pemberian berulang, dapat menyebabkan variasi

kadar puncak 2 atau 3 kali lebih tinggi dari kadar mantap, sehingga pada saat puncak tercapai dapat terjadi keracunan. Hal ini dapat terjadi bahkan pada waktu kadar plasma pagi hari dalam batas kisaran yang diperbolehkan yakni 1 mEq per liter.

Litium diberikan dalam dosis terbagi untuk mencapai kadar yang dianggap aman, yaitu berkisar antara 0,8 dan 1,25 mEq per liter. Dan ini dicapai dengan pemberian 900-1500 mg litium karbonat sehari pada penderita berobat jalan dan 1200-2400 mg sehari pada penderita yang dirawat. Meskipun litium pada saat ini telah luas digunakan di luar negeri (Amerika dan Eropa) untuk sindrom manik depresif, di Indonesia penggunaannya belum populer karena pemberiannya harus dipantau setiap hari sedangkan pemantauannya belum dapat dilakukan secara rutin. Beberapa psikiater menggunakan obat ini dan pemantauan dilakukan berdasarkan respons perilaku penderita yang diobati, tentu saja hal ini tidak secermat pemantauan obat dalam plasma. Pada saat ini obat litium karbonat sudah tersedia di pasaran Indonesia.

4.5. PEMILIHAN SEDIAAN

Tidak semua penderita depresi memerlukan antidepresi. Depresi ringan yang jelas penyebabnya biasanya sembuh dengan sendirinya atau cukup dengan psikoterapi; depresi hebat dengan bahaya bunuh diri yang memerlukan perbaikan cepat, lebih cocok diobati dengan ECT (*electroconvulsion therapy*); sedang pada depresi endogen pilihan jatuh pada antidepresi trisiklik. Depresi yang menyertai penyakit somatik kronik dan psikoneurosis lebih baik diobati dengan klordiazepoksid dan psikoterapi.

Bila pengobatan dengan antidepresi selama 3-4 minggu tidak memberikan perbaikan klinis maka pengobatan harus ditinjau kembali dan dipertimbangkan tindakan lain, misalnya ECT atau pemberian penghambat MAO.

Penghentian pengobatan sebaiknya dilakukan secara bertahap. Pengobatan reaksi depresi pada psikosis memerlukan kombinasi antara anti-

depresi dengan neuroleptik. Pilihan antidepresi dapat juga didasarkan atas efek sampingnya, misalnya amitriptilin dan doksepin memberikan efek sedasi kuat, nortriptilin dan desimipramin memberikan efek sedasi sedang dan protriptilin tidak memperlihatkan efek sedasi. Untuk orang lanjut usia sebaiknya dipilih obat yang efek antikolinergiknya ringan mengingat risiko terjadinya efek yang tidak diinginkan.

5. PSIKOTOGENIK

5.1. MESKALIN

Meskalin, (3,4,5 trimetoksifeniletilamin), ialah suatu alkaloid yang berasal dari tumbuhan kaktus di Amerika Utara dan Mexico dengan rumus menyerupai rumus epinefrin. Meskalin digunakan oleh orang Indian dalam ritus keagamaan untuk mendatangkan *trance*. Dosis meskalin 5 mg pada orang normal menimbulkan rasa takut, halusinasi visual, tremor, hiperrefleksia dan peningkatan aktivitas simpatik. Meskalin hanya digunakan dalam penelitian untuk menyelidiki keadaan yang menyerupai psikosis, tidak untuk terapi atau diagnostik.

5.2. DIETILAMID ASAM LISERGAT

Dietilamid asam lisergat (N,N-dietil lisergamida atau LSD-25) mempunyai rumus yang menyerupai ergonovin. Dosis 20-100 mikrogram yang diberikan pada orang normal menimbulkan gejala mirip efek pemberian meskalin, ditambah dengan euforia atau disforia, depersonalisasi, perasaan curiga dan sifat agresif. LSD-25 mungkin menyebabkan perangsangan simpatis di daerah hipotalamus. Bagaimana terjadinya halusinasi dan gejala lain belum dapat diterangkan, demikian juga hubungannya dengan perubahan biokimia dan farmakologik yang ditimbulkan oleh LSD-25. Seperti meskalin, LSD-25 tidak digunakan dalam terapi dan diagnostik. Zat ini hanya digunakan dalam penelitian untuk menimbulkan keadaan mirip psikosis.

12. ANTIKONVULSI

Hendra Utama dan Vincent H.S.Gan

1. Pendahuluan
 - 1.1. Epilepsi
 - 1.2. Mekanisme kerja antiepilepsi
 - 1.3. Kadar antiepilepsi dalam plasma
2. Antiepilepsi
 - 2.1. Golongan Hidantoin
 - 2.2. Golongan Barbiturat
 - 2.3. Golongan Oksazolidindion
 - 2.4. Golongan Suksinimid
 - 2.5. Karbamazepin
 - 2.6. Golongan Benzodiazepin
 - 2.8. Asam Valproat
 - 2.9. Antiepilepsi lain
3. Prinsip pemilihan obat pada terapi epilepsi

1. PENDAHULUAN

Antikonvulsi digunakan terutama untuk mencegah dan mengobati bangkitan epilepsi (*epileptic seizure*). Golongan obat ini lebih tepat dinamakan antiepilepsi; sebab obat ini jarang digunakan untuk gejala konvulsi penyakit lain. Bromida, obat pertama yang digunakan untuk terapi epilepsi telah ditinggalkan karena ditemukannya berbagai anti-epilepsi baru yang lebih efektif. Fenobarbital diketahui memiliki efek antikonvulsi spesifik, yang berarti efek antikonvulsinya tidak berkaitan langsung dengan efek hipnotiknya. Di Indonesia fenobarbital ternyata masih digunakan, walaupun di luar negeri obat ini mulai banyak ditinggalkan. Fenitoin (difenilhidantoin), sampai saat ini masih tetap merupakan obat utama antiepilepsi. Di samping itu karbamazepin yang relatif lebih baru makin banyak digunakan, karena dibandingkan dengan fenobarbital pengaruhnya terhadap perubahan tingkah laku maupun kemampuan kognitif lebih kecil.

1.1. EPILEPSI

Epilepsi adalah nama umum untuk sekelompok gangguan atau penyakit susunan saraf pusat yang timbul spontan dengan episode singkat (disebut bangkitan atau *seizure*); dengan gejala utama kesadaran menurun sampai hilang. Bangkitan ini biasanya disertai kejang (konvulsi), hiperaktivitas otonomik, gangguan sensorik atau psikik dan selalu

disertai gambaran letupan EEG abnormal dan ekksesif. Berdasarkan gambaran EEG, epilepsi dapat dinamakan disritmia serebral yang bersifat paroksismal.

Bangkitan epilepsi merupakan **fenomena klinis** yang berkaitan dengan letupan listrik atau depolarisasi abnormal dan ekksesif, terjadi di suatu fokus dalam otak yang menyebabkan bangkitan paroksismal. Fokus ini merupakan neuron epileptik yang sensitif terhadap rangsang disebut **neuron epileptik**. Neuron inilah yang menjadi sumber bangkitan epilepsi.

Letupan depolarisasi dapat terjadi di daerah korteks. Penjalaran yang terbatas di daerah korteks akan menimbulkan bangkitan parsial yang dikenal sebagai **epilepsi fokal Jackson**; sedangkan penjalaran yang lebih luas menimbulkan konvulsi umum (*epilepsi umum; generalized epilepsy*). Letupan depolarisasi di luar korteks motorik antara lain di korteks sensorik, pusat subkortikal, menimbulkan gejala aura prakonvulsi antara lain adanya penghiduan bau wangi-wangian, gangguan paroksismal terhadap kesadaran/kejiwaan; selanjutnya penjalaran ke daerah korteks motorik menyebabkan konvulsi. Berdasarkan tempat asal letupan depolarisasi, jenis bangkitan dan penjalaran depolarisasi tersebut, dikenal berbagai bentuk epilepsi.

PILAHAN BANGKITAN EPILEPSI

Pemilihan obat untuk terapi masing-masing bentuk epilepsi tergantung dari bentuk bangkitan epilepsi secara klinis dan kelainan EEGnya. Tidak

ada satupun pilahan epilepsi yang dapat memuaskan dan diterima oleh semua ahli penyakit saraf. Pilahan epilepsi secara internasional tidak banyak membantu sebagai pedoman untuk pembahasan obat antiepilepsi. Untuk maksud ini digunakan pilahan yang lazim dipakai di klinik dan berkaitan erat dengan efektivitas obat antiepilepsi. Pada dasarnya, epilepsi dapat dibagi menjadi 3 golongan yaitu:

- I. Bangkitan umum (epilepsi umum) yang terdiri dari :
 1. Bangkitan tonik-klonik (epilepsi grand mal)
 2. a. Bangkitan lena (epilepsi petit mal atau *absences*)
 - b. Bangkitan lena tidak khas (*atypical absences*)
 3. Bangkitan mioklonik (epilepsi mioklonik)
 4. Bangkitan klonik
 5. Bangkitan tonik
 6. Bangkitan atonik
 7. Bangkitan infantil (spasme infantil)
- II. Bangkitan parsial atau fokal atau lokal (epilepsi parsial atau fokal)
 1. Bangkitan parsial sederhana
 2. Bangkitan parsial kompleks
 3. Bangkitan parsial yang berkembang menjadi bangkitan umum misalnya bangkitan tonik-klonik, bangkitan tonik atau bangkitan klonik saja.
Epilepsi psikomotor atau epilepsi lobus temporalis merupakan bangkitan parsial kompleks atau bangkitan parsial yang berkembang menjadi epilepsi umum bila fokusnya terletak di lobus temporalis anterior.
- III. Bangkitan lain-lain (tidak termasuk golongan I atau II)

MEKANISME TERJADINYA BANGKITAN EPILEPSI

Konsep terjadinya epilepsi telah dikemukakan satu abad yang lalu oleh John Hughlings Jackson, bapak epilepsi modern. Pada fokus epilepsi di korteks serebri terjadi letupan yang timbul kadang-kadang, secara tiba-tiba, berlebihan dan cepat; letupan ini menjadi bangkitan umum bila neuron normal disekitarnya terkena pengaruh letupan tersebut. Konsep ini masih tetap dianut dengan beberapa perubahan kecil. Adanya letupan depolarisasi abnormal yang menjadi dasar diagnosis diferensial epilepsi memang dapat dibuktikan.

Fokus epilepsi dapat tetap tenang selama masa yang cukup panjang, sehingga tidak timbul gejala apapun; tetapi dalam masa tenang pun dengan EEG, akan terekam letupan listrik yang bersifat intermiten. Sekalipun letupan depolarisasi yang menyebabkan bangkitan dapat terjadi spontan, berbagai perubahan fisiologis dapat menjadi pencetus letupan depolarisasi. Penjalaran letupan depolarisasi ke luar daerah fokus, biasanya dihambat oleh mekanisme inhibisi normal, tetapi perjalanan ini dapat diperlancar dengan perubahan fisiologis.

1.2. MEKANISME KERJA ANTIEPILEPSI

Terdapat 2 mekanisme antikonvulsi yang penting yaitu (1) dengan mencegah timbulnya letupan depolarisasi eksekutif pada **neuron epileptik** dalam fokus epilepsi; (2) dengan mencegah terjadinya letupan depolarisasi pada **neuron normal** akibat pengaruh dari fokus epilepsi. Bagian terbesar antiepilepsi yang dikenal termasuk dalam golongan terakhir ini.

Mekanisme kerja antiepilepsi hanya sedikit yang dimengerti secara baik. Berbagai obat antiepilepsi diketahui mempengaruhi berbagai fungsi neurofisiologi otak, terutama yang mempengaruhi sistem inhibisi yang melibatkan GABA dalam mekanisme kerja berbagai antiepilepsi.

1.3. KADAR ANTIEPILEPSI DALAM PLASMA

Peranan laboratorium farmakologi dalam menetapkan kadar obat untuk menunjang pengobatan epilepsi baru dimulai tahun 1971. Penetapan kadar antiepilepsi yang merupakan kegiatan *Therapeutic Drug Monitoring* berperan penting dalam individualisasi dosis antiepilepsi, karena berbagai faktor menyebabkan obat yang diminum menghasilkan kadar yang berbeda antar/inter individu. Perbedaan faktor genetik dan fisiologi akan mempengaruhi absorpsi, distribusi, biotransformasi maupun ekskresi obat. Pengukuran kadar obat akan membantu dokter untuk mengetahui/mendeteksi : (1) kepatuhan pasien; (2) apakah kadar terapi sudah dicapai dengan dosis yang diberikan; (3) apakah peningkatan dosis masih dapat dilakukan pada bangkitan yang belum terkendali tanpa menimbulkan efek toksik;

(4) besarnya dosis untuk penyesuaian bila terjadi interaksi obat, perubahan keadaan fisiologis maupun penyakit.

Manfaat penetapan kadar antiepilepsi dalam darah pasien sudah jelas, yaitu 80 % pasien dapat dikendalikan kejangnya dengan antiepilepsi yang tersedia saat ini, bila obat yang diberikan memberikan kadar terapi optimal. Dengan memantau kadar antiepilepsi maka dosis dapat diberikan secara individual, agar efek toksik dan kegagalan terapi dapat dihindarkan. Fenitoin merupakan salah satu antiepilepsi yang kadarnya dalam darah sangat perlu dipantau. Pada dosis terapi, biotransformasi fenitoin mungkin sudah mengalami kejenuhan sehingga dengan perubahan dosis yang kecil dapat menimbulkan perubahan kadar yang drastis.

Monitoring kadar obat dapat memberi panduan penyesuaian dosis tetapi keputusan akhir tetap berdasarkan observasi klinisnya. Jadi tidak perlu meningkatkan dosis yang ternyata dibawah dosis terapi bila tidak ada serangan.

2. ANTIEPILEPSI

Obat antiepilepsi terbagi dalam 8 golongan. Empat golongan antiepilepsi mempunyai rumus dengan inti berbentuk cincin yang mirip satu sama lain yaitu golongan hidantoin, barbiturat, oksazolidindion dan suksinimid.

Akhir-akhir ini karbamazepin dan asam valproat memegang peran penting dalam pengobatan epilepsi; karbamazepin untuk bangkitan parsial sederhana maupun kompleks, sedangkan asam valproat terutama untuk bangkitan lena maupun bangkitan kombinasi lena dengan bangkitan tonik-klonik.

Obat antiepilepsi dan indikasinya dapat dilihat pada tabel 12-1.

2.1. GOLONGAN HIDANTOIN

Dalam golongan hidantoin dikenal tiga senyawa antikonvulsi: fenitoin (difenilhidantoin), mefenitoin dan etotoin dengan fenitoin sebagai prototipe. Fenitoin adalah obat utama untuk hampir semua jenis epilepsi, kecuali bangkitan lena. Adanya gugus fenil atau aromatik lainnya pada atom C5 penting untuk efek pengendalian bangkitan tonik-klonik; sedangkan gugus alkil bertalian dengan efek sedasi, sifat yang terdapat pada mefenitoin dan

barbiturat, tetapi tidak pada fenitoin. Adanya gugus metil pada atom N3 akan mengubah spektrum aktivitas misalnya mefenitoin, dan hasil N demetilasi oleh enzim mikrosom hati menghasilkan metabolit tidak aktif.

FARMAKOLOGI. Fenitoin berefek antikonvulsi tanpa menyebabkan depresi umum SSP. Dosis toksik menyebabkan eksitasi dan dosis letal menimbulkan rigiditas deserebrasi. Sifat antikonvulsi fenitoin didasarkan pada penghambatan penyaluran rangsang dari fokus ke bagian lain di otak. Efek stabilisasi membran sel oleh fenitoin juga terlihat pada saraf tepi dan membran sel lainnya yang juga mudah terpacu misalnya sel sistem konduksi di jantung. Fenitoin juga mempengaruhi perpindahan ion melintasi membran sel; dalam hal ini, khususnya dengan mengglatkan pompa Na^+ neuron.

Bangkitan tonik-klonik dan beberapa bangkitan parsial dapat pulih secara sempurna. Gejala aura sensorik dan gejala prodromal lainnya tidak dapat dihilangkan secara sempurna oleh fenitoin.

FARMAKOKINETIK. Absorpsi fenitoin yang diberikan per oral berlangsung lambat, sesekali tidak lengkap; 10 % dari dosis oral diekskresi bersama tinja dalam bentuk utuh. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam 3-12 jam. Bila dosis muatan (*loading dose*) perlu diberikan, 600-800 mg, dalam dosis terbagi antara 8-12 jam, kadar efektif plasma akan tercapai dalam waktu 24 jam. Pemberian fenitoin secara IM, menyebabkan fenitoin mengendap di tempat suntikan kira-kira 5 hari, dan absorpsi berlangsung lambat. Fenitoin didistribusi ke berbagai jaringan tubuh dalam kadar yang berbeda-beda. Setelah suntikan IV, kadar yang terdapat dalam otak, otot skelet dan jaringan lemak lebih rendah daripada kadar di dalam hati, ginjal dan kelenjar ludah.

Pengikatan fenitoin oleh protein, terutama oleh albumin plasma kira-kira 90 %. Pada orang sehat, termasuk wanita hamil dan wanita pemakai obat kontrasepsi oral, fraksi bebas kira-kira 10%; sedangkan pada pasien dengan penyakit ginjal, penyakit hati atau penyakit hepatorenal dan neonatus fraksi bebas rata-rata di atas 15%. Pada pasien epilepsi, fraksi bebas berkisar antara 5,8%-12,6%. Fenitoin terikat kuat pada jaringan saraf sehingga kerjanya bertahan lebih lama; tetapi mula kerja lebih lambat daripada fenobarbital. Biotransformasi terutama berlangsung dengan cara hidroksilasi oleh enzim mikrosom hati. Metabolit utamanya ialah derivat parahidroksifenil. Biotransformasi oleh

Tabel 12-1. OBAT ANTIKONVULSI YANG BEREDAR DI INDONESIA DAN INDIKASI UTAMANYA

Obat	Dosis	Kadar terapi dalam serum (Range, µg/ml)	Kadar stabil tercapai (hari)	Waktu paruh jam (Mean ± SD)		Indikasi
				Dewasa	Anak	
Asam valproat	DD : 1.000-3.000 mg/hari DA : 15-60 mg/kgBB/hari	50-100	4-7	12± 6	12±6	PM,GM,M
Diazepam (A)	DD : 5-10 mg/kali DA : 0,2-0,3 mg/kgBB/hari	0,6	1-4 jam	24-48	43±13	S
Etosuksimid(B)	DD : 500 mg/hari DA : 250 mg/hari	40-100	7-10	55± 5	30± 6	PM
Fenitoin (C)	DD : 3-5 mg/kgBB/hari DA : 4-8 mg/kgBB/hari	10-20	7- 8	24±12	20± 2	GM,PS,KF
Fenobarbital (D)	DD : 1-5 mg/kgBB/hari DA : 4-7 mg/kgBB/hari	10-40	14-21	96±12	55±15	GM,KF
Karbamazepin (E)	DD : 600-1.200 mg/hari DA : 20-30 mg/kgBB/hari	4-12	3-4	17± 8	14± 5	GM,PS,KF
Klonazepam	DD : 1,5 mg/hari (max 20 mg/hari) DA : 0,01-0,03 mg/kgBB/hari (max 0,25-0,5 mg/hari)	0,02-0,08	6	23±5	23±10	PM, M
Primidon	DD)) 10-25 mg/kgBB/hari DA)	5-12	4-7	15* 9**	10* 8**	GM,PS,KF

- A : Diazepam dalam penanganan epilepsi digunakan untuk mengatasi status epileptikus, karenanya kadar stabil dalam darah tak pernah diukur
- B : Dosis dapat dinaikkan setelah 1 minggu bila klinis tak ada perbaikan, umumnya dosis ditambahkan sebesar 250 mg/hari
- C/D : Dosis ini merupakan dosis awal, bila kejang belum teratasi, dosis dapat ditingkatkan sampai timbul gejala toksik ataupun dibantu dengan monitoring kadar obat sampai mencapai kadar terapi
- E : Dosis awal Karbamazepin sebaiknya diberikan rendah, diberikan 2 kali 200 mg sehari, selanjutnya dosis dapat ditingkatkan sesuai dengan keperluan, dianjurkan 3 kali 200 mg sehari
- GM = Bangkitan tonik-klonik atau epilepsi grand mal
- M = Bangkitan mioklonik atau epilepsi mioklonik
- S = Status epileptikus
- DA = Dosis anak
- DD = Dosis dewasa
- KF = Bangkitan parsial sederhana atau epilepsi fokal
- PM = Bangkitan lena atau epilepsi petit mal
- PS = Epilepsi psikomotor
- * monoterapi
- ** polifarmasi

enzim mikrosom hati sudah mengalami kejenuhan pada kadar terapi, sehingga peninggian dosis akan sangat meningkatkan kadar fenitoin dalam serum secara tidak proporsional. Oksidasi pada satu gu-

gus fenil sudah menghilangkan efek antikonvulsinya. Sebagian besar metabolit fenitoin diekskresi bersama empedu, kemudian mengalami reabsorpsi dan biotransformasi lanjutan dan diekskresi melalui

ginjal. Di ginjal, metabolit utamanya mengalami sekresi oleh tubuli, sedangkan bentuk utuhnya mengalami reabsorpsi.

INTERAKSI OBAT. Kadar fenitoin dalam plasma akan meninggi bila diberikan bersama kloramfenikol, disulfiram, INH, simetidin, dikumarol, dan beberapa sulfonamid tertentu, karena obat-obat tersebut menghambat biotransformasi fenitoin. Sedangkan sulfisoksazol, fenilbutazon, salisilat dan asam valproat akan mempengaruhi ikatan protein plasma fenitoin sehingga meninggikan juga kadarnya dalam plasma. Teofilin menurunkan kadar fenitoin bila diberikan bersamaan, diduga karena teofilin meningkatkan biotransformasi fenitoin juga mengurangi absorpsinya.

Interaksi fenitoin dengan fenobarbital dan karbamazepin kompleks. Fenitoin akan menurunkan kadarnya karena fenobarbital menginduksi enzim mikrozom hati, tetapi kadang-kadang kadar fenitoin dapat meningkat akibat inhibisi kompetitif dalam metabolisme. Hal yang sama berlaku untuk kombinasi fenitoin dengan karbamazepin. Karena itu terapi kombinasi harus dilakukan secara hati-hati, sebaiknya diikuti dengan pengukuran kadar obat dalam plasma.

INTOKSIKASI DAN EFEK SAMPING. Fenitoin sebagai obat epilepsi dapat menimbulkan keracunan, sekalipun relatif paling aman dari kelompoknya. Gejala keracunan ringan biasanya mempengaruhi SSP, saluran cerna, gusi dan kulit; sedangkan yang lebih berat mempengaruhi kulit, hati dan sumsum tulang. Hirsutisme jarang terjadi, tetapi bagi wanita muda hal ini dapat sangat mengganggu.

Susunan saraf pusat. Efek samping fenitoin tersering ialah diplopia, ataksia, vertigo, nistagmus, sukar berbicara (*slurred speech*) disertai gejala lain, misalnya tremor, gugup, kantuk, rasa lelah, gangguan mental yang sifatnya berat, ilusi, halusinasi sampai psikotik. Defisiensi folat yang cukup lama merupakan faktor yang turut berperan dalam terjadinya gangguan mental. Efek samping SSP lebih sering terjadi dengan dosis melebihi 0,5 g sehari.

Saluran cerna dan gusi. Nyeri ulu hati, anoreksia, mual dan muntah, terjadi karena fenitoin bersifat alkali. Pemberian sesudah makan atau dalam dosis terbagi, dapat mencegah atau mengurangi gangguan saluran cerna.

Proliferasi epitel dan jaringan ikat gusi dapat terjadi pada penggunaan kronik, dan menyebabkan hiperplasia pada 20 % pasien. Edema gusi mudah terjadi gingivitis, terutama bila kebersihan mulut

tidak terjaga. Pengobatan tidak perlu dihentikan pada gangguan gusi; dapat diringankan bila kebersihan mulut dipelihara.

Kulit. Efek samping pada kulit terjadi pada 2-5% pasien, lebih sering pada anak dan remaja yaitu berupa ruam morbiliform. Beberapa kasus diantaranya disertai hiperpireksia, eosinofilia, dan limfadenopati. Eritema multiform hemoragik sifatnya lebih berat dan dapat fatal, karena itu bila terjadi ruam kulit sebaiknya pemberian obat dihentikan, dan diteruskan kembali dengan berhati-hati bila kelainan kulit telah hilang.

Pada wanita muda, pengobatan fenitoin secara kronik menyebabkan keratosis dan hirsutisme, karena meningkatnya aktivitas korteks suprarenalis.

Lain-lain. Bila timbul gejala hepatotoksitas berupa ikterus atau hepatitis, anemia megaloblastik (antara lain akibat defisiensi folat) atau kelainan darah jenis lain, pengobatan perlu dihentikan.

Fenitoin bersifat teratogenik. Kemungkinan melahirkan bayi dengan cacat kongenital meningkat menjadi 3 kali, bila ibunya mendapatkan terapi fenitoin selama trimester pertama kehamilan. Cacat kongenital yang menonjol ialah keilosis dan palatoskisis. Pada kehamilan lanjut, fenitoin menyebabkan abnormalitas tulang pada neonatus. Penggunaan fenitoin pada wanita hamil tetap diteruskan berdasarkan pertimbangan bahwa bangkitan epilepsi sendiri dapat menyebabkan cacat pada anak sedang tidak semua ibu yang minum fenitoin mendapat anak cacat.

INDIKASI. Fenitoin diindikasikan terutama untuk bangkitan tonik- klonik dan bangkitan parsial atau fokal. Banyak ahli penyakit saraf di Indonesia lebih menyukai penggunaan fenobarbital karena fenitoin memiliki batas keamanan yang sempit; efek samping dan efek toksik, sekalipun ringan, sifatnya cukup mengganggu terutama pada anak. Fenitoin juga bermanfaat terhadap bangkitan parsial kompleks.

Indikasi lain fenitoin ialah untuk neuralgia trigeminal, dan aritmia jantung. Fenitoin juga digunakan pada terapi renjatan listrik (ECT), untuk meringankan konvulsinya, dan bermanfaat pula terhadap kelainan ekstrapiramidal iatrogenik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Fenitoin atau difenilhidantoin tersedia sebagai garam Na dalam bentuk kapsul 100 mg dan tablet kunyah 30 mg untuk pemberian oral, sedangkan sediaan suntik 100 mg/

2 ml. Di samping itu juga tersedia bentuk sirup dengan takaran 125 mg/5 ml.

Harus diperhatikan agar kadar dalam plasma optimal, yaitu berkisar antara 10-20 µg/ml. Kadar di bawahnya kurang efektif untuk pengendalian konvulsi, sedangkan kadar lebih tinggi hampir selalu disertai gejala toksik. Pada kadar di atas 20 µg/ml dapat timbul nistagmus; kadar di atas 30 µg/ml, menyebabkan ataksia; dan kadar di atas 40 µg/ml disertai letargi. Dosis fenitoin selalu harus disesuaikan untuk masing-masing individu; patokan kadar terapi antara 10-20 µg/ml bukan merupakan angka mutlak, karena beberapa pasien menunjukkan efektivitas fenitoin yang baik pada kadar 8 µg/ml, sedangkan pada pasien lain, nistagmus sudah terjadi pada kadar 15 µg/ml.

Untuk pemberian oral, dosis awal untuk dewasa 300 mg, dilanjutkan dengan dosis penunjang antara 300-400 mg, maksimum 600 mg, sehari. Anak di atas 6 tahun, dosis awal sama dengan dosis dewasa; sedangkan untuk anak dibawah 6 tahun, dosis awal 1/3 dosis dewasa; dosis penunjang ialah 4-8 mg/kgBB sehari, maksimum 300 mg. Dosis awal dibagi dalam 2-3 kali pemberian. Dosis penunjang dapat diberikan sebagai dosis tunggal harian tanpa mengurangi efektivitasnya, karena masa paruh fenitoin cukup panjang, tetapi pemberian dengan dosis terbagi akan menghasilkan fluktuasi kadar fenitoin dalam darah yang minimal.

Pasien yang baru pertama kali mendapat fenitoin, tidak segera memperoleh efek, karena adanya tenggang waktu (*time lag*). Oleh karena itu, terapi berulang secara periodik umpamanya pada bangkitan yang berkaitan dengan haid, seyogyanya tidak menunggu sampai datangnya aura. Untuk mengganti terapi epilepsi dari fenobarbital menjadi fenitoin, penghentian fenobarbital juga harus berangsur-angsur, sebab penghentian secara tiba-tiba dapat menyebabkan bangkitan berupa status epileptikus yang berbahaya.

2.2. GOLONGAN BARBITURAT

Di samping sebagai hipnotik-sedatif, golongan barbiturat efektif sebagai obat antikonvulsi; dan yang biasa digunakan adalah barbiturat kerja lama (*long acting barbiturates*). Di sini dibicarakan efek antiepilepsi prototip barbiturat yaitu fenobarbital dan primidon yang struktur kimianya mirip dengan barbiturat.

Sebagai antiepilepsi fenobarbital menekan letupan di fokus epilepsi. Barbiturat menghambat tahap akhir oksidasi mitokondria, sehingga mengurangi pembentukan fosfat berenergi tinggi. Senyawa fosfat ini perlu untuk sintesis neurotransmitor misalnya ACh, dan untuk repolarisasi membran sel neuron setelah depolarisasi.

FENOBARBITAL.

Fenobarbital, asam 5,5-fenil-etil barbiturat, merupakan senyawa organik pertama yang digunakan dalam pengobatan antikonvulsi. Kerjanya membatasi penyaluran aktivitas bangkitan dan menaikkan ambang rangsang. Fenobarbital masih merupakan obat antikonvulsi pilihan karena cukup efektif, murah. Dosis efektifnya relatif rendah. Efek sedatif, dalam hal ini dianggap sebagai efek samping, dapat diatasi dengan pemberian stimulan sentral tanpa mengurangi efek antikonvulsinya.

Dosis dewasa yang biasa digunakan ialah dua kali 100 mg sehari. Untuk mengendalikan epilepsi disarankan kadar plasma optimal, berkisar antara 10-40 µg/ml. Kadar plasma di atas 40 µg/ml sering disertai gejala toksik yang nyata. Penghentian pemberian fenobarbital harus secara bertahap guna mencegah kemungkinan meningkatnya frekuensi bangkitan kembali, atau malahan bangkitan status epileptikus.

Interaksi fenobarbital dengan obat lain umumnya terjadi karena fenobarbital meningkatkan aktivitas enzim mikrosom hati. Kombinasi dengan asam valproat akan menyebabkan kadar fenobarbital meningkat 40 %.

PRIMIDON. Primidon, 2-deoksifenobarbital bersifat antikonvulsi mirip fenobarbital. Potensi antikonvulsinya lebih lemah sebab oksigen-karbonil bagian urea diganti dengan hidrogen. Primidon dalam badan sebagian mengalami oksidasi menjadi fenobarbital, sebagian mengalami dekarboksilasi oksidatif pada atom C₂ menjadi feniletal malonamid (FEMA) yang tetap aktif.

Efek samping pada SSP berupa kantuk, ataksia, pusing, sakit kepala, dan mual. Efek samping ini biasanya tidak berbahaya dan menghilang dengan sendirinya walaupun pengobatan diteruskan. Kelainan kulit yang lebih jarang terjadi berupa ruam morbiliform, *pitting* edema. Selain itu dapat terjadi anoreksia, impotensi, dan aktivasi psikotik, terutama pada pasien epilepsi psikomotor. Tidak dilaporkan gangguan hati dan ginjal oleh primidon.

Leukopenia dan anemia megaloblastik pernah dilaporkan.

Hipereaktivitas dapat terjadi dan dapat dikurangi dengan dosis awal rendah. Dosis dewasa dimulai dengan 3 kali 50 mg sehari; kemudian dinaikkan sampai 0,75 -1,5 gram sehari, untuk 3 kali pemberian.

Primidon efektif untuk semua bentuk bangkitan epilepsi, kecuali bangkitan lena. Efeknya baik untuk bangkitan tonik-klonik yang telah refrakter terhadap terapi yang lazim, dan lebih efektif lagi dalam kombinasi dengan fenitoin. Untuk bangkitan parsial kompleks dan bangkitan akinetik minor (suatu varian bangkitan lena), primidon merupakan obat terpilih; sedangkan terhadap bangkitan lena sendiri efeknya tidak memuaskan.

Fenitoin dilaporkan meningkatkan konversi primidon menjadi fenobarbital, sebaliknya INH menghambat konversi primidon menjadi fenobarbital dan FEMA.

2.3. GOLONGAN OKSAZOLIDINION

TRIMETADION.

Trimetadion (3,5,5 trimetiloksazolidin 2,4 dion), sekalipun telah terdesak oleh suksinimid, merupakan prototip obat bangkitan lena. Trimetadion juga bersifat hipnotik dan analgesik.

FARMAKODINAMIK. Pada SSP, trimetadion memperkuat depresi pascatransmisi, sehingga transmisi impuls berurutan dihambat; transmisi impuls satu per satu tidak terganggu. Trimetadion memulihkan pola EEG abnormal pada bangkitan lena.

FARMAKOKINETIK. Trimetadion per oral mudah diabsorpsi dari saluran cerna dan didistribusi ke berbagai cairan badan. Biotransformasi trimetadion terutama terjadi di hati dengan demetilasi yang menghasilkan didion (5,5, dimetiloksazolidin 2,4 dion atau DMO). Senyawa ini masih aktif terhadap bangkitan lena, tetapi efek antikonvulsinya lebih lemah. Pada terapi bangkitan lena mungkin didion yang mempertahankan efek trimetadion. Ekskresi didion berlangsung lambat sehingga cenderung terjadi penumpukkan metabolit pada pengobatan kronik.

INTOKSIKASI DAN EFEK SAMPING. Intoksikasi dan efek samping trimetadion yang bersifat ringan

berupa sedasi dan hemeralopia, sedang yang sifatnya lebih berat berupa gejala pada kulit, darah, ginjal, dan hati. Gejala intoksikasi lebih sering timbul pada pengobatan kronik.

Harus diingat bahwa terapi dengan trimetadion dapat menimbulkan bangkitan tonik-klonik, yang pada pasien tertentu merupakan komponen bangkitan lain bersama dengan bangkitan lena. Bangkitan tonik-klonik justru baru timbul setelah pengobatan bangkitan lena.

Sedasi berat dapat diatasi dengan amfetamin tanpa mengurangi efek antiepilepsinya; bahkan sesekali amfetamin dapat menekan bangkitan lena. Hemeralopia lebih sering terjadi pada orang dewasa daripada anak. Bila terjadi skotoma, pemberian obat harus dihentikan. Gangguan visus dapat pulih dengan menghentikan obat atau dengan menurunkan dosis.

Efek samping pada kulit berupa ruam morbiliform dan kelainan akneform; lebih berat lagi berupa dermatitis eksfoliatif atau eritema multiformis. Kelainan darah berupa neutropenia ringan, tetapi anemia aplastik dapat bersifat fatal. Gangguan fungsi ginjal dan hati, berupa sindrom nefrotik dan hepatitis, dapat menyebabkan kematian.

INDIKASI. Indikasi utama trimetadion ialah bangkitan lena murni (tidak disertai komponen bangkitan bentuk lain). Trimetadion dapat menormalkan gambaran EEG dan meniadakan kelainan EEG akibat hiperventilasi maksimal pada 70 % pasien. Bangkitan lena yang timbul pada anak, umumnya sembuh menjelang dewasa.

Bangkitan lena sering disertai komponen bangkitan bentuk lain, biasanya bangkitan tonik-klonik. Harus diingat bahwa pada terapi bangkitan lena dengan trimetadion justru dapat timbul bangkitan tonik-klonik, bahkan berupa status epileptikus yang berbahaya. Maka sebaiknya bangkitan lena diobati dengan kombinasi trimetadion dengan fenobarbital, primidon atau fenitoin. Dalam kombinasi dengan trimetadion, efek sedasi fenobarbital dan primidon dapat memberat. Sebaiknya jangan dikombinasi dengan mefenitoin, sebab gangguan pada darah dapat bertambah berat.

Penghentian terapi trimetadion harus secara bertahap karena bahaya eksaserbasi bangkitan dalam bentuk status epileptikus; demikian pula obat lain yang telah terlebih dulu diberikan.

Trimetadion dikontraindikasikan pada pasien anemia, leukopenia, penyakit hati, ginjal dan kelainan *n. opticus*.

2.4. GOLONGAN SUKSINIMID

Antiepilepsi golongan suksinimid yang digunakan di klinik adalah **etosuksimid**, **metsuksimid** dan **fensuksimid**. Berdasarkan penelitian pada hewan, terungkap bahwa spektrum antikonvulsi etosuksimid sama dengan trimetadion. Sifat yang menonjol dari etosuksimid dan trimetadion ialah mencegah bangkitan konvulsi pentilentetrazol. Etosuksimid, dengan sifat antipentilentetrazol terkuat, merupakan obat yang paling selektif terhadap bangkitan lena.

ETOSUKSIMID

Etosuksimid diabsorpsi lengkap melalui saluran cerna. Setelah dosis tunggal oral, diperlukan waktu antara 1-7 jam untuk mencapai kadar puncak dalam plasma. Distribusi merata ke segala jaringan, dan kadar cairan serebrospinal sama dengan kadar plasma. Efek samping yang sering timbul ialah mual, sakit kepala, kantuk dan ruam kulit. Gejala yang lebih berat berupa agranulositosis dan pansitopenia. Dibandingkan dengan trimetadion, etosuksimid lebih jarang menimbulkan diskrasia darah, dan nefrotoksitas belum pernah dilaporkan; sehingga etosuksimid umumnya lebih disukai daripada trimetadion.

Seperti trimetadion, pada pengobatan dengan etosuksimid dapat pula diperlukan pengobatan untuk mengatasi bangkitan tonik-klonik. Komponen bangkitan tonik-klonik dapat muncul akibat pengobatan etosuksimid sehingga pengobatan tambahan diperlukan.

Etosuksimid merupakan obat terpilih untuk bangkitan lena. Terhadap bangkitan lena pada anak, efektivitas etosuksimid sama dengan trimetadion; 50-70 % pasien dapat dikendalikan bangkitannya. Obat ini juga efektif pada bangkitan mioklonik dan bangkitan akinetik. Etosuksimid tidak efektif untuk bangkitan parsial kompleks dan bangkitan tonik-klonik umum atau pasien kejang dengan kerusakan organik otak yang berat.

2.5. KARBAMAZEPIN

Karbamazepin pertama-tama digunakan untuk pengobatan trigeminal neuralgia, kemudian ternyata bahwa obat ini efektif terhadap bangkitan parsial kompleks dan bangkitan tonik-klonik. Saat ini, karbamazepin merupakan antiepilepsi utama di

Amerika Serikat untuk mengatasi berbagai bangkitan kecuali bangkitan lena. Selain mengurangi kejang, efeknya nyata pada perbaikan psikis yaitu perbaikan kewaspadaan dan perasaan. Perbaikan psikis diduga berdasarkan pengaruhnya terhadap amigdala karena memberikan hasil yang sama dengan amigdalotomi bilateral.

Karbamazepin memperlihatkan efek analgesik selektif misalnya pada tabes dorsalis dan neuropati lainnya yang sukar diatasi dengan analgesik biasa. Atas pertimbangan untung-rugi karbamazepin tidak dianjurkan untuk mengatasi nyeri ringan yang dapat diatasi dengan analgesik biasa.

Efek samping karbamazepin cukup sering terjadi. Seperempat dari jumlah pasien yang diobati mengalami efek samping. Efek samping yang terjadi setelah pemberian obat jangka lama berupa pusing, vertigo, ataksia, diploopia, dan penglihatan kabur. Frekuensi bangkitan dapat meningkat akibat dosis berlebih. Efek samping lainnya dapat berupa mual, muntah, diskrasia darah yang berat (anemia aplastik, agranulositosis) dan reaksi alergi berupa dermatitis, eosinofilia, limfadenopati, dan splenomegali. Steven Johnson relatif sering dilaporkan terjadi dengan obat ini sehingga pasien harus diperingatkan agar segera kembali ke dokter bila timbul vesikel di kulit setelah minum obat ini. Umumnya penghentian obat dan kortikosteroid dapat mengatasi efek samping ini. Gejala intoksikasi akut karbamazepin dapat berupa stupor atau koma, penderita iritabel, kejang, dan depresi napas. Efek samping jangka panjang berupa retensi air yang dapat menjadi masalah bagi penderita usia lanjut dengan gangguan jantung. Pada hewan, obat ini dilaporkan bersifat teratogenik dan karsinogenik. Pada manusia kedua efek ini perlu diselidiki lebih lanjut.

Karena potensinya untuk menimbulkan efek samping sangat luas, maka pada pengobatan dengan karbamazepin dianjurkan pemeriksaan nilai basal dari darah dan melakukan pemeriksaan ulangan selama pengobatan.

Fenobarbital dan fenitoin dapat meningkatkan kadar karbamazepin, dan biotransformasi karbamazepin dapat dihambat oleh eritromisin. Konversi primidon menjadi fenobarbital ditingkatkan oleh karbamazepin, sedangkan pemberian karbamazepin bersama asam valproat akan menurunkan kadar asam valproat.

POSOLOGI. Dosis anak di bawah 6 tahun, 100 mg sehari; 6-12 tahun, 2 kali 100 mg sehari. Dosis dewasa : dosis awal 2 kali 200 mg hari pertama, se-

lanjutnya dosis ditingkatkan secara bertahap. Dosis penunjang berkisar antara 800-1200 mg sehari untuk dewasa atau 20-30 mg/kgBB untuk anak. Dengan dosis ini umumnya tercapai kadar terapi dalam serum 6-8 µg/ml.

2.6. GOLONGAN BENZODIAZEPIN

Di samping sebagai antiansietas, sebagian golongan obat benzodiazepin bermanfaat sebagai antikonvulsi, khususnya untuk epilepsi. Diazepam dapat dianggap sebagai prototip benzodiazepin dibahas lebih luas dalam Bab 10 dan 11.

Khasiat benzodiazepin lebih nyata terhadap konvulsi pentilentetrazol daripada konvulsi renjatan listrik maksimal. Cara kerja benzodiazepin dibahas pada Bab 10. Diazepam IV merupakan obat terpilih untuk status epileptikus; dipihak lain, peranan pemberian per oral dalam terapi epilepsi belum dapat disimpulkan secara konklusif.

DIAZEPAM

Diazepam terutama digunakan untuk terapi konvulsi rekuren, misalnya status epileptikus. Obat ini juga bermanfaat untuk terapi bangkitan parsial sederhana misalnya bangkitan klonik fokal dan hirsutimia yang refrakter terhadap terapi lazim. Diazepam dapat efektif pada bangkitan lena karena menekan 3 gelombang paku dan ombak yang terjadi dalam satu detik.

Untuk mengatasi bangkitan status epileptikus, disuntikkan 5-20 mg diazepam IV secara lambat. Dosis ini dapat diulang seperlunya dengan tenggang waktu 15-20 menit sampai beberapa jam. Diazepam dapat mengendalikan 80-90 % pasien bangkitan rekuren. Pemberian per rektal dengan dosis 0,5 mg atau 1 mg/kg BB diazepam untuk bayi dan anak di bawah 11 tahun dapat menghasilkan kadar 500 µg/ml dalam waktu 2-6 menit. Bagi anak yang lebih besar dan orang dewasa pemberian rektal tidak bermanfaat untuk mengatasi keadaan kejang akut, karena kadar puncak lambat tercapai dan kadar plasmanya rendah. Walaupun diazepam telah sering digunakan untuk mengatasi konvulsi rekuren, belum dapat dipastikan kelebihan manfaatnya dibandingkan obat lain, seperti barbiturat atau anestetik umum; untuk ini masih diperlukan suatu uji terkendali perbandingan efektivitas.

Efek samping berat dan berbahaya yang menyertai penggunaan diazepam IV ialah obstruksi saluran nafas oleh lidah, akibat relaksasi otot. Di samping ini dapat terjadi depresi napas sampai henti napas, hipotensi, henti jantung dan kantuk.

KLONAZEPAM

Klonazepam merupakan benzodiazepin dengan masa kerja panjang. Penggunaannya tersendiri atau sebagai tambahan bersama antiepilepsi lain, untuk terapi bangkitan mioklonik, bangkitan akinetik, dan spasme infantil.

Klonazepam ialah obat alternatif suksinimid untuk terapi bangkitan lena. Manfaat terhadap status epileptikus telah terbukti, tapi pilihan utama dalam hal ini masih tetap diazepam.

Efek samping yang tersering ialah kantuk, ataksia dan gangguan kepribadian. Dosis awal 1,5 mg sehari, dibagi untuk tiga kali pemberian. Jika diperlukan, dosis dinaikkan 0,5-1 mg setiap tiga hari; tetapi tidak melebihi 20 mg sehari. Dosis anak sampai 10 tahun atau BB 30 kg, adalah 0,01-0,03 mg/kgBB sehari, diberikan terbagi. Peningkatan dosis harian adalah 0,25-0,5 mg setiap 3 hari. Dosis penunjang yang lazim : 0,1-0,2 mg/kgBB sehari. Toleransi dapat terjadi terhadap efek antiepilepsinya, sehingga efeknya hilang walaupun diberikan dosis besar, biasanya terjadi setelah 1-6 bulan pengobatan.

NITRAZEPAM

Nitrazepam dapat dimanfaatkan untuk mengendalikan hirsutimia, spasme infantil dan bangkitan mioklonik. Malahan ada yang berpendapat nitrazepam paling efektif terhadap bangkitan mioklonik. Dosis yang biasa digunakan 1 mg/kgBB sehari. Dengan dosis ini dapat dikendalikan 50 % dari pasien spasme infantil. Nitrazepam secara spesifik bermanfaat untuk terapi jenis bangkitan tersebut di atas, bentuk bangkitan yang sebelumnya diobati dengan ACTH atau prednison dan kortikosteroid lain tetapi hasilnya kurang memuaskan. Tetapi sebaliknya obat ini dapat mencetuskan (*triggered*) bangkitan tonik-klonik, sehingga diperlukan tambahan antikonvulsi lain. Bangkitan lena juga dapat bertambah berat bila diberikan nitrazepam.

Selain pencetusan bangkitan tonik-klonik atau memberatnya bangkitan lena, efek samping yang

paling mengganggu adalah hipersekresi lendir saluran napas. Gangguan terhadap SSP terutama berupa gejala letargi dan ataksia.

2.7. ASAM VALPROAT

Valproat (dipropilasetat, atau 2 propilpen-tanoat) terutama efektif untuk terapi epilepsi umum, dan kurang efektif terhadap epilepsi fokal. Valproat menyebabkan hiperpolarisasi potensial istirahat membran neuron, akibat peningkatan daya konduksi membran untuk kalium. Efek antikonvulsi valproat didasarkan meningkatnya kadar asam gama aminobutirat (GABA) di dalam otak.

Pemberian valproat per oral cepat diabsorpsi dan kadar maksimal serum tercapai setelah 1-3 jam. Dengan masa paruh 8-10 jam, kadar darah stabil setelah 48 jam terapi. Jika diberikan dalam bentuk amida, depamida, kadar valproat dalam serum sepadan dengan pemberian dalam bentuk asam valproat, tetapi masa paruhnya lebih panjang yaitu 15 jam. Biotransformasi depamida menjadi valproat berlangsung *in vivo*, tetapi jika dicampur dengan plasma *in vitro* perubahan tidak terjadi. Kira-kira 70% dari dosis valproat diekskresi di urin dalam 24 jam.

Toksitas valproat berupa gangguan saluran cerna, sistem saraf, hati, ruam kulit, dan alopesia. Gangguan saluran cerna berupa anoreksia, mual, dan muntah terjadi pada 16 % kasus. Efek terhadap SSP berupa kantuk, ataksia, dan tremor, menghilang dengan penurunan dosis. Gangguan pada hati berupa peninggian aktivitas enzim-enzim hati, dan sesekali terjadi nekrosis hati yang sering berakibat fatal. Kira-kira 60 kasus kematian telah dilaporkan akibat penggunaan obat ini. Dari suatu uji klinik terkendali, dosis valproat 1200 mg sehari, hanya menyebabkan kantuk, ataksia, dan mual selintas. Terlalu dini untuk mengatakan bahwa obat ini aman dipakai karena penggunaan masih terbatas.

Valproat efektif terhadap epilepsi umum seperti bangkitan lena, bangkitan tonik-klonik, dan epilepsi parsial misalnya bangkitan parsial kompleks; sedangkan terhadap epilepsi fokal lain efektivitasnya kurang memuaskan. Terapi dimulai dengan dosis 3 kali 200 mg/hari; jika perlu, setelah 3 hari dosis dinaikkan menjadi 3 kali 400 mg/hari. Dosis harian lazim, berkisar 0,8-1,4 g. Dosis anak yang disarankan berkisar 20-30 mg/kgBB sehari.

Valproat telah diakui efektivitasnya sebagai obat untuk bangkitan lena, tetapi bukan merupakan obat terpilih karena efek toksiknya terhadap hati. Valproat juga efektif untuk bangkitan mioklonik dan bangkitan tonik-klonik.

Asam valproat akan meningkatkan kadar fenobarbital 40% karena terjadi penghambatan hidroksilasi fenobarbital. Sedangkan interaksinya dengan fenitoin terjadi melalui mekanisme yang lebih kompleks. Fenitoin total dalam plasma akan turun, karena biotransformasi yang meningkat dan pergeseran fenitoin dari ikatan protein plasma, sedangkan fenitoin bebas dalam darah mungkin tidak dipengaruhi. Kombinasi asam valproat dengan klonazepam dihubungkan dengan timbulnya status epileptikus bangkitan lena.

2.8. ANTIEPILEPSI LAIN

FENASEMID

Fenasemid, suatu derivat asetilurea, merupakan suatu analog dari 5 fenilhidantoin, tetapi tidak berbentuk cincin. Efeknya baik bila digunakan terhadap bangkitan tonik-klonik, bangkitan lena, dan bangkitan parsial kompleks.

FARMAKODINAMIK. Fenasemid memiliki antikonvulsi yang berspektrum luas. Mekanisme kerja fenasemid ialah dengan peningkatan ambang rangsang fokus serebral, sehingga hipereksitabilitas dan letupan abnormal neuron sebagai akibat rangsang beruntun dapat ditekan oleh fenasemid.

Pada saraf tepi, hipereksitabilitas oleh rangsang beruntun atau hipokalsemia juga dapat ditekan oleh fenasemid. Sifat ini sama dengan antikonvulsi lain yang memiliki gugus fenil; umpamanya difenilhidantoin.

INTOKSIKASI DAN EFEK SAMPING. Fenasemid merupakan obat toksik. Efek samping tersering adalah psikosis. Efek samping yang mungkin fatal adalah nekrosis hati, anemia aplastik dan neutropenia.

INDIKASI. Fenasemid efektif terhadap bangkitan tonik-klonik, bangkitan lena, dan bangkitan parsial kompleks. Indikasi utama fenasemid ialah untuk terapi bangkitan parsial kompleks, dengan syarat obat lain bersifat refrakter. Fenasemid efektif pada kira-kira 50% pasien golongan ini.

Karena efek kantuk jarang ada, fenasetid sering dikombinasi dengan fenobarbital. Tetapi untuk bangkitan parsial kompleks, yang terbaik adalah kombinasi dengan fenitoin. Kombinasi dengan antikonvulsi lain memungkinkan intoksikasi yang lebih berat.

Selain terhadap bangkitan parsial kompleks, fenasetid dapat juga bermanfaat untuk terapi bangkitan tonik-klonik dalam kombinasi dengan bangkitan lena, dan terhadap bangkitan lena tidak khas.

Dosis untuk orang dewasa ialah 1,5-5,0 g sehari; sedangkan untuk anak yang berumur antara 5-10 tahun hasilnya sudah memuaskan dengan 1/2 dosis orang dewasa. Fenasetid sampai saat ini belum pernah dipasarkan di Indonesia.

PENGHAMBAT KARBONIK ANHIDRASE

Asetazolamid, suatu penghambat karbonik anhidrase sebagai suatu diuretik akan menyebabkan asidosis ringan akibat kehilangan natrium dan kalium. Mekanisme kerja sebagai antiepilepsi tidak bergantung pada efek diuresis atau asidosis metabolik yang dapat ditimbulkan asetazolamid. Pada sel otak asetazolamid berefek menstabilkan influks Na^+ yang patologik, sifat yang menjadi dasar efek antikonvulsinya. Obat ini berguna untuk mengatasi bangkitan lena dan bangkitan tonik-klonik yang bangkitannya berhubungan dengan siklus menstruasi. Efek asetazolamid bersifat sementara karena toleransi cepat terjadi. Dosis dewasa 5-15 mg/kgBB sehari sedangkan untuk anak : 12-25 mg/kgBB sehari.

3. PRINSIP PEMILIHAN OBAT PADA TERAPI EPILEPSI

Tujuan pokok terapi epilepsi adalah membebaskan pasien dari bangkitan epilepsi, tanpa mengganggu fungsi normal SSP agar pasien dapat menunaikan tugasnya tanpa gangguan. Terapi dapat dijalankan dengan berbagai cara, dan sebaiknya dengan memperhatikan pedoman berikut : (1) melakukan pengobatan kausal kalau perlu dengan pembedahan; umpamanya pada tumor serebri; (2) menghindari faktor pencetus suatu bangkitan, umpamanya minum alkohol, emosi, kelelahan fisik maupun mental; dan (3) penggunaan antikonvulsi/antiepilepsi.

Dalam menggunakan antiepilepsi yang efektif, diagnosis bangkitan harus tepat agar dapat dipilih obat tunggal yang paling sesuai untuk jenis bangkitannya. Pasien perlu berobat secara teratur. Pasien atau keluarganya sangat dianjurkan untuk membuat catatan mengenai waktu datangnya bangkitan. Pemeriksaan neurologik, disertai EEG perlu dilakukan secara berkala. Di samping ini perlu berbagai pemeriksaan lain untuk mendeteksi timbulnya efek samping sedini mungkin yang dapat merugikan, antara lain pemeriksaan darah, kimia darah maupun kadar obat dalam darah. Dengan memperhatikan semua ini umumnya pasien dapat bebas bangkitan, bahkan dapat tidak memerlukan obat; atau dengan perkataan lain, pasien dapat dinyatakan sembuh. Kemungkinan ini lebih besar pada pasien usia muda.

Untuk mencapai hasil terapi yang optimal perlu diperhatikan hal berikut ini. Pengobatan awal harus dimulai dengan obat tunggal. Obat perlu dimulai dengan dosis kecil dan dinaikkan secara bertahap sampai efek terapi tercapai atau timbul efek samping yang tidak dapat ditoleransi lagi oleh pasien. Interval penyesuaian dosis tergantung dari obat yang digunakan. Sebelum penggunaan obat kedua sebagai pengganti, bila fasilitas laboratorium memungkinkan, sebaiknya kadar obat dalam plasma diukur. Bila obat telah melebihi kadar terapi sedangkan efek terapi belum tercapai atau efek toksik telah muncul maka penggunaan obat pengganti merupakan suatu keharusan. Obat pertama harus diturunkan secara bertahap untuk menghindari status epileptikus. Bilamana dianggap perlu terapi kombinasi masih dibenarkan. Kegagalan terapi epilepsi paling sering disebabkan oleh ketidakpatuhan pasien. Dalam menanggulangi epilepsi pasien perlu membuat catatan mengenai penyakitnya, kunjungan teratur pada awal pengobatan merupakan suatu keharusan untuk mendeteksi efek samping maupun efek toksik yang biasanya terjadi pada awal terapi. Pada pengobatan jangka panjang perlu dilakukan pemeriksaan EEG ulangan maupun pemeriksaan neurologis. Pemilihan obat dalam terapi antiepilepsi didasarkan pada bentuk bangkitan dan gambaran EEG. Sebaiknya dipilih obat pilihan utama yang sesuai dengan bentuk epilepsinya. Antiepilepsi yang efektivitasnya belum mapan sebaiknya tidak digunakan dalam praktek umum, tetapi diserahkan penggunaannya kepada para ahli, guna memastikan nilai manfaat yang sebenarnya.

Untuk mendapatkan efek terapi secepatnya, pada keadaan kejang yang hebat dapat diberikan dosis awal yang tinggi. Tetapi pada umumnya terapi

justu dimulai dengan dosis awal rendah untuk menekan kejadian efek samping yang berkaitan dengan besarnya dosis.

Tidak jarang terjadi kegagalan terapi akibat (1) tidak tepatnya diagnosis bentuk epilepsi; (2) tidak tepatnya pilihan obat dan dosis yang digunakan; (3) terlalu sering mengganti obat tanpa memberi waktu cukup untuk peralihan keadaan penyakit setelah tiap kali tercapai taraf mantap kadar obat dalam darah; (4) gagal memanfaatkan sepenuhnya kelebihan terapi kombinasi; (5) kurang memperhatikan aspek yang berkaitan dengan penyakit dan pengobatan; dan (6) ketidakpatuhan penderita.

Fenitoin dan karbamazepin merupakan obat pilihan utama untuk terapi epilepsi, kecuali terhadap bangkitan lena, tetapi fenobarbital lebih banyak dan lebih sering digunakan, mungkin didasarkan pada batas keamanan obat yang lebar serta harga yang murah. Terhadap bangkitan tonik-klonik, manfaat fenitoin sedikit melebihi fenobarbital; 60-65% dari pasien dapat dibebaskan dari bangkitan, dan pada 20 % lainnya berkurang frekuensi dan kekuatan bangkitannya.

Kombinasi beberapa obat sesekali diperlukan. Kombinasi yang paling disukai untuk bangkitan tonik-klonik adalah fenitoin dengan fenobarbital, yang masing-masing dapat diberikan dalam dosis penuh, bila diperlukan, karena toksisitasnya berbeda. Gejala yang tidak teratasi dengan fenitoin dapat diatasi oleh fenobarbital, antara lain aura, disritmia EEG fokal. Respons bangkitan fokal kortikal, baik bentuk motorik maupun sensorik, terhadap fenitoin pada umumnya sama seperti bangkitan tonik-klonik. Tetapi kombinasi ini juga dapat membawa kerugian yaitu terjadinya interaksi obat yang menyebabkan bangkitan epilepsi tidak teratasi. Hal ini dapat diatasi bila dilakukan pemantauan kadar obat dalam darah.

Bangkitan fokus lobus temporalis bagian anterior, biasanya berbentuk bangkitan parsial kompleks atau suatu kompleks bangkitan psikik lainnya, dan bersifat lebih refrakter terhadap pengobatan. Fenitoin, karbamazepin, dan asam valproat merupakan obat yang sama efektif. Dimulai sebagai obat tunggal, bila gagal dapat dilakukan terapi kombinasi. Fenobarbital jarang sekali efektif. Pemberian menyingkirkan ujung (*tips*) anterior lobus temporalis diperlukan pada beberapa pasien.

Untuk **bangkitan lena**, etosuksimid adalah obat pilihan utama; untuk komponen bangkitan tonik-klonik dapat diberikan fenobarbital atau fenitoin. Asam valproat adalah obat lainnya untuk bangkitan lena, obat ini sudah beredar di Indonesia

dan merupakan obat pilihan utama untuk bangkitan ini.

Serangan diensefalik (bangkitan lena tidak khas dan hirsutisme) berhasil diobati dengan terapi kombinasi fenitoin dan fenobarbital; tetapi diperlukan dosis lebih tinggi. Untuk hirsutisme yang refrakter, dapat ditambahkan ACTH ataupun adrenokortikosteroid.

Pada status epileptikus diperlukan efek obat yang cepat. Diazepam merupakan obat pilihan utama; fenobarbital juga sangat efektif, di samping anestetik yang menguap atau depresan sentral lainnya. Dalam hal ini, fenitoin kurang cepat memberikan efek, sekalipun diberikan IV. Fenitoin digunakan setelah keadaan dapat dikuasai, dan biasanya diperlukan dosis tinggi serta pemberian jangka panjang.

Pada kejang nonepileptik, terapi terutama ditujukan terhadap penyebabnya misalnya demam, infeksi, dan gangguan metabolik.

Dua keadaan khusus yang perlu dikemukakan, berkaitan dengan kejang nonepileptik adalah: (1) defisiensi piridoksin kongenital dengan kejang umum, mungkin juga mioklonik; dan (2) kejang sebagai gejala putus obat, antara lain barbiturat, alkohol, sedatif tertentu lainnya. Dengan diagnosis tepat, jelas terapi yang tepat untuk yang disebut terdahulu ialah piridoksin. Untuk kejang akibat putus obat, yang pada dasarnya merupakan gejala ketergantungan, substitusi dengan fenobarbital untuk kemudian dikurangi dosisnya secara bertahap dapat membantu mencegah timbulnya kejang. Efektivitas diazepam dalam hal ini masih perlu dikonfirmasi lebih lanjut; sedangkan fenitoin belum terbukti, sekalipun cukup sering digunakan.

KEJANG DEMAM. Kejang yang terjadi pada anak-anak usia 5 bulan-5 tahun yang mengalami demam, tanpa disertai infeksi intrakranial serta tidak ditemukan penyebab kejang lain. Pengobatan profilaksis secara rutin tidak dianjurkan kecuali disertai gangguan berikut ini: (1) gejala neurologik yang abnormal misalnya serebral palsy, mental retardasi, mikrosefali; (2) bila kejang demam terakhir berlangsung lebih dari 15 menit atau disertai gejala neurologik; (3) bila ada riwayat kejang pada orang tuanya atau keluarga; (4) anak dengan gejala kejang yang rekuren; (5) bila anak dirawat untuk suatu kegawat-dan. Fenobarbital atau asam valproat merupakan obat pilihan yang tepat. Pemberian berlangsung 1-2 tahun setelah kejang terakhir. Profilaksis kejang demam lainnya yang dianjurkan ialah pemberian diazepam per rektal sewaktu kejang.

13. OBAT PENYAKIT PARKINSON DAN PELEMAS OTOT YANG BEKERJA SENTRAL

Vincent H.S. Gan dan Sulistia Gan

1. Obat Penyakit Parkinson
 - 1.1. Pendahuluan
 - 1.2. Dopaminergik sentral
 - 1.3. Antikolinergik
 - 1.4. Dopamino-antikolinergik
 - 1.5. Penghambat MAO-B

- 1.6. Pemilihan obat Parkinson
2. Pelemas otot yang bekerja sentral
 - 2.1. Mefenesin
 - 2.2. Pelemas otot lainnya yang bekerja sentral
 - 2.3. Status terapeutik

Pelemas otot (*muscle relaxant*) yang bekerja sentral dan obat penyakit Parkinson dibicarakan dalam bab yang sama karena kedua kelompok obat ini mempengaruhi tonus otot berdasarkan kerja pada susunan saraf pusat (SSP). Pada mulanya diduga bahwa pelemas otot yang bekerja sentral bermanfaat untuk mengatasi gejala penyakit Parkinson, tetapi ternyata hasilnya mengecewakan.

Ditinjau dari status terapeutik kedudukannya sangat berbeda pada saat ini. Obat penyakit Parkinson merupakan kelompok obat yang sangat penting untuk mengatasi gejala penyakit Parkinson sehingga merupakan obat yang esensial di klinik. Sebaliknya pelemas otot yang bekerja sentral lebih merupakan kelompok obat usang (*obsolete*) yang indikasinya kabur karena sebagai pelemas otot kelompok obat ini telah terdesak oleh obat lain yang kerjanya lebih spesifik, misalnya suksinilkolin dan diazepam suatu antiansietas yang memperlihatkan efek relaksasi otot yang lebih kuat.

1. OBAT PENYAKIT PARKINSON

1.1. PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (*paralisis agitans*) merupakan suatu sindrom dengan gejala utama berupa **trias gangguan neuromuskular**: tremor, rigiditas, akinesia (*hipokinesia*) disertai kelainan postur tubuh dan gaya berjalan. Gerakan halus yang memerlukan koordinasi kerja otot skelet sukar dilakukan

pasien, misalnya menyuaip makanan, mengancingkan baju dan menulis. Akibat gejala ini pasien sangat bergantung pada bantuan orang lain dalam kegiatan hidupnya sehari-hari. Di samping gejala utama tersebut, sering ditemukan gangguan sistem otonom berupa sialorea, seborrea, hiperhidrosis. Tiga puluh persen kasus juga menderita demensia.

Berdasarkan etiologinya dikenal 3 jenis penyakit Parkinson yaitu (1) parkinsonisme pasca-ensefalitis; (2) parkinsonisme akibat obat; dan (3) parkinsonisme idiopatik.

Berdasarkan gejala klinik Lonis Herzberg mengemukakan 5 tahap penyakit :

Tahap 1. Gejala begitu ringan sehingga pasien tidak merasa terganggu. Hanya seorang ahli akan mendeteksi gejala dini penyakit ini.

Tahap 2. Gejala ringan dan mulai sedikit mengganggu. Biasanya berupa tremor ringan, bersifat variabel dan hilang timbul. Pasien merasa ada yang tidak beres seakan-akan "tangannya tidak lagi menurut perintah", sehingga gelas dan barang lain lepas dari tangannya.

Tahap 3. Gejala bertambah berat. Pasien sangat terganggu dan gangguan bertambah dari hari ke hari. Banyak pasien dengan bradikinetik berat tidak mengalami tremor sedangkan lebih sedikit pasien dengan tremor tidak mengalami bradikinesia. Volume suara melemah dan menjadi monoton, wajah bagai topeng, disertai tremor dan rigiditas. Jalan dengan langkah kecil dan kecenderungan terjatuh mencolok pada tahap ini.

Tahap 4. Tidak mampu lagi berdiri tegak, kepala, leher dan bahu jatuh ke depan. Ini merupakan postur khas penyakit Parkinson. Pada tahap ini umumnya pasien juga mengalami efek samping levodopa yang mengganggu karena dosis yang diperlukan cukup besar. Mental pasien saat ini juga memburuk. Harus cermat membedakan memberatnya penyakit dan efek samping levodopa.

Tahap 5. Memburuknya gejala terjadi terutama sewaktu kadar levodopa menurun tetapi efek samping tidak memungkinkan penambahan obat. Pada tahap ini pengendalian penyakit sangat sulit dan menimbulkan keputusan baik pada pasien maupun keluarga.

Secara patofisiologi diketahui bahwa pada penyakit Parkinson terjadi gangguan keseimbangan neuro-humoral di ganglia basal, khususnya **traktus nigrostriatum** dalam sistem ekstrapiramidal.

Konsep yang merupakan suatu penyederhanaan tetapi sangat berguna mengenai penyakit Parkinson ialah pendapat bahwa di traktus nigrostriatum, yang mengatur fungsi gerakan halus perlu ada keseimbangan antara komponen kolinergik yang merangsang dan komponen dopaminergik yang menghambat. Gangguan keseimbangan tersebut ke arah dominasi komponen kolinergik, akan menimbulkan sindrom parkinsonisme. Disproporsi fungsional antara kedua komponen tersebut dapat disebabkan oleh meningkatnya fungsi komponen kolinergik, yang tidak dapat diimbangi oleh komponen dopaminergik; atau sebaliknya, komponen dopaminergik yang melemah. Pada penyakit Parkinson terdapat kerusakan pada traktus nigrostriatum. Traktus ini bersifat dopaminergik. Oleh karena itu, keseimbangan kedua komponen tersebut terganggu ke arah dominasi kolinergik.

Peranan komponen kolinergik diketahui dari pengalaman Charcot, yang pada tahun 1867 menganjurkan penggunaan atropin untuk terapi penyakit ini. Sebaliknya, gejala penyakit dapat diperberat oleh fisostigmin; tetapi tidak oleh antikolinesterase amonium kuaterner yang tidak melewati sawar darah-otak.

Klorpromazin dan turunan fenotiazin lainnya, butirofenon, serta reserpin dapat menimbulkan parkinsonisme. Obat ini dapat menimbulkan deplesi amin-biogenik, antara lain deplesi dopamin (DA) di striatum serta blokade reseptor dopaminergik. Parkinsonisme, dengan etiologi apapun, menunjukkan adanya defisiensi DA di korpus striatum. Bukti bahwa DA memegang peranan utama dalam pato-

genesis penyakit Parkinson lebih diperkuat lagi dengan kenyataan berikut: (1) gejala utama penyakit ini (akinesia, rigiditas, tremor) hanya muncul bila penurunan kadar DA di striatum demikian besarnya sampai mencapai suatu nilai kritis; (2) beratnya gejala berhubungan erat dengan derajat defisiensi DA di striatum; (3) terdapatnya peningkatan sensitivitas jaringan striatum terhadap DA (supersensitivitas reseptor dopaminergik). Didasarkan pada peran komponen dopaminergik, penyakit ini dinamakan juga sindrom defisiensi dopamin striatum (*striatal dopamine deficiency syndrome*). Terapi penyakit Parkinson dilakukan dengan manipulasi baik terhadap komponen dopaminergik, maupun terhadap komponen kolinergik. Kemungkinan adanya peranan neuro-humoral lain, tidak dapat dikesampingkan.

Etiologi penyakit Parkinson sampai saat ini tidak jelas. Dahulu disangka bahwa banyak diantaranya merupakan gejala sisa penyakit ensefalitis von Economo yang merupakan pandemi di tahun 20-an. Insidensnya yang tidak menurun dalam 20 tahun ini tidak menyokong dugaan tersebut. Faktor genetik agaknya juga tidak begitu berperan. Kenyataan tersebut telah mendorong dilakukannya penelitian ke lingkungan, dalam mencari etiologi penyakit. Walaupun faktor etiologi tidak ditemukan pada mayoritas kasus, telah ditemukan suatu toksin yang dihubungkan dengan terjadinya penyakit Parkinson pada mereka yang terpajan. Toksin tersebut ialah MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin). Senyawa ini ialah suatu senyawa komersial untuk sintesis organik yang secara eksperimental pada primata menyebabkan sindrom serupa penyakit Parkinson. Dugaan bahwa MPTP merupakan etiologi penyakit Parkinson diperkuat oleh 2 fakta: Berhasil dikembangkannya model penyakit Parkinson pada hewan, dan observasi terjadinya Parkinsonisme yang menetap pada pasien adiksi dan seorang ahli kimia yang terpajan terhadap zat tersebut (sebagai kontaminan meperidin ilegal di California). Parkinsonisme akibat MPTP serupa dengan parkinsonisme idiopatik dari segi patologi maupun biokimiawi dan memberikan respons baik terhadap levodopa. Diduga zat mirip MPTP tersebar luas di lingkungan dan pajanan berulang terhadap zat tersebut dalam jumlah kecil ditambah proses ketuaan menyebabkan terjadinya parkinsonisme. Kemudian diketahui bahwa yang bersifat toksik bukan MPTP sendiri tetapi metabolitnya ion 1-metil-4-fenil piperidin (MPP⁺). Reaksi ini membutuhkan aktivasi oleh MAO-B (Mono-aminoksidase B).

Hipotesis lain ialah mengenai radikal bebas yang diduga mendasari banyak penyakit dege-

neratif termasuk penyakit parkinson. Ini disokong dengan ditemukannya penimbunan Fe di substansia nigra. Ferum meningkatkan produksi radikal hidroksil.

Berdasarkan konsep keseimbangan komponen dopaminergik-kolinergik, kemoterapi penyakit Parkinson dapat dilakukan dengan dua cara yaitu dengan obat yang bersifat dopaminergik sentral dan dengan obat yang berefek antikolinergik sentral.

Selain itu, dikembangkan penghambat MAO-B berdasarkan konsep pengurangan pembentukan zat radikal bebas. Pilihan obat Parkinson dapat dilihat pada Tabel 13-1.

Tabel 13-1. PILAHAN OBAT PENYAKIT PAKINSON

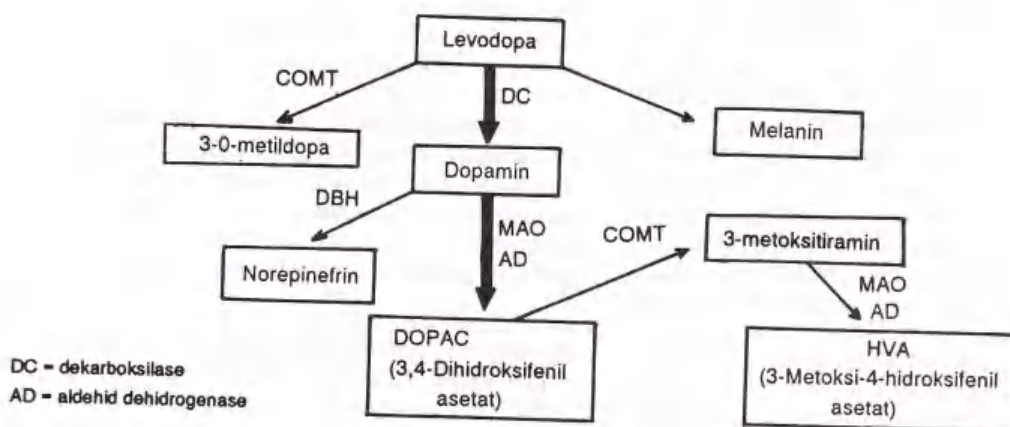
- | | |
|-----------------------------------|---|
| I. Obat Dopaminergik Sentral | |
| A. | Levodopa |
| B. | Bromokriptin |
| C. | Perangsang SSP : dekstroamfetamin, metamfetamin dan metilfenidat |
| II. Obat antikolinergik sentral | |
| A. | Senyawa Parasimpatolitik : triheksifenidil, biperiden, sikrimin, prosiklidin, benztropin mesilat, dan karamifen |
| B. | Senyawa antihistamin : difenhidramin, klorfenoksamin, orfenadrin, dan fenindamin |
| C. | Derivat Fenotiazin : etopropazin, prometazin, dan dietazin |
| III. Obat Dopamino-antikolinergik | |
| A. | Amantadin |
| B. | Antidepresan trisiklik : imipramin dan amitriptilin |
| IV. Penghambat MAO-B | |

1.2. OBAT DOPAMINERGIK SENTRAL

LEVODOPA

Substitusi defisiensi DA-striatum tidak dapat dilakukan dengan pemberian DA, sebab DA tidak melintasi sawar darah-otak. Dengan dilaporkannya hasil terapi parkinsonisme dengan dopa-rasemik oleh Cotzias dkk (1976), pengobatan klinik penyakit Parkinson memasuki babak baru. Kemudian ternyata bahwa penggunaan dopa-rasemik banyak menimbulkan efek samping yang mengganggu. Levodopa, sebagai isomer aktif lebih efektif dan kurang toksik.

FARMAKOKINETIK. Levodopa cepat diabsorpsi secara aktif terutama dari usus halus. Kecepatan absorpsi sangat tergantung dari kecepatan pengosongan lambung. Yang mencapai sirkulasi darah relatif sedikit karena : (1) levodopa cepat mengalami pemecahan dalam lambung; (2) dirusak oleh flora usus dalam dinding usus bagian distal; dan (3) lambatnya mekanisme absorpsi di bagian distal duodenum. Absorpsi juga dihambat oleh makanan tinggi protein akibat kompetisi asam amino dengan levodopa dalam absorpsi maupun transport ke otak. Levodopa yang dapat mencapai sirkulasi kira-kira 22-30% dosis oral; sedangkan 60% atau lebih mengalami biotransformasi di saluran cerna dan hati. Hati mengandung sangat banyak enzim dopa-dekarboksilase (dekarboksilase asam amino-l-aromatik, DC). Selain di hati, enzim ini tersebar di berbagai jaringan, juga dalam dinding kapi-



Gambar 3-1. Biotransformasi levodopa

ler di otak. Jelaslah bahwa levodopa yang mencapai jaringan otak jumlahnya sedikit sekali. Diperkirakan hanya 1% dari dosis yang diberikan mencapai SSP. Pemberian penghambat dekarboksilase mengurangi pembentukan dopamin di perifer.

Biotransformasi levodopa menghasilkan berbagai metabolit (Gambar 13-1). Levodopa terutama dibiotransformasi menjadi DA yang dalam tahap selanjutnya cepat diubah lagi menjadi DOPAC (3,4-dihidroksi fenil asetat) oleh enzim MAO dan AD (aldehid dehidrogenase), dan HVA (asam homovanilat). Pemberian levodopa akan menyebabkan peningkatan kadar HVA dalam cairan serebrospinal (CSS). Biotransformasi menjadi metabolit lain hanya sedikit jumlahnya.

Metabolit levodopa cepat sekali diekskresi melalui urin. Delapan puluh persen dari dosis yang diberikan diekskresi sebagai metabolit hasil biotransformasi dopamin; ekskresi sebagai DOPAC dan HVA kira-kira 50% dari dosis yang diberikan; kurang dari 1% sebagai levodopa.

Dari setiap dosis levodopa hanya sebagian kecil saja yang diubah menjadi 3-O-metildopa, tetapi waktu paruhnya ($t_{1/2}$) panjang, sehingga dapat terjadi akumulasi.

MEKANISME KERJA. Mekanisme kerja levodopa pada gejala parkinsonisme diduga berdasarkan pengisian kembali kekurangan DA korpus striatum. Telah dibuktikan bahwa beratnya defisiensi DA sejalan dengan beratnya 3 gejala utama parkinsonisme dan konversi levodopa menjadi dopamin terjadi pada manusia. Selain itu pascamati, kadar dopamin di striatum pada pasien yang mendapat levodopa lima sampai delapan kali lebih tinggi dibanding yang tidak diobati. Perubahan levodopa menjadi DA membutuhkan adanya dekarboksilase asam L-amino aromatik. Pada sebagian pasien parkinson, aktivitas enzim ini menurun, tetapi agaknya mencukupi untuk mengubah levodopa menjadi dopamin. Kenyataan ini tidaklah menyingkirkan kemungkinan lain mekanisme kerja levodopa sebagai obat penyakit Parkinson. Dalam hal ini yang perlu dipertimbangkan dan diteliti lebih lanjut ialah peranan noraporfine (*noraporphine*), yang mirip apomorfine; tetrahidroisokuinolin dan tetrahidropapaverolin semuanya sebagai metabolit levodopa.

Kerja dopamin telah diteliti pada taraf molekular dan reseptor, dengan teknik ikatan ligan. Kesimpulan yang didapat ialah bahwa sekurang-kurangnya terdapat 2 jenis reseptor dopamin yaitu D₁ dan D₂. Reseptor D₁ memperlihatkan preferensi ikatan dengan tioksanten dan fenotiazin ter-

tentu dan umumnya menstimulasi aktivitas adenilat siklase. Reseptor D₂ memperlihatkan preferensi terhadap butirofenon dan dihubungkan dengan penurunan aktivitas adenilat siklase atau tidak mempengaruhinya. Dopamin memperlihatkan afinitas yang sama pada kedua reseptor. Reseptor D₁ lebih terlokalisasi di badan sel dan terminal prasinaps neuron striatum intrinsik. Reseptor D₂ terdapat di badan sel neuron striatum dan di terminal prasinaps akson nigrostriatal yang dopaminergik. Walaupun dopamin meningkatkan aktivitas adenilat siklase homogenat ganglia basal, kebanyakan peneliti berpendapat bahwa kerja levodopa (dan bromokriptin) diperantarakan oleh reseptor D₂.

Selain itu kapasitas neuroleptik menimbulkan sindrom Parkinson juga dianggap terutama berdasarkan blokade reseptor D₂. Karena reseptor D₁ dan D₂ tersebar di prasinap dan pascasinaps striatum, sulit membayangkan fungsi dopaminergik pada taraf reseptor. Walaupun terdapat pertentangan kenyataan bahwa reseptor D₁ yang bersifat menghambat dan reseptor D₂ yang bersifat merangsang pada eksperimen elektrofisiologis, tetapi secara keseluruhan efek dopamin agaknya menghambat letupan neuron di striatum.

EFEK TERAPI. Kira-kira 75% pasien parkinsonisme berkurang gejalanya sebanyak 50%. Hasil pengobatan pada orang-orang tertentu menakjubkan terutama pada awal terapi. Boleh dikatakan semua gejala dan tanda membaik, kecuali demensia dan instabilitas postural.

Perbaikan terjadi pada gejala bradikinesia dan rigiditas, tremor sedikit diperbaiki atau malah memburuk karena berkurangnya rigiditas. Manifestasi sekunder motorik yaitu ekspresi wajah, bicara, menuliskan, menelan dan pernapasan membaik secara proporsional dengan perbaikan rigiditas dan bradikinesia.

Kebanyakan pasien membaik dalam perasaannya (*mood*). Pada awal pengobatan pasien yang apatis berubah menjadi bersemangat. Kewaspadaan membaik dan merasa segar. Hal ini terlihat pada perbaikan fungsi mental, meningkatnya perhatian pada diri sendiri, keluarga dan lingkungan.

EFEK SAMPING. Efek samping levodopa terutama disebabkan terbentuknya dopamin di berbagai organ perifer. Hal tersebut terjadi karena diperlukan dosis levodopa yang besar untuk mendapat efek terapi yaitu peningkatan DA di nigrostriatum. Karena tujuan pemberian levodopa adalah peningkatan DA-striatum maka efek terhadap organ lain

menjadi efek samping obat ini. Efek samping levodopa di perifer dapat dikurangi dengan pemberian penghambat dekarboksilase yang akan dibahas kemudian.

Sebagian besar pasien yang mendapat levodopa mengalami efek samping: intensitas dan tipe efek samping berbeda bergantung tahap pengobatan, besarnya dosis dan bersifat reversibel. Khususnya pasien usia lanjut tidak tahan dosis besar. Umumnya efek samping ini tidak membahayakan tetapi sebagian cukup mengganggu sehingga perlu pengurangan dosis atau penghentian pemberian obat.

Sistem cerna. Sampai 80% pasien mengalami mual, muntah dan tidak nafsu makan terutama bila dosis awal terlalu tinggi. Gangguan ini agaknya berdasarkan efek sentral akibat perangsangan CTZ (*chemoreceptor trigger zone*) oleh DA. Gangguan ini dapat dihindari bila dosis awal rendah dan dinaikkan berangsur-angsur, atau dengan sesekali mengurangi dosis harian. Timbulnya gejala ini dapat digunakan sebagai patokan dalam menambah dosis harian. Jangan menggunakan obat antiemetik golongan fenotiazin karena gejala penyakit dapat memberat. Domperidon merupakan suatu antagonis dopamin dan dikatakan bermanfaat untuk mengatasi efek samping ini.

Diskinesia dan gerakan spontan abnormal. Gangguan gerakan otot bervariasi dari ringan sampai berat. Gerakan spontan abnormal terjadi pada 50% pasien dalam 2-4 bulan pengobatan. Efek samping bertambah berat sejalan dengan lama pengobatan dan besarnya dosis. Setelah pengobatan 1 tahun dengan dosis penuh, 80% pasien mengalami gerakan spontan abnormal. Gerakan ini diduga berdasarkan "supersensitivitas" reseptor dopaminergik pascasinaps dan bentuknya bervariasi. Gangguan ini dapat berupa gerakan bukolingual, meringis (*grimacing*), gerakan kepala, dan berbagai gerakan distonik dan koreiform dari lengan/tungkai tunggal atau kombinasi.

Sesekali diskinesia terjadi pada otot diafragma sehingga pasien terengah-engah (*gasping*) atau mengalami hiperventilasi dan disangka pasien terganggu paru-parunya. Toleransi tidak terjadi dengan efek samping ini, malahan memburuk sejalan lamanya pengobatan dan benar-benar membatasi manfaat levodopa. Diskinesia diafragma ini seringkali demikian mengganggu sehingga perlu pengurangan dosis yang ruginya juga disertai pengurangan efek terapi.

Ada beberapa bentuk gejala yang umumnya timbul setelah penggunaan jangka panjang (1-5 tahun) yaitu perpendekan masa kerja, efek pasang-surut dan pembekuan gerakan.

Perpendekan masa kerja levodopa (*wearing-off*) yaitu gejala parkinson timbul sebelum pasien menelan dosis berikutnya. Efek ini berlawanan dengan pemberian jumlah dosis harian yang sama tetapi lebih sering misalnya dari 3 kali menjadi 5 kali sehari.

Fenomena pasang-surut (*on-off*) ialah fluktuasi efek obat dalam waktu singkat, beberapa jam membaik lalu memburuk mendadak atau sebagian otot tubuh memperlihatkan perbaikan, lainnya tidak; terjadinya tidak berhubungan dengan waktu minum obat.

Pembekuan gerakan (*freezing*). Secara mendadak pasien yang sedang berjalan tidak bisa melangkah atau langkahnya pendek-pendek sekali. Pembekuan gerakan ini bisa juga terjadi pada aktivitas lain.

Belum ditemukan cara untuk mengatasi fenomena pasang-surut dan pembekuan gerakan ini.

Psikis. Sejumlah pasien mengalami gangguan tingkah-laku yang cukup berat segera setelah pengobatan. Ini harus dibedakan dengan psikosis akut yang memang dapat terjadi beberapa minggu setelah pemberian levodopa. Gejala psikosis terjadi pada 5-10% pasien. Depresi yang terjadi meningkatkan percobaan bunuh diri. Efek psikik cenderung terjadi pada pasien yang sejak pengobatan berkepribadian labil, umpamanya pada pasien skizofrenia menahun dengan gejala parkinsonisme akibat obat antipsikotik, yang diatasi dengan levodopa. Bila gejala psikotik terjadi, levodopa perlu diturunkan dosisnya atau dihentikan pemberiannya. Khusus pada depresi dapat diberikan antidepresan, misalnya imipramin dan amitriptilin yang umumnya cukup efektif.

Sistem kardiovaskular. Akibat dekarboksilasi DA di perifer terbentuk katekolamin yang aktif pada reseptor adrenergik α dan β . Potensinya jauh lebih rendah daripada E, NE dan isoproterenol. Levodopa menyebabkan hipotensi ortostatik. Keengganan menggunakan levodopa pada awalnya didasarkan perkiraan bahwa obat ini akan memperlihatkan gangguan kardiovaskular yang berat akibat efek dopamin perifer. Ternyata dosis terapi hanya memperlihatkan hipotensi ortostatik yang asimtomatik. Hipotensi ini diduga berdasarkan efek sentral maupun efek perifer dopamin.

Takikardia dan aritmia lainnya yang berlangsung selintas terjadi, juga peningkatan kontraktilitas jantung. Toleransi efek kardiovaskular ini terjadi dalam beberapa minggu pengobatan. Bila terlalu mengganggu dapat diatasi oleh propranolol. Sebaliknya pemberian levodopa oral pada pasien gagal jantung berat diikuti terjadinya diuresis dan perbaikan fungsi jantung. Gangguan pada jantung lebih sering terjadi pada pasien usia lanjut. Pemberian levodopa pada pasien insufisiensi koroner atau aritmia jantung sebaiknya dilakukan di rumah sakit.

Efek metabolik dan endokrin. Neuron tuberoinfundibular hipotalamus terutama terdiri dari neuron dopaminergik. Dopamin menghambat sekresi prolaktin. Penggunaan levodopa dan dopaminergik menghambat sekresi prolaktin sedangkan antagonis dopamin merangsang sekresi prolaktin.

Penelitian pada pasien penyakit Parkinson yang mendapat levodopa tidak memperlihatkan penurunan prolaktin atau peningkatan hormon pertumbuhan seperti pada sukarelawan sehat. Hal ini mungkin karena pada pasien penyakit parkinson sudah ada defek di hipotalamus.

Efek terhadap sistem lain. Pada ginjal, levodopa jelas meningkatkan aliran plasma ginjal, laju filtrasi glomerulus dan ekskresi Na^+ dan K^+ ; tetapi levodopa tidak bersifat nefrotoksik. Efek natriuresis diperkirakan turut berperan dalam menimbulkan hipotensi ortostatik.

INTERAKSI OBAT. Penghambat dekarboksilase. Pemberian penghambat dekarboksilase perifer (yang tidak melintasi sawar darah-otak) bersama levodopa menghambat biotransformasi levodopa menjadi DA di perifer. Pada tikus, zat tersebut dapat menghambat aktivitas dekarboksilase sampai 80%. Kejadian ini sekaligus memberikan berbagai manfaat: (1) meningkatkan jumlah levodopa yang mencapai jaringan otak sehingga memungkinkan pengurangan dosis sebanyak 75%; (2) pada terapi yang baru dimulai dosis efektif lebih cepat tercapai; (3) efek samping seperti mual, muntah dan efek pada sistem kardiovaskular termasuk efek hipotensi sangat berkurang karena kurangnya DA yang terbentuk di perifer; (4) gejala penyakit Parkinson yang hanya timbul pada waktu tertentu dalam sehari (variasi diurnal) lebih mudah dikendalikan, bahkan frekuensi dosis harian dapat dikurangi tanpa mengurangi efek terapi; (5) efek antagonisme piridoksin dapat dihindari; dan (6) manfaat dan per-

baikan gejala bagi pasien meningkat dibanding dengan pada pemberian levodopa saja.

Terapi kombinasi ini terutama bermanfaat terhadap gejala hipokinesia, tetapi kurang terhadap rigiditas. Terhadap gejala tremor sedikit sekali pengaruhnya dan baru terlihat setelah terapi berjalan cukup lama.

Sediaan penghambat dekarboksilase untuk pengobatan kombinasi dengan levodopa ialah **karbidopa** (MK-486, alfametildopahidrazin), **benserazid** (Ro 4-4602, seriltriidroksi-benzilhidrazin). Terapi kombinasi diberikan dalam perbandingan dosis sebagai berikut; karbidopa : levodopa = 1 : 10 atau 1 : 4; benserazid : levodopa = 1 : 4.

Piridoksin. Dalam jumlah yang kecil (lebih dari 5 mg) piridoksin sudah dapat meningkatkan dekarboksilasi levodopa di perifer, akibatnya levodopa yang mencapai jaringan otak berkurang. Efek piridoksin yang merugikan ini tidak terlihat setelah pemberian obat penghambat dekarboksilase.

Obat lain. Levodopa telah digunakan bersama dengan obat tersebut di bawah tanpa menimbulkan penyulit, yaitu : ampicilin, sulfadimidin, prednisolon, insulin, klorpropamid, parasetamol, barbiturat, benzodiazepin, antidepresi trisiklik, siklizin, diuretik dan digoksin.

PENGUNAAN KLINIK. Sebaiknya levodopa diberikan per oral dengan makanan untuk mengurangi iritasi. Terapi dimulai dengan dosis kecil, dinaikkan secara berangsur-angsur, tetapi sebaiknya tidak melebihi 8 g sehari. Bagan yang tertera dalam Tabel 13-2 merupakan salah satu pedoman penentuan dosis untuk pasien yang berobat jalan.

Tabel 13-2. PEDOMAN DOSIS LEVODOPA UNTUK PENDERITA BEROBAT JALAN

Masa pengobatan	Dosis	Frekuensi pemberian
Minggu ke 1	125 mg	2 x sehari
Minggu ke 2	125 mg	4 x sehari
Minggu ke 3	250 mg	4 x sehari
Minggu ke 4	500 mg	3 x sehari
Minggu ke 5	500 mg	4 x sehari
Minggu ke 6	500 mg	5 x sehari
Minggu ke 7	1 g	3 x sehari
Minggu ke 8	1 g	3 x sehari + 500 mg di malam hari.

Selanjutnya bila diperlukan dosis harian dapat ditambah 500 mg setiap minggu.

Dengan menggunakan pedoman di atas, terapi penyakit Parkinson dapat dilaksanakan pada pasien yang berobat jalan dengan hasil yang memuaskan. Penyesuaian dosis yang lebih cepat dapat dilakukan di rumah sakit. Dalam hal ini dosis permulaan ialah 3-4 kali 250 mg sehari; bila pasien bersifat toleran, tiap pemberian dapat dijadikan 500 mg; dan dosis selanjutnya ditingkatkan dengan 125-250 mg setiap 2-3 hari. Tiap pemberian tidak melebihi 1,5 - 2 g dan diberikan setelah makan. Dosis dinaikkan sampai mendapat efek terapi yang dikehendaki atau sampai terjadi efek samping yang membatasi peningkatan dosis lebih lanjut. Dosis optimal kira-kira 3-4 g yang tercapai pada minggu ke 6, tetapi variasi dosis efektif ialah 2-10 g sehari.

Levodopa pada pemberian oral tidak segera memberikan efek terapi. Kadang-kadang efek terapi baru terlihat setelah 6 minggu. Malahan untuk menilai efektif tidaknya levodopa pada seorang pasien diperlukan waktu sedikitnya 6 bulan. Setelah efek terapi dicapai, dosis selalu perlu disesuaikan dengan kebutuhan.

Adakalanya sulit membedakan apakah suatu gejala merupakan tanda kekurangan dosis atau kelebihan dosis. Ini memerlukan penelusuran secara seksama dengan cara mengurangi atau menambah dosis, mengganti sediaan, atau mengkombinasi levodopa dengan obat lain.

AGONIS DOPAMIN

Beberapa zat kimia memiliki sifat dopaminergik, dengan mekanisme kerja merangsang reseptor dopaminergik sentral. Obat yang termasuk golongan ini ialah : apomorfina, piribedil, bromokriptin dan pergolin.

Keterterimaan apomorfina maupun N-propil-norapomorfina sebagai obat penyakit Parkinson buruk karena efek emesisnya yang kuat.

BROMOKRIPTIN

Bromokriptin merupakan prototip kelompok ergolin yaitu alkaloid ergot yang bersifat dopaminergik yang dikelompokkan sebagai ergolin. Dalam kelompok ini termasuk lesurid dan pergolid. Walaupun obat-obat ini berbeda sifat farmakokinetiknya maupun afinitasnya terhadap berbagai subtipe reseptor dopaminergik, efektivitas kliniknya sangat mirip.

MEKANISME KERJA. Bromokriptin merangsang reseptor dopaminergik. Obat ini lebih besar afinitasnya terhadap reseptor D₂ dan merupakan antagonis reseptor D₁. Organ yang dipengaruhi ialah yang memiliki reseptor dopamin yaitu SSP, kardiovaskular, poros hipotalamus-hipofisis dan saluran cerna.

Efektivitas bromokriptin pada penyakit Parkinson cukup nyata dan lebih nyata lagi pada pasien dengan derajat penyakit lebih berat. Kenyataan ini didukung oleh fakta : (1) efek terapi bromokriptin tidak tergantung dari enzim dekarboksilase; pada penyakit Parkinson terdapat defisiensi enzim tersebut di ganglia basal dan respons terapi levodopa biasanya kurang memuaskan dalam keadaan penyakit yang berat; (2) bertambah beratnya penyakit akan lebih meningkatkan sensitivitas reseptor dopaminergik (supersensitivitas denervasi).

Bromokriptin menyebabkan kadar HVA dalam CSS menurun, yang memberikan kesan bahwa obat ini menghambat pembebasan DA dari ujung saraf di otak. Terapi kombinasi levodopa dan bromokriptin pada penyakit Parkinson dapat mengurangi dosis levodopa sambil tetap mempertahankan atau bahkan dapat meningkatkan efek terapinya.

FARMAKOKINETIK. Hanya 30% bromokriptin yang diberikan per oral diabsorpsi. Obat ini mengalami metabolisme lintas awal secara ekstensif sehingga sedikit sekali fraksi dosis yang sampai di tempat kerja.

Kadar puncak plasma tercapai dalam 1,5 - 3 jam, mengalami metabolisme menjadi zat tidak aktif dan sebagian besar diekskresi ke dalam empedu.

INDIKASI DAN DOSIS. Indikasi utama bromokriptin ialah sebagai **tabahan levodopa** pada pasien yang tidak memberikan respons memuaskan terhadap levodopa; dan untuk mengatasi fluktuasi respons levodopa dengan atau tanpa karbidopa. Bromokriptin diindikasikan sebagai **pengganti levodopa** bila levodopa dikontraindikasikan. Kira-kira 50-60% kasus, baru memperlihatkan perbaikan gejala sebanyak 25%. Sisanya tidak memberikan respons atau mengalami efek samping yang memerlukan penghentian pengobatan. Dosis levodopa perlu dikurangi sewaktu dosis bromokriptin ditambahkan. Dengan cara demikian mungkin pasien dapat diobati dengan bromokriptin saja. Insidens distonia dan diskinesia agaknya lebih jarang terjadi dengan bromokriptin dibanding levodopa.

Terapi dengan bromokriptin dimulai dengan dosis 1,25 mg, dua kali sehari. Kemudian dosis

dinaikkan sampai efek terapi tercapai atau timbul efek samping. Obat sebaiknya diberikan dengan makanan. Peningkatan dosis dilakukan setiap 2-4 minggu sebanyak 2,5 mg/hari. Dengan pemberian bromokriptin, umumnya dosis levodopa dapat dikurangi dengan 125-250 mg untuk setiap penambahan 2,5 mg bromokriptin. Dosis maksimum bromokriptin yang dapat diterima bervariasi untuk masing-masing pasien; 75 mg sehari masih dapat diterima bila pasien tidak mendapat levodopa dosis tinggi. Dosis optimum kira-kira 45 mg sehari (20-75 mg) yang dapat dicapai dalam kira-kira 6 minggu (2-15 minggu).

Bromokriptin juga diindikasikan untuk **terapi hiperprolaktinemia** pada berbagai situasi klinis yaitu laktasi, infertilitas dan galaktore-amenore. Juga diberikan pada tumor hipofisis. Untuk mengatasi hiperprolaktinemia dosisnya 1,25 - 2,5 mg; umumnya pasien berespons baik dengan dosis total 5 - 7,5 mg/hari.

EFEK SAMPING

Efek samping bromokriptin memperlihatkan variasi individu yang nyata. Titrasi dosis yang teliti perlu untuk menentukan dosis yang tepat. Mual, muntah dan hipotensi ortostatik merupakan efek samping awal. Fenomena dosis awal berupa kolaps kardiovaskular dapat terjadi. Perhatian khusus harus diberikan pada mereka yang minum antihipertensi. Pemberian obat bersama antasid atau makanan, dan memberikan dosis secara bertahap mengurangi mual yang berat. Gangguan psikis berupa halusinasi penglihatan dan pendengaran lebih sering ditemukan dibandingkan dengan pada pemberian levodopa.

Efek samping yang jarang-jarang terjadi ialah: eritromelalgia, kemerahan, nyeri, panas dan udem di tungkai bawah. Umumnya terjadi bila dosis per hari lebih dari 50 mg. Hipotensi simptomatik dan levodo retikularis kulit juga lebih sering terjadi dibanding dengan levodopa; Diskinesia lebih jarang terjadi. Semua efek nonterapi ini berkurang dan bersifat reversibel dengan pengurangan atau penurunan dosis.

TURUNAN BROMOKRIPTIN LAINNYA

Pergolid mesilat, sama efektif dengan bromokriptin untuk mengatasi parkinsonisme dan hiperprolaktinemia. Obat yang merupakan turunan

ergolin yang paling poten ini merangsang reseptor D₂ dan D₁.

Untuk hiperprolaktinemia cukup diberikan 1 kali sehari tetapi untuk parkinsonisme perlu diberikan 2-3 kali sehari. Pergolid bermanfaat untuk pasien yang tidak responsif terhadap bromokriptin dan sebaliknya bromokriptin bermanfaat untuk pasien yang tidak responsif terhadap pergolid.

Lisurid, sama dengan bromokriptin merupakan agonis D₂ dan antagonis D₁. Lisurid juga merangsang 5 HT yang diduga mendasari halusinasi dan efek samping lainnya. Sifatnya yang larut air cocok untuk pemberian sebagai infus.

PERANGSANG SSP

Pada terapi penyakit Parkinson, perangsang SSP bekerja mempercepat transmisi DA. Defisiensi DA tidak diperbaiki. Efek anti Parkinson hanya lemah dan umumnya perlu dikombinasikan dengan antikolinergik. Untuk tujuan ini dekstroamfetamin diberikan 2 kali 5 mg sehari; metamfetamin dua kali 2,5 mg sehari; atau metilfenidat, dua kali 5 mg sehari.

1.3. ANTIKOLINERGIK

Antikolinergik merupakan obat alternatif levodopa dalam pengobatan parkinsonisme. Prototip kelompok ini ialah triheksifenidil. Termasuk dalam kelompok ini ialah: biperiden, prosiklidin, benzotropin, dan antihistamin dengan efek antikolinergik difenhidramin dan etopropazin.

Mekanisme kerja. Dasar kerja obat ini ialah mengurangi aktivitas kolinergik yang berlebihan di ganglia basal.

Efek antikolinergik periferinya relatif lemah dibandingkan dengan atropin. Atropin dan alkaloid beladon lainnya merupakan obat pertama yang dimanfaatkan pada **penyakit Parkinson**, tetapi telah ditinggalkan karena efek periferinya terlalu mengganggu.

TRIHEKSIFENIDIL, SENYAWA KONGENERIK-NYA DAN BENZTROPIN

FARMAKODINAMI. Obat-obat ini terutama berefek sentral. Dibandingkan dengan potensi atropin, triheksifenidil memperlihatkan potensi antispasmodik setengahnya, efek midriatik sepertiganya, efek terhadap kelenjar ludah dan vagus sepersepuluhnya. Seperti atropin, triheksifenidil dosis besar menye-

babkan perangsangan otak. **Ketiga senyawa kongenerik triheksifenidil** yaitu biperiden, sikrimin dan prosiklidin, pada umumnya serupa triheksifenidil dalam efek antiparkinson maupun efek sampingnya. Bila terjadi toleransi terhadap triheksifenidil, obat-obat tersebut dapat digunakan sebagai pengganti.

Benzotropin tersedia sebagai benztropin mesilat, yaitu suatu metansulfonat dari eter tropinbenzohidril. Eter ini terdiri atas gugus basa tropin dan gugus antihistamin (difenhidramin). Masing-masing bagian tetap mempertahankan sifat-sifatnya, termasuk efek antiparkinson. Efek sedasi gugus difenhidramin bermanfaat bagi mereka yang justru mengalami perangsangan akibat penggunaan obat lain; khususnya pada pasien yang berusia lanjut. Sebaliknya bagian basa tropinnya menimbulkan perangsangan.

FARMAKOKINETIK. Tidak banyak data farmakokinetik yang diketahui mengenai obat-obat ini. Hal ini dapat dimengerti sebab saat obat ditemukan, farmakokinetika belum berkembang. Sekarang obat ini kurang diperhatikan setelah ada levodopa dan bromokriptin.

Kadar puncak triheksifenidil, prosiklidin dan biperiden tercapai setelah 1-2 jam. Masa paruh eliminasi terminal antara 10 dan 12 jam. Jadi sebenarnya pemberian 2 kali sehari mencukupi, tidak 3 kali sehari sebagaimana dilakukan saat ini.

EFEK SAMPING. Antiparkinson kelompok antikolinergik menimbulkan efek samping sentral dan perifer. **Efek samping sentral** dapat berupa gangguan neurologik yaitu : ataksia, disartria, hipertermia; gangguan mental: pikiran kacau, amnesia, delusi, halusinasi, somnolen dan koma. **Efek samping perifer** serupa atropin. Triheksifenidil juga dapat menyebabkan kebutaan akibat komplikasi glaukoma sudut tertutup; terutama terjadi bila dosis harian 15-30 mg sehari. Pada pasien glaukoma sudut terbuka yang mendapat miotik, antikolinergik cukup aman untuk digunakan.

Gejala insomnia dan gelisah oleh antikolinergik sentral dapat diatasi dengan dosis kecil hipnotik-sedatif, atau dengan difenhidramin. Gangguan daya ingat sering terjadi akibat pemberian antikolinergik pada pasien yang berumur lebih dari 70 tahun dan pada pasien dengan demensia. Efek samping ini sangat membatasi penggunaan antikolinergik sentral. Pada kelompok pasien ini lebih aman diberikan antihistamin.

Efek samping benztropin umumnya ringan, jarang memerlukan penghentian terapi; sesekali dosis perlu diturunkan umpamanya, bila timbul kelemahan otot tertentu.

EFEK TERAPI. Obat antikolinergik khususnya bermanfaat terhadap parkinsonisme akibat obat. Misalnya oleh neuroleptik, termasuk juga antiemetik turunan fenotiazin, yang menimbulkan gangguan ekstrapiramidal akibat blokade reseptor DA di otak.

Pengalaman di klinik menunjukkan bahwa pemberian antikolinergik lebih efektif daripada levodopa untuk mengatasi gejala ini. Penambahan antikolinergik golongan ini secara rutin pada pemberian neuroleptik tidak dibenarkan, antara lain disebabkan kemungkinan timbulnya akinesia tardif.

Belum jelas perbedaan efek terapi antar obat antikolinergik tetapi jelas ada perbedaan ketertarikan obat antar individu.

Triheksifenidil juga memperbaiki gejala bersedih (*sialorrhoea*) dan suasana perasaan (*mood*). Selain pada penyakit Parkinson, triheksifenidil dapat pula digunakan pada sindrom atetokoriatik, tortikolis spastik dan spasme fasialis; demikian juga turunannya. Obat-obat ini digunakan sebagai pengganti triheksifenidil bila terjadi toleransi. Berbeda dengan yang lain, prosiklidin masih boleh digunakan pada pasien glaukoma dan hipertropi prostat dengan pengawasan ketat. Triheksifenidil terutama berpengaruh baik terhadap tremor, tetapi bradikinesia/akinesia dan rigiditas juga membaik. Secara keseluruhan triheksifenidil tidak seefektif levodopa pada penyakit Parkinson bukan karena obat.

Efektivitas benztropin bertahan lebih lama dari antikolinergik lain.

SENYAWA ANTIHISTAMIN

Beberapa antihistamin dapat dimanfaatkan efek antikolinergiknya untuk terapi penyakit Parkinson, yaitu difenhidramin, fenindamin, orfenadrin, dan klorfenoksamin. Keempat senyawa ini memiliki sifat farmakologik yang mirip satu dengan lainnya.

Difenhidramin diberikan bersama levodopa, untuk mengatasi efek ansietas dan insomnia akibat levodopa. Walaupun menimbulkan perasaan kantuk, obat kelompok ini dapat memperbaiki suasana perasaan karena efek psikotropiknya menghasilkan euforia. Efek antikolinergik perifer lemah, sehingga bersedih hanya sedikit dipengaruhi.

Dosis dan sediaan dapat dilihat di Tabel 13-2.

Tabel 13-2. OBAT ANTIKOLINERGIK SENTRAL

Obat	Dosis oral	Sediaan
Triheksifenidil	2 mg, 2-3 kali sehari. rentang dosis 10-20 mg/hari tergantung respons dan keterterimaan.	Triheksifenidil tablet 2 mg, 5 mg.
Biperiden HCl atau laktat	0,5 - 2 mg, 2 - 4 kali sehari	Biperiden tablet 2 mg
Prosiklidin	5 mg, 2-3 kali sehari. rentang dosis 20-30 mg/hari	Tablet 5 mg
Benzotropin mesilat	0,5-1 mg/hari diberikan malam hari. rentang dosis 4-6 mg/hari. Oral: dewasa 25 mg 3 kali sehari anak 5 mg/kg/hari dalam 4 dosis. IM : dewasa 10-50 mg anak = dosis oral maksimum 400 mg/hari	Tablet 0,5; 1 dan 2 mg. Kapsul 25 mg Injeksi 10 mg/ml

TURUNAN FENOTIAZIN

Turunan fenotiazin merupakan kelompok obat yang paling sering menyebabkan gangguan ekstrapiramidal. Tetapi beberapa diantaranya justru ber-epek antiparkinson yaitu etopropazin, prometazin dan dietazin. Perbedaan antara kedua sifat yang berlawanan ini mungkin dapat dijelaskan dengan SAR. Rumus kimia ketiga senyawa tersebut di atas memiliki atom N pada rantai alifatik yang dipisahkan dari atom N pada cincin inti fenotiazin oleh dua atom C; sedangkan pada senyawa dengan sifat berlawanan pemisahan terjadi pada tiga atom C. Di samping ini ketiga senyawa tersebut memiliki gugus dietil pada atom N rantai alifatik.

Rigiditas dan tremor dikurangi oleh obat ini, sedangkan terhadap gejala lain efektivitasnya lebih kecil. Efek samping kantuk, pusing dan gejala antikolinergik dapat terjadi. Dietazin dapat menyebabkan depresi sumsum tulang dengan manifestasi granulositopenia atau agranulositosis yang mungkin berbahaya.

Untuk obat antiparkinson pemberian etopropazin dimulai dengan 10 mg, 4 kali sehari. Dosis ditambah berangsur-angsur, biasanya tidak melebihi 200 mg sehari.

1.4. OBAT DOPAMINO-ANTI KOLINERGIK

AMANTADIN

Amantadin adalah antivirus yang digunakan terhadap influenza Asia. Secara kebetulan penggunaan amantadin pada seorang pasien influenza yang juga menderita penyakit Parkinson memperlihatkan perbaikan gejala neurologik. Kenyataan ini merupakan titik tolak penggunaan amantadin pada pengobatan penyakit Parkinson.

Amantadin diduga meningkatkan aktivitas dopaminergik serta menghambat aktivitas kolinergik di korpus striatum. Sebagai penjelasan telah dikemukakan bahwa amantadin membebaskan DA dari ujung saraf dan menghambat ambilan presinaptik DA, sehingga memperpanjang waktu paruh DA di sinaps. Berbeda dengan levodopa, amantadin tidak meningkatkan kadar HVA dalam CSS. Mekanisme kerjanya belum diketahui dengan pasti.

Efektivitasnya sebagai antiparkinson lebih rendah daripada levodopa tetapi respons lebih cepat (2-5 hari) dan efek samping lebih rendah. Efektivitas amantadin tidak dipengaruhi umur, jenis

kelamin, lamanya penyakit, jenis penyakit dan pengobatan terdahulu. Efektivitasnya paling nyata pada pasien yang kurang baik responsnya terhadap levodopa. Pemberian amantadin dan levodopa bersama-sama bersifat sinergis.

Pada terapi dengan amantadin tunggal, efektivitasnya tidak bertahan dan hasil pengobatan menurun setelah 3-6 bulan.

Pemberian amantadin dimulai dengan 100 mg sehari. Jika pasien cukup toleran setelah 1 minggu dosis dapat ditambah menjadi 2 kali 100 mg sehari dan kemudian menjadi 3 kali 100 mg sehari. Tetapi menurut Schwab dan kawan-kawan dosis lebih dari 200 mg sehari tidak memperlihatkan kenaikan manfaat terapi yang berarti.

Efek samping amantadin menyerupai gejala intoksikasi atropin. Gejala yang dapat timbul adalah: disorientasi, depresi, gelisah, insomnia, pusing, gangguan saluran cerna, mulut kering dan dermatitis. Lima persen pasien menderita gangguan proses berpikir, bingung, *lightheadedness*, halusinasi dan ansietas. Gejala ini terjadi pada awal terapi, bersifat ringan dan bersifat reversibel dan kadang-kadang menghilang walaupun pengobatan diteruskan. Aktivitas yang membutuhkan kewaspadaan mental sebaiknya dihindarkan sampai kelompok gejala jelas tidak ada. Livedo retikularis umum terjadi 1 bulan setelah pengobatan dengan amantadin, tetapi tidak memerlukan penghentian terapi. Terjadinya livedo retikularis diduga merupakan respons fisiologik, akibat deplesi katekolamin dari depot ujung saraf perifer. Pada beberapa pasien, livedo retikularis disertai dengan udem pergelangan kaki.

Amantadin harus digunakan dengan hati-hati pada pasien epilepsi, ulkus peptik, atau pengobatan dengan perangsang SSP, misalnya amfetamin.

Kombinasi amantadin dengan levodopa hanya dianjurkan bagi mereka yang tidak dapat mentoleransi levodopa dalam dosis optimal.

ANTIDEPRESI TRISIKLIK

Imipramin atau amitriptilin yang digunakan tersendiri efek antiparkinsonnya kecil sekali, tetapi bila dikombinasi dengan antikolinergik dapat sangat bermanfaat. Dengan kombinasi ini, selain meningkatkan perbaikan rigiditas dan akinesia, gejala depresi juga diperbaiki. Untuk terapi penyakit Parkinson, imipramin atau amitriptilin dapat diberikan 10 sampai 25 mg, empat kali sehari; pemberian ini dapat diteruskan dengan aman untuk waktu yang lama.

1.5. PENGHAMBAT MONOAMINE OKSIDASE-B

SELEGILIN

Selegilin merupakan penghambat MAO-B yang relatif spesifik. Saat ini dikenal dua bentuk penghambat MAO, **tipe A** yang terutama berhubungan dengan deaminasi oksidatif norepinefrin dan serotonin; **tipe B** yang memperlihatkan aktivitas terutama pada dopamin.

Penghambat MAO-A menyebabkan hipertensi bila terdapat tiramin yang masuk dari makanan, demikian juga bila dikombinasi dengan levodopa. Selegilin dapat diberikan secara aman dalam kombinasi dengan levodopa. Selektivitas ini hanya berlaku untuk dosis sampai 10 mg/hari.

MEKANISME KERJA. Selegilin menghambat deaminasi dopamin sehingga kadar dopamin di ujung saraf dopaminergik lebih tinggi. Selain itu ada hipotesis yang mengemukakan bahwa selegilin mungkin mencegah pembentukan neurotoksin endogen yang membutuhkan aktivasi oleh MAO-B. Secara eksperimental pada hewan, selegilin mencegah parkinsonisme akibat MPTP. Mekanisme lain diduga berdasarkan pengaruh metabolitnya yaitu N-desmetil selegilin, L-metamfetamin dan L-amfetamin. Isomer ini 3-10 kali kurang poten dari bentuk D. Metamfetamin dan amfetamin menghambat ambilan dopamin dan meningkatkan pelepasan dopamin.

EFEK TERAPI. Pada pasien penyakit Parkinson lanjut penambahan selegilin pada levodopa meredakan fenomena *wearing off*. Fenomena pasang-surut dan pembekuan gerakan tidak jelas dipengaruhi. Penambahan selegilin memungkinkan pengurangan dosis levodopa 10-30%. Dengan demikian efek samping levodopa berkurang. Pemberian selegilin tunggal pada awal penyakit agaknya menghambat progresivitas penyakit Parkinson sehingga menunda keperluan pengobatan dengan levodopa.

EFEK SAMPING. Penggunaan selegilin belum begitu luas, tetapi data sampai saat ini menyimpulkan bahwa selegilin dengan dosis 10 mg/hari terterima baik.

Efek samping berat tidak dilaporkan terjadi, efek samping kardiovaskular jelas kurang dari penghambat MAO-A.

Hipotensi, mual, kebingungan dan psikosis pernah dilaporkan.

1.6. PEMILIHAN OBAT PARKINSON

Ditinjau dari segi manfaat, para ahli sepakat bahwa kombinasi levodopa dengan karbidopa merupakan obat penyakit Parkinson yang paling efektif. Pertentangan utama dalam pengobatan penyakit Parkinson berpusat pada penentuan saat pengobatan dimulai. Sebagian besar para klinisi cenderung menunda pengobatan sampai kombinasi ini betul-betul diperlukan atas alasan bahwa efektivitasnya hanya bertahan kira-kira 5 tahun. Lainnya berpendapat bahwa kegagalan terapi dengan levodopa/karbidopa tidak berkaitan dengan lamanya terapi tetapi lebih dengan progresivitas penyakit. Data terakhir menyarankan bahwa mortalitas dan progresivitas penyakit menurun bila pengobatan diberikan lebih cepat. Pemberian levodopa/karbidopa perlu dititrasikan demikian rupa untuk menghindari efek samping insomnia, mual dan anoreksia. Biasanya efek terapi dicapai dengan pemberian 3-4 kali sehari. Masalah dapat timbul 2-5 tahun setelah pengobatan dimulai.

Penelitian terbatas menyarankan bahwa pemberian selegilin pada awal penyakit, menunda progresivitas penyakit dan dengan demikian menunda pengobatan dengan levodopa/karbidopa. Dari data yang ada saat ini, anjuran tersebut dapat dipertanggungjawabkan secara medis, karena dengan dosis yang dianjurkan, maka efek sampingnya sangat ringan/tidak ada. Biaya pengobatan dengan deprenil saat ini relatif mahal (\$ 113/bulan - di Amerika), ini akan merupakan kendala yang utama bagi pasien di negeri kita. Penelitian dengan deprenil masih harus dilakukan untuk mengetahui manfaatnya dalam kombinasi dengan obat antiparkinson lainnya.

Selain selegilin, masih ada 3 jenis obat yang dapat diberikan sebelum atau bersama levodopa/karbidopa yaitu : dopamin agonis, amantadin dan antikolinergik. Tidak ada pegangan kuat mana diantaranya yang terpilih untuk digunakan dahulu.

Efek samping obat antikolinergik yang sangat membatasi penggunaannya sebagai obat penyakit Parkinson yaitu, prostatisme, glaukoma dan memburuknya pasien dengan demensia. Efek samping tersebut juga dapat terjadi dengan amantadin. Berdasarkan kenyataan di atas pilihan jatuh pada bromokriptin atau lisurid. Kebanyakan pasien me-

ngalami perbaikan gejala walaupun tidak sebaik yang dicapai dengan levodopa/karbidopa. Diskinesia jarang terjadi, demikian juga fenomena pasang surut dan fenomena perpendekan masa kerja. Bila agonis dopamin tidak memuaskan, amantadin atau antikolinergik dosis rendah dapat dicoba.

Jarang ada pasien yang dapat dibebaskan dari gejala klinis seterusnya. Cepat atau lambat levodopa/karbidopa dibutuhkan.

Setelah pengobatan jangka panjang dengan levodopa/karbidopa, timbul efek samping yang sebagian berkaitan erat dengan kadar levodopa dalam darah. Diskinesia terjadi bila kadar dopamin di otak meningkat, sedang akinesia dan rigiditas terjadi bila kadar rendah.

Pemberian sediaan lepas lambat dapat mengurangi/mengatasi fluktuasi dopamin di tempat kerja. Ada 2 peringatan yang perlu diketahui bila menggunakan sediaan lepas lambat. Pertama karena absorpsi lambat, pasien kadang-kadang memerlukan tambahan sediaan biasa pada dosis pagi hari. Kedua karena terjadinya akumulasi obat, maka dosis terakhir mungkin perlu dikurangi untuk mencegah diskinesia akibat kelebihan dopamin di otak.

2. PELEMAS OTOT YANG BEKERJA SENTRAL

Dalam bagian ini dibicarakan secara singkat pelemas otot lain yang bekerja di SSP. Kelompok obat ini dikatakan efektif untuk menimbulkan relaksasi otot pada reumatoid, spondilitis, bursitis dan artritis lain.

Ditinjau dari segi farmakologi, secara kualitatif sifat pelemas otot yang bekerja sentral sukar dibedakan dengan obat antiansietas, misalnya meprobamat dan diazepam yang efek relaksasi ototnya cukup berarti secara klinis. Sampai saat ini belum ada bukti meyakinkan apakah efek relaksasi otot oleh pelemas otot yang bekerja sentral ini berdasarkan kerja selektif atau bertalian dengan efek sedasinya.

Dalam kelompok ini dikenal mefenesin, metokarbamol, stiramet, klorzoksazon, karisoprodol, metaksalon, mefenoksalon dan obat generasi baru yaitu baklofen.

2.1. MEFENESIN

Mefenesin telah dikenal sejak 1945 dan mere-laksasi otot rangka sebelum menyebabkan hilangnya kesadaran. Efek relaksasi ini berdasarkan hambatan pada refleksi polisinaptik, sedangkan pengaruh pada refleksi monosinaptik tidak bermakna. Penghambatan transmisi pada jalur polisinaptik terjadi pada tingkat spinal dan supraspinal. Masa pemulihan sinaps (*synaptic recovery time*) diperpanjang sehingga penglepasan berulang (*repetitive discharge*) berkurang. Refleksi regangan otot akibat perangsangan formasio retikularis juga mengalami penghambatan oleh mefenesin. Konduksi neuron, transmisi saraf-otot serta eksitabilitas otot baru dihambat pada dosis toksik. Efek anestetik lokal mefenesin sama kuat dengan prokain, tetapi tidak digunakan sebagai anestetik lokal karena bersifat iritatif.

Absorpsi mefenesin melalui saluran cerna baik, tetapi karena mefenesin bersifat iritatif tidak mungkin diberikan dalam dosis besar. Distribusi mefenesin ke seluruh tubuh; kadar dalam otak dua sampai tiga kali kadar dalam plasma. Biotransformasi berlangsung cepat sekali dalam hati. Ekskresi terutama melalui ginjal sebagai metabolit inaktif.

Efek toksik berat jarang terjadi, tetapi efek samping mungkin sangat mengganggu; misalnya nistagmus, diplopia, rasa lemah, lelah dan gangguan koordinasi otot. Pemberian oral menyebabkan anoreksia, mual, muntah dan gangguan menelan. Pemberian IV dapat menyebabkan sinkop, flebotrombosis dan hemolisis intravaskular. Toleransi timbul pada penggunaan kronik.

Dosis mefenesin 1-3 g diberikan 3-5 kali sehari secara oral, atau 0,5 - 1 g secara IV.

Mefenesin karbamat adalah sediaan mefenesin yang masa kerjanya lebih panjang karena absorpsi dan biotransformasinya lebih lambat. Obat ini diberikan per oral 250-750 mg, 3-4 kali sehari.

2.2. PELEMAS OTOT YANG BEKERJA SENTRAL LAINNYA

KLORZOKSAZON

Klorzoksazon (Klorobenzoksazolinon, 5-klorobenzoksazolin-2-on) memiliki aktivitas dan efektivitas yang sama dengan pelemas otot yang bekerja sentral lainnya. Obat ini efektif mengurangi gejala

nyeri akut otot rangka bila diberikan bersamaan dengan istirahat, terapi fisik dan tindakan lainnya.

Obat ini diduga dapat menyebabkan gangguan fungsi hati berupa ikterus. Gejala efek samping lainnya adalah sakit kepala, gangguan sistem cerna dan reaksi alergi.

Dosis dewasa 250-750 mg, diberikan 3 kali sehari.

KARISOPRODOL

Karisoprodol adalah derivat meprobamat. Tidak ada keistimewaan dibanding dengan pelemas otot yang bekerja sentral lainnya. Efek samping yang paling sering dijumpai adalah kantuk, efek samping lainnya tidak banyak berbeda dengan pelemas otot yang bekerja sentral lainnya.

Dosis dewasa 350 mg, empat kali sehari. Dosis anak 25 mg/kgBB per hari dibagi dalam empat dosis.

METAKSALON

Efek relaksasi otot diduga bertalian dengan efek sedasinya. Obat ini berguna menghilangkan spasme otot lokal, dapat menyebabkan mual, kantuk dan pusing. Metaksalon sebaiknya tidak digunakan pada pasien penyakit hati karena dapat menyebabkan gangguan faal hati. Dosis dewasa 800 mg, tiga kali sehari.

MEFENOKSALON

Kerja mefenoksalon sangat mirip meprobamat; digunakan sebagai pelemas otot dan antian-sietas. Dosis 400 mg, tiga-empat kali sehari.

BAKLOFEN

Mekanisme kerja. Obat ini merupakan agonis reseptor GABA-ergik, tidak berefek langsung pada sambungan saraf-otot, tetapi mengurangi transmisi monosinaptik maupun polisinaptik di medula spinalis. Tempat kerjanya diduga presinaptik pada reseptor GABA-B. Selain itu agaknya obat ini mengganggu penglepasan susbtansi P dan neurotransmiter putatif lain dari serabut aferen nosiseptif di kulit yang menimbulkan refleksi fleksor. Pada hewan obat ini berefek analgesik, belum jelas apakah ini mendasari hilangnya nyeri pada spasme fleksor di klinik.

Indikasi. Baklofen mengatasi sebagian komponen spastisitas spinal; spasme fleksor dan ekstensor yang involunter terutama akibat lesi spinal. Efektivitas pada spasme sehubungan dengan multipel sklerosis kira-kira 65%. Perbaikan tidak tuntas tetapi bermakna yaitu berkurangnya penderitaan, lebih mandiri dalam mengurus diri, kurang terganggu tidur dan meningkatnya kemampuan latihan fisik. Baklofen tidak mengurangi rigiditas pada penyakit Parkinson. Obat ini dilaporkan efektif pada sindrom *stiff-man* yang dihubungkan dengan berkurangnya sintesis GABA akibat terbentuknya autoantibodi terhadap enzim dekarboksilase asam glutamat.

Efek Samping. Baklofen terterima baik, reaksi berbahaya jarang terjadi. Yang paling umum dilaporkan ialah kantuk, lelah dan pusing terutama bila dosis tidak diberikan secara bertahap. Ataksia juga terjadi dengan dosis terapi.

Mual, gangguan saluran cerna ringan, konstipasi atau diare, insomnia, sakit kepala, bingung, hipotensi simptomatik dan besar terjadi dengan insidens 1-10%. Pada keracunan obat ditandai kejang, koma, depresi napas, hipotonia otot dan hilangnya refleks tungkai. Bradikardia dan hipotensi juga dilaporkan terjadi.

Farmakokinetik. Absorpsi oral baik, kadar puncak tercapai dalam 3 jam. Ikatan protein 30%. Ratio kadar plasma dan otot adalah 10 : 1. Eliminasi dari otak lambat. Ekskresi lewat urin 70-85% dalam satu hari, baru lengkap dalam 3 hari.

Posologi. Dosis harus dimulai rendah dan ditambah secara bertahap. **Dosis dewasa**, 3 kali sehari 5 mg, tiga hari pertama ditingkatkan bila perlu 5 mg/kali dengan interval 3 hari sampai efek terapi tercapai, maksimum 80 mg per hari. Obat harus dihentikan secara bertahap agar tidak terjadi ekssaserbasi. **Dosis anak**, 1 - 1,5 mg/kg per hari, mulai dengan 5 mg/hari.

DIAZEPAM

Efek antispasmodik diazepam tidak diragukan tetapi sedasi dan letargi yang menyertai, membatasi penggunaannya. Diazepam berguna pada berbagai **gangguan motor neuron atas** akibat lesi medula spinalis, walaupun tidak seefektif baklofen untuk mengatasi spasme fleksor intermiten.

2.3. STATUS TERAPEUTIK

Pelemas otot yang bekerja sentral bermanfaat sebagai pelemas otot. Pemberian IV berguna untuk manipulasi ortopedik, pada trauma dan peradangan otot. Mefenesin dan metokarbamol pernah digunakan untuk relaksasi otot pada tetanus, tetapi pada saat ini telah digeser kedudukannya oleh diazepam.

Semua pelemas otot yang bekerja sentral menyebabkan sedasi, sebaliknya semua obat dengan efek sedasi dan antiansietas memperlihatkan efek relaksasi otot secara sentral. Perbedaan antara kedua kelompok tersebut demikian samarnya sehingga sukar melakukan pengelompokan secara obyektif.

Tidak ada bukti meyakinkan perihal relaksasi otot oleh pelemas otot yang bekerja sentral pada pemberian oral. Dari penelitian pada hewan coba diduga bahwa untuk menimbulkan efek relaksasi otot, dosis oral 5-10 kali dosis IV. Jadi, relaksasi otot tidak dapat diharapkan dengan pemberian oral yang umum digunakan.

Ketegangan otot erat berkaitan dengan psike. Jadi sangat mungkin efektivitas yang dirasakan pasien berhubungan dengan efek sedasi obat.

Pelemas otot sentral kelompok mefenesin tidak berguna untuk mengatasi spasme berkaitan dengan penyakit saraf kronik.

14. ANALGESIK OPIOID DAN ANTAGONIS

H. Sardjono O. Santoso dan Hedi R. Dewoto

1. Pendahuluan
2. Morfin dan alkaloid opium
 - 2.1. Asal, kimia dan SAR
 - 2.2. Farmakodinami
 - 2.3. Farmakokinetik
 - 2.4. Efek samping
 - 2.5. Toleransi, adiksi, dan "Abuse"
 - 2.6. Interaksi obat
 - 2.7. Sediaan dan posologi
 - 2.8. Indikasi
3. Meperidin dan derivat fenilpiperidin lain
 - 3.1. Kimia
 - 3.2. Farmakodinamik
 - 3.3. Farmakokinetik
 - 3.4. Efek samping, kontraindikasi dan Intoksikasi
- 3.5. Adiksi dan toleransi
- 3.6. Sediaan dan posologi
- 3.7. Indikasi
4. Metadon dan opioid lain
 - 4.1. Metadon
 - 4.2. Propoksifen
5. Antagonis opioid dan agonis parsial
 - 5.1. Sejarah dan kimia
 - 5.2. Antagonis opioid
 - 5.3. Agonis parsial
6. Antitusif non-opioid
 - 6.1. Dekstrometorfan
 - 6.2. Noskapin

1. PENDAHULUAN

Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang memiliki sifat-sifat seperti opium atau morfin. Meskipun memperlihatkan berbagai efek farmakodinamik yang lain, golongan obat ini terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri.

Tetapi semua analgesik opioid menimbulkan adiksi, maka usaha untuk mendapatkan suatu analgesik yang ideal masih tetap diteruskan dengan tujuan mendapatkan analgesik yang sama kuat dengan morfin tanpa bahaya adiksi.

Yang termasuk **Golongan obat opioid** ialah (1) obat yang berasal dari opium-morfin; (2) senyawa semisintetik morfin; dan (3) senyawa sintetik yang berefek seperti morfin. Obat yang antagonis efek opioid disebut **antagonis opioid**. Reseptor tempat terikatnya opioid di sel otak disebut **reseptor opioid**.

Dahulu digunakan istilah analgesik narkotik untuk analgesik kuat yang mirip morfin. Istilah ini berasal dari kata narkosis bahasa Yunani yang

berarti stupor. Istilah narkotik telah lama ditinggalkan jauh sebelum ditemukannya *ligand* yang mirip opioid endogen dan reseptor untuk zat ini. Dengan ditemukannya obat yang bersifat campuran agonis dan antagonis opioid yang tidak meniadakan ketergantungan fisik akibat morfin maka penggunaan istilah analgesik narkotik untuk pengertian farmakologi tidak sesuai lagi.

Peptida opioid endogen. Telah diidentifikasi 3 jenis peptida yang terdapat dalam otak dan jaringan lain yang terikat pada reseptor opioid, yakni **enkefalin**, **endorfin** dan **dinorfin**. Peptida opioid endogen tersebut diperkirakan berperan pada transmisi saraf, meskipun mekanisme kerja sebagai analgesik belum jelas diketahui. Tiap jenis berasal dari prekursor polipeptida yang berbeda **secara genetik** dan memperlihatkan distribusi anatomis yang khas. Prekursor ini disebut proenkefalin A, pro-opiomelanokortin (POMC) dan prodinorfin (pro-enkefalin B). Masing-masing prekursor mengandung sejumlah peptida yang aktif secara biologik, baik sebagai opioid maupun nonopioid yang telah dideteksi dalam darah dan berbagai jaringan.

Reseptor opioid majemuk (multiple). Konsep reseptor analgesik yang berinteraksi dengan berbagai senyawa untuk menimbulkan analgesia sudah diajukan sejak lama, akan tetapi baru sejak 1973 reseptor opioid diidentifikasi dan dapat ditentukan distribusi anatomisnya. Opioid berinteraksi dengan reseptor opioid untuk menimbulkan efeknya dan potensi analgesik tergantung pada afinitasnya terhadap reseptor opioid spesifik. Telah terbukti terdapat berbagai jenis reseptor opioid di SSP dan adanya berbagai jenis reseptor tersebut dapat menjelaskan adanya berbagai efek opioid. Reseptor μ (mu) diperkirakan memperantarai efek analgetik mirip morfin, euforia, depresi napas, miosis, berkurangnya motilitas saluran cerna. Reseptor κ (kappa) diduga memperantarai analgesia seperti yang ditimbulkan pentazosin, sedasi serta miosis dan depresi napas yang tidak sekuat agonis μ , reseptor σ (sigma) diperkirakan berhubungan dengan efek psikotomimetik yang ditimbulkan oleh pentazosin dan lain agonis-antagonis. Selain itu di susunan saraf pusat juga didapatkan reseptor δ (delta) yang selektif terhadap enkefalin dan reseptor ϵ (epsilon) yang sangat selektif terhadap beta-endorfin tetapi tidak mempunyai afinitas terhadap enkefalin. Terdapat bukti-bukti yang menunjukkan bahwa reseptor δ (delta) memegang peranan dalam menimbulkan depresi pernapasan yang ditimbulkan opioid. Dari penelitian pada tikus didapatkan bahwa reseptor δ dihubungkan dengan berkurangnya frekuensi napas, sedangkan reseptor μ dihubungkan dengan berkurangnya *tidal volume*. Reseptor μ ada 2 jenis yaitu reseptor μ_1 , yang hanya didapatkan di SSP dan dihubungkan dengan analgesia supraspinal, penglepasan prolaktin, hipotermia dan katelepsi sedangkan reseptor μ_2 dihubungkan dengan penurunan *tidal volume* dan bradikardia. Analgesik yang berperan pada tingkat spinal diduga berinteraksi dengan reseptor δ dan κ .

Meskipun dari penelitian didapatkan bahwa reseptor yang berbeda memperantarai efek yang berbeda, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan peran reseptor secara pasti.

Suatu opioid mungkin dapat berinteraksi dengan semua jenis reseptor akan tetapi dengan afinitas yang berbeda, dan dapat bekerja sebagai agonis, agonis parsial atau antagonis terhadap masing-masing reseptor. (Tabel 14-1). Nalokson sebagai antagonis opioid diketahui berikatan kuat dengan hampir semua reseptor kecuali beberapa jenis reseptor σ . Walaupun demikian, afinitas nalokson terhadap reseptor μ umumnya sepuluh kali

lebih kuat dibandingkan dengan terhadap reseptor κ atau δ .

Atas dasar kerjanya pada reseptor opioid maka obat-obat yang tergolong opioid dibagi menjadi: 1. Agonis opioid menyerupai morfin, yaitu yang bekerja sebagai agonis terutama pada reseptor μ , dan mungkin pada reseptor κ dan δ (contoh: morfin); 2. Antagonis opioid, yaitu yang tidak memiliki aktivitas agonis pada semua reseptor (contoh: nalokson); 3. Opioid dengan kerja campuran: a. agonis-antagonis opioid, yaitu yang bekerja sebagai agonis pada beberapa reseptor dan sebagai antagonis atau agonis lemah pada reseptor lain (contoh: nalorfin, pentazosin) dan b. agonis parsial (contoh: buprenorfin).

Tabel 14-1. RINGKASAN KERJA PROTOTIP AGONIS, ANTAGONIS, AGONIS-ANTAGONIS PADA RESEPTOR OPIOID

Senyawa	Macam Reseptor		
	μ	δ	κ
Morfin	++	+	+
Fentanil	+++	+	+
Pentazosin	-	TA	++
Butorfanol	-	TA	++
Malbutin	-	TA	++
Buprenorfin	P	TA	-
Nalokson	-	-	-
Nalorfin	-	TA	+

Keterangan

+ = agonis; - = antagonis; P = agonis parsial;

TA = data tidak ada atau tidak lengkap.

Perbandingan jumlah simbol pada berbagai reseptor menunjukkan derajat selektivitas.

2. MORFIN DAN ALKALOID OPIUM

2.1. ASAL, KIMIA, DAN SAR

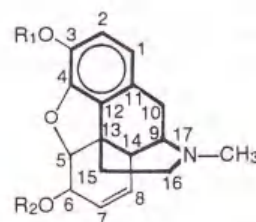
Opium atau candu adalah getah *Papaver somniferum L* yang telah dikeringkan. Alkaloid asal opium secara kimia dibagi dalam dua golongan: (1) golongan fenantren, misalnya morfin dan kodein dan (2) golongan benzilisokinolin, misalnya nos-

kapin dan papaverin. Dari alkaloid derivat fenantren yang alamiah telah dibuat berbagai derivat semisintetik (Tabel 14-2). Hubungan kimia dan efek farmakodinamik masing-masing derivat akan dibicarakan dibawah ini.

R₁-O pada morfin berupa gugus OH, yang bersifat fenolik, sehingga disebut sebagai OH fenolik; sedangkan OH pada R₂-O bersifat alkoholik sehingga disebut sebagai OH alkoholik. Atom hidrogen pada kedua gugus itu dapat diganti oleh berbagai gugus membentuk berbagai alkaloid opium.

Efek farmakologik masing-masing derivat secara kualitatif sama tetapi berbeda secara kuantitatif dengan morfin. Gugus OH fenolik bebas berhubungan dengan efek analgetik, hipnotik, depresi napas dan obstipasi. Gugus OH alkoholik bebas merupakan lawan efek gugusan OH fenolik. Adanya kedua gugusan OH bebas disertai efek konvulsif dan efek emetik yang tidak begitu kuat. Substitusi R₁ mengakibatkan berkurangnya efek analgetik, efek depresi napas dan efek spasmodik terhadap

usus; sebaliknya terjadi penambahan efek stimulasi SSP. Substitusi pada R₂ mengakibatkan bertambahnya efek opioid dan efek depresi napas. Substitusi pada R₁ dan R₂ bersamaan, mengakibatkan bertambahnya efek konvulsif dan berkurangnya efek emetik (Gambar 14-1).



Gambar 14.1. Morfin (R₁ = R₂ = H)

Tabel 14-2. STRUKTUR KIMIA OPIOID DAN ANTAGONIS OPIOID

Namaobat	Posisi dan Radikal Kimia			perubahan lain +
	3 *	6 *	17 *	
Morfin	-OH	-OH	-CH ₃	-
Heroin	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₃	-
Hidromorfon	-OH	=O	-CH ₃	(1)
Oksimorfon	-OH	=O	-CH ₃	(1).(2)
Levorfanol	-OH	-H	-CH ₃	(1).(3)
Levalorfan	-OH	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	(1).(3)
Kodein	-OCH ₃	-OH	-CH ₃	-
Hidrokodeon	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(1)
Oksikodon	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(1).(2)
Nalorfin	-OH	-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-
Nalokson	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂	(1).(2)
Naltrekson	-OH	=O	-CH ₂ 	(1).(2)
Butorfanol	-OH	-H	-CH ₂ 	(2).(3)
Nalbufin	-OH	-OH	-CH ₂ 	(1).(2)
Tebain	-OCH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-

* Nomor 3, 6 dan 17, menunjukkan posisi dalam molekul morfin sebagai terlihat pada Gambar 14-1.

+ Perubahan lain dalam molekul morfin adalah sebagai berikut :

(1) : ikatan tunggal sebagai ganti ikatan rangkap C₇ dan C₈.

(2) : gugus OH ditambahkan pada C₁₄

(3) : tidak ada atom oksigen antara C₄ dan C₅.

2.2. FARMAKODINAMIK

Efek morfin pada susunan saraf pusat dan usus terutama ditimbulkan karena morfin bekerja sebagai agonis pada reseptor μ . Akan tetapi selain itu morfin juga mempunyai afinitas yang lebih lemah terhadap reseptor κ dan κ .

SUSUNAN SARAF PUSAT. Narkosis. Efek morfin terhadap SSP berupa analgesia dan narkosis. Analgesia oleh morfin dan opioid lain sudah timbul sebelum penderita tidur dan seringkali analgesia terjadi tanpa disertai tidur. Morfin dosis kecil (5-10 mg) menimbulkan euforia pada penderita yang sedang menderita nyeri, sedih dan gelisah. Sebaliknya, dosis yang sama pada orang normal seringkali menimbulkan disforia berupa perasaan kuatir atau takut disertai mual dan muntah. Morfin menimbulkan pula rasa kantuk, tidak dapat berkonsentrasi, sukar berfikir, apatis, aktivitas motorik berkurang, ketajaman penglihatan berkurang dan letargi, ekstremitas terasa berat, badan terasa panas, muka gatal dan mulut terasa kering, depresi napas dan miosis. Rasa nyeri berkurang, rasa lapar hilang dan dapat timbul muntah yang tidak selalu disertai mual. Dalam lingkungan yang tenang orang yang diberikan dosis terapi (15-20 mg) morfin akan tertidur cepat dan nyenyak disertai mimpi, napas lambat dan miosis.

Analgesia. Efek analgetik morfin dan opioid lain sangat selektif dan tidak disertai oleh hilangnya fungsi sensorik lain yaitu rasa raba, rasa getar (vibrasi), penglihatan dan pendengaran; bahkan persepsi stimulasi nyeri pun tidak selalu hilang setelah pemberian morfin dosis terapi. Yang terjadi adalah suatu perubahan reaksi terhadap stimulus nyeri itu; penderita sering mengatakan bahwa nyeri masih ada tetapi ia tidak menderita lagi.

Pengaruh morfin terhadap modalitas nyeri yang tidak tajam (*dull pain*) dan berkesinambungan lebih nyata dibandingkan dengan pengaruh morfin terhadap nyeri tajam dan intermiten. Dengan dosis terapi morfin dapat meredakan nyeri kolik renal atau kolik empedu. Nyeri mendadak yang menyertai tabes dorsalis (*tabetic crise*), tidak dapat dihilangkan dengan sempurna oleh morfin. Berbeda dengan salisilat, morfin dapat mengatasi nyeri yang berasal dari alat dalam maupun yang berasal dari integumen, otot dan sendi.

Efek analgetik morfin timbul berdasarkan 3 mekanisme. (1) Morfin meninggikan ambang rang-

sang nyeri. Mekanisme ini berperan penting jika morfin diberikan sebelum terjadi stimulasi nyeri. Bila morfin diberikan setelah timbul nyeri, mekanisme lain lebih penting. (2) Morfin dapat mempengaruhi emosi, artinya morfin dapat mengubah reaksi yang timbul di korteks serebri pada waktu persepsi nyeri diterima oleh korteks serebri dari talamus. Setelah pemberian morfin penderita masih tetap merasakan nyeri, tetapi reaksi terhadap nyeri yaitu kuwatir, takut, reaksi menarik diri (*withdrawal*) tidak timbul. (3) Morfin memudahkan tidur dan pada waktu tidur ambang rangsang nyeri meningkat.

Antara nyeri dan efek analgetik (juga efek depresi napas) morfin dan opioid lain terdapat antagonisme, artinya nyeri merupakan antagonis faalan bagi efek analgetik dan efek depresi napas morfin. Bila nyeri sudah dialami beberapa waktu sebelum pemberian morfin, efek analgetik obat ini tidak begitu besar. Sebaliknya bila stimulus nyeri ditimbulkan setelah efek analgetik morfin mencapai maksimum, dosis morfin yang diperlukan untuk meniadakan nyeri itu jauh lebih kecil. Penderita yang sedang mengalami nyeri hebat dan memerlukan morfin dosis besar untuk menghilangkan penderitaannya, dapat tahan terhadap depresi napas morfin. Tetapi jika nyeri itu tiba-tiba hilang, maka besar kemungkinan timbul gejala depresi napas oleh morfin.

Eksitasi. Morfin dan opioid lain sering menimbulkan mual dan muntah, sedangkan delirium dan konvulsi lebih jarang timbul. Faktor yang dapat mengubah efek eksitasi morfin ialah idiosinkrasi dan tingkat eksitasi refleksi (*reflex excitatory level*) SSP. Beberapa individu, terutama wanita dapat mengalami eksitasi oleh morfin, misalnya mual dan muntah yang mendahului depresi, tetapi delirium dan konvulsi jarang timbul. Kemungkinan timbulnya eksitasi ini lebih besar pada beberapa derivat morfin dan alkaloid alam lain. Kodein tidak menyebabkan depresi progresif bila dosisnya dibesarkan, tetapi justru menyebabkan eksitasi; sedangkan heroin menimbulkan eksitasi sentral. Morfin dan obat konvulsan sentral mengadakan sinergisme, maka morfin tidak cocok untuk terapi konvulsi.

Pada beberapa spesies efek eksitasi morfin jauh lebih jelas. Misalnya pada kucing morfin menimbulkan mania, midriasis, hipersalivasi, dan hipertermia, konvulsi tonik dan klonik yang dapat berakhir dengan kematian. Fenomen ini juga timbul pada kucing tanpa korteks serebri (*decorticated cat*), maka efek ini tidak dapat disamakan dengan *release mechanism* pada stadium II anestesia umum.

Miosis. Morfin dan kebanyakan agonis opioid yang bekerja pada reseptor μ dan κ menyebabkan miosis. Miosis ditimbulkan oleh perangsangan pada segmen otonom inti saraf okulomotor. Miosis ini dapat dilawan oleh atropin dan skopolamin. Pada intoksikasi morfin, *pin point pupils* merupakan gejala yang khas. Dilatasi berlebihan hanya timbul pada stadium akhir intoksikasi morfin, yaitu jika sudah ada asfiksia. Meskipun toleransi ringan dapat terjadi akan tetapi penderita adiksi dengan kadar opioid dalam sirkulasi yang tinggi akan selalu mengalami miosis. Morfin dalam dosis terapi mempertinggi daya akomodasi dan menurunkan tekanan intraokuler, baik pada orang normal maupun pada penderita glaukoma.

Depresi napas. Morfin menimbulkan depresi napas secara primer dan bersinambung berdasarkan efek langsung terhadap pusat napas di batang otak. Pada dosis kecil morfin sudah menimbulkan depresi napas tanpa menyebabkan tidur atau kehilangan kesadaran. Dosis toksik dapat menyebabkan frekuensi napas 3-4 kali/menit dan kemalian pada keracunan morfin hampir selalu disebabkan oleh depresi napas. Pada depresi napas, terjadi penurunan frekuensi napas, volume semenit dan *tidal exchange*, akibatnya P_{CO_2} dalam darah dan udara alveolar meningkat dan kadar O_2 dalam darah menurun. Kepekaan pusat napas terhadap CO_2 berkurang. Kadar CO_2 5% tidak lagi menimbulkan peninggian ventilasi pulmonal.

Morfin dan analgesik opioid lain berguna untuk menghambat refleks batuk. Depresi refleks batuk ini ternyata tidak berjalan sejajar dengan depresi napas. Efek depresi napas lebih besar pada morfin dan efek depresi batuknya lebih lemah; sedangkan efek depresi batuk kodein kuat dan efek depresi napasnya tidak begitu kuat. Efek dionin terhadap napas mirip efek kodein. Obat yang menekan refleks batuk tanpa disertai depresi napas misalnya noskabin.

Mual dan muntah. Efek emetik morfin terjadi berdasarkan stimulasi langsung pada *emetic chemoreceptor trigger zone* di area postrema medula oblongata, bukan oleh stimulasi pusat emetik sendiri. Apomorfin menstimulasi CTZ paling kuat. Efek emetik kodein, heroin, metilhidromorfinon dan mungkin juga dihidromorfin lebih kecil daripada efek emetik morfin. Obat emetik lain tidak efektif setelah pemberian morfin.

Derivat fenotiazin, yang merupakan bloker dopamin kuat dapat mengatasi mual dan muntah akibat morfin.

Dengan dosis terapi (15 mg morfin subkutan) pada penderita yang berbaring, jarang terjadi mual dan muntah, tetapi 40% penderita berobat jalan mengalami mual dan 15% penderita mengalami muntah. Efek mual dan muntah akibat morfin diperkuat oleh stimulasi vestibular, sebaliknya analgetik opioid sintetik meningkatkan sensitivitas vestibular. Obat-obat yang bermanfaat untuk *motion sickness* kadang-kadang dapat menolong mual akibat opioid pada penderita berobat jalan.

SALURAN Cerna. Penelitian pada manusia telah membuktikan bahwa morfin berefek langsung pada saluran cerna, bukan melalui efeknya pada SSP.

Lambung. Morfin menghambat sekresi HCl, tetapi efek ini lemah. Selanjutnya morfin menyebabkan pergerakan lambung berkurang, tonus bagian antrum meninggi dan motilitasnya berkurang sedangkan sfingter pilorus berkontraksi. Akibatnya pergerakan isi lambung ke duodenum diperlambat. Perlambatan ini disebabkan juga oleh peninggian tonus duodenum. Pemotongan saraf ekstrinsik lambung tidak mempengaruhi efek terhadap lambung ini. Pada manusia peninggian tonus otot polos lambung oleh morfin sedikit diperkecil oleh atropin.

Usus halus. Morfin mengurangi sekresi empedu dan pankreas, dan memperlambat pencernaan makanan di usus halus. Pada manusia, morfin mengurangi kontraksi propulsif, meninggikan tonus dan spasme periodik usus halus. Efek morfin ini lebih jelas terlihat pada duodenum. Penerusan isi usus yang lambat disertai sempurna absorpsi air menyebabkan isi usus menjadi lebih padat. Tonus valvula ileosekalis juga meninggi. Atropin dosis besar tidak lengkap melawan efek morfin ini.

Usus besar. Morfin mengurangi atau menghilangkan gerakan propulsi usus besar, meninggikan tonus dan menyebabkan spasme usus besar; akibatnya penerusan isi kolon diperlambat dan tinja menjadi lebih keras. Daya persepsi korteks telah dipengaruhi morfin sehingga penderita tidak merasakan kebutuhan untuk defekasi. Walaupun tidak lengkap efek morfin pada kolon dapat diantagonis oleh atropin. Efek konstipasi kodein lebih lemah daripada morfin. Pecandu opioid terus menerus menderita periode konstipasi dan diare secara bergantian, karena tidak terjadi toleransi terhadap efek konstipasi opioid.

Duktus koledokus. Dosis terapi morfin, kodein, dihidromorfinon dan metilhidromorfinon menim-

bulkan peninggian tekanan dalam duktus koledokus, dan efek ini dapat menetap selama 2 jam atau lebih. Keadaan ini sering disertai perasaan tidak enak di epigastrium sampai gejala kolik berat. Menghilangnya nyeri setelah pemberian morfin pada penderita kolik empedu berdasarkan atas efek sentral morfin. Pada pemeriksaan radiografis terlihat konstriksi sfingter Oddi. Atropin menghilangkan sebagian spasme ini. Pemberian nalorfin, amilnitrit secara inhalasi, nitrogiserin sublingual dan amilnofilin IV akan meniadakan spasme saluran empedu oleh morfin.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Pemberian morfin dosis terapi tidak mempengaruhi tekanan darah, frekuensi maupun irama denyut jantung. Perubahan yang terjadi adalah akibat efek depresi pada pusat vagus dan pusat vasomotor yang baru terjadi pada dosis toksik. Tekanan darah turun akibat hipoksia pada stadium akhir intoksikasi morfin. Hal ini terbukti dengan dilakukannya napas buatan atau dengan memberikan oksigen: tekanan darah naik meskipun depresi medula oblongata masih berlangsung.

Morfin dan opioid lain menurunkan kemampuan sistem kardiovaskular untuk bereaksi terhadap perubahan sikap. Penderita mungkin mengalami hipotensi ortostatik dan dapat jatuh pingsan, terutama akibat vasodilatasi perifer yang terjadi berdasarkan efek langsung terhadap pembuluh darah kecil. Morfin dan opioid lain melepaskan histamin yang merupakan faktor penting dalam timbulnya hipotensi.

Efek morfin terhadap miokard manusia tidak berarti; frekuensi jantung tidak dipengaruhi atau hanya menurun sedikit, sedangkan efek terhadap curah jantung tidak konstan. Gambaran elektrokardiogram tidak berubah.

Morfin dan opioid lain harus digunakan dengan hati-hati pada keadaan hipovolemia karena mudah timbul hipotensi. Penggunaan opioid bersama derivat fenotiazin menyebabkan depresi napas dan hipotensi yang lebih besar. Morfin harus digunakan dengan sangat hati-hati pada penderita korpulmonale, sebab dapat menyebabkan kematian.

OTOT POLOS LAIN. Morfin menimbulkan peninggian tonus, amplitudo serta kontraksi ureter dan kandung kemih. Efek ini dapat dihilangkan dengan pemberian 0,6 mg atropin subkutan. Hilangnya rasa nyeri pada kolik ginjal disebabkan oleh efek analgesia morfin. Peninggian tonus otot detrusor me-

nimbulkan rasa ingin miksi, tetapi karena sfingter juga berkontraksi maka miksi sukar. Morfin dapat menimbulkan bronkokonstriksi, tetapi pada dosis terapi efek ini jarang timbul. Morfin memperlambat berlangsungnya partus. Pada uterus *a terme* morfin menyebabkan interval antar- kontraksi lebih besar dan netralisasi efek oksitosin. Morfin merendahkan tonus uterus pada masa haid dan menyebabkan uterus lebih tahan terhadap regangan. Mungkin atas dasar ini morfin mengurangi nyeri dismenore.

KULIT. Dalam dosis terapi morfin menyebabkan pelebaran pembuluh darah kulit, sehingga kulit tampak merah dan terasa panas terutama di *flush area* (muka, leher, dan dada bagian atas). Keadaan tersebut mungkin sebagian disebabkan oleh terjadinya penglepasan histamin oleh morfin dan seringkali di sertai dengan kulit yang berkeriat. Pruritus kadang-kadang dapat terjadi mungkin akibat penglepasan histamin atau pengaruh langsung morfin pada saraf.

METABOLISME. Morfin menyebabkan suhu badan turun akibat aktivitas otot yang menurun, vasodilatasi perifer dan penghambatan mekanisme neural di SSP. Kecepatan metabolisme dikurangi oleh morfin. Hiperglikemia timbul tidak tetap akibat penglepasan adrenalin yang menyebabkan glikogenolisis. Setelah pemberian morfin volume urin berkurang, disebabkan merendahnya laju filtrasi glomerulus, alir darah ginjal, dan penglepasan ADH. Hipotiroidisme dan insufisiensi adrenokortikal meningkatkan kepekaan orang terhadap morfin.

2.3. FARMAKOKINETIK

Morfin tidak dapat menembus kulit utuh, tetapi dapat diabsorpsi melalui kulit luka. Morfin juga dapat menembus mukosa. Dengan kedua cara pemberian ini absorpsi morfin kecil sekali. Morfin dapat diabsorpsi usus, tetapi efek analgetik setelah pemberian oral jauh lebih rendah daripada efek analgetik yang timbul setelah pemberian parenteral dengan dosis yang sama. Mula kerja semua alkaloid opioid setelah suntikan IV sama cepat, sedangkan setelah suntikan subkutan, absorpsi berbagai alkaloid opioid berbeda-beda. Setelah pemberian dosis tunggal, sebagian morfin mengalami konjugasi dengan asam glukuronat di hepar, sebagian dikeluarkan dalam bentuk bebas dan 10% tidak diketahui nasibnya. Morfin dapat melintasi sawar uri dan

mempengaruhi janin. Ekskresi morfin terutama melalui ginjal. Sebagian kecil morfin bebas ditemukan dalam tinja dan keringat. Morfin yang terkonjugasi ditemukan dalam empedu. Sebagian yang sangat kecil dikeluarkan bersama cairan lambung.

Kodein mengalami demetilasi menjadi morfin dan CO₂. CO₂ ini dikeluarkan oleh paru-paru. Sebagian kodein mengalami N-demetilasi. Urin mengandung bentuk bebas dan bentuk konjugasi dari kodein, norkodein dan morfin.

2.4. EFEK SAMPING

Idiosinkrasi dan alergi. Morfin dapat menyebabkan mual dan muntah terutama pada wanita berdasarkan idiosinkrasi. Bentuk idiosinkrasi lain ialah timbulnya eksitasi dengan tremor, dan jarang-jarang delirium; lebih jarang lagi konvulsi dan insomnia. Berdasarkan reaksi alergi dapat timbul gejala seperti urtikaria, eksantem, dermatitis kontak, pruritus dan bersin.

Bayi dan anak kecil tidak lebih peka terhadap alkaloid opium, asal saja dosis diperhitungkan berdasarkan berat badan. Tetapi orang lanjut usia dan penderita penyakit berat agaknya lebih peka terhadap efek morfin. Morfin dan opioid lain juga harus digunakan dengan hati-hati bila daya cadangan napas (*respiratory reserve*) telah berkurang, misalnya pada emfisem, kifoskoliosis, korpulmonale kronik dan obesitas yang ekstrim. Meskipun penderita dengan keadaan seperti ini tampaknya dapat bernapas normal, sebenarnya mereka telah menggunakan mekanisme kompensasi, misalnya berupa frekuensi napas yang lebih tinggi. Pada penderita tersebut kadar CO₂ plasma tinggi secara kronik dan kepekaan pusat napas terhadap CO₂ telah berkurang. Pembebanan lebih lanjut dalam bentuk depresi oleh morfin dapat membahayakan.

Intoksikasi akut. Intoksikasi akut morfin atau opioid lain biasanya terjadi akibat percobaan bunuh diri atau pada takar lajak (*overdosis*). Penderita tidur, soporosis atau koma jika intoksikasi cukup berat. Frekuensi napas lambat, 2-4 kali/menit, dan pernapasan mungkin berupa *Cheyne Stokes*. Penderita sianotik, kulit muka merah tidak merata dan agak kebiruan. Tekanan darah yang mula-mula baik akan menurun sampai terjadi syok bila napas memburuk, dan ini dapat diperbaiki dengan memberikan oksigen. Pupil sangat kecil (*pin point pupils*), kemudian midriasis jika telah terjadi anoksia. Pembentuk-

an urin sangat berkurang karena terjadi penglepasan ADH dan turunnya tekanan darah. Suhu badan rendah, kulit terasa dingin, tonus otot rangka rendah, mandibula dalam keadaan relaksasi dan lidah dapat menyumbat jalan napas. Pada bayi mungkin timbul konvulsi. Kematian biasanya disebabkan oleh depresi napas.

2.5. TOLERANSI, ADIKSI DAN ABUSE

Terjadinya toleransi dan ketergantungan fisik setelah penggunaan berulang merupakan gambaran spesifik obat-obat opioid. Kemungkinan untuk terjadinya ketergantungan fisik tersebut merupakan salah satu alasan utama untuk membatasi penggunaannya.

Pada dasarnya adiksi morfin menyangkut fenomena berikut : (1) habituasi, yaitu perubahan psikik emosional sehingga penderita ketagihan akan morfin; (2) ketergantungan fisik, yaitu kebutuhan akan morfin karena faal dan biokimia tubuh tidak berfungsi lagi tanpa morfin; dan (3) adanya toleransi.

Toleransi ini timbul terhadap efek depresi, tetapi tidak timbul terhadap efek eksitasi, miosis dan efek pada usus. Toleransi silang dapat timbul antara morfin, dihidromorfinon, metopon, kodein dan heroin. Toleransi timbul setelah 2-3 minggu. Kemungkinan timbulnya toleransi lebih besar bila digunakan dosis besar secara teratur.

Jika pecandu menghentikan penggunaan morfin secara tiba-tiba timbullah gejala putus obat atau gejala abstinensi. Menjelang saat dibutuhkan morfin, pecandu tersebut merasa sakit, gelisah dan iritabel; kemudian tertidur nyenyak. Sewaktu bangun ia mengeluh seperti akan mati dan lebih gelisah lagi. Pada fase ini timbul gejala tremor, iritabilitas, lakrimasi, berkeringat, menguap, bersin, mual, midriasis, demam dan napas cepat. Gejala ini makin hebat disertai timbulnya muntah, kolik dan diare. Frekuensi denyut jantung dan tekanan darah meningkat. Penderita merasa panas dingin disertai hiperhidrosis. Akibatnya timbul dehidrasi, ketosis, asidosis dan berat badan penderita menurun. Kadang-kadang timbul kolaps kardiovaskular yang bisa berakhir dengan kematian.

Addiction liability atau daya untuk menimbulkan adiksi berbeda-beda untuk masing-masing obat. Bahaya terbesar didapat pada heroin sebab heroin menimbulkan euforia yang kuat yang tidak disertai mual dan konstipasi. Kodein paling jarang

menimbulkan adiksi karena kodein sedikit sekali menimbulkan euforia. Untuk menimbulkan adiksi terhadap kodein diperlukan dosis besar. Dengan dosis besar ini gejala yang tidak menyenangkan sudah terjadi sebelum timbul adiksi.

Telah terbukti bahwa kemungkinan untuk penyalahgunaan opioid yang tergolong opioid agonis-antagonis lebih kecil daripada opioid agonis μ . Demikian pula halnya dengan opioid yang bekerja selektif sebagai agonis pada reseptor κ karena kecil kemungkinannya untuk menimbulkan euforia. Perbedaan potensi untuk penyalahgunaan perlu dipertimbangkan dalam pemilihan obat untuk terapi.

2.6. INTERAKSI OBAT

Efek depresi SSP beberapa opioid dapat diperhebat dan diperpanjang oleh fenotiazin, penghambat monoamin oksidase dan antidepresi trisiklik. Mekanisme supraaditif ini tidak diketahui dengan tepat, mungkin menyangkut perubahan dalam kecepatan biotransformasi opioid atau perubahan pada neurotransmitor yang berperan dalam kerja opioid. Beberapa fenotiazin mengurangi jumlah opioid yang diperlukan untuk menimbulkan tingkat analgesia tertentu. Tetapi efek sedasi dan depresi napas akibat morfin akan diperberat oleh fenotiazin tertentu, dan selain itu ada efek hipotensi fenotiazin.

Beberapa derivat fenotiazin meningkatkan efek sedasi, tetapi dalam saat yang sama bersifat antianalgetik dan meningkatkan jumlah opioid yang diperlukan untuk menghilangkan nyeri. Dosis kecil amfetamin meningkatkan efek analgetik dan euforia morfin dan dapat mengurangi efek sedasinya. Selain itu didapatkan sinergisme analgetik antara opioid dan obat-obat sejenis aspirin.

2.7. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan yang mengandung campuran alkaloid dalam bentuk kasar beraneka ragam dan masih dipakai. Misalnya pulvis opii mengandung 10% morfin. Pulvis Doveri mengandung 10% pulvis opii, maka 150 mg pulvis Doveri mengandung 1,5 mg morfin.

Sediaan yang mengandung alkaloid murni dapat digunakan untuk pemberian oral maupun parenteral. Yang biasa digunakan ialah garam HCl, garam sulfat atau fosfat alkaloid morfin, dengan kadar 10 mg/ml. Pemberian 10 mg/70 kgBB morfin sub-

kutan dapat menimbulkan analgesia pada penderita dengan nyeri yang bersifat sedang hingga berat, misalnya nyeri pascabedah. Efektivitas morfin per oral hanya 1/6 - 1/5 kali efektivitas morfin subkutan. Pemberian 60 mg morfin per oral memberi efek analgesik sedikit lebih lemah dan masa kerja lebih panjang daripada pemberian 8 mg morfin IM.

Kodein tersedia dalam bentuk basa bebas atau dalam bentuk garam HCl atau fosfat. Satu tablet mengandung 10, 15 atau 30 mg kodein. Efek analgetik yang ditimbulkan oleh kodein oral kira-kira 1/3 dari efek analgetik yang ditimbulkan setelah pemberian parenteral. Dosis tunggal 32 mg kodein per oral memberikan efek analgetik sama besar dengan efek 600 mg asetosal. Pemberian kedua obat ini bersamaan akan menyebabkan potensiasi. Dosis kodein sebagai antitusif ialah 10 mg untuk orang dewasa. Dosis ini setara dengan dosis morfin 2-4 mg.

Untuk menimbulkan emesis digunakan 5 - 10 mg apomorfina subkutan.

2.8. INDIKASI

TERHADAP NYERI. Morfin dan opioid lain terutama diindikasikan untuk meredakan atau menghilangkan nyeri hebat yang tidak dapat diobati dengan analgesik non-opioid. Lebih hebat nyerinya makin besar dosis yang diperlukan. Untunglah pada nyeri hebat depresi napas oleh morfin jarang terjadi, sebab nyeri merupakan antidotum faalan bagi efek depresi napas morfin.

Morfin sering diperlukan untuk nyeri yang menyertai : 1) infark miokard; 2) neoplasma; 3) kolik renal atau kolik empedu; 4) oklusio akut pembuluh darah perifer, pulmonal atau koroner; 5) perikarditis akut, pleuritis dan pneumotoraks spontan; dan 6) nyeri akibat trauma misalnya luka bakar, fraktur dan nyeri pascabedah. Sebagai medikasi preanestetik, morfin sebaiknya hanya diberikan pada penderita yang sedang menderita nyeri. Bila tidak ada nyeri dan obat preanestetik hanya dimaksudkan untuk menimbulkan ketenangan atau tidur, lebih baik digunakan pentobarbital atau diazepam.

TERHADAP BATUK DAN SESAK. Penghambatan refleks batuk dapat dipertanggungjawabkan pada batuk yang tidak produktif dan hanya iritatif. Batuk demikian mengganggu tidur dan menyebabkan penderita tidak dapat beristirahat dan mungkin sekali disertai nyeri. Akan tetapi dewasa ini penggu-

naan analgesik opioid untuk mengatasi batuk telah banyak ditinggalkan karena telah banyak obat-obat sintetik lain yang efektif yang tidak menimbulkan adiksi. Sesak napas pada dekompensasi akut ventrikel kiri dan edema pulmonal hanya dapat dihilangkan dengan pemberian derivat opium.

EFEK ANTIDIARE. Alkaloid morfin berguna untuk menghentikan diare berdasarkan efek langsung terhadap otot polos usus. Pada pengobatan diare yang disebabkan oleh intoksikasi makanan atau intoksikasi akut obat, pemberian morfin harus didahului oleh pemberian garam katartik untuk mengeluarkan penyebab. Dosis alkaloid morfin yang menyebabkan sembelit dan menghambat refleks batuk kira-kira sama. Akan tetapi dewasa ini telah tersedia senyawa-senyawa sintetik yang bekerja lebih selektif pada saluran cerna misalnya difenoksilat dan loperamid.

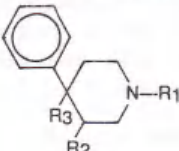
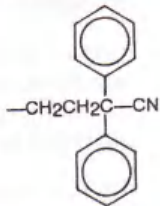
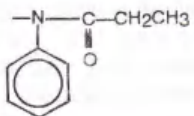
3. MEPERIDIN DAN DERIVAT FENILPIPERIDIN LAIN

3.1. KIMIA

Meperidin yang juga dikenal sebagai petidin, secara kimia adalah etil-1-metil-4-fenilpiperidin-4-karboksilat. Struktur kimia meperidin, dan derivat fenilpiperidin lain dapat dilihat dalam Gambar 14-2.

3.2. FARMAKODINAMIK

Efek farmakodinamik meperidin dan derivat fenilpiperidin lain serupa satu dengan yang lain. Meperidin terutama bekerja sebagai agonis reseptor μ . Obat lain yang mirip dengan meperidin ialah piminodin, ketobemidon dan fenoperidin.

Senyawa			
	R1	R2	R3
Meperidin	—CH ₃	—H	$\begin{array}{c} \text{—COCH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Alfaprodin	—CH ₃	—CH ₃	$\begin{array}{c} \text{—OCCH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Difenoksilat		—H	$\begin{array}{c} \text{—COCH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Fentanil	—CH ₂ CH ₂ — 	—H	

Gambar 14-2. Rumus kimia meperidin dan derivatnya

SUSUNAN SARAF PUSAT. Seperti morfin, meperidin menimbulkan analgesia, sedasi, euforia, depresi napas dan efek sentral lain.

Analgesia. Efek analgetik meperidin serupa dengan efek analgetik morfin. Efek analgetik meperidin mulai timbul 15 menit setelah pemberian oral dan mencapai puncak dalam 2 jam. Efek analgetik timbul lebih cepat setelah pemberian subkutan atau intramuskulus yaitu dalam 10 menit, mencapai puncak dalam waktu 1 jam dan masa kerjanya 3-5 jam. Efektivitas meperidin 75-100 mg parenteral kurang lebih sama dengan morfin 10 mg. Karena bioavailabilitas oral 40-60% maka efektivitas sebagai analgesik bila diberikan per oral setengahnya dari bila diberikan parenteral.

Sedasi, euforia dan eksitasi. Pada dosis ekuianalgesik, sedasi yang terlihat sama dengan sedasi pada morfin. Pemberian meperidin kepada pasien yang menderita nyeri atau cemas, akan menimbulkan euforia. Berbeda dengan morfin, dosis toksik meperidin kadang-kadang menimbulkan perangsangan SSP misalnya tremor, kedutan otot dan konvulsi. Efek tersebut sebagian besar disebabkan oleh metabolitnya yaitu normeperidin.

Saluran napas. Meperidin dalam dosis ekuianalgetik menimbulkan depresi napas sama kuat dengan morfin dan mencapai puncaknya dalam 1 jam setelah suntikan IM. Kedua obat ini menurunkan kepekaan pusat napas terhadap CO₂ dan mempengaruhi pusat yang mengatur irama napas dalam pons. Berbeda dengan morfin, meperidin terutama menurunkan *tidal volume*, sedangkan frekuensi napas kurang dipengaruhi. Sebaliknya, morfin terutama menimbulkan penurunan frekuensi napas. Perubahan frekuensi napas lebih mudah dilihat daripada perubahan *tidal volume*, sehingga efek depresi napas oleh meperidin tidak disadari. Depresi napas oleh meperidin dapat dilawan oleh nalokson dan antagonis opioid lain.

Efek neural lain. Pemberian meperidin secara sistemik menimbulkan anestesia kornea, dengan akibat menghilangnya refleks kornea. Berbeda dengan morfin, meperidin tidak mempengaruhi diameter pupil dan refleks pupil. Seperti morfin dan metadon, meperidin meningkatkan kepekaan alat keseimbangan yang merupakan dasar timbulnya mual, muntah dan pusing pada mereka yang berobat jalan. Seperti morfin dan metadon, meperidin tidak ber-
efek antikonvulsi. Meperidin menyebabkan pngle-

pasan ADH. Meperidin merangsang CTZ, sehingga menimbulkan mual dan muntah.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Pemberian dosis terapi meperidin pada pasien yang berbaring tidak mempengaruhi sistem kardiovaskular, tidak menghambat kontraksi miokard dan tidak mengubah gambaran EKG. Penderita berobat jalan mungkin menderita sinkop disertai penurunan tekanan darah, tetapi gejala ini cepat hilang jika penderita berbaring. Sinkop timbul pada penyuntikan cepat meperidin IV karena terjadi vasodilatasi perifer dan pelepasan histamin. Seperti morfin, meperidin dapat menaikkan kadar CO₂ darah akibat depresi napas; kadar CO₂ yang tinggi ini menyebabkan dilatasi pembuluh darah otak sehingga timbul kenaikan tekanan cairan serebrospinal.

OTOT POLOS, Saluran cerna. Efek spasmogenik meperidin terhadap lambung dan usus kecil lebih lemah daripada morfin. Kontraksi propulsif dan non-propulsif saluran cerna berkurang, tetapi dapat timbul spasme dengan tiba-tiba serta peninggian tonus usus. Seperti morfin, kodein dan metadon, meperidin menimbulkan spasme saluran empedu. Meperidin lebih lemah daripada morfin, tetapi lebih kuat daripada kodein dalam menimbulkan spasme saluran empedu. Meperidin tidak menimbulkan konstipasi sekuat morfin, sehingga meperidin tidak berguna untuk pengobatan simtomatik diare.

Otot Bronkus. Meperidin dapat menghilangkan bronkospasme oleh histamin dan metakolin, namun pemberian dosis terapi meperidin tidak banyak mempengaruhi otot bronkus normal. Dalam dosis besar obat ini justru dapat menimbulkan bronkokonstriksi.

Ureter. Setelah pemberian meperidin dosis terapi, peristaltik ureter berkurang. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya produksi urin akibat dilepaskannya ADH dan berkurangnya laju filtrasi glomerulus.

Uterus. Meperidin sedikit merangsang uterus dewasa yang tidak hamil. Aktivitas uterus hamil tua tidak banyak dipengaruhi oleh meperidin; dan pada uterus yang hiperaktif akibat oksitosin, meperidin meningkatkan tonus, menambah frekuensi dan intensitas kontraksi uterus. Jika meperidin diberikan sebelum pemberian oksitosin, obat ini tidak mengantagonis efek oksitosik. Dosis terapi meperidin yang diberikan sewaktu partus tidak memperlambat kelangsungan partus dan tidak mengubah kontraksi

uterus. Meperidin tidak mengganggu kontraksi atau involusi uterus pasca persalinan dan tidak menambah frekuensi perdarahan pasca persalinan.

3.3. FARMAKOKINETIK

Absorpsi meperidin setelah cara pemberian apapun berlangsung baik. Akan tetapi kecepatan absorpsi mungkin tidak teratur setelah suntikan IM. Kadar puncak dalam plasma biasanya dicapai dalam 45 menit dan kadar yang dicapai sangat bervariasi antar individu. Setelah pemberian secara oral, sekitar 50% obat mengalami metabolisme lintas pertama dan kadar maksimal dalam plasma tercapai dalam 1-2 jam. Setelah pemberian meperidin IV, kadarnya dalam plasma menurun secara cepat dalam 1-2 jam pertama, kemudian penurunan berlangsung dengan lambat. Kurang lebih 60% meperidin dalam plasma terikat protein. Metabolisme meperidin terutama berlangsung di hati. Pada manusia meperidin mengalami hidrolisis menjadi asam meperidinat yang kemudian sebagian mengalami konjugasi. N-demetilasi menghasilkan normeperidin, yang kemudian dihidrolisis menjadi asam normeperidinat dan seterusnya asam ini dikonyugasi pula. Masa paruh meperidin $\pm$ 3 jam. Pada penderita sirosis, bioavailabilitas meningkat sampai 80% dan masa paruh meperidin dan normeperidin memanjang. Meperidin bentuk utuh sangat sedikit ditemukan dalam urin. Sebanyak 1/3 dari satu dosis meperidin ditemukan dalam urin dalam bentuk derivat N-demetilasi.

3.4. EFEK SAMPING, KONTRAINDIKASI, DAN INTOKSIKASI

Efek samping meperidin dan derivat fenilpiperidin yang ringan berupa pusing, berkeringat, euforia, mulut kering, mual, muntah, perasaan lemah, gangguan penglihatan, palpitasi, disforia, sinkop dan sedasi. Pada penderita berobat jalan reaksi ini timbul lebih sering dan lebih berat. Obstipasi dan retensi urin tidak begitu sering timbul seperti pada morfin tetapi efek sedasinya sebanding morfin. Penderita yang mual dan muntah pada pemberian morfin mungkin tidak mengalami hal tersebut bila morfin diganti dengan meperidin; hal yang sebaliknya juga dapat terjadi.

Kontraindikasi penggunaan meperidin menyerupai kontraindikasi terhadap morfin dan opioid lain.

Pada penderita penyakit hati dan orang tua dosis obat harus dikurangi karena terjadinya perubahan pada disposisi obat. Selain itu dosis meperidin perlu dikurangi bila diberikan bersama antipsikosis, hipnotik sedatif dan obat-obat lain penekan SSP. Pada penderita yang sedang mendapat MAO inhibitor pemberian meperidin dapat menimbulkan kegelisahan, gejala eksitasi dan demam.

Takar lajak meperidin dapat mengakibatkan timbulnya tremor dan konvulsi bahkan juga depresi napas, koma dan kematian. Depresi napas oleh meperidin dapat dilawan oleh nalorfin atau nalokson. Pada pecandu meperidin yang telah kebal akan efek depresi, pemberian meperidin dalam dosis besar dapat menimbulkan tremor, kedutan otot, midriasis, refleks hiperaktif dan konvulsi. Efek perangsangan SSP tersebut disebabkan oleh akumulasi metabolit aktifnya yaitu normeperidin pada penggunaan jangka panjang, terutama pada penderita gangguan fungsi ginjal atau anemia bulan sabit. Beratnya gejala perangsangan SSP nampaknya sebanding baik dengan kadar absolut normeperidin maupun rasio normeperidin terhadap meperidin. Nalokson dapat mencetuskan konvulsi pada penderita yang mendapat dosis besar meperidin secara berulang. Bila terjadi gejala perangsangan terhadap meperidin obat dihentikan dan diganti dengan opioid lain (misal morfin) untuk mengatasi nyeri, dan ditambahkan antikonvulsan benzodiazepin bila diperlukan. Nalorfin mengadakan antagonisme terhadap efek depresi tetapi tidak terhadap efek stimulasi meperidin.

3.5. ADIKSI DAN TOLERANSI

Toleransi terhadap efek depresi meperidin timbul lebih lambat dibanding dengan morfin. Timbulnya toleransi lambat bila interval pemberian lebih dari 3-4 jam. Toleransi tidak terjadi terhadap efek stimulasi dan efek mirip atropin.

Gejala putus obat pada penghentian tiba-tiba penggunaan meperidin timbul lebih cepat tapi berlangsung lebih singkat daripada gejala setelah penghentian morfin dengan gangguan sistem otonom yang lebih ringan.

3.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Meperidin HCl tersedia dalam bentuk tablet 50 mg dan 100 mg, dan ampul 50 mg/ml. Meperidin lazim diberikan per oral atau IM. Pemberian meperidin IV menimbulkan reaksi lebih sering dan lebih berat. Pemberian meperidin subkutan menyebabkan iritasi lokal dan indurasi dan pemberian yang sering dapat menyebabkan fibrosis berat jaringan otot. Pemberian 50-100 mg meperidin parenteral dapat menghilangkan penderitaan sebagian besar pasien dengan nyeri sedang atau hebat. Efektivitas meperidin oral kurang, dan diperlukan dosis yang relatif lebih besar dari dosis parenteral.

Alfaprodin HCl, tersedia dalam bentuk ampul 1 ml dan vial 10 ml dengan kadar 60 mg/ml.

Difenoksilat. Derivat meperidin ini berefek konstipasi jelas pada manusia. Obat ini dikenal sebagai **antidiare**. Meskipun dalam dosis terapeutik tunggal tidak atau sedikit menunjukkan efek subyektif seperti morfin, dalam dosis 40-60 mg obat ini menunjukkan efek opioid yang khas termasuk euforia, supresi abstinensi morfin, dan ketergantungan fisik seperti morfin setelah penggunaan kronik. Difenoksilat maupun garamnya tidak larut dalam air, sehingga obat ini sukar disalahgunakan secara suntikan. Tersedia dalam bentuk tablet dan sirup yang mengandung 2,5 mg difenoksilat dan 25 µg atropin sulfat tiap tablet atau tiap 5 ml sirup. Dosis yang dianjurkan untuk pengobatan diare pada orang dewasa 20 mg per hari dalam dosis terbagi.

Loperamid. Seperti difenoksilat obat ini memperlambat motilitas saluran cerna dengan mempengaruhi otot sirkuler dan longitudinal usus. Obat ini berikatan dengan reseptor opioid sehingga diduga efek konstipasinya diakibatkan oleh ikatan loperamid dengan reseptor tersebut. Obat ini sama efektifnya dengan difenoksilat untuk pengobatan diare kronik. Efek samping yang sering dijumpai ialah kolik abdomen, sedangkan toleransi terhadap efek konstipasi jarang sekali terjadi. Pada sukarelawan yang mendapatkan dosis besar loperamid, kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 4 jam sesudah makan obat. Masa laten yang lama ini disebabkan oleh penghambatan motilitas saluran cerna dan karena obat mengalami sirkulasi enterohepatik. Waktu paruhnya adalah 7-14 jam. Loperamid tidak diserap dengan baik melalui pemberian oral dan penetrasinya ke dalam otak tidak baik; sifat-sifat ini menunjang selektivitas kerja loper-

amid. Sebagian besar obat diekskresi bersama tinja. Kemungkinan disalahgunakannya obat ini lebih kecil dari difenoksilat karena tidak menimbulkan euforia seperti morfin dan kelarutannya rendah. Loperamid tersedia dalam bentuk tablet 2 mg dan sirup 1 mg/5 ml dan digunakan dengan dosis 4-8 mg per hari.

Fentanil. Fentanil merupakan opioid sintetik dari kelompok fenilpiperidin (Gambar 14-2). Sebagai analgesik diperkirakan potensinya 80 kali morfin, fentanil merupakan agonis reseptor μ . Lamanya efek depresi napas fentanil lebih pendek dibanding dengan meperidin. Efek euforia dan analgesik fentanil diantagonis oleh antagonis opioid, tetapi secara tidak bermakna diperpanjang masanya atau diperkuat oleh droperidol yaitu suatu neuroleptik yang biasanya digunakan bersama sebagai anestetik IV (lihat bab 9). Dosis tinggi fentanil menimbulkan kekakuan yang jelas pada otot lurik, yang mungkin disebabkan oleh efek opioid pada transmisi dopaminergik di striatum. Efek ini diantagonis oleh nalokson. Fentanil biasanya digunakan hanya untuk anestesia, meskipun dapat juga digunakan untuk analgesia pasca operasi. Obat ini tersedia dalam bentuk larutan untuk suntik dan tersedia pula dalam bentuk kombinasi tetap dengan droperidol.

3.7. INDIKASI

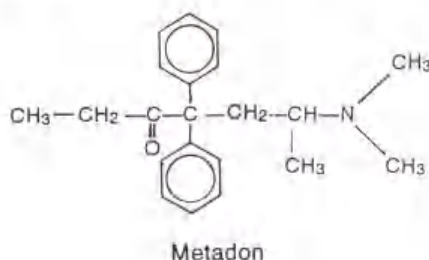
Analgesia. Meperidin hanya digunakan untuk menimbulkan analgesia. Pada beberapa keadaan klinis, meperidin diindikasikan atas dasar masa kerjanya yang lebih pendek daripada morfin. Misalnya untuk tindakan diagnostik seperti sistoskopi, pielografi retrograd, gastroskopi dan pneumoensefalografi. Pada bronkoskopi meperidin kurang cocok karena efek antitusifnya jauh lebih lemah daripada morfin.

Meperidin digunakan juga untuk menimbulkan analgesia obstetrik dan sebagai obat preanestetik. Untuk menimbulkan analgesia obstetrik dibandingkan dengan morfin, meperidin kurang menyebabkan depresi napas pada janin. Tetapi sebagai medikasi preanestetik masih dipertanyakan perlunya suatu analgesik opioid pada penderita yang tidak menderita nyeri.

4. METADON DAN OPIOID LAIN

4.1. METADON

KIMIA. Metadon adalah di-4,4 difenil-6-dimetil-amino-3-heptanon. Struktur kimianya terlihat pada Gambar 14-3.



Gambar 14-3. Struktur kimia metadon

l-Metadon merupakan analgesik yang 8-50 kali lebih kuat daripada *d*-metadon. Efek depresi napas *d*-metadon lemah dan bahaya adiksinya juga kecil, tetapi isomer ini berefek antitusif. Derivat yang serupa dengan metadon tidak lebih baik daripada metadon sendiri, malah dekstromoramid lebih banyak menimbulkan efek samping dan menyebabkan depresi napas lebih berat daripada morfin jika diberikan dalam dosis ekuianalgetik.

FARMAKODINAMIK. Susunan Saraf Pusat. Efek analgetik 7,5-10 mg metadon sama kuat dengan efek 10 mg morfin. Dalam dosis tunggal, metadon tidak menimbulkan hipnosis sekuat morfin. Setelah pemberian metadon berulang kali timbul efek sedasi yang jelas, mungkin karena adanya kumulasi. Dosis ekuianalgetik menimbulkan depresi napas yang sama kuat seperti morfin dan dapat bertahan lebih dari 24 jam setelah dosis tunggal. Seperti morfin, metadon berefek antitusif, menimbulkan hiperglikemia, hipotermia dan penglepasan ADH.

Otot Polos. Seperti meperidin, metadon menimbulkan relaksasi sediaan usus dan menghambat efek spasmogenik asetilkolin atau histamin. Efek konstipasi metadon lebih lemah daripada morfin. Seperti morfin dan meperidin, metadon menimbulkan spasme saluran empedu pada manusia dan hewan coba. Ureter mengalami relaksasi, mungkin karena telah terjadi antidiuresis. Uterus manusia *term* tidak banyak dipengaruhi metadon.

Miosis yang ditimbulkan metadon lebih lama daripada miosis oleh morfin. Pada pecandu metadon timbul toleransi efek miosis yang cukup kuat.

Sistem Kardiovaskular. Metadon menyebabkan vasodilatasi perifer sehingga dapat menimbulkan hipotensi ortostatik. Pemberian metadon tidak mengubah gambaran EKG tetapi kadang-kadang timbul sinus bradikardi. Obat ini merendahkan kepekaan tubuh terhadap CO₂ sehingga timbul retensi CO₂ yang dapat menimbulkan dilatasi pembuluh darah serebral dan kenaikan tekanan cairan otak.

FARMAKOKINETIK. Setelah suntikan metadon subkutan ditemukan kadar dalam plasma yang tinggi selama 10 menit pertama. Sekitar 90% metadon terikat protein plasma. Metadon diabsorpsi secara baik oleh usus dan dapat ditemukan dalam plasma setelah 30 menit pemberian oral; kadar puncak dicapai setelah 4 jam. Metadon cepat ke luar dari darah dan menumpuk dalam paru, hati, ginjal dan limpa; hanya sebagian kecil yang masuk otak. Kadar maksimal metadon dalam otak dicapai dalam 1-2 jam setelah pemberian parenteral dan kadar ini sejajar dengan intensitas dan lama analgesia. Metadon mengalami pengikatan erat pada protein jaringan. Biotransformasi metadon terutama berlangsung di hati. Salah satu reaksi penting ialah dengan cara N-demetilasi. Sebagian besar metadon yang diberikan akan ditemukan dalam urin dan tinja sebagai hasil biotransformasi yaitu pirolidin dan pirolin. Kurang dari 10% mengalami ekskresi dalam bentuk asli. Sebagian besar diekskresi bersama empedu. Masa paruhnya 1-1 1/2 hari.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Metadon dapat diberikan secara oral maupun suntikan, tetapi suntikan subkutan menimbulkan iritasi lokal. Metadon tersedia dalam bentuk tablet 5 dan 10 mg serta sediaan suntikan dalam ampul atau vial dengan kadar 10 mg/ml. Dosis analgetik metadon oral untuk dewasa berkisar antara 2,5-15 mg, tergantung dari beratnya nyeri dan respons penderita, sedangkan dosis parenteral ialah 2,5-10 mg.

EFEK SAMPING. Metadon menyebabkan efek samping berupa perasaan ringan, pusing, kantuk, fungsi mental terganggu, berkeringat, pruritus, mual dan muntah. Seperti pada morfin dan meperidin, efek samping ini lebih sering timbul pada pemberian oral daripada pemberian parenteral dan lebih sering timbul pada penderita berobat jalan. Efek samping yang jarang timbul ialah delirium, halusinasi selintas dan urtikaria hemoragik. Bahaya utama pada takar

lajak metadon ialah berkurangnya ventilasi pulmonal. Kepekaan seseorang terhadap metadon dipengaruhi oleh faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap morfin. Terapi intoksikasi akut metadon sama dengan terapi intoksikasi akut morfin.

TOLERANSI DAN KEMUNGKINAN ADIKSI. Toleransi metadon dapat timbul terhadap efek analgesik, mual, anoreksia, miotik, depresi napas dan efek kardiovaskular, tetapi tidak timbul terhadap efek konstipasi. Toleransi ini timbul lebih lambat daripada toleransi terhadap morfin.

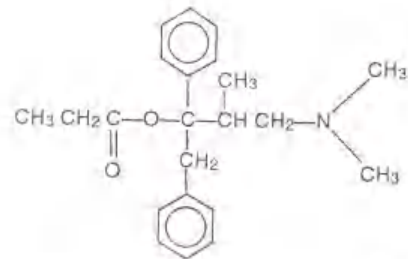
Timbulnya ketergantungan fisik setelah pemberian metadon secara kronik dapat dibuktikan dengan cara menghentikan obat atau dengan memberikan nalorfin. Kemungkinan timbulnya adiksi ini lebih kecil daripada bahaya adiksi morfin.

INDIKASI. Analgesia. Jenis nyeri yang dapat dipengaruhi metadon sama dengan jenis nyeri yang dapat dipengaruhi morfin. Dosis ekuianalgetik metadon kira-kira sama dengan morfin, tetapi ada yang berpendapat bahwa metadon sedikit lebih kuat daripada morfin. Efek analgesik mulai timbul 10-20 menit setelah pemberian parenteral atau 30-60 menit setelah pemberian oral metadon. Masa kerja metadon dosis tunggal kira-kira sama dengan masa kerja morfin. Pada pemberian berulang terjadi efek kumulasi, sehingga dapat diberikan dosis lebih kecil atau interval dosis dapat lebih lama. Obat ini menyebabkan depresi napas pada janin sehingga tidak dianjurkan sebagai analgesik pada persalinan. Metadon digunakan sebagai pengganti morfin atau opioid lain (misalnya heroin) untuk mencegah atau mengatasi gejala-gejala putus obat yang ditimbulkan oleh obat-obat tersebut. Gejala putus obat yang ditimbulkan oleh metadon tidak sekuat dari yang ditimbulkan oleh morfin atau heroin tetapi berlangsung lebih lama, dan timbulnya lebih lambat.

Antitusif. Metadon merupakan antitusif yang baik. Efek antitusif 1,5-2 mg per oral sesuai dengan 15-20 mg kodein, tetapi kemungkinan timbulnya adiksi pada metadon jauh lebih besar daripada kodein. Oleh karenanya dewasa ini penggunaannya sebagai antitusif tidak dianjurkan atau telah banyak ditinggalkan.

4.2. PROPOKSIFEN

Isomer dekstro- dari propoksifen, yaitu dekstropoksifen, berefek analgesik. Struktur kimianya mirip dengan struktur metadon (Gambar 14-4).



Gambar 14-4. Struktur kimia propoksifen

FARMAKODINAMIK. Propoksifen berefek analgesik karena kerja sentralnya. Propoksifen terutama terikat pada reseptor μ meskipun kurang selektif dibandingkan morfin. Propoksifen 65-100 mg secara oral memberikan efek yang sama kuat dengan 65 mg kodein, sedangkan 130 mg propoksifen parenteral menimbulkan analgesia yang sama kuat dengan 50 mg meperidin parenteral. Tetapi propoksifen menimbulkan perasaan panas dan iritasi di tempat suntikan. Seperti kodein kombinasi propoksifen dengan asetosal berefek analgesik yang jauh lebih baik daripada jika masing-masing obat diberikan tersendiri. Obat ini tidak berefek antitusif.

FARMAKOKINETIK. Propoksifen diabsorpsi setelah pemberian oral maupun parenteral. Seperti kodein, efektivitas jauh berkurang jika propoksifen diberikan per oral. Biotransformasi propoksifen dengan cara N-demetilasi yang terjadi dalam hati.

EFEK NONTERAPI. Pada dosis terapi propoksifen tidak banyak mempengaruhi sistem kardiovaskular. Pemberian 130 mg propoksifen per oral pada orang dewasa sehat tidak banyak mengubah reaksi terhadap CO_2 . Dengan dosis ekuianalgetik insiden efek samping propoksifen seperti mual, anoreksia, sembelit, nyeri perut dan kantuk kurang lebih sama dengan kodein. Dosis toksik biasanya menimbulkan depresi SSP dan depresi napas, tetapi jika dosis lebih besar lagi timbul konvulsi.

ADIKSI. Timbulnya adiksi terhadap propoksifen lebih kecil kemungkinannya daripada terhadap kodein. Penghentian tiba-tiba pada terapi dengan propoksifen akan menimbulkan gejala putus obat ringan. Dosis oral propoksifen yang besar (300-600 mg) menimbulkan efek subyektif yang menyenangkan, tetapi tidak serupa dengan efek morfin. Obat ini cukup iritatif pada pemberian subkutan, sehingga tidak digunakan secara parenteral.

INDIKASI. Propoksifen hanya digunakan untuk mengobati nyeri ringan hingga sedang, yang tidak cukup baik diredakan oleh asetosal. Kombinasi propoksifen bersama asetosal berefek sama kuat seperti kombinasi kodein bersama asetosal. Dosis propoksifen untuk orang dewasa biasanya 4 kali 65 mg sehari, dengan atau tanpa asetosal.

5. ANTAGONIS OPIOID DAN AGONIS PARSIAL

5.1. SEJARAH DAN KIMIA

Dalam tahun 1915 Pohl melihat bahwa N-alilnor kodein dapat mencegah atau menghilangkan depresi napas yang ditimbulkan oleh morfin dan heroin. Lebih dari 25 tahun sesudah itu Unna, demikian juga Hart dan Mc Cawley secara sendiri-sendiri menjelaskan efek antagonis morfin yang dimiliki nalorfin. Pada saat itu kegunaan klinik nalorfin tidak diketahui, baru pada tahun 1951, Eckenhoff dan kawan-kawan melaporkan manfaat nalorfin sebagai antidotum pada keracunan morfin yang terjadi pada manusia. Kemudian, pada tahun 1953 Wikler dan kawan-kawan menunjukkan bahwa nalorfin menimbulkan gejala putus obat akut pada pecandu morfin, metadon dan heroin dalam waktu singkat. Pada sebagian besar orang nonadiksi, dosis besar nalorfin tidak menimbulkan euforia tetapi justru disforia dan kegelisahan. Lasagna dan Beecher melihat adanya antagonisme nalorfin terhadap efek analgesik morfin, namun nalorfin juga efektif untuk mengatasi nyeri pascabedah. Efek disforia yang timbul menyebabkan nalorfin kurang tepat digunakan sebagai analgesik. Pencarian senyawa antagonis opioid yang masih mempunyai efek analgetik tanpa menimbulkan disforia menyebabkan ditemukannya nalokson, pentazosin dan propiram yang memperbesar khasanah analgesik.

Dengan ditemukannya obat yang berefek subyektif seperti morfin dan sekaligus melawan efek morfin, maka studi tentang hubungan aktivitas dan struktur kimia pada opioid dan antagonis opioid menjadi lebih kompleks dan lebih menarik. Substitusi gugus alil pada gugus N-metil pada kodein, morfin, levorfanol, oksimorfon dan fenazosin menghasilkan obat yang bersifat antagonis. Belakangan ternyata bahwa substitusi sederhana tersebut tidak selalu menghasilkan suatu analog yang bersifat

antagonis. Beberapa substitusi menghasilkan suatu turunan yang relatif bersifat antagonis murni, sedangkan yang lain menghasilkan suatu senyawa dengan sifat agonis yang nyata di samping sifat antagonis. Ini terjadi karena senyawa tersebut bertindak sebagai agonis pada satu reseptor opioid dan merupakan antagonis kompetitif pada reseptor opioid lain.

5.2 ANTAGONIS OPIOID

Obat-obat yang tergolong antagonis opioid umumnya tidak menimbulkan banyak efek kecuali bila sebelumnya telah ada efek agonis opioid atau bila opioid endogen sedang aktif misalnya pada keadaan stres atau syok. Nalokson merupakan prototip antagonis opioid yang relatif murni, demikian pula naltrekson yang dapat diberikan per oral dan memperlihatkan masa kerja yang lebih lama dari nalokson. Kedua obat ini merupakan antagonis kompetitif pada reseptor μ , κ dan σ , tetapi afinitasnya terhadap reseptor μ jauh lebih tinggi. Dalam dosis besar keduanya memperlihatkan beberapa efek agonis, tetapi efek ini tidak berarti secara klinis.

Nalorfin, levorfan, siklazosin dan sejenisnya di samping memperlihatkan efek antagonis, menimbulkan efek otonomik, endokrin, analgesik dan depresi napas mirip efek yang ditimbulkan oleh morfin. Obat-obat ini merupakan antagonis kompetitif pada reseptor μ , tetapi juga memperlihatkan efek agonis pada reseptor-reseptor lain.

FARMAKODINAMIK. Efek tanpa pengaruh opioid. Pada berbagai eksperimen diperlihatkan bahwa nalokson (1) menurunkan ambang nyeri pada mereka yang biasanya ambang nyerinya tinggi; (2) mengantagonis efek analgetik plasebo; (3) mengantagonis analgesia yang terjadi akibat perangsangan lewat jarum akupunktur. Semua efek ini diduga berdasarkan antagonisme nalokson terhadap opioid endogen yang dalam keadaan lebih aktif. Namun, masih perlu pembuktian lebih lanjut efek nalokson ini sebab banyak faktor fisiologi yang berperan dalam analgesia di atas. Dugaan yang sama juga timbul tentang efek nalokson terhadap hipotensi pada hewan dalam keadaan syok, dan efeknya dalam mencegah *overeating* dan obesitas pada tikus-tikus yang diberi stres berat.

Efek subyektif yang ditimbulkan nalorfin pada manusia tergantung dari dosis, sifat orang yang bersangkutan dan keadaan. Pemberian 10-15 mg

nalorfin atau 10 mg morfin menimbulkan analgesia sama kuat pada penderita dengan nyeri pasca-bedah. Efek tersebut diduga disebabkan oleh kerja agonis pada reseptor κ . Pada beberapa pasien timbul reaksi yang tidak menyenangkan, misalnya rasa cemas, perasaan yang aneh, sampai timbulnya *day dreams* yang mengganggu, atau lebih berat lagi timbul halusinasi, paling sering halusinasi visual. Semua efek ini juga timbul akibat sifat agonisnya pada reseptor opioid κ , meskipun kerjanya pada reseptor σ mungkin juga berperan.

Nalorfin dan levalorfan juga menimbulkan depresi napas yang diduga karena kerjanya pada reseptor κ . Berbeda dengan morfin depresi napas ini tidak bertambah dengan bertambahnya dosis. Kedua obat ini, terutama levalorfan memperberat depresi napas oleh morfin dosis kecil, tetapi mengantagonis depresi napas akibat morfin dosis besar.

Efek dengan pengaruh opioid. Semua efek agonis opioid pada reseptor ν diantagonis oleh nalokson dosis kecil (0,4-0,8 mg) yang diberikan IM atau IV. Frekuensi napas meningkat dalam 1-2 menit setelah pemberian nalokson pada penderita dengan depresi napas akibat agonis opioid; efek sedatif dan efek terhadap tekanan darah juga segera dihilangkan. Pada dosis besar, nalokson juga menyebabkan kebalikan efek dari efek psikotomimetik dan disforia akibat agonis-antagonis. Antagonisme nalokson ini berlangsung selama 1-4 jam, tergantung dari dosisnya.

Antagonisme nalokson terhadap efek agonis opioid sering disertai dengan terjadinya fenomena *overshoot* misalnya berupa peningkatan frekuensi napas melebihi frekuensi sebelum dihambat oleh opioid. Fenomena ini diduga berhubungan dengan terungkapnya (*unmasking*) ketergantungan fisik akut yang timbul 24 jam setelah morfin dosis besar.

Terhadap individu yang memperlihatkan ketergantungan fisik terhadap morfin, dosis kecil nalokson SK akan menyebabkan gejala putus obat yang dapat berat. Gejala ini mirip dengan gejala akibat penghentian tiba-tiba pemberian morfin, hanya timbulnya beberapa menit setelah penyuntikan dan berakhir setelah 2 jam. Berat dan lama berlangsungnya sindrom ini tergantung dari dosis antagonis dan beratnya ketergantungan. Hal yang sama terjadi terhadap orang dengan ketergantungan fisik terhadap agonis parsial, tetapi diperlukan dosis lebih besar.

FARMAKOKINETIK. Nalokson hanya dapat diberikan parenteral dan efeknya segera terlihat setelah

penyuntikan IV. Secara oral nalokson juga diserap, tetapi karena hampir seluruhnya mengalami metabolisme lintas pertama maka harus diberikan parenteral. Obat ini dimetabolisme di hati, terutama dengan glukuronidasi. Waktu paruhnya kira-kira 1 jam dengan masa kerja 1-4 jam. Naltrekson efektif setelah pemberian per oral, kadar puncaknya dalam plasma dicapai dalam waktu 1-2 jam, waktu paruhnya sekitar 3 jam dan masa kerjanya mendekati 24 jam. Metabolitnya, 6-naltreksol, merupakan antagonis opioid yang lemah dan masa kerjanya panjang.

Naltrekson lebih poten dari nalokson, pada penderita adiksi opioid pemberian 100 mg secara oral dapat menghambat efek euforia yang ditimbulkan oleh 25 mg heroin IV selama 48 jam.

TOLERANSI DAN KETERGANTUNGAN FISIK.

Toleransi hanya terjadi terhadap efek yang ditimbulkan oleh sifat agonis, jadi hanya timbul pada efek subyektif, sedatif dan psikotomimetik dari nalorfin. Penghentian tiba-tiba pemberian nalorfin kronis dosis tinggi menyebabkan gejala putus obat yang khas tetapi lebih ringan daripada gejala putus obat morfin.

Nalokson, nalorfin dan levalorfan kecil kemungkinannya untuk disalahgunakan sebab (1) tidak menyebabkan ketergantungan fisik; (2) tidak menyokong ketergantungan fisik morfin; dan (3) dari segi subyektif dianggap sebagai obat yang kurang menyenangkan bagi para pecandu.

INDIKASI. Antagonis opioid ini diindikasikan untuk mengatasi depresi napas akibat takar lajak opioid, pada bayi yang baru dilahirkan oleh ibu yang mendapat opioid sewaktu persalinan; atau akibat *tertamen suicide* dengan suatu opioid; dalam hal ini nalokson merupakan obat terpilih. Obat ini juga digunakan untuk mendiagnosis dan mengobati ketergantungan fisik terhadap opioid.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Nalorfin HCl (Nalin HCl), tersedia untuk penggunaan parenteral, masing-masing mengandung 0,2 mg nalorfin/ml untuk anak, 5 mg nalorfin/ml untuk orang dewasa. Juga tersedia levalorfan 1 mg/ml dan nalokson 0,4 mg/ml.

Pada intoksikasi opioid diberikan 2 mg nalokson dalam bolus IV yang mungkin perlu diulang. Karena waktu paruh yang singkat, dosis ini diulang tiap 20-60 menit, terutama pada keracunan opioid kerja lama misalnya metadon. Cara lain ialah memberikan dosis 60% dari dosis awal setiap jam setelah dosis awal. Untuk mengatasi depresi napas oleh

opioid pada neonatus biasanya diberikan dosis awal 0,01 mg/kgBB IV, IM atau SK yang dapat diulang tiap 3-5 menit bila respons belum tampak. Tergantung dari beratnya depresi napas, dosis ini dapat diulang tiap 30-90 menit.

5.3. AGONIS PARSIAL

PENTAZOSIN

FARMAKODINAMIK. Obat ini merupakan antagonis lemah pada reseptor μ , tetapi merupakan agonis yang kuat pada reseptor κ dan σ sehingga tidak mengantagonis depresi napas oleh morfin. Efeknya terhadap SSP mirip dengan efek opioid yaitu menyebabkan analgesia, sedasi dan depresi napas. Analgesia yang timbul agaknya karena efeknya pada reseptor κ , karena sifatnya berbeda dengan analgesia akibat morfin. Analgesia timbul lebih dini dan hilang lebih cepat daripada morfin. Setelah pemberian secara IM analgesia mencapai maksimal dalam 30-60 menit dan berakhir setelah 2-3 jam. Setelah pemberian oral efek maksimal dalam 1-3 jam dan lama kerja agak panjang daripada setelah pemberian IM. Depresi napas yang ditimbulkannya tidak sejalan dengan dosis. Pada dosis 60-90 mg obat ini menyebabkan distoria dan efek psikotomimetik mirip nalorfin yang hanya dapat diantagonis oleh nalokson. Diduga timbulnya distoria dan efek psikotomimetik karena kerjanya pada reseptor σ .

Efeknya pada saluran cerna mirip efek opioid, sedangkan pada uterus efeknya mirip efek meperidin. Respons kardiovaskular terhadap pentazosin berbeda dengan respons terhadap opioid morfin, yaitu dalam dosis tinggi menyebabkan peningkatan tekanan darah dan frekuensi denyut jantung.

Toleransi dapat timbul terhadap efek analgesia dan efek subyektif pada pemberian berulang. Ketergantungan fisik dan psikis dapat pula terjadi, tetapi kemungkinannya jauh lebih kecil. Gejala putus obat yang terjadi diantaranya mirip gejala putus nalorfin sedangkan sebagian lagi mirip gejala putus morfin. Penyuntikan berulang pada tempat yang sama dapat menyebabkan abses steril, ulserasi dan jaringan parut.

FARMAKOKINETIK. Pentazosin diserap baik melalui cara pemberian apa saja, tetapi karena mengalami metabolisme lintas pertama, bioavailabilitas

per oral cukup bervariasi. Obat ini dimetabolisme secara intensif di hati untuk kemudian diekskresi sebagai metabolit melalui urin. Pada penderita sirosis hepatis bersihannya sangat berkurang.

INDIKASI. Pentazosin diindikasikan untuk mengatasi nyeri sedang, tetapi kurang efektif dibandingkan morfin untuk nyeri berat. Obat ini juga digunakan untuk medikasi preanestetik. Bila digunakan untuk analgesia obstetrik pentazosin dapat mengakibatkan depresi napas yang sebanding meperidin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Dosis yang dianjurkan pada orang dewasa adalah 30 mg IV/IM yang dapat diulang tiap 3-4 jam bila perlu dengan dosis total maksimal 360 mg/hari. Setiap kali penyuntikan dianjurkan dosis tidak melebihi 30 mg IV atau 60 mg IM. Sedapat mungkin pemberian SK dihindarkan. Untuk analgesia obstetrik diberikan dosis tunggal 20 atau 30 mg secara IM. Bila kontraksi uterus menjadi teratur, dapat diberikan 20 mg IV dan dapat diulangi 2 atau 3 kali dengan interval 2-3 jam bila diperlukan. Untuk penggunaan ini tersedia larutan 30 mg/ml dalam vial 1; 1,5; 2 dan 10 ml.

BUTORFANOL

Butorfanol secara kimia mirip levorfanol akan tetapi profil kerjanya mirip pentazosin. Pada penderita pascabedah, suntikan 2-3 mg butorfanol menimbulkan analgesia dan depresi napas menyerupai efek akibat suntikan 10 mg morfin atau 80 mg meperidin. Seperti pentazosin dan obat lain yang dihipotesiskan bekerja pada reseptor κ dan σ , peningkatan dosis tidak disertai memberatnya depresi napas yang menonjol. Dosis analgetik butorfanol juga meningkatkan tekanan arteri pulmonal dan kerja jantung. Butorfanol mirip dengan morfin dalam hal mula kerja, waktu tercapainya kadar puncak dan masa kerja, sedangkan waktu paruhnya kira-kira 3 jam.

Efek samping utama butorfanol adalah kantuk, rasa lemah, berkeringat, rasa mengambang dan mual. Sedangkan efek psikotomimetik lebih kecil dibanding pentazosin pada dosis ekuianalgetik. Kadang-kadang terjadi gangguan kardiovaskular yaitu palpitasi dan gangguan kulit rash.

Butorfanol efektif untuk mengatasi nyeri akut pasca operasi sebanding dengan morfin, meperidin atau pentazosin. Demikian pula butorfanol sama efektif dengan meperidin untuk medikasi preanestetik akan tetapi efek sedasinya lebih kuat. Untuk

penderita payah jantung dan infark miokard, morfin dan petidin lebih bermanfaat dibandingkan butorfanol karena efeknya pada tekanan arteri pulmonal dan kerja jantung. Obat ini tidak dianjurkan digunakan untuk nyeri yang menyertai infark miokard akut. Dosis butorfanol yang dianjurkan untuk dewasa ialah 1-4 mg IM atau 0,5-2 mg IV dan dapat diulang 3-4 jam.

6. ANTITUSIF NON-OPIOID

6.1. DEKSTROMETORFAN

Dekstrometorfan (*d*-3-metoksi-N-metilmorfinan), berbeda dengan *l*- isomernya, tidak berefek analgetik atau bersifat adiktif. Zat ini meningkatkan ambang rangsang refleks batuk secara sentral dan kekuatannya kira-kira sama dengan kodein. Berbeda dengan kodein, zat ini jarang menimbulkan kantuk atau gangguan saluran cerna. Dalam dosis terapi dekstrometorfan tidak menghambat aktivitas silia bronkus dan efek antitusifnya bertahan 5-6 jam. Toksisitas zat ini rendah sekali, tetapi dosis sangat

tinggi mungkin menimbulkan depresi napas. Dekstrometorfan tersedia dalam bentuk tablet 10 mg dan sebagai sirup dengan kadar 10 mg dan 15 mg/5 ml. Dosis dewasa 10-30 mg diberikan 3-4 kali sehari.

6.2. NOSKAPIN

Noskapiin adalah alkaloid alam yang bersama dengan papaverin tergolong derivat benzilisokolin, yang didapat dari candu (2- metil-8-metoksi-6, 7-metilendioksi-1-(6, 7-dimetoksi-3- ftalidil)- 1, 2, 3, 4-tetrahidroisokinolin). Pada dosis terapi zat ini tidak berefek terhadap SSP, kecuali sebagai antitusif. Noskapiin merupakan penglepas histamin yang poten sehingga dosis besar dapat menyebabkan bronkokonstriksi dan hipotensi sementara. Zat ini tidak menimbulkan habituasi maupun adiksi. Dosis sampai 90 mg tidak menimbulkan depresi napas. Noskapiin menghambat kontraksi otot jantung dan otot polos, tetapi efek ini tidak timbul pada dosis antitusif. Dosis toksik menimbulkan konvulsi pada hewan coba. Absorpsi obat ini oleh usus berlangsung dengan baik. Dosis yang dianjurkan 3-4 kali 15-30 mg sehari. Dosis tunggal 60 mg pernah digunakan untuk batuk paroksismal.

15. ANALGESIK - ANTIPIRETIK ANALGESIK ANTI-INFLAMASI NONSTEROID DAN OBAT PIRAI

P. Freddy Wilmana

-
- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">1. Pendahuluan2. Sifat dasar obat anti-inflamasi non-steroid<ul style="list-style-type: none">2.1. Mekanisme kerja2.2. Efek farmakodinamik2.3. Efek samping | <ul style="list-style-type: none">3. Pembahasan obat<ul style="list-style-type: none">3.1. Salisilat, salisilamid dan diflunisal3.2. Para amino fenol3.3. Pirazolon3.4. Analgesik anti-inflamasi nonsteroid lainnya3.5. Obat pirai3.6. Pemilihan obat |
|--|--|
-

1. PENDAHULUAN

Obat analgesik antipiretik serta obat anti-inflamasi nonsteroid (AINS) merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, bahkan beberapa obat sangat berbeda secara kimia. Walaupun demikian obat-obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Prototip obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini sering disebut juga sebagai obat mirip-aspirin (*aspirin-like drugs*).

Klasifikasi kimiawi AINS yang dapat dilihat pada Gambar 15-1, sebenarnya tidak banyak manfaat kliniknya, karena ada AINS dari subgolongan yang sama memiliki sifat yang berbeda, sebaliknya ada obat AINS yang berbeda sub golongan tetapi memiliki sifat yang serupa.

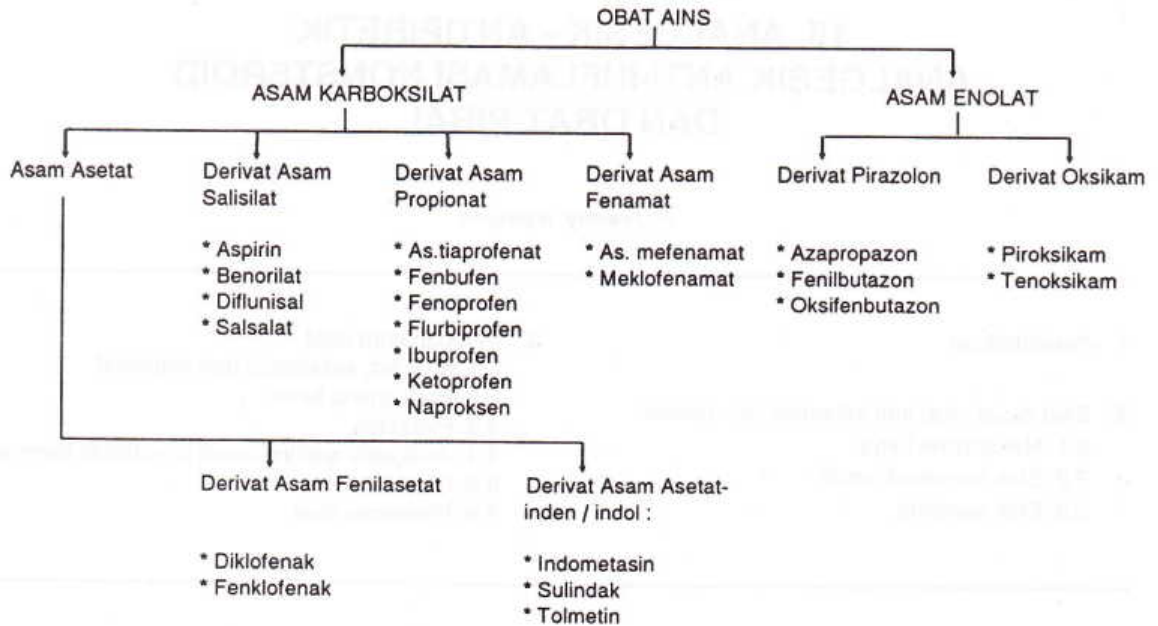
Kemajuan penelitian dalam dasawarsa terakhir ini memberi penjelasan mengapa kelompok heterogen tersebut memiliki kesamaan efek terapi dan efek samping. Ternyata sebagian besar efek terapi dan efek sampingnya berdasarkan atas penghambatan biosintesis prostaglandin (PG). Akan diuraikan dahulu mekanisme dan sifat dasar obat mirip-aspirin sebelum membahas masing-masing sub golongan.

2. SIFAT DASAR OBAT ANTI-INFLAMASI NON-STEROID

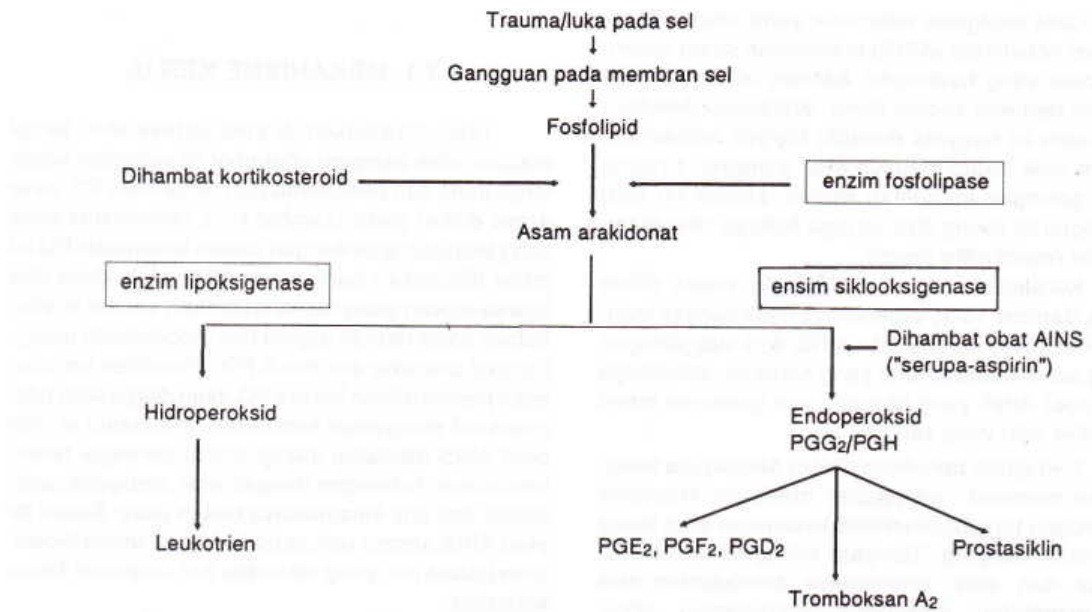
2.1. MEKANISME KERJA

Telah disebutkan di atas bahwa efek terapi maupun efek samping obat-obat ini sebagian besar tergantung dari penghambatan biosintesis PG yang dapat dilihat pada Gambar 15-2. Mekanisme kerja yang berhubungan dengan sistem biosintesis PG ini mulai dilaporkan pada tahun 1971 oleh Vane dan kawan-kawan yang memperlihatkan secara *in vitro* bahwa dosis rendah aspirin dan indometasin menghambat produksi enzimatis PG. Penelitian lanjutan telah membuktikan bahwa PG akan dilepaskan bila mana sel mengalami kerusakan. Walaupun *in vitro* obat AINS diketahui menghambat berbagai reaksi biokimiawi, hubungan dengan efek analgesik, antipiretik dan anti-inflamasinya belum jelas. Selain itu obat AINS secara umum tidak menghambat biosintesis leukotrien, yang diketahui ikut berperan dalam inflamasi.

Golongan obat ini menghambat enzim siklo-oxygenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap obat menghambat



Gambar 15-1. Obat analgesik anti inflamasi non steroid (obat AINS)



Gambar 15-2. Biosintesis prostaglandin

siklo-oksigenase dengan cara yang berbeda. Khusus parasetamol, hambatan biosintesis PG hanya terjadi bila lingkungannya rendah kadar peroksid seperti di hipotalamus. Lokasi inflamasi biasanya mengandung banyak peroksid yang dihasilkan oleh leukosit. Ini menjelaskan mengapa efek anti-inflamasi parasetamol praktis tidak ada. Aspirin sendiri menghambat dengan mengasetilasi gugus aktif serin dari enzim ini. Dan trombosit sangat rentan terhadap penghambatan ini karena sel ini tidak mampu mengadakan regenerasi enzimnya. Sehingga dosis tunggal aspirin 40 mg sehari telah cukup untuk menghambat siklo-oksigenase trombosit manusia selama masa hidup trombosit, yaitu 8-11 hari.

INFLAMASI. Sampai sekarang fenomena inflamasi pada tingkat bioseluler masih belum dapat dijelaskan secara rinci. Walaupun demikian banyak hal yang telah diketahui dan disepakati. Fenomena inflamasi ini meliputi kerusakan mikrovaskular, meningkatnya permeabilitas kapiler dan migrasi leukosit ke jaringan radang. Gejala proses inflamasi yang sudah dikenal ialah kalor, rubor, tumor, dolor dan *functio laesa*. Selama berlangsungnya fenomena inflamasi banyak mediator kimiawi yang dilepaskan secara lokal antara lain histamin, 5-hidroksitriptamin (5HT), faktor kemotaktik, bradikinin, leukotrien dan PG. Penelitian terakhir menunjukkan autakoid lipid PAF (*platelet-activating factor*) juga merupakan mediator inflamasi. Dengan migrasi sel fagosit ke daerah ini, terjadi lisis membran lisozim dan lepasnya enzim pemecah. Obat mirip-aspirin dapat dikatakan tidak berefek terhadap mediator-mediator kimiawi tersebut kecuali PG.

Secara *in vitro* terbukti bahwa prostaglandin E₂ (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂) dalam jumlah nanogram, menimbulkan eritem, vasodilatasi dan peningkatan aliran darah lokal. Histamin dan bradikinin dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, tetapi efek vasodilasinya tidak besar. Dengan penambahan sedikit PG, efek eksudasi histamin plasma dan bradikinin menjadi lebih jelas. Migrasi leukosit ke jaringan radang merupakan aspek penting dalam proses inflamasi. PG sendiri tidak bersifat kemotaktik, tetapi produk lain dari asam arakidonat yakni leukotrien B₄ merupakan zat kemotaktik yang sangat poten. Obat mirip-aspirin tidak menghambat sistem hipoksigenase yang menghasilkan leukotrien sehingga golongan obat ini tidak menekan migrasi sel. Walaupun demikian pada dosis tinggi terlihat juga penghambatan migrasi sel tanpa mempengaruhi enzim lipoksigenase. Obat yang meng-

hambat biosintesis PG maupun leukotrien tentu akan lebih poten menekan proses inflamasi.

RASA NYERI. PG hanya berperan pada nyeri yang berkaitan dengan kerusakan jaringan atau inflamasi. Penelitian telah membuktikan bahwa PG menyebabkan sensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimiawi. Jadi PG menimbulkan keadaan hiperalgesia, kemudian mediator kimiawi seperti bradikinin dan histamin merangsangnya dan menimbulkan nyeri yang nyata.

Obat mirip-aspirin tidak mempengaruhi hiperalgesia atau nyeri yang ditimbulkan oleh efek langsung PG. Ini menunjukkan bahwa sintesis PG yang dihambat oleh golongan obat ini, dan bukannya blokade langsung.

DEMAM. Suhu badan diatur oleh keseimbangan antara produksi dan hilangnya panas. Alat pengatur suhu tubuh berada di hipotalamus. Pada keadaan demam keseimbangan ini terganggu tetapi dapat dikembalikan ke normal oleh obat mirip-aspirin. Ada bukti bahwa peningkatan suhu tubuh pada keadaan patologik diawali penglepasan suatu zat pirogen endogen atau sitokin seperti interleukin-1 (IL-1) yang memacu penglepasan PG yang berlebihan di daerah preoptik hipotalamus. Selain itu PGE₂ terbukti menimbulkan demam setelah diinfuskan ke ventrikel serebral atau disuntikkan ke daerah hipotalamus. Obat mirip-aspirin menekan efek zat pirogen endogen dengan menghambat sintesis PG. Tetapi demam yang timbul akibat pemberian PG tidak dipengaruhi, demikian pula peningkatan suhu oleh sebab lain seperti latihan fisik.

2.2. EFEK FARMAKODINAMIK

Semua obat mirip-aspirin bersifat antipiretik, analgesik, dan anti-inflamasi. Ada perbedaan aktivitas di antara obat-obat tersebut, misalnya : parasetamol (asetaminofen) bersifat antipiretik dan analgesik tetapi sifat anti-inflamasinya lemah sekali.

EFEK ANALGESIK. Sebagai analgesik, obat mirip-aspirin hanya efektif terhadap nyeri dengan intensitas rendah sampai sedang misalnya sakit kepala, mialgia, artralgia dan nyeri lain yang berasal dari integumen, juga efektif terhadap nyeri yang berkaitan dengan inflamasi. Efek analgesiknya jauh lebih lemah daripada efek analgesik opiat. Tetapi berbeda dengan opiat, obat mirip-aspirin tidak menimbulkan ketagihan dan tidak menimbulkan efek

samping sentral yang merugikan. Obat mirip-aspirin hanya mengubah persepsi modalitas sensorik nyeri, tidak mempengaruhi sensorik lain. Nyeri akibat terpotongnya saraf aferen, tidak teratasi dengan obat mirip-aspirin. Sebaliknya nyeri kronis pasca bedah dapat diatasi oleh obat mirip-aspirin.

EFEK ANTIPIRETIK. Sebagai antipiretik, obat mirip-aspirin akan menurunkan suhu badan hanya pada keadaan demam. Walaupun kebanyakan obat ini memperlihatkan efek antipiretik *in vitro*, tidak semuanya berguna sebagai antipiretik karena bersifat toksik bila digunakan secara rutin atau terlalu lama. Fenilbutazon dan antireumatik lainnya tidak dibenarkan digunakan sebagai antipiretik.

EFEK ANTI-INFLAMASI. Kebanyakan obat mirip-aspirin, terutama yang baru, lebih dimanfaatkan sebagai anti-inflamasi pada pengobatan kelainan muskuloskeletal, seperti artritis reumatoid, osteoartritis dan spondilitis ankilosa. Tetapi harus diingat bahwa obat mirip-aspirin ini hanya meringankan gejala nyeri dan inflamasi yang berkaitan dengan penyakitnya secara simptomatik, tidak menghentikan, memperbaiki atau mencegah kerusakan jaringan pada kelainan muskuloskeletal ini.

2.3. EFEK SAMPING

Selain menimbulkan efek terapi yang sama obat mirip-aspirin juga memiliki efek samping serupa, karena didasari oleh hambatan pada sistem biosintesis PG. Selain itu kebanyakan obat bersifat asam sehingga lebih banyak terkumpul dalam sel yang bersifat asam seperti di lambung, ginjal dan jaringan inflamasi. Jelas bahwa efek obat maupun efek sampingnya akan lebih nyata di tempat dengan kadar yang lebih tinggi.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Beratnya efek samping ini berbeda pada masing-masing obat. Dua mekanisme terjadinya iritasi lambung ialah : (1) iritasi yang bersifat lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan; dan (2) iritasi atau perdarahan lambung yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis PGE₂ dan PGI₂. Kedua PG ini banyak ditemukan di mukosa lambung dengan fungsi menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mukus usus halus yang bersifat sitoprotektif.

Mekanisme kedua ini terjadi pada pemberian parenteral.

Efek samping lain ialah gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A₂ (TXA₂) dengan akibat perpanjangan waktu perdarahan. Efek ini telah dimanfaatkan untuk terapi profilaksis trombo-emboli.

Penghambatan biosintesis PG di ginjal, terutama PGE₂, berperan dalam gangguan homeostatis ginjal yang ditimbulkan oleh obat mirip-aspirin ini. Pada orang normal gangguan ini tidak banyak mempengaruhi fungsi ginjal. Tetapi pada penderita hipovolemia, sirosis hepatitis yang disertai asites dan penderita gagal jantung, alir darah ginjal dan kecepatan filtrasi glomeruli akan berkurang, bahkan dapat terjadi gagal ginjal.

Pada beberapa orang dapat terjadi reaksi hipersensitivitas terhadap aspirin dan obat mirip-aspirin. Reaksi ini bisa berupa rinitis vasomotor, udem angioneurotik, urtikaria luas, asma bronkial, hipotensi sampai keadaan presyok dan syok. Diantara aspirin dan obat mirip-aspirin dapat terjadi reaksi hipersensitif silang. Menurut hipotesis terakhir, mekanisme reaksi ini bukan suatu reaksi imunologik tetapi akibat tergesernya metabolisme asam arakidonat ke arah jalur hipoksigenase yang menghasilkan leukotrien. Kelebihan produksi leukotrien inilah yang mendasari terjadinya gejala tersebut.

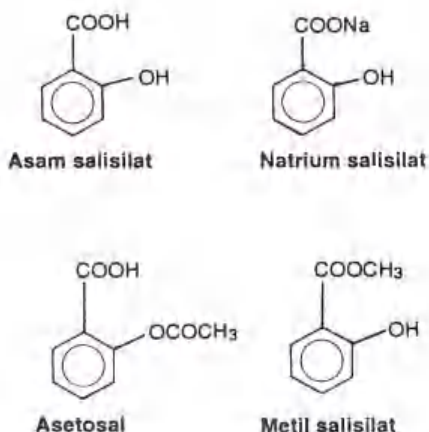
3. PEMBAHASAN OBAT

3.1. SALISILAT, SALISILAMID & DIFLUNISAL

SALISILAT

Asam asetil salisilat yang lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin adalah analgesik antipiretik dan anti-inflamasi yang sangat luas digunakan dan digolongkan dalam obat bebas. Selain sebagai prototip, obat ini merupakan standar dalam menilai efek obat sejenis.

KIMIA. Struktur kimia golongan salisilat ini dapat dilihat pada Gambar 15-3. Asam salisilat sangat iritatif, sehingga hanya digunakan sebagai obat luar. Derivatnya yang dapat dipakai secara sistemik, adalah ester salisilat dari asam organik dengan substitusi pada gugus hidroksil, misalnya asetosal.



Gambar 15-3. Struktur kimia golongan salisilat

FARMAKODINAMIK. Salisilat merupakan obat yang paling banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik dan anti-inflamasi. Aspirin dosis terapi bekerja cepat dan efektif sebagai antipiretik. Dengan dosis ini laju metabolisme juga meningkat. Pada dosis toksik obat ini justru memperlihatkan efek piretik sehingga terjadi demam dan hiperhidrosis pada keracunan berat.

Untuk memperoleh efek anti-inflamasi yang baik kadar plasma perlu dipertahankan antara 250-300 mcg/ml. Kadar ini tercapai dengan dosis aspirin oral 4 gram per hari untuk orang dewasa. Pada penyakit demam reumatik, aspirin masih tetap belum dapat digantikan oleh obat AINS yang lain dan masih dianggap sebagai standard dalam studi perbandingan penyakit artritis reumatoid.

Efek terhadap pernapasan. Efek salisilat pada pernapasan sangat penting dimengerti, karena gejala pada pernapasan tercermin seriusnya gangguan keseimbangan asam basa dalam darah. Salisilat merangsang pernapasan, baik secara langsung maupun tidak langsung. Pada dosis terapi salisilat mempertinggi konsumsi oksigen dan produksi CO₂. Peninggian Pco₂ akan merangsang pernapasan sehingga pengeluaran CO₂ melalui alveoli bertambah dan Pco₂ dalam plasma turun. Meningkatnya ventilasi ini pada awalnya ditandai dengan pernapasan yang lebih dalam sedangkan frekuensi hanya sedikit bertambah, seperti pada latihan fisik atau menghisap banyak CO₂. Lebih

lanjut salisilat yang mencapai medula, merangsang langsung pusat pernapasan sehingga terjadi hiperventilasi dengan pernapasan yang dalam dan cepat. Pada keadaan intoksikasi, hal ini berlanjut menjadi alkalosis respiratoar.

Efek terhadap keseimbangan asam-basa. Dalam dosis terapi yang tinggi, salisilat menyebabkan peningkatan konsumsi oksigen dan produksi CO₂ terutama di otot skelet karena perangsangan fosforilasi oksidatif. Karbon dioksida yang dihasilkan selanjutnya mengakibatkan perangsangan pernapasan sehingga karbon dioksida dalam darah tidak meningkat. Ekskresi bikarbonat yang disertai Na⁺ dan K⁺ melalui ginjal meningkat, sehingga bikarbonat dalam plasma menurun dan pH darah kembali normal. Keadaan ini disebut alkalosis respiratoar yang terkompensasi, dan sering dijumpai pada orang dewasa yang mendapat terapi salisilat secara intensif. Keadaan yang lebih buruk biasanya terjadi pada bayi dan anak yang mendapat dosis toksik atau orang dewasa yang menelan dosis salisilat yang sangat besar. Pada bayi dan anak fase alkalosis respiratoar sering tidak terdeteksi sehingga mereka baru dibawa ke dokter setelah keadaannya memburuk, yaitu setelah terjadi asidosis metabolik.

Efek urikosurik. Efek ini sangat ditentukan oleh besarnya dosis. Dosis kecil (1 g atau 2 g sehari) menghambat ekskresi asam urat, sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat. Dosis 2 atau 3g sehari biasanya tidak mengubah ekskresi asam urat. Tetapi pada dosis lebih dari 5 g per hari terjadi peningkatan ekskresi asam urat melalui urin, sehingga kadar asam urat dalam darah menurun. Hal ini terjadi karena pada dosis rendah salisilat menghambat sekresi tubuli sedangkan pada dosis tinggi salisilat juga menghambat reabsorpsinya dengan hasil akhir peningkatan ekskresi asam urat. Efek urikosurik ini bertambah bila urin bersifat basa. Dengan memberikan NaHCO₃ kelarutan asam urat dalam urin meningkat sehingga tidak terbentuk kristal asam urat dalam tubuli ginjal.

Efek terhadap darah. Pada orang sehat aspirin menyebabkan perpanjangan masa perdarahan. Hal ini bukan karena hipoprotrombinaemia, tetapi karena asetilasi siklo-oksigenase trombosit sehingga pembentukan TXA₂ terhambat. Dosis tunggal 650 mg aspirin dapat memperpanjang masa perdarahan kira-kira 2 kali lipat. Pada pemakaian obat antikoagulan jangka lama sebaiknya berhati-hati memberikan aspirin, karena bahaya perdarahan mukosa

tetapi dosis 3 g sehari kadang-kadang cukup memuaskan.

Penggunaan lain. Aspirin digunakan untuk mencegah trombus koroner dan trombus vena-dalam berdasarkan efek penghambatan agregasi trombosit. Laporan menunjukkan bahwa dosis aspirin kecil (325 mg/hari) yang diminum tiap hari dapat mengurangi insiden infark miokard akut, dan kematian pada penderita angina tidak stabil.

INTOKSIKASI. Salisilat sering digunakan untuk mengobati segala keluhan ringan dan tidak berarti sehingga banyak terjadi penggunasalahan (*misuse*) atau penyalahgunaan (*abuse*) obat bebas ini.

Keracunan salisilat yang berat dapat menyebabkan kematian, tetapi umumnya keracunan salisilat bersifat ringan. Metil-salisilat jauh lebih toksik daripada natrium salisilat dan intoksikasinya sering terjadi pada anak-anak. Empat mililiter metil-salisilat dapat menimbulkan kematian pada anak.

Salisilismus mirip sinkonismus dengan gejala nyeri kepala, pusing, tinitus, gangguan pendengaran, penglihatan kabur, rasa bingung, lemas, rasa kantuk, banyak keringat, haus, mual, muntah, dan kadang-kadang diare. Pada intoksikasi yang lebih berat gejala SSP menjadi lebih jelas disertai timbulnya kegelisahan, iritatif, inkoherensi, rasa cemas, vertigo, tremor, diplopia, delirium yang maniakal, halusinasi, konvulsi umum dan koma. Juga terjadi erupsi kulit, dan gangguan keseimbangan asam-basa.

Suatu eksanтем berupa pustula akneiform, yang mirip eksanтем pada bromismus, dapat timbul jika terapi salisilat berlangsung lebih dari seminggu. Salisilat juga dapat menimbulkan kelainan kulit berupa eritem, eksanтем skarlatiniform, pruritus, eksanтем ekzematoid atau deskuamasi. Yang jarang terjadi ialah eksanтем bersifat bula atau purpura.

Gangguan keseimbangan asam-basa dan gangguan elektrolit plasma diduga berdasarkan pengaruh salisilat terhadap SSP, sehingga timbul hiperventilasi sentral yang mengakibatkan alkalosis respiratoar. Alkalosis ini bisa hebat hingga timbul gejala tetani disertai perubahan EKG yang khas. Ginjal kemudian mengadakan kompensasi untuk memperkecil bahaya akibat kehilangan CO₂ dengan mengeluarkan kation sehingga pH serum menurun. Tetapi terjadinya asidosis ini tergantung dari hebat dan lamanya hiperventilasi, kegagalan pernapasan dan pengaruh kompensasi oleh ginjal. Dugaan bahwa asidosis metabolik ini berdasarkan

gangguan metabolisme karbohidrat, diperkuat dengan ditemukannya hipoglikemia dan ketosis pada beberapa penderita.

Gejala demam sangat mencolok terutama pada anak. Dehidrasi dapat terjadi karena hiperhidrosis, muntah dan hiperventilasi. Sering timbul gejala saluran cerna misalnya rasa tidak enak di epigastrium, mual, muntah, anoreksia dan kadang-kadang nyeri perut. Gejala ini timbul sama seringnya, baik pada pemberian natrium salisilat IV maupun oral. Jelaslah bahwa gejala ini timbul secara sentral, tidak disebabkan oleh iritasi lokal pada mukosa lambung. Umumnya 50 % penderita dengan konsentrasi salisilat dalam darah melebihi 300 mcg/ml akan mengalami mual. Gejala saluran cerna lebih menonjol pada intoksikasi asam salisilat.

Kadang-kadang terjadi perdarahan yang sering ditemukan berupa petekia pada waktu autopsi mayat penderita yang mati karena intoksikasi salisilat. Salisilat dapat menimbulkan purpura trombositopenik sekunder, walaupun sangat jarang.

Stimulasi sentral pada intoksikasi berat akan disusul oleh depresi SSP dengan gejala sopor dan koma. Akhirnya terjadi kolaps kardiovaskular dan insufisiensi pernapasan, kadang-kadang timbul konvulsi akibat asfiksia pada stadium terminal. Kematian biasanya disebabkan oleh kegagalan pernapasan. Bau khas dapat tercium dari hawa napas, urin dan muntahan penderita.

Terapi intoksikasi mencakup bilas lambung dan koreksi gangguan cairan dan elektrolit. Bilas lambung dilakukan untuk mengeluarkan semua obat yang ditelan. Pada intoksikasi metil salisilat tindakan ini dilakukan sampai tidak tercium bau minyak *Wintergreen* dalam cairan bilasan. Untuk mengatasi demam, kulit diusap dengan alkohol.

SALISILAMID

Salisilamid adalah amida asam salisilat yang memperlihatkan efek analgetik dan antipiretik mirip asetosal, walaupun dalam badan salisilamid tidak diubah menjadi salisilat. Efek analgesik antipiretik salisilamid lebih lemah dari salisilat, karena salisilamid dalam mukosa usus mengalami metabolisme lintas pertama, sehingga hanya sebagian salisilamid yang diberikan masuk sirkulasi sebagai zat aktif. Obat ini mudah diabsorpsi usus dan cepat didistribusi ke jaringan. Obat ini menghambat glukuronidasi obat analgesik lain di hati misalnya Na salisilat dan asetaminofen, sehingga pemberian bersama dapat meningkatkan efek terapi dan tok-

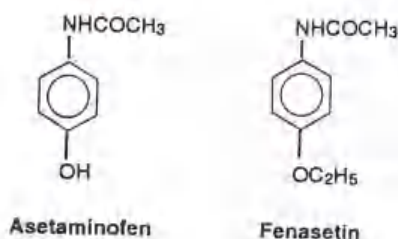
sisitas obat tersebut. Salisilamid dijual bebas dalam bentuk obat tunggal atau kombinasi tetap. Dosis analgesik antipiretik untuk orang dewasa 3-4 kali 300-600 mg sehari, untuk anak 65 mg/kg BB/hari diberikan 6 kali/hari. Untuk febris reumatik diperlukan dosis oral 3-6 kali 2 g sehari.

DIFLUNISAL

Obat ini merupakan derivat difluorofenil dari asam salisilat, tetapi *in vivo* tidak diubah menjadi asam salisilat. Bersifat analgesik dan anti-inflamasi tetapi hampir tidak bersifat antipiretik. Setelah pemberian oral, kadar puncak dicapai dalam 2-3 jam. Sembilan puluh sembilan persen diflunisal terikat albumin plasma dan waktu paruh berkisar 8-12 jam. Indikasi diflunisal hanya sebagai analgesik ringan sampai sedang dengan dosis awal 500 mg disusul 250-500 mg tiap 8-12 jam. Untuk osteoarthritis dosis awal 2 kali 250-500 mg sehari dengan dosis penunjang tidak melampaui 1,5 gram sehari. Efek sampingnya lebih ringan daripada asetosal dan tidak menyebabkan gangguan pendengaran.

3.2. PARA AMINO FENOL

Derivat para amino fenol yaitu fenasetin dan asetaminofen dapat dilihat strukturnya pada Gambar 15-4. Asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan nama parasetamol, dan tersedia sebagai obat bebas. Walau demikian, laporan kerusakan fatal hepar akibat overdosis akut perlu diperhatikan. Tetapi perlu diperhatikan pemakai maupun dokter bahwa efek anti-inflamasi parasetamol hampir tidak ada.



Gambar 15-4. Rumus bangun asetaminofen dan fenasetin

FARMAKODINAMIK. Efek analgesik parasetamol dan fenasetin serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat.

Efek anti-inflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol dan fenasetin tidak digunakan sebagai antireumatik. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis PG yang lemah. Efek iritasi, erosi dan perdarahan lambung tidak terlihat pada kedua obat ini, demikian juga gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa.

FARMAKOKINETIK. Parasetamol dan fenasetin diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu 1/2 jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol dan 30% fenasetin terikat protein plasma. Kedua obat ini dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian asetaminofen (80%) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu kedua obat ini juga dapat mengalami hidroksilasi. Metabolit hasil hidroksilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Kedua obat ini diekskresi melalui ginjal, sebagian kecil sebagai parasetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi.

INDIKASI. Di Indonesia penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik, telah menggantikan penggunaan salisilat. Sebagai analgesik, parasetamol sebaiknya tidak diberikan terlalu lama karena kemungkinan menimbulkan nefropati analgesik. Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis lebih besar tidak menolong. Penggunaannya untuk meredakan demam tidak seluas penggunaannya sebagai analgesik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500 mg atau sirup yang mengandung 120 mg/5 ml. Selain itu parasetamol terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan. Dosis parasetamol untuk dewasa 300 mg - 1 g per kali, dengan maksimum 4 g per hari; untuk anak 6-12 tahun : 150-300 mg/kali, dengan maksimum 1,2 g/hari. Untuk anak 1-6 tahun : 60-120 mg/kali dan bayi di bawah 1 tahun : 60 mg/kali; pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari.

EFEK SAMPING. Reaksi alergi terhadap derivat para-aminofenol jarang terjadi. Manifestasinya berupa eritem atau urtikaria dan gejala yang lebih berat berupa demam dan lesi pada mukosa.

Fenasetin dapat menyebabkan anemia hemolitik, terutama pada pemakaian kronik. Anemia hemolitik dapat terjadi berdasarkan mekanisme autoimun, defisiensi enzim G6PD dan adanya metabolit yang abnormal.

Methemoglobinemia dan sulthemoglobinemia jarang menimbulkan masalah pada dosis terapi, karena hanya kira-kira 1-3 % Hb diubah menjadi met-Hb. Methemoglobinemia baru merupakan masalah pada takar lajak.

Insidens nefropati analgesik berbanding lurus dengan penggunaan fenasetin. Tetapi karena fenasetin jarang digunakan sebagai obat tunggal, hubungan sebab akibat sukar disimpulkan. Eksperimen pada hewan coba menunjukkan bahwa gangguan ginjal lebih mudah terjadi akibat asetosal daripada fenasetin. Penggunaan semua jenis analgesik dosis besar secara menahun terutama dalam kombinasi dapat menyebabkan nefropati analgesik.

Toksitas akut. Akibat dosis toksik yang paling serius ialah nekrosis hati. Nekrosis tubuli renalis serta koma hipoglikemik dapat juga terjadi. Hepatotoksitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol. Gejala pada hari pertama keracunan akut parasetamol belum mencerminkan bahaya yang mengancam. Anoreksi, mual dan muntah serta sakit perut terjadi dalam 24 jam pertama dan dapat berlangsung selama seminggu atau lebih. Gangguan hepar dapat terjadi pada hari kedua, dengan gejala peningkatan aktivitas serum transaminase, laktat dehidrogenase, kadar bilirubin serum serta pemanjangan masa protrombin. Aktivitas alkali fosfatase dan kadar albumin serum tetap normal. Kerusakan hati dapat mengakibatkan ensefalopati, koma dan kematian. Kerusakan hati yang tidak berat pulih dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan.

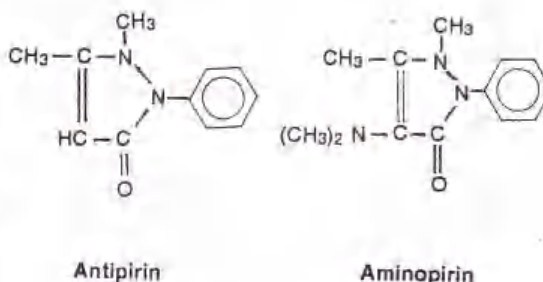
Masa paruh parasetamol pada hari pertama keracunan merupakan petunjuk beratnya keracunan. Masa paruh lebih dari 4 jam merupakan petunjuk akan terjadinya nekrosis hati dan masa paruh lebih dari 12 jam meramalkan akan terjadinya koma hepatic. Penentuan kadar parasetamol sesaat kurang peka untuk meramalkan terjadinya kerusakan hati. Kerusakan ini tidak hanya disebabkan oleh parasetamol, tetapi juga oleh radikal bebas, metabolit yang sangat reaktif yang berikatan secara ko-

valen dengan makromolekul vital sel hati. Karena itu hepatotoksitas parasetamol meningkat pada penderita yang juga mendapat barbiturat, antikonvulsi lain atau pada alkoholik yang kronis. Kerusakan yang timbul berupa nekrosis sentrilobularis. Keracunan akut ini biasanya diobati secara simptomatik dan suportif, tetapi pemberian senyawa sulfhidril tampaknya dapat bermanfaat, yaitu dengan memperbaiki cadangan glutathion hati. N-asetilsistein cukup efektif bila diberikan per oral 24 jam setelah minum dosis toksik parasetamol.

3.3. PIRAZOLON

ANTIPIRIN, AMINOPIRIN DAN DIPIRON

Antipirin (fenazon) adalah 5-okso-1-fenil-2,3-dimetilpirazolidin. Aminopirin (amidopirin) adalah derivat 4- dimetilamino dari antipirin (lihat Gambar 15-5). Dipiron adalah derivat metansulfonat dari aminopirin yang larut baik dalam air dan dapat diberikan secara suntikan.



Gambar 15-5. Rumus bangun antipirin dan aminopirin

Indikasi. Saat ini dipiron hanya digunakan sebagai analgesik-antipiretik karena efek anti-inflamasinya lemah. Sedangkan antipirin dan aminopirin tidak digunakan lagi karena lebih toksik daripada dipiron. Karena keamanan obat ini diragukan, sebaiknya dipiron hanya diberikan bila dibutuhkan analgesik-antipiretik suntikan atau bila pasien tidak tahan analgesik-antipiretik yang lebih aman. Pada beberapa kasus penyakit Hodgkin dan periarteritis nodosa, dipiron merupakan obat yang masih dapat digunakan untuk meredakan demam yang sukar diatasi dengan obat lain. Dosis untuk dipiron ialah

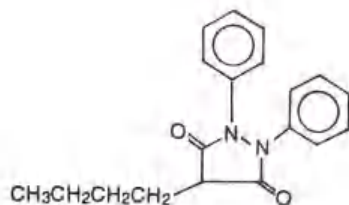
tiga kali 0,3-1 gram sehari. Dipiron tersedia dalam bentuk tablet 500 mg dan larutan obat suntik yang mengandung 500 mg/ml.

Efek samping dan intoksikasi. Semua derivat pirazon dapat menyebabkan agranulositosis, anemia aplastik dan trombositopenia. Di beberapa negara misalnya Amerika Serikat, efek samping ini banyak terjadi dan bersifat fatal, sehingga pemakaiannyanya sangat dibatasi atau dilarang sama sekali. Di Indonesia frekuensi pemakaian dipiron cukup tinggi dan agranulositosis telah dilaporkan pada pemakaian obat ini, tetapi belum ada data tentang angka kejadiannya. Kesan bahwa orang Indonesia tahan terhadap dipiron tidak dapat diterima begitu saja mengingat sistem pelaporan data efek samping belum memadai sehingga mungkin kematian oleh agranulositosis tercatat sebagai akibat penyakit infeksi. Maka pada pemakaian dipiron jangka panjang, harus diperhatikan kemungkinan diskrasia darah ini. Dipiron juga dapat menimbulkan hemolisis, udem, tremor, mual dan muntah, perdarahan lambung dan anuria.

Aminopirin, tidak lagi diizinkan beredar di Indonesia sejak tahun 1977 atas dasar kemungkinan membentuk nitrosamin yang bersifat karsinogenik.

FENILBUTAZON DAN OKSIFENBUTAZON

Fenilbutazon adalah 3, 5-diokso-1, 2-difenil-4-butilpirazolidin dan oksifenbutazon adalah derivat oksifenilnya (Gambar 15-6). Fenilbutazon digunakan untuk mengobati artritis reumatoid dan sejenisnya sejak tahun 1949, kemudian secara berturut-turut ditemukan turunan fenilbutazon lainnya yaitu oksifenbutazon sulfinpirazon dan ketofenilbutazon.



Gambar 15-6, Rumus bangun fenilbutazon

Farmakodinamik. Efek anti-inflamasi fenilbutazon untuk penyakit artritis reumatoid dan sejenisnya sama kuat dengan salisilat, tetapi efek toksiknya berbeda. Efek analgesik terhadap nyeri yang sebabnya nonreumatik lebih lemah dari salisilat. Walaupun memperlihatkan efek analgesik-antipiretik, fenilbutazon tidak digunakan sebagai antipiretik dan analgetik karena toksisitasnya.

Fenilbutazon memperlihatkan efek urikosurik ringan dengan menghambat reabsorpsi asam urat melalui tubuli. Dosis kecil mengurangi sekresi asam urat oleh tubuli. Sulfinpirazon, efek urikosuriknya lebih kuat sehingga digunakan untuk mengobati penyakit pirai (gout) kronik.

Fenilbutazon menyebabkan retensi natrium dan klorida yang nyata, disertai dengan pengurangan diuresis dan dapat menimbulkan udem. Pertambahan volume plasma dapat mencapai 50 % sehingga dapat terjadi payah jantung.

Farmakokinetik. Fenilbutazon diabsorpsi dengan cepat dan sempurna pada pemberian per oral. Kadar tertinggi dicapai dalam waktu 2 jam. Dalam dosis terapi, 98 % fenilbutazon terikat pada protein plasma, bila kadar lebih tinggi pengikatan dengan plasma protein mungkin hanya 90 %. Waktu paruh fenilbutazon 50-65 jam.

Biotransformasi fenilbutazon oleh sistem mikrosom hati menghasilkan oksifenbutazon dan gama-hidroksi-fenilbutazon. Oksifenbutazon juga memperlihatkan efek antireumatik, retensi air dan garam; afinitasnya pada protein plasma sama dengan fenilbutazon, dan masa paruhnya beberapa hari.

Fenilbutazon dan oksifenbutazon diekskresi melalui ginjal secara lambat, karena ikatannya dengan protein plasma membatasi filtrasi glomerulus. Selain itu pKa kedua obat ini relatif tinggi sehingga zat-zat tersebut lebih banyak direabsorpsi di tubuli distal. Hanya kira-kira 4 % fenilbutazon diekskresi dalam bentuk asal.

Interaksi obat. Karena afinitasnya terhadap protein plasma lebih kuat daripada obat lain, maka fenilbutazon dan oksifenbutazon dapat menggeser obat lain dari ikatannya dengan protein. Obat-obat yang dapat mengalami pergeseran ikatan protein ini ialah antikoagulan oral, hipoglikemik oral, sulfonamid dan beberapa obat anti-inflamasi lain. Pemakaian fenilbutazon dan oksifenbutazon bersama dengan antikoagulan oral dan hipoglikemik oral haruslah diawasi secara ketat.

Sediaan. Fenilbutazon tersedia sebagai tablet bersalut gula 100 mg dan 200 mg. Juga ada dalam bentuk suntikan. Oksifenbutazon tersedia dalam bentuk tablet 100 mg.

Indikasi. Dalam klinik fenilbutazon dan oksifenbutazon digunakan untuk mengobati penyakit pirai (gout) akut, artritis reumatoid dan gangguan sendi otot lainnya misalnya spondilitis ankilosa, osteoarthritis. Karena toksisitasnya, fenilbutazon dan oksifenbutazon hanya digunakan bila obat lain yang lebih aman tidak efektif lagi.

Pada **penyakit pirai akut** diberikan 800 mg/hari selama dua hari atau hari pertama 800 mg/hari, disusul 300 mg/hari untuk 3 hari berikutnya. Boleh juga diberikan dosis awal 400 mg, disusul 100 mg tiap 4 jam sampai gejala inflamasi berkurang. Alternatif lain, pada hari pertama diberikan 3 atau 4 kali 200 mg, disusul dosis yang lebih kecil untuk 2 atau 3 hari. Pengobatan ini hendaknya diberikan **tidak lebih dari 7 hari**.

Dosis untuk artritis reumatoid ialah 3-4 kali 100 mg/hari, diberikan selama seminggu. Bila dosis penunjang sebesar 100-200 mg/hari mencukupi, pengobatan dapat diberikan dalam jangka lebih lama dengan pengawasan. Pemakaian jangka lama hendaknya dihindari.

Efek nonterapi. Alergi terhadap fenilbutazon dan oksifenbutazon sering terjadi berupa reaksi kulit seperti urtikaria, udem angioneurotik, eritema nodosum, sindrom Stevens-Johnson, dermatitis eksfoliativa dan lain-lain. Juga dapat terjadi anemia aplastik, agranulositosis, leukopenia, trombositopenia, nefritis, hepatitis dan stomatitis ulseratif.

Kedua obat ini mengiritasi lambung cukup kuat sehingga sering menimbulkan keluhan pada epigastrium, bahkan dapat menyebabkan korosi lambung, tukak lambung akut atau kronik dan perdarahan lambung. Efek samping lain seperti vertigo, insomnia, eurofia, hematuria dan penglihatan kabur pernah dilaporkan.

Intoksikasi fenilbutazon atau oksifenbutazon dapat menimbulkan koma, trismus, kejang tonik dan klonik, syok, asidosis metabolik, depresi sumsum tulang, proteinuria, hematuria, oliguria, gagal ginjal dan ikterus hepatoselular.

Kontraindikasi. Fenilbutazon dan oksifenbutazon dikontraindikasikan pada penderita dengan hipertensi, penyakit jantung, penyakit ginjal, dan gangguan fungsi hati sehubungan dengan sifatnya yang menyebabkan retensi air dan natrium. Juga pada

penderita dengan riwayat tukak peptik dan alergi terhadap kedua obat.

3.4. ANALGESIK ANTI-INFLAMASI NON STEROID LAINNYA

Beberapa AINS dibawah ini umumnya bersifat anti-inflamasi, analgesik dan antipiretik. Efek antipiretiknya baru terlihat pada dosis yang lebih besar daripada efek analgesiknya, dan AINS relatif lebih toksik daripada antipiretik klasik, maka obat-obat ini hanya digunakan untuk terapi penyakit inflamasi sendi seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa dan penyakit pirai.

Respons individual terhadap AINS bisa sangat bervariasi walaupun obatnya tergolong dalam kelas atau derivat kimiawi yang sama. Sehingga kegagalan dengan satu obat bisa dicoba dengan obat sejenis dari derivat kimiawi yang sama.

Semua AINS merupakan iritan mukosa lambung walaupun ada perbedaan gradasi antar obat-obat ini. Akhir-akhir ini efek toksik terhadap ginjal lebih banyak dilaporkan sehingga fungsi ginjal, perlu lebih diperhatikan pada penggunaan obat ini.

ASAM MEFENAMAT DAN MEKLOFENAMAT

Asam mefenamat digunakan sebagai analgesik; sebagai anti-inflamasi, asam mefenamat kurang efektif dibandingkan aspirin. Meklofenamat digunakan sebagai obat anti-inflamasi pada terapi artritis reumatoid dan osteoarthritis. Asam mefenamat terikat sangat kuat pada protein plasma. Dengan demikian interaksi terhadap obat antikoagulan harus diperhatikan. Efek samping terhadap saluran cerna sering timbul misalnya dispepsia dan gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung. Pada orang usia lanjut efek samping diare hebat lebih sering dilaporkan. Efek samping lain yang berdasarkan hipersensitivitas ialah eritem kulit dan bronkokonstriksi. Anemia hemolitik pernah dilaporkan. Dosis asam mefenamat adalah 2-3 kali 250-500 mg sehari. Sedangkan dosis meklofenamat untuk terapi penyakit sendi adalah 200-400 mg sehari. Karena efek toksiknya maka di Amerika Serikat obat ini tidak dianjurkan untuk diberikan kepada anak dibawah 14 tahun dan wanita hamil, dan pemberian tidak melebihi 7 hari.

DIKLOFENAK

Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek lintas-awal (*first-pass*) sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, diklofenak diakumulasi di cairan sinovia yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut.

Efek samping yang lazim ialah mual, gastritis, eritema kulit dan sakit kepala sama seperti semua obat AINS, pemakaian obat ini harus berhati-hati pada penderita tukak lambung. Peningkatan enzim transaminasi dapat terjadi pada 15% pasien dan umumnya kembali ke normal.

Pemakaian selama kehamilan tidak dianjurkan. Dosis orang dewasa 100-150 mg sehari terbagi dua atau 3 dosis.

FENBUFEN

Berbeda dengan obat AINS lainnya, fenbufen merupakan suatu *pro-drug*. Jadi fenbufen sendiri bersifat inaktif dan metabolit aktifnya adalah asam 4-bifenil-asetat. Zat ini memiliki waktu paruh 10 jam sehingga cukup diberikan satu atau dua kali sehari. Absorpsi obat melalui lambung baik, dan kadar puncak metabolit aktif dicapai dalam 7,5 jam. Efek samping obat ini sama seperti obat AINS lain. Pemakaian pada penderita tukak lambung harus berhati-hati. Pada gangguan ginjal, dosis harus dikurangi. Dosis untuk indikasi penyakit reumatik sendi adalah dua kali 300 mg sehari dan dosis penunjang satu kali sehari 600 mg sebelum tidur.

IBUPROFEN

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak negara. Obat ini bersifat analgesik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek analgesiknya sama seperti aspirin. Efek anti-inflamasinya terlihat dengan dosis 1200-2400 mg sehari. Absorpsi ibuprofen cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam. Sembilan puluh % ibuprofen terikat pada protein plasma. Ekskresinya berlangsung cepat dan lengkap. Kira-kira 90 % dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresi melalui urin sebagai metabolit atau konjugatnya. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi.

Obat AINS derivat asam propionat hampir seluruhnya terikat pada protein plasma, efek interaksi misalnya penggeseran obat warfarin dan oral hipoglikemik hampir tidak ada. Tetapi pada pemberian bersama dengan warfarin, tetap harus waspada karena adanya gangguan fungsi trombosit yang memperpanjang masa perdarahan. Derivat asam propionat dapat mengurangi efek diuresis dan natriuresis furosemid dan tiazid, juga mengurangi efek antihipertensi obat beta bloker, prazosin dan kaptopril. Efek ini mungkin akibat hambatan biosintesis PG ginjal. Efek samping terhadap saluran cerna lebih ringan dibandingkan dengan aspirin, indometasin atau naproksen. Efek samping lainnya yang jarang ialah eritema kulit, sakit kepala, trombositopenia, ambliopia toksik yang reversibel. Dosis sebagai analgesik 4 kali 400 mg sehari tetapi sebaiknya dosis optimal pada tiap orang ditentukan secara individual. Ibuprofen tidak dianjurkan diminum oleh wanita hamil dan menyusui. Dengan alasan bahwa ibuprofen relatif lebih lama dikenal dan tidak menimbulkan efek samping serius pada dosis analgesik, maka ibuprofen dijual sebagai obat generik bebas di beberapa negara antara lain Amerika Serikat dan Inggris.

KETOPROFEN

Derivat asam propionat ini memiliki efektivitas seperti ibuprofen dengan sifat anti-inflamasi sedang. Absorpsi berlangsung baik dari lambung dan waktu paruh plasma sekitar 2 jam. Efek samping sama dengan AINS lain terutama menyebabkan gangguan saluran cerna, dan reaksi hipersensitivitas. Dosis 2 kali 100 mg sehari, tetapi sebaiknya ditentukan secara individual.

NAPROKSEN

Merupakan salah satu derivat asam propionat yang efektif dan insiden efek samping obat ini lebih rendah dibandingkan derivat asam propionat lain. Absorpsi obat ini berlangsung baik melalui lambung dan kadar puncak plasma dicapai dalam 2-4 jam. Bila diberikan dalam bentuk garam natrium naproksen, kadar puncak plasma dicapai lebih cepat. Waktu paruh obat ini 14 jam, sehingga cukup diberikan dua kali sehari. Tidak terdapat korelasi antara efektivitas dan kadar plasma. Ikatan obat ini dengan protein plasma mencapai 98-99 %. Ekskresi terutama dalam urin, baik dalam bentuk utuh maupun sebagai konjugat glukuronida dan demetilasi. Inter-

aksi obat sama seperti ibuprofen. Naproksen bersama ibuprofen dianggap yang paling tidak toksik di antara derivat asam propionat. Efek samping yang dapat timbul ialah dispepsia ringan sampai perdarahan lambung. Efek samping terhadap SSP berupa sakit kepala, pusing, rasa lelah dan ototoksitas. Gangguan terhadap hepar dan ginjal pernah dilaporkan. Dosis untuk terapi penyakit reumatik sendi adalah 2 kali 250-375 mg sehari. Bila perlu dapat diberikan 2 kali 500 mg sehari.

ASAM TIAPROFENAT

Asam tiaprofenat memperlihatkan sifat sama seperti derivat asam propionat lainnya. Waktu paruh dalam plasma kira-kira 2 jam dan ekskresi terutama melalui ginjal sebagai konjugat asilglukuronida. Efek samping sama seperti obat AINS lainnya. Dosis 3 kali 200 mg sehari.

INDOMETASIN

Merupakan derivat indol-asam asetat. Obat ini sudah dikenal sejak 1963 untuk pengobatan artritis reumatoid dan sejenisnya. Walaupun obat ini efektif tetapi karena toksik maka penggunaan obat ini dibatasi. Indometasin memiliki efek anti-inflamasi dan analgesik-antipiretik yang kira-kira sebanding dengan aspirin. Telah terbukti bahwa indometasin memiliki efek analgesik perifer maupun sentral. *In vitro*, indometasin menghambat enzim siklo-oksigenase. Seperti kolkisin, indometasin menghambat motilitas leukosit polimorfonuklear.

Absorpsi indometasin setelah pemberian oral cukup baik; 92-99 % indometasin terikat pada protein plasma. Metabolismenya terjadi di hati. Indometasin diekskresi dalam bentuk asal maupun metabolit melalui urin dan empedu. Waktu paruh plasma kira-kira 2-4 jam.

Efek samping indometasin tergantung dosis dan insidennya cukup tinggi. Pada dosis terapi, sepertiga penderita menghentikan pengobatan karena efek samping. Efek samping saluran cerna berupa nyeri abdomen, diare, perdarahan lambung dan pankreatitis. Sakit kepala hebat dialami oleh kira-kira 20-25 % penderita dan sering disertai pusing, depresi dan rasa bingung. Halusinasi dan psikosis pernah dilaporkan. Indometasin juga dilaporkan menyebabkan agranulositosis, anemia aplastik dan trombositopenia. Vasokonstriksi pembuluh koroner pernah dilaporkan. Hiperkalemia dapat terjadi akibat hambatan yang kuat terhadap biosintesis PG di

ginjal. Alergi dapat pula timbul dengan manifestasi urtikaria, gatal dan serangan asma. Obat ini mengurangi efek natriuretik dari diuretik tiazid dan furosemid serta memperlemah efek hipotensif obat beta bloker.

Karena toksisitasnya, indometasin tidak dianjurkan diberikan kepada anak, wanita hamil, penderita gangguan psikiatrik dan penderita penyakit lambung. Penggunaannya kini dianjurkan hanya bila AINS lain kurang berhasil misalnya pada spondilitis ankilosa, artritis pirai akut dan osteoarthritis tungkai. Indometasin tidak berguna pada penyakit pirai kronik karena tidak berefek urikosurik. Dosis indometasin yang lazim ialah 2-4 kali 25 mg sehari. Untuk mengurangi gejala reumatik di malam hari, indometasin diberikan 50-100 mg sebelum tidur.

PIROKSIKAM

Obat ini merupakan salah satu AINS dengan struktur baru yaitu oksikam. Waktu paruh dalam plasma lebih dari 45 jam sehingga dapat diberikan hanya sekali sehari. Absorpsi berlangsung cepat di lambung; terikat 99 % pada protein plasma. Obat ini menjalani siklus enterohepatik. Kadar taraf mantap dicapai sekitar 7-10 hari dan kadar dalam plasma kira-kira sama dengan kadar di cairan sinovia.

Frekuensi kejadian efek samping dengan piroksikam mencapai 11-46 %, dan 4-12 % dari jumlah penderita terpaksa menghentikan obat ini. Efek samping tersering adalah gangguan saluran cerna, antara lain yang berat adalah tukak lambung. Efek samping lain adalah pusing, tinitus, nyeri kepala dan eritem kulit. Piroksikam tidak dianjurkan diberikan pada wanita hamil, penderita tukak lambung dan penderita yang sedang minum antikoagulan. Indikasi piroksikam hanya untuk penyakit inflamasi sendi misalnya artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa dengan dosis 10-20 mg sehari.

NABUMETON

Nabumeton, salah satu obat AINS terbaru merupakan *pro-drug*. Obat ini diserap cepat dari saluran cerna dan di hati akan dikonversi ke satu atau lebih zat aktifnya, terutama 6-methoxy-2 naphthylacetic acid (6-MNA). Metabolit ini merupakan penghambat kuat dari enzim siklo-oksigenase. Zat aktif tersebut dinaktivasi di hati secara o-demetilasi dan kemudian dikonjugasi untuk di ekskresi.

Hasil uji klinis nabumeton menyimpulkan bahwa obat ini sama efektif dengan obat AINS lainnya pada pengobatan artritis reumatoid dan osteoarthritis. Dikatakan bahwa efek samping yang timbul selama pengobatan relatif lebih sedikit, terutama efek samping terhadap saluran cerna. Penjelasan-nya ialah karena nabumeton merupakan *pro-drug* yang baru aktif setelah absorpsi dan mengalami konversi, juga karena nabumeton tidak bersifat asam. Selain itu data pada hewan coba menunjukkan bahwa nabumeton memperlihatkan sifat selektif menghambat iso-enzim prostaglandin untuk peradangan tetapi kurang menghambat prostasiklin yang bersifat sitoprotektif.

Farmakokinetik. Dengan dosis 1 gram/hari didapatkan waktu paruh ($T_{1/2}$) sekitar 24 jam ($22,5 \pm 3,7$ jam). Pada kelompok usia lanjut, $T_{1/2}$ ini bertambah panjang dengan 3-7 jam.

3.5. OBAT PIRAI

Ada 2 kelompok obat penyakit pirai, yaitu obat yang menghentikan proses inflamasi akut misalnya kolkisin, fenilbutazon, oksifenbutazon, dan indometasin; dan obat yang mempengaruhi kadar asam urat misalnya probenesid, alopurinol dan sulfipirazon. Kebanyakan obat pirai telah dibicarakan sebelumnya, sehingga pada bagian ini hanya akan dibahas mengenai kolkisin, probenesid, alopurinol dan sulfipirazon.

Obat yang mempengaruhi kadar asam urat tidak berguna mengatasi serangan klinis malah kadang-kadang meningkatkan frekuensi serangan pada awal terapi. Kolkisin dalam dosis profilaktik dianjurkan diberikan pada awal terapi alopurinol, sulfipirazon dan probenesid.

KOLKISIN

Kolkisin adalah suatu anti-inflamasi yang unik yang terutama diindikasikan pada penyakit pirai. Obat ini merupakan alkaloid *Colchicum autumnale*, sejenis bunga lili.

Farmakodinamik. Sifat antiradang kolkisin spesifik terhadap penyakit pirai dan beberapa artritis lainnya sedang sebagai antiradang umum kolkisin tidak efektif. Kolkisin tidak memiliki efek analgesik.

Pada penyakit pirai, kolkisin tidak meningkatkan ekskresi, sintesis atau kadar asam urat dalam

darah. Obat ini berikatan dengan protein mikrotubular dan menyebabkan depolimerisasi dan hilangnya mikrotubul fibrilar granulosit dan sel bergerak lainnya. Hal ini menyebabkan penghambatan migrasi granulosit ke tempat radang sehingga pelepasan mediator inflamasi juga dihambat dan respons inflamasi ditekan. Peneliti lain juga memperlihatkan bahwa kolkisin mencegah pelepasan glikoprotein dari leukosit yang pada penderita gout menyebabkan nyeri dan radang sendi.

Farmakokinetik. Absorpsi melalui saluran cerna baik. Obat ini didistribusi secara luas dalam jaringan tubuh; volume distribusinya $49,5 \pm 9,5$ L. Kadar tinggi didapat di ginjal, hati, limpa, dan saluran cerna; tetapi tidak terdapat di otot rangka, jantung dan otak. Sebagian besar obat ini diekskresi dalam bentuk utuh melalui tinja, 10-20 % diekskresi melalui urin. Pada penderita dengan penyakit hati eliminasi-nya berkurang dan lebih banyak yang diekskresi lewat urin. Kolkisin dapat ditemukan dalam leukosit dan urin sedikinya untuk 9 hari setelah suatu suntikan IV.

Efek nonterapi. Efek samping kolkisin yang paling sering adalah muntah, mual dan kadang-kadang diare, terutama dengan dosis maksimal. Bila efek ini terjadi, pengobatan harus dihentikan walaupun efek terapi belum tercapai. Gejala saluran cerna ini tidak terjadi pada pemberian IV dengan dosis terapi, tetapi bila terjadi ekstrasvasasi dapat menimbulkan peradangan dan nekrosis kulit serta jaringan lemak.

Depresi sumsum tulang, purpura, neuritis perifer, miopati, anuria, alopesia, gangguan hati, reaksi alergi dan kolitis hemoragik jarang terjadi. Reaksi ini umumnya terjadi pada dosis berlebihan pada pemberian IV, gangguan ekskresi akibat kerusakan ginjal dan kombinasi keadaan tersebut. Koagulasi intravaskular diseminata merupakan manifestasi keracunan kolkisin yang berat; timbul dalam 48 jam dan sering bersifat fatal. Kolkisin harus diberikan dengan hati-hati pada penderita lanjut usia, lemah, atau penderita dengan gangguan ginjal, kardiovaskular dan saluran cerna.

Indikasi. Kolkisin adalah obat terpilih untuk penyakit pirai. Pemberian harus dimulai secepatnya pada awal serangan dan diteruskan sampai gejala hilang atau timbul efek samping yang mengganggu. Gejala penyakit umumnya menghilang 24-48 jam setelah pemberian obat. Bila terapi terlambat efektivitas obat kurang. Kolkisin juga berguna untuk profilaktik serangan penyakit pirai atau mengurangi beratnya

serangan. Obat ini juga dapat mencegah serangan yang dicetuskan oleh obat urikosurik dan alopurinol. Untuk profilaksis, cukup diberikan dosis kecil. Penderita yang mendapat dosis profilaktik memberikan respons terhadap dosis kecil sewaktu serangan, sehingga efek samping tidak mengganggu.

Dosis kolkisin 0,5-0,6 mg tiap jam atau 1,2 mg sebagai dosis awal diikuti 0,5-0,6 mg tiap 2 jam sampai gejala penyakit hilang atau gejala saluran cerna timbul. Mungkin perlu diberikan sampai dosis maksimum 7-8 mg tetapi umumnya penderita tidak dapat menerima dosis ini. Untuk profilaksis diberikan 0,5-1 mg sehari.

Pemberian IV : 1-2 mg dilanjutkan dengan 0,5 mg tiap 12-24 jam. Dosis jangan melebihi 4 mg dalam satu regimen pengobatan. Untuk mencegah iritasi akibat ekstrasvasasi sebaiknya larutan 2 ml diencerkan menjadi 10 ml dengan larutan garam faal.

ALOPURINOL

Alopurinol berguna untuk mengobati penyakit pirai karena menurunkan kadar asam urat. Pengobatan jangka panjang mengurangi frekuensi serangan, menghambat pembentukan tofi, memobilisasi asam urat dan mengurangi besarnya tofi. Mobilisasi asam urat ini dapat ditingkatkan dengan memberikan urikosurik. Obat ini terutama berguna untuk mengobati penyakit pirai kronik dengan insufisiensi ginjal dan batu urat dalam ginjal, tetapi dosis awal harus dikurangi. Berbeda dengan probenesid, efek alopurinol tidak dilawan oleh salisilat, tidak berkurang pada insufisiensi ginjal dan tidak menyebabkan batu urat. Alopurinol berguna untuk pengobatan pirai sekunder akibat penyakit polisitemia vera, metaplasia mieloid, leukemia, limfoma, psoriasis, hiperurisemia akibat obat, dan radiasi. Obat ini bekerja dengan menghambat xantin oksidase, enzim yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat. Melalui mekanisme umpan balik alopurinol menghambat sintesis purin yang merupakan prekursor xantin. Alopurinol sendiri mengalami biotransformasi oleh enzim xantin oksidase menjadi aloksantin yang masa paruhnya lebih panjang daripada alopurinol, itu sebabnya alopurinol yang masa paruhnya pendek cukup diberikan satu kali sehari.

Efek samping yang sering terjadi ialah reaksi kulit. Bila kemerahan kulit timbul, obat harus dihentikan karena gangguan mungkin menjadi lebih berat.

Reaksi alergi berupa demam, menggigil, leukopenia atau leukositosis, eosinofilia, artralgia dan pruritus juga pernah dilaporkan. Gangguan saluran cerna kadang-kadang juga dapat terjadi. Alopurinol dapat meningkatkan frekuensi serangan sehingga sebaiknya pada awal terapi diberikan juga kolkisin. Serangan biasanya menghilang setelah beberapa bulan pengobatan. Karena alopurinol menghambat oksidasi merkaptopurin, dosis merkaptopurin harus dikurangi sampai 25-35 % bila diberikan bersamaan. Dosis untuk penyakit pirai ringan 200-400 mg sehari, 400-600 mg untuk penyakit yang lebih berat. Untuk penderita gangguan fungsi ginjal dosis cukup 100-200 mg sehari. Dosis untuk hiperurisemia sekunder 100-200 mg sehari. Untuk anak 6-10 tahun: 300 mg sehari dan anak di bawah 6 tahun : 150 mg sehari.

PROBENESID

Probenesid berefek mencegah dan mengurangi kerusakan sendi serta pembentukan tofi pada penyakit pirai, tidak efektif untuk mengatasi serangan akut. Probenesid juga berguna untuk pengobatan hiperurisemia sekunder. Probenesid tidak berguna bila laju filtrasi glomerulus kurang dari 30 ml per menit.

Efek samping probenesid yang paling sering ialah, gangguan saluran cerna, nyeri kepala dan reaksi alergi. Gangguan saluran cerna lebih ringan daripada yang disebabkan oleh sulfipirazon tetapi tetap harus digunakan dengan hati-hati pada penderita dengan riwayat ulkus peptik. Salisilat mengurangi efek probenesid. Probenesid menghambat ekskresi renal dari sulfipirazon, indometasin, penisilin, PAS, sulfonamid dan juga berbagai asam organik, sehingga dosis obat tersebut harus disesuaikan bila diberikan bersamaan. Dosis probenesid 2 kali 250 mg/hari selama seminggu diikuti dengan 2 kali 500 mg/hari.

SULFINPIRAZON

Sulfipirazon mencegah dan mengurangi keluhan sendi dan tofi pada penyakit pirai kronik berdasarkan hambatan reabsorpsi tubular asam urat. Kurang efektif menurunkan kadar asam urat dibandingkan dengan alopurinol dan tidak berguna mengatasi serangan pirai akut, malah dapat meningkatkan frekuensi serangan pada awal terapi. Sepuluh sampai 15 % penderita yang mendapat sulfipirazon mengalami gangguan saluran cerna, kadang-

kadang perlu dihentikan pengobatannya; sulfinpirazon tidak boleh diberikan pada penderita dengan riwayat ulkus peptik. Anemia, leukopenia, agranulositosis dapat terjadi. Sulfinpirazon mengurangi ekskresi tubuli dari asam aminohipurat dan fenolsulfonftalein, sehingga uji diagnostik yang berdasarkan pengukuran zat tersebut tidak berguna bila dilakukan pada penderita yang mendapat sulfinpirazon. Seperti fenilbutazon dan oksifenbutazon, sulfinpirazon dapat meningkatkan efek insulin dan obat hipoglikemik oral sehingga harus diberikan dengan pengawasan ketat bila diberikan bersama dengan obat-obat tersebut. Sulfinpirazon secara kimia sangat mirip fenilbutazon dan oksifenbutazon sehingga dapat menyebabkan reaksi alergi silang dengan obat tersebut. Dosis sulfinpirazon 2 kali 100-200 mg sehari, ditingkatkan sampai 400-800 mg kemudian dikurangi sampai dosis efektif minimal.

3.6. PEMILIHAN OBAT

Untuk memilih antipiretika-analgesik tidak banyak masalah karena obat yang tersedia tidak banyak jenisnya. Sebagai antipiretik-analgesik untuk anak, pilihan sebaiknya antara aspirin atau parasetamol. Kedua obat ini praktis sama efektivitasnya dan yang perlu dipertimbangkan adalah kemungkinan efek samping terhadap kondisi tubuh si anak.

Untuk mengatasi nyeri inflamasi seperti pada penyakit reumatik tersedia banyak pilihan obat antiinflamasi non steroid. Secara klinis, sebenarnya tidak banyak perbedaan di antara obat AINS sehubungan dengan efektivitasnya. Pertimbangan lainnya waktu paruh, bentuk lepas-lambat dan perbedaan jenis efek samping menentukan pilihan AINS untuk penderita tertentu. Untuk meningkatkan kepatuhan minum obat ada kecenderungan dokter memberikan obat AINS dengan waktu paruh panjang atau obat AINS kerja singkat dalam bentuk lepas lambat. Secara teoritis hal tersebut meningkatkan resiko kumulasi terutama pada gangguan ginjal dan hati, dan pasien usia lanjut.

Ternyata variasi respons antar pasien terhadap AINS tidak begitu saja dapat dikaitkan berdasarkan klasifikasi kimiawi, dosis, atau beratnya penyakit reumatik. Untuk mengatasi ini penulis menganjurkan agar seorang dokter paling tidak mengenal secara baik 4 obat AINS yang berbeda sehingga dapat melakukan pemilihan sesuai dengan kondisi pasien. Dalam empat obat AINS tersebut harus termasuk satu obat AINS dengan waktu paruh panjang, satu dengan waktu paruh singkat dan minimal ditambah 2 jenis obat AINS dari kelas kimiawi yang lain.

Penilaian hasil terapi dengan obat AINS, minimal membutuhkan 7 hari sebelum peningkatan dosis sesuai yang dianjurkan. Selama waktu seminggu ini harus dipantau timbulnya efek samping maupun adanya faktor resiko. Juga perlu diingat bahwa sediaan lepas lambat cenderung bermasalah dalam bioavailabilitasnya.

Hal berikut dapat dijadikan patokan penggunaan praktis. Pertama harus dimengerti bahwa belum ada AINS yang ideal. Tidak semua AINS yang tersedia dipasar perlu digunakan. Pilih 4 AINS, sesuai yang dikemukakan terdahulu dan pilih salah satu sesuai dengan kondisi pasien. Yang terakhir, mulailah dengan dosis kecil, tingkatkan bertahap sampai dosis maksimal yang dianjurkan, bila respons tidak memuaskan baru ganti dengan salah satu dari 3 AINS yang telah dikuasai.

Petunjuk untuk memilih obat penyakit pirai :

1. Untuk mengatasi rasa nyeri akut termasuk proses inflamasi yang akut, sebaiknya diberikan dari pilihan kolkisin atau obat AINS yang memiliki daya anti-inflamasi yang kuat dan bekerja cepat.
2. Untuk mengontrol kadar asam urat pilihan ada antara obat urikosurik atau obat yang menghambat produksi asam urat (urokostatik).
3. Pada penderita tipe *over-producer* yakni dimana ekskresi asam urat mencapai > 600 mg/hari, sebaiknya diberikan obat tipe urikostatik (contoh : alopurinol). Pada penderita tipe dimana ekskresi asam urat < 600 mg/hari, pilihan dicari dari kelompok obat urikosurik (contoh : probenesid dan sulfinpirazon).

16. PERANGSANG SUSUNAN SARAF PUSAT

Sunaryo

1. Pendahuluan
2. Striknin
3. Toksin tetanus
4. Pikrotoksin
5. Pentilentetrazol
6. Doksapram dan Niketamid
7. Metilfenidat
8. Xantin
 - 8.1. Sejarah & Kimia
 - 8.2. Farmakodinamik
 - 8.3. Farmakokinetik
 - 8.4. Intoksikasi
 - 8.5. Sediaan
 - 8.6. Indikasi
 - 8.7. Minuman xantin

1. PENDAHULUAN

Efek perangsangan susunan saraf pusat (SSP) baik oleh obat yang berasal dari alam atau sintetik dapat diperlihatkan pada hewan dan manusia. Beberapa obat memperlihatkan efek perangsangan SSP yang nyata dalam dosis toksik, sedangkan obat lain memperlihatkan efek perangsangan SSP sebagai efek samping. Dalam bab ini akan dibicarakan beberapa obat yang efek utamanya memang menyebabkan perangsangan SSP dan biasanya disebut sebagai analeptik atau konvulsan.

Dahulu beberapa analeptik digunakan untuk mengatasi intoksikasi berat akibat obat depresan umum; sekarang tindakan ini tersisih karena dengan tindakan konservatif berupa perawatan intensif hasilnya jauh lebih baik. Dalam dosis yang cukup, semua analeptik menimbulkan kejang secara umum, dan sayangnya sebagai obat perangsang pusat napas memperlihatkan batas keamanan yang sangat sempit dan sulit diramalkan. Pada saat ini belum ada obat perangsang napas yang aman dan selektif sehingga penggunaan obat analeptik amat dibatasi.

Perangsangan SSP. Perangsangan SSP oleh obat pada umumnya melalui dua mekanisme, yaitu (1) mengadakan blokade sistem penghambatan; (2) meninggikan perangsangan sinaps. Dalam SSP di-

kenal sistem penghambatan pascasinaps dan penghambatan prasinaps. Striknin merupakan prototip obat yang mengadakan blokade selektif terhadap sistem penghambatan pascasinaps; sedangkan pikrotoksin mengadakan blokade terhadap sistem penghambatan prasinaps; dan kedua obat ini penting dalam bidang penelitian untuk mempelajari berbagai macam jenis reseptor dan antagonisnya. Analeptik lain tidak berpengaruh terhadap sistem penghambatan dan mungkin bekerja dengan meninggikan perangsangan sinaps.

Perangsangan napas. Ada beberapa mekanisme faalan yang dapat merangsang napas, yaitu: (1) perangsangan langsung pada pusat napas baik oleh obat atau karena adanya perubahan pH darah; (2) perangsangan dari impuls sensorik yang berasal dari kemoreseptor di badan karotis; (3) perangsangan dari impuls aferen terhadap pusat napas misalnya impuls yang datang dari tendo dan sendi; dan (4) pengaturan dari pusat yang lebih tinggi.

Perangsangan vasomotor. Belum ada obat yang selektif dapat merangsang pusat vasomotor. Bagian ini ikut terangsang bila ada rangsangan pada medula oblongata oleh obat perangsang napas dan analeptik.

Perangsangan pusat muntah. Beberapa obat secara selektif dapat merangsang pusat muntah melalui *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) di medula oblongata, misalnya apomorfine.

2. STRIKNIN

Striknin tidak bermanfaat untuk terapi, tetapi untuk menjelaskan fisiologi dan farmakologi susunan saraf, obat ini menduduki tempat utama di antara obat yang bekerja secara sentral.

Striknin merupakan alkaloid utama dalam *nux vomica*. Striknin merupakan penyebab keracunan tidak sengaja (*accidental poisoning*) bagi anak. Dalam *nux vomica* juga terdapat alkaloid brusin yang mirip striknin baik kimia maupun farmakologinya. Brusin lebih lemah dibanding striknin, sehingga efek ekstrak *nux vomica* boleh dianggap hanya disebabkan oleh striknin.

Striknin bekerja dengan cara mengadakan antagonisme kompetitif terhadap transmisor penghambatan yaitu glisin di daerah penghambatan pascasinaps. Toksin tetanus juga memblokir penghambatan pascasinaps, tetapi dengan cara mencegah pelepasan glisin dari interneuron penghambat. Juga glisin bertindak sebagai transmisor penghambat pascasinaps yang terletak pada pusat lebih tinggi di SSP.

Striknin menyebabkan perangsangan pada semua bagian SSP. Obat ini merupakan konvulsan kuat dengan sifat kejang yang khas. Pada hewan coba konvulsi ini berupa ekstensi tonik dari badan dan semua anggota gerak. Gambaran konvulsi oleh striknin ini berbeda dengan konvulsi oleh obat yang merangsang langsung neuron pusat. Sifat khas lainnya dari kejang striknin ialah kontraksi ekstensor yang simetris yang diperkuat oleh rangsangan sensorik yaitu pendengaran, penglihatan dan perabaan. Konvulsi seperti ini juga terjadi pada hewan yang hanya mempunyai medula spinalis. Striknin ternyata juga merangsang medula spinalis secara langsung. Atas dasar ini efek striknin dianggap berdasarkan kerjanya pada medula spinalis dan konvulsinya disebut konvulsi spinal.

Medula oblongata hanya dipengaruhi striknin pada dosis yang menimbulkan hipereksitabilitas seluruh SSP. Striknin tidak langsung mempengaruhi sistem kardiovaskular, tetapi bila terjadi konvulsi akan terjadi perubahan tekanan darah berdasarkan efek sentral striknin pada pusat vasomotor. Bertambahnya tonus otot rangka juga berdasarkan efek sentral striknin. Pada hewan coba dan manusia tidak terbukti adanya stimulasi saluran cerna. Striknin digunakan sebagai perangsang nafsu makan secara irasional berdasarkan rasanya yang pahit.

Striknin mudah diserap dari saluran cerna dan tempat suntikan, segera meninggalkan sirkulasi

masuk ke jaringan. Kadar striknin di SSP tidak lebih tinggi daripada di jaringan lain. Striknin segera di metabolisme terutama oleh enzim mikrosom sel hati dan diekskresi melalui urin. Ekskresi lengkap dalam waktu 10 jam, sebagian dalam bentuk asal.

Gejala keracunan striknin yang mula-mula timbul ialah kaku otot muka dan leher. Setiap rangsangan sensorik dapat menimbulkan gerakan motorik hebat. Pada stadium awal terjadi gerakan ekstensi yang masih terkoordinasi, akhirnya terjadi konvulsi tetanik. Pada stadium ini badan berada dalam sikap hiperekstensi (*opisthotonus*), sehingga hanya occiput dan tumit saja yang menyentuh alas tempat tidur. Semua otot lurik dalam keadaan kontraksi penuh. Napas terhenti karena kontraksi otot diafragma, dada dan perut. Episode kejang ini terjadi berulang; frekuensi dan hebatnya kejang bertambah dengan adanya perangsangan sensorik. Kontraksi otot ini menimbulkan nyeri hebat, dan penderita takut mati dalam serangan berikutnya. Kematian biasanya disebabkan oleh paralisis batang otak karena hipoksia akibat gangguan napas. Kombinasi dari adanya gangguan napas dan kontraksi otot yang hebat dapat menimbulkan asidosis respirasi maupun asidosis metabolik hebat; yang terakhir ini mungkin akibat adanya peninggian kadar laktat dalam plasma.

Obat yang paling bermanfaat untuk mengatasi hal ini ialah diazepam 10 mg IV, sebab diazepam dapat melawan kejang tanpa menimbulkan potensiasi terhadap depresi *post ictal*, seperti yang umum terjadi pada penggunaan barbiturat atau depresan non-selektif lain. Kadang-kadang diperlukan tindakan anestesia atau pemberian obat penghambat neuromuskular pada keracunan yang hebat.

Pengobatan keracunan striknin ialah mencegah terjadinya kejang dan membantu pernapasan. Intubasi endotrakeal berguna untuk memperbaiki pernapasan. Dapat pula diberikan obat golongan kurariform untuk mengurangi derajat kontraksi otot. Bilas lambung dikerjakan bila diduga masih ada striknin dalam lambung yang belum diserap. Untuk bilas lambung digunakan larutan KMnO_4 0,5% atau campuran yodium tingtur dan air (1 : 250) atau larutan asam tanat. Pada perawatan ini harus dihindarkan adanya rangsangan sensorik.

3. TOKSIN TETANUS

Hasil metabolisme *Clostridium tetani* ialah 3 macam toksin : tetanospasmin yang bersifat neu-

rotoksik, *non convulsive neurotoxin*, dan tetanolisin yang bersifat kardiotoxik dan menyebabkan hemolisis. Toksin tetanus umumnya diartikan sama dengan tetanospasmin, walaupun kedua jenis toksin lain ikut berperan dalam gambaran klinik penyakit tetanus.

Pembicaraan toksin tetanus lebih lengkap dapat dilihat pada buku Farmakologi dan Terapi Edisi 2 halaman 177-178.

4. PIKROTOKSIN

Pikrotoksin didapat dari tanaman *Anamirta cocculus*, suatu tumbuhan menjalar di Malabar dan India Timur yang dahulu digunakan untuk meracuni ikan. Zat ini merupakan bahan netral yang tidak mengandung nitrogen, mempunyai rumus empiris $C_{30}H_{34}O_{13}$. Dapat dipecah menjadi pikrotoksinin dan pikrotin. Pikrotoksinin merupakan bahan aktif dengan sifat farmakologi mirip pikrotoksin, sedangkan pikrotin tidak aktif.

Pikrotoksin merupakan perangsang SSP yang kuat, dan bekerja pada semua bagian SSP. Pembicaraan lebih lengkap dapat dilihat pada Edisi 2 terdahulu buku ini halaman 178.

5. PENTILENTETRAZOL

Pentilentetrazol (pentametilentetrazol), yang di Amerika Serikat dikenal dengan nama dagang Metrazol dan di Eropa Kardiazol merupakan senyawa sintetik. Kejang oleh pentilentetrazol mirip hasil perangsangan listrik pada otak dengan intensitas sebesar ambang rangsang, juga mirip sekali dengan serangan klinik epilepsi *petit mal* pada manusia. Dengan dosis yang lebih tinggi umumnya akan terjadi kejang klonik yang asinkron.

Farmakologi. Mekanisme kerja utama pentilentetrazol ialah penghambatan sistem GABA-ergik, dengan demikian akan meningkatkan eksitabilitas SSP; adanya efek perangsangan secara langsung masih belum dapat disingkirkan.

Sebagai analeptik pentilentetrazol tidak sekuat pikrotoksin. Dahulu pentilentetrazol digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis epilepsi yaitu sebagai *EEG activator*. Dengan dosis subkonvulsi yang disuntik IV terjadi aktivasi fokus epilepsi.

Pentilentetrazol segera diabsorpsi dari berbagai tempat pemberian. Distribusi merata ke semua

jaringan dan cepat diinaktivasi dalam hati. Sebagian besar (75%) di urin dalam bentuk tidak aktif.

Sediaan. Pentilentetrazol merupakan kristal putih yang mudah larut dalam air, diperdagangkan dalam bentuk tablet 100 mg, ampul 3 ml dan *vial* berisi larutan 10%.

6. DOKSAPRAM DAN NIKETAMID

Beberapa obat perangsang SSP masih tetap digunakan karena kemampuannya merangsang pusat napas secara selektif terhadap penderita yang mengalami depresi napas. Tetapi tidak semua obat kelompok ini punya nilai terapeutik karena tindakan suportif misalnya melakukan napas buatan, tindakan mempertahankan fungsi kardiovaskular, ternyata jauh lebih bermanfaat.

FARMAKODINAMIK. Doksapram dan niketamid merangsang semua tingkat sumbu serebrospinal sehingga mudah timbul kejang tonik klonik yang mirip kejang akibat pentilentetrazol. Kedua obat ini bekerja dengan meningkatkan derajat perangsangan, bukan dengan mengadakan blokade pada penghambatan sentral.

Pernapasan. Dosis kecil doksapram yang diberikan IV dapat merangsang napas secara selektif, sehingga terjadi peningkatan *tidal volume* karena aktivasi kemoreseptor karotis dan neuron pusat napas. Dosis lebih besar pada kucing merangsang neuron pernapasan maupun neuron lain yang terletak di medula oblongata. Selektivitas niketamid lebih rendah daripada doksapram, juga pada manusia.

Lamanya perangsangan napas sesudah pemberian IV tunggal hanya berlangsung 5-10 menit. Efek yang singkat ini rupanya mencerminkan adanya *bolus effect* yaitu sebagian besar obat mula-mula didistribusi ke SSP, kemudian mengalami redistribusi ke organ lain. Hal ini pula yang menimbulkan serangan kejang sesudah pemberian berulang, karena dosis yang menimbulkan kejang umumnya tidak berbeda jauh dengan dosis yang diperlukan untuk merangsang napas.

Batas keamanan doksapram lebih besar dan efek sampingnya lebih sedikit dibandingkan niketamid. Pada dosis subkonvulsi, kedua obat ini dapat menimbulkan efek samping berupa hipertensi, takikardi, aritmia, batuk, bersin, muntah, gatal, tremor, kaku otot, berkeringat, kemerahan di wajah dan

hiperpireksia. Untuk mengatasi perangsangan SSP yang berlebihan atau terjadinya kejang, dapat diberikan diazepam IV. Analeptik dengan dosis di bawah dosis yang menimbulkan kejang, tidak efektif untuk mengatasi koma yang dalam; bahkan depresi *post ictal* yang terjadi sesudah kejang akan memperburuk keadaan koma.

STATUS DAN PENGGUNAAN TERAPI. Dengan tindakan suportif tanpa obat perangsang napas, keracunan akut obat hipnotik sedatif dapat diatasi dengan baik. Dengan perbaikan yang lebih sistematis pada tindakan suportif, angka kematian turun dari 25% pada zaman pengobatan dengan analeptik menjadi 1% dengan tindakan suportif.

7. METILFENIDAT

FARMAKODINAMIK. Metilfenidat merupakan derivat piperidin. Berbeda dengan analeptik lainnya, metilfenidat merupakan perangsang SSP ringan yang efeknya lebih menonjol terhadap aktivitas mental dibandingkan terhadap aktivitas motorik. Namun pada dosis besar, metilfenidat dapat menimbulkan perangsangan SSP secara umum baik pada manusia maupun pada hewan. Sifat farmakologinya mirip amfetamin. Metilfenidat dapat disalahgunakan seperti halnya amfetamin.

FARMAKOKINETIK. Metilfenidat mudah diabsorpsi melalui saluran cerna, kadar puncak dalam plasma dapat dicapai dalam 2 jam. Waktu paruh plasma antara 1-2 jam tetapi kadar dalam otak jauh melebihi kadar dalam plasma. Metabolitnya yang 80% berupa asam retalinat hasil deesterifikasi metilfenidat akan dikeluarkan bersama urin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Metilfenidat HCl, tersedia dalam bentuk tablet 5, 10 atau 20 mg. Dosis dewasa biasanya 2-3 kali 10 mg sehari. Dosis anak dengan hiperkinetik, mula-mula 0,25 mg/kgBB sehari. Bila belum efektif dosis dinaikkan dua kali lipat tiap minggu sehingga tercapai dosis optimal 2 mg/kgBB sehari. Obat ini diberikan dalam dua porsi yang sama, sebelum makan pagi dan makan siang. Metilfenidat juga tersedia dalam bentuk tablet lepas lambat 20 mg dengan masa kerja kurang lebih 8 jam. Dengan preparat ini frekuensi pemberian obat dapat dikurangi.

INDIKASI. Metilfenidat telah dicoba secara ekstensif untuk pengobatan berbagai depresi mental,

pengobatan keracunan depresi SSP, atau untuk menghilangkan rasa apatis akibat berbagai hal; tetapi efektivitasnya masih diragukan.

Metilfenidat dan dekstroamfetamin merupakan obat tambahan yang penting pada sindrom hiperkinetik pada anak dan dewasa yang ditandai dengan adanya *attention deficit disorder* (ADD) yang dahulu disebut disfungsi otak minimal. Sayangnya kedua obat ini, terutama dekstroamfetamin, dapat menekan pertumbuhan badan pada penggunaan kronik. Efek samping metilfenidat yang lain yaitu insomnia, mual, iritabel, nyeri abdomen, sakit kepala dan meningkatnya denyut jantung. Efek samping ini bersifat sementara dan dapat dikendalikan dengan menurunkan dosis obat. Metilfenidat yang diberikan secara oral dapat menimbulkan gejala idiosinkrasi berupa episode halusinasi akut.

Metilfenidat mungkin efektif untuk pengobatan narkolepsi, baik tunggal maupun dalam kombinasi dengan antidepresi trisiklik.

8. XANTIN

8.1. SEJARAH DAN KIMIA

Derivat xantin terdiri dari kafein, teofilin dan teobromin ialah alkaloid yang terdapat dalam tumbuhan. Sejak dahulu ekstrak tumbuh-tumbuhan ini digunakan sebagai minuman. Kafein terdapat dalam kopi yang didapat dari biji *Coffea arabica*. Teh, dari daun *Thea sinensis*, mengandung kafein dan teofilin. Cocoa, yang didapat dari biji *Theobroma cacao* mengandung kafein dan teobromin. Penelitian membuktikan bahwa kafein berefek stimulasi. Inilah daya tarik minuman yang mengandung kafein. Kemudian ternyata belum ada senyawa sintetis yang mempunyai keunggulan terapi seperti senyawa alam.

Ketiganya merupakan derivat xantin yang mengandung gugus metil. Xantin sendiri ialah dioksi-purin yang mempunyai struktur mirip dengan asam urat. Kafein ialah 1, 3, 7-trimetilxantin; teofilin ialah 1,3-dimetilxantin; dan teobromin ialah 3,7-dimetilxantin.

8.2. FARMAKODINAMIK

Teofilin, kafein dan teobromin mempunyai efek farmakologi yang sama yang bermanfaat secara

ra klinis. Obat-obat ini menyebabkan relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus, merangsang SSP, otot jantung, dan meningkatkan diuresis. Teobromin tidak bermanfaat secara klinis karena efek farmakologisnya rendah.

MEKANISME KERJA. Xantin merangsang SSP, menimbulkan diuresis, merangsang otot jantung, dan merelaksasi otot polos terutama bronkus. Intensitas efek xantin terhadap berbagai alat ini berbeda, dan dapat dipilih senyawa xantin yang tepat untuk tujuan terapi tertentu dengan sedikit efek samping.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Teofilin dan kafein merupakan perangsang SSP yang kuat, teobromin boleh dikatakan tidak aktif. Teofilin menyebabkan perangsangan SSP yang lebih dalam dan berbahaya dibandingkan kafein. Orang yang minum kafein merasakan tidak begitu mengantuk, tidak begitu lelah, dan daya pikirnya lebih cepat dan lebih jernih; tetapi kemampuannya berkurang dalam pekerjaan yang memerlukan koordinasi otot halus (kerapihan), ketepatan waktu atau ketepatan berhitung. Efek diatas timbul pada pemberian kafein 85-250 mg (1-3 cangkir kopi). Efek samping teofilin 250 mg atau lebih pada pengobatan asma bronkial mirip dengan gejala perangsangan kafein terhadap SSP. Bila dosis metilxantin ditinggikan, akan menyebabkan gugup, gelisah, insomnia, tremor, hiperestesia, kejang fokal atau kejang umum. Kejang akibat teofilin ternyata lebih kuat dibandingkan akibat kafein. Kejang sering terjadi bila kadar teofilin darah 50% lebih tinggi daripada kadar terapi (10-20 µg/ml). Gejala kejang ini kadang-kadang refrakter terhadap obat antikonvulsi.

Metilxantin dosis rendah dapat merangsang SSP yang sedang mengalami depresi. Misalnya dosis 0,5 mg/kgBB kafein sudah cukup untuk merangsang napas pada individu yang mendapat morfin 10 mg. Atau pemberian aminofilin dengan dosis 2 mg/kgBB dengan cepat akan memulihkan keadaan narkosis pada individu yang mendapat 100 mg morfin IV untuk anestesia. Pemberian aminofilin dengan dosis tersebut di atas dapat mempercepat pemulihan pada keadaan sedasi dalam akibat pemberian 0,4 mg/kgBB diazepam IV. Pendapat umum bahwa kafein bermanfaat untuk memperbaiki fungsi mental penderita keracunan etanol, tidak mapan.

Medula oblongata. Metilxantin merangsang pusat napas. Efek ini terutama terlihat pada keadaan patologis tertentu, misalnya pada pernapasan Cheyne

Stokes, pada apnea bayi prematur, atau depresi napas oleh obat opioid. Rupanya metilxantin meningkatkan kepekaan pusat napas terhadap perangsangan CO₂. Kekuatan relatif kafein dan teofilin sebagai perangsang SSP rupanya bervariasi tergantung dari spesies dan parameter percobaan yang dikerjakan. Tetapi pada bayi prematur, frekuensi maupun lamanya episode apnea dapat dikurangi oleh kafein maupun teofilin.

Kafein dan teofilin dapat menimbulkan mual dan muntah mungkin melalui efek sentral maupun perifer. Muntah akibat teofilin terjadi bila kadarnya dalam plasma melebihi 15 µg/ml.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Teofilin pernah digunakan untuk pengobatan darurat payah jantung berdasarkan kemampuannya menurunkan tahanan perifer, merangsang jantung, meninggikan perfusi berbagai organ dan menimbulkan diuresis. Tetapi karena absorpsi dan disposisi teofilin sukar diduga pada penderita dengan gangguan fungsi sirkulasi, maka sering terjadi toksisitas serius terhadap SSP dan jantung. Sekarang lebih disukai vasodilator atau diuretik untuk tujuan tersebut.

Jantung. Pada orang normal kadar terapi teofilin antara 10-20 µg/ml akan menyebabkan kenaikan moderat frekuensi denyut jantung. Indeks waktu perangsangan dan waktu kontraksi isovolumetrik ventrikel kiri akan turun sejalan dengan meningkatnya kekuatan kontraksi dan penurunan beban hulu jantung (preload).

Kadar rendah kafein dalam plasma akan menurunkan denyut jantung yang mungkin disebabkan oleh perangsangan nukleus vagus di medula oblongata. Sebaliknya, kadar kafein dan teofilin yang lebih tinggi menyebabkan takikardi, bahkan pada individu yang sensitif mungkin menyebabkan aritmia, misalnya kontraksi ventrikel yang prematur. Aritmia ini dapat dialami oleh orang yang minum kafein berlebihan.

Turunnya tekanan pengisian vena (*venous filling pressure*) mungkin sekali disebabkan antara lain oleh terjadinya pengosongan jantung yang lebih sempurna. Pada orang normal, kenaikan curah jantung mungkin hanya sebentar yang diikuti dengan penurunan sampai di bawah nilai awal. Tetapi pada penderita payah jantung yang tekanan venanya memang agak tinggi, teofilin IV akan meningkatkan curah jantung dengan nyata dan segera, berlangsung selama 30 menit atau lebih karena adanya perangsangan jantung dan penurunan tekanan vena. Efek teofilin pada kadar terapi sebagian mungkin

disebabkan peningkatan pelepasan katekolamin dari sistem simpatoadrenal. Pada orang normal, pemberian infus teofilin sampai mencapai kadar 10-15 µg/ml akan meningkatkan kadar epinefrin plasma sebanyak 100%, tetapi pengaruh terhadap norepinefrin lebih kecil. Pemberian kafein 250 mg yang menghasilkan kadar plasma 10 µg/ml akan meningkatkan kadar katekolamin plasma. Pemberian teofilin 200 mg secara IV pada manusia akan meningkatkan eksositosis granula katekolamin; hal ini terbukti dengan adanya peningkatan kadar enzim dopamin-hidroksilase di dalam plasma. Walaupun kafein dan teofilin dengan dosis tersebut di atas dapat meningkatkan tekanan darah sistolik dan aktivitas renin plasma, namun hanya kafeinlah yang dapat meningkatkan tekanan darah diastolik.

Pembuluh darah. Kafein dan teofilin menyebabkan dilatasi pembuluh darah termasuk pembuluh darah koroner dan pulmonal karena efek langsung pada otot pembuluh darah. Dosis terapi kafein akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah perifer yang bersama dengan peninggian curah jantung mengakibatkan bertambahnya aliran darah. Tetapi vasodilatasi perifer ini hanya berlangsung sebentar sehingga tidak mempunyai kegunaan terapi.

Sirkulasi otak. Resistensi pembuluh darah otak naik disertai pengurangan aliran darah dan PO_2 di otak. Ini diduga merupakan refleksi adanya blokade adenosin oleh xantin, dan pentingnya adenosin dalam pengaturan sirkulasi otak.

Sirkulasi koroner. Secara eksperimental terbukti bahwa xantin menyebabkan vasodilatasi arteri koroner dan bertambahnya aliran darah koroner, tetapi xantin juga meninggikan kerja jantung. Masih dipertanyakan apakah bertambahnya aliran darah miokard ini sesuai dengan kebutuhan miokard terhadap O_2 . Walaupun demikian xantin masih terus digunakan pada pengobatan insufisiensi koroner.

Tekanan darah. Efek xantin terhadap tekanan darah tidak dapat diramalkan. Stimulasi pusat vasomotor dan stimulasi langsung miokard akan menyebabkan kenaikan tekanan darah. Sebaliknya, rangsangan pusat vagus dan adanya vasodilatasi menyebabkan penurunan tekanan darah. Resultante kedua efek yang bertentangan ini biasanya sedikit kenaikan tekanan darah, tidak lebih dari 10 mmHg. Adanya vasodilatasi dan kenaikan curah jantung menyebabkan tekanan nadi naik, aliran darah lebih cepat dan lebih efisien.

OTOT POLOS. Efek terpenting xantin ialah relaksasi otot polos bronkus, terutama bila otot bronkus dalam keadaan konstiksi secara eksperimental akibat histamin atau secara klinis pada penderita asma bronkial. Dalam hal ini teofilin paling efektif menyebabkan peningkatan kapasitas vital. Oleh karena itu, teofilin, amat bermanfaat untuk pengobatan asma bronkial. Suntikan aminofilin (teofilin/etilendiamin) IV menyebabkan berkurangnya gerakan usus halus dan usus besar untuk sementara waktu.

Mekanisme yang mendasari terjadinya bronkodilatasi oleh teofilin baik in vitro maupun in vivo belum seluruhnya diketahui. Secara umum kadar xantin yang diperlukan untuk menyebabkan bronkodilatasi in vivo sedikit lebih rendah daripada yang diperlukan in vitro; salah satu penjelasan bronkodilatasi mengenai efek xantin in vitro yaitu kemampuannya untuk menghambat enzim fosfodiesterase nukleotido siklik dan hubungan dengan peningkatan akumulasi siklik AMP atau siklis GMP dengan hasil akhir relaksasi otot polos. Bukti-bukti yang menyokong pendapat ini misalnya adanya korelasi antara potensi berbagai derivat xantin untuk menimbulkan relaksasi dengan kemampuannya menghambat hidrolisis siklik AMP, maupun kemampuannya untuk mengadakan potensiasi relaksasi otot bronkus yang disebabkan oleh obat-obat agonis β -2 adrenergik, yang diperkirakan juga diperantarai oleh AMP siklis. Tetapi korelasi ini tidak terbukti in vivo, dan sejumlah penelitian pada manusia tidak berhasil membuktikan adanya efek potensiasi terapeutik antara teofilin dan agonis β 2 adrenergik. Penjelasan lain mengenai mekanisme bronkodilatasi ialah berdasarkan kemampuannya memblokir reseptor adenosin.

OTOT RANGKA. Pada manusia, kemampuan kafein untuk meningkatkan kapasitas kerja otot telah lama diketahui. Para pemain ski yang minum kafein sebanyak 6 mg/kgBB meningkat kinerja fisiknya khususnya di dataran tinggi. Kaitannya secara langsung belum jelas dengan transmisi neuromuskular, dan juga masih menjadi pertanyaan apakah teofilin dalam dosis yang sama dapat menimbulkan efek yang serupa.

Dalam kadar terapi, kafein dan teofilin ternyata dapat memperbaiki kontraktilitas dan mengurangi kelelahan otot diafragma pada orang normal maupun pada penderita COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*). Atas dasar ini teofilin bermanfaat untuk pasien dengan COPD karena dapat ikut berperan dalam memperbaiki fungsi ventilasi dan mengurangi sesak napas.

In vitro, xantin memperkuat kontraksi otot oleh perangsangan listrik secara langsung. Pada manusia, xantin, terutama kafein, menyebabkan bertambahnya kemampuan kerja otot karena efeknya terhadap susunan saraf pusat dan perifer, dalam hal ini teobromin paling lemah.

DIURESIS. Semua xantin meningkatkan produksi urin. Teofilin merupakan diuretik, tetapi efeknya hanya sebentar. Teobromin kurang aktif tetapi efeknya lebih lama, sedangkan kafein paling lemah.

Efek diuresis. Metilxantin, khususnya teofilin meningkatkan diuresis, dan gambaran peningkatan air maupun elektrolit sangat mirip penggunaan tiazid. Cara kerjanya diduga melalui penghambatan reabsorpsi elektrolit di tubuli proksimal maupun di segmen dilusi, tanpa disertai dengan perubahan filtrasi glomeruli ataupun aliran darah ginjal, ini terlihat pada pemberian aminofilin 3,5 mg/kgBB pada orang sehat.

SEKRESI LAMBUNG. Dosis sedang pada kucing dan manusia menyebabkan kenaikan sekresi lambung yang berlangsung lama. Kombinasi histamin dan kafein memperlihatkan efek potensiasi pada peningkatan sekresi pepsin dan asam. Pada hewan coba didapati perubahan patologis dan pembentukan ulkus pada saluran cerna akibat pemberian kafein dosis tunggal yang tinggi atau dosis kecil berulang. Peranan kopi dan minuman kola dalam patogenesis tukak lambung agaknya bersifat individual.

Sekresi lambung setelah pemberian kafein memperlihatkan gambaran khas pada orang normal maupun pada orang dengan tukak lambung atau tukak duodenum. Individu dengan predisposisi tukak peptik atau penderita tukak peptik yang sedang mengalami remisi juga menunjukkan respons yang abnormal terhadap pemberian kafein.

Kadar terapi metilxantin dapat meningkatkan katekolamin dalam darah, enzim dopamin-hidroksilase dan aktivitas renin dalam plasma pada manusia. Peningkatan aktivitas renin ini agaknya tidak berdasarkan perangsangan adrenoseptor; karena ternyata pemberian propranolol tidak mencegah peningkatan aktivitas renin. Pemberian teofilin juga dapat menaikkan kadar gastrin dan hormon paratiroid dalam plasma. Epinefrin juga dapat meningkatkan kadar hormon paratiroid dalam plasma, sehingga tidak jelas apakah peningkatan hormon paratiroid oleh teofilin merupakan efek langsung atau tidak langsung.

EFEK METABOLIK. Pemberian kafein sebesar 4-8 mg/kgBB pada orang sehat ataupun orang yang gemuk akan menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam plasma dan juga meningkatkan metabolisme basal. Masih belum jelas benar apakah perubahan metabolisme ini berkaitan dengan peningkatan penglepasan ataupun efek katekolamin.

TOLERANSI. Xantin dapat menyebabkan toleransi terutama terhadap efek diuresis dan gangguan tidur. Terhadap perangsangan SSP hanya sedikit terjadi toleransi. Juga terdapat toleransi silang antar derivat xantin.

KERJA XANTIN PADA TARAF SELULER. Berbagai efek farmakologi metilxantin dapat diterangkan dengan 3 macam dasar kerjanya pada taraf seluler yaitu: (1) yang berhubungan dengan translokasi Ca intrasel; (2) melalui peningkatan akumulasi senyawa nukleotid siklis, terutama siklik AMP dan siklik GMP; dan (3) melalui blokade reseptor adenosin. Kadar teofilin bebas dalam plasma selama pengobatan jarang melebihi 50 mcm, karena itu kecil kemungkinan bahwa kedua cara pertama turut berperan, sehingga diduga teofilin bekerja sebagai anti adenosin.

Ada pula beberapa cara kerja yang lain yang pada saat ini masih kurang mendapat perhatian tetapi yang mungkin sekali berperan penting sebagai dasar efek metilxantin. Termasuk disini misalnya kemampuannya mengadakan potensiasi penghambatan terhadap sintesis prostaglandin, dan juga adanya kemungkinan bahwa metilxantin dapat mengurangi ambilan (*uptake*) dan/atau memperlambat metabolisme katekolamin di jaringan bukan saraf. Untuk memastikan kedua peran terakhir ini masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

Sebagian besar hormon, neurotransmiter, dan autakoid dapat meningkatkan sintesis siklik AMP dan siklik GMP dalam jaringan target organnya. Metilxantin, terutama teofilin digunakan untuk meneliti peranan siklik nukleotid dalam cara kerja hormon tertentu pada target organnya. Salah satu petunjuk penting tentang peran siklik nukleotid sebagai mediator intrasel ialah adanya bukti bahwa metilxantin menyebabkan potensiasi efek hormon dan terjadinya akumulasi siklik AMP dan siklik GMP. Akumulasi ini diharapkan terjadi akibat penghambatan enzim fosfodiesterase. Tetapi ternyata bahwa teofilin pada kadar 50 mcm dan kafein pada kadar 100 mcm (kadar terapi/obat bebas maksimal dalam plasma) hanya mengadakan hambatan minimal

atas aktivitas fosfodiesterase, lagi pula pada kadar ini jarang sekali terjadi potensiasi atas efek hormon yang diperantarakan siklus AMP. Sebelum ada data yang meyakinkan, sukar untuk mengatakan bahwa efek farmakologi metilxantin berdasarkan penghambatan enzim fosfodiesterase. Tetapi memang benar bahwa dalam dosis terapi teofilin dapat meningkatkan efek obat yang merangsang sintesis GMP, dalam hal ini penghambatan enzim fosfodiesterase mungkin merupakan mekanisme yang penting.

Senyawa adenosin berperan sebagai autokoid melalui reseptor khusus yang terdapat di membran plasma berbagai macam sel. Adenosin menyebabkan dilatasi pembuluh darah, terutama pembuluh koroner dan serebral; dapat memperlambat pacu jantung dan menghambat neuron SSP. Selanjutnya adenosin juga dapat menghambat lipolisis oleh hormon, mengurangi pelepasan NE dari akhiran saraf otonom, dan menghambat pelepasan neurotransmiter di SSP. Adenosin juga mengadakan potensiasi terhadap efek α -adrenergik tertentu, yang mengakibatkan peningkatan kontraksi beberapa otot polos atau meningkatkan akumulasi siklus AMP di jaringan otak.

Diduga paling sedikit ada 2 jenis reseptor adenosin, yaitu berdasarkan sensitivitas relatifnya terhadap berbagai analog adenosin dan berdasarkan atas apakah aktivasi mengakibatkan stimulasi atau inhibisi sintesis siklus AMP. Metilxantin alam merupakan antagonis kompetitif adenosin, dan memperlihatkan afinitas yang hampir sama terhadap kedua jenis reseptor. Walaupun demikian efek antiadenosin metilxantin ini masih memerlukan penelitian.

8.3. FARMAKOKINETIK

Metilxantin cepat diabsorpsi setelah pemberian oral, rektal atau parenteral. Sediaan bentuk cair atau tablet tidak bersalut akan diabsorpsi secara cepat dan lengkap. Absorpsi juga berlangsung lengkap untuk beberapa jenis sediaan lepas lambat. Absorpsi teofilin dalam bentuk garam yang mudah larut, misalnya teofilin Na glisinat atau teofilin kolin tidak lebih baik.

Sediaan teofilin parenteral atau rektal ternyata tetap menimbulkan keluhan nyeri saluran cerna, mual dan muntah. Rupanya gejala ini berhubungan dengan kadar teofilin dalam plasma. Keluhan saluran cerna yang disebabkan oleh iritasi setempat

dapat dihindarkan dengan pemberian obat bersama makanan, tetapi akan terjadi penurunan absorpsi teofilin.

Dalam keadaan perut kosong, sediaan teofilin bentuk cair atau tablet tidak bersalut dapat menghasilkan kadar puncak plasma dalam waktu 2 jam, sedangkan kafein dalam waktu 1 jam.

Saat ini tersedia teofilin lepas lambat, yang dibuat sedemikian rupa agar dosis teofilin dapat diberikan dengan interval 8, 12 atau 24 jam. Ternyata sediaan ini bervariasi kecepatan maupun jumlah absorpsinya antar pasien; khususnya akibat pengaruh adanya makanan dan waktu pemberian.

Pada umumnya adanya makanan dalam lambung akan memperlambat kecepatan absorpsi teofilin tetapi tidak mempengaruhi derajat besarnya absorpsi.

Dari penelitian didapatkan bahwa bioavailabilitas sediaan lepas lambat tertentu menurun akibat pemberian bersama makanan sedang penelitian lain-lain mendapatkan yang sebaliknya. Absorpsi juga dapat menurun bila pasien dalam keadaan berbaring atau tidur. Faktor-faktor ini yang menyebabkan kadar teofilin dalam darah sukar bertahan dalam keadaan konstan sepanjang hari. Juga sulit mendapatkan kadar konstan untuk pengobatan asma kronis. Untunglah diketahui bahwa serangan asma biasanya paling berat menjelang pagi hari sehingga dapat diatur pemberian regimen dosis teofilin mengatasi keadaan tersebut.

Larutan teofilin yang diberikan sebagai enema diabsorpsi lebih lengkap dan cepat, sedangkan sediaan supositoria diabsorpsi lambat dan tidak menentu. Pemberian teofilin IM harus dihindarkan karena menimbulkan nyeri setempat yang lama.

Metilxantin didistribusikan ke seluruh tubuh, melewati plasenta dan masuk ke air susu ibu. Volume distribusi kafein dan teofilin ialah antara 400 dan 600 ml/kg; pada bayi prematur nilai ini lebih tinggi. Derajat ikatan protein teofilin ternyata lebih besar daripada kafein. Dalam kadar terapi ikatan teofilin dengan protein kira-kira 60% tetapi pada bayi baru lahir dan pada pasien sirosis hati ikatan protein ini lebih rendah (40%).

Eliminasi metilxantin terutama melalui metabolisme dalam hati. Sebagian besar diekskresi bersama urin dalam bentuk asam metilurat atau metilxantin. Kurang dari 20% teofilin dan 5% kafein akan ditemukan di urin dalam bentuk utuh. Waktu paruh plasma kafein antara 3-7 jam, nilai ini akan menjadi 2 kali lipat pada wanita hamil tua atau wanita yang menggunakan pil kontrasepsi jangka panjang.

Sedangkan waktu paruh plasma teofilin pada orang dewasa 8-9 jam dan pada anak muda kira-kira 3,5 jam. Pada penderita sirosis hati atau udem paru akut, kecepatan eliminasi sangat bervariasi dan berlangsung lebih lambat, pernah dilaporkan lebih dari 60 jam. Pada bayi prematur, kecepatan eliminasi teofilin dan kafein sangat menurun; waktu paruh kafein rata-rata 50 jam, sedangkan teofilin pada berbagai penelitian berkisar antara 20-36 jam.

8.4. INTOKSIKASI

Pada manusia, kematian akibat keracunan kafein jarang terjadi. Gejala yang biasanya paling mencolok pada penggunaan kafein dosis berlebihan ialah muntah dan kejang. Kadar kafein dalam darah pascamati ditemukan antara 80 µg/ml sampai lebih dari 1 mg/ml. Walaupun dosis letal akut kafein pada orang dewasa antara 5-10 g, namun reaksi yang tidak diinginkan telah terlihat pada penggunaan kafein 1 g (15 mg/kgBB) yang menyebabkan kadar dalam plasma di atas 30 µg/ml. Gejala permulaan berupa sukar tidur, gelisah dan eksitasi yang dapat berkembang menjadi delirium ringan. Gangguan sensoris berupa tinitus dan kilatan cahaya sering dijumpai. Otot rangka menjadi tegang dan gemetar, sering pula ditemukan takikardi dan ekstrasistol; sedangkan pernapasan menjadi lebih cepat.

Intoksikasi yang fatal lebih sering dijumpai pada penggunaan teofilin dibanding dengan kafein. Keracunan teofilin biasanya terjadi pada pemberian obat berulang secara oral maupun parenteral. Aminofilin IV harus disuntikkan perlahan-lahan, selama 20-40 menit untuk menghindari gejala keracunan akut, misalnya sakit kepala, palpitasi, pusing, mual, hipotensi dan nyeri prekordial. Suntikan 500 mg IV yang cepat dapat menyebabkan kematian karena aritmia jantung. Gejala keracunan lain berupa takikardi, gelisah hebat, agitasi dan muntah. Gejala ini biasanya berhubungan dengan kadar teofilin dalam plasma yang melebihi 20 µg/ml.

Kejang fokal atau umum dapat pula terjadi, kadang-kadang tanpa didahului gejala keracunan. Kejang ini biasanya terjadi bila kadar obat dalam plasma melebihi 40 µg/ml, namun demikian kejang dan kematian dapat pula terjadi pada kadar 25 µg/ml. Kejang akibat keracunan metilxantin biasanya dapat diatasi dengan diazepam, walaupun pada beberapa kasus serangan kejang tidak dapat diatasi dengan diazepam IV, fenitoin dan fenobarbital.

Bayi prematur relatif lebih tahan terhadap keracunan teofilin; kadar obat dalam plasma sampai 80 µg/ml hanya menimbulkan gejala keracunan yang berupa takikardi.

8.5. SEDIAAN

Xantin merupakan alkaloid yang bersifat basa lemah; biasanya diberikan dalam bentuk garam rangkap. Untuk pemberian oral dapat diberikan dalam bentuk basa bebas atau bentuk garam, sedangkan untuk pemberian parenteral perlu sediaan dalam bentuk garam.

Kafein, disebut juga tein, merupakan kristal putih yang larut dalam air dengan perbandingan 1 : 46. Kafein-Na benzoat, dan kafein sitrat, berupa senyawa putih, agak pahit, larut dalam air. Yang pertama tersedia dalam ampul 2 ml mengandung 500 mg untuk suntikan IM, sedangkan kafein sitrat terdapat dalam bentuk tablet 60 dan 120 mg untuk pemakaian oral.

Teofilin berbentuk kristal putih, pahit dan sedikit larut dalam air. Tablet teofilin 100 dan 200 mg digunakan untuk pemberian oral. Aminofilin merupakan garam teofilin untuk penggunaan IV, tersedia dalam ampul 10 ml mengandung 250 mg dan ampul 20 ml mengandung 500 mg. Teofilin tersedia juga sebagai supositoria yang mengandung 125, 250 dan 500 mg serta sirup dan elixir.

Pentoksifilin (1-(5-oksoheksil)-3,7 dimetilxantin) di Amerika Serikat digunakan untuk klaudikasio intermiten pada penyakit pembuluh arteri yang bersifat oklusif kronis. Pada uji klinik, pentoksifilin terbukti memperpanjang jarak tempuh berjalan sebelum mulai timbul gejala klaudikasio; ditemukan juga bukti langsung penambahan aliran darah pada kaki yang mengalami iskemia. Perbaikan klinis ini terutama disebabkan oleh perbaikan fleksibilitas sel darah merah yang semula subnormal, penurunan kadar fibrinogen dalam plasma dan penurunan viskositas darah. Respons klinik terhadap pemberian pentoksifilin secara kronis, tidak berhubungan dengan perubahan resistensi perifer dan denyut jantung; obat ini juga tidak bertindak sebagai vasodilator. Jadi cara kerja obat ini belum jelas benar. Hasil terapi yang menguntungkan baru terlihat 2 minggu sesudah pengobatan. Dosis pentoksifilin yaitu 3 x 400 mg sehari per oral.

8.6. INDIKASI

ASMA BRONKIAL. Senyawa teofilin merupakan salah satu obat yang diperlukan pada serangan asma yang berlangsung lama (status asmatikus). Dalam mengatasi status asmatikus diperlukan berbagai tindakan termasuk penggunaan oksigen, aspirasi mukus bronkus, pemberian obat simpatomimetik, bronkodilator, ekspektoran dan sedatif. Salah satu bronkodilator yang paling efektif ialah teofilin. Selain itu teofilin digunakan sebagai profilaksis terhadap serangan asma.

Pada penderita asma, diperlukan kadar terapi teofilin sedikitnya 5-8 µg/ml, sedangkan efek toksik mulai terlihat pada kadar 15 µg/ml dan lebih sering pada kadar di atas 20 µg/ml. Karena itu pada pengobatan asma diusahakan kadar teofilin dipertahankan kira-kira 10 µg/ml. Karena variasi yang cukup besar dalam kecepatan eliminasi teofilin maka dosis perlu ditentukan secara individual berdasarkan pemantauan kadarnya dalam plasma. Selain itu respons individual yang juga cukup bervariasi menyebabkan teofilin perlu diawasi penggunaannya dalam *Therapeutic Drug Monitoring*. Untuk mengatasi episodespasma bronkus hebat dan status asmatikus, perlu diberikan aminofilin IV dengan dosis awal (*loading dose*) 6 mg/kgBB yang ekuivalen dengan teofilin 5 mg/kgBB. Obat ini diberikan secara infus selama 20-40 menit. Bila belum tercapai efek terapi dan tidak terdapat tanda intoksikasi, maka dapat ditambahkan dosis 3 mg/kgBB dengan infus perlahan-lahan. Selanjutnya efek yang optimal dapat dipertahankan dengan pemberian infus aminofilin 0,5 mg/kgBB/jam untuk dewasa normal dan bukan perokok. Anak di bawah 12 tahun dan orang dewasa perokok memerlukan dosis lebih tinggi yaitu 0,8-0,9 mg/kgBB/jam. Dengan dosis ini diharapkan dapat dipertahankan kadar terapi teofilin. Dosis penunjang ini harus diturunkan pada penderita dengan penurunan gangguan dan perfusi hati. Tanpa mengetahui besarnya kadar obat dalam plasma, pemberian infus tidak boleh melebihi 6 jam.

Menurut Hendeles dan Weinberger dosis awal teofilin oral bagi orang dewasa adalah 400 mg/hari, yang dapat ditambahkan 25% dengan interval 3 hari sehingga dicapai dosis maksimum kira-kira 13 mg/kgBB/hari pada orang dewasa dan 24 mg/kgBB/hari pada anak umur 1-9 tahun. Sebagai petunjuk penyesuaian dosis harus diperhatikan gejala intoksi-

kasi yaitu mual, muntah, sakit kepala; respons klinik dan kadar teofilin dalam plasma.

Pemberian larutan aminofilin secara rektal/supositoria absorpsinya sangat variabel sehingga cara ini tidak dianjurkan.

Kombinasi dengan agonis β_2 -adrenergik misalnya metaproterenol atau terbutalin ternyata meningkatkan efek bronkodilatasi teofilin sehingga dapat digunakan dosis dengan risiko efek samping yang lebih kecil. Sedangkan kombinasi dengan efedrin masih kontroversial, ada pendapat yang menyatakan bahwa kombinasi ini tidak menghasilkan efek yang lebih baik daripada teofilin sendiri, sehingga kombinasi tetap kedua obat ini dianggap irasional. Penambahan barbiturat dengan tujuan melawan efek teofilin terhadap SSP, sebenarnya akan menimbulkan risiko peningkatan kecepatan eliminasi teofilin, selain juga dapat mempengaruhi hasil pengukuran kadar teofilin plasma. Penggunaan minuman atau obat yang mengandung kafein selama pengobatan teofilin dilarang untuk menghindarkan : (1) efek aditif kafein pada SSP, kardiovaskular dan saluran cerna; (2) pengaruh kafein terhadap eliminasi teofilin, karena keduanya dimetabolisme oleh enzim yang sama; dan (3) kemungkinan pengaruh kafein terhadap hasil penetapan kadar teofilin menurut cara tertentu.

PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (COPD). Teofilin juga banyak digunakan pada penyakit ini dengan tujuan yang sama dengan pengobatan asma. Tetapi, gejala lain yang menyangkut sistem kardiovaskular akibat penyakit paru obstruktif kronik ini misalnya hipertensi pulmonal, payah jantung kanan pada *Cor pulmonale*, tidak diperbaiki oleh teofilin. Teofilin tidak menyebabkan dilatasi langsung arteri pulmonalis, namun dapat membantu mengurangi hipoksemia yang mungkin merupakan penyebab utama terjadinya hipertensi pulmonal.

APNEA PADA BAYI PREMATUR. Pada bayi prematur sering terjadi episode apnea yang berlangsung lebih dari 15 detik yang disertai bradikardi. Hal ini dapat menimbulkan hipoksemia berulang dan gangguan neurologis, yang mungkin berhubungan dengan penyakit sistemik yang cukup berat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian teofilin oral atau IV dapat mengurangi lamanya apnea. Untuk ini teofilin cukup diberikan dalam dosis yang mencapai kadar plasma 3-5 mcg/ml

yaitu 2,5-5 mg/kgBB dan selanjutnya dipertahankan dengan dosis 2 mg/kgBB/hari.

KEGUNAAN YANG LAIN. Kafein jarang sekali digunakan untuk pengobatan keracunan obat depresan SSP. Kalau digunakan biasanya diberikan 0,5 g kafein Na benzoat. Sedangkan penggunaan teofilin sudah ditinggalkan.

Kombinasi tetap kafein dengan analgetik misalnya aspirin digunakan untuk pengobatan berbagai sakit kepala. Hanya sedikit data yang dapat memperkuat indikasi ini. Kafein juga digunakan dalam kombinasi dengan alkaloid ergot untuk pengobatan **migren**; perbaikan ini didasarkan atas kemampuan metilxantin menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah serebral.

8.7. MINUMAN XANTIN

Minuman xantin yang paling populer ialah kopi, teh, coklat, dan minuman kola. Kopi dan teh mengandung kafein, sedangkan coklat mengandung teobromin. Kadar kafein dalam daun teh (lebih kurang 2%) lebih tinggi daripada kadarnya dalam biji kopi (0,7-2%). Satu botol minuman cola berisi 35-55 mg kafein. Satu cangkir kopi rata-rata berisi 100-150 mg kafein, mendekati dosis terapi. Tidak dapat disangkal lagi bahwa popularitas minuman xantin ditentukan oleh daya stimulasinya, sedangkan daya stimulasi ini berbeda pada setiap individu. Anak lebih peka terhadap perangsangan xantin daripada orang dewasa; maka sebaiknya anak jangan minum kopi atau teh. Pasien dengan tukak peptik yang aktif dan hipertensi sebaiknya tidak minum minuman yang mengandung kafein.

Indeks

A

- A. duodenale* mebendazol, 527
 α 1-acid glycoprotein, interaksi obat, 306
 ACE, lihat enzim konversi angiotensin
 ACTH, lihat adrenokortikotropin
 ACTH, vitamin B12 dan, 743
 ADH, 395, 396
 ADH, oksitosik, sebagai 405
 AF-DX, 56, 166
 AIDS, lihat *acquired immuno deficiency syndrome*
 AINS, lihat antiinflamasi nonsteroid
 AT-III, lihat antitrombin III
 Abortus habitualis, 450, 731
 Abortus terapeutik, 409
 Abses gigi, obat pilihan, 582
 Abses hati, metronidazol, pada, 541
 Abses otak, obat pilihan, 583
 Absorpsi, 3,764
 Acceptable daily intake, 762, 765
 Accidental poisoning, 768,769
 Acquired-immuno-deficiency-syndrome, 616
 Actinomyces israeli, klindamisin pada, 679
 Acute Angle Closure Glaucoma, diuretik pada, 393
 Acute dissecting aorta aneurism, 108
 Acute mountain sickness, asetazolamid pada, 384
 Acute yellow atrophy, keracunan jamur, 48
 Addiction liability, 195
 Addison, penyakit, 489
 Adenilase, aminoglikosid dan, 665
 Adenohipofisis, insufisiensi, 496
 Adenosin, 755
 Adrenalin, lihat epinefrin
 Adrenergic sweating, 61
 Adrenergik, 57-76
 - hipertensi dan, 73
 - kerja langsung, 57, 58
 - kerja obat, 57
 - kerja tidak langsung, 58-59
 - kimia-isomeri optik, 60
 - struktur kimia, 63
 - vasokonstriktor lokal dan, 69
 Adrenergik lain, 63-65
 Adrenokortikosteroid, 484-499
 - biosintesis, 485
 - faal dan farmakodinamik, 486
 - farmakokinetik, 492
 - mekanisme kerja, 486
 - pengaturan sekresi, 486
 - sediaan dan posologi, 493
 - struktur kimia dan aktivitas, 493
 Adrenokortikotropin (ACTH), 482-484
 Adrenolitik sentral, hipertensi dan, 332
 Adrenolitik sentral, interaksi obat, 325
 Adrenolitik, lihat penghambat adrenergik
 Adrenoseptor bloker, 77
 Adriamisin, lihat doksorubisin
 Aerofagia, simetikon pada, 515
 Afinitas, 7, 14
 Ag-sulfadiazin, lihat juga sulfonamid, 587
 Agar-agar, pencahar, sebagai, 511, 513
 Aglikon, 272, 273
 Agonis, 10, 18, 39
 Agonis dopamin, 181-183
 Agonis parsial, 19, 205
 Akatisia, 151
 Akilia gastrika, pepsin pada, 508
 Akne vulgaris, tetrasiklin pada, 655
 Akne, vitamin A pada, 727
 Akridin, 521
 Akrodermatitis, seng dan, 735
 Akrodinia, 720, 788
 Akromegali, insulin dan, 474
 Aktinomikosis, penisilin pada, 634
 Aktinomisin, kerja antikanker, 690
 Aktivator plasminogen, 749, 757
 Aktivator protrombin, 759
 Aktivitas agonis parsial, lihat *partial agonist activity*
 Aktivitas intrinsik, 14
 Aktivitas renin plasma, beta-bloker dan, 85
 Aktivitas simpatomimetik intrinsik,
 - lihat *intrinsic sympathomimetik activity*
 Aktivitas stabilisasi membran, 83
 Al (OH)3 gel, isoniazid dan, 802, 803
 Al-hidroksida, antidotum sebagai, 777
 Al-karbonat basa, antasid sebagai, 505
 Al-natrium dihidroksikarbonat, antasid, sebagai, 505
 Albendazol, 533
 Alcaligenes, kotrimoksazol dan, 593
 Aldosteron, 485, 489
 Aldosteron, heparin dan, 750
 Aldosteron, kadar plasma, 486
 Alergi, adrenergik dan, 74
 Alfa bloker, 77-81
 - selektif, 80-81
 - interaksi obat, 325
 - nonselektif, 77-80
 Alfa-Hidroksi alprazolam, 128
 Alfa-Hidroksi midazolam, 128
 Alfa-Hidroksi triazolam, 128
 Alfa-metiltirosin, cara kerja, 38
 Alfa-tokoferol, 730, 731
 Alfa2-agonis, 69
 Alfaprodin, 197, 200
 Alkali fosfatase, 733, 737
 Alkaloid Vinka, 690, 691
 Alkaloid asam amino, 401
 Alkaloid belladonna, 50-54
 Alkaloid ergot, 79-80, 400-404
 - efek samping, 402

- farmakodinamik, 402
- farmakokinetik, 401
- indikasi, 403
- kimia, 401
- sumber dan sejarah, 400
- Alkaloid opium, lihat juga morfin, 190, 191, 196
 - papaver somniferum L, 190
 - penggolongan, 190-191
 - posologi, 196
- Alkaloid rauwolfia, 333
- Alkaloid sinkona, 552-555
- Alkaloid tumbuhan, 47-48
- Alkilamin, 253, 254
- Alkilator, 689, 691
- Alkohol, 143-147
 - dialisis peritoneal dan, 773
 - farmakodinamik, 143
 - farmakokinetik, 144
 - interaksi, 144
 - ketergantungan fisik, 145
 - komplikasi khusus, 145
 - mekanisme kerja, 144
 - toleransi, 145
- Alkoholisme kronik, pengobatan, 145
- Alkuronium, 96, 97, 99
- Alopesia, 698, 700
- Alopesia, fluorourasil dan, 696
- Alopesia, heparin dan, 751
- Alopurinol, 221, 222
- Alopurinol, antikanker dan, 692
- Alopurinol, diuretik dan, 394
- Alprazolam, 128
- Alprenolol, 82, 322, 350
- Alteplase, 758
- Aluminium fenol sulfonat, 516
- Aluminium fosfat, antasid sebagai, 505
- Aluminium hidroksida, antasid, 502, 505
- Aluminium hidroksida, besi dan, 739
- Aluminium klorhidrat, 516
- Aluminium klorida, 516
- Aluminium sulfat, 516
- Alzheimer, penyakit, 43, 47
- Amanita muscaria*, 48
- Amanita phalloides*, 48
- Amantadin, 177, 184, 616
- Ambroksol, 517
- Amfetamin, 60, 70, 74, 805
- Amfetamin, cara kerja, 38
- Amfetamin, dialisis peritoneal dan, 773
- Amfetamin, struktur kimia, 64
- Amfoterisin B, 560-562
- Amfoterisin B, aminoglikosida dan, 670
- Amfoterisin B, digilits dan, 283
- Amidopirin, 215
- Amikasin, 662, 663, 671
- Amilorid, 322, 389
- Amilorid, digitalis dan, 283
- Amin simpatomimetik, 59
- Amino N10-metil asam folat, 697
- Aminoetil-imidazol, 248
- Aminoglikosid, 661-674
 - blokade neuromuskular, 670
 - diuretik dan, 395
 - efek nefrotoksik, 669, 670
 - efek neurotoksik, 669
 - efek samping, 667-669
 - ekskresi, 667
 - farmakokinetik, 665-667
 - indikasi, 672
 - interaksi obat, 669
 - kadar efektif, 666
 - kadar toksik, 666
 - kontraindikasi, 672
 - mekanisme kerja, 662
 - non-sistemik, 667
 - ototoksitas, 668, 670
 - parenteral, 665
 - pedoman kepekaan mikroba, 664
 - pelumpuh otot dan, 100
 - pemilihan obat, 673
 - penggunaan klinik, 672
 - resistensi, 665
 - sediaan dan posologi, 670
 - spektrum antimikroba, 664
 - struktur, 662
- Aminoglutetimid, 500
- 8-aminokuinolin, 550
- 4-aminokuinolin, 547
- Aminopirin, 215
- Aminosidin, 662, 672
- Aminosiklitol, 661
- Amiodaron, 297, 310-312
- Amiodaron, mekanisme antiaritmia, 296
- Amitiozon, 612
- Amitriptilin, 150, 158-159, 177
- Amlodipin, 322, 340, 341, 351
- Amobarbital, 129, 130
- Amodiakuin, 551, 558
- Amoksapin, 150, 159
- Amoksisilin, farmakokinetik, 627
- Amoksisilin, posologi sediaan, 631
- Amoksisilin, struktur kimia, 624
- Amoksisilin/kalium klavulanat, 647
- Amonium klorida, 516, 773, 774, 805
- Ampisilin, farmakokinetik, 627
- Ampisilin, penisilin dan, 625
- Ampisilin, posologi sediaan, 630
- Ampisilin, struktur kimia, 624
- Ampisilin/sulbaktam, 646
- Amrinon, 288

- Amubiasis, 540
- Amubiasis hati, klorokuin pada, 542
- Amubiasis intestinal, klorokuin pada, 542
- Amubiasis, metronidazol pada, 541
- Amubiasis, pemilihan obat, 544
- Amubiasis, senyawa arsen pada, 542-543
- Amubisid jaringan, 537
- Amubisid luminal, 537
- Amylaceous dyspepsia, 509
- Anabolik steroid, diabetes melitus dan, 464
- Anaerob oral, amoksisilin/kalium klavulanat pada, 647
- Analeptik, keracunan pada, 774
- Analgesik narkotik, parasetamol dan, 802
- Analgesik opiat, pelumpuh otot dan, 100
- Analgesik opioid dan antagonis, 189-206
- Androgen, 456-464
 - TBG dan, 464
 - efek samping, 463
 - faal dan farmakodinamik 457
 - farmakokinetik 459
 - hiperplasia prostat dan 464
 - interaksi obat 463
 - kimia dan biosintesis 456
 - mekanisme kerja 458
 - metabolisme 459
 - sediaan dan indikasi 460
- Androgen adrenal, biosintesis, 485
- Androstenedion, 459, 485
- Androsteron, 459
- Anemia hemolitik, penisilin oleh, 629
- Anemia hemolitik, sulfonamid oleh, 588
- Anemia hemolitik, vitamin E pada, 730
- Anemia hipokrom mikrositer, 720, 738
- Anemia megaloblastik, 742, 745
- Anemia megaloblastik makrositer, vitamin E dan, 731
- Anemia perniosa, 742, 744, 745
- Anemia perniosa addision, 743
- Anemia refrakter, androgen pada, 462
- Anemia sickle cell, 735
- Anemia, androgen pada, 461
- Anestesia umum, stadium, 110
- Anestesia umum, teori, 110
- Anestesia, blok, 243
- Anestesia, epidural, 246
- Anestesia, infiltrasi, 243
- Anestesia, kaudal, 247
- Anestesia, pelumpuh otot dan, 101
- Anestesia, permukaan, 243
- Anestesia, spinal, 243
- Anestetik gas, 115-116
- Anestetik lokal, farmakodinamik, 237
 - sifat umum, 234
 - teknik pemberian, 243
- Anestetik lokal sintetik, 240-243
- Anestetik menguap, 116-119
- Anestetik parenteral, 119
- Anestetik umum, 109-123
 - cara pemberian, 113
 - definisi, 109
 - farmakokinetik, 112-113
- Angina Prinzmetal, 65, 344
- Angina stabil kronik, 359-361
- Angina tidak stabil, 362
- Angina varian, 361
- Angioneurotik udem, 778
- Angka kecukupan gizi rata-rata, 715
- Anisindion, 749, 753-755
- Antagonis, 10, 18, 39
- Antagonis adrenoseptor, 77
- Antagonis aldosteron, 387-389, 734
- Antagonis benzodiazepin, 133
- Antagonis fisiologik, 61
- Antagonis folat, 690
- Antagonis kalsium, antiaritmia, 312-314
- Antagonis kalsium, hipertensi pada, 340-342
- Antagonis logam berat, 794-799
- Antagonis opioid, 189, 203-205
- Antagonis parsial, 19
- Antagonis pirimidin, 689
- Antagonis purin, 690
- Antagonisme farmakodinamik, 18
- Antagonisme fisiologik, 18
- Antagonisme kompetitif, 18
- Antagonisme nonkompetitif, 19
- Antagonist H2, aspirin dan, 755
- Antasid, 501-506, 733
 - Fe dan, 802
 - Penisilin G dan, 802
 - aspirin dan, 755
 - efek carminative, 502
 - eritromisin dan, 802
 - farmakologi, 502
- Anti foaming, lihat antibusa
- AntiChE, cara kerja, 38
- Antialergi, 248-261
- Antiandrogen, 464
- Antianemia defisiensi, 738-746
- Antianemia hipokromik, 738, 739, 742
- Antianemia megaloblastik, 742-746
 - farmakokinetik, 743-744
 - kebutuhan, 743
 - sediaan dan posologi, 744-745
 - sumber, 743
- Antiangina, 346-363
- Antiangina, mekanisme, 353
- Antiansietas, 155-157
- Antiaritmia, 289-314
 - klasifikasi obat, 296
 - mekanisme kerja, 296
- Antibiotic associated pseudomembranous colitis, 679
- Antibiotik, amubiasis pada, 543

- Antibiotik, antikoagulan oral dan, 753
- Antibiotik, definisi, 571
- Antibiotik, padamomisin, 543
- Antibiotik, vitamin K dan, 732
- Antibiotika betalaktam, 636
- Antibodi, 711-712
- Antibusa, 515
- Antidepresi, 157-162
- Antidepresi trisiklik, 158, 159, 177, 185
 - dikumarol dan, 802
 - fenilbutazon dan, 802
 - interaksi, 802-805
 - levodopa dan, 802
 - parasetamol dan, 802
 - penyakit Parkinson dan, 183
 - prokarbazin dan, 700
 - propranolol dan, 802
- Antidiabetik oral, 476-480
- Antidotum, 54, 63
- Antiepilepsi, 165-173
 - kadar dalam plasma, 164
 - mekanisme kerja, 164
 - pemilihan obat, 173
- Antiestrogen, 444
- Antihipertensi, 315, 329-344
 - dosis sediaan, 321
 - interaksi obat, 324
 - kombinasi obat, 325
 - pilihan obat, 323-324
- Antihistamin, 252-260
 - nonsedatif, 254
 - efek samping, 255
 - farmakokinetik, 254
 - farmakologi, 252-254
 - indikasi, 256
 - kimia, 252
 - pemilihan sediaan, 260
 - penghambat reseptor $H_2(AH_2)$, 256-259
 - penyakit Parkinson pada, 183
 - sebagai antidotum, 778
 - senyawa, 183
- Antiinflamasi nonsteroid, 207-222
 - efek samping, 210
 - farmakodinamik, 209-210
- Antijamur, 560-570
- Antijamur, pemilihan preparat, 569
- Antikanker, 686-701
 - efek nonterapi, 690-692
 - indikasi dan dosis, 693, 694
 - mekanisme kerja, 687
 - pilahan, 688
 - prinsip kemoterapi, 700-701
- Antikoagulan, 749-755
 - efek nonterapi, 754
 - farmakokinetik, 753-754
 - indikasi, 754-755
 - kontraindikasi, 754
 - monitoring terapi, 754
- Antikoagulan oral, 749, 752-755
 - aspirin dan, 755
 - diuretik dan, 395
 - interaksi obat, 752-753
 - interaksi obat, 753
 - mekanisme kerja, 752
 - posologi, 755
- Antikolinergik, 182-184
- Antikolinergik sentral, 177
- Antikolinergik, interaksi, 802
- Antikolinesterase, 28, 43-47
- Antikonvulsi, 163
- Antikonvulsi, asam folat dan, 745
- Antikonvulsi, diuretik dan, 395
- Antimetabolit, kerja antikanker, 689
- Antimikroba, 571-598
 - aktivitas dan spektrum, 571
 - bakteriostatik, 571
 - bakterisid, 571
 - definisi, 571
 - educated guess, 581
 - efek samping, 575-576
 - faktor penderita, 576
 - kadar bunuh minimal, 571
 - kadar hambat minimal, 571
 - kegagalan terapi, 577
 - kombinasi, 579-580
 - mekanisme kerja, 572
 - penggunaan, 577-583
 - pilihan, 578
 - posologi, 578
 - profilaksis, 580
 - resistensi, 573-575
- Antimuskarinik, 50-56
- Antioksidan, 722, 725, 730
- Antiperspirant, lihat obat keringat
- Antipirimidin, lihat juga antimetabolit, 689
- Antipirin, 2, 215
- Antipirin, struktur, 215
- Antiplasmin, 749
- Antipsikotik, 150-155
- Antipsikotik lain, 152-155
- Antipsikotik, pemilihan sediaan, 154
- Antipurin, lihat juga antimetabolit, 689
- Antiseptik dan desinfektan, 517-522
- Antiseptik saluran kemih, 594-596
- Antiserotonin, 265-266
- Antispasmodik, 52
- Antitiroid, efek samping, indikasi, 428
- Antitiroid, farmakokinetik, 427
- Antitiroid, mekanisme kerja, 427-429
- Antitrombin III, 748, 749

- Antitrombosit, 755-756
Antitusif non-opioid, 206
Antraknon, 510, 512
Antraks, penisilin pada, 634
Antrasiklin, kerja antikanker, 690
Apnea pada bayi prematur, teofilin, 232
Apomorfin, 181, 196
Apomorfin, keracunan pada, 772
Aprobarbital, 129, 130
Aprotimin, 474
Araknoiditis, penisilin dan, 630
Areca catechu, 47
Arekolin, 47
Arginase, 737
Aritmia jantung, adrenergik dan, 73
Aritmia jantung, kalium dan, 734
Aritmia jantung, lidokain dan, 241
Aritmia ventrikel, prognosis, 293
Aritmia, mekanisme, 292
Aromatase, 463
Aromatic L-amino acid decarboxylase, 262
Arsen, 790-792
Arsenolisis, 790
Artemeter, 556
Artemisinin, 556
Arteriosklerosis, 364
Artesunat, 556
Arthus, fenomena, 629
Arthritis, 729
Arthritis gonokokus, penisilin pada, 633
Arthritis reumatoid, 709
Arthritis reumatoid, metotreksat pada, 709
Arthritis reumatoid, siklofosamid pada, 695, 709
Arthritis, kortikosteroid pada, 496
Asam 2,3-dimerkaptosuksinat, 797
Asam 5-hidroksi-indol asetat (5-HIAA), 265
Asam 7-amino-sefalosporanat, 636
Asam aminokaproat, 757, 758, 760-761
Asam arakidonat, 756
Asam askorbat (vitamin C), 722-724
Asam benzoat, 568
Asam borat, dialisis peritoneal dan, 773
Asam dehidrokolat, 508
Asam dietilentriaminpenta-asetat, 799
Asam etakrinat, 390, 392
Asam etakrinat, aminoglikosid dan, 668
Asam fenobarbital, lihat fenitoin
Asam fibrat, 371-373
Asam folat, 716, 738, 742, 745
Asam folat, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
Asam folat, fungsi metabolik, 745
Asam folinat, 690
Asam glutamat, 745
Asam heksuronat, 722
Asam klavulanat, 646
Asam mefenamat, 208, 217
Asam mefenamat, antikoagulan oral dan, 753
Asam mikolat, isoniazid dan, 599
Asam nalidiksate, 595, 682
Asam nikotinat, 377, 719
Asam oksalat, 755
Asam pantotenat, 720, 721
Asam para amino benzoat, 584, 716, 745
Asam para aminosalisilat, 604
Asam pipemidat, 682
Asam piromidat, 682
Asam pteroilmonoglutamat, 745
Asam retinoat, 724, 725
Asam salisilat, 211, 568
Asam suksinat, besi dan, 739
Asam tanat, 759, 763
Asam tiaprofenat, 208, 219
Asam traneksamat, 761
Asam undesilente, 569
Asam valproat, 166, 172
Asebutolol, 82, 83
Asebutolol, antiaritmia, 308
Asebutolol, dosis antiangina, 350
Asebutolol, dosis, sediaan, 322
Asebutolol, mekanisme antiaritmia, 296
Asebutolol, sifat farmakologik, 350
Aseklidin, 48
Asenokumarol, 754
Asetaminofen, 214
Asetazolamid, 173, 383-387
 - efek samping, 384, 387
 - farmakodinamik, 383, 385
 - farmakokinetik, 384, 386
 - indikasi, 387
 - kontraindikasi, 384
 - sediaan dan posologi, 385
Asetil isoniazid, 599
Asetilase, aminoglikosid dan, 665
Asetilkolin klorida, sediaan, 42
Asetilkolin klorida, struktur kimia, 41
Asetilkolin, sifat-sifat, 42
Asetilkolinesterase, 28
Asetilsistein, 517
Asetofenazin, 150, 151
Asetoheksamid, lihat sulfonilurea
Asetosal, struktur kimia, 211
Asiklo-GTP, asiklovir dan, 617
Asiklovir, 617-618, 634
Asipimoks, 377
Asites, diuretik pada, 393
Askariasis, 526, 527
Asma bronkial, kortikosteroid dan, 497
Asma bronkial, teofilin dan, 232
Asparaginase, 689, 690, 701
Aspergillus, 560, 563

Aspergilosis, 564
 Aspirin, 208, 755
 Aspirin, TBG dan, 422
 Aspirin, antikoagulan oral dan, 754
 Aspirin, sediaan, 212
 Astemizol, 253
 Astringen, 516, 759
 Ataksia serebelar, fluorourasil dan, 696
 Atenolol, 83

- cara kerja, 38
- dosis antiangina, 350
- dosis sediaan, 322
- kardioselektivitas, 85
- migren dan, 92
- sifat farmakologik, 350
- struktur kimia, 82

 Aterosklerosis, 364
Atherosclerotic plaque, EDTA dan, 795
 Atrakurium, 96, 97, 99
 Atrakurium, penglepasan histamin, 99
 Atrofi testis, androgen pada, 458
Atropa belladonna, 51
 Atropin, 50
 Atropin, cara kerja, 38
 Atropin, pelumpuh otot dan, 100
 Atropin, sebagai antidotum, 776
 Atropin, sediaan, 54
Attempted Suicide, 768
Attention deficit disorder, 226
 Autakoid, 248-252
 Autoinduktif, 8
 Avidin, 721
 Azapropazon, 208
 Azatadin, 253
 Azatioprin, 707, 708
Azido-3'deoksitimidin-3', 619
 Azlosilin, 626, 631
 Azlosilin, aminoglikosid dan, 669
 Azo (biru evans), 520
 Aztreonam, 644-646

B

B. malayi, dietilkarbamazin dan, 525
B. anthracis, penisilin pada, 634
B. dermatitidis, ketokonazol pada, 563
B. fragilis, sefoksitin dan, 642
B. subtilis, 681
 BAL, sebagai antidotum, 775
 Baklofen, 187
 Bakteri gram-negatif, sefamandol dan, 642
 Balantidiasis, 540
 Barbiturat, 134-139, 168-169

- antikoagulan oral dan, 753
- efek samping, 137

- farmakodinamik, 134
 - farmakokinetik, 136-137
 - intoksikasi, 137
 - keracunan, 769
 - kimia, 134
 - kontraindikasi, 139
 - kumarin dan, 752
 - pada keracunan, 772
 - posologi, 139
 - prokarbazin dan, 700
 - struktur kimia, 135
 Barbiturat kerja panjang, dialisis peritoneal dan, 773
 Basitrasin, 681
 Basitrasin, kolitis pseudomembranosa pada, 680
Basophilic stippling, 778
 Batas keamanan obat, 21
 Batu ginjal, diuretik dan, 393
Baume Bengue, 516
 Bayi prematur dan neonatus, penisilin pada, 628
 Bayi prematur, metabolisme, 9
 Bedah abdominal, tinidazol pada, 542
 Bedah cangkok, siklofosfamid pada, 709
Befenium hidrosinaftoat, 523-524
Behcet, lihat sindrom
 Bekatul, 379
 Benazepril, 322
 Bendroflumetiazid, 321, 388
 Benoksinat, 242
 Benorilat, 208
 Benserazid, 180
 Benzalkoniumklorida, 516, 520
 Benzatin penisilin G, 626
 Benzfetamin, 75
 Benzil penisilin, struktur kimia, 623
 Benzodiazepin, 124-134, 155, 171

- efek samping, 127, 129
- farmakodinamik, 125
- farmakokinetik, 127
- indikasi, 130
- kimia, 125
- mekanisme kerja, 126

 Benzokain, topikal, 242
 Benzotiadiazid, 385-387
 Benzotiadiazid, diabetes insipidus pada, 399
 Benzotiazid, dosis sediaan, 388
 Benzotropin mesilat, 177, 184
 Bercak Bitot, 725
 Beri-beri basah, 717
 Bersihan hepar, 815
 Bersihan total, 814
 Besi, 715, 736, 738-742
 Besi, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
 Besi, kebutuhan, 740
 Besi, sumber alami, 740
 Beta bloker, 81, 83-90

- angina pectoris pada, 90

- ansietas pada, 92
 - aritmia pada, 90, 306
 - efek samping dan perhatian, 88
 - farmakodinamik, 83-86
 - farmakokinetik, 86-87
 - feokromositoma pada, 91
 - glaukoma pada, 92
 - glaukoma-timolol pada, 92
 - hipertensi pada, 90
 - infark miokard pada, 91
 - interaksi obat, 89, 324
 - kardio obstruktif hipertrofik pada, 91
 - migren pada, 92
 - penggunaan klinik, 90
 - sediaan, 87-88
 - struktur kimia, 81
 - tirotoksikosis pada, 91
 - Beta eritroidin, 97
 - Beta imidazoliletilamin, 248
 - Beta laktamase, 626, 646
 - Beta sitosterol, 371
 - Beta-metildigoksin, 285
 - Beta2 agonis, 68-69
 - Beta2 agonis, efek samping, 71
 - Beta2, asma bronkial, 74
 - Betalaktam, antibiotik, 622
 - Betametason, 487, 494
 - Betametason, sediaan, 494
 - Betanekeol, 42
 - Bezafibrat, 372
 - Biguanid, 473, 478, 479
 - Bikarbonat, 774
 - Bikarbonat, keracunan pada, 773
 - Bilas lambung, keracunan pada, 772
 - Bilirubin, salisilat dan, 803
 - Bilirubin, sulfonamid dan, 803
 - Bioavailabilitas, 4, 813
 - Bioekuivalensi, 3
 - Bioinekuivalensi, 3
 - Biotin, 721, 734
 - Biotransformasi, 7-9
 - Biperiden, 177, 183 184
 - Biru evans, 520
 - Biru metilen, pada methemoglobinemia, 522
 - Biru metilen, sebagai antidotum, 522, 774, 777
 - Bisakodil, 510, 512
 - Bisbi-guanid, 519
 - Bisoprolol, 82, 83, 322, 350
 - Bisoprolol sifat farmakologik 350
 - Blastomikosis 561 564
 - Blastomyces dermatitidis*, amfoterisin dan 560
 - Bleomisin 690 698-699
 - Blokade neuromuskuler, aminoglikosida dan 670
 - Bordetella*, polimiksin B dan, 680
 - Branhamella catarrhalis*, fluorokuinolon pada, 684
 - Break through bleeding*, 723
 - Bretium*, 310-312
 - Bretium mekanisme antiaritmia 296
 - British antilewisite* (BAL), lihat juga dimerkaprol 795
 - Broksikuinolin 539
 - Bromfeniramin maleat 253
 - Bromheksin 517
 - Bromida, dialisis peritoneal dan, 773
 - Bromo-deoksiuridin, imunosupresan sebagai, 707
 - Bromokriptin, 171, 181, 415
 - Bromokriptin, supresi laktasi, 463
 - Bronkitis akut, obat pilihan, 581
 - Bronkitis akut, sefiksime, 644
 - Bronkitis obliterans, 778
 - Bruselosis*, tetrasiklin pada, 655
 - Buffalo hump*, 488
 - Bumetanid, 390, 392
 - Bunazosin, 80, 322
 - Bupropion, 150, 161
 - Busa fibrin insani, 758, 759
 - Buspiron, 156
 - Busulfan, 695-696, 707
 - Butabarbital, 129, 130
 - Butanol extractable iodine*, 421
 - Butirilkinolinesterase*, 28
 - Butirofenon, 152
 - Butorfanol, 191, 205
 - Butropium bromida, 54
- ## C
- C-peptide (connecting peptide)*, 467
 - C.albicans*, klotrimazol dan, 567
 - C.diphtheriae*, penisilin dan, 625
 - C.trachomatis*, eritromisin dan, 676
 - C10, lihat dekametomium
 - CAMP, 11-12
 - COMT, 29-31, 59, 62, 758
 - CTZ, lihat *chemoreceptor trigger zone*
 - Ca glukonat, sebagai antidotum, 778
 - Ca++, aminoglikosid dan, 664
 - Ca++, lihat juga proses pembekuan darah, 748
 - CaCl₂, sebagai antidotum, 777
 - CaNa₂ EDTA, sebagai antidotum, 778, 785
 - Cacing pita, niklosamid pada, 527
 - Cacing tambang, levamisol pada, 526
 - Caesarean originated barrier sustained animals*, 765
 - Calcium antagonist*, lihat penghambat kanal Ca
 - Calcium entry blocker*, lihat penghambat kanal Ca
 - Campylobacter*, eritromisin pada, 677
 - Canabis indica*, 109
 - Candida, amfoterisin pada, 560
 - Candida, ketokonazol pada, 562
 - Candida, mikonazol pada, 567
 - Candida, nistatin pada, 568

Cara pemberian obat, 5-6
Carica papaya, 5
Cell cycle nonspecific (CCNS), 689, 745
Cell cycle specific (CCS), 689, 745
Cell-mediate immune response, 258
Cephalosporium acremonium, 636
Cerebral malaria, 557
Chancroid, amoksisilin/k.klavulanat pada, 647
Chancroid, kotrimoksazol pada, 593
Chancroid, streptomisin pada, 673
Chelating agent, 780, 781
Chemoreceptor trigger zone, 179, 193
Chlamydia trachomatis, klaritromisin pada, 678
Chorionic gonadotropin hormone, 418
Chromatopsia, 281
 Ciri-ciri kelamin sekunder, 440
Clitocybe, 47
Clostridia, penisilin, pada, 625
Clostridium difficile, imipenem pada, 649
Clostridium difficile, klindamisin dan, 679
Clostridium perfringens, sefalosporin dan, 639
Coccidioides immitis, amfoterisin pada, 560
Coccidioides immitis, ketokonazol pada, 562
Common colds, vitamin C pada, 724
Condylomata acuminata, 620
Coronary steal phenomena, 756
Corynebacterium diptheriae, sefalosporin dan, 639
Counter irritant, 516
Creutzfeld-Jakob, penyakit, 413
Cryoprecipitated antihemophilic factor, 759-760
Cryptococcus neoformans, 560, 563
 Cu, 735, 736, 737

D

D-melfalan, imunosupresan sebagai, 707
 D-penisilamin, keracunan timbal pada, 785
 D-tubokurarin, penglepasan histamin, 99
D.latum, diklorofen dan, 525, 656
D.latum, niklosamid, 528
 DDS, lihat sulfon
 DDT, 804
 DFP, 44, 46
DIC, lihat *disseminated intravascular coagulation*
 DNA girase, 683
 DNA polimerase, 617, 696
 DOMA, 32
 DOPA, 30
 DOPEG, 32
 DOPGAL, 32
 Daktinomisin, klorambusil dan, 691, 692, 695, 689
 Danazol, 449, 463
 Dantrolen, 102
 Dantron (dihidroksiantraknon), 510, 512
 Dapson, lihat sulfon

Data karsinogenisitas, 763
Datura stramonium, 51
 Daunorubisin, 689, 691, 699
 Daunorubisin, sitarabin dan, 696
 Deferoksamin, 740, 798
 Defisiensi enzim, keracunan dan, 763
 Defisiensi imun, tuberkulosis dan, 609
 Dehidroemetin, 539
 Dehidroepiandrosteron, 485
 Dehidrogenase 3- 4-isomerase, 485
 7-dehidrokolesterol, 728
 3-dehidroretinol (vitamin A2), 724
 Dekametonium (C10), 96, 97, 99
 Dekongestan nasal, adrenergik dan, 73
 Deksametason, 487, 494
 Deksametason Na-fosfat, 494
 Deksametason asetat, sediaan, 494
 Deksametason, sebagai antidotum, 778
 Deksbromfeniramin maleat, 253
 Dekstran, 755, 756
 Dekstran, keracunan pada, 772
 Dekstroamfetamin, 74, 75, 177
 Dekstrometorfan, 206
 Dekstrotioksiksin, 379
 Delapril, 322
 Demam reumatik, penisilin pada, 632
 Demam tifoid, 658
 Demeklosiklin, 651, 656
 Demetilasi imipramin, 158
 Demetilklortetrasiklin, 653
 Demetilklortetrasiklin, amubiasis pada, 543
 Demoksepam, 128
 Demulsen, 514-515
 Deodoran, 516
 5-deoksiadenosilkobalamin, 742
 6-deoksiasiklovir, 618
 2-deoksistreptamin, 661
 Depolarisasi menetap/persisten, 44, 97
 Depresi endogen, 150
 Dermatitis seboroik, riboflavin pada, 718
 Dermatofitosis, mikonazol pada, 567
 Dermatomikosis, ketokonazol pada, 563
 Desalkilflurazepam, 128
 Desensitisasi, 13
 Desipramin, 158
 Desmetilamitriptilin, 150
 Desmetildiazepam, 128
 Desmetilklor diazepam, 128
 Desmetilmipramin, 150
 Desmopresin, 395, 398, 760
 Desoksikortikosteron, 485, 489
 Desoksikortikosteron asetat, sediaan, 494
 11-desoksikortisol, 485
 Deteksi rasa nyeri, pelumpuh otot, 101
 Diabetes insipidus, diuretik, 393, 398

- Diabetes melitus, 471, 479-481
Diabetes, diuretik dan, 394
Dialisis peritoneal, keracunan, 773, 778
Diare, morfin dan, 197
Diasilgliserol, 12
Diatesis hemoragik, penisilin dan, 630
Diazepam, 128, 155, 171, 188
 - anestesia dan, 121
 - kadar terapi, 166
 - metabolisme, 128
 - pada keracunan, 772
 - penggolongan, 150
 - posologi, 130
 - sebagai antidotum, 776Diazoksid, 336, 481
 - antikoagulan oral dan, 753
 - diuretik dan, 395
 - krisis hipertensi, pada, 328Dibenamin, 77
Dibenzepin, 150
Dibenzodiazepin, 153
Dibukain, 241, 242
Didrogesteron, 447
Dietazin, 177
Dietilamid asam lisergat, 150, 162
Dietileter, lihat eter
Dietilkarbamazin, 524, 525
Dietilpentamin, 374
Dietilpropion, 75
Dietilstilbestrol, 440, 444
Difenhidramin, 177
Difenhidramin HCl, masa kerja, dosis sediaan, 253
Difenhidramin, farmakokinetik, 129
Difenilhidantoin, lihat fenitoin
Difenilmetan, pencahar sebagai, 510
Difenoksilat, 122, 200
Diflunisal, 208, 214
Difluofosfat, 429
Difteri, eritromisin pada, 677
Difteri, penisilin pada, 634
Difusi pasif, 2
Digestan, 507-509
Digestan, asam kenodeoksikolat, 508
Digestan zat hidrokoleretik, 508
Digitalis, 272-288
 - amfoterisin dan, 283
 - bubuk daun, 285
 - diuretik dan, 395
 - efek samping, 281
 - farmakodinamik, 273
 - farmakokinetik, 279
 - fibrilasi atrium, 276
 - flutter atrium, 277
 - gagal jantung, 278
 - hipotiroid dan, 281
 - interaksi obat, 279, 282-283
 - intoksikasi, 280
 - mekanisme kerja, 274
 - pengobatan keracunan, 282
 - sejarah, 272
 - sindrom *Wolff Parkinson White* dan, 277
 - sumber dan kimia, 272Digitalis purpurea, 272
Digitoksin, farmakokinetik, 279
Digitoksin, interaksi, 802
Digoksin, 272, 285
Digoksin, eritromisin dan, 676
Digoksin, flekainid dan, 307
Digoksin, interaksi, 802, 803
Dihidro- β -eritroidin, 96
Dihidroartemisinin, 557
Dihidroergotoksin, 79
Dihidrofolat reduktase, 690, 745
Dihidroindolon, 154
Dihidroksi- propoksi-metil guanin, 618
1,25-dihidroksikolekalsiferol, 729
Dihidropiridin, 340
Dihidrotakisterol, 729
Dihidrotesteron, 78, 458
Diklofenak, 208, 218
Dikloksasilin, 623, 627
Diklonin topikal, 242
Dikloroasetamid, 543
Diklorofen, 525
Diklorofenamid, 385
Dikloroisoproterenol, 81
Dikumarol, 749
 - efek samping, 754
 - farmakokinetik, 753
 - interaksi, 804, 805
 - posologi, 755Dilantin, TBG dan, 422
Diloksanid furoat, 543
Diltiazem, antiaritmia, 312-314
 - dosis sediaan, 322
 - efek kardiovaskular, 353
 - efek samping, 356
 - mekanisme antiaritmia, 296
 - penggolongan, 351
 - struktur kimia, 352Dimenhidrinat, 253
Dimerkaprol, 786, 789, 795-797
Dimerkaprol, keracunan pada arsen, 792
Dimerkaprol, keracunan pada timbal, 785, 786
Dimetil polisiloksan, 515
Dimetisteron, struktur kimia, 447
Dinatrium tikarsilin/kalium klavulanat, 647
Dinitrofenol, TBG dan, 422
Dinitrogen oksida, 115
Dinoproston, 407

Dinorfin, 189
 Dioktilkalsium sulfosuksinat, pencahar sebagai, 511, 513
 Dipiridamol, 358, 755, 756
 Dipiron, 215
Disseminated intravascular coagulation (DIC), 749, 750, 751
 Disentri amuba, 541, 542
 Disentri basiler, sulfonamid pada, 589
 Diskinesia, 179
 Diskinesia tardif, 151
 Dislipoproteinemia, profil lipid, 368
 Dislokasi sendi, pelumpuh otot pada, 101
 Disopiramid, 296-303

- absorpsi, distribusi, eliminasi, 299-300
- indikasi, 300
- mekanisme antiaritmia, 296
- sediaan dosis cara pemberian, 300

 Distonia akut, 151
 Distribusi, 6-7, 764
 Distribusi bimodal, 9
 Distrofia otot, 731
 Disulfiram, 146
 Diuresis alkali, pada keracunan, 773
 Diuresis asam, pada keracunan, 773, 777, 778
 Diuresis paksa, pada keracunan, 773, 777
 Diuretik, 329, 380-395, 734

- cara kerja, 381
- efek nonterapi, 380
- gagal jantung pada, 285
- indikasi, 393
- interaksi, 324, 395
- pelumpuh otot dan, 100
- penggolongan, 380-395
- sediaan posologi, 381
- tempat kerja, 382

 Diuretik hemat kalium, 329, 387-389
 Diuretik kuat, 389-392
 Diuretik ostomik, 380-383
 Diyodohidroksikuin, 539
 Diyodotirosin, 420
 Dobutamin, 287

- cara kerja, 38
- efek samping, 70
- farmakodinamik, 66
- struktur kimia, 64

 Doksapram, 225-226
 Doksazosin, 38, 80, 322
 Doksilamin, 129
 Doksisisiklin, *P.falciparum* dan, 556
 Doksisisiklin, farmakokinetik, 651-652
 Doksisisiklin, indikasi, 558
 Doksorubisin, 695, 696, 699
 Doksorubisin, mekanisme dan tempat kerja, 691
 Doksorubisin, siklus kanker dan, 689
 Domperidon, 152
L-dopa, vitamin B6, 810

Dopamin, 30, 64, 66
 Dopamin, pada syok, 70
 Dopaminergik sentral, 177-182
 Dopamino antikolinergik, 177
 Dosis anak, % dewasa, 821
 Dosis awal, 816
 Dosis berulang, 817
 Dosis efektif median, 18
Dosis sola facit venenum, 763
 Droperidol, 120
Dumping syndrome, 267

E

E.coli, kolistin pada, 681
E.floccosum, tolnaftat pada, 567
 ED50, 766
 EDTA, atherosclerotic plaque dan, 795
 EPSP, 103
 Edrofonium, miastenia gravis pada, 46
 Edrofonium, pelumpuh otot, dan, 100
Educated guess, antimikroba, 579
 Efedrin, 74, 805

- cara kerja, 38
- efek samping, 71
- farmakodinamik, 67
- struktur kimia, 64

 Efek kariform, aminoglikosid dan, 668
 Efek obat, intensitas, 14
 Efek sinergi, antimikroba, 580
 Efektivitas, 14
Eikenella corrodens, amoksisilin/kaliumklavulanat, 647
 Ekimosis, vitamin K dan, 732
 Eksitabilitas jantung, 291
 Ekskresi, 9-10
 Ekspektoran, 516
 Ekstrak Belladon, sediaan, 54
 Ekstrak hipofisis posterior, 404, 405, 406
 Ekstrak tiroid, 427
 Ekuilenin, 440
 Ekuilin, 440
 Ekuivalensi biologik, 3
 Ekuivalensi kimia, 3
 Ekuivalensi terapi, 3
 Elektrofisiologi jantung, 289, 297
 Elektrolit lemah, 2
 Eliminasi, 304
 Eliminasi lintas pertama, 3
 Eliminasi obat dari otak, 7
 Emboli paru akut, streptokinase pada, 757
 Emboli paru, antikoagulan oral pada, 754
Emesis gravidarum, vitamin B1 pada, 718
Emetic chemoreceptor trigger zone, 193
 Emetin, 537-539
 Empedu, 508

- Enalapril, 322, 339
 Enalapril, dosis sediaan, 322
 Enalapril, gagal jantung, pada, 287
 Enalaprilat, krisis hipertensi, 328
 Endokarditis bakterial subakut, penisilin dan, 636
 Endokarditis gonokokus, penisilin pada, 633
 Endokarditis, antimikroba pada, 580-582
 Endokarditis, obat pilihan, 582
 Endokarditis, penisilin pada, 632, 633, 635
 Endokarditis, vankomisin pada, 682
 Endometriosis, 449
 Endoptalmitis, aminoglikosid pada, 667
 Endorfin, 189
Endothelium-derived relaxing factor (EDRF), 41, 263
 Energi angka kecukupan gizi rata-rata, 715
 Enfluran, 117
 Enkainid, 306-308
 Enkainid, mekanisme antiaritmia, 296
 Enkefalin, 189
 Enoksasin, 682, 684
 Ensefalopati, 736
 Ensefalopati timbal, lihat *lead encephalopathy*
 Ensefalopati, aminoglikosid dan, 668
 Ensefalopati, penisilin dan, 630
Ent. histolytica, aminoglikosid dan, 665
 Enteritis infeksiosa, obat pilihan, 582
Enterobacter, 592, 593, 631
Enterobacteriaceae, fluorokuinolon pada, 684
Enterobacteriaceae, imipenem pada, 649
Enterobacteriaceae, sefalosporin dan, 639
 Enterobiasis, mebendazol pada, 527
Enterococcus, 673
 Enteroglukagon, insulin dan, 468
 Enterokolitis stafilokokus, tetrasiklin dan, 654
 Enterotoksin stafilokokus, keracunan, 769
Environmental Protection Agency, 762
 Enzim TEM-I, 646
 Enzim beta-glukuronidase, 8
 Enzim fosforilase, aminoglikosid dan, 665
 Enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase, primakuin, 551
 Enzim konversi angiotensin, 324, 337-340
 Enzim mikrosom, 8
 Enzim nonmikrosom, 8
 Enzim pankreas, 507
 Epi-anhidrotetrasiklin, 767
Epidermal growth factor, 11
Epidermophyton, asam undesilenat dan, 566, 569
 Epiklorohidrin, 374
 Epilepsi, 163-164
 Epilepsi *grand mal*, penisilin oleh, 630
 Epinefrin, 29-32, 59-62
 - cara kerja, 38
 - metabolisme, 31
 - sebagai antidotum, 775
 - struktur kimia, 63
 - sebagai vasokonstriktor, 759
- Epinephrine reversal, 59
 Epistaksis, vitamin K dan, 732
 Epoetin alfa, lihat eritropoetin
 Epoprostenol, 755
Epstein-Barr virus, 621
 Ergokornin, 79
 Ergokriptin, 79
 Ergokristin, 79
 Ergoloid mesilat, 79
 Ergonovin, 79, 401, 408
 Ergonovin maleat, sediaan, 404
 Ergopeptin, 401
 Ergosterol, 728
 Ergotamin, 79, 401, 403, 404
 Ergotoksin, 79, 401
 Erisipeloid, penisilin pada, 634
Eritema nodosum leprosum, 613
 Eritritil tetranitrat, 166, 345
 Eritroidin, 96
 Eritromisin, 675-678
 - amubiasis, pada, 543
 - efek samping, 676
 - farmakokinetik, 676
 - hepatitis kolestatik akibat, 676
 - interaksi obat, 676
 - posologi, 677
 - resistensi, 676
 - spektrum antimikroba, 675
 - struktur kimia, 675
- Eritropoetin, 738, 741
Erratic migration, mebendazol dan, 526
Erysipelothrix rhusiopathiae, penisilin pada, 634
Escherichia, 593, 680
 Eserin, mata, 44
 Esmolol, 82, 87
 Esmolol, antiaritmia, 308
 Esmolol, mekanisme antiaritmia, 296
 Ester kolin, 40-42
 Estradiol, 440, 485
 Estriol, 440
 Estrogen, 439-444
 - antiandrogen, 465
 - biosintesis dan kimia, 439
 - efek samping, 444
 - faal dan farmakologi, 440
 - farmakokinetik, 442
 - indikasi, 443
 - karsinogenesis, 442
 - karsinoma prostat, pada, 443
 - kontrasepsi sebagai, 443
 - kortikosteroid dan, 492
 - mekanisme kerja, 442
 - menopause, pada, 443
 - pada vaginitis senilis dan atropikans, 443

- pemilihan sediaan, 444
- piridoksin dan, 720
- sediaan dan dosis, 444
- tromboemboli dan, 747

Estron, 440
 Etambutol, 602-603
 Etanol, 2, 517
 Etanolamin, 253, 254
 Eter, 116
 17 α -etil-19-nortestosteron, 446
 α -etil-p-aminofenil glutarimid, 500
 Etilalkohol, sebagai antidotum, 777
 Etilendiamin, 253, 254
 Etilklorida, 119
 Etilnorepinefrin, 64, 68
 Etinamat, 129, 130, 142
 Etinilestradiol, 379, 440, 444
 Etinilestrenol, struktur kimia, 447
 Etinodiol, 446, 447
 Etiokolanolon, 459
 Etionamid, 606
 Etionin, besi dan, 739
 Etisteron (17 α -etinilttestosteron), 446, 447
 Etklorvinol, 129, 130, 139, 753
 Etofamid, 543
 Etomidat, 122
 Etopropazin, 177
 Etosuksimid, 166, 170
 Etotoin, 165
 Etreinat, 727
 Ewing, sarkoma, 695, 697
Exchange transfusion, keracunan, pada, 773
Exchange transfusion, penisilin pada, 636
Extensive metabolizers, 9

F

FIC, lihat faktor *intrinsic castle*
 FSH, lihat juga hormon pemacu folikel 441
Facilitated exchange diffusion, 31
 Faktor IX (faktor christmas), 732
 Faktor VII (prokonvertin), 732
 Faktor VIII, 758
 Faktor X (faktor Stuart), 732
 Faktor XIIIa, 749
 Faktor Xa, 749
 Faktor antihemofilik, 758, 759-760
 Faktor intrinsik Castle (FiC), 743
 Faktor keamanan, 765
 Faktor makanan, 765
 Faktor-faktor pembekuan darah, 747
 Faloidin, 769
 Famotidin, 258-259
 Fanconi, 729
 Fansidar, 550, 558

Faringitis, 581, 632
 Farmakodinamik, 10-20, 211
 Farmakodinamik, definisi, 1
 Farmakogenetik, 828
 Farmakognosi, definisi, 1
 Farmakokinetik klinik, 811-819
 Farmakokinetik, definisi, 1
 Farmakokinetik, parameter, 813
 Farmakokinetik, proses, 2-10
 Farmakologi eksperimental, definisi, 1
 Farmakologi klinik, definisi, 1
 Farmakologi, definisi, 1
 Farmakoterapi, definisi, 1
 Farmasi, definisi, 1
Fasciola hepatica, indikasi dan, 539
 Fazadinium, 97
 FeSO₄, 740
Febris puerpuralis, ergotamin dan, 403
 Felodipin, 322, 340, 351
 Feminisasi, 463
 Fenasemid, 172
 Fenbufen, 208, 218
 Fendimetrazin, 75
 Fenelzin, 100, 150
 Fenetisilin, 627
 Fenfluramin, 64, 75, 805
 Fenilalanin, 30
 Fenilbutazon, 208, 214-215
 Fenilbutazon, antikoagulan dan, 753
 Fenilbutazon, digitalis dan, 283
 Fenilbutazon, interaksi, 804, 805
 Fenilefrin, 38, 64, 68
 Feniletil malonamid, 168
 Feniletilamin, struktur kimia, 64
 Fenilpiperidin, derivat, 197
 Fenilpropanolamin, 68, 71, 74, 75
 Fenindamin, 177
 Fenindion, 754
 Fenitoin, 303-306, 729

- asam folat dan, 746
- digitalis dan, 283
- farmakokinetik, 166
- interaksi, 306, 803-804
- keracunan, 766
- lihat juga hidantoin, 165-168
- mekanisme antiaritmia, 296
- pelumpuh otot dan, 100

 Fenklofenak, 208
 Fenmetrazin, 75
 Fenobarbital, lihat juga barbiturat, 773

- antasid dan, 805
- asam folat dan, 746
- bilirubin, 803
- digitalis dan, 283
- farmakokinetik, 129

- interaksi, 803-805
 - kadar terapi, 166
 - posologi, 130
 - sebagai antidotum, 776
 - Fenofibrat, 372
 - Fenoksibenzamin, 38, 77, 78
 - Fenoksimetil penisilin, 623, 627
 - Fenol, 517
 - Fenolsulfonftalein, 521
 - Fenolftalein, difenilmetan, 510, 512
 - Fenomena *Raynaud*, 358
 - Fenomena *acid rebound*, antasid, 503, 505
 - Fenomena *coronary steal*, 756
 - Fenomena *on-off*, 179
 - Fenoperidin, 197
 - Fenoprofen, 208
 - Fenoterol, 64
 - Fenotiazin, 149, 150-152
 - Fenotiazin, antihistamin sebagai, 253, 254
 - Fenotiazin, penyakit Parkinson pada, 184
 - Fenotiazin, prokarbazin dan, 700
 - Fenprokumon, 754
 - Fentanil, 120, 197, 200
 - Fentermin, 75
 - Fentolamin, 31, 38, 78
 - Fentolamin, hormon pertumbuhan dan, 415
 - Fentolamin, krisis hipertensi, 328
 - Fentonium bromida, sediaan, 54
 - Feokromositoma, 42, 43
 - Feri klorida, 759
 - Ferning* efek, 448
 - Fibrilasi atrium, digitalis pada, 283
 - Fibrin, 747, 748, 749
 - Fibrin, lihat juga proses pembekuan darah
 - Fibrinogen, 749
 - Fibrinogen insani, 760
 - Fibrosis pulmonum interstisial, nitrofurantoin, 596
 - Fight or flight reaction*, 26
 - Fikomikosis, amfoterisin pada, 561
 - Filokuinon, 731, 732, 733
 - Filomenadion, sebagai antidotum, 778
 - Filtrasi, 9
 - Fisostigmin, 44, 45, 46, 54
 - Fitohemaglutinin, imunosupresan sebagai, 707
 - Fitomenadion, 732, 778
 - Flavin, senyawa, 718, 741
 - Flavonoid, 716
 - Flebitis, penisilin oleh, 630
 - Flekainid, 296, 306-308
 - Floksuridin, 696
 - Flora usus, interaksi obat dan, 806
 - Flu-like myositis*, fibrat dan, 371
 - Flu-like syndrome*, 525
 - Fludrokortison, 487, 494
 - Flufenazin, 150, 151, 152
 - Flukloksasilin, 623, 627
 - Flukonazol, 564
 - Flumazenil, 133
 - Flumetason pivalat, 494
 - Flunarizin, 351
 - Fluoborat, 429
 - Fluoksetin, 150, 160, 267-268
 - Fluoksimesteron, 460
 - Fluor, 734
 - Fluoresein, 521
 - Fluoro-2-deoksiuridin 5'-monofosfat, 689
 - Fluoro-deoksiuridin, imunosupresan, sebagai, 707
 - Fluorokuinolon, 682, 683
 - Fluorosis, 735
 - Fluorourasil, lihat juga antagonis pirimidin
 - Fluorouridin monofosfat (FUMP), 689
 - Fluosulfonat, 429
 - Fluotan, lihat halotan
 - Fluotec, 118, 128, 129
 - Flurazepam, 128, 129, 130, 131
 - Flurbiprofen, 208
 - Fluroksen, 119, 122
 - Flusitosin, 494, 562
 - Flutter atrium, digitalis pada, 284
 - Follicle stimulating hormone*, 456
 - Food and Drug Administration*, 763
 - Forane, lihat isofluran
 - Formaldehid, 518
 - Formalin, 518
 - Fosfoenolpiruvatkinase, 470
 - Fosfofruktokinase, 470
 - Fosfolipase, 13
 - Fosfor, 715, 733
 - Fosinopril, 322
 - Fotofobia, riboflavin pada, 718
 - Frambusia, tetrasiklin pada, 655
 - Framisetin, 662, 667
 - Framisetin sulfat, 672
 - Frederickson*, klasifikasi hiperlipoproteinemia, 369
 - Freezing*, 179
 - Fruktosa-difosfatase, 470
 - Ftalilsulfatiazol, lihat juga sulfonamid, 584, 587
 - Furosemid, 321, 390, 392
 - Furosemid, dosis sediaan, 322
 - Furosemid, gentamisin dan, 805
 - Furosemid, sefaloridin dan, 805
 - Furunkel, obat pilihan, 582
 - Furunkulosis, 8-hidroksikuinolin oleh, 539
 - Fusarium solani, natamisin dan, 569
 - Fusospirochaeta, penisilin pada, 635
- ## G
- G6PD*, defisiensi niridazol dan, 528
 - G6PD*, nitrofurantoin dan, 596

- G6PD, sulfon dan, 611
 G6PD, vitamin C dan, 723
 G6PD, vitamin K dan, 732
 GTP binding protein, 11
 Gagal jantung kongestif, alfa-bloker pada, 81
 Gagal jantung, digitalis pada, 278, 283
 Gagal jantung, diuretik pada, 285
 Gagal jantung, vasodilator pada, 286
 Galaktore, haloperidol, 153
 Galamin, 96, 97, 99
 Gandapura, 516
 Gangguan akustik, akibat aminoglikosid, 668
 Gangguan fungsi ginjal, akibat aminoglikosid, 667
 Gangguan fungsi paratiroid, 434-435
 Gangguan hematologik, kortikosteroid pada, 498
 Gangguan pertumbuhan, androgen, 464
 Gangguan vestibular, akibat aminoglikosid, 668
 Gangren gas, penisilin pada, 634
 Gansiklovir, 618
 Garam magnesium, 100, 512
 Garam perak, 520
 Gas gangren, obat pilihan, 582
 Gas gelak, 115
 Gastrin, 468, 501
 Gemeprost, 407
 Gemfibrozil, 372, 373
 Genin, 272
 Gentamisin, lihat juga aminoglikosida, 662, 670, 674
 Gentian violet, 521
 Giardiasis, 540, 542
 Gilles de la Tourette sindrom, butirofenon dan, 153
 Ginekomastia, 388
 Gingivitis, obat pilihan, 582
 Glaukoma sudut lebar, 74
 Glaukoma, asetazolamid pada, 384
 Glaukoma, diuretik pada, 393
 Gliburid (glibenklamid), lihat juga sulfonilurea, 477
 Glikobiarsol, 542
 Glikol, 518
 glikon, 273
 Glikoprotein-P, 698
 Glikosida jantung, pelumpuh otot dan, 100
 Glipizid, lihat juga sulfonil urea, 477
 Gliseril guaiakolat, 517
 Gliseril trinitrat, lihat nitroglicerine
 Gliserin, 380, 383, 515
 Glisin xilidid, 241
 Globulin, 712
 Glositis, riboflavin pada, 718
 Glukagon, antikoagulan oral dan, 481, 753
 Glukokinase, 470
 Glukokortikoid, 487
 Glukokortikoid, imunosupresan sebagai, 707
 Glukosa, metabolisme, 469
 Glukosa-6-fosfatase, 470
 Glukuronid, 8
 Glutamic-oxal-acetic-transaminase, isoniazid dan, 600
 Glutation peroksidase, 736
 Glutetimid, 129, 130, 140
 Glutetimid, antikoagulan oral dan, 753
 Goiter, 428, 429, 736
 Gom Arab, 515
 Gonadotropin, 418, 419, 466
 Gonadotropin, mekanisme kerja, 411
 Gonokoksemia, penisilin pada, 633
 Gonokokus, 625, 649
 Gonore, eritromisin pada, 678
 Gonore, fluorokuinolon pada, 684
 Gonore, penisilin pada, 633
 Gonore, sefiksime pada, 644
 Gonore, tetrasiklin pada, 655
 Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), 701
 Granuloma inguinale, streptomisin pada, 673
 Granulomatosis Wegener, siklofosfamid pada, 695, 709
 Granulositopenia, sefalosporin dan, 640
 Grave penyakit, 424
 Griseofulvin, 753, 565-566
 Guanabenz, 69, 73, 333
 Guanadrel, 94, 322, 334
 Guanadrel, cara kerja, 38
 Guanetidin, 38, 92
 Guanfasin, 69, 322, 333
 Guanilat siklase, 11
- ## H
- H. capsulatum, ketokonazol pada, 563
 H. ducrey, amoksisilin/kalium klavulanat pada, 647
 H. influenzae, aztreonam pada, 645
 H. influenzae, eritromisin pada, 676
 H. influenzae, fluorokuinolon pada, 684
 H. influenzae, imipenem pada, 649
 H. influenzae, kotrimoksazol dan, 593
 H. influenzae, mupirosin dan, 681
 H. influenzae, penisilin pada, 635
 H. influenzae, penisilin pada, 625, 632, 635, 636
 H. influenzae, resistensi penisilin, 626
 H. influenzae, sefalosporin pada, 641, 642
 H. nana, diklorofen dan, 525
 H. nana, diklorofen pada, 531
 H. nana, niklosamid, 528
 HCl besi dan, 739
 HETP, lihat heksaetil tetrafosfat
 HMGCoA reduktase, penghambat, 374-377
 Hairy-cell leukemia, 620
 Halazepam, 128
 Haloalkilamin, 77-78
 Halofantrin, 555-556
 Halofenat, hiperlipidemia, 379
 Haloperidol, 150-152

- Haloprogin, 569
 Halotan, 118
 Halsinonid, 494
 Halusinogenik, 150
Hay fever, 74, 729
Heinz body, sulfon dan, 611
 Heksaeiltetrafosfat, 43
 Heksaklorofen, 517
 Heksametonium, 106
 Hematemesis, intoksikasi dan, 740
 Hematinik, 738
 Hematuria, vitamin K dan, 732
 Hemikolinium, 36, 38
 Hemiselulosa, 513
 Hemodialisis, keracunan pada, 773, 774, 778
 Hemofilia, 759, 760, 761
 Hemoperfusi, 773, 774, 778
 Hemoroid, sklerosan pada, 515
 Hemosiderosis, 740, 741
 Hemostasis, 747-749
 Hemostatik, 758-761
 Heparin, 749-752
 - aspirin dan, 755
 - urokinase dan, 757
 Hepatitis anikterik, penisilin dan, 629
 Hepatitis, interferon pada, 621
 Heroin, struktur kimia, 191
 Herpes genital, obat pilihan, 582
 Herpes simpleks, 620
 Hesperidin, lihat flavonoid
 Hetasilin, 627
 Hg organik, 520
 Hialuronidase, 516
Hiccup, 152
 Hidantoin, golongan, 165-168
 Hidralazin, 287, 322, 334
 Hidralazin, krisis hipertensi, 328
 Hidroflumetiazid, 388
 Hidroklorotiazid, 321, 388, 399
 Hidrokodon, struktur kimia, 191
 Hidrokortison, keracunan pada, 772
 Hidroksiamfetamin, 64, 68
 25-hidroksikolekalsiferol (25-HCC), 729
 8-hidroksikuinolin, 539-540
 Hidroksikumarin, farmakokinetik, 749, 752, 753
 Hidroksilase, 485
 Hidroksimisin, 662
 17 α -hidroksipregnenolon, 485
 Hidroksiprogesteron, 447, 485
 Hidroksistilbamidin, amfoterisin dan, 561
 5-hidroksitriptamin, 262
 5-hidroksitriptofol (5-HTOL), 265
 Hidroksiurea, 689, 691
 Hidroksizin HCl, 253
 Hidroksokobalamin, 743-744
 Hidromorfon, 191
 Himbasin, 56
 Hiosin, 49
 Hiosin N-butilbromida, 54
 Hiperaldosteronisme, 392, 734
 Hiperbilirubinemia, vitamin K dan, 732
 Hipereaktif, 21
 Hiperkalemia, diuretik, 394
 Hiperkalsemia, 394, 437, 464
 Hiperkeratosis, bleomisin dan, 698
 Hiperkinetik, sindrom, 75
 Hiperlipidemia, 367, 370
 Hiperlipoproteinemia, 368, 379
 Hiperparatiroidisme, 435, 733
 Hiperpigmentasi, antikanker dan, 695, 696, 700
 Hiperplasia adrenal kongenital, kortikosteroid pada, 496
 Hiperplasia prostat, androgen, 464
 Hiperrefleksi otonom, 108
 Hipersensitif, 21
 Hipertensi berat, 326, 327
 Hipertensi, diagnosis klasifikasi, 316-317
 Hipertensi, diuretik pada, 392, 393
 Hipertensi, prognosis, 317
 Hipertensi, terapi farmakologik, 319
 Hipertermia maligna, 100
 Hipertiroidisme, 424
 Hipertrofi prostat, 52, 78, 81
 Hiperurisemia, 394
 Hipervitaminosis A, 716, 725-726
 Hipervitaminosis D, 728
 Hipervitaminosis E, 730
 Hipnotik sedatif, 124-143, 769, 771
 Hipofisis anterior, bubuk, 398
 Hipofisis posterior, bubuk, 398
 Hipogonadisme, androgen pada, 461
 Hipokalemia, 394, 810
 Hipolipidemik, 364-379
 Hiponatremia, 394, 396
 Hipoparatiroidisme, 729, 434
 Hipoprotrombinemia, 732, 733
 Hipoprotrombinemia, sefalosporin dan, 640, 643
 Hiporeaktif, 21
 - Hipotiroidisme, 424, 736
 Hipovitaminosis C, 723
 Histamin, 248-261
 Histamin, vitamin B12 dan, 743
Histamine wheal, 99
 Histoplasmosis, 561, 565
 Homatropin, 54
Homicidal poisoning, 768
 Homosistein, 742
 Hormon, 410-500
 Hormon Pemacu folikel, 418, 439, 441
 Hormon adenohipofisis, 413-419
 Hormon kelenjar, tumor payudara, pada, 701

Hormon paratiroid dan kalsitonin, 432, 436, 728

Hormon pertumbuhan, 414-416

Hormon steroid, mekanisme kerja, 411

Hormon tiroid, 420, 427, 736

- biotransformasi farmakokinetik, 422

- vitamin B12 dan, 743

- ekskresi, faal, 422

Human fibrin foam, 758

Human immunodeficiency virus, 616

Human menopausal gonadotropin, 419

Human placental lactogen, 417

Humatin, 543

Hyoscyamus niger, 51

I

INH, lihat juga isoniazid, 167, 763

Ibopamin, 287

Ibuprofen, 208, 218

Ichtyosarcotoxin, 769

Idiosinkrasi, 21

Idoksuridin, 619

Ikterus, metiltestosteron, oleh, 464, 732

Iktiosis, vitamin A pada, 727

Imferon, lihat iron dextran

Imidazolin, 71, 77

Imipenem, 648-649

Imipramin, 150, 158-159, 177

Imipramin, cara kerja, 38

Imipramin, haloperidol, 804

Imipramin, klorpromazin, 804

Impetigo, obat pilihan, 582

Imunostimulan, 526

Imunosupresan, 702-713

- indikasi, 713

- kemoterapi dan, 708

- mekanisme kerja, 707

- pilahan obat, 707

- target kerja, 706

Imunosupresi, tiabendazol dan, 532

Inclusion conjunctivitis, tetrasiklin pada, 655

Indan-1,3-dion, 464, 752, 753

Indapamid, 321, 388

Indekainid, 296

Indeks terapi, 17

Indometasin, 208, 219, 397

Indometasin, aminoglikosida pada, 670

Indometasin, diuretik dan, 395

Indometasin, interaksi, 805

Induksi partus aterm, 408

Inekuivalensi terapi, 3

Infark miokard akut, 755, 756, 757

Infark miokard, antikoagulan oral pada, 754

Infeksi bakteri anaerob, metronidazol pada, 541

Infeksi batang gram negatif, penisilin pada, 634, 635

Infeksi campuran, antimikroba, 579

Infeksi ekstras genital, penisilin pada, 633

Infeksi genitalia, kotrimoksazol pada, 593

Infeksi gonokokus, penisilin pada, 633

Infeksi jamur sistemik, pengobatan, 564-565

Infeksi jaringan lunak & tulang, fluorokuinolon, 685

Infeksi klamidia, eritromisin pada, 677

Infeksi klamidia, tetrasiklin pada, 654

Infeksi klebsiella, sefalosporine pada, 641

Infeksi kokus gram-positif, penisilin pada, 632

Infeksi kuman anaerob, kloramfenikol pada, 659

Infeksi meningokokus, penisilin pada, 633

Infeksi mycoplasma, tetrasiklin pada, 655

Infeksi pasca bedah, fluorokuinolon pada, 685

Infeksi pneumokokus, penisilin pada, 632

Infeksi saluran cerna, fluorokuinolon pada, 593, 684

Infeksi saluran kemih, fluoroquinolon pada, 684

Infeksi saluran kemih, penisilin pada, 635

Infeksi saluran kemih, sefiksime pada, 644

Infeksi saluran kemih, sulfonamid pada, 589

Infeksi saluran kemih, tikarsilin pada, 631

Infeksi saluran nafas bawah, fluorokuinolon pada, 684

Infeksi saluran nafas, kotrimoksazol pada, 593

Infeksi stafilokokus, penisilin pada, 633

Infeksi streptokokus, eritromisin pada, 677

Infeksi telinga tengah, penisilin pada, 632

Infertilitas, 445, 463

Influenza, 581

Inhibin, 456

Inkompatibilitas, 801

Inocybe, 47

Inosin, besi dan, 739

Inosipleks, 619

Inositol, 722

Inositol trifosfat (IP3), 12

Insektisida organofosfat, keracunan, 45

Insufisiensi adrenal, 495

Insulin, 467, 480, 736

- defisiensi, 471

- *insulin like activity*, 479

- metabolisme, 470

- beta-bloker, 85

- efek samping, 476

- faal, 469

- interaksi, 476

- kebutuhan, 473

- kimia sintesis, 467, 468

- mekanisme kerja, 469

- metabolisme glukosa, 469

- posologi sediaan, 474

- resistensi, 473

Intensitas efek obat, 811

Interaksi fisiologik, 809

Interaksi ikat protein, 806

Interaksi obat, 654, 800-810

Interaksi, antimikroba, 810
 Interaksi, distribusi, 806
 Interaksi, ekskresi, 807
 Interaksi, farmakodinamik, 808
 Interaksi, farmakokinetik, 801-802
 Interaksi, ikatan jaringan, 806
 Interaksi, metabolisme, 807
 Interaksi, reseptor, 808
 Interferon, 620
Interstitial cell stimulating hormone, 418, 456
 Intestinal capillariasis, mebendazol pada, 527
 Intoksikasi, terapi, 771-780
Intrinsic sympathomimetic activity (ISA), 83
 Ion Yodida, penghambat, 429
 Ipratropium bromida, 51, 54, 55
 Irama sirkadian, androstenedion, 457
 Iron-dextran, 741
 Isoetarin, struktur kimia, 64
 Isofluran, 117-118
 Isokarboksazid, 150, 157
 Isoniazid, 598-600, 733
 Isoprenalin, lihat isoproterenol
 Isopropilarterenol, lihat isoproterenol
 Isopropilnorepinefrin, 65
 Isoproterenol, 38, 64
 Isosorbid, 380, 383
 Isosorbid dinitrat, 345
 Isotretinoin, 724, 727
 Isradipin, 340, 341
Itai-itai, penyakit, 792
 Itrakonazol, 563
 Ivermektin, 534

J

Jarisch-Herxheimer, reaksi, 611, 630, 634

K

Kadar obat, 811
 Kadmium, 735, 792-793
 Kafein, lihat juga xantin, 226, 231 233
 Kalikrein, lihat proses pembekuan darah
 Kalium, 734
 Kalium Yodida, 430, 517, 564
 Kalium perklorat, 519
 Kalium permanganat, 105, 519
 Kalomel, 787
 Kalsitonin, 436-438, 728
 Kalsium, 733, 735
 Kalsium antagonis, interaksi obat, 325
 Kalsium dinatrium edetat lihat juga EDTA, 794-795
 Kalsium karbonat, antasid sebagai, 505
 Kalsium karbonat, besi dan, 739
 Kalsium paratiroid, 433-434

Kalsium polikarbofil, pencahar sebagai, 511
 Kalsium, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
 Kalsium, vitamin B12 dan, 743
 Kalsium, diuretik dan, 395
 Kamfer, 516
 Kanamisin, 605, 662, 673
 Kandidosis, ketokonazol pada, 563
 Kandidosis, 564, 582, 654
 Kandidosis mukokutan, mikonazol pada, 567
 Kandidosis vaginal, kandsidin pada, 568
 Kandsidin, 568
 Kanker payu dara, (lihat jugakarsinoma mama), 694
 Kaolin, 515
Kaposi's sarcoma, AIDS-related, 620
 Kapreomisin, 605
 Kaptopril, 322, 339
 Kaptopril, gagal jantung, pada, 287
 Kaptopril, krisis hipertensi, pada, 328
 Karamifen, 54, 177
 Karbakol klorida, 41, 42, 43
 Karbamazepin, 167, 170-171
 Karbamazepin, eritromisin dan, 676
 Karbamazepin, farmakokinetik, 166
 Karbamazepin, interaksi, 804
 Karbapenem, 640
 Karbarson, 542
 Karbenisilin, 626, 627, 628
 Karbenisilin, aminoglikosida dan, 669
 Karbenisilin, posologi sediaan, 631
 Karbenisilin, struktur kimia, 624
 Karbidopa, 180
 Karbimazol, lihat antitirod
 Karbinoksamin maleat, 253
 Karboksipenisilin, 626
 Karbon aktif, pada keracunan, 515, 772
 Karbon tetraklorida, 768
 Karbon tetraklorida, dialisis peritoneal dan, 773
 Karbonik anhidrase, penghambat, 383-385
 Karbopros trometamin, 407
 Karditis reumatik, kortikosteroid pada, 496
 Karfenazin, 150, 151
 Karies dentis, 734
 Karisoprodol, 187
 Karoten, 714, 724
 Karotenemia, 422
 Karsinogenisitas, 22, 766
 Karsinoma kolorektal diseminata, 696
 Karsinoma mama, androgen pada, 461, 462
 Karsinoma mama, doksorubisin pada, 699
 Karsinoma mama, metotreksat pada, 697
 Karsinoma mama, siklofosamid pada, 695
 Karsinoma ovarium, metotreksat pada, 697
 Karsinoma paru, metotreksat pada, 697
 Karsinoma testis, klorambusil pada, 692
 Karsinoma testis, metotreksat pada, 697

- Karteolol, dosis sediaan, 322
 Kaskara sagrada, 510, 512
 Katekol-O-metiltransferase, lihat juga COMT, 59
 Katekolamin, 29-31, 59
 Katekolamin, pelumpuh otot dan, 100
 Katenulin, 662
 Keganasan, kortikosteroid pada, 498
 Keilosis, riboflavin pada, 718
 Kejang, imipenem dan, 649
 Kelainan genetik, keracunan dan, 763
 Kelator, 781
 Keracunan, 768-780
 Keracunan akut, 146, 768
 Keracunan, arsen, 792
 Keracunan, diagnosis, 768
 Keracunan, gejala dan diagnosis, 769
 Keracunan, kadmium, 793
 Keracunan, manfaat dialisis, 780
 Keracunan, penyebab, 769
 Keracunan, terapi, 774-778
 Keratitis mikotik, 561
 Keratokonjungtivitis, 517, 616
 Keratolitik, asam salisilat, 568
 Keratomalasia, 724, 725
 Kerja obat, nonreceptor, 19
 Ketamin, 120
 Ketanserlin, 266
 Ketobemidon, 197
 Ketokonazol, 562, 563
 Ketoprofen, 208, 218
 17-ketosteroid, 493
 Ketotifen, 261
 Ketulian, vankomisin dan, 682
 Kilokuinol, 540
 Kina, 552, 554-555
 Kinetika obat, 813
 Kinin, pirimetamin dan, 803
 Kinofon, 539
 Kista hidatid, mebendazol pada, 527
Kl.pneumoniae, sefalotin dan, 641
 Klaritromisin, 678
Klebsiella oxytoca, aztreonam pada, 645
Klebsiella, kotrimoksazol dan, 593
 Klefamid, 544
 Klindamisin, 100, 679
 Klofazimin, 612
 Klofibrat, 371-373
 Klofibrat, antikoagulan oral dan, 753
 Klorfisol, 379
 Kloksasilin, 623, 627
 Klomifen, 445
 Klonazepam, 166, 171
 Klonidin, 69
 - cara kerja, 38
 - dosis sediaan, 322
 - hipertensi pada, 328, 332
 - sotalol dan, 810
 Kloralhidrat, 129, 130, 139
 Kloralhidrat, antikoagulan oral dan, 753
 Klorambusil, 692, 694, 695
 Klorambusil, imunosupresan, sebagai, 707
 Kloramfenikol, 657-659
 Kloramfenikol, antikoagulan oral dan, 753
 Kloramfenikol, fenitoin dan, 167
 Kloramfenikol, vitamin B12 dan, 745
 Klorazepat, 128, 130, 150
 Klordiazepoksid, 128, 155-156
 Klordiazepoksid, penggolongan, 150
 Klordiazepoksid, posologi, 130
 Klorfeniramin maleat, 253
 Klorfenoksamid, lihat klefamid
 Klorfenoksamin, 177
 Klorheksidin, 519
 Klorida, 734
 Klorisondamin, 106
 Klorkuinadol, 539
 Klorokuin, 542, 547-549
 Klorokuin, indikasi, 558
 Klorokuin, pelumpuh otot dan, 100
 Klorotiazid, 388, 399
 Klorotrianisen, 444
 Klorpromazin, 150-152, 397
 Klorpropamid, interaksi, 803
 Klorpropamid, lihat juga sulfonilurea, 477
 Klorprotiksen, antiemetik, 151
 Klorsiklizin HCl, dosis, 253
 Klortalidon dosis, sediaan, 321, 388
 Klortetrasiklin, 651, 653, 656
 Klorzoksazon, 187
 Klotrimazol, 567
 Klozapin, 152, 153-154
 Koagulan, 759
 Koagulasi intravaskular diseminata, vitamin C, 723, 749
 Kobal, 741-742
 Kobal, besi dan, 739
 Kobal, eritropoesis pada, 738
 Kodein, 196
 Koenzim B12, 742
 Koenzim Q, 730
 Kofaktor ristosetin, 759, 760
 Kokain, 38, 238-240
 Koksidioidomikosis, 563, 565, 567
 Kokus gram-negatif dinatrium tikarsilin, 647
 Kolera, tetrasiklin pada, 655
 Kolesistitis akut, obat pilihan, 582
 Kolesistokinin, insulin dan, 468
 Kolestasis, penisilin dan, 629
 Kolestipol, 374
 Kolestiramin, 373-374
 Kolestiramin, kolitis pseudomembranosa, 680

Kolin, 41, 42, 721
 Kolinasetilase, 27
 Kolinergik, definisi, 40
 Kolinesterase, 27
 Kolinesterase reaktivator, 46
 Kolistin, 100, 681
 Kolitis pseudomembranosa,
 klindamisin dan, 541, 654, 679
 Kolkisin, 220, 803
 Kolkisin, imunosupresan sebagai, 707
 Koloid hidrofil, 513
 Kombinasi tetap, antimikroba, 580
 Kompleks faktor IX, 758, 760
 Kondroplasia punggata, 754
 Konstipasi patofisiologi, 509
 Kontrasepsi oral, 449, 723, 745
 Kontrasepsi pria, 465
 Kooperativitas negatif, 19
 Koproporfirinuria, 778
Korioadenoma destruens, 697
 Koriokarsinoma, 697
 Kortikosteroid, 697
 - analog sintetik, 494
 - diuretik dan, 395
 - eritromisin dan, 676
 - kadar plasma, 486
 - kontraindikasi, 499
 - lihat juga adrenokortikosteroid, 484-499
 - mineral dan, 733, 734, 735
 - pelumpuh otot dan, 100
 - sediaan, 487, 494
 - siklofosamid dan, 695
 - tuberkulosis dan, 610
 - vitamin B12 dan, 743
 Kortikosteron, 485
 Kortikotropin, 484
 Kortisol, 485, 491, 494
 Kortisol, kadar plasma, 486
 Kosintropin, 484
 Kotrimoksazol, 591-593
 Kretinisme, 424, 736
 Kriptokokosis, 561, 564, 565
 Krisis hipertensi, 327
Krisis sickle cell, vitamin C, 723
 Kromium, 736
 Kromblastomikosis, flusitosin pada, 562
 Kuinapril, 322
 Kuinetazon, dosis sediaan, 388
 Kuinidin, 553, 805
 - antikoagulan oral dan, 753
 - cara pemberian, indikasi, 300
 - cinchonisme, 302
 - efek samping, 301
 - farmakodinamik, 553
 - interaksi obat, 303

 - mekanisme antiaritmia, 296
 - nitrogliserin dan, 303
 - pelumpuh otot dan, 100
 - sediaan dosis, 300
 - vasodilator dan, 303

Kuinin, 552-555, 588
 Kuinolin, 547
 Kuinolon, 682, 683
 Kumarin, 17- α -alkil androgen dan, 464
 Kumarin, lihat juga antikoagulan oral, 733
 Kurare, 46, 96
Kussmaul, pernapasan, 472

L

L-Asparaginase, 691
 L-dopa, vitamin B6 dan, 810
 L-histidin dekarboksilase, 250
 L-melfalan, imunosupresan, sebagai, 707
L.monocytogenes, penisilin dan, 625
LD50, 766
LH releasing hormon, 418
 Labetalol, 38, 82, 328
 Labetalol, dosis sediaan, 322
 Laju filtrasi obat, 815
 Laktasi, prolaktin dan, 417
 Laktokrom, 718
 Laktulosa, 513
 Lanatosid C, 285
 Lanolin, 515
 Larutan Fowler, 791
Lead encephalopathy, 784, 785
Lead palsy, 783
Lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), 366
Legionella pneumophila, eritromisin pada, 677
 Lemak domba, 515
 Lepre, klasifikasi penyakit, 613
 Leprostatik, 611-615
Leptospira, penisilin dan, 625
Leptospirosis, tetrasiklin pada, 655
 Leukemia granulositik kronik, busulfan pada, 695
 Leukemia limfoblastik akut, 695, 697, 698
 Leukemia limfositik akut, 696, 700
 Leukemia limfositik kronik, klorambusil pada, 692
 Leukemia limfositik, doksorubisin pada, 699
 Leukemia meningeal, metotreksat pada, 696, 697
 Leukemia mieloblastik akut, 697
 Leukemia mielositik akut, 695, 696, 699
 Leukeran, lihat klorambusil
 Leukopenia, antikanker dan, 690
 Leukovorin, 690, 697
 Leusin aminopeptidase, 733
 Levalorfan, 191, 203
 Levamisol, 525, 526

- Levodopa, 177-180
 Levorfanol, struktur kimia, 191
 Levotiroksin, 427
 Li+, ADH dan, 397
 Libido, 458, 465
 Lidokain, absorpsi, distribusi, eliminasi, 304
 Lidokain, anestesi lokal, 240-241
 Lidokain, antiaritmia, 303-306
 Lidokain, interaksi obat, 306
 Lidokain, mekanisme antiaritmia, 296
 Lidokain, pelumpuh otot dan, 100
 Ligan, 781
 Limfoma *Burkitt*, 695, 697
 Limfoma *Hodgkin*, 699
 Limfoma limfositik, metotreksat pada, 697
 Limfoma *non-Hodgkin*, 697, 699
 Limfoma *non-Hodgkin*, klorambusil pada, 692
 Limfoma *non-Hodgkin*, siklofosfamid pada, 695
 Limfoma *non-Hodgkin*, sitarabin pada, 696
 Linkomisin, 100, 679, 802
 Liotironin, 427
 Lipase lipoprotein, 750
 Lipid plasma, 365-368
 Lipodistrofi, 476
 Lipoprotein, 366
 Lipresin, 399
Lisergat dietilamida (LSD), 265
 Lisinopril, 287, 322, 339
Listeria monocytogenes, sefalosporin dan, 639
Listeria, penisilin dan, 625
 Litium, 161-162
 - diuretik dan, 395
 - klorpromazin dan, 802
Loa-loa, dietilkarbamazin dan, 525
 Logam berat, 781-799
 Logam berat radioaktif, 793
 Loksapin, 153
Long acting thyroid stimulator, 424
 Loperamid, 200
 Loratadin, 253
 Lorazepam, 128, 130, 131
 Lovastatin, 375, 376
 Lugol, 519
 Luminal, lihat fenobarbital
 Lupus eritematosus sistemik, 302
Luteinizing hormone, 418, 456
Lymphogranuloma venereum, kloramfenikol pada, 659
- M**
- M.audouini*, tolinaftat pada, 567
M.canis, klotrimazol dan, 567
M.canis, tolinaftat pada, 567
M.kansasii, isoniazid dan, 599
M.pneumoniae, eritromisin dan, 676
 MK-486, lihat karbidopa
 MOPEG, 32
 MOPGAL, 32
 MPTP, lihat N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
 Mabuk perjalanan, antihistamin, 256
Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), 701
 Maduromikosis, amfoterisin pada, 561
 Mafenid, lihat juga sulfonamid, 588
 Magnesium sulfat, pencahar, sebagai, 510
 Magnesium, 733
 - angka kecukupan gizi rata-rata, 715
 - antasid, sebagai, 503, 505, 763
 - pencahar, sebagai, 510
 Magnesium hidroksida, antasid, sebagai, 505
 Magnesium hidroksida, besi dan, 739
 Magnesium trisilikat, silikon dioksida, 503-504
 Malaria, 545-547, 557
 Malassezia furfur, 567, 569
 Malignan sindrom, 151
 Mangan, 737
 Manitol, 380
 Maprotilin, 160
 Marihuana, penggolongan, 150
 Maskulinisasi, androgen, oleh, 463
 Mastoiditis, penisilin dan, 632, 633
Maximal permissible concentration, 765
 Mazindol, 75
 Mebendazol, 526, 527
 Mebidrolin napadisilat, 253
 Medikasi preanestetik, 113-114
 Medroksiprogesteron asetat, 446, 447
 Meduloblastoma, 697
 Mefenesin, 187
 Mefenitoin, 165
 Mefenoksalon, 187
 Mefentermin, 64, 68, 71
 Meflokuin, 555, 558
 Megaloblastosis, sitarabin dan, 696
 Megestrol asetat, struktur kimia, 447
 Mekamilamin, 106
 Mekanisme kerja obat, 10
 Mekanisme loloh balik, 412
 Meklizin HCl, 253
 Meklofenamat, 208, 217
 Meklorektamin, prokarbazin dan, 699
 Meksiletin, 296, 303-306
Melanocyte stimulating hormone, cara kerja, 411, 483
Membran stabilizing activity, 83
 Menadion, 732
 Menakuinon, 732
 Meningitis, 632
 - flusitosin pada, 562
 - penisilin pada, 628, 732
 - sefalosporin pada, 641
 - sulfonamid pada, 589
 Meningokok, imipenem pada, 649

- Meningitis bakterial, obat pilihan, 582
 Meningitis pada neonatus, obat pilihan, 583
 Meningitis purulenta, kloramfenikol pada, 659
 Meningitis purulenta, sefalosporin pada, 639
 Menotropin, 419
 Mepazin, antiemetik, 150, 151
 Meperidin, 197-200
 Mepivakain HCl, 241
 Meprobamat, 129, 130, 140
 Merkaptopurin, imunosupresan, sebagai, 707, 708
 Merkaptopurin, interaksi, 804
 Merkaptopurin, lihat juga antagonis purin, 689, 690, 691
 Merkaptopurin, prednison dan, 701
 Merkuri, 786-789
 Merкуроkrom, 520
 Meskalin, 150, 162
 Mesoridazin, efek antiemetik, 152
 Metabolisme, 3
 Metabolit antara, 8
 Metadon, 201-202
 Metakolin, 38, 41-43
 Metaksalon, 187
 Metakualon, 770, 774
Metallic taste, 479
 Metamfetamin, 64, 67, 74, 177
 Metanefrin, 32
 Metantelin bromida, 54
 Metaproterenol, struktur kimia, 64
 Metaraminol, 64, 68, 771
 Metasiklin, amubiasis pada, 543
 Metazolamid, 385
 Metdilazin HCl, 253
 Metenamin, 594
 Metenolon asetat, 457
 Meteorisme, 44, 515
 Metergolin, 415
 Methemoglobinemia, vitamin C pada, 724
6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA), 219
 6-metil merkaptopurin (MMPR), 690
 6-metil prednison, 494
 Metil salisilat, 212, 213, 516
 1-metil-4-fenil piperidin, 176
 Metilalkohol, dialisis peritoneal dan, 773
 Metilbenzetonium klorida, 516
 Metildopa, 69, 322, 333
 Metildopa, krisis hipertensi, pada, 328
 Metilergonovin maleat, 404
 Metilfenidat, 69, 75, 226
 Metilhidrazin, 699
 Metilklotiazid, dosis sediaan, 388
 Metilkobalamin, 742
 Metilmerkuri, keracunan, 789
 Metilprednisolon, sediaan, 487, 494
 Metilsalisilat, dialisis peritoneal dan, 773
 Metilselulosa, 511, 513
 Metiltestosteron, sediaan, 460
 Metiltiourasil, lihat juga antitiroid, 429
 Metimazol, lihat juga antitiroid, 429
 Metionin, 742
 Metiprilon, 129, 130, 140
 Metirapon, 499
 Metirosin, 95
 Metisergid, 266, 404
 Metisilin, 623, 626-627
 Metoklopramid, 48-49, 802-803
 Metoksamin, 56, 64, 68, 71
 Metoksifluran, 118, 670
 Metokurin, 96-97, 99
 Metoprolol, 82, 83, 85
 - cara kerja, 38
 - dosis, 322, 350
 - pada migren, 92
 - sifat farmakologik, 350
 Metotreksat, asam folat dan, 745
 Metotreksat, asparaginase dan, 701
 Metotreksat, daktinomisin dan, 697
 Metotreksat, imunosupresan, sebagai, 707
 Metotreksat, lihat juga antagonis folat, 697, 708, 709
 Metotreksat, mekanisme dan tempat kerja, 691
 Metotreksat, prednison dan, 697, 701
 Metotreksat, salisilat dan, 803
 Metotreksat, siklus kanker dan, 689
 Metotreksat, sulfonamid dan, 803
 Metranidazol, kolitis pseudomembranosa dan, 680
 Metronidazol, 540, 541
 Mevastatin, 375
 Mezlosilin, 624-627, 631
 Mezlosilin, aminoglikosida dan, 669
 Mg SO₄, sebagai antidotum, 776
 Mg trisilikat Al, lihat karbon aktif, 515
 Mg(OH)₂, 803
 Mg⁺⁺, aminoglikosid dan, 664
 MgO, sebagai antidotum, 777
 Mianserin, 150
Michaelis-Menten, persamaan, 14
Micromonospora purpurea, 662
Microsporum, 566, 567, 569
Microsporum audouinii, amfoterisin dan, 560
 Midazolam, 128
 Mieliniasi saraf, tiroksin dan, 422
 Mielofibrosis, busulfan pada, 695
 Mieloma multipel, 692, 695
 Mielosupresi busulfan, 695
 Migren, 403-404
 Mikonazol, 566-567
 Miksudem, hormon tiroid, 424, 425
 Milrinon, 288
Minamata, penyakit, 787
 Mineral, 714, 733-737
 Mineralokortikoid, definisi, 487

- Minoksidil, 322, 335
 Minosiklin, 651-652, 656
 Minyak jarak, asam risinoleat, 511
 Minyak kayu putih, 516
 Minyak tanah, keracunan, 769
 Minyak wintergen, lihat metil salisilat
 Minyak zaitun, 511, 514
 Miopati tirotoksik, 422
 Miopati, kortikosteroid, 499
 Misetoma, amfoterisin pada, 561
 Misoprostol, 507
 Mitomisin, 689, 707
 Mitramisin, 691
 Moklobemid, 157
 Moksalaktam, 638-640, 643
 Mola hidatidosa, 697
 Molibden, 737
 Molindon, 152, 154
 Monoamin oksidase, 30, 31, 58
 Monoamin oksidase, penghambat, 58, 157-158
 Monoamine oksidase-B, penghambat, 185
 Monobaktam, 644
Monoetilglisin xilidid, 241
 Mononukleosis infeksius, penisilin pada, 629
 Monoyodotirosin, 420
Moon face, 488
 Morfin, 190-197, 804
 - abuse, 195
 - adiksi, 195
 - efek samping, 195
 - farmakodinamik, 192
 - farmakokinetik, 194
 - indikasi, 196
 - sebagai antidotum, 775
 - struktur kimia, 191
 - toleransi, 195
 Mukolitik, 517
 Mukormikosis, 561, 565
 Mupirosin, 681
 Muskarin, 47, 769
 Mustar nitrogen, lihat juga alkilator, 689
 Mutagenisitas, 22
Mycoplasma pneumonia, kloramfenikol pada, 659
Mycoplasma pneumoniae, eritromisin pada, 676, 677
 Myotonia kongenital, 554
- ## N
- N(2'-kloro-4"-nitrofenil)-5-klorosalisilamid, 527
 N-(5-benzoil-2-benzimidazolil) karbamat, 526
 N-asetil silastatin, 650
 N-demetilklindamisin, 679
 N-desalkil flurazepam, metabolisme, 128
 N-hidroksietil flurazepam, 128
 N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin, 176
N.americanus, mebendazol pada, 527
N.gonorrhoeae, 676, 681, 682
N.meningitidis, mupirosin dan, 681
 NH₄Cl, sebagai antidotum, 776
NSAID, lihat antiinflamasi nonsteroid
 Na-bikarbonat, sebagai antidotum, 775, 776
 Na-morhuat, 515
 Na-nitroprusid, gagal jantung, 287
 Na-nitroprusid, krisis hipertensi, 328
 Na-tiosulfat, sebagai antidotum, 778
 NaHCO₃, aspirin dan, 802
 Nabumeton, 219
 Nadolol, dosis antiangina, 350
 Nadolol, dosis sediaan, 322
 Nadolol, lihat juga beta bloker, 81-92
 Nafazolin, 69, 71
 Nafsilin, 626
 Nalbufin, struktur kimia, 191
 Nalokson, 203
 Nalorfin, 191, 203, 777
 Naltrekson, 203
 Naproksen, 208, 218
 Narkolepsi, 74
 Narkotik, prokarbazin dan, 700
 Natamisin, 569
 Natrium ampicilin/natrium sulbaktam, 648
 Natrium bikarbonat, antasid, 502, 505
 Natrium bikarbonat, tetrasiklin dan, 802
 Natrium edetat, 755
 Natrium epoprostenol, 756
 Natrium fosfat, pencahar sebagai, 510
 Natrium fusidat, 681
 Natrium karboksimetilselulosa, 511, 513
 Natrium klorat, dialisis peritoneal dan, 773
 Natrium kromolin, 260-261
 Natrium morkuat, 515
 Natrium nitroprusid, 336-337
 Natrium perborat, 519
 Natrium salisilat, struktur kimia, 211
 Natrium silastatin, 648-649
 Natrium sitrat, 755
 Natrium sulfat, pencahar sebagai, 510
 Natrium sulfobromoftalein, 521
 Natrium sulfokson, 612
 Natrium tetradeksil sulfat, 515
 Natrium tiosulfat, sebagai antidotum, 778
 Natrium warfarin, posologi, 755
 Natrium yodida, 430
 Nebramisin faktor 6, 662
 Nefropati hiperurisemik, antikanker dan, 692
 Nefropati, penisilin, 629
Neisseria, aminoglikosid dan, 665
 Nekrosis sel hati, penisilin dan, 629
 Neomisin, 516, 662, 667, 672
 Neomisin sulfat, hiperlipidemia, 378

- Neostigmin, pelumpuh otot dan, 100
 Netilmisin, 663, 672, 674
 Neuritis perifer, aminoglikosid dan, 668, 669
 Neuritis perifer, isoniazid oleh, 599
 Neuritis perifer, vitamin B6 pada, 720
 Neuritis retrobulbar, etambutol oleh, 602
 Neuroblastoma, doksorubisin pada, 699
 Neuroblastoma, siklofosfamid pada, 695
 Neuroblastoma, vinkristin pada, 697
Neurocysticercosis, 531
 Neurofisin, 395
 Neuroleptik, efek samping, 151
 Neuropati perifer, 736
 Neurotoksisitas, vinkristin dan, 698
 Nialamid, 150, 157
 Niasin, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
 Niasin, lihat asam nikotinat
 Niasinamid, 719
 Nifedipin, 340-342, 351-358
 - digitalis dan, 283
 - dosis sediaan, 322
 - efek kardiovaskular, 353
 - efek samping, 356
 - krisis hipertensi, 328
 Nikardipin, 322, 340-351
 Niketamid, 225-226, 772
 Niketamid, sebagai antidotum, 775
 Niklosamid, 527, 528
 Nikotin, 38, 104
 Nikotin, efek bifasik, 99
 Nikotin-1'-N-oksida, 105
 Nikotinamid adenin dinukleotida, 719
 Niktalopia, 724
 Nilai prediktif eksperimen hewan, 767
 Niridazol, 528
 Nistatin, 567-568
 Nitras argentii, astringen sebagai, 759
 Nitrat, 429
 Nitrat organik, 345-349
 - efek samping, kontraindikasi, 347
 - farmakodinamik, 346
 - farmakokinetik, 346, 348
 - indikasi, 349
 - kimia, 345-349
 - kontraindikasi, 347, 348
 - sediaan, posologi, 347
 Nitrazepam, 129, 171
 Nitrofurantoin, 595
 Nitrogen oksida, 345
 Nitrogliserin, gagal jantung, 287
 Nitrogliserin, interaksi, 804
 Nitrogliserin, krisis hipertensi, 328
 Nitrogliserin, lihat juga nitrat organik, 3, 345
 Nitroprusid, keracunan ergot, 79
 Nitrosourea, siklus kanker dan, 689
 Nitrovasodilator, 345
 Nizatidin, 259-260
No (observed) effect level, 765
No Effect Level (NEL), 764, 766
Nocardia, griseofulvin pada, 565
Nocturnal leg cramps, kina, 555
 Nokardiosis, sulfonamid pada, 589
 Nomifensin, 150, 161
 Non convulsive neurotoxin, 225
 Noradrenalin, lihat norepinefrin
 Nordiazepam, metabolisme, 128
 Norepinefrin, 30-32
 - farmakodinamik, 65
 - sebagai antidotum, 775
 - struktur kimia, 64
 - vasokonstriktor, sebagai, 759
 Noretandrolon, 446
 Noretindron asetat, hiperlipidemia, 379
 Noretindron, kimia, 446, 447
 Noretisteron, kimia, 446
 Norflokasin, 682, 685
 Norgestrel (18-homonoretisteron), 446, 447
 Norit, lihat karbon aktif
 Normetanefrin, 32
 Nortriptilin, 158
 Noskapin, 206
 Nukleosid trifosfat, 696
 Nux vomica, 224
 Nyeri haid, estrogen, progestin, 449
 Nyeri morfin pada, 196
- O**
- O. volvulus*, dietilkarbamazin dan, 525
 OMPA, lihat oktametilpirofosfortetramid
 Obat cacing, 523-536
 Obat dopamino-antikolinergik, 184-186
 Obat gagal jantung, 271-288
 Obat gagal jantung, diuretik pada, 285
 Obat ganglion, 103
 Obat hiperglikemik, 481
 Obat keringat, antiperspirant, 515
 Obat kolinergik, dan vitamin B12, 743
 Obat mirip-aspirin (*aspirin-like drugs*), 207
 Obat otonom, 24-108
 Obat pencahar, 510-511
 Obat penyakit parkinson, 175-186
 Obat pirai, 220-222
 Obat sintetik mirip atropin, 54
 Obat susunan saraf pusat, 109-247
 Obat, definisi, 1
 Obat, fisikokimia, 2
 Obesitas, adrenergik pada, 75
 Ofloksasin, 682, 683, 685
Oftalmia neonatorum, basitrasin pada, 681
Oftalmia neonatorum, penisilin pada, 633

Oksabetalaktam, 643
 Oksamniuin, 528
 Oksandrolon, hiperlipidemia, 379
 Oksasilin, 623, 626, 627
 Oksazepam, 128, 130
 Oksazolidindion, 169, 170
 Oksidase fungsi campur, 8
 Oksifenbutazon, 208, 216
 Oksifenbutazon, antikoagulan oral dan, 753
 Oksifenbutazon, metandrostenolon dan, 464
 Oksifenisatin, 510, 512
 Oksifenonium, 54
 Oksimetazolin, 69, 71
 Oksimorfon, 191
 Oksisel, hemostatik sebagai, 758
 Oksitetrasiklin 651 653 656
 Oksitosik, 400-409
 Oksitosin, 404-406
 Oksiprenolol, 82, 322, 350
 Oktametilpiro-fosfortetramid, 43
 Oktopamin, 58
Oleum olivarii, sebagai antidotum, 776
 Omeprazol, 506
 Ondansetron, 269
Onikomikosis, 563
Open Angle Glaucoma, diuretik, 393
 Opiat, keracunan pada, 772
 Opioid, 189, 1986
 Orfenadrin, 177
Oronasal mask, 777
 Orsiprenalin, 64
 Osteitis fibrosa generalisata, 435
 Ostemyelitis akut, obat pilihan, 582
 Osteomalasia, 728, 729, 735
 Osteomielitis, fluorokuinolon pada 685
 Osteoporosis, 443, 728, 734
 - androgen pada, 461, 463
 - heparin dan, 751
 - kalsitonin pada, 437
 - kortikosteroid dan, 499
 - vitamin D pada, 729
 Osteosklerosis, 735
 Otitis media akut, penisilin dan, 632, 633
 Otitis media akut, sefiksir pada, 644
 Otitis media, obat pilihan, 581
 Ouabain, 272

P

P. vivax, kina dan, 553
P-aminobenzoic acid, lihat asam paraamino benzoat
P. chrysogenum, 622
P. falciparum, 549, 556, 555
P. malariae, kina dan, 553
P. multocida, penisilin pada, 635

P. orbiculare, tolnaftat pada, 567
P. pestis, kloramfenikol pada, 659
P. vivax, meflokuin pada, 555
PABA, lihat asam para amino benzoat
PAF, lihat platelet-activating factor
 PL, lihat proses pembekuan darah
 PPOM, lihat penyakit paru obstruktif menahun
Paget, penyakit, 437
 Pamakuin, 551
 Pangamic acid, 716
 Pankreas fibrokistik, pankreatin pada, 508
 Pankreatitis, pankreatin pada, 508
 Pankuronium, 96, 97, 99
 Papain, 509
Para Amino Benzoic Acid, prokain dan, 240
 Para amino fenol, 214-215
 Paracelsus, 763
 Parafin, 514
 Parafin cair, pencahar sebagai, 511
 Parahidroksi sefaleksis, 642
 Parakoksidioidomikosis, 563, 565, 567
 Paraldehyd, 129, 130, 141
 Paralisis agitans, lihat penyakit parkinson
 Paralisis periodik, asetazolamid dan, 384
 Parametason, sediaan, 487, 494
 Paramomisin, 543, 662, 667, 672
 Parasetamol, ADH dan, 399
 Parasimpatolitik, 177
 Paration, 764
 Parkinson, mangan oleh, 737
 Parkinsonisme, 151
 Parkinsonisme, dekstroamfetamin pada, 75
Partial agonist activity (PAA), 83
Pasteurela, penisilin pada, 635
Pasteurella multocida, amoksisilin/k.klavulanat, 647
Pausinystalia yohimbe, 81
 Payah ginjal akut, diuretik, 393
 Payah jantung kronik kongestif, diuretik, 393
 Pb, 735
 Pefloksasin, 682, 685
Pelagra, asam nikotinat pada, 719
 Pelemas otot, 175-188
 Pelemas otot yang bekerja sentral, 186-188
 Pelumput otot, 96-102
 - blok fase I fase II, 97
 - farmakokinetik, 98
 - interaksi obat, 100, 101
 - sediaan dan posologi, 101
 Pembengkakan payudara, oksitosin pada, 409
 Pemolin, 70, 75
 Pencahar, 509-514
 Pencahar emolien, 513
 Pencahar garam, 512-513
 Pencahar osmotik, 512-513
 Pencahar pembentuk massa, 513

- Pencabar rangsang, 511-512
Pencabar penggunaan, 514
Pencabar penyalahgunaan, 514
Pengaturan tekanan darah, 315-316
Pengembangan obat, 21-23
Penghambat ACE, gagal jantung pada, 286
Penghambat ACE, interaksi obat, 324
Penghambat adrenergik, 77-95
 - hipertensi pada, 330, 331
 - interaksi obat, 325
Penghambat betalaktamase, 646-648
Penghambat enzim konversi angiotensin, 337-340
Penghambat ganglion, 334
Penghambat kanal Ca, 351-363
 - angina pectoris pada, 350 351-363
 - dosis antiangina, 354, 355
 - efek samping, 354
 - farmakokinetik, 354, 355
 - kontraindikasi, 357
 - mekanisme kerja, 352
Penghambat kortikosteroid, 499
Penghambat reseptor H1 (AH1), lihat antihistamin
Penghambat sekresi asam lambung, 506-507
Penghambatan pertumbuhan, kortikosteroid, 492
Penguji obat, 21-23
Penicillin-binding protein, 625, 645
Penicillium janczewski, 565
Penicillium notatum, 622
Penilaian keamanan obat, 766
Penisilamin, 797
Penisilin, 622-636
 - efek samping, 628
 - farmakokinetik, 626-628
 - iritasi lokal, 629
 - kimia dan pemilahan, 622
 - mekanisme kerja, 625
 - mekanisme resistensi, 626
 - reaksi toksik, 629
 - sejarah dan sumber, 622
 - spektrum antimikroba, 625
 - struktur kimia, 623
Penisilin G, 622, 627, 630
Penisilin V, 626, 630
Penisilin anti pseudomonas, 624, 626
Penisilin anti pseudomonas, aminoglikosida dan, 669
Penisilin dgn spektrum diperluas, struktur kimia, 624
Penisilin isoksazolil, 627, 630
Penisilinase, 626
Penjerap (Adsorben), 515
Pentaeritritol tetranitrat, 345
Pentazosin, 205
Pentilentetrazol, 225
Pentobarbital, 129, 130
Pentoksifilin, lihat xantin
Pentolinium, 106
Penurun tegangan permukaan, 513, 520
Penyakit *Gull*, 424
Penyakit *Hodgkin*, 699
Penyakit *Hodgkin*, klorambusil pada, 692
Penyakit *Hodgkin*, siklofosfamid pada, 695
Penyakit *Hodgkin*, vinkristin pada, 697
Penyakit *Keshan*, 736
Penyakit alergi, antihistamin pada, 256
Penyakit alergi, kortikosteroid pada, 497
Penyakit ginjal, kortikosteroid pada, 496
Penyakit hepar, kortikosteroid pada, 498
Penyakit jantung iskemik,
 penghambat adrenoseptor beta, 349
Penyakit kolagen, kortikosteroid dan, 497
Penyakit kulit, kortikosteroid pada, 498
Penyakit mata, kortikosteroid dan, 497
Penyakit parkinson, 175
Penyakit paru obstruktif menahun, 74, 232
Penyakit serum, 629
Penyakit *von Willebrand*, 759
Pepsin, akilia gastrika pada, 507
Peptida vasoaktif, insulin dan, 468
Perangsangan susunan saraf pusat, 223-233
Perdarahan pascapersalinan, ergonovin pada, 408
Perdarahan rahim, disfungsi, 449
Perfenazin, 150, 151, 152
Pergolin, 181
Pergonal, 419
Perheksilin, 351
Perindopril, 322
Perklorat, 429
Pertusis, eritromisin pada, 677
Pielonefritis, akut obat pilihan, 581
Pikrotoksin, 225
Pilokarpin, 38, 47
Pilokarpus microphyllus, 47
Piminodin, 197
Pin point pupils, 193
Pindolol, dosis sedasi, 322, 350
Pindolol, kardioselektivitas, 85
Pindolol, sifat farmakologik, 350
Pindolol, struktur kimia, 82
Pinositosis, 3
Piperasilin, 624, 626, 631
Piperazin, 253, 529-530
Piperidin (antihistamin nonsepatif), 253
Piperokain HCl, 241
Pirantel pamoat, 530
Pirazinamid, 603
Pirazolon, 215-217
Pirenzepin, 38, 52, 54, 55
Piribedil, 181
Piridium (3-fenil-2,6-diaminopiridin), 520
Piridoksal, lihat piridoksin
Piridoksam, lihat piridoksin

- Piridoksin, 719, 738, 741
 Piridostigmin, 47
 Pirlamin, 129, 253
 Pirimetamin, 549, 558
 Piroksikam, 208, 219
 Piruvatkarboksilase, 470
 Piruvatkinase, 470
 Pitresin, 398
 Pivampisilin, 627
 Plasmin, 748, 749, 760
 Plasminogen, 749, 757
Platelet-activating factor, 209
Platelet-derived growth factor, 11
Pleotropic drug resistance, 697
 Plikamisin, 689
Plumbism, 783
Plummer, penyakit, 424
Pneumocystis carinii, 588, 619
Pneumocystis carinii, kotrimoksazol dan, 593
 Pneumokokus, penisilin dan, 625
 Pneumonia bakterial, obat pilihan, 581
 Pneumonia, penisilin pada, 632
 Poisoning treatment ward, 771
 Poliakrilik resin hidrofilik, 513
 Polietilenglikol, 519
 Polifarmasi, 800
 Polikarbofil, 513
 Polimiksin B, 100, 680
 Polimorfisme genetik, 9
 Polineuropati, nitrofurantoin, 596
Polisitemia vera, busulfan pada, 694, 695
 Politiazid, dosis sediaan, 388
 Polivinil pirolidon, 19, 519
 Poloksamer, 519
Poor metabolizer, 9
Porcine calcitonin, 438
 Potensial aksi jantung, 290
 Potensial inhibisi pascasinaps, 27
 Potensial perangsangan pascasinaps, 26
 Povidon yodium, 519
Pr.mirabilis, sefalosporin dan, 639, 641
 Pralidoksim, sebagai antidotum, 776
 Pramoksin, topikal, 242
 Pravastatin, 375
 Prazepam, farmakokinetik, metabolisme, 128
 Prazikuantel, 530-532
 Prazosin, 38, 80, 322
 Prazosin, gagal jantung, 287
 Prednisolon, imunosupresan sebagai, 707
 Prednisolon, lihat juga kortikosteroid, 487, 494, 708
 Prednison, antidotum sebagai, 778
 Prednison, imunosupresan sebagai, 97, 698, 699, 707
 Prednison, lihat juga kortikosteroid, 487, 494
 Pregnenolon, 485
 Prekalikrein, lihat proses pembekuan darah, 748
Premenstrual tenstion, piridoksin pada, 720
 Prenilamin penggolongan, 351
 Prevensi absorpsi obat, 772
 Prifinium bromida, sediaan, 54
 Prilokain HCl, 242
 Primakuin, 558, 550-552
 Primakuin, keracunan, 763
 Primidon, 166, 168, 746
 Primidon, dialisis peritoneal dan, 773
 Prinsip pengobatan hipertensi, prognosis, 317-329
 Pro-opiomelanokortin, 189
 Proandrogen, 456
 Probenesid, 221, 222, 394
 Probenesid, penisilin dan, 634
 Probukol, 378
 Prodinorfin, 189
 Progesteron, 446, 447, 485
 Progestin, 446-451
 Proguanil, 555, 558
 Proinsulin, 467, 468
 Prokain, 100, 240
 Prokainamid, 299-300, 302
 Prokainamid, mekanisme antiaritmia, 296
 Prokarbazin, 699-700, 707
 Proklorperazin, 150, 151
 Proktitis, spektinomisin pada, 682
 Prolaktin, 417-418
 Proloid, 427
 Promazin, 150, 151
 Prometazin, 177, 253
 Prontosil, 764
 Propafenon, 306-308
 Propantelin bromida, 54
 Propilheksedrin, vasokonstriktor, 69
 Propiltiourasil, lihat antitiroid, 429
 Propofol, 122
 Propoksifen, 202-203
 Propranolol, 81-91, 322
 - antiaritmia, 308
 - cara kerja, 38
 - dosis antiangina, 350
 - interaksi obat, 804
 - mekanisme antiaritmia, 296
 - pelumpuh otot dan, 100
- Proses pembekuan darah, 747-749
 Prosiklidin, 177, 183, 184
 Prostaglandin, 406-407, 756
 Prostaglandin E, ADH dan, 397
 Prostaglandin, biosintesis, 208
 Prostaglandin, penghambat sintesis, 399
 Prostatiklin, lihat juga prostaglandin, 755
 Prostatitis akut, 581
 Prostigmin, 44-46
 Protamin, 750, 752
 Protein C, 748, 749

- Protein G, 11, 29, 33
 Protein P10, streptomisin dan, 664
 Protein S, 748, 749
 Protein indol positif, 631, 642
 Protein kinase, 11, 12, 33
 Protein kinase C, reseptor alfa, 34
 Protein plasma, 7
 Protein, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
Protein-binding iodine, 421
 Protektif, 515
 Proteus dan, 593, 635, 665
 Prototip antimuskarinik, 51
 Protrombin, 732, 748, 749
 Provitamin A, 724
 Provitamin D, 728
Ps.aeruginosa, aminoglikosid dan, 665, 673
Ps.aeruginosa, aztreonam pada, 645
Ps.aeruginosa, dinatrium tikarsilin/k.klavulanat, 647
Ps.aeruginosa, imipenem pada, 649
Ps.aeruginosa, kolistin pada, 681
Ps.aeruginosa, penisilin pada, 625, 635, 636
Ps.aeruginosa, sefalosporin dan, 639, 643, 644
Pseudoefedrin, 73
Pseudohermafraditisme, 458
Pseudotolerance, 95
 Psikologik paradoks, efek samping, 129
 Psikosis, kortikosteroid, 499
 Psikotogenik, 150, 162
 Psikotomimetik, 150
 Psikotropik, 148-162
 Psilium (*Plantago*), 513
 Psitakosis, 654, 659
 Psoriasis, metotreksat pada, 709
 Psoriasis, vitamin pada, 727, 729
 Pteridin, 745
 Ptomain, keracunan, 769
 Ptosis, 698
- Q**
- Quazepam, 128
- R**
- RNA polimerase*, pada testosteron, 458
RNA-polymerase, rifampisin dan, 601
 Rabdomiosarkoma, siklofosamid pada, 695
 Rabdomiosarkoma, vinkristin pada, 697
 Racun laba-laba *black widow*, 38
 Radiasi ionisasi, 430
 Radikal bebas, antrasiklin, 690
 Rakitis, 728, 729, 730
 Ramipril, 322
 Ranitidin, 256-258
Rat-bite fever, penisilin pada, 635
Rauwolfia, 81, 322, 324
Rauwolfia serpentina, 94
 Raynaud, penyakit, 81
 Reabsorpsi pasif, 9
 Reaksi alergi, penisilin oleh, 628
 Reaksi anafilaksis, penisilin, 628
 Reaksi fototoksik kuinolon dan, 683
 Reaksi, fase I dan II, 8
 Rebound congestion, 74
Rebound headache, metisergid dan, 266
Recommended daily allowances (RDA), 715
 Redistribusi obat, 7
 5 α -reduktase, 458
 Refleksi kompensasi, 41-42
 Refractoriness jantung, 291
 Regimen dosis, 818-819
 Rekombinan eritropoetin, lihat eritropoetin
 Reposisi tulang, pelumpuh otot, 101
 Reseptor H1(AH1), penghambat, 252
 Reseptor V, 397
 Reseptor alfa, 31-34
 Reseptor beta, 31-34
 Reseptor obat, 10-11
 Reseptor opioid, 189
 Reseptor, DHT, 458
 Reseptor, antagonisme, 18
 Reseptor, definisi, 10
 Reseptor, interaksi obat, 14
 Reseptor, pengaturan fungsi, 13
 Reseptor, sistem otonom, 29
 Reserpin, 38, 94, 95, 322, 333
 Resin, 373-374
 Resistensi, 574-575
 Resorsinol, 518
Respiratory syncytial virus, 619
 Respons imunologik, 703
 Respons kuantal, 766
 Respons obat, 16-18
 Respons obat, keadaan patologik, 824-826
 Respons obat, usia, 821-822
 Respons penderita, faktor-faktor, 820-829
 Responsiveness, 292
 Retinoblastoma, vinkristin pada, 697
 Retinol (vitamin A1), 724, 726
 Retinopati, vitamin E pada, 731
 Rho(D) imunoglobulin, 711
 Rhodotorula, amfoterisin dan, 560
 Ribavirin, 618
 Riboflavin (vitamin B2), 715, 718-719
 Riboflavin, pada eritropoesis, 738
 Ridley dan Jopling, klasifikasi lepra, 613
 Rifampisin, 600-602
 - digitalis dan, 283
 - interaksi obat, 306
 - leprostatik sebagai, 612

Riketsiosis, 654, 659
 Ritodrin, struktur kimia, 64
 Rivanol, etakridin laktat, 521
 Ro 4-4602, lihat benserazid
 Roksitromisin, 678
 Rosanilin, 521
Russell's viper venom, 759
 Rutin, lihat flavonoid

S

- S.epidermidis, sefalosporin dan, 639
 S.haematobium, 531
 S.japonicum, 531
 S.mansoni, 531
 S.typhi, obat pada, 593, 658
 SLE, lihat juga lupus eritematosus sistemik, 308
 SMON(*subacute myeloptic neuropathy*), 540
 Salbutamol, cara kerja, 38, 64
 Salisilamid, 213-214
 Salisilat, 210-213, 733
 - antikoagulan oral dan, 753
 - dialisis peritoneal dan, 773
 - interaksi, 723, 805
 - keracunan, 771
 Salisilismus, 554
 Salmonella, aminoglikosid dan, 665
 Salmonella, lihat juga demam tifoid, 658
 Salmonella, penisilin pada, 635
 Salmonella, polimiksin B dan, 680
 Sampar, tetrasiklin pada, 655
 Saraf adrenergik, definisi, 27
 Saraf kolinergik, definisi, 27
 Saraf otonom, faal, 25-26
 Saraf otonom, respons organ efektor, 35-37
 Sarkoma Ewing, vinkristin pada, 697
 Sarkoma osteogenik, doksorubisin pada, 699
 Sawar darah-otak, 7
 Sawar sel, 2
 Sawar uri, 7
 Scarlet fever, eritromisin pada, 677
 Seasonal hay fever, 256
 Second messenger, 11, 33
 Sediaan lepas lambat, 5
 Sediaan salut enterik, 5
 Sefadroksil, 637, 639, 642
 Sefaklor, 639, 640, 642
 Sefaleksin, 637, 640, 642
 Sefaloridin, 670
 Sefalosporin, 636-644
 - aktivitas antimikroba, 639
 - kimia, 636, 637, 639
 - klasifikasi, 636
 - nefrotoksitas, 640
 Sefalosporinase, 636
 Sefalotin, 639, 640, 641
 Sefamandol, 637, 640, 642
 Sefapirin, 637, 639, 642
 Sefazolin, 639, 640, 641
 Sefiksim, 644
 Sefmetazol, 639
 Sefoksitin, 637, 640, 642
 Sefonisid, 638
 Sefoperazon, 638
 Seforanid, 638
 Sefotaksim, 638, 639, 640, 643
 Sefotiam, 639
 Sefradin, 638, 639, 640
 Sefsulodin, 639, 640
 Seftazidim, farmakokinetik, 640
 Seftizoksim, 638, 639, 640
 Setriakson, 639, 643, 682
 - farmakokinetik, 640
 - penisilin dan, 625
 - struktur kimia, 638
 Sefuroksim, 639, 643
 Sefuroksim aksetil, farmakokinetik, 640
 Sefuroksim, farmakokinetik, 637, 640
 Sefuroksim, indikasi, 643
 Sekobarbital, farmakokinetik, 129, 130
 Sekresi aktif, 9
 Sekretin, insulin dan, 468
 Selektivitas, 20, 21
 Selenium, 736
Self poisoning, 768
 Selulitis, obat pilihan, 582
 Selulosa oksida, hemostatik sebagai, 758, 759
 Sena, 510, 512
 Seng (Zn), 715, 716, 735
 Sepsis, obat pilihan, 583
 Septikemia, vankomisin pada, 682
 Serotonin, 262-265
 Sertralin, 268-269
 Serum gonadotropin, 419
 Servitis, spektinomisin pada, 682
Sex hormone binding globulin, 443, 459
 Shigella, penisilin pada, 635
 Shigellosis, kotrimoksazol pada, 593
 Sianida, 337, 769
 Sianokobalamin, 716, 742-745
 Sifilis, obat pada, 582, 678
 Sifilis, penisilin pada, 634
 Siklazosin, 203
 Siklizin, 253
 Siklofosfamid, 695, 701, 707, 709
 Siklopiroks olamin, 569
 Siklopropan, 115
 Sikloserin, 604
 Sikloserin, dialisis peritoneal dan, 773
 Siklosporin, 708, 710

- Siklosporin, aminoglikosida dan, 670
 Siklosporin, eritromisin dan, 676
 Siklosporin, imunosupresan sebagai, 707
 Siklotiazid, dosis sediaan, 388
 Sikrimin, 177, 183
 Silika gel, 515
 Simetidin, 308, 256-258
 Simetidin, antagonis Ca dan, 341
 Simetidin, efek antiandrogen, 465
 Simetidin, flekainid dan, 307, 308
 Simetidin, interaksi obat, 167, 306
 Simetikon, 515
 Simpatin, 29
 Simpatomimetik, prokarbazin dan, 700
 Simvastatin, struktur kimia, 375
 Sinar-X, imunosupresan sebagai, 707
 Sinarizin, penggolongan, 351
Sindrom Behcet, 588
Sindrom Cushing, insulin dan, 474
Sindrom Fanconi, 653, 729, 784
Sindrom Goodpasture, 798
Sindrom Stein-Leventahl, 439
Sindrom Stevens-Johnson, 588, 680, 690
Sindrom Stifman, 188
Sindrom Wegener, 709
Sindrom Zollinger-Ellison, 251, 506
 Sindrom akantositosis, 731
 Sindrom akrodinia, 788
 Sindrom alkali susu, 502, 504
Sindrom cushing, 482, 491
 Sindrom disulfiram, sefoperazon, 643
Sindrom egg white injury, 721
 Sindrom lupus, hidralazin, 335
 Sindrom malabsorpsi, 731
 Sindrom nefrotik, diuretik pada, 393
 Sindrom nefrotik, siklofosamid pada, 695
 Sindrom renal, timbal dan, 784
Single dose experiments, 765
 Sinkona, pohon, 552
 Sinkonidin, 553
 Sinkonin, 553
 Sinkonisme, 554
 Sinoksasin, 682
 Sinusitis, obat pilihan, 581
 Siprofibrat, struktur kimia, 372
 Siprofloksasin, 682, 683, 685
 Siproheptadin, 253, 267, 415
 Siproteron asetat, 465
 Sirkulasi enterohepatik, 8
 Sirosis hati, diuretik, 393
 Sirup ipekak, 517
 Sisaprid, 49
 Sisomisin, 672, 674
 Sisplatin, siklus kanker dan, 689
 Sistem renin-angiotensin-aldosteron, 316, 337
 Sistitis akut, obat pilihan, 581
 Sitarabin, 689, 696, 690, 691
 Sitarabin, imunosupresan sebagai, 707
 Sitokrom, 8, 742
 Sitosin deaminase, 562
 Skarlatina, 632
 Skizofrenia, fenotiazin, 152
 Sklerosis, humoroid pada, 515
 Sklopolamin, 50, 54
 Skorbut, lihat vitamin C
 Skotoma, akibat aminoglikosid, 669
Slow reacting substance (SRS), 250
 Somatomotropin korion, 417
 Somatomedin, hormon pertumbuhan, 414
 Somatostatin, pengaturan, 415
 Somatrem, 416
 Somatropin, 416
 Sorbitol, dan vitamin B12, 743
 Sotalol, 29, 82, 90
 Sotalol, antiaritmia, 310-312
 Sotalol, mekanisme antiaritmia, 296
Specific pathogen free (SPF), 765
 Spektinomisin, 682
 Spektrum antibakteri, 590
 Spermatogenesis, androgen, 458, 464
 Spesifisitas, 20
 Spesimen biologik, 771
 Spindle poison, 690
 Spiramisin, 678
 Spirochaeta, penisilin dan, 625
 Spironolakton
 - aspirin, 810
 - digitalis dan, 283
 - dosis sediaan, 322
 - efek antiandrogen, 465
 Spons gelatin, hemostatik sebagai, 758
Sporotrichum schenckii, amfoterisin dan, 560
 Sporotrikosis, 563-565
 Stafilokokus, 625, 677
Starvation ketosis, 479
 Steatore, vitamin E pada, 730, 731
 Sterilisasi, 517
 Sterilitas, 731
 Sterilitas, vitamin E pada, 730
 Steroid anabolik, 422, 753
 Stomatitis aftosa, alkilator, 692, 696
 Stomatitis angularis, riboflavin pada, 718
Str.anaerobic, klindamisin pada, 679
Str.clavuligerus, 646
Str.faecalis, ampicilin dan, 632
Str.pneumoniae, kotrimoksazol dan, 593
Str.pyogenes group A, penisilin dan, 632
Str.pyogenes, eritromisin pada, 675, 677
Str.pyogenes, penisilin dan, 633
Str.viridans, penisilin dan, 633

- Str. viridans*, sefalosporin dan, 639
 Streptidin, 661
Streptobacillus (Haverhillia), moniformis, 635
Streptococcus C. hemolyticus, 757
 Streptokinase, 757, 761
 Streptokokus, penisilin dan, 632, 647
 Streptomisin, 670, 673
 - aktivitas obat, 607
 - regimen pengobatan, 607
 - tuberkulostatik, 597-598, 662*Streptomyces ambofaciens*, 678
Streptomyces cattleya, 648
Streptomyces erythreus, 675
Streptomyces fradiae, 662
Streptomyces griseus, 661, 662
Streptomyces kanamyceticus, 662
Streptomyces lactamdurans, sefoksitin dan, 642
Streptomyces lavendulae, 662
Streptomyces lincolnensis, 679
Streptomyces orchidaceus, sikloserin dan, 604
Streptomyces orientalis, 682
Streptomyces peucetius var. caesius, 699
Streptomyces pilosus, 798
Streptomyces rimosus, 543, 662
Streptomyces spectabilis, spektinomisin dan, 682
Streptomyces tenebrarius, 662
Streptomyces verticillus, 698
 Striknin, 224-225
 Strofantin, 272
 Strophantus, 272
 Sublimat, 519
 Suicide inhibitor, 646
 Sukralfat, efek samping, 507
 Suksinil sulfatiazol, 587
 Suksinilkolin, 96, 97, 98
 - diuretik dan, 395
 - efek bifasik, 99
 - interaksi, 804
 - interaksi obat, 306
 - keracunan, 763
 Suksinimid, 170
 Sulbaktam, 646
 Sulbenisilin, 626, 627, 631
 Sulfadiazin, 584, 587
 Sulfadoksin, 550, 588
 Sulfametizol, 587
 Sulfametoksazol, 584, 586
 Sulfas ferosus, 741
 Sulfasalazin, digoksin dan, 803
 Sulfasetamid, 587
 Sulfasitin, 587
 Sulfinpirazon, 221, 222, 755
 - antikoagulan oral dan, 753
 - penisilin, 805
 - warfarin dan, 756
 Sulfisoksazol, lihat juga sulfonamid, 584, 586
 Sulfon, 611
 Sulfonamid, 584-590
 - aktivitas antimikroba, 584
 - dialisis peritoneal dan, 773
 - efek nonterapi, 588
 - farmakokinetik, 585
 - fenitoin dan, 167
 - mekanisme kerja, 585
 - metotreksat dan, 805
 - penggunaan klinik, 589
 - sediaan dan posologi, 586
 - struktur kimia, 584
 - vitamin K dan, 732
 - struktur kimia, 584
 Sulfonilurea, 476-479
 Sulfonilurea, masa kerja, dosis, 478
 Sulfonilurea, perbandingan efek, 473
 Sulfur, 734
 Sulindak, 208
 Sulkralfat, 507
 Sulproston, 407
 Sulsinilsulfatiazol, lihat sulfonamid
 Sumatriptan, 269
 Superinfeksi, 575
 Supersensitif, 21
 Supersensitivitas, 13, 28
 Suplemen kalium, diuretik dan, 395
 Supresi sistem hemopoetik, antikanker, 690
 Surface active agent, 513
 Surfaktan perangsang produksi, 517
 Susu magnesium, pencahar sebagai, 510
 Syok, anafilaksis, 629
 Syok, adrenergik dan, 72
 Syok, kortikosteroid pada, 498
- ## T
- T-triyodotironin, 427
T. saginata, diklorofen dan, 525
T. saginata, niklosamid, 528
T. solium, 525, 528, 531
T. tonsurans, tolnaftat pada, 567
 TBG, androgen dan, 464
 TD50, 18
 TEPP, lihat tetraetil pirofosfat
 TIA, aspirin pada, 755
 Taenia, 531
 Takifilaksis, 21, 31, 58
 Takikardi supraventrikuler paroksismal, 73
 Takikardia paroksismal, digitalis pada, 284
 Takrin, Alzheimer pada, 44
 Tamoksifen, 446
 Tebain, struktur kimia, 191
 Teklozan, 543
 Telenzepin, 56
 Temazepam, 128, 130, 132
 Tembaga (Cu), 738, 742

- Tembaga, pada eritropoesis, 738
Tenoksikam, 208
Teobromin, 226
Teofilin, eritromisin dan, 676
Teofilin, lihat juga xantin, 167, 226, 231
Teori seleksi klon, 705
Terapi hipertensi, 315-342
 - hipertensi ringan, 319
 - hipertensi sangat berat, 326
 - hipertensi sedang, 319
 - manfaat, 318
 - modifikasi pola hidup, 319
 - pedoman umum, 318
 - sebab kegagalan, 326Terapi syok, pelumpuh otot dan, 101
Teratogenisitas, 692, 763
Terazosin, 80
Terbutalin, 38, 64
Terfenadin, 253
Terminologi, 20-22
Termogenik, efek, 448
Testosteron undekanoat, 457
Testosteron, lihat juga androgen, 459, 460, 485
Testosteron-estradiol binding globulin, 459
Tetani, 728, 733
Tetani infantil, magnesium pada, 733
Tetani infantil, vitamin D pada, 729
Tetanosis, 225
Tetanospasmin, 224
Tetanus, eritromisin pada, 678
Tetanus, penisilin pada, 634
Tetraetil-pirofosfat, 43
Tetraetilamonium, 106
Tetrahidrofolat, 690
Tetrahidrozolin, efek samping, 69, 71
Tetrakain, 242
Tetrakloretilen, 532
Tetrasiklin, 733, 651-656
 - amubiasis pada, 543
 - diuretik dan, 395
 - efek samping, 653
 - farmakokinetik, 652
 - interaksi, 654
 - kation multivalen dan, 802
 - kimia, 651
 - malaria pada, 556
 - mekanisme kerja resistensi, 651
 - pelumpuh otot dan, 100
 - posologi sediaan, 656
 - vitamin C dengan, 723Tetrayodotiroasetat, 422
Tetrayodotironin, 736
Tetrazosin, dosis sediaan, 322
Threatened abortion, 448
Thyroid stimulating hormone, 418
Thyroxine-binding prealbumin, 421
Tiabendazol, 532
Tiamfenikol, 659-660
Tiamin, 717, 718
Tiamin, Vitamin B1, 734, 717-718
Tiamin, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
Tiazid, 385, 734
Tiazid, diabetes insipidus, 399
Tikarsilin, 626
 - aminoglikosida dan, 669
 - farmakokinetik, 627
 - indikasi, 631
 - posologi sediaan, 631
 - struktur kimia, 624Tikarsilin/klavunamat potasium, 646
Tiklopidin, 755, 756
Timbal, 782-786
 - keracunan akut, 783-785
 - keracunan kronis, 783-786Timidilat sintetase, 745
Timol, 518
Timolol, dosis antiangina, 350
Timolol, dosis sediaan, 322
Timolol, lihat juga beta bloker, 80-91
Timolol, pada migren, 92
Timolol, sifat farmakologik, 350
Tinea versikolor, klotrimazol dan, 567
Tinea versikolor, mikonazol pada, 567
Tinidazol, 542
Tioguanid, sitarabin dan, 691, 696
Tioridazin, 150, 151, 152
Tiosianat, 337, 429
Tiosulfat, keracunan pada, 772
Tiramin, cara kerja, 38, 64, 700
Tioglobulin, 427
Tiroid, 425
Tiroid bubuk, 427
Tiroid, pada eritropoesis, 738
d-tiroksin, antikoagulan oral dan, 753
Tirosin, epinefrin dan, 423
Tirosin, heparin dan, 750
Tirosin, lihat juga hormon tiroid, 420-427
Tirosin, 30
Tissue plasminogen aktivator, 758
Tobramisin, 662, 663, 672, 674
Tokainid, 303-306
Tokainid, mekanisme antiaritmia, 296
Toksiferin, 96, 97
Toksikologi, 762-780
 - definisi, 2
 - keamanan zat, 764
 - uji farmakokinetik, 763, 764
 - uji toksikologi, 765Toksin botulinus, 38, 769
Toksin tetanus, 224-225
Toksitas akut, 764, 765
Toksitas jangka lama, 766
Toksitas obat, mekanisme, 766
Toksitas paru, bleomisin dan, 698
Toksitas selektif, definisi, 571
Toksitas subkronik, 764
Toksitas, uji, 22
Toksoplasmosis, spiramisin pada, 678
Toksoplasmosis, sulfonamid pada, 590
a-tokoferol, 731
Tolazamid, lihat juga sulfonilurea, 477

- Tolazolin, 78
 Tolbutamid, dikumarol dan, 753
 Tolbutamid, interaksi, 803,804
 Toleransi, 8,21, 145
 Tolmetin, 208
 Tolnafat, 567
Tolypocladium inflatum gams, 710
 Torulopsis grabrata, amfoterisin dan, 560
 Tragakan, 515
 Trakoma, sulfonamid pada, 589
 Trakoma, tetrasiklin pada, 655
 Transferin (siderofilin), 739
 Transfusi, keracunan pada, 773
Transient ischemic attacks, antikoagulan oral pd, 754
 Transkobalamin, 743, 744
 Transmisi adrenergik, 29-34
 Transmisi ganglion, 104
 Transmisi kolinergik, 27-29
 Transmisi neurohumoral, 26-34
 Transmisi sinyal biologis, 11
 Transmisi palsu, 58
 Transport, 421
 Transport lintas membran, 2
 Transport obat, 3
 Transport empedu, 10
Traveller's diarrhoea, fluorokuinolon pada, 684
 Trazodon, 150, 160
 Tremor perioral, 151
 Tretinoin, 724, 727
 Triamsinolon asetonid, 487, 494
 Triamteren, 283, 389
Trias Whipple, 473
 Triazin, metabolit, 555
 Triazolam, 128, 130, 132
 Trichophyton, 560, 566, 569
Trichophyton mentagrophytes, obat pada, 566, 567
Trichophyton rubrum, griseofulvin pada, 566, 567
Trichuriasis mebendazol, 527
 Tridigitokose, 272
 Trifluoperazin, 150, 151
 Triflupromazin, 150, 151
Trigeminal neuralgia, vitamin B1 pada, 718
 Triheksifenidil 177, 182-183, 184
 Trikloretlen, 119
 Trikomoniasis, 541, 542
 Trimazosin, 80
 Trimetadion, 169
 Trimetafan, 106, 328, 334
 Trimetafan, cara kerja, 38
 Trimetafan, pelumpuh otot dan, 100
 Trimetoprim, 590, 745
 Tripelenamin, 253
Triple response, 249
 Triyodotiroasetat, 422
 Triyodotironin, 420, 736
 Trombin 747 749 759
 Trombin(IIa), lihat juga proses pembekuan darah, 748
 Tromboemboli, 747, 749
 Tromboflebitis, penisilin dan, 630
 Tromboksan, lihat juga prostaglandin, 755
 Trombolitik, 756-758
 Trombomodulin, 749
 Tromboplastin jaringan, 748
 Trombosis vena, antikoagulan oral pada, 754
 Trombositopenia, antikanker, 690
 Trombositopenia, sefalosporin oleh, 640, 643, 751
 Tuberkulosis paru, obat pilihan, 581
 Tuberkulosis, pemilihan obat, 606
 Tuberkulostatik, 597-611
 - efek nonterapi, 608
 - pencegahan, 610
 - pengobatan ulang, 610
 Tubokurarin, cara kerja, 38
d-Tubokurarin, 96
 Tubulin, 690
 Tukak peptik, asam lambung, 501-502
 Tukak peptik, kortikosteroid, 499
 Tukak peptik, terapi, 504-506
 Tuli-saraf, aminoglikosid, akibat 668
 Tumor Ewing, siklofosamid pada, 695
 Tumor Wilms, doksorubisin pada, 699
 Tumor Wilms, vinkristin pada, 697
 Turbo inhaler, 261
- ## U
- Udem angioneurotik hereditas, androgen pada, 462
 Udem idiopatik, diuretik, 394
 Udem otak, diuretik, 393
 Udem paru akut, diuretik, 392, 393
 Udem serebral, kortikosteroid pada, 498
 Udem, androgen oleh, 464
 Uji ketergantungan, 22
 Uji klinik, 22-23
 Uji oksitosin, 409
 Ulcus molle, fluorokuinolon pada, 685
 Ulkus molle, obat pilihan, 582
 Unsur hara (trace elements), 734
 Urea, 2,380, 382
 Ureidopenisilin, 631
 Uremia, vankomisin akibat, 682
 Uretritis akut, spektinomisin pada, 682
 Uretritis nonspesifik, fluorokuinolon pada, 684
 Uretritis nonspesifik, tetrasiklin pada 655
 Uretritis, obat pilihan, 582, 643
Urginea maritima, 272
 Urofollitropin, 419
 Urokinase, 761, 757-758
- ## V
- VMA, 32
Vagusstoff, 27
 Vankomisin, 680, 682
 Vankomisin, kolitis pseudomembranosa, 680
 Variasi biologik, 17
Varicella-zoster, infeksi virus, 621
 Varises, sklerosan pada, 515
 Vaseline, 515
 Vaskuler perifer, penyakit, 81
 Vasodilator, gagal jantung pada, 286
 Vasodilator, hipertensi pada, 334

Vasokonstriktor, 759
Vasopresin, 395, 398, 399
Vasopresin, vasokonstriktor sebagai, 759
Vekuronium, 97
Vekuronium penglepasan histamin 99
Verapamil 698

- antiaritmia, 296, 312-314
- antihipertensi, 322
- efek kardiovaskular, 353
- efek samping, 356
- penggolongan, 351
- struktur kimia, 352

Vibrio, polimiksin B dan, 680
Vinblastin, 697, 699
Vinblastin, bleomisin dan 698
Vinblastin, imunosupresan sebagai 707
Vinca rosea, 697
Vinkristin, 697-698

- imunosupresan sebagai, 707
- siklofosamid dan, 695
- siklus kanker, dan, 689

Virilisasi, androgen, 458
Vit.A, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
Vit.B12.angka kecukupan gizi rata-rata, 715
Vit.C. angka kecukupan gizi rata-rata, 715
Vitamer, 714
Vitamin, 714-733

- asupan berlebihan, 716
- asupan kurang, 716
- definisi, 714
- indikasi, 724
- multivitamin, 716
- penggolongan, 714
- vitamin larut air, 716-724
- vitamin larut lemak, 724-733

Vitamin A, 716, 724-727
Vitamin A, vitamin K dan, 733
Vitamin B kompleks, 717-722, 733
Vitamin B, lihat tiamin
Vitamin B12 (sianokobalamin), 738, 742-745
Vitamin B15, 717
Vitamin B17, 717
Vitamin B2, lihat riboflavin
Vitamin B6, lihat piridoksin
Vitamin C, Fe dan, 802
Vitamin C, efek samping, 723, 739
Vitamin D, 716, 727-730, 733
Vitamin D, diuretik dan, 395
Vitamin D2 (kalsiferol), 728, 729
Vitamin D3 (kolekalsiferol), 728, 729
Vitamin E, 730-731, 736
Vitamin E, defisiensi, 730
Vitamin H, 721
Vitamin K, 731-733, 749, 760
Vitamin K, antidotum sebagai, 778
Vitamin K, antikoagulan oral dan, 752, 753
Vitamin K, hemostatik sebagai, 758, 760
Vitamin K1 (filokuinon=fitonadion), 731
Vitamin K1, antikoagulan oral dan, 754
Vitamin K2 (menakuinon), 731
Vitamin K3 (menadion), 731

Vitamin, angka kecukupan gizi rata-rata, 715-716
Voltage sensitive Na⁺ channels, 235
Volume depletion, 394
Volume distribusi, 814
Von Recklinghausen, penyakit, 435

W

W.bancrofti, dietil karbamazin pada, 525
Waldenstrom, 692
Warfarin, 749, 752-754

- eritromisin dan, 676
- interaksi, 803, 804
- vitamin A dan, 727

Wassermann-fast, uji, 634
Wearing-off, 179
Wilms tumor, doksorubisin pada, 699
Wilson, penyakit, penisilamin pada, 798
Wright's spirometer, 226-233, 770

X

Xantin, 226-233, 392

- farmakodinamik, 226-233
- farmakokinetik, 230-231
- intoksikasi, 231
- kerja taraf seluler, 229
- sediaan, 231

Xantin-oksidade, 618
Xenobiotik, 762
Xeroftalmia, 724, 725
Xilokain, lihat lidokain
Xilometazolin, 71
Xilometazolin, vasokonstriktor, 69
Xipamid, dosis sediaan, 322

Y

Yodida, 131, 430, 431
Yodisme, 430
Yodium radioaktif, 430
Yodium tingtur, 519
Yodium, angka kecukupan gizi rata-rata, 715
Yodium, lihat juga hormon tiroid, 519, 736
Yodium, metabolisme, 426
Yodoform, 519
Yodoklorhidroksikuin, 539
Yohimbin, 81
Yohimbin, cara kerja, 38

Z

Zat besi (Fe), 738-741
Zat koleretik, 508
Zat warna, 520
ZnCl₂, 735

IV. ANESTETIK LOKAL

17. KOKAIN DAN ANESTETIK LOKAL SINTETIK

Sunaryo

1. Sifat umum anestetik lokal
 - 1.1. Farmakodinamik
 - 1.2. Biotransformasi
2. Kokain
 - 2.1. Asal dan kimia
 - 2.2. Farmakodinamik
 - 2.3. Farmakokinetik
 - 2.4. Intoksikasi
3. Anestetik lokal sintetik
 - 3.1. Prokain
 - 3.2. Lidokain
 - 3.3. Anestetik lokal sintetik lain
4. Teknik pemberian anestetik lokal
 - 4.1. Anestesia permukaan
 - 4.2. Anestesia infiltrasi
 - 4.3. Anestesia blok

1. SIFAT UMUM ANESTETIK LOKAL

Anestetik lokal ialah obat yang menghambat hantaran saraf bila dikenakan secara lokal pada jaringan saraf dengan kadar cukup. Obat ini bekerja pada tiap bagian susunan saraf. Sebagai contoh, bila anestetik lokal dikenakan pada korteks motoris, impuls yang dialirkan dari daerah tersebut terhenti, dan bila disuntikkan ke dalam kulit maka transmisi impuls sensorik dihambat. Pemberian anestetik lokal pada batang saraf menyebabkan paralisis sensorik dan motorik di daerah yang dipersarafinya. Banyak macam zat yang dapat mempengaruhi hantaran saraf, tetapi umumnya tidak dapat dipakai karena menyebabkan kerusakan permanen pada sel saraf. Paralisis saraf oleh anestetik lokal bersifat reversibel, tanpa merusak serabut atau sel saraf.

Anestetik lokal yang pertama ditemukan ialah kokain, suatu alkaloid yang terdapat dalam daun *Erythroxylon coca*, semacam tumbuhan belukar.

SIFAT ANESTETIK LOKAL YANG IDEAL

Anestetik lokal sebaiknya tidak mengiritasi dan tidak merusak jaringan saraf secara permanen. Kebanyakan anestetik lokal memenuhi syarat ini. Batas keamanan harus lebar, sebab anestetik lokal

akan diserap dari tempat suntikan. Mula kerja harus sesingkat mungkin, sedangkan masa kerja harus cukup lama sehingga cukup waktu untuk melakukan tindakan operasi, tetapi tidak demikian lama sampai memperpanjang masa pemulihan. Zat anestetik lokal juga harus larut dalam air, stabil dalam larutan, dapat disterilkan tanpa mengalami perubahan.

KIMIA DAN HUBUNGAN STRUKTUR-AKTIVITAS

Secara umum anestetik lokal mempunyai rumus dasar yang terdiri dari 3 bagian : gugus amin hidrofil yang berhubungan dengan gugus residu aromatik lipofil melalui suatu gugus antara. Gugus amin selalu berupa amin tersier atau amin sekunder. Gugus antara dan gugus aromatik dihubungkan dengan ikatan amid atau ikatan ester. Maka secara kimia anestetik lokal digolongkan atas senyawa ester dan senyawa amid. Adanya ikatan ester sangat menentukan sifat anestetik lokal sebab pada degradasi dan inaktivasi di dalam badan, gugus tersebut akan dihidrolisis. Karena itu golongan ester umumnya kurang stabil dan mudah mengalami metabolisme dibandingkan dengan golongan amid. Anestetik lokal yang tergolong dalam senyawa ester ialah tetrakain, benzokain, kokain dan prokain dengan prokain sebagai prototip. Se-



Gambar 17-1. Procaine dan lidocaine

dangkan yang tergolong dalam senyawaan amid ialah dibukain, lidokain, mepivakain, dan prilokain. Rumus molekul procaine dan lidocaine dapat dilihat pada Gambar 17-1.

Molekul procaine dapat dibagi dalam 3 bagian utama : asam aromatik (asam paraamino benzoat), alkohol (etanol), dan gugus amin tersier (diethylamino). Perubahan pada setiap bagian molekul tersebut akan mempengaruhi potensi anestetik dan toksisitasnya. Memperpanjang gugus alkohol akan menyebabkan potensi anestetik dan toksisitasnya bertambah besar, maka procaine yang merupakan suatu ester etil, toksisitasnya paling kecil. Perpanjangan rantai pada kedua gugus terminal pada amin tersier menyebabkan potensi dan toksisitas anestetik lokal bertambah besar, misalnya pada butacaine.

MEKANISME KERJA

Anestetik lokal mencegah pembentukan dan konduksi impuls saraf. Tempat kerjanya terutama di membran sel, efeknya pada aksoplasma hanya sedikit saja.

Sebagaimana diketahui, potensial aksi saraf terjadi karena adanya peningkatan sesaat (sekilas) permeabilitas membran terhadap ion Na^+ akibat depolarisasi ringan pada membran. Proses fundamental inilah yang dihambat oleh anestesi lokal; hal ini terjadi akibat adanya interaksi langsung antara zat anestesi lokal dengan kanal Na^+ yang peka terhadap adanya perubahan voltase muatan listrik (*voltage sensitive Na^+ channels*). Dengan semakin bertambahnya efek anestesi lokal di dalam saraf, maka ambang rangsang membran akan meningkat secara bertahap, kecepatan peningkatan potensial

aksi menurun, konduksi impuls melambat dan faktor pengaman (*safety factor*) konduksi saraf juga berkurang. Faktor-faktor ini akan mengakibatkan penurunan kemungkinan menjalarnya potensial aksi, dan dengan demikian mengakibatkan kegagalan konduksi saraf.

Anestetik lokal juga mengurangi permeabilitas membran bagi K^+ dan Na^+ dalam keadaan istirahat, sehingga hambatan hantaran tidak disertai banyak perubahan pada potensial istirahat. Hasil penelitian membuktikan bahwa anestetik lokal menghambat hantaran saraf tanpa menimbulkan depolarisasi saraf, bahkan ditemukan hiperpolarisasi ringan. Pengurangan permeabilitas membran oleh anestetik lokal juga timbul pada otot rangka, baik waktu istirahat maupun waktu terjadinya potensial aksi.

Potensi berbagai zat anestetik lokal sejajar dengan kemampuannya untuk meninggikan tegangan permukaan selaput lipid monomolekuler. Mungkin sekali anestetik lokal meninggikan tegangan permukaan lapisan lipid yang merupakan membran sel saraf, dengan demikian menutup pori dalam membran sehingga menghambat gerak ion melalui membran. Hal ini akan menyebabkan penurunan permeabilitas membran dalam keadaan istirahat sehingga akan membatasi peningkatan permeabilitas Na^+ . Dapat dikatakan bahwa cara kerja utama obat anestetik lokal ialah bergabung dengan reseptor spesifik yang terdapat pada kanal Na^+ , sehingga mengakibatkan terjadinya blokade pada kanal tersebut, dan hal ini akan mengakibatkan hambatan gerakan ion melalui membran.

PERBEDAAN SENSITIVITAS SERAT SARAF. Pada umumnya serabut kecil lebih peka terhadap anestetik lokal. Serabut saraf terkecil yang tidak bermielin pada umumnya lebih cepat dihambat dari-

pada serabut bermielin. Faktor lain yang menentukan kepekaan saraf terhadap anestetik lokal ialah tipe serabut secara anatomis. Kepekaan serabut saraf terhadap anestetik lokal tidak tergantung dari fungsi serabut itu, dengan demikian serabut sensorik maupun motorik yang sama besar tidak berbeda kepekaannya. Kepekaan serabut halus bermielin melebihi kepekaan serabut besar bermielin. Sekiranya tempat kerja anestetik lokal berlokasi dalam aksoplasma, maka serabut halus yang memiliki permukaan lebih luas per unit volume akan menyerap anestetik lokal lebih cepat daripada serabut besar dan dapat dimengerti bahwa serabut kecil akan lebih cepat mengalami efek anestetik lokal.

Dengan alasan yang sama eliminasi anestetik lokal harus berlangsung lebih cepat pada serabut halus. Namun, kenyataan tidak sesuai dengan pemikiran ini. Serabut halus memang mengalami efek anestetik lokal lebih cepat, tetapi pemulihan fungsi serabut halus lebih lambat daripada serabut besar.

Bila anestetik lokal dikenakan pada saraf sensorik maka yang hilang berturut-turut ialah modalitas nyeri, dingin, panas, rabaan, dan tekanan dalam. Sebaliknya anestesia akibat penekanan serabut saraf, pertama-tama ditandai oleh hilangnya rasa raba, dan modalitas nyeri hilang paling akhir. Diduga bahwa impuls rasa raba dihantarkan oleh serabut yang lebih besar sedangkan nyeri oleh serabut kecil.

PENGARUH pH. Dalam bentuk basa bebas, anestetik lokal hanya sedikit larut dan tidak stabil dalam bentuk larutan. Oleh karena itu anestetik lokal diperdagangkan dalam bentuk garam yang mudah larut dalam air, biasanya garam hidroklorid. Anestetik lokal merupakan basa lemah, tetapi larutan garamnya bersifat agak asam, hal ini menguntungkan karena menambah stabilitas anestetik lokal tersebut. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa dalam jaringan, garam asam ini harus dinetralkan lebih dahulu dan dilepaskan suatu basa bebas sebelum obat tersebut menembus jaringan dan menghasilkan efek anestetik. Anestetik lokal yang digunakan umumnya mengandung atom N tersier atau sekunder, oleh karena itu tergantung dari pKa dan pH larutan akan terbentuk amin tersier atau sekunder yang tidak bermuatan listrik, atau terbentuk kation amonium. Ionisasi suatu anestetik lokal dapat dilukiskan sebagai berikut :



Anestetik lokal yang biasa digunakan mempunyai pKa antara 8-9; sehingga pada pH jaringan tubuh hanya didapati 5-20 % dalam bentuk basa bebas. Bagian ini walaupun kecil sangat penting, karena untuk mencapai tempat kerjanya obat harus berdifusi melalui jaringan penyambung dan membran sel lain; dan hal ini hanya mungkin terjadi dengan bentuk amin yang tidak bermuatan listrik. Masih merupakan pertanyaan dalam bentuk apa suatu anestetik lokal aktif setelah mencapai saraf. Dari penelitian mengenai efek anestetik lokal terhadap penghambatan proses pembelahan sel telur landak laut, dapat disimpulkan bahwa hanya dalam bentuk kationlah suatu anestetik lokal dapat menghambat pembelahan sel. Penelitian lain yang menggunakan saraf tidak bermielin menyokong pendapat di atas; konduksi saraf dapat dihambat atau tidak dihambat hanya dengan mengubah pH larutan menjadi 7 atau 9,5. Pada pH 7, terjadi hambatan hantaran dan sebagian besar anestetik lokal berada dalam bentuk kation. Hal ini menunjukkan bahwa yang mencegah pembentukan potensial aksi ialah bentuk kation yang bergabung dengan reseptor di membran sel, yaitu mengadakan interaksi dengan kanal Na^+ . Tetapi akhir-akhir ini terbukti bahwa kedua bentuk molekul tersebut memiliki aktivitas anestesia, namun apakah hanya ada satu reseptor tunggal untuk kedua bentuk molekul tersebut, masih perlu diteliti lebih lanjut.

PERPANJANGAN EFEK OLEH VASOKONSTRIKTOR. Masa kerja anestetik lokal berbanding langsung dengan waktu kontak aktifnya dengan saraf. Akibatnya, tindakan yang dapat melokalisasi obat pada saraf akan memperpanjang waktu anestesia. Kokain sendiri dapat menyebabkan vasokonstriksi dengan demikian memperlambat penyebarannya, sehingga masa kerja kokain lebih panjang daripada anestetik lokal lain. Penambahan epinefrin pada larutan anestetik lokal akan memperpanjang dan memperkuat kerja anestetik lokal. Dalam klinik, larutan suntik anestetik lokal biasanya mengandung epinefrin (1 dalam 200.000 bagian), norepinefrin (1 dalam 100.000 bagian) atau fenilefrin. Pada umumnya zat vasokonstriktor ini harus diberikan dalam kadar efektif minimal. Epinefrin mengurangi kecepatan absorpsi anestetik lokal sehingga akan mengurangi juga toksisitas sistemiknya.

Sebagian vasokonstriktor mungkin akan diserap dan bila jumlahnya cukup banyak akan menimbulkan efek samping misalnya, gelisah, takikardi, palpitasi dan nyeri di dada. Untuk mengurangi perangsangan adrenergik yang berlebihan dan yang tidak diinginkan tersebut, perlu dipertimbangkan penggunaan obat penghambat alfa atau beta adrenergik. Mungkin pula terjadi perlambatan penyembuhan luka, udem atau nekrosis. Efek yang terakhir ini dapat terjadi karena amin simpatomimetik menyebabkan peninggian pemakaian oksigen jaringan, dan dengan adanya vasokonstriksi terjadi hipoksia serta kerusakan jaringan setempat. Keadaan ini akan membahayakan bila zat anestetik lokal digunakan pada tindakan pembedahan jari tangan atau kaki. Vasokonstriksi pembuluh nadi utama yang hanya mempunyai sedikit sirkulasi kolateral akan menimbulkan kerusakan jaringan yang ireversibel atau gangren. Selain dari itu zat anestetik lokal sendiri mungkin dapat mengganggu proses penyembuhan luka.

1.1. FARMAKODINAMIK

Selain menghalangi hantaran sistem saraf tepi, anestetik lokal juga mempunyai efek penting pada SSP, ganglia otonom, sambungan saraf otot dan semua jenis serabut otot.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Semua anestetik lokal merangsang SSP, menyebabkan gelisah dan tremor yang mungkin berubah menjadi kejang klonik. Secara umum, makin kuat suatu anestetik makin mudah menimbulkan kejang. Perangsangan ini akan diikuti depresi, dan kematian biasanya terjadi karena kelumpuhan napas. Di sini penggunaan perangsang napas tidak efektif sebab anestetik lokal sendiri merangsang pernapasan; depresi napas timbul karena perangsangan SSP berlebihan. Perangsangan yang kemudian disusul oleh depresi pada pemakaian anestetik lokal itu hanya disebabkan oleh depresi pada aktivitas neuron. Perangsangan terjadi karena adanya depresi selektif pada neuron penghambat.

Pada keracunan lanjut, di samping memperbaiki pernapasan, penting juga menggunakan hipnotik untuk mencegah dan mengobati kejang. Dosis sedatif barbiturat kurang bermanfaat untuk menghentikan kejang akibat keracunan anestetik lokal. Dalam hal ini pemberian diazepam IV merupakan obat terpilih, untuk mencegah maupun untuk meng-

hentikan kejang. Kokain sangat kuat merangsang korteks dan menimbulkan adiksi pada penggunaan berulang. Sebaliknya anestetik lokal sintetik umumnya kurang merangsang korteks dan tidak menyebabkan adiksi.

SAMBUNGAN SARAF-OTOT DAN GANGLION.

Anestetik lokal dapat mempengaruhi transmisi di sambungan saraf-otot, yaitu menyebabkan berkurangnya respons otot atas rangsangan saraf atau suntikan asetilkolin intra-arteri; sedangkan perangsangan listrik langsung pada otot masih menyebabkan kontraksi. Prokain dapat mengurangi produksi asetilkolin pada ujung saraf motorik. Khasiat prokain dan fisostigmin berlawanan. Prokain dan kurare bersifat aditif. Berbeda dengan kurare, prokain mempunyai efek nyata pada akhiran serabut praganglion dan pada sel ganglion.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Pengaruh utama anestetik lokal pada miokard ialah menyebabkan penurunan eksitabilitas, kecepatan konduksi dan kekuatan kontraksi. Anestetik lokal sintetik juga menyebabkan vasodilatasi arteriol. Efek anestetik lokal terhadap sistem kardiovaskular biasanya baru terlihat sesudah dicapai kadar obat sistemik yang tinggi, dan sesudah menimbulkan efek pada SSP. Walaupun jarang, pada pemakaian anestetik lokal dosis kecil untuk anestesia infiltrasi dapat terjadi kolaps kardiovaskular dan kematian. Mekanismenya belum diketahui, diduga karena henti jantung sebagai akibat kerja anestetik lokal pada nodus SA dan timbulnya fibrilasi ventrikel secara mendadak. Keadaan ini mungkin disebabkan masuknya zat anestetik lokal ke ruang intravaskuler secara tidak sengaja, terutama bila zat anestetik lokal tersebut juga mengandung epinefrin. Penelitian pada sedian otot atrium dan ventrikel menunjukkan bahwa prokain seperti juga kuinidin dapat memperpanjang waktu refrakter, meninggikan ambang rangsang dan memperpanjang waktu konduksi. Efek prokain pada jantung tidak mempunyai kegunaan klinik karena destruksinya berlangsung cepat dan prokain serta anestetik lokal lainnya cenderung merangsang SSP. Pada penelitian lebih lanjut ditemukan prokainamid, yang tidak menunjukkan sifat tersebut serta berefek seperti kuinidin terhadap jantung.

OTOT POLOS. In vitro maupun in vivo, anestetik lokal berefek spasmolitik yang tidak berhubungan dengan efek anestetik. Efek spasmolitik ini mungkin

disebabkan oleh depresi langsung pada otot polos, depresi pada reseptor sensorik sehingga menyebabkan hilangnya tonus refleks setempat.

ALERGI. Dermatitis alergik, serangan asma atau reaksi anafilaktik yang fatal dapat timbul akibat anestetik lokal. Reaksi alergi ini terutama terjadi pada penggunaan obat anestetik lokal golongan ester, yang pada hidrolisis dihasilkan asam para-aminobenzoat (PABA); dan PABA inilah yang diduga dapat menyebabkan timbulnya reaksi alergi tersebut. Sedangkan golongan amida boleh dikatakan tidak menimbulkan reaksi hipersensitivitas, namun bahan preservatif yang terdapat di dalam larutan dapat juga menimbulkan reaksi ini. Penyuntikan anestetik lokal intradermal sebagai uji alergik tidak memuaskan.

1.2. BIOTRANSFORMASI

Toksitas suatu anestetik lokal sebagian besar tergantung dari keseimbangan antara kecepatan absorpsi dan kecepatan destruksinya. Kecepatan absorpsi dapat diperlambat oleh vasokonstriktor, maka kecepatan destruksinya yang berbeda-beda merupakan faktor utama yang menentukan aman atau tidaknya suatu anestetik lokal. Sebagian besar anestetik lokal merupakan ester, dan biasanya toksitasnya hilang setelah mengalami hidrolisis di hati dan plasma. Anestetik golongan amida misalnya lidokain, akan mengalami destruksi di dalam retikulum endoplasma hati, mula-mula terjadi proses N-dealkilasi yang disusul dengan hidrolisis. Sebaliknya prilokain mula-mula mengalami hidrolisis yang menghasilkan metabolit o-toluidin yang dapat menyebabkan methemoglobinemia.

Anestetik lokal golongan amida 55-95 % diikat protein plasma terutama asam glikoprotein- α_1 . Kadar protein ini dapat meningkat pada karsinoma, trauma, infark miokard, merokok dan uremia, atau dapat menurun pada penggunaan pil kontrasepsi. Perubahan kadar protein ini dapat mengakibatkan perubahan jumlah zat anestetik lokal yang dibawa ke hati untuk dimetabolisme, sehingga akan mempengaruhi toksitas sistemiknya. Perlu diingat bahwa adanya ambilan anestetik lokal golongan amida oleh paru-paru akan memegang peran penting dalam destruksi obat di dalam tubuh.

Anestetik lokal ester mengalami degradasi oleh esterase hati dan juga oleh suatu esterase plasma yang mungkin sekali kolinesterase. Pada

manusia degradasi dengan esterase plasma ini sangat penting, karena degradasi prokain terutama terjadi dalam plasma, hanya sebagian kecil saja di hati. Pada penyuntikan intratekal, anestesia dapat berlangsung lama dan baru berakhir setelah anestetik lokal tersebut diserap ke dalam darah, karena cairan serebrospinal mungkin tidak mengandung esterase.

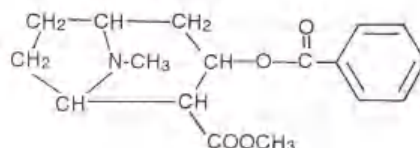
Pada manusia, sebagian besar kokain mengalami degradasi di dalam hati, sedangkan pada kelinci degradasi kokain sebagian besar terjadi di dalam plasma. Oleh karena tiap anestetik lokal dimetabolisme di tempat yang berbeda, maka urutan relatif mengenai kekuatan dan toksitas suatu anestetik lokal biasanya tergantung dari cara pemeriksaan dan spesies hewan yang digunakan. Ini berarti bahwa kita harus berhati-hati dalam menilai kekuatan dan keamanan suatu anestetik lokal baru.

Anestetik lokal yang dirusak di dalam hati secara lambat, sebagian akan dikeluarkan bersama urin.

2. KOKAIN

2.1. ASAL DAN KIMIA

Kokain atau benzoilmetilekgonin didapat dari daun *Erythroxylon coca* dan spesies *Erythroxylon* lain, yaitu pohon yang tumbuh di Peru dan Bolivia, di mana selama berabad-abad lamanya daun tersebut dikunyah oleh penduduk asli untuk menambah daya tahan terhadap kelelahan. Ekgonin adalah suatu amino alkohol yang bersifat basa, sangat mirip dengan tropin, amino alkohol dalam atropin. Kokain merupakan ester asam benzoat dengan basa yang mengandung N, mempunyai struktur kimia sebagai berikut : (Gambar 17-2).



Gambar 17-2. Kokain

2.2. FARMAKODINAMIK

Efek kokain yang paling penting yaitu menghambat hantaran saraf, bila dikenakan secara lokal. Efek sistemiknya yang paling mencolok yaitu rangsangan SSP.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Kokain merupakan perangsang korteks yang sangat kuat. Pada manusia zat ini menyebabkan banyak bicara, gelisah dan euforia. Ada petunjuk bahwa kekuatan mental bertambah dan kapasitas kerja otot meningkat; hal ini mungkin disebabkan oleh berkurangnya rasa lelah. Adiksi dan toleransi terhadap efek ini terjadi pada pemakaian kokain berulang.

Efek perangsangan ini sebenarnya berdasarkan depresi neuron penghambat. Efek kokain pada batang otak menyebabkan peningkatan frekuensi napas, sedangkan dalamnya pernapasan tidak dipengaruhi. Pusat vasomotor dan pusat muntah mungkin juga terangsang. Perangsangan ini akan segera disusul oleh depresi yang mula-mula terjadi pada pusat yang lebih tinggi, dan ini mungkin sudah terjadi sementara bagian sumbu serebrospinal yang lebih rendah masih dalam stadium perangsangan.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Kokain dosis kecil memperlambat denyut jantung akibat perangsangan pusat vagus, pada dosis sedang denyut jantung bertambah karena perangsangan pusat simpatis dan efek langsung pada sistem saraf simpatis. Pemberian kokain IV dosis besar menyebabkan kematian mendadak karena payah jantung sebagai akibat efek toksik langsung pada otot jantung. Pemberian kokain sistemik umumnya akan menyebabkan penurunan tekanan darah walaupun mula-mula terjadi kenaikan akibat vasokonstriksi dan takikardi. Vasokonstriksi ini disebabkan oleh perangsangan vasomotor secara sentral.

OTOT SKELET. Tidak ada bukti bahwa kokain dapat menambah kekuatan kontraksi otot. Hilangnya kelelahan disebabkan oleh perangsangan sentral.

SUHU BADAN. Kokain mempunyai daya pirogen kuat. Kenaikan suhu badan disebabkan oleh 3 faktor yaitu (1) penambahan aktivitas otot akan meningkatkan produksi panas; (2) vasokonstriksi menyebabkan berkurangnya kehilangan panas; dan (3) efek langsung pada pusat pengatur suhu. Pada keracunan kokain dapat terjadi pireksia.

SISTEM SARAF SIMPATIS. Pada organ yang mendapat persarafan simpatis, kokain mengadakan potensiasi respons terhadap norepinefrin, epinefrin, dan perangsangan saraf simpatis. Kokain tidak merangsang organ tersebut secara langsung, tetapi mengadakan sensitisasi, karena menghambat pengambilan kembali norepinefrin dari celah sinaptik ke dalam saraf, akibatnya neurohumor tersebut akan menetap di sekitar reseptor organ dalam kadar tinggi untuk waktu lama. Kokain merupakan satu-satunya anestetik yang mempunyai sifat ini, dan hal inilah yang menyebabkan kokain dapat menyebabkan vasokonstriksi dan midriasis.

EFEK ANESTESI LOKAL. Efek lokal kokain terpenting yaitu kemampuannya untuk memblokir konduksi saraf. Atas dasar efek ini, pada suatu masa kokain pernah digunakan secara luas untuk tindakan dibidang optalmologi; tetapi kokain ini dapat mengakibatkan terkelupasnya epitel kornea. Atas dasar ini, dan adanya kemungkinan penyalahgunaan obat, maka penggunaan kokain sekarang sangat dibatasi untuk pemakaian topikal, khususnya untuk anestesi saluran napas atas.

2.3. FARMAKOKINETIK

Walaupun vasokonstriksi lokal menghambat absorpsi kokain, kecepatan absorpsi masih melebihi kecepatan detoksikasi dan ekskresinya sehingga kokain sangat toksik. Kokain diabsorpsi dari segala tempat, termasuk selaput lendir. Pada pemberian oral kokain tidak efektif karena di dalam usus sebagian besar mengalami hidrolisis. Sebagian besar kokain mengalami detoksikasi di hati, dan sebagian kecil diekskresi bersama urin dalam bentuk utuh. Diperkirakan hati dapat melakukan detoksikasi kokain sebanyak satu dosis letal minimal dalam waktu 1 jam; detoksikasi kokain tidak secepat detoksikasi anestetik lokal sintetik.

2.4. INTOKSIKASI

Kokain sering menyebabkan keracunan akut. Diperkirakan besarnya dosis fatal adalah 1,2 gram, tetapi keracunan hebat dengan dosis 20 mg pernah dilaporkan. Gejala keracunan terutama berhubungan dengan perangsangan SSP. Penderita mudah terangsang, gelisah, banyak bicara, cemas, dan

bingung. Refleks meningkat disertai sakit kepala, nadi cepat, napas tidak teratur dan suhu badan naik. Juga terjadi midriasis, eksoftalmus, mual, muntah, sakit perut, dan kesemutan. Selanjutnya dapat timbul delirium, pernapasan Cheyne-Stokes, kejang, penurunan kesadaran dan akhirnya kematian disebabkan oleh henti napas. Keracunan ini berlangsung cepat, mungkin karena kecepatan absorpsi yang abnormal dan efek toksik pada jantung.

Pengobatan spesifik untuk mengatasi perangsangan SSP pada keracunan akut kokain ialah dengan pemberian diazepam atau barbiturat kerja singkat secara IV. Kadang-kadang diperlukan napas buatan dan untuk mencegah absorpsi lebih lanjut, dipasang *tourniquet* bila mungkin.

3. ANESTETIK LOKAL SINTETIK

3.1. PROKAIN

Prokain disintesis dan diperkenalkan tahun 1905 dengan nama dagang novokain. Selama lebih dari 50 tahun obat ini merupakan obat terpilih untuk anestesia lokal suntikan; namun kegunaannya kemudian terdesak oleh obat anestetik lain, lidokain yang ternyata lebih kuat dan lebih aman dibanding dengan prokain.

FARMAKODINAMIK. Analgesia sistemik. Pada penyuntikan prokain SK dengan dosis 100-800 mg, terjadi analgesia umum ringan yang derajatnya berbanding lurus dengan dosis. Efek maksimal berlangsung 10-20 menit, dan menghilang sesudah 60 menit. Efek ini mungkin merupakan efek sentral, atau mungkin efek dari dietilaminoetanol yaitu hasil hidrolisis prokain. Dietilaminoetanol ini juga bersifat analgesik, antiaritmia, berefek anestetik lokal, dan antispasmodik yang lebih lemah daripada prokain.

Antagonisme prokain - sulfonamid. Prokain dan beberapa anestetik lokal lain dalam badan dihidrolisis menjadi PABA (*Para Amino Benzoic Acid*), yang dapat menghambat daya kerja sulfonamid. Oleh karena itu sebaiknya prokain dan anestetik lokal derivat PABA lain tidak diberikan bersamaan dengan terapi sulfonamid. Anestetik lokal bukan derivat PABA tidak menghambat kerja sulfonamid.

FARMAKOKINETIK. Absorpsi berlangsung cepat dari tempat suntikan dan untuk memperlambat absorpsi perlu ditambahkan vasokonstriktor. Sesudah

diabsorpsi, prokain cepat dihidrolisis oleh esterase dalam plasma menjadi PABA dan dietilaminoetanol. PABA diekskresi dalam urin, kira-kira 80% dalam bentuk utuh dan bentuk konjugasi. Tiga puluh persen dietilaminoetanol ditemukan dalam urin, dan selebihnya mengalami degradasi lebih lanjut.

INTOKSIKASI. Toksisitas prokain hanya 1/4 dari toksisitas kokain pada pemberian IV maupun SK. Prokain lebih cepat dirusak dalam badan daripada kokain. Absorpsi prokain diperlambat dengan vasokonstriktor, sehingga toksisitasnya menjadi jauh lebih ringan. Hasil hidrolisis prokain tidak toksik.

INDIKASI. Prokain digunakan secara suntikan untuk anestesia infiltrasi, blokade saraf, epidural, kaudal, dan spinal. Prokain secara IV pernah digunakan untuk mengobati *delayed serum sickness* dan urtikaria; tetapi hasilnya tidak sebaik penggunaan antihistamin.

Untuk geriatri. Aslan (1960) menyatakan bahwa pada kasus ketuaan yang prematur, prokain dapat menambah potensi fisik dan mental, memperbaiki aktivitas seksual dan fungsi kelenjar endokrin. Tetapi percobaan pada hewan tidak berhasil membuktikan pernyataan tersebut. Luth (1960) menekankan bahwa manfaat pengobatan dengan prokain ini dasarnya adalah efek psikologik dan bukan efek farmakologik.

Garam prokain dengan obat lain. Prokain dapat membentuk garam atau konjugat dengan obat lain sehingga memperpanjang masa kerja obat tersebut. Misalnya garam prokain penisilin dan prokain heparin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Prokain HCl merupakan kristal putih yang mudah larut dalam air. Sediaan suntik prokain HCl terdapat dalam kadar 1-2 % dengan atau tanpa epinefrin untuk anestesia infiltrasi dan blokade saraf dan 5-20 % untuk anestesia spinal. Sedangkan larutan 0,1-0,2 % dalam garam faal disediakan untuk infus IV. Untuk anestesia kaudal yang terus menerus, dosis awal ialah 30 ml larutan prokain 1,5 %.

3.2. LIDOKAIN

FARMAKODINAMIK. Lidokain (xilokain) adalah anestetik lokal kuat yang digunakan secara luas dengan pemberian topikal dan suntikan. Anestesia terjadi lebih cepat, lebih kuat, lebih lama dan lebih

ekstensif daripada yang ditimbulkan oleh prokain. Lidokain merupakan aminoetilamid. Pada larutan 0,5 % toksisitasnya sama, tetapi pada larutan 2 % lebih toksik daripada prokain. Larutan lidokain 0,5% digunakan untuk anestesia infiltrasi, sedangkan larutan 1,0-2 % untuk anestesia blok dan topikal. Anestetik ini efektif bila digunakan tanpa vasokonstriktor, tetapi kecepatan absorpsi dan toksisitasnya bertambah, dan masa kerjanya lebih pendek. Lidokain merupakan obat terpilih bagi mereka yang hipersensitif terhadap prokain dan juga epinefrin. Lidokain dapat menimbulkan kantuk. Sediaan berupa larutan 0,5-5 % dengan atau tanpa epinefrin. (1 : 50.000 sampai 1 : 200.000).

FARMAKOKINETIK. Lidokain mudah diserap dari tempat suntikan, dan dapat melewati sawar darah otak. Kadarnya dalam plasma fetus dapat mencapai 60 % kadar dalam darah ibu. Di dalam hati, lidokain mengalami dealkilasi oleh enzim oksidase fungsi ganda (*mixed-function oxidases*) membentuk monoetilglisin xilidid dan glisin xilidid, yang kemudian dapat dimetabolisme lebih lanjut menjadi monoetilglisin dan xilidid. Kedua metabolit monoetilglisin xilidid maupun glisin xilidid ternyata masih memiliki efek anestetik lokal. Pada manusia, 75 % dari xilidid akan diekskresi bersama urin dalam bentuk metabolit akhir, 4 hidroksi-2-6 dimetil-anilin.

EFEK SAMPING. Efek samping lidokain biasanya berkaitan dengan efeknya terhadap SSP, misalnya mengantuk, pusing, parestesia, gangguan mental, koma, dan *seizures*. Mungkin sekali metabolit lidokain yaitu monoetilglisin xilidid dan glisin xilidid ikut berperan dalam timbulnya efek samping ini.

Lidokain dosis berlebihan dapat menyebabkan kematian akibat fibrilasi ventrikel, atau oleh henti jantung.

INDIKASI. Lidokain sering digunakan secara suntikan untuk anestesia infiltrasi, blokade saraf, anestesia epidural ataupun anestesia kaudal, dan secara setempat untuk anestesia selaput lendir. Pada anestesia infiltrasi biasanya digunakan larutan 0,25 - 0,50 % dengan atau tanpa adrenalin. Tanpa adrenalin dosis total tidak boleh melebihi 200 mg dalam waktu 24 jam, dan dengan adrenalin tidak boleh melebihi 500 mg untuk jangka waktu yang sama. Dalam bidang kedokteran gigi, biasanya digunakan larutan 1- 2 % dengan adrenalin; untuk anestesia infiltrasi dengan mula kerja 5 menit dan masa kerja kira-kira satu jam dibutuhkan dosis 0,5 - 1,0 ml. Untuk blokade saraf digunakan 1 - 2 ml.

Lidokain dapat pula digunakan untuk anestesia permukaan. Untuk anestesia rongga mulut, kerongkongan dan saluran cerna bagian atas digunakan larutan 1-4 % dengan dosis maksimal 1 gram sehari dibagi dalam beberapa dosis. Pruritus di daerah anogenital atau rasa sakit yang menyertai wasir dapat dihilangkan dengan supositoria atau bentuk salep dan krem 5 %. Untuk anestesia sebelum dilakukan tindakan sistoskopi atau kateterisasi uretra digunakan lidokain gel 2 % dan sebelum dilakukan bronkoskopi atau pemasangan pipa endotrakeal biasanya digunakan semprotan dengan kadar 2-4 %.

Aritmia jantung. Lidokain juga dapat menurunkan iritabilitas jantung, karena itu juga digunakan sebagai antiaritmia. Pembahasan lebih lanjut untuk indikasi ini dapat dilihat pada Bab 21.

3.3. ANESTETIK LOKAL SINTETIK LAIN

ANESTETIK LOKAL YANG DIBERIKAN SECARA SUNTIKAN

DIBUKAIN. Derivat kuinolin ini, merupakan anestetik lokal yang paling kuat, paling toksik dan mempunyai masa kerja panjang. Dibandingkan dengan prokain, dibukain kira-kira 15 kali lebih kuat dan toksik dengan masa kerja 3 kali lebih panjang. Dibukain HCl digunakan untuk anestesia suntikan pada kadar 0,05 - 0,1 %; untuk anestesia topikal telinga 0,5 - 2 %; dan untuk kulit berupa salep 0,5 - 1 %. Dosis total dibukain pada anestesia spinal ialah 7,5 - 10 mg.

MEPIVAKAIN HCl. Anestetik lokal golongan amida ini sifat farmakologiknya mirip lidokain. Mepivakain digunakan untuk anestesia infiltrasi, blokade saraf regional dan anestesia spinal. Sediaan untuk suntikan merupakan larutan 1,0; 1,5 dan 2 %.

PIPEROKAIN HCl. Zat ini merupakan ester antara asam benzoat dan etanolamin dengan atom N pada cincin metilpiperidin. Pada pemberian IV toksisitasnya 3 kali prokain, tetapi pada pemberian SK toksisitasnya sama. Kekuatan anestetik hampir sama dengan prokain. Piperokain HCl untuk pemakaian topikal berupa larutan 2 % untuk kornea, salep 4 % untuk mata, larutan 2 dan 10 % untuk hidung dan tenggorok, dan larutan 1 - 4 % untuk saluran kemih. Untuk blokade saraf digunakan larutan piperokain

0,5 - 1 %, untuk anestesia kaudal yang lama dipakai dosis awal 30 ml larutan piperokain 1 - 1,5 %.

TETRAKAIN. Tetrakain adalah derivat asam para-aminobenzoat. Pada pemberian IV, zat ini 10 kali lebih aktif dan lebih toksik daripada prokain. Obat ini digunakan untuk segala macam anestesia; untuk pemakaian topikal pada mata digunakan larutan tetrakain 0,5 %, untuk hidung dan tenggorok larutan 2 %. Pada anestesia spinal, dosis total 10 - 20 mg.

PRILOKAIN HCl. Anestetik lokal golongan amida ini efek farmakologiknya mirip lidokain, tetapi mula kerja dan masa kerjanya lebih lama daripada lidokain. Prilokain juga menimbulkan kantuk seperti lidokain. Sifat toksik yang unik ialah prilokain dapat menimbulkan methemoglobinemia; hal ini disebabkan oleh kedua metabolit prilokain yaitu orto-toluidin dan nitroso- toluidin. Walaupun methemoglobine-

mia ini mudah diatasi dengan pemberian biru-metilen intravena dengan dosis 1-2 mg/kgBB larutan 1% dalam waktu 5 menit; namun efek terapeutiknya hanya berlangsung sebentar, sebab biru metilen mungkin sudah mengalami bersihan, sebelum semua methemoglobin sempat diubah menjadi Hb. Anestetik ini digunakan untuk berbagai macam anestesia suntikan dengan sediaan berkadar 1,0; 2,0 dan 3,0 %.

ANESTETIK LOKAL YANG DIBERIKAN SECARA TOPIKAL.

Beberapa anestetik lokal sangat toksik bila diberikan secara suntikan, sehingga penggunaannya terbatas pada pemakaian topikal di mata, selaput lendir atau kulit. Beberapa anestetik lokal yang lebih tepat untuk anestetik infiltrasi atau untuk blokade saraf, digunakan juga secara topikal (Tabel 17-1).

Tabel 17-1. ANESTETIK LOKAL YANG DIGUNAKAN SECARA TOPIKAL

Nama obat	Penggunaan pada							Keterangan
	Mata	Telinga	Hidung	Tenggorok	Uretra	Rektum	Kulit	
Lidokain	-	-	-	-	-	-	+	
Lidokain HCl	-	+	+	+	+	-	-	
Dibukain	-	+	-	-	-	+	+	Tidak menyebabkan midriasis
Tetrakain	+	+	+	+	-	+	+	sda
Benoksinat	+	-	-	-	-	-	-	Ester asam benzoat Dosis 1-2 tetes larutan 0,4 %
Kokain	-	+	+	+	-	-	-	
Pramoksin	-	-	-	+	-	+	+	Bentuk losion, larutan, krem dan gel 1 %
Diklonin	-	-	-	+	+	+	+	Bentuk larutan 0,5-1 %. Mula kerja dan masa kerja mirip prokain
Benzokain	-	+	+	+	+	+	+	Obat ini diberikan sebagai larutan minyak, salep atau supositoria

- : tidak dianjurkan atau tidak efektif
+ : biasa digunakan

Benzokain, absorpsinya lambat karena sukar larut dalam air, sehingga relatif tidak toksik. Benzokain dapat digunakan langsung pada luka dengan ulserasi dan menimbulkan anestesia yang cukup lama. Selain sebagai salep dan supositoria, obat ini terdapat juga sebagai bedak.

4. TEKNIK PEMBERIAN ANESTETIK LOKAL

4.1. ANESTESIA PERMUKAAN

Larutan garam anestetik lokal tidak dapat menembus kulit sehat. Larutan lidokain 2 % dalam karboksimetilselulosa digunakan untuk menghilangkan nyeri di selaput lendir mulut, faring dan esofagus. Anestetik lokal yang tidak larut merupakan sediaan terpilih untuk menghilangkan nyeri pada luka, ulkus dan luka bakar. Sediaan ini aman, dan pada kadar yang tepat tidak akan mengganggu proses penyembuhan luka.

4.2. ANESTESIA INFILTRASI

Tujuan teknik ini untuk menimbulkan anestesia ujung saraf melalui kontak langsung dengan obat. Larutan obat ini disuntikkan secara intradermal atau SK. Cara anestesia infiltrasi yang sering digunakan yaitu blokade lingkaran (*ring block*). Dengan cara ini obat disuntikkan SK mengelilingi daerah yang akan dioperasi, terjadi blokade saraf sensoris secara efektif di daerah yang akan dioperasi. Campuran dengan epinefrin tidak dianjurkan pada blokade lingkaran untuk anestesia jari atau penis, agar tidak terjadi iskemia setempat.

4.3. ANESTESIA BLOK

Bermacam-macam teknik digunakan untuk mempengaruhi konduksi saraf otonom maupun somatis dengan anestesia lokal. Hal ini bervariasi dari blokade pada saraf tunggal, misalnya saraf oksipital, *plexus brachialis*, *plexus celiacus* dan lain-lain sampai ke anestesia epidural dan anestesia spinal. Cara ini dapat digunakan pada tindakan pembedahan maupun untuk tujuan diagnostik dan terapi.

ANESTESIA SPINAL

Anestesia spinal (blokade subarakhnoid atau intratekal) merupakan anestesia blok yang luas. Anestesia spinal yang pertama kali pada manusia dikerjakan pada tahun 1899 oleh Bier, tetapi karena angka kematian yang tinggi, teknik tersebut kemudian tidak populer. Tetapi setelah diketahui efek fisiologis dari anestetik lokal di dalam ruang subarakhnoid, kini bahaya tersebut dapat dicegah. Setelah penyuntikan intratekal, yang dipengaruhi lebih dahulu yaitu saraf simpatis dan parasimpatis, diikuti dengan saraf untuk rasa dingin, panas, raba, dan tekanan dalam. Yang mengalami blokade terakhir yaitu serabut motoris, rasa getar (*vibratory sense*) dan proprioseptif. Blokade simpatis ditandai dengan adanya kenaikan suhu kulit tungkai bawah. Setelah anestesia selesai, pemulihan terjadi dengan urutan yang sebaliknya, yaitu fungsi motoris yang pertama kali pulih kembali.

LAMANYA ANESTESIA. Di dalam cairan serebrospinal, hidrolisis anestetik lokal berlangsung lambat. Sebagian besar anestetik lokal meninggalkan ruang subarakhnoid melalui aliran darah vena sedangkan sebagian kecil melalui aliran getah bening. Lamanya anestesia tergantung dari kecepatan obat meninggalkan cairan serebrospinal. Anestesia dengan prokain berlangsung rata-rata 60 menit, dengan tetrakain 120 menit, dan dengan dibukain 180 menit. Lamanya anestesia dapat diperpanjang dengan meninggikan kadar obat yang disuntikkan, menambahkan vasokonstriktor misalnya epinefrin 0,2-0,5 mg atau fenilefrin 3-10 mg; atau menggunakan anestesia spinal kontinyu.

DERAJAT ANESTESIA. Anestetik lokal biasanya disuntikkan ke dalam ruang subarakhnoid di antara konus medularis dan bagian akhir dari ruang subarakhnoid untuk menghindari kerusakan medula spinalis. Pada orang dewasa, obat anestetik lokal disuntikkan ke dalam ruang subarakhnoid antara L₂ dan L₅; dan biasanya antara L₃ dan L₄. Untuk mendapatkan blokade sensoris yang luas, obat harus berdifusi ke atas, dan hal ini tergantung pada banyak faktor, antara lain posisi pasien, dan berat jenis obat.

Berat jenis. Berat jenis (BJ) suatu larutan anestetik lokal dapat diubah-ubah dengan menukar komposisinya. BJ normal cairan serebrospinal ialah 1,007. Larutan anestetik lokal dengan BJ yang lebih besar dari 1,007 disebut larutan **hiperbarik**, hal ini dapat

dicapai dengan jalan menambah glukosa ke dalam larutan; sebaliknya bila anestetik lokal dilarutkan ke dalam larutan NaCl hipotonis atau air suling akan didapat larutan hipobarik. BJ dari berbagai larutan obat yang biasanya digunakan ialah :

Obat	Konsentrasi	BJ
tetrakain (dengan dekstroza 5 %)	0,5 %	1,021
prokain dalam CSS	2,5 %	1,010
prokain dalam CSS	5 %	1,014
dibukain (dalam larutan NaCl 0,45 %)	1 : 1.500	1,003
dibukain (dengan dekstroza 5 %)	2,5 %	1,020

Posisi pasien. Distribusi anestesia dapat diatur dengan mengatur posisi pasien dan dengan memperhatikan berat jenis obat yang digunakan. Misalnya, bila diperlukan anestesia bagian bawah badan, pasien harus dalam sikap duduk selama penyuntikan larutan hiperbarik dan 5 menit sesudahnya, atau pasien dalam posisi berbaring dengan kepala lebih rendah daripada kaki selama penyuntikan dengan larutan hipobarik.

Jumlah obat. Masih sukar ditentukan apakah jumlah obat yang disuntikkan turut mempengaruhi distribusi anestesia ini. Pernyataan yang menyangkut faktor ini umumnya didasarkan atas kesan dan bukan atas dasar pengukuran.

PERNAPASAN. Pada blokade sensoris setinggi T₂, ventilasi alveolar, *tidal volume* dan frekuensi napas tidak banyak dipengaruhi, karena otot napas interkostal bagian atas dan otot diafragma masih baik. Tetapi pada anestesia spinal didapati penurunan kapasitas vital dan kapasitas napas maksimum (*maximum breathing capacity*). Apabila diafragma tidak dapat bergerak (misalnya pada emfisema), maka akan terjadi gangguan napas berat akibat paralisis otot interkostal. Posisi penderita (misalnya pada posisi lateral dekubitus disertai dengan fleksi) akan mengurangi pertukaran udara pernapasan. Henti napas dapat timbul bila terjadi insufisiensi peredaran darah ke batang otak akibat hipotensi berat. Keadaan ini bukan disebabkan oleh efek anestetik lokal pada batang otak melainkan

akibat kelumpuhan serabut motoris. Gejala timbulnya kelumpuhan napas ialah berkurangnya pernapasan torakal disertai dengan meningkatnya kegiatan diafragma, suara bising yang diikuti dengan hilangnya suara, dilatasi cuping hidung, dan digunakannya otot napas tambahan. Pertolongan penting pada keadaan ini ialah napas buatan, sedangkan obat tidak berfaedah. Frekuensi terjadinya pneumonia dan atelektasis pasca bedah sama besar pada anestesia spinal dan anestesia umum.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Anestesia spinal menyebabkan vasodilatasi arteriol di daerah tempat serabut eferen simpatis mengalami blokade. Blokade pada impuls tonus konstriktor pembuluh vena dapat menyebabkan penurunan tonus pembuluh darah vena, sehingga terjadi pengumpulan darah di daerah pasca-arteriol dan berakibat alir balik vena ke jantung berkurang. Curah jantung dan curah sekuncup berkurang dan tekanan darah menurun. Adanya refleks kompensasi menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah di daerah yang tidak mengalami anestesia. Hipotensi dipermudah oleh perubahan posisi pasien yang dapat menurunkan aliran darah balik vena, juga bila sebelumnya telah ada hipertensi atau hipovolemia, adanya kehamilan, pasien usia lanjut, dan penggunaan obat-obat yang dapat menekan keaktifan simpatis.

Pencegahan dan pengobatan hipotensi arterial. Tindakan rasional pada pencegahan atau pengobatan hipotensi akibat anestesia spinal didasarkan atas mekanisme yang menyebabkan hipotensi tersebut. Penurunan alir balik vena dapat diatasi dengan meninggikan letak kaki, atau sebelum anestesia kedua kaki diikat dengan balut elastik untuk mencegah pengumpulan darah di tempat tersebut. Obat simpatomimetik dapat diberikan secara IM, 5 menit sebelum dilakukan anestesia untuk memperkecil kemungkinan terjadinya hipotensi, atau secara IV bila telah terjadi hipotensi. Pada anestesi spinal, bila tekanan darah turun sekitar 25 % dari nilai normal, maka keadaan ini harus diatasi. Pertama pasien diletakkan dengan posisi kepala agak lebih rendah, serta diberi oksigen. Vasopresor dapat diberikan secara intravena dengan dosis kecil tetapi jangan terlalu diandalkan. Penggunaan sediaan agonis α -adrenergik misalnya metoksamin dan fenilefrin lebih baik dihindarkan. Kedua obat ini meningkatkan resistensi pembuluh darah tepi yang akhirnya meningkatkan beban hilir; sehingga miokard yang sudah menderita gangguan akibat

menurunnya beban hulu dapat mengalami serangan gagal jantung akut. Obat-obat yang meninggikan tekanan darah dengan cara meningkatkan frekuensi denyut jantung sebaiknya juga jangan digunakan. Sedangkan obat-obat yang berefek inotropik positif kegunaannya juga terbalas selama alir balik vena tidak mencukupi. Vasopresor yang paling menguntungkan ialah yang berefek menurunkan kapasitas vena (*venous compliance*). Sementara belum ada vasopresor yang bekerja semata-mata terhadap sirkulasi vena, maka obat-obat seperti mefentermin dan efedrin bermanfaat. Obat-obat ini juga berefek inotropik positif; tetapi tanpa disertai gangguan yang berarti yang disebabkan oleh peninggian resistensi pembuluh darah tepi.

Selain obat diatas, hipotensi akibat hipovolemia yang terjadi sewaktu anestesi spinal juga dapat diperbaiki dengan pemberian infus larutan garam-berimbang (*balanced salt solution*) secara cepat, dalam jumlah 1,5 - 2 liter atau lebih. Dengan cara ini maka curah jantung akan kembali meningkat sesuai dengan penambahan aliran balik vena, tetapi peningkatan curah jantung ini juga disertai dengan terjadinya hemodilusi sehingga kadar oksigen sebenarnya berkurang (tidak normal). Pemberian cairan intravena dalam jumlah besar juga dapat meningkatkan kejadian retensi urin pasca bedah, sehingga diperlukan tindakan kateterisasi.

Apabila pada anestesi spinal tidak diberikan premedikasi dengan obat penghambat muskarinik, maka dapat terjadi bradikardi yang disebabkan oleh 2 hal : (1) adanya blokade pada serabut akselerator jantung praganglion; (2) respons terhadap reseptor regangan intrinsik (*intrinsic stretch receptor*) yang terletak di jantung kanan.

Aliran darah koroner akan berkurang sebanding dengan penurunan tekanan aorta. Pada orang normal, hal ini tidak akan mengganggu fungsi miokard karena disamping beban jantung menurun, kebutuhan miokard terhadap oksigen juga berkurang akibat adanya penurunan beban hilir, beban hulu dan bradikardi.

Adanya mekanisme autoregulasi pada sistem serebrovaskular mengakibatkan aliran darah serebral dapat dipertahankan dalam batas-batas normal, walaupun mungkin terjadi hipotensi selama anestesi spinal. Tetapi bila tekanan aorta menurun sampai 55-60 mmHg, maka aliran darah serebral mulai terganggu yang ditandai dengan rasa mual, muntah dan sinkop.

Adanya mekanisme autoregulasi pada sistem renovaskuler dapat membantu kompensasi terha-

dap perubahan tekanan darah. Tetapi bila hipotensi cukup berat sehingga mengurangi aliran darah ginjal, maka akan terjadi penurunan filtrasi glomerulus, disusul oliguria; namun viabilitas glomerulus dan sel-sel tubuli umumnya masih baik. Oliguria ini hanya bersifat selintas, dan akan pulih kembali bila aliran darah ke ginjal membaik.

KOMPLIKASI NEUROLOGIS. Saat ini gangguan neurologik akibat penggunaan anestesi spinal hampir tidak terjadi. Bila gangguan neurologik terjadi, pertama-tama harus dipikirkan penyebab lain. Gangguan neurologik akibat anestesi spinal dapat terjadi dalam 2 bentuk ialah segera atau timbul lambat beberapa hari/minggu sesudah tindakan anestesi. Komplikasi akut mungkin disebabkan oleh suntikan anestetik lokal yang bersifat histotoksik atau akibat anestetik lokal yang tidak histotoksik dalam jumlah besar. Tetrakain, prokain maupun lidokain tidak bersifat neurotoksik kalau zat hemotoksisitas ini disebabkan obat tersebut disuntikkan sedemikian rupa sehingga akson saraf dan medula spinalis terpajan obat secara berlebihan, dan bukan pula sebagai reaksi alergi. Penyebab gangguan akut yang lain yaitu akibat trauma langsung pada serabut saraf sewaktu dilakukan pungsi lumbal atau ditempat keluarnya saraf dari ruang subaraknoid melalui duramater. Kerusakan saraf pada *cauda equina* sangat jarang terjadi. Gangguan neurologik yang berlangsung lambat biasanya akibat arakhnoiditis kronis.

Setiap tindakan pungsi lumbal mungkin disertai dengan timbulnya sakit kepala, yang dapat hilang bila penderita tiduran. Insidens sakit kepala ini rupanya berkaitan dengan ukuran jarum yang digunakan. Bila digunakan jarum ukuran 25 maka insidens sakit kepala yaitu 1 % atau kurang. Seyogyanya jangan menggunakan jarum dengan ukuran lebih besar dari no. 22 pada anestesi spinal.

DOSIS DAN LAMANYA ANESTESIA. Dosis obat yang digunakan dalam anestesi spinal sangat bervariasi, antara lain tergantung dari volume ruang subaraknoid (ditentukan oleh tinggi badan pasien), tinggi-rendahnya segmen daerah anestesi yang diinginkan dan lamanya anestesi yang diperlukan. Walaupun ada 4 macam obat anestesi yang dapat digunakan untuk anestesi spinal, yaitu prokain, lidokain, tetrakain, dan bupivakain, namun hanya lidokain dan tetrakain yang digunakan secara luas dengan konsentrasi masing-masing tidak melebihi 5 % (lidokain) dan 0,5 % (tetrakain). Bila diperlukan operasi daerah toraks yang tinggi, dapat digunakan

lidokain sebanyak 100 mg atau tetrakain sebanyak 16 mg. Lamanya anestesi spinal ditentukan oleh kecepatan absorpsi obat tersebut dari ruang subaraknoid, medula spinalis, dan difusi sesudahnya (*after diffusion*) melalui duramater dan ruang epidural. Dengan demikian lamanya anestesi akan memendek sejalan dengan luasnya ruang subaraknoid yang berkontak dengan zat anestetik. Selain itu lamanya anestesi juga tergantung dari sifat lipofilisitas zat anestetik yang bersangkutan, misalnya tetrakain yang sangat larut lemak akan menimbulkan anestesi selama 2-3 jam, dan dapat diperpanjang sampai 30 % bila ditambahkan epinefrin 0,2 - 0,5 mg. Sebaliknya dengan lidokain yang kurang larut lemak, anestesi hanya berlangsung selama 1 jam dan tidak dapat diperpanjang dengan penambahan epinefrin.

EVALUASI ANESTESIA SPINAL. Anestesi spinal modern merupakan suatu teknik yang aman dan efektif. Anestesi spinal ini sangat bermanfaat untuk operasi perut bagian bawah, perineum atau tungkai bawah. Teknik ini sering pula dikombinasikan dengan pemberian obat secara intravena untuk menimbulkan sedasi dan amnesia. Dengan anestesi spinal yang rendah, kemungkinan terjadinya gangguan proses fisiologis menjadi lebih kecil dibandingkan dengan anestesi umum. Tetapi hal ini tidak lagi berlaku untuk anestesi spinal yang tinggi. Blokade simpatis yang menyertai tingkat (derajat) anestesi spinal yang cukup tinggi untuk tindakan operasi perut bagian tengah dan atas begitu ekstensifnya, sehingga secara fisiologis anestesi spinal rendah dan anestesi spinal tinggi, merupakan teknik yang jelas-jelas berbeda yang satu sering dianjurkan sedangkan yang lainnya jarang. Anestesi umum ditambah pemberian pelumpuh otot merupakan tindakan yang lebih menguntungkan.

ANESTESIA EPIDURAL

Anestesi epidural merupakan suatu anestesi blok yang luas, yang diperoleh dengan jalan menyuntikkan zat anestetik lokal ke dalam ruang epidural. Dengan teknik ini anestesi bagian sensoris dapat diperluas sampai setinggi dagu. Pada cara ini dapat digunakan dosis tunggal atau dosis yang diberikan secara terus menerus.

ANATOMI. Pada foramen magnum, duramater terbagi menjadi dua lapisan. Lapisan dalam menjadi duramater medula spinalis dan lapisan luar membentuk periosteum yang dibatasi kanalis spinalis.

Ruang di antara kedua lapisan ini disebut ruang epidural, yang berisi *semiliquid fat* dan pleksus vena. Ruang epidural ini berbeda-beda luasnya; dan yang paling luas setinggi L₂ yang kira-kira meliputi separuh dari garis tengah kanalis spinalis. Saraf spinalis menembus ruangan ini setelah radikl anterior dan radikl posterior bersatu di dalam ruang subaraknoid dan menjadi duramater. Kantong duramater berakhir pada batas bawah vertebra S₂; dengan demikian seluruh kanalis sakralis di bawah batas S₂ tersebut merupakan ruang epidural.

TEKNIK. Suntikan dilakukan di bawah L₂. Anestesi epidural segmental dapat dikerjakan dengan menyuntikkan jarum pada ruang yang diinginkan. Masuknya jarum dalam ruang epidural dapat mudah dikontrol dengan berbagai cara berdasarkan adanya tekanan negatif di dalam ruang epidural tersebut. Epinefrin yang digunakan untuk memperpanjang waktu anestesi tidak mempengaruhi analgesia. Untuk blokade simpatis digunakan larutan lidokain 0,5 - 1 %; blokade sensoris dengan larutan lidokain 1 - 1,5 % dan blokade motoris dengan larutan 2 %.

Pemilihan obat yang digunakan pada anestesi epidural terutama tergantung dari berapa lama waktu yang diperlukan untuk operasi tersebut. Bila operasi memerlukan waktu yang lama, bupivakain merupakan obat pilihan, lidokain untuk operasi dengan jangka waktu yang sedang, dan untuk operasi operasi yang singkat dipilih kloropropain.

EFEK ANESTESIA LOKAL DALAM RUANG EPIDURAL. Tempat kerja obat anestetik yang dimasukkan di dalam ruang epidural belum seluruhnya diketahui, tetapi mungkin pada : (1) saraf campuran di dalam ruang paravertebral; (2) radikl saraf yang terbungkus dura di dalam ruang epidural; (3) radikl saraf di ruang subaraknoid sesudah obat mengadakan difusi melalui dura; dan (4) akson saraf sendiri (*neuroaxis*).

Proses difusi zat anestetik lokal di sepanjang ruang epidural dan melalui foramen intervertebralis atau melalui dura ke dalam ruang subaraknoid lambat, karena itu terdapat masa laten antara penyuntikan obat dan terjadinya anestesi. Untuk mendapatkan anestesi yang lengkap diperlukan waktu antara 15 sampai 30 menit.

UNTUNG-RUGI ANESTESIA EPIDURAL. Anestesi epidural memberikan sebagian besar keuntungan yang dimiliki oleh anestesi spinal tetapi banyak pula kerugiannya. Keuntungan utama yaitu obat

tidak masuk ruang subaraknoid; dengan demikian timbulnya sakit kepala dan gejala neurologis lainnya dapat dihindarkan. Anestesia segmental juga lebih mudah dikerjakan dengan anestesia epidural. Kerusakan teknis mungkin merupakan kerugian utama pada anestesia epidural ini, sedang kerugian yang kedua yaitu diperlukannya obat dalam jumlah besar, dengan kemungkinan adanya absorpsi sistemik yang lebih besar pula. Somnolen yang sering timbul pada anestesia dengan lidokain mungkin sekali disebabkan oleh absorpsi yang besar ini. Untuk mendapatkan analgesia bedah diperlukan waktu 15- 20 menit. Pengaruh terhadap sirkulasi dan pernapasan mirip keadaan yang disebabkan oleh anestesia spinal.

ANESTESIA KAUDAL

Anestesia kaudal yaitu bentuk anestesia epidural yang larutan anestetiknya disuntikkan ke dalam kanalis sakralis melalui hiatus sakralis. Ada dua bahaya utama pada teknik ini, yaitu : (1) jarum masuk ke dalam pleksus vena yang terletak sepanjang kanalis sakralis yang berakibat masuknya obat ke vena; dan (2) jarum menembus duramater disertai dengan anestesia spinal yang luas. Biasanya digunakan lidokain, mepivakain, atau piperokain 1 - 1,5 % di dalam larutan garam faal sebanyak 30 ml. Untuk menghambat absorpsi sistemik sering ditambahkan larutan epinefrin (1 : 100.000).

IX. HORMON DAN ANTAGONIS

Purwastyastuti Ascobat

Hormon ialah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk ke dalam peredaran darah untuk mempengaruhi jaringan secara spesifik. Jaringan yang dipengaruhi (organ target) umumnya terletak jauh dari tempat hormon tersebut dihasilkan, misalnya hormon pemacu folikel (*FSH, follicle stimulating hormone*) yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior hanya merangsang jaringan tertentu di ovarium. Dalam hal hormon pertumbuhan dalam definisi menjadi kabur sebab hormon pertumbuhan mempengaruhi berbagai jenis jaringan dalam badan.

SUMBER HORMON

Sumber hormon alami yang praktis ialah ternak misalnya sapi, babi dan biri-biri. Tetapi beberapa hormon demikian khas sifatnya sehingga yang berasal dari binatang tidak efektif pada manusia misalnya hormon pertumbuhan, *FSH* dan *LH (luteinizing hormone)*. Hormon yang berasal dari hewan dapat menimbulkan reaksi imunologis.

Cara baru untuk menghasilkan hormon alami ialah dengan rekayasa genetika. Melalui rekayasa genetika, DNA mikroba dapat diarahkan untuk memproduksi rangkaian asam amino yang urutannya sesuai dengan hormon manusia yang diinginkan. Dengan cara baru ini dapat dibuat hormon alami dalam jumlah banyak dan dalam waktu singkat. Hormon hasil rekayasa genetika tidak menimbulkan reaksi imunologis karena sama dengan hormon manusia asli. Cara ini sangat membantu pengadaan hormon yang di alam ini jumlahnya sangat sedikit misalnya hormon pertumbuhan.

ANALOG DAN ANTAGONIS HORMON

Analog hormon adalah zat sintetik yang berikatan dengan reseptor hormon. Analog hormon sangat mirip dengan hormon alam dan seringkali arti klinisnya lebih penting daripada hormon alaminya sebab

mempunyai beberapa sifat yang lebih menguntungkan. Misalnya estradiol merupakan hormon alam yang masa kerjanya sangat pendek, sedangkan etinilestradiol adalah analog hormon yang masa kerjanya lebih panjang sehingga lebih berguna di klinik. Hormon semisintetik didapat dengan mengubah struktur kimia hormon alam secara sederhana. Hormon sintetik dan semisintetik dibuat untuk mendapatkan sifat tertentu yang tidak dimiliki oleh hormon alam, misalnya tahan terhadap enzim pencernaan, masa kerja yang lebih panjang atau efek samping yang lebih ringan. Hal ini dimungkinkan karena analog sintetik atau semisintetik rumus kimianya tak dikenali oleh enzim pemecah, tetapi masih dapat berikatan dengan reseptor spesifik hormon alami.

Beberapa zat dapat mempengaruhi sintesis, sekresi maupun kerja hormon pada sel target. Pengaruh ini dapat berupa rangsangan maupun hambatan, dengan hasil akhir berupa peningkatan atau penurunan aktivitas hormon bersangkutan. Antitirod menghambat sintesis hormon tiroid dan berguna untuk pengobatan penyakit hipertiroidisme. Sulfonilurea merangsang sekresi insulin endogen sehingga efek yang terjadi adalah penurunan kadar gula darah akibat insulin. Contoh obat yang menghambat kerja hormon pada sel target ialah klomifen yang meniadakan mekanisme umpan balik oleh estrogen sehingga sekresi gonadotropin dari hipofisis tetap tinggi. Obat atau zat kimia yang menghambat sintesis, sekresi maupun kerja hormon pada reseptornya disebut **antagonis hormon**.

MEKANISME KERJA

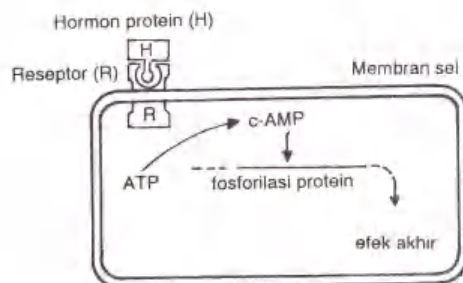
Dalam seperempat abad terakhir terjadi perkembangan pesat dalam pengetahuan tentang mekanisme kerja beberapa hormon pada taraf seluler. Di bawah ini akan dibahas berbagai mekanisme tersebut.

MEKANISME KERJA HORMON PROTEIN. Reseptor hormon protein bersifat spesifik dan terdapat pada membran plasma sel target. Interaksi

hormon dengan reseptornya mengakibatkan pe-rangsangan atau penghambatan enzim **adenilsi-klase** yang terikat pada reseptor tersebut. Interaksi hormon-reseptor ini mengubah kecepatan sintesis siklik AMP dari ATP. Selanjutnya siklik AMP berfungsi sebagai mediator intrasel untuk hormon tersebut dan seluruh sistem ini berfungsi sebagai suatu mekanisme spesifik sehingga efek spesifik suatu hormon dapat terjadi.

Siklik AMP mempengaruhi berbagai proses dalam sel, dan efek akhirnya tergantung dari kapasitas serta fungsi sel tersebut. Siklik AMP menyebabkan aktivasi enzim-enzim **protein kinase** yang terlibat dalam proses fosforilasi pada sintesis protein dalam sel. Siklik AMP mempengaruhi kecepatan proses ini. Metabolisme siklik AMP menjadi 5'AMP dikatalisis oleh enzim fosfodiesterase yang spesifik. Dengan demikian zat-zat yang menghambat enzim fosfodiesterase ini kadang-kadang dapat menyebabkan timbulnya **efek mirip hormon** (*hormone-like effects*).

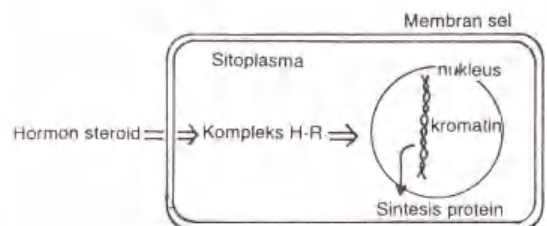
Hormon yang bekerja dengan cara di atas ialah hormon tropik adenohipofisis misalnya gonadotropin, MSH (*melanocyte stimulating hormone*), beberapa *releasing hormones* dari hipotalamus, glukagon, hormon paratiroid dan kalsitonin. Beberapa hormon membutuhkan ion Ca sebagai mediator intraselulernya (*intracellular messenger, second messenger*). Kerja ion Ca dan siklik AMP dapat saling mempengaruhi sebab ion Ca dapat menyebabkan aktivasi siklik AMP dan demikian pula sebaliknya. Molekul-molekul lain yang juga dapat bekerja sebagai mediator intrasel adalah siklik GMP, diasilgliserol dan inositol trifosfat. Secara skematis mekanisme kerja hormon protein dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar IX-1. Mekanisme kerja gonadotropin

MEKANISME KERJA HORMON STEROID

Hormon steroid melewati membran sel masuk ke dalam sitoplasma setiap sel, baik sel target hormon steroid maupun sel lainnya. Tetapi **reseptor hormon steroid** hanya terdapat di dalam sel target yaitu dalam sitoplasmanya. Bila hormon steroid berikatan dengan reseptor sitoplasma maka kompleks hormon-reseptor tersebut dengan atau tanpa modifikasi akan ditransportasi ke tempat kerjanya (*sites of action*) di dalam inti sel yaitu pada kromatin. Selanjutnya terjadilah beberapa hal yang berhubungan dengan peningkatan sintesis protein sesuai dengan fungsi masing-masing sel target. Skema di bawah ini menggambarkan mekanisme kerja hormon steroid.



Gambar IX-2. Mekanisme kerja hormon steroid

Hormon tiroid secara langsung masuk ke dalam nukleus tanpa berikatan dengan reseptor dalam sitoplasma. Hormon lain yaitu hormon pertumbuhan, somatomedin, prolaktin, insulin dan beberapa hormon protein lain belum jelas benar mekanisme kerjanya, walaupun demikian mengingat hormon-hormon ini berupa hormon protein, besar kemungkinan kerjanya sama dengan hormon protein yang lain.

PENGUNAAN TERAPI

Indikasi utama hormon ialah untuk terapi pengganti kekurangan hormon misalnya pada hipotiroid.

Bila mekanisme pengaturan sistem endokrin dipahami, hormon beserta agonis maupun antagonisnya dapat digunakan untuk berbagai keperluan,

baik pengobatan maupun diagnosis penyakit. Pengaturan sistem endokrin terjadi dalam beberapa tingkatan; sekresi suatu hormon dalam satu tingkatan akan mempengaruhi sekresi hormon dalam tingkatan yang lain. Misalnya sekresi estrogen baru terjadi bila ada sekresi FSH, begitu pula sekresi FSH akan berkurang bila sekresi estrogen atau kadar estrogen berlebihan.

Pengaruh estrogen terhadap sekresi FSH ini adalah contoh suatu **mekanisme loloh balik** (*feedback mechanism*). Mekanisme ini digunakan di dalam klinik misalnya pada usaha pencegahan ovulasi yaitu dengan pemberian hormon estrogen atau progesteron sehingga produksi dan sekresi FSH berkurang dengan akibat tidak ada pematangan folikel dan tidak ada ovulasi. Penggunaan lain adalah berdasarkan efek farmakologik yang tidak berhubungan dengan efek fisiologiknyanya. Sebagai

contoh adalah penggunaan kortikosteroid dalam berbagai penyakit atas dasar efek antiradang dan efek imunosupresi hormon tersebut.

Antagonis hormon dalam klinik digunakan untuk diagnosis dan terapi. Contohnya, tiourasil digunakan pada hipertiroidisme; metirapon digunakan untuk membedakan hipofungsi korteks adrenal primer atau sekunder.

Walaupun hormon merupakan zat yang disintesis oleh badan dalam keadaan normal, tidak berarti bahwa hormon bebas dari efek toksik. Pemberian hormon eksogen yang tidak tepat dapat menyebabkan gangguan keseimbangan hormonal dengan segala akibatnya. Terapi dengan hormon yang tepat hanya mungkin dilakukan bila dipahami segala kemungkinan kaitan aksi hormon dalam tubuh penderita.

27. HORMON ADENOHIPOFISIS

Purwastyastuti Ascobat

-
- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| 1. Pendahuluan | 3.1. Faal |
| 2. Hormon pertumbuhan | 3.2. Pengaturan |
| 2.1. Faal | 3.3. Implikasi klinik |
| 2.2. Pengaturan | 4. Gonadotropin |
| 2.3. Indikasi | 4.1. Kimia |
| 2.4. Sediaan | 4.2. Faal |
| 3. Prolaktin | 4.3. Pengaturan |
| | 4.4. Indikasi |
| | 4.5. Sediaan |
-

1. PENDAHULUAN

Sekresi hormon hipofisis anterior selain di-kontrol oleh hipotalamus, dipengaruhi banyak faktor antara lain oleh obat yaitu hormon alamiah, analog dan antagonis hormon. Hubungan antara hipofisis anterior dengan jaringan perifer yang dipengaruhi-nya merupakan contoh sempurna mekanisme umpan balik. Hormon hipofisis anterior mengatur sintesis dan sekresi hormon dan zat-zat kimia di sel target; sebaliknya hormon yang disekresi tersebut mengatur juga sekresi hipotalamus dan/atau hipofisis. Konsep ini mendasari penggunaan hormon untuk diagnosis dan terapi kelainan endokrin di klinik. Interaksi berbagai hormon ini juga menjelaskan mekanisme terjadinya efek samping beberapa jenis obat.

Pada vertebrata dikenal 10 hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior, 6 di antaranya telah diketahui fungsinya pada manusia. Empat hormon lainnya belum banyak diketahui perannya.

Hormon yang dihasilkan oleh hipofisis anterior berupa **polipeptid** yaitu hormon pertumbuhan (GH), prolaktin (PRL), kortikotropin (ACTH); dan sebagian lain berbentuk **glikoprotein** yaitu tirotropin (TSH); *luteinizing hormon* (LH = ICSH) dan hormon pemacu folikel (FSH). Hormon glikoprotein terdiri dari 2 subunit yaitu α dan β yang masing-

masing mempunyai gugus karbohidrat dan asam sialat. Spesifisitas hormon ini ditentukan oleh sub-unit β dan gugus karbohidratnya.

Karena hanya sebagian kecil dari gugus hormon yang kompleks tersebut yang aktif, maka penelitian saat ini ditujukan untuk membuat hormon sintetis dengan struktur serupa gugus aktif hormon alami. Susunan asam amino semua hormon hipofisis anterior telah diketahui dan beberapa telah dapat disintesis, sebagian maupun secara keseluruhan.

Pada umumnya hormon hipofisis spesifik untuk tiap spesies, sehingga sumber untuk penggunaan klinis yang memenuhi syarat hanya mungkin didapat dari ekstrak hipofisis manusia *post-mortem*. Namun saat ini telah ditemukan cara rekayasa genetik untuk memproduksi hormon pertumbuhan dengan jumlah relatif besar disertai kemungkinan untuk melakukan modifikasi kimiawi. Saat ini hormon hasil rekayasa genetik ini lebih disukai sebab tidak akan terkontaminasi penyebab penyakit Creutzfeld-Jakob.

Dalam bab ini hanya akan dibahas mengenai hormon pertumbuhan, prolaktin dan gonadotropin. Karena hormon-hormon inilah yang sampai sekarang mempunyai kegunaan/implikasi klinik. Kortikotropin dibahas dalam Bab 33 dan hormon pemacu tiroid dalam Bab 28.

2. HORMON PERTUMBUHAN

Hormon pertumbuhan berupa polipeptida dengan berat molekul 22.000. Hormon ini merupakan 10% dari berat kelenjar hipofisis kering.

2.1. FAAL

PERTUMBUHAN. Fungsi fisiologi hormon pertumbuhan yang paling jelas adalah terhadap pertumbuhan. Defisiensi hormon ini menyebabkan kekerdilan (*dwarfisme*), sedang kelebihan hormon ini menyebabkan gigantisme pada anak dan akromegali pada orang dewasa. Di samping hormon pertumbuhan, beberapa hormon lain juga berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan normal yaitu hormon tiroid, insulin, androgen dan estrogen.

Pemberian hormon pertumbuhan pada penderita hipopituitarisme menyebabkan pertumbuhan normal apabila pengobatan dimulai cukup dini. Pematangan alat kelamin tidak terjadi tanpa pemberian hormon kelamin atau gonadotropin. Gigantisme dan akromegali tidak pernah dilaporkan terjadi akibat terapi dengan hormon ini.

EFEK TERHADAP METABOLISME. Hormon pertumbuhan terutama mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan lemak, dengan mekanisme kerja belum jelas. Hormon lain yaitu insulin, glukokortikoid, katekolamin dan glukagon juga berpengaruh terhadap pengaturan zat-zat ini. Pengaruh hormon ini terhadap metabolisme karbohidrat saling berkaitan sehingga sukar dirinci satu persatu. Hormon pertumbuhan memperlihatkan efek antiinsulin yaitu meninggikan kadar gula darah, tetapi di samping itu juga berefek seperti insulin yaitu menghambat pelepasan asam lemak dan merangsang ambilan asam amino oleh sel. Efek ini sebagian mungkin diperantarai oleh somatomedin.

Hormon pertumbuhan terbukti berpengaruh pada penyakit diabetes melitus. Penderita diabetes sangat sensitif terhadap terjadinya hiperglikemia oleh hormon pertumbuhan. Pada penderita bukan diabetes melitus hormon ini dapat diberikan dalam dosis besar tanpa menyebabkan hiperglikemia, bahkan sebaliknya kadang-kadang dapat menyebabkan hipoglikemia pada pemberian akut karena mempermudah glikogenesis.

Pada keadaan lapar hormon pertumbuhan menyebabkan mobilisasi lemak dari depot lemak untuk masuk ke peredaran darah. Hormon ini akan

nya mengalihkan sumber energi dari karbohidrat ke lemak.

Hormon pertumbuhan memperlihatkan keseimbangan positif untuk N, P, Na, K, Ca dan Cl, unsur-unsur terpenting untuk membangun jaringan baru. Nitrogen terutama terdapat dalam asam amino; dibawah pengaruh hormon pertumbuhan jumlah asam amino yang dibawa ke dalam jaringan untuk membentuk protein meningkat, sehingga kadar N dalam darah (urea) menurun, sesuai dengan efek anaboliknya.

Somatomedin (sulfation factor). Somatomedin ialah sekelompok mediator faktor pertumbuhan yang mula-mula ditemukan dalam serum tikus normal. In vitro, somatomedin meningkatkan inkorporasi sulfat ke dalam jaringan tulang rawan, karena itu zat ini dulu disebut *sulfation factor*. Kemudian ternyata bahwa masih banyak efek lain yang dapat ditimbulkannya sehingga zat ini disebut somatomedin. Somatomedin tidak terdapat pada serum hewan dengan hipofisektomi, tetapi bila kemudian binatang tersebut diberi hormon pertumbuhan, dapat ditemukan somatomedin di dalam serumnya. Hormon pertumbuhan sendiri tidak aktif bila diberikan langsung pada sediaan tulang rawan in vitro.

Zat dengan aktivitas seperti somatomedin juga terdapat dalam serum manusia; zat ini bertambah pada akromegali dan menghilang pada hipopituitarisme. In vitro, zat ini juga merangsang sintesis DNA, RNA dan protein oleh kondrosit. Ternyata efek somatomedin sangat luas, mencakup berbagai efek hormon pertumbuhan. Meskipun demikian, telah terbukti bahwa tidak semua efek hormon pertumbuhan diperantarai oleh somatomedin.

Somatomedin dibuat terutama di hepar, selain itu juga di ginjal dan otot. Zat-zat ini disintesis sebagai respons terhadap hormon pertumbuhan dan tidak disimpan. Somatomedin menghambat sekresi hormon pertumbuhan melalui mekanisme umpan balik. Sejumlah kecil pasien dengan gangguan pertumbuhan familial tak memiliki cukup somatomedin meskipun kadar hormon pertumbuhannya normal, dan pemberian hormon pertumbuhan pada penderita ini tidak memperbaiki gangguan pertumbuhan.

2.2. PENGATURAN

Sekresi hormon pertumbuhan secara fisiologis diatur oleh hipotalamus. Hipotalamus menghasilkan faktor pelepas hormon pertumbuhan

(GHRF = *growth hormone releasing factor*) yang merangsang sekresi hormon pertumbuhan. Selain itu dalam hipotalamus juga dijumpai **somatostatin** (GH-RIH = *growth hormone releasing inhibitory hormone*) yang menghambat sekresi beberapa hormon antara lain hormon pertumbuhan. Dengan demikian hipotalamus memegang peran dwifungsi dalam pengaturan hormon ini.

Pada waktu istirahat sebelum makan pagi kadar hormon pertumbuhan 1-2 ng/ml, sedangkan pada keadaan puasa sampai 60 jam, meningkat perlahan mencapai 8 ng/ml. Kadar ini selalu meningkat segera setelah seseorang tertidur. Pada orang dewasa kadar hormon pertumbuhan meningkat terutama hanya waktu tidur; sedangkan pada remaja juga meningkat waktu bangun. Kadar pada anak dan remaja lebih tinggi dibanding kadar pada dewasa. Pada anak, hipoglikemia merupakan perangsang yang kuat sehingga menyebabkan kadar hormon pertumbuhan meningkat. Pada hipoglikemia karena insulin misalnya, kadar hormon pertumbuhan dapat mencapai 50 ng/ml.

Kerja fisik, stress dan rangsangan emosi merupakan perangsangan (stimulus) fisiologis untuk meningkatkan sekresi hormon ini.

Beberapa obat dapat mempengaruhi sekresi hormon pertumbuhan, mungkin dengan jalan mempengaruhi sekresi/aktivitas zat-zat pengatur hormon ini. Pada orang normal, glukokortikoid dosis besar menghambat sekresi hormon pertumbuhan. Kemungkinan besar inilah salah satu sebab mengapa pemberian glukokortikoid pada anak menghambat pertumbuhan.

Sekresi hormon pertumbuhan yang berlebihan dapat ditekan dengan pemberian **agonis dopamin**. Dopamin diketahui merangsang sekresi hormon pertumbuhan pada orang normal, tetapi pada akromegali dopamin justru menghambat sekresi hormon tersebut. **Bromokriptin**, suatu agonis dopamin derivat ergot, dipakai untuk menekan sekresi hormon pertumbuhan pada penderita tumor hipofisis. Efek bromokriptin tidak segera terlihat, penurunan kadar hormon dalam darah terjadi setelah pengobatan dalam jangka panjang. Sekresi hormon pertumbuhan kembali berlebihan setelah pemberian bromokriptin dihentikan. Bromokriptin juga menekan sekresi prolaktin yang berlebihan yang terjadi pada tumor hipofisis.

Antagonis serotonin (5-HT) misalnya siproheptadin dan metergolin, antagonis adrenergik misalnya fentolamin, juga dapat menghambat se-

kresi hormon pertumbuhan, tetapi efeknya lemah dan tidak konsisten. Somatostatin meskipun dapat menghambat sekresi hormon pertumbuhan, tidak digunakan untuk pengobatan akromegali terutama karena menghambat sekresi hormon-hormon lain.

2.3. INDIKASI

Selama ini indikasi hormon pertumbuhan hanya dibatasi untuk mengatasi kekerdilan akibat hipopituitarisme. Dengan ditemukannya cara rekayasa genetika untuk memproduksi hormon ini secara mudah dalam jumlah besar, ada kemungkinan penggunaannya untuk mengatasi gangguan pertumbuhan akan lebih luas. Efektifitas hormon ini pada defisiensi partial dan anak pendek yang normal hanya tampak di awal terapi. Untuk indikasi ini sulit ditentukan siapa yang perlu diobati, kapan pengobatan dimulai dan kapan berakhir. Juga perlu disertai penanganan psikologis, yang akan sangat penting artinya bila terapi gagal.

Berbagai usulan bermunculan dalam 10 tahun terakhir ini, antara lain anjuran penggunaan pada anak pendek yang tingginya dibawah 10% populasi dan berespons terhadap terapi hormon pertumbuhan yang dicobakan dulu selama 6 bulan. Bagaimana pun penggunaan hormon ini pada kasus tanpa defisiensi hormon berhadapan dengan pertimbangan etis. Perlu pertimbangan manfaat-resiko yang lebih luas yaitu bukan hanya mempertimbangkan resiko efek samping serius misalnya akromegali, gangguan kardiovaskular, gangguan metabolisme glukosa yang terjadi pada kelebihan hormon endogen; tetapi juga resiko kejiwaan pada kegagalan terapi (perubahan persepsi pendek normal menjadi abnormal).

Dengan dibuatnya hormon ini secara rekayasa genetika keterbatasan pengadaan tidak akan menjadi masalah lagi. Kalau faktor biaya juga tidak menjadi masalah, perlu dipikirkan adanya batasan yang jelas mengenai indikasinya. Saat ini telah ada laporan penggunaan diluar indikasi yang telah jelas, misalnya penyalahgunaan oleh atlet untuk mencapai tinggi dan bentuk badan tertentu dan pada orang lanjut usia untuk menghambat proses penuaan. Meskipun penelitian menunjukkan bahwa hormon pertumbuhan menyebabkan hal-hal yang menguntungkan untuk atlet dan orang lanjut usia yaitu penurunan jumlah jaringan lemak, peningkatan jaringan otot, peningkatan BMR, penurunan total kolesterol, peningkatan kekuatan isometrik dan

kemampuan kerja fisik; namun dampak pemakaian jangka lamanya belum diketahui, jadi untuk indikasi tersebut statusnya masih dalam taraf penelitian.

Hormon pertumbuhan perlu diberikan 3 kali seminggu selama masa pertumbuhan. Pada saat pubertas perlu ditambahkan pemberian hormon kelamin agar terjadi pematangan organ kelamin yang sejalan dengan pertumbuhan tubuh. Evaluasi terapi dilakukan 6 bulan setelah pengobatan. Terapi dikatakan berhasil bila terlihat pertambahan tinggi minimal 5 cm. Tampaknya pengobatan lebih berhasil pada mereka yang gemuk. Pertumbuhan sangat kecil atau hampir tidak ada pada usia 20-24 tahun. Resistensi, yang sangat jarang terjadi, biasanya disebabkan oleh timbulnya antibodi terhadap hormon pertumbuhan; hal ini dapat diatasi dengan menaikkan dosis.

2.4. SEDIAAN

Sediaan hormon pertumbuhan yang mula-mula digunakan dalam terapi ialah ekstrak hipofisis manusia hasil autopsi (somatotropin), sebab hormon hasil ekstraksi hipofisis hewan tidak efektif pada manusia. Hormon pertumbuhan hasil rekayasa genetik kini telah digunakan dalam klinik. Penggunaan hormon hasil rekayasa genetik memperkecil kemungkinan efek samping yang ditimbulkan oleh bahan protein manusia yang belum tentu bebas penyakit. Hal ini menjadi masalah setelah ditemukannya kasus penyakit Creutzfeldt-Jacob, yaitu degenerasi susunan saraf yang disebabkan oleh virus Creutzfeldt-Jacob yang sulit dideteksi, sehingga kontaminasinya dalam sari hipofisis manusia tidak dapat dihindari. Kasus penyakit yang sangat jarang ini ditemukan pada penderita yang mendapat sediaan hormon pertumbuhan ekstraksi hipofisis manusia. Karena hal di atas, pada pertengahan 1985 beberapa negara, antara lain USA, telah melarang penggunaan sediaan sari hipofisis manusia.

SOMATREM. Hormon pertumbuhan yang dihasilkan dengan cara rekayasa genetik ini memiliki 1 gugus metionin tambahan pada terminal-N. Hal ini mungkin menjadi penyebab timbulnya antibodi dalam kadar rendah terhadap sediaan ini pada $\pm$ 30% pasien, adanya antibodi ini tak mempengaruhi perangsangan pertumbuhan oleh hormon. Efek biologisnya sama dengan somatotropin. Satu mili-

gram somatrem setara dengan 2,6 IU hormon pertumbuhan.

Kegunaan klinik. Diindikasikan untuk defisiensi hormon pertumbuhan pada anak. Penggunaan pada defisiensi partial dan anak pendek normal masih dalam taraf penelitian. Pemberiannya intramuskular tetapi pemberian subkutan ternyata sama efektif dan kurang sakit sehingga lebih disukai. Bila terapi tak berhasil setelah 6 bulan obat harus dihentikan.

Dosisnya harus disesuaikan kebutuhan perorangan, maksimum 0,1 mg/kg tiga kali seminggu. Dosis total seminggu dapat juga dibagi dalam 6-7 kali pemberian, beberapa penelitian menunjukkan bahwa respons lebih baik bila obat diberikan tiap hari. Pengobatan diteruskan sampai terjadinya penutupan epifisis atau bila tak ada lagi respons.

Efek samping. Hiperglikemia dan ketosis (diabetogenik) bisa terjadi pada pasien dengan riwayat diabetes melitus.

SOMATROPIN. Secara kimia identik dengan hormon pertumbuhan manusia, tetapi dibuat dengan rekayasa genetik. Efek biologik sama tetapi tidak ada resiko kontaminasi virus penyebab penyakit Creutzfeldt-Jacob. Satu miligram obat ini setara 2,6 IU hormon pertumbuhan.

Kegunaan klinik. Sama dengan somatrem.

Efek samping dan interaksi obat. Pembentukan antibodi hanya pada 2% pasien, antibodi ini juga tidak menghambat efek perangsangan pertumbuhan. Glukokortikoid diduga dapat menghambat perangsangan pertumbuhan oleh hormon ini.

Cara pemberian. IM dan SC seperti somatrem, begitu pula lama pengobatan. Dosis maksimum 0,06 mg/kg dibagi tiga kali pemberian dalam seminggu, atau 6-7 kali pemberian dalam seminggu. Ada juga yang menggunakan dosis sama dengan somatrem. Telah diketahui bahwa umumnya pengobatan dengan hormon pertumbuhan menunjukkan respons yang makin lama makin menurun. Suatu penelitian menunjukkan bahwa menaikkan dosis pada saat respons menurun dapat kembali meningkatkan respons, tanpa efek samping pada metabolisme karbohidrat maupun lipid. Saat penyuntikan mungkin mempengaruhi hasil. Penyuntikan pada malam hari kurang mempengaruhi pola metabolisme (lipid intermediate, serum alanin, laktat) dibandingkan pada pagi hari.

3. PROLAKTIN

Walaupun peranan prolaktin pada berbagai spesies telah lama diketahui, baru belakangan dibuktikan terdapatnya prolaktin pada manusia. Kini telah diakui bahwa prolaktin pada manusia berperan dalam fungsi fisiologik dan keadaan patologik tertentu. Rumus kimia prolaktin sangat mirip hormon pertumbuhan, sebagian rantai polipeptidanya identik dengan hormon tersebut. Prolaktin burung 80% identik dengan prolaktin manusia yang juga sangat mirip dengan prolaktin biri-biri.

3.1. FAAL

Pada manusia, satu-satunya fungsi prolaktin yang jelas adalah dalam laktasi. Prolaktin mempengaruhi fungsi kelenjar susu dalam mempersiapkan, memulai dan mempertahankan laktasi. Fungsi laktasi ini juga dipengaruhi oleh kortikosteroid, tiroid dan hormon kelamin yang semuanya tergantung pada hormon tropik hipofisis.

In vitro prolaktin melancarkan proliferasi dan diferensiasi saluran dan epitel alveolar kelenjar susu, juga terjadi peningkatan sintesis RNA dan perangsangan sintesis protein susu serta enzim untuk sintesis laktosa.

Pengaruh prolaktin terhadap ovarium belum jelas, selama ini hasil penelitian sangat berbeda, tergantung spesies yang digunakan. Pada manusia prolaktin menghambat sekresi gonadotropin dan kerjanya pada gonad. Hisapan bayi sewaktu menyusu (*suckling*) merupakan perangsang sekresi prolaktin selama masa menyusui. Meningginya kadar prolaktin mengakibatkan hambatan terhadap gonadotropin yang selanjutnya mempengaruhi fungsi ovarium. Hal tersebut menjelaskan infertilitas sementara pada ibu yang menyusui.

Laktogen uri insani (*human placental lactogen*). Zat ini terdapat dalam urin serta memiliki efek laktogenik dan aktivitas hormon pertumbuhan. Secara imunologik zat ini mirip hormon pertumbuhan. Zat ini lebih mirip dengan hormon pertumbuhan manusia dibanding dengan hormon pertumbuhan sapi. Nama lainnya ialah **somatomamotropin korion**. Fungsinya pada manusia diduga berhubungan dengan nutrisi fetus, serta pertumbuhan dan perkembangannya.

3.2. PENGATURAN

Pengaturan sekresi prolaktin berada di bawah pengaruh hipotalamus, uniknya **faktor penghambat** (*Prolactin Release Inhibiting Hormon = PRIH*) lebih berperan daripada **faktor perangsang** (*Prolactin Releasing Factor = PRF*). Diduga bahwa hambatan tersebut diperantarai oleh zat dopaminergik. Belum jelas apakah faktor penghambat prolaktin tersebut dopamin sendiri atau zat lain.

Obat yang dapat mempengaruhi kadar prolaktin dalam darah ialah reserpin, haloperidol, imipramin, klorpromazin dan amitriptilin, yang sebagian merupakan antagonis dopamin. Peningkatan kadar prolaktin oleh obat ini dapat disertai galaktore, sedangkan derivat ergot dan l-dopa menghambat sekresi prolaktin.

Kadar normal prolaktin dalam darah 5-10 ng/ml, pada pria sedikit lebih rendah. Kadarnya meningkat pada masa hamil dan mencapai puncak pada saat partus (200 ng/ml), juga pada stres fisik dan mental, hipoglikemia dan fluktuasi kadar estrogen.

Prolaktin diduga merupakan salah satu faktor yang berperan dalam terjadinya tumor mama. Pada tikus pemberian prolaktin meningkatkan insidens tumor mama, tetapi kadar prolaktin tidak meningkat pada penderita tumor mama. Agaknya hormon ini hanya berperan sebagai faktor pembantu yang memudahkan terjadinya tumor. Pemberian prolaktin terbukti memudahkan terjadinya tumor mama pada tikus yang diberi zat karsinogenik.

3.3. IMPLIKASI KLINIK

Berdasarkan terdapatnya peningkatan prolaktin pada keadaan patologik tertentu, maka diharapkan penurunan kadar prolaktin pada keadaan tersebut dapat memperbaiki keadaan. Pengendalian kadar prolaktin dapat dilakukan dengan pemberian l-dopa atau bromokriptin. Bromokriptin lebih efektif untuk tujuan ini dan dapat mengatasi galaktore, amenore sekunder dan hambatan ovulasi pada penderita tumor hipofisis anterior. Galaktore dan amenore hilang dalam beberapa minggu dan kehamilan dapat terjadi. Beberapa tumor penghasil prolaktin mengecil pada pengobatan dengan bromokriptin. Bila pengobatan dihentikan, tumor akan tumbuh kembali.

Menghentikan laktasi post-partum. Setelah melahirkan, kadar prolaktin tetap tinggi selama 2-3

minggu. Bila oleh suatu sebab laktasi harus dihentikan, bromokriptin diberikan selama 14 hari post partum. Penghentian bromokriptin setelahnya tidak akan disertai peninggian sekresi prolaktin dan laktasi. Dalam hal ini, begitu sekresi prolaktin dihambat dan rangsang hisapan bayi tidak ada maka kondisi hormonal yang diperlukan untuk memulai kembali laktasi hilang. Tanpa pemberian bromokriptin, laktasi juga akan menghilang dengan sendirinya bila tidak ada rangsang hisapan, tetapi biasanya disertai pembengkakan payu dara yang menimbulkan nyeri. Penggunaan estrogen tersendiri atau dalam kombinasi dengan androgen untuk menghentikan laktasi dan mengatasi nyeri akibat pembengkakan payu dara sering disertai fenomena *rebound* setelah terapi dihentikan. Ternyata bromokriptin jauh lebih efektif dibanding estrogen atau androgen dalam indikasi ini. Selain itu bromokriptin juga dapat menghentikan laktasi yang sudah berjalan, dan hampir tidak disertai *rebound lactation*.

4. GONADOTROPIN

Hipofisis menghasilkan 2 jenis gonadotropin yang mengatur fungsi alat reproduksi, yaitu **hormon pemacu folikel (FSH = follicle stimulating hormone)** dan ***luteinizing hormone (LH)***. Pada spesies tertentu hipofisis penting selama kehamilan, sedangkan umumnya kehamilan dapat berjalan tanpa hipofisis.

Gonadotropin hipofisis maupun plasenta hanya efektif bila diberikan dalam bentuk suntikan. Kadar gonadotropin dalam urin dapat diukur dengan *radioimmunoassay* berdasarkan antibodi spesifik terhadap gugus yang membedakan masing-masing hormon hipofisis.

Selain gonadotropin yang berasal dari hipofisis akan disinggung juga mengenai gonadotropin korion (CGH, ***chorionic gonadotropin hormone***) yang berasal dari plasenta, serta LHRH yang mengatur sekresinya.

4.1. KIMIA

FSH, LH, CGH dan TSH (*thyroid stimulating hormone*) merupakan kelompok hormon peptida yang berbentuk glikoprotein. Hormon ini terdiri atas subunit α dan β yang tidak identik dan tidak terikat secara kovalen. Subunit α FSH hampir sama de-

ngan subunit α LH dan TSH; sedangkan subunit β spesifik untuk masing-masing hormon. Aktivitas hormon terletak pada subunit β . Subunit β terdiri dari urutan asam amino yang mirip antara 1 hormon dengan yang lain tetapi gugus karbohidratnya berbeda.

LH yang pada pria disebut juga *interstitial cell stimulating hormone (ICSH)*, sifat fisik dan kimianya sangat mirip FSH.

4.2. FAAL

FSH pada wanita menyebabkan perkembangan folikel primer menjadi folikel Graaf. Di bawah pengaruh LH folikel yang telah berkembang akan mensekresi estrogen dan progesteron. LH menyebabkan terjadinya ovulasi dan juga mempengaruhi korpus luteum untuk mensekresi estrogen dan progesteron. Proses terakhir dikenal sebagai aktivitas laktogenik, yang pada beberapa spesies berada di bawah pengaruh prolaktin. Pada kehamilan, gonadotropin korion disekresi oleh uri mudigah 7 hari dan diserap ke dalam darah untuk mempertahankan fase luteal. Pengaruhnya terhadap korpus luteum sangat mirip LH.

FSH pada pria berfungsi menjamin terjadinya spermatogenesis, antara lain dengan mempertahankan fungsi tubulus seminiferus. LH merangsang sel Leydig mensekresi testosteron.

4.3. PENGATURAN

Sekresi gonadotropin hipofisis diatur oleh hipotalamus melalui hormon penglepas (*releasing hormone*) dan oleh hormon seks steroid melalui mekanisme umpan balik. Hormon penglepas telah dapat dimurnikan, diidentifikasi struktur kimianya, dan disintesis. Zat itu merupakan suatu decapeptida yang tidak bersifat spesifik untuk spesies. Hanya dikenal satu hormon penglepas untuk kedua hormon gonadotropin hipofisis yaitu LHRH atau nama lainnya GnRH (*LH releasing hormone* atau *Gonadotropin releasing hormone*).

LHRH alam cepat terhidrolisis dalam plasma dengan waktu paruh 4 menit. LHRH sintetik sangat efektif, pemberian 10-100 ug IV menyebabkan peninggian kadar gonadotropin plasma dengan cepat. Hormon ini dapat merangsang ovulasi dan spermatogenesis baik pada hewan percobaan maupun manusia. Keuntungan penggunaan LHRH untuk

merangsang ovulasi dan kehamilan pada wanita amenore adalah tidak timbulnya efek samping ovulasi ganda dengan akibat kehamilan ganda. LHRH telah digunakan untuk maksud di atas, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan HMG (*human menopausal gonadotropin*).

Kemampuan mengontrol sintesis, sekresi maupun kerja gonadotropin mempunyai arti klinis yang penting. Karena itu penelitian untuk mencari analog LHRH dilakukan secara intensif. Saat ini telah ratusan analog LHRH diteliti. Dengan cara substitusi komponen asam amino rantai peptida, dapat dibentuk analog dengan potensi 10-60 x LHRH serta masa kerja yang panjang. Dari penelitian klinis ternyata bahwa, LHRH dan analognya berguna untuk terapi kriptorkisme maupun induksi pubertas dan induksi ovulasi pada penderita dengan defisiensi LHRH. Sebaliknya, penggunaan jangka panjang menghambat sekresi gonadotropin dan hormon steroid seks, sehingga dapat dimanfaatkan untuk terapi pubertas prekoks dan kelainan serupa. Beberapa analog dapat digunakan secara oral, intranasal atau rektal. Pada hewan, LHRH dosis besar dapat menghambat implantasi ovum dan mencegah kehamilan serta menyebabkan atrofi ovarium dan uterus yang semuanya bersifat reversibel. Juga pada jantannya, LHRH dapat menghambat sintesis testosteron, bahkan beberapa analog terbukti berefek kontraseptif. Penelitian lain mempelajari kemungkinan kegunaannya untuk terapi paliatif Ca mama, Ca prostat dan endometriosis. Sampai saat ini belum dilaporkan efek samping yang berarti. Kemungkinan besar di masa depan LHRH dan analognya akan bertambah luas digunakan di klinik.

4.4. INDIKASI

Infertilitas. Gonadotropin berguna untuk menginduksi ovulasi pada wanita yang kekurangan gonadotropin. Ovulasi terjadi pada 90% penderita yang diobati dengan menotropin dan CG, dan 50% diantaranya menjadi hamil; 30% berupa kehamilan ganda; 20%-30% dari yang hamil mengalami kegu-

guran. Komplikasi utama adalah pembesaran ovarium karena pematangan ovum ganda dengan akibat kehamilan ganda. Perlu penelitian lebih lanjut untuk memastikan kapan diperlukan gonadotropin dan kapan diperlukan klomifen (suatu antiestrogen) atau GnRH sebagai perangsang ovulasi, sebab keduanya memberi hasil yang sama.

Gonadotropin juga mengembalikan kesuburan pada pria yang mandul akibat hipopituitarisme. Evaluasi untuk efek ini baru terlihat setelah lebih dari 12 minggu.

Untuk fertilisasi in vitro hormon-hormon ini dipakai dengan prinsip yang sama dengan diatas.

Kriptorkisme. Diberikan dosis 500-4.000 IU gonadotropin, 2-3 kali seminggu dan pengobatan dihentikan segera setelah efek terapi tercapai. Bila terapi obat tidak sukses perlu tindakan operasi sebab insidens tumor testis tinggi pada kriptorkisme.

4.5. SEDIAAN

Menotropin (Pergonal) ialah sediaan gonadotropin yang berasal dari urin wanita mati haid/menopause (HMG), mengandung aktivitas FSH dan LH sama banyak. Untuk induksi ovulasi harus diberikan bersama CGH yaitu masing-masing sebanyak 75 IU IM per hari selama 9-12 hari diikuti dengan 10.000 IU CGH bila belum berhasil bisa diulang dalam beberapa siklus. Mungkin pula diperlukan dosis lebih besar.

Suntikan gonadotropin korion (HCG Pregnyl) berasal dari urin wanita hamil, mengandung 1500 unit/mg. Dosisnya 500-4.000 IU 2-3 kali seminggu selama beberapa minggu untuk kriptorkisme atau hipogonadism pada pria. Untuk merangsang ovulasi diberikan 5.000- 10.000 IU satu hari setelah pemberian menotropin.

Gonadotropin serum kuda hamil (serum gonadotropin) mengandung sekurang-kurangnya 100 unit/mg.

Urofollitropin untuk injeksi adalah suatu preparat menotropin yang telah dihilangkan komponen LHnya, jadi hanya mengandung FSH 75 IU.

28. HORMON TIROID DAN ANTITIROID

S. Wardhini BP dan B. Suharto

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">1. Hormon tiroid<ul style="list-style-type: none">1.1. Kimia & sintesis1.2. Transport1.3. Biotransformasi & ekskresi1.4. Faal1.5. Gangguan fungsi1.6. Pengaturan fungsi tiroid1.7. Hubungan yodium dan fungsi tiroid | <ul style="list-style-type: none">1.8. Indikasi1.9. Sediaan2. Obat-obat antitiroid dan penghambat tiroid<ul style="list-style-type: none">2.1. Antitiroid2.2. Penghambat transport ion yodida2.3. Yodida2.4. Yodium radioaktif2.5. Pemilihan sediaan |
|--|--|

1. HORMON TIROID

1.1. KIMIA DAN SINTESIS

Pada orang dewasa, berat kelenjar tiroid kira-kira 25-30 g. Kelenjar ini menghasilkan hormon tiroid, terutama tiroksin (T_4) dan triyodotironin (T_3), keduanya adalah asam amino yang mengandung yodium dalam struktur molekulnya. Di dalam kelenjar tiroid, T_4 dan T_3 terdapat dalam bentuk ikatan dengan tiroglobulin, yaitu suatu protein dengan berat molekul 670.000, sebagai koloid yang pada pewarnaan hematoksilin eosin biasanya memberikan warna merah. Untuk adanya efek tiro-mimetik, satu hal yang penting ialah adanya molekul tironin.

Pada dasarnya, efek berbagai derivat tiroksin kualitatif sama dan hanya berbeda secara kuantitatif, umpamanya asam tetrayodotiroasetat (Tetrac) lebih kuat daripada tiroksin dalam menurunkan kadar kolesterol darah.

Hampir semua gangguan fungsi tiroid terjadi karena gangguan sintesis hormon tiroid. Dengan demikian perlu diketahui biosintesis hormon tersebut. Secara garis besar biosintesis tiroid terdiri dari 4 tahap yaitu : (1) ambilan (*uptake*) ion yodida oleh tiroid; (2) oksidasi yodida dan yodinasi gugus tirosil; (3) perubahan radikal yodotirosil menjadi radikal yodotironil dalam tiroglobulin; dan (4) penglepasan T_3 dan T_4 ke dalam darah. (Gambar 28-1).

AMBILAN YODIDA. Yodium yang berasal dari makanan mencapai darah dalam bentuk yodida. Dalam keadaan normal, kadar yodida darah sangat rendah yaitu 0,2-0,4 ug/dl, tetapi kelenjar tiroid memiliki mekanisme transport ion yang sangat aktif dan efisien untuk penyerapan yodida, sehingga kadar yodida dalam kelenjar mencapai 20-50 kali kadar dalam darah. Bila kelenjar terangsang, kadar ini dapat mencapai lebih dari 100 kali kadar dalam darah.

Mekanisme transport aktif yodida ke dalam tiroid dihambat oleh sejumlah ion misalnya tiosianat dan perklorat. Transport aktif yodida perlu disertai transport kalium, karena itu mekanisme transport dihambat oleh glikosida jantung yang menghambat kumulasi kalium dalam sel. Sistem transport pemekatan yodida ini dipacu oleh tirotropin (TSH). Di samping itu terdapat pula pengaturan oleh sistem autoregulasi, yaitu simpanan yodium tiroid yang rendah akan memacu ambilan yodida dan sebaliknya dengan pemberian yodida.

Mekanisme yang sama dijumpai juga dalam alat lain misalnya kelenjar ludah, mukosa lambung, kulit, kelenjar mama dan plasenta yang mempertahankan kadar yodida 10-50 kali kadar darah.

OKSIDASI DAN YODINASI. Yodida yang diserap tiroid segera dioksidasi menjadi yodium. Yodium yang terbentuk itu cepat sekali bereaksi dengan gugus tirosil pada tiroglobulin, mula-mula terbentuk monoyodotirosin (MIT), kemudian diyodotirosin (DIT). Reaksi oksidasi yodida menjadi yodium ada-

lah suatu reaksi enzimatis, yang menggunakan enzim **peroksidase**. Reaksi tersebut dirangsang oleh **TSH**, dan dihambat oleh tiourea, aminobenzen dan imidazol.

PEMBENTUKAN TIROKsin DAN TRIYODOTIRONIN. Yodium yang terdapat dalam tiroid 20-30% berbentuk MIT, 30-45% berbentuk DIT, kira-kira 25% berbentuk T₄, dan hanya sedikit berbentuk T₃. Perbandingan jumlah T₃ dan T₄ tergantung pada berbagai faktor, antara lain perbandingan jumlah MIT dan DIT yang tersedia; dan ini tergantung dari jumlah yodium yang tersedia dalam tiroid. Dalam tiroid, reaksi penggabungan MIT dan DIT berada di bawah pengaruh TSH dan enzim peroksidase. Kadar MIT yang tinggi akan memungkinkan terbentuknya lebih banyak T₃ daripada T₄, sedangkan defisiensi DIT akan mengurangi pembentukan kedua tironin. Dalam keadaan normal kadar T₄ beberapa kali lebih besar daripada kadar T₃. Triyodotironin yang memiliki jumlah atom yodium lebih kecil ternyata 4 kali lebih aktif daripada T₄; maka pada keadaan defisiensi, rasio T₄ terhadap T₃ dapat berkurang. Hal ini terlihat pada kelenjar tiroid tikus yang mengalami defisiensi yodium, rasio T₄ terhadap T₃ menurun dan terbalik dari 4 : 1 menjadi 1 : 3.

SEKRESI DAN KONVERSI HORMON TIROID. Tiroksin dan triyodotironin disintesis dan disimpan sebagai bagian dari molekul tiroglobulin, karena itu untuk sekresinya diperlukan proses **proteolisis**. Molekul tiroglobulin dibentuk oleh 300 residu karbohidrat dan 5500 residu asam amino dan hanya 2-5 diantaranya adalah T₄; dengan demikian untuk melepaskan hormon tiroid, molekul tiroglobulin harus dipecah menjadi gugus-gugus asam amino. Mekanisme ini dipacu oleh tirotropin.

Pada keadaan normal produksi tiroksin diperkirakan berkisar antara 70-90 ug, sedangkan triyodotironin 15-30 ug. Meskipun T₃ diproduksi oleh kelenjar tiroid namun $\pm$ 80% disintesis dalam jaringan perifer (terutama hepar dan ginjal) dari T₄. Dengan demikian, bila T₄ diberikan kepada penderita hipotiroid, maka kadar T₃ akan mencapai normal. Untuk konversi ini diperlukan enzim **5¹-deyodinase** yang dapat dihambat oleh oksidator dan anti-tiroid propiltiourasil, sedangkan antitiroid metimazol tidak menghambat.

1.2. TRANSPORT

Dalam darah hormon tiroid diikat oleh protein, tetapi T₃ praktis tidak terikat oleh protein karena

ikatannya dengan protein terlalu lemah sehingga mudah terurai kembali. Itulah sebabnya mengapa T₃ mula kerjanya lebih cepat daripada T₄, ser masa kerjanya lebih singkat dari T₄.

Dalam klinik, dikenal istilah yodium terikat protein (*protein-binding iodine*, PBI) dan yodium yang dapat diekstraksi dengan butanol (*butanol extractable iodine*, BEI). Yang dimaksud dengan PBI ialah jumlah yodium yang terikat protein plasma. Kira-kira 90% PBI merupakan yodium yang terdapat dalam T₄. BEI ialah jumlah yodium yang berasal dari tiroksin yang terikat pada protein plasma, jadi tidak termasuk yodium yang berasal dari MIT, DIT dan T₃. Nilai PBI dan BEI sangat bermanfaat untuk penyelidikan fungsi tiroid, tetapi nilai tersebut mudah dipengaruhi oleh beberapa hal, misalnya pemakaian zat kontras yang mengandung yodium.

Jenis protein yang berikatan dengan hormon tiroid dalam plasma adalah : α -globulin, pre-albumin dan albumin. Kira-kira 85% tiroksin dalam plasma terikat globulin sebagai TBG (*thyroxine-binding globulin*), sisanya terikat pre-albumin sebagai TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*) dan hanya kira-kira 1% dalam bentuk bebas.

Jumlah yang terikat pada albumin sedikit sekali dan dapat diabaikan, karena afinitasnya terlalu lemah dan hanya terbentuk kalau TBG dan TBPA telah jenuh. Kapasitas berbagai macam *carrier* tersebut berbanding terbalik dengan afinitasnya.

Kapasitas ikatan tiroksin yang terdapat dalam plasma jauh lebih besar daripada jumlah tiroksin yang ada dalam keadaan normal. Pada orang **normotiroid**, hanya kira-kira 1/3 dari kapasitas tersebut yang terpakai, sedangkan pada penderita hipertiroidisme 1/2 atau lebih banyak lagi kapasitas yang terpakai.

Besarnya aktivitas biologik hormon tiroid ditentukan oleh jumlah hormon tiroid bebas dalam plasma. Jumlah ini antara lain tergantung dari jumlah protein pengikat tiroksin yang ada dalam plasma. Selama jumlah hormon tiroid bebas dalam plasma masih dalam batas normal, selama itu pula tidak didapati gejala hipofungsi ataupun hiperfungsi tiroid.

Kadar TBG dalam plasma dapat dipengaruhi oleh berbagai keadaan, umpamanya pada kadar estrogen plasma meninggi (pada kehamilan, terapi estrogen, penggunaan kontrasepsi oral), kadar TBG meninggi pula. Jadi dalam keadaan tersebut jumlah tiroksin yang terikat sebagai TBG bertambah. Pengikatan ini dapat dihambat secara kom-

petitif oleh aspirin, dilantin, dinitrofenol, androgen atau steroid anabolik lain.

Tiroid yang berefek umpan balik negatif terhadap TSH adalah hormon tiroid yang terdapat dalam bentuk bebas. Bertambahnya jumlah hormon bebas dalam darah karena TBG yang menurun akan menghambat sekresi TSH dan hal ini akan mengakibatkan berkurangnya produksi dan sekresi hormon tiroid. Hal yang sebaliknya terjadi bila kadar TBG meninggi. Karena itu perubahan kadar TBG dalam darah umumnya tidak mengakibatkan gejala hipotiroidisme ataupun hipertiroidisme.

Pada penyakit berat sering didapati kadar TBPA yang menurun, tetapi hal ini tidak spesifik untuk TBPA saja dan penurunan biasanya tidak sampai mempengaruhi nilai PBI.

1.3. BIOTRANSFORMASI DAN EKSRESI

Dari masa kerjanya yang panjang, dapat diduga bahwa tiroksin lambat sekali diekskresi dari badan. Pada orang normotiroid, waktu paruh tiroksin kira-kira 6-7 hari; pada penderita hipertiroidisme 3-4 hari; sedangkan pada penderita miksodem 9-10 hari.

Bila terjadi perubahan protein plasma, kecepatan ekskresi hormon tiroid juga berubah, misalnya pada kehamilan dan terapi estrogen, ekskresi hormon tiroid jadi lebih lambat. Bila kadar protein plasma menurun, seperti pada nefrosis dan sirosis hepatis, ekskresi hormon tiroid lebih cepat karena pengikatan oleh protein berkurang. Ini juga terjadi pada terapi salisilat, dilantin dan dinitrofenol karena menghambat kompetitif terhadap pengikatan tiroksin oleh protein.

Hati berperan penting dalam degradasi hormon ini yaitu pada proses konyugasi, deiodinasi, deaminasi dan dekarboksilasi. Konyugasi tiroksin terjadi dengan asam glukuronat atau asam sulfat, hasilnya diekskresi bersama empedu ke dalam usus dan sebagian lagi ke ginjal. Sebagian dari senyawa ini akan terurai lagi dalam usus, dan tiroksin bebas yang terbentuk diserap kembali (sirkulasi enterohepatik). Pada manusia kira-kira 20-40% tiroksin diekskresi melalui tinja.

Dalam jaringan selain hati, tiroksin juga mengalami degradasi. Hasil degradasi tiroksin antara lain asam tetrayodotiroasetat dan asam triyodotiroasetat (Triac). Metabolit tiroksin ini juga mempengaruhi aktivitas biologis seperti tiroksin, hanya potensinya yang berbeda.

1.4. FAAL

Mekanisme kerja tiroksin belum seluruhnya diketahui. Yang telah diketahui ialah hormon tiroid secara langsung masuk ke dalam nukleus tanpa berikatan dengan reseptor dalam sitoplasma. Tiroksin berperan penting pada pembentukan kalori, pada metabolisme karbohidrat, protein dan kolesterol dan pada proses pertumbuhan badan. Tiroksin juga berhubungan erat dengan fungsi katekolamin dalam badan.

PEMBENTUKAN KALORI. Tiroksin meninggikan konsumsi oksigen hampir pada semua jaringan yang aktif dalam proses metabolisme, kecuali pada otak, hipofisis anterior, limpa dan kelenjar limf. Untuk terjadinya peninggian taraf metabolisme, diperlukan masa laten tertentu. Besarnya efek kalorigenik tergantung dari jumlah katekolamin yang diekskresi dan taraf metabolisme awal. Bila taraf metabolisme awal rendah maka efek kalorigeniknya besar, dan sebaliknya.

Dengan meningkatnya taraf metabolisme oleh tiroksin, maka kebutuhan badan akan semua zat makanan (karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan mineral) juga bertambah. Apabila kebutuhan ini tidak mencukupi, maka protein dan lemak endogen serta persediaan zat makanan lain dalam badan akan dimobilisasi. Proses katabolisme yang berlebihan terjadi pada otot dan tulang, hal inilah yang mengakibatkan timbulnya kelemahan otot dan kreatinuria (miopati tirotoksik); selain itu ekskresi kalium, asam urat dan heksosamin dalam urin bertambah. Kadang-kadang proses tersebut begitu hebat sehingga timbul gejala defisiensi vitamin dan osteoporosis.

Tiroksin berperan penting dalam termogenesis (pengaturan suhu badan) yaitu pada suhu dingin sekresi tiroksin bertambah, pembentukan kalori bertambah, terjadi vasodilatasi perifer dan curah jantung bertambah.

Karena tiroksin penting untuk perubahan karoten menjadi vitamin A di dalam hati, maka pada hipotiroidisme sering didapati karotenemia, hingga kulit penderita nampak kekuning-kuningan. Selain itu, pada penderita tersebut juga sering terdapat anemia karena metabolisme sumsum tulang berkurang dan gangguan absorpsi beberapa jenis vitamin dalam usus, antara lain vitamin B₁₂.

METABOLISME KARBOHIDRAT. Tiroksin mempercepat absorpsi karbohidrat oleh usus, efek ini tidak bergantung pada efek kalorigeniknya.

Pada keadaan hipertiroidisme, simpanan glikogen di hati kurang sekali karena proses katabolisme tinggi sehubungan sekresi epinefrin yang bertambah. Karena itu penderita hipertiroidisme memberikan gambaran kurva uji toleransi glukosa oral yang karakteristik.

Gula darah puasa melebihi nilai normal sering dijumpai pada pasien hipertiroidisme, sebaliknya pada pasien hipotiroidisme nilainya lebih rendah dari normal. Pengolahan glukosa pada penderita hipertiroidisme umumnya masih dalam batas normal, sedangkan pasien hipotiroidisme memperlihatkan penurunan uji toleransi glukosa karena sel-sel kurang mampu memanfaatkan glukosa. Selain itu penderita hipotiroidisme juga menjadi kurang sensitif terhadap insulin. Kelainan metabolisme karbohidrat yang tampak pada hiperfungsi ataupun hipofungsi tiroid diduga berhubungan erat dengan perubahan yang terjadi pada target organ, kecepatan katabolisme atau kedua-duanya.

METABOLISME PROTEIN. Tiroksin pada kadar yang sedang, memperlihatkan efek anabolik berupa sintesis RNA dan protein yang bertambah. Pada hewan coba terbukti bahwa tiroksin merangsang semua enzim yang berhubungan dengan proses oksidasi dalam jaringan. Sebaliknya, pada kadar yang tinggi tiroksin justru menghambat sintesis protein, sehingga terjadi imbalance nitrogen negatif. Pada kadar sangat tinggi, tiroksin dapat menimbulkan *uncoupling* pada proses fosforilasi oksidatif, sehingga ATP berkurang dan pembentukan panas bertambah. Selain itu, pada kadar yang sangat tinggi tiroksin juga menyebabkan pembengkakan mitokondria.

METABOLISME LEMAK DAN KOLESTEROL. Tiroksin merangsang proses lipolisis dan penglepasan asam lemak bebas dari jaringan lemak. Tiroksin merangsang sintesis kolesterol, tetapi juga merangsang hati untuk metabolisme kolesterol. Penurunan kadar kolesterol disebabkan karena proses metabolisme melebihi proses sintesisnya. Pengaruh tiroksin terhadap kolesterol ini tidak bergantung pada pengaruhnya terhadap konsumsi oksigen jaringan, karena kadar kolesterol telah menurun sebelum taraf metabolisme tubuh meningkat. Berbagai derivat tiroksin potensinya berbeda-beda dalam menurunkan kadar kolesterol. Yang paling kuat dalam hal ini adalah D-tiroksin, senyawa yang tidak terbentuk di dalam badan.

PERTUMBUHAN. Tiroksin penting untuk proses pertumbuhan normal. Hal ini terlihat pada penderita

hipotiroidisme yang terjadi sebelum dewasa. Pada penderita tersebut nyata sekali adanya gangguan fisik yaitu kulit dan rambut menjadi kering dan kasar. Keadaan ini hanya dapat diperbaiki dengan pemberian hormon tiroid. Efek tiroid pada proses pertumbuhan berhubungan erat dengan pengaruhnya terhadap berbagai jenis enzim, metabolisme karbohidrat, protein dan lemak.

SISTEM SARAF. Pada pasien hipotiroidisme dewasa kecepatan berfikir lambat sekali dan kadar protein meningkat dalam cairan serebrospinal, hal ini dapat diperbaiki dengan pemberian hormon tiroid. Pada hipertiroidisme justru terjadi keadaan yang sebaliknya, penderita selalu gelisah, mudah tersinggung dan proses berfikirnya cepat sekali. Hal ini sebenarnya sukar dimengerti, karena pada umumnya aliran darah otak dan glukosa serta konsumsi oksigen jaringan otak pada hipotiroidisme maupun hipertiroidisme, menunjukkan nilai normal. Terbukti hanya sedikit sekali tiroksin yang dapat melewati sawar darah otak.

Efek tiroksin terhadap SSP tersebut sebagian mungkin disebabkan oleh sekresi katekolamin yang meningkat, sehingga beberapa pusat dalam formasio retikularis jadi lebih aktif.

Pada bayi dengan hipotiroidisme didapati gangguan mielinisasi saraf dan kelambatan perkembangan mental, di samping gangguan pertumbuhan fisik. Keadaan tersebut hanya dapat diperbaiki bila hormon tiroid segera diberikan dalam tahun pertama kehidupan anak tersebut.

Refleks tendo dalam (*deep tendon reflex*) juga dipengaruhi; pada hipotiroidisme refleks ini jadi lambat (*hung-up reflex*) dan pada hipertiroidisme jadi lebih cepat daripada normal.

HUBUNGAN TIROKSIN DENGAN EPINEFRIN. Fungsi tiroksin berhubungan erat dengan fungsi epinefrin: pada hipertiroidisme didapati sekresi katekolamin yang meningkat. Epinefrin mempunyai efek yang serupa dengan efek tiroksin, yaitu mempertinggi taraf metabolisme, merangsang SSP dan sistem kardiovaskular. Bedanya, efek epinefrin lebih cepat daripada tiroksin. Efek tiroksin terhadap kardiovaskular dapat dihilangkan dengan simpatektomi atau dengan pemberian obat penghambat adrenergik. Dengan tindakan tersebut efek kalorigeniknya juga berkurang. Di dalam klinik gejala saraf dan kardiovaskular pada penderita hipertiroidisme dapat diringankan dengan pemberian reserpin, yaitu suatu obat yang dapat mengosongkan katekolamin dari depotnya.

1.5. GANGGUAN FUNGSI

Pada umumnya gejala klinik yang timbul karena hipofungsi maupun hiperfungsi tiroid dapat diduga apabila fungsi hormon tiroid diketahui.

HIPOTIROIDISME.

Di dalam klinik hipofungsi tiroid dapat dibagi sebagai berikut :

- I. Kretinisme (hipotiroidisme bawaan) :
 - a. Atiroid (sporadik)
 - b. Struma endemik
- II. Miksudem pada anak (*Juvenile mixedema*)
- III. Miksudem pada orang dewasa (penyakit Gull).
 - a. Hipotiroidisme primer (kelainannya terdapat pada tiroid):
 1. Spontan
 2. Bukan spontan, umpamanya karena pembedahan, yodium radioaktif, obat-obat dan sebagainya.
 - b. Hipotiroidisme sekunder karena kelainan hipofisis.

Gejala klinik yang tampak pada kretinisme berupa gangguan pertumbuhan badan yaitu cebol, perkembangan mental terganggu, perut buncit karena tonus otot abdominal kurang, dan lidah membesar. Biasanya gejala timbul sangat perlahan-lahan dan sukar sekali dikenal sebelum seluruh gejala timbul. Sering gejalanya belum dikenal sampai anak berumur 2-3 tahun, sedangkan terapi harus dimulai sedini mungkin, segera setelah lahir. Oleh sebab itu biasanya gejala gangguan mental tidak bisa dihilangkan pada penderita tersebut. Kretinisme dapat disebabkan oleh tidak terbentuknya kelenjar tiroid dan bisa disebabkan oleh defisiensi yodium pada kehamilan. Memang frekuensi kretinisme jauh lebih tinggi di daerah endemik goiter daripada di daerah lain. Frekuensi tersebut dapat dikurangi dengan pemberian sediaan yodium.

Pada *juvenile mixedema* pertumbuhan badan mula-mula normal, pertumbuhan gigi normal dan tidak ada gangguan mental meskipun kecepatan berfikirnya agak lambat.

Miksudem pada orang dewasa timbulnya juga perlahan-lahan. Biasanya penderita mulai merasakan kurang tahan terhadap hawa dingin akibat BMR (*basal metabolic rate*) yang menurun. Pembentukan keringat berkurang, miksudem terutama pada

bagian muka, rambut kurang bercahaya dan kering, kulit kering dan kekuning-kuningan (karotenemia), daya berfikir kurang dan lambat, kadar kolesterol dalam darah meninggi. Biasanya suara penderita besar dan serak serta bicaranya kurang lancar. Penderita miksudem juga menunjukkan gejala gangguan saluran cerna, nafsu makan kurang, hiposiditas lambung, motilitas usus berkurang sehingga sering terjadi distensi abdominal dan konstipasi. Tonus otot kandung kemih juga berkurang, sehingga mudah terjadi retensi urin. Otot skelet lemah dan lembek, ukuran jantung membesar dan curah jantung berkurang. Pada penderita tersebut mudah sekali timbul udem, hidroperikardium, hidrotoraks dan asites. Selain itu sering timbul anemia yang refrakter terhadap terapi, biasanya jenis hiperkrom makrositer. Penderita biasanya sering mengantuk dan banyak tidur.

Miksudem dewasa kadang-kadang disertai goiter, yaitu terutama bila terdapat gangguan hebat pada sintesis hormon tiroid, kerusakan jaringan tiroid hebat seperti yang terjadi pada peradangan kronis (penyakit Hashimoto), atau setelah pemberian antitiroid.

HIPERTIROIDISME.

Dibedakan 2 jenis hipertiroidisme, yaitu penyakit Grave (penyakit Basedow) dan penyakit Plummer. Pada **penyakit Grave** tiroid membesar secara difus dan sering disertai gejala pada mata, sedangkan pada **penyakit Plummer** gejala mata tidak ada dan biasanya disebabkan oleh hipersekresi hormon tiroid oleh satu nodulus tiroid saja.

Dalam serum penderita penyakit Grave ditemukan suatu protein yang berbeda dengan TSH secara imunologis, tetapi merangsang tiroid juga. Efeknya lebih lambat dan lama, karena itu protein tersebut dinamai **LATS** (*long acting thyroid stimulator*). Telah ada bukti-bukti bahwa LATS merupakan zat anti yang timbul karena reaksi autoimun terhadap protein tiroid. Mungkin sekali sebagian besar gejala penyakit Grave disebabkan oleh adanya reaksi autoimun, terutama gejala eksoftalmos.

Semua gejala hipertiroidisme terjadi karena pembentukan panas yang terlalu banyak, kepekaan neuromuskular yang berlebihan dan aktivitas saraf simpatis yang bertambah. Peninggian BMR memberikan gejala yang mirip dengan gejala yang terjadi karena kerja otot berlebihan dalam udara panas : kulit kemerahan, panas, basah, otot lemah, tremor, nadi cepat dan denyut jantung lebih keras. Semua-

nya ini mengakibatkan nafsu makan bertambah, dan bila kebutuhan tersebut tidak dicukupi maka berat badan akan menurun.

Penderita biasanya sukar tidur, sering merasa cemas dan gelisah, tidak tahan hawa panas dan perutnya sering mulas. Beberapa penderita mungkin menunjukkan gejala payah jantung, osteoporosis, miopati dan sebagainya.

1.6. PENGATURAN FUNGSI TIROID

Beberapa jenis zat berpengaruh terhadap sekresi hormon tiroid, antara lain epinefrin, vasopresin dan TSH. Epinefrin dan vasopresin mempengaruhi vaskularisasi suatu organ dalam badan; zat-zat ini menyebabkan berkurangnya sekresi hormon tiroid karena terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah tiroid. TSH adalah hormon terpenting dalam pengaturan fungsi tiroid; hormon ini disekresi hipofisis anterior. Sekresi TSH meninggi bila kadar tiroksin bebas dalam darah menurun, suhu rendah, dan bila ada perangsangan dari hipotalamus misalnya perangsang psikis atau akibat faktor penglepas tirotropin (TRF). Sekresi TSH menurun bila kadar tiroksin bebas dalam darah meninggi, kepanasan dan stres. Dalam keadaan stres sekresi epinefrin dan glukokortikoid meninggi. Glukokortikoid menyebabkan ekskresi yodium dalam urin bertambah dan epinefrin menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah tiroid, sehingga kedua-duanya mengakibatkan berkurangnya produksi dan sekresi hormon tiroid.

Pengaruh hipotalamus terhadap sekresi TSH hanya nyata pada keadaan-keadaan tertentu saja; dalam keadaan sehari-hari mekanisme umpan balik antara tiroksin bebas dan TSH tidak dipengaruhi oleh hipotalamus (TRF).

TSH adalah suatu glikoprotein, berat molekulnya kira-kira 28.000. Struktur TSH pada berbagai jenis hewan mungkin berbeda-beda karena pemberian sediaan TSH dari suatu spesies pada spesies lain dapat menyebabkan terbentuknya zat anti. Waktu paruh TSH pada manusia kira-kira 30 menit. Waktu paruh tersebut memanjang pada penderita miksudem dan memendek pada penderita tirotoksikosis (hipertiroidisme). TSH dihancurkan sebagian besar dalam ginjal dan sebagian kecil dalam hati. Mengenai pengaruh TSH terhadap biosintesis hormon tiroid, telah terbukti bahwa TSH merangsang semua tingkat reaksi dalam biosintesis hormon tersebut (Gambar 28-1).

1.7. HUBUNGAN YODIUM DAN FUNGSI TIROID

Untuk berlangsungnya fungsi tiroid yang normal, diperlukan jumlah yodium yang cukup dalam makanan. Bila jumlah yodium dalam makanan kurang maka sintesis hormon tiroid akan berkurang juga, sehingga kadar tiroksin bebas menurun. Hal ini berakibat peninggian sekresi TSH, sehingga kelenjar tiroid membesar.

Dalam keadaan ini penyerapan yodium oleh tiroid menjadi lebih aktif. Vaskularisasi tiroid juga sangat bertambah sehingga seringkali desakan darah dalam pembuluh darah tiroid terasa pada rabaan, bahkan terdengar pada auskultasi. Biasanya mekanisme kompensasi tiroid ini cukup berhasil untuk mempertahankan jumlah yodium yang diserap dan hormon tiroid yang disintesis, sehingga gejala hipotiroidisme tidak tampak.

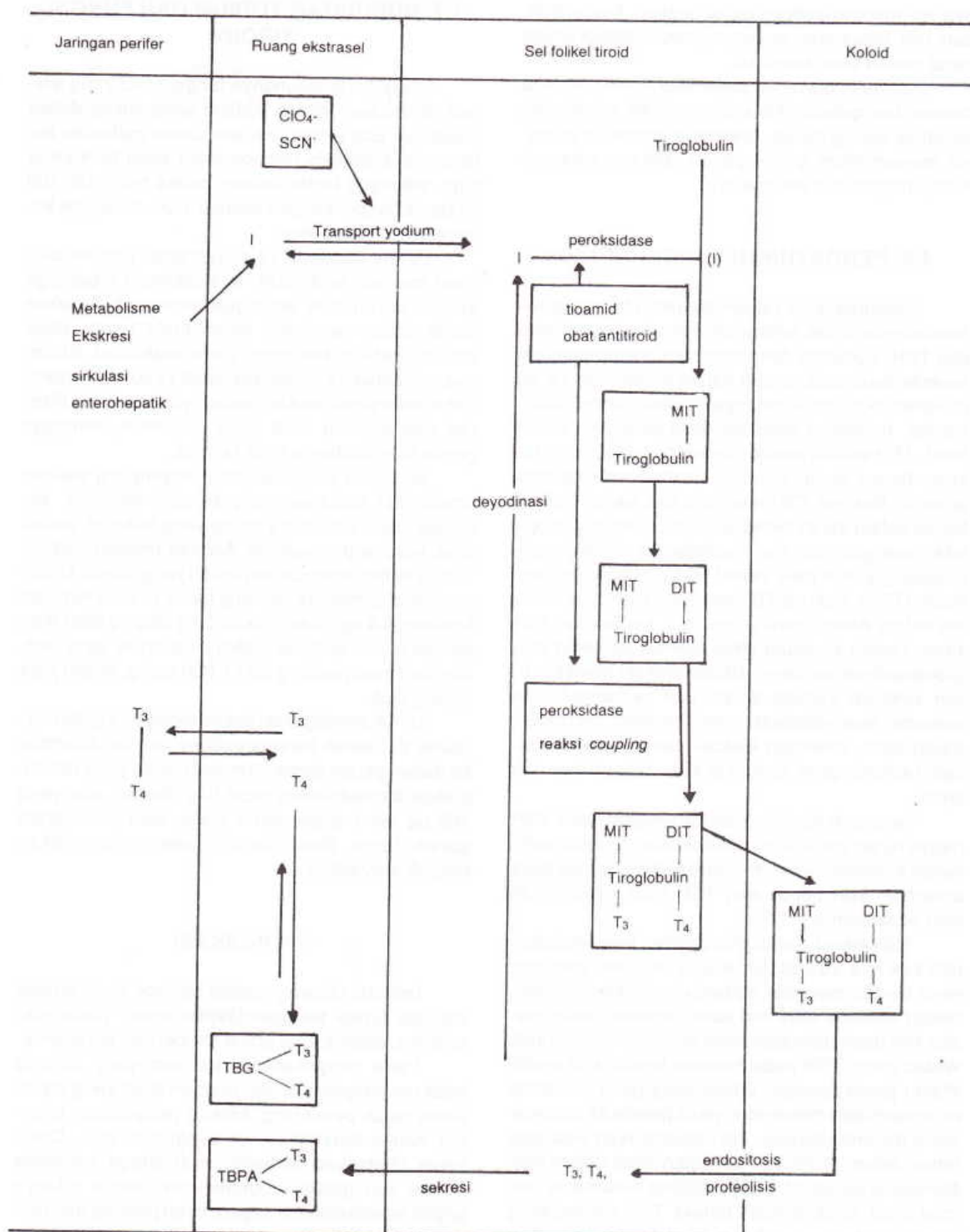
Makanan yang banyak mengandung yodium adalah zat makanan yang berasal dari laut, sehingga pada umumnya orang yang hidup di pantai tidak kekurangan yodium. Asupan (*intake*) yodium 100 ug sehari merupakan jumlah yang cukup. Untuk mencapai jumlah ini seorang harus makan sayuran kira-kira 4-5 kg, atau makan 3 kg daging atau ikan air tawar bila ia tidak makan makanan yang lain. Ikan laut mengandung 200-1.000 ug/kg, begitu juga kerang laut.

Untuk pencegahan masal terjadinya goiter terutama di daerah kurang yodium, yodida dicampur ke dalam garam dapur. Jumlah yodida yang dicampurkan berbeda-beda pada tiap daerah, ada yang 100 ug per 1 gram, per 2 gram, atau per 5 gram garam dapur. Selain itu digunakan juga suntikan minyak beryodium.

1.8. INDIKASI

Indikasi utama preparat hormon tiroid adalah sebagai terapi pengganti/*replacement* pada miksudema, struma atau goiter simpel dan kretinisme.

Pada pengobatan miksudem yang penting ialah menetapkan jumlah hormon tiroid yang diperlukan untuk penunjang, karena pengobatan tersebut hanya bersifat terapi pengganti saja. Dosis harus ditetapkan sedemikian sehingga penderita bebas dari gejala hipotiroidisme, tanpa adanya gejala hipertiroidisme seperti nyeri jantung dan berdebar-debar. Sediaan tiroid yang diberikan biasanya berupa tablet dengan dosis berbeda-beda



Gambar 28-1. Metabolisme yodium

untuk tiap penderita, tetapi biasanya berkisar antara 120-180 mg sehari. Pada penderita usia lanjut yang tersangka mempunyai penyakit jantung, dosis tersebut harus dikurangi kadang-kadang begitu rendah sampai 60 mg sehari karena komplikasi utama penggunaan tiroid adalah adanya gejala kardiovaskular. Pada anak umumnya diberikan dosis yang relatif lebih besar, maksudnya untuk memperoleh pertumbuhan yang optimal.

Struma adalah suatu pembesaran tiroid tanpa gejala hipertiroidisme, keadaan ini biasanya disebabkan oleh kurangnya produksi hormon tiroid sehingga menyebabkan peninggian sekresi TSH. Tujuan pemberian sediaan tiroid pada penderita ini adalah memperoleh kadar hormon tiroid yang cukup untuk menghambat sekresi TSH, sehingga goiternya berkurang. Pengobatan ini juga hanya merupakan terapi pengganti saja, karena itu penting dicari kausa penyakit tersebut. Dosis tiroid yang diberikan tergantung dari keadaan penderita dan jenis sediaan yang diberikan.

Pada penderita kretinisme, berhasilnya terapi sangat bergantung pada saat dimulainya terapi; jika terapi sudah dimulai sejak bayi lahir pada umumnya gangguan perkembangan mental bisa dicegah. Tetapi karena biasanya diagnosis sukar ditegakkan, penderita kretinisme baru berobat kalau gejala-gejalanya sudah nyata, dan saat tersebut justru sudah terlambat untuk mencegah gangguan perkembangan mental. Jika kelainannya terletak pada pembentukan tiroid, maka timbulnya gangguan mental sukar sekali dicegah, meskipun terapi diberikan sedini mungkin.

1.9. SEDIAAN

Bubuk tiroid (Tiroid USP) mengandung tiroksin dan triyodotironin.

Tablet ekstrak tiroid tersedia sebagai tablet bersalut enteral atau tablet biasa 6,5 mg, 16 mg, 32 mg, 65 mg, 195 mg dan 325 mg.

Tiroglobulin (Proloid) tersedia dalam tablet 16 mg, 32 mg, 65 mg, 100 mg, 195 mg dan 325 mg.

Tiroksin dipasarkan sebagai tablet 0,2 mg, 0,4 mg, 0,8 mg, dan 2 mg.

Natrium levotiroksin terdapat dalam bentuk tablet dan sediaan suntikan (IV). Tablet mengandung zat aktif 0,025 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, dan 0,3 mg, sedangkan sediaan suntikan 10 ml mengandung 0,1 dan 0,5 mg/ml.

Natrium liotironin (l-triyodotironin) terdapat dalam bentuk tablet 5 ug, 25 ug dan 50 ug.

Sebagai perbandingan dapat dikemukakan bahwa efek klinik yang diperoleh dengan pemberian 60 mg ekstrak tiroid per hari ekuivalen dengan kekuatan 60 mg tiroglobulin, 0,1 mg natrium levotiroksin, dan 25 ug liotironin.

2. ANTITIROID DAN PENGHAMBAT TIROID LAINNYA

Ada 4 golongan penghambat sintesis hormon tiroid : (1) antitiroid, yang mengganggu sintesis hormon secara langsung; (2) penghambat ion yang menghalangi mekanisme transport yodida; (3) yodida, yang pada konsentrasi tinggi memiliki efek supresi terhadap kelenjar tiroid; dan (4) yodium radioaktif, yang merusak kelenjar dengan radiasi ion.

2.1. ANTITIROID

MEKANISME KERJA

Antitiroid menghambat sintesis hormon tiroid dengan jalan menghambat proses pengikatan/in-korporasi yodium pada residu tirosil dari tiroglobulin. Selain itu antitiroid juga menghambat proses penggabungan dari gugus yodotirosil untuk membentuk yodotironin. Cara kerjanya dapat dijelaskan dengan adanya hambatan terhadap enzim peroksidase sehingga oksidasi ion yodida dan gugus yodotirosil terganggu.

Selain menghambat sintesis hormon, propiltiourasil ternyata juga menghambat deiodinasi tiroksin menjadi triyodotironin di jaringan perifer, sedangkan metilmazol tidak memiliki efek ini.

FARMAKOKINETIK

Data farmakokinetik antitiroid sulit dipelajari karena metoda kimia untuk menentukan kadar obat ini dalam cairan tubuh belum ditemukan. Tiourasil dan tiourea didistribusi ke seluruh jaringan badan dan diekskresi melalui urin dan air susu ibu, tetapi tidak melalui tinja.

Pada umumnya antitiroid yang dipakai dalam klinik memperlihatkan masa kerja yang pendek. Propiltiourasil mempunyai masa kerja 2-8 jam,

sedangkan metimazol dengan dosis 10-25 mg dapat bekerja selama kira-kira 24 jam.

EFEK SAMPING

Reaksi yang paling sering timbul adalah demam obat, yang terutama terjadi dalam pengobatan.

Propiltiourasil dan metimazol jarang sekali menimbulkan efek samping dan bila timbul biasanya mempunyai gambaran yang sama; frekuensinya kira-kira 3% untuk propiltiourasil dan 7% untuk metimazol. Agranulositosis hanya timbul dengan frekuensi 0,5% dan 0,12%. Yang paling sering timbul adalah *purpura* dan *papular rash* yang kadang-kadang hilang sendiri. Gejala lain yang jarang sekali timbul adalah nyeri dan kaku sendi, terutama pada tangan dan pergelangan; nyeri itu dapat pindah ke sendi lain. Reaksi demam hepatitis dan nefritis jarang sekali terjadi pada penggunaan propiltiourasil dan metimazol.

Terjadinya berbagai macam reaksi di atas berhubungan erat dengan dosis obat yang diberikan, degradasi obat dalam badan dan ekskresinya. Apabila dengan penggunaan obat seperti tiourea, tiourasil, tiobarbital dan merkaptoimidazol telah tercapai efek terapi maka dosis obat harus dikurangi. Hal ini penting karena bila dosis yang biasa dilanjutkan, maka akan terjadi gejala hipotiroidisme, dan kemungkinan timbulnya efek samping makin besar.

INDIKASI

Antitiroid digunakan untuk pengobatan hipertiroidisme, baik untuk mengatasi gejala klinik sambil menunggu remisi spontan, maupun sebagai persiapan operasi. Selain itu, obat ini juga dapat dipakai dalam kombinasi dengan yodium radioaktif, dengan tujuan mempercepat timbulnya perbaikan klinik sementara menunggu efek terapi yodium radioaktif.

Antitiroid bermanfaat pada hipertiroidisme yang disertai dengan pembesaran kelenjar tiroid bentuk difus maupun noduler. Efek terapi biasanya baru tampak setelah masa laten yang agak panjang, dari beberapa hari sampai 1-2 minggu. Besarnya efek penghambatan fungsi tiroid tergantung dari berat ringannya gangguan fungsi sebelum pemberian obat, jumlah hormon yang tersedia dan besarnya dosis yang diberikan. Dosis terapi biasanya tidak sampai menghambat fungsi tiroid secara

total. Waktu yang diperlukan untuk menyembuhkan setiap penderita juga berlainan.

Apabila obat yang diberikan sudah melebihi kebutuhan, maka pada penderita akan tampak gejala hipotiroidisme, misalnya lemah, kantuk serta nyeri otot dan sendi. Kadang-kadang gejala hipotiroidisme yang timbul begitu hebat hingga penderita perlu mendapat sediaan tiroid. Dalam keadaan ini hendaknya pemberian antitiroid diteruskan dengan dosis yang lebih kecil. Jadi selama pengobatan dengan antitiroid harus diperhatikan ada tidaknya gejala hipotiroidisme secara klinis maupun laboratoris. Perubahan fungsi tiroid menuju normal umumnya disertai pengecilan goiter. Goiter yang membesar selama pengobatan ini disebabkan oleh hipotiroidisme yang timbul karena terapi berlebihan.

Telah lama diketahui bahwa hipertiroidisme termasuk suatu keadaan yang antara lain ditandai oleh adanya remisi dan eksaserbasi. Karena sebabnya belum diketahui, maka pemberian antitiroid sebenarnya hanya merupakan terapi simptomatis saja. Jadi bila terapi antitiroid dihentikan, gejala hipertiroidisme dapat timbul kembali.

Keuntungan penggunaan antitiroid ialah mengurangi tindakan operatif beserta segala komplikasi yang mungkin timbul dan juga mengurangi terjadinya miksodem yang menetap karena penggunaan yodium radioaktif. Selain itu semua kelainan yang ditimbulkan oleh antitiroid umumnya reversibel, sehingga obat ini bisa diberikan sebagai terapi sementara sambil menunggu tindakan yang lebih tepat. Pada ibu hamil yang menderita hipertiroidisme antitiroid merupakan obat terpilih, karena tiroidektomi sering menimbulkan abortus. Yodium radioaktif tidak dapat diberikan terutama setelah trimester pertama kehamilan, karena merusak kelenjar tiroid fetus.

Antitiroid pada umumnya tidak berpengaruh buruk terhadap berlangsungnya kehamilan, tetapi sebaliknya dosis obat ini dikurangi terutama pada trimester ketiga kehamilan untuk menghindari terjadinya goiter pada fetus.

Sediaan antitiroid sering dipakai bersama-sama yodium pada persiapan operasi tiroid pada penderita hipertiroidisme. Bila hanya antitiroid saja yang diberikan, maka vaskularisasi tiroid jadi lebih banyak dan kelenjar jadi lebih rapuh sehingga menyulitkan jalannya operasi. Dengan pemberian yodium, vaskularisasi dan kerapuhan tersebut dikurangi.

POSOLOGI

Propiltiourasil tersedia dalam bentuk tablet 50 mg. Biasanya diberikan dengan dosis 100 mg setiap 8 jam, bila perlu dosis dapat ditinggikan sampai 600 mg sehari.

Kegagalan pengobatan dengan dosis 300 mg sehari biasanya disebabkan oleh interval dosis yang kurang tepat. Kelambatan timbulnya efek dapat dijumpai pada penderita dengan goiter yang sangat besar dan pada penderita yang sebelumnya sudah mendapat sediaan yodium.

Metimazol (1-metil-2-merkaptimidazol) tersedia dalam bentuk tablet 5 mg dan 10 mg; dosis dianjurkan 5 mg sampai 10 mg setiap 8 jam.

Karbimazol suatu derivat metimazol, terdapat dalam bentuk tablet 5 mg dan 10 mg; dosisnya sama dengan metimazol.

Metiltiourasil terdapat sebagai tablet 25 mg dan 50 mg, dosisnya sehari 200 mg terbagi dalam 2 atau 4 dosis. Bila telah diperoleh efek terapi, dosis obat diturunkan untuk menghindari timbulnya hipotiroidisme.

2.2. PENGHAMBAT ION YODIDA

Yang dimaksudkan dengan penghambat ion yodida ialah obat yang dapat menghambat transport aktif ion yodida ke dalam kelenjar tiroid. Pada umumnya obat tersebut berupa anion monovalen yang bentuk hidratnya mempunyai ukuran hampir sebesar hidrat ion yodida.

Contoh obat golongan ini antara lain ialah tiosianat (SCN^-), perklorat (ClO_4^-), nitrat (NO_3^-), fluoborat (BF_4^-), fluosulfonat (SO_3F^-), difluofosfat (PO_2F_2^-). Obat golongan ini dapat menghambat fungsi tiroid dan menimbulkan goiter.

Mekanisme kerja obat ini mungkin didasarkan atas penghambatan kompetitif terhadap mekanisme tiroid dalam memekatkan ion yodium. Perklorat kekuatannya kira-kira 10 kali kekuatan tiosianat, sedangkan nitrat kira-kira 1/30 kali kekuatan tiosianat. Tiosianat tidak ditimbun dalam tiroid, sedangkan obat lainnya ditimbun dalam tiroid. Perklorat meskipun ditimbun dalam tiroid, tidak dimetabolisme dalam kelenjar tersebut dan diekskresi dari badan dalam bentuk utuh.

Semua obat ini mampu menghilangkan perbedaan kadar yodida dalam plasma dan tiroid. Efek goitrogeniknya dapat diatasi dengan pemberian tiroksin atau yodida.

Dalam keadaan normal sedikit tiosianat terdapat dalam plasma, karena tiosianat terdapat pada berbagai macam makanan seperti kol.

Natrium dan kalium perklorat memang bermanfaat sekali untuk pengobatan hipertiroidisme, tetapi sekarang jarang digunakan karena obat ini dapat menimbulkan **anemia aplastik**. Selain itu, juga sering timbul berbagai reaksi berupa demam, kelainan kulit, iritasi usus dan agranulositosis.

2.3. Yodida

Yodida merupakan obat tertua yang digunakan untuk pengobatan hipertiroidisme sebelum ditemukan berbagai macam antitiroid. Meskipun yodida diperlukan dalam jumlah kecil untuk biosintesis hormon tiroid, dalam jumlah yang berlebihan yodida dapat menyebabkan goiter dan hipotiroidisme pada orang sehat.

Pemberian yodida pada **penderita hipertiroid** menghasilkan efek terapi yang nyata, jadi dalam hal ini yodida **menekan fungsi tiroid**. Goiter yang terjadi karena pemberian antitiroid, dapat diperbaiki dengan pemberian sediaan tiroid dan yodida, jadi dalam hal ini yodida justru memperbaiki fungsi tiroid. Mekanisme kerja atau peran yang tepat dari yodida masih belum jelas. Hal-hal yang tersebut di bawah ini kiranya dapat memberikan sedikit gambaran mengenai peran yodida dalam tiroid : (1) yodium diperlukan untuk biosintesis hormon tiroid; (2) yodida menghambat proses transport aktifnya sendiri ke dalam tiroid; (3) bila yodium di dalam tiroid terdapat dalam jumlah cukup banyak terjadi hambatan sintesis yodotironin dan yodotirosin.

Yodium di dalam darah terdapat dalam bentuk yodida yang sebagian besar ditangkap oleh tiroid untuk sintesis hormon tiroid dan sebagian lagi terdapat dalam bentuk PBI. Pengukuran **kadar PBI plasma** merupakan parameter yang baik sekali untuk **diagnosis fungsi tiroid**, tetapi sayang sekali banyak hal yang dapat mempengaruhi kadar PBI tersebut.

Yodida terutama digunakan untuk **persiapan operasi tiroid pada hipertiroidisme**. Biasanya yodida tidak diberikan tersendiri, tetapi diberikan **setelah gejala hipertiroidisme diatasi dengan antitiroid**, yaitu biasanya diberikan selama 10 hari sebelum operasi dilakukan. Dengan cara demikian diperoleh keadaan yang optimal untuk tindakan operasi. Pemberian yodida bersama antitiroid dari permula-

an, efeknya sering bervariasi, sehingga diperlukan antitiroid lebih banyak dalam jangka waktu lebih lama untuk mendapatkan keadaan tiroid yang optimal untuk dioperasi.

Penggunaan yodida bersama antitiroid dalam terapi hipertiroidisme medikamentosa memberikan hasil yang bervariasi dan sukar sekali diperkirakan apakah dosis antitiroid yang diberikan sudah cukup atau belum, sehingga cara ini tidak dipakai lagi. Selain itu, selama terapi dengan yodida, pengukuran kadar PBI dan ambilan yodium radioaktif tidak lagi dapat digunakan sebagai parameter fungsi tiroid.

Yodida digunakan untuk terapi pencegahan di daerah goiter endemik.

Natrium yodida dan **kalium yodida** tersedia dalam bentuk kapsul, tablet atau larutan jenuh dalam air. Dosis sehari cukup dengan 3 kali 0,3 ml.

Larutan lugol ialah campuran larutan yodium dengan kalium yodida dalam air masih digunakan di klinik.

EFEK SAMPING. Kadang-kadang dapat terjadi reaksi hipersensitivitas terhadap yodida atau sediaan yang mengandung yodium. Intoksikasi kronik yodida atau **yodisme** ditandai dengan rasa logam dan terbakar dalam mulut dan tenggorok serta perangsangan selaput lendir. Dapat juga terjadi peradangan faring, laring dan tonsil serta kelainan kulit ringan sampai akneform berat atau kadang-kadang erupsi yang fatal disebut **ioderma**. Sedangkan gejala saluran cerna biasanya berupa iritasi yang dapat disertai dengan perdarahan.

2.4. YODIUM RADIOAKTIF

Pada proses radiasi oleh suatu unsur radioaktif dipancarkan **sinar-sinar α** (inti Helium), **sinar β** (elektron) dan **sinar γ** (gelombang elektromagnetik yang sejenis dengan sinar X). Umumnya sinar-sinar tersebut dapat menimbulkan kerusakan sel hidup, karena terjadinya perubahan molekul di dalam sel oleh sinar yang berenergi tinggi. Dalam jaringan yang dilewati sinar radioaktif terjadi ionisasi, elektron dilepaskan oleh molekul yang terkena radiasi, sehingga terbentuk ion positif dan partikel ion negatif; oleh sebab itu proses radiasi tersebut dinamai **radiasi ionisasi**.

Sinar α dan β daya tembusnya kecil, ionisasi terjadi pada daerah yang terbatas dan ion yang terbentuk di daerah itu banyak sekali, sehingga efeknya dapat dibatasi pada satu organ saja. Sinar

γ bersifat sebaliknya; daya tembusnya besar sekali, ionisasi terjadi pada daerah yang luas meskipun jumlah ion yang terbentuk setempat hanya sedikit. Jadi pada dasarnya, secara kualitatif efek radiasi ionisasi dari berbagai sinar tersebut sama saja, hanya kuantitatif berbeda sehingga efek biologisnya berbeda.

Ionisasi dan perubahan molekul di dalam sel menyebabkan perubahan fungsi sel tersebut. Karena eratnya hubungan metabolisme yodium dengan fungsi tiroid maka yodium radioaktif banyak digunakan untuk penyelidikan tiroid, termasuk diagnosis dan terapi penyakit tiroid.

SIFAT FISIK DAN KIMIA. Terdapat beberapa macam yodium radioaktif, umpamanya I^{125} , I^{130} , dan I^{131} . Yang paling banyak dipakai untuk maksud biologis adalah I^{131} . Waktu paruh I^{131} adalah 8 hari, jadi baru kira-kira sesudah 56 hari (7 kali waktu paruh) kekuatan radioaktivitasnya menjadi 1%.

I^{131} memancarkan sinar β dan γ . Daya tembus sinar β maksimal hanya 2 mm tetapi kira-kira 90% destruksi sel setempat disebabkan oleh sinar tersebut. Sinar γ , yang daya tembusnya besar, hanya menyebabkan kira-kira 10% dari efek terapi yang timbul oleh I^{131} ; tetapi sinar ini penting untuk pengukuran jumlah isotop yang telah diserap tiroid, jadi penting untuk pemberian dosis selanjutnya.

I^{131} dapat diperoleh dalam bentuk murni, artinya semua yodiumnya bersifat radioaktif. Dosis terapinya kecil sekali, hanya kira-kira $0,03 \mu\text{g } I^{131}$; jumlah ini sesuai dengan 4 mCi (mili curie). Dosis yang diperlukan untuk diagnostik lebih kecil lagi.

DISTRIBUSI DAN EKSRESI. Distribusi radioisotop I dalam tubuh sama dengan distribusi I non-radioaktif. Jumlah radioisotop yang diserap oleh tiroid dipengaruhi oleh jumlah I dalam diet, demikian juga ekskresinya. Karena dosis terapi kecil sekali, maka susunan makanan sehari-hari tidak mempengaruhi jumlah yodium radioaktif yang ditahan dalam kelenjar.

Pada hipertiroidisme jumlah radioisotop I yang diserap oleh tiroid sangat meningkat, sedangkan pada penderita hipotiroidisme jumlah tersebut berkurang. Jumlah radioisotop I yang diekskresi dalam urin berbanding terbalik dengan jumlah radioisotop I yang diserap/ditahan oleh tiroid. Pada normotiroid kira-kira 65% dari jumlah yang diberikan telah diekskresi dalam 24 jam; pada hipotiroid 85-90% dan pada hipertiroid 5%.

EFEK TERHADAP TIROID. Radioisotop-I yang diberikan pada seorang penderita ikut terpakai dalam

biosintesis hormon tiroid dan terkumpul dalam koloid, seperti halnya I-nonradioaktif. Sinar yang dipancarkan mempengaruhi jaringan parenkim sekeliling folikel. Pada umumnya jaringan di luar tiroid tidak sampai terpengaruh oleh radiasi tersebut. Pada dosis yang rendah sekali radioisotop I tidak menimbulkan gangguan fungsi tiroid yang nyata, tetapi pada dosis yang cukup besar efek sitotoksik sinar tersebut nyata sekali. Pada gambaran histologi tampak piknosis dan nekrosis sel folikel, diikuti oleh hilangnya koloid dan terjadinya fibrosis kelenjar. Dosis rendah umumnya hanya merusak bagian sentral saja, sedangkan bagian perifer tetap berfungsi.

INDIKASI DAN SEDIAAN. Radioisotop I terutama digunakan pada pengobatan hipertiroidisme dan diagnosis fungsi tiroid.

Larutan Natrium Yodida I^{131} dapat diberikan oral dan IV sedangkan kapsul Natrium Yodida I^{131} tersedia untuk pemberian oral. Pada setiap sediaan biasanya disebutkan jumlah dan macam campuran dalam larutan, dosis terapi dan sebagainya.

2.5. PEMILIHAN SEDIAAN

Tujuan penggunaan penghambat tiroid ialah untuk mengurangi aktivitas kelenjar tiroid pada penderita hipertiroid. Cara lain yang dapat ditempuh untuk tujuan yang sama adalah radiasi dan pembedahan. Dalam klinik, pemilihan cara dan obat apa yang akan digunakan untuk terapi hipertiroidisme tergantung dari penderita dan fasilitas yang tersedia.

Di Amerika Serikat natrium yodida I^{131} lebih sering digunakan daripada pembedahan. Antitiroid digunakan untuk mempersiapkan penderita yang akan dioperasi, terapi krisis tirotoksik, terapi hipertiroidisme dengan gangguan mata, dan sebagai terapi tambahan sebelum atau setelah terapi yodium radioaktif. Efek penghambatan tiroid oleh yodium biasanya tidak lama bertahan dan tidak sempurna. Antitiroid digunakan bila dikehendaki penurunan fungsi tiroid dalam waktu singkat. Efek penghambatan tiroid dari yodium radioaktif tidak timbul segera, tetapi perlu waktu beberapa hari.

29. HORMON PARATIROID DAN KALSITONIN

Suharti K. Suherman

-
- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Hormon paratiroid | 1.5. Farmakologi hormon paratiroid |
| 1.1. Asal dan kimia | 2. Kalsitonin |
| 1.2. Sintesis | 2.1. Fisiologi |
| 1.3. Fisiologi hormon paratiroid | 2.2. Farmakologi |
| 1.4. Gangguan fungsi paratiroid | |
-

1. HORMON PARATIROID

Hormon paratiroid (HPT) berasal dari kelenjar paratiroid yang terdiri dari empat kelenjar kecil, terletak bilateral pada ujung atas dan bawah kelenjar tiroid.

Fungsi kelenjar paratiroid diketahui sejak tahun 1891, ketika Gley melihat gejala yang timbul akibat terangkatnya kelenjar tersebut, pada operasi kelenjar tiroid. Kemudian pada tahun 1900 dilakukan paratiroidektomi tanpa merusak tiroid, ternyata tindakan ini menyebabkan tetani, konvulsi dan diakhiri kematian dengan cepat. Pada tahun 1909, dilihat adanya hubungan antara kadar Ca^{++} plasma yang rendah dengan gejala yang timbul akibat pengangkatan kelenjar paratiroid. Ternyata ekstrak aktif kelenjar paratiroid dapat mengatasi tetani akibat hipokalsemia pada hewan yang telah mengalami paratiroidektomi dan dapat meninggikan kadar Ca^{++} pada hewan normal. Pada tahun 1948 ditemukan adanya hubungan antara beberapa kelainan klinik dengan hiperfungsi paratiroid, misalnya perubahan skelet pada penderita osteitis fibrosa sistika dengan tumor paratiroid.

1.1. ASAL DAN KIMIA

Preparat HPT didapat dengan berbagai cara ekstraksi kelenjar paratiroid. Ekstraksi dengan fenol menghasilkan HPT-C, yang merupakan protein aktif dan kuat dengan berat molekul 9.500. Ekstraksi dengan asam klorida akan menghasilkan HPT-A, sedangkan dengan asam asetat akan meng-

hasilkan HPT-B; kedua sediaan terakhir ini lebih lemah daripada HPT-C. Ternyata kemudian HPT-A dan HPT-B hanya merupakan bagian dari molekul HPT-C.

HPT merupakan rantai polipeptida tunggal yang terdiri dari 84 asam amino. Tiga puluh empat asam amino pertama, merupakan bagian yang penting, karena menentukan aktivitas biologisnya. Aktivitas biologik HPT manusia, sapi dan babi hampir sama, tetapi secara imunologik ketiganya dapat dibedakan; meskipun demikian ketiganya dapat mengadakan reaksi silang dengan satu macam antibodi.

1.2. SINTESIS

HPT disintesis dalam kelenjar paratiroid sebagai **prohormon** dengan berat molekul 12.000. Prohormon ini disintesis dalam **retikulum endoplasmik** dan akan bergerak ke aparat Golgi hingga terjadi perubahan menjadi HPT. Di sini, HPT disimpan dalam granula dan setelah mengalami proses pematangan, akan disekresikan. Dalam darah atau jaringan HPT akan dipecah antara asam amino ke-33 dan ke-34. Bagian yang mempunyai gugus amino terbesar, tidak mempunyai aktivitas biologis tetapi dapat bereaksi dengan antibodi hormon yang utuh. Bagian lain, mempunyai aktivitas biologik, tetapi kemampuannya untuk bereaksi dengan antibodi sangat sedikit. Dalam sel kelenjar paratiroid dapat juga terjadi proses proteolisis, dan hasil proteolisis dapat disekresikan dari kelenjar tersebut. Pemecahan menjadi bagian-bagian yang lebih kecil dapat juga terjadi dalam hati atau ginjal.

1.3. FISILOGI HORMON PARATIROID

Fungsi utama HPT ialah ikut mempertahankan kadar ion Ca dalam cairan ekstrasel agar tetap stabil. Berbagai mekanisme yang dipengaruhi antara lain : absorpsi Ca^{++} melalui saluran cerna, penyimpanan dalam tulang dan mobilisasinya, serta ekskresi ion ini melalui urin, feses, keringat dan air susu. HPT mempengaruhi semua mekanisme di atas, tetapi efek yang paling nyata ialah terhadap mobilisasi Ca dari tulang.

PENGATURAN SEKRESI

Aktivitas sekretoris kelenjar paratiroid terutama dipengaruhi oleh kadar ion Ca dalam darah atau dalam sel kelenjar. Bila kadar ion Ca rendah, sekresi HPT akan meningkat, dan bila hipokalsemianya cukup lama, terjadi hipertrofi dan hiperplasi kelenjar paratiroid. Pada keadaan hiperkalsemia, akan terjadi hal yang sebaliknya. Secara *in vitro*, hipokalsemia dapat merangsang ambilan asam amino, sintesis asam nukleat dan protein, pertumbuhan sitoplasma dan sekresi HPT; sebaliknya hiperkalsemia dapat menekan keadaan tersebut. Nampaknya ion Ca dapat mengontrol pertumbuhan kelenjar paratiroid, sintesis dan sekresi HPT. Pengrusakan prohormon atau HPT yang baru terbentuk dapat dipercepat oleh ion Ca.

EFEK TERHADAP KALSIUM

Keseimbangan ion kalsium dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain (1) vitamin D, HPT, dan kalsitonin; (2) berbagai hormon: hormon pertumbuhan, hormon kelamin, tiroksin, glukokortikoid dan hormon pankreas; dan (3) diet, misalnya fosfat anorganik dan sitrat.

Jumlah Ca pada orang dewasa normal berkisar antara 1.000 sampai 1.200 gram, dan kira-kira 99% diantaranya terdapat dalam tulang sebagai hidroksiapatit. Dari satu gram Ca yang terdapat dalam cairan ekstrasel kira-kira 54% dalam bentuk terionisasi dan sisanya terikat dengan albumin. Sebagian Ca yang terionisasi berada dalam bentuk ikatan dengan anion, terutama fosfat dan sitrat.

Ion Ca bebas diperlukan dalam proses pembekuan darah, kontraksi otot skelet dan fungsi saraf. Penurunan kadar ion ini dalam cairan ekstrasel dapat menghambat fungsi hubungan otot-saraf

karena berkurangnya jumlah asetilkolin yang dilepaskan. Tetapi efek penghambatan ini dapat diimbangi oleh efek eksitasi terhadap saraf dan otot karena menurunnya kadar ion Ca.

Penurunan kadar ion Ca darah dapat menyebabkan tetani; hal ini terjadi pada (1) pH darah yang meninggi yang berarti ion H berkurang, protein plasma lebih mudah terionisasi sehingga anion protein akan lebih banyak mengikat Ca; (2) absorpsi dari saluran cerna sangat sedikit; (3) ambilan Ca dalam diet yang kurang; (4) ekskresi Ca bertambah melalui urin, misalnya pada penderita nefritis; atau (5) defisiensi paratiroid. Gangguan tubuli ginjal yang menyebabkan bertambahnya retensi fosfat, juga dapat mempermudah penurunan Ca plasma.

Dalam tulang Ca terdapat dalam dua bentuk sebagian dalam bentuk cadangan yang labil yang mudah diganti, dan sebagian besar merupakan cadangan yang stabil. Keseimbangan terjadi antara Ca darah dan kalsium tulang yang labil.

Absorpsi Ca dari saluran cerna terjadi di bagian proksimal usus halus dan merupakan proses aktif. Absorpsi ini dapat terhambat bila terdapat garam-garam Ca-fosfat atau Ca-oksalat yang tidak larut, atau oleh adanya alkali. Sebaliknya diet tinggi protein dapat menambah absorpsi tersebut. Bila diet mengandung Ca berlebihan, maka Ca akan diekskresi melalui feses. Sebagian besar Ca yang dibebaskan dari resorpsi tulang akan diekskresi melalui urin.

ABSORPSI KALSIUM. Hormon paratiroid dengan bantuan vitamin D, secara tidak langsung dapat menambah absorpsi ion Ca dan fosfat melalui usus. Diduga efek ini, secara keseluruhan, melalui percepatan proses perubahan kalsifediol menjadi kalsitriol di ginjal, yang menyebabkan akumulasi vitamin D. Ekskresi Ca melalui feses pada **penderita hiperparatiroidisme** akan berkurang, karena bertambahnya absorpsi di usus. Pengaruh HPT pada absorpsi ion Ca di usus sebenarnya tidak begitu berarti bila dibandingkan dengan efeknya pada metabolisme Ca di ginjal dan tulang. Ambilan fosfat yang aktif di usus dan kecepatan fluksusnya dari mukosa ke serosa juga dapat bertambah oleh pengaruh HPT, dan efek ini dapat dihambat oleh penghambat metabolik.

KALSIUM TULANG. HPT dapat menambah kecepatan resorpsi ion Ca dan fosfat dari bagian tulang yang stabil. Pengaruh HPT pada mobilisasi ion Ca dari tulang ke plasma hanya terjadi bila kadar

ion Ca plasma lebih dari 7 mg %. Bila kadarnya kurang dari 7 mg %, maka pengaturan pertukaran ion Ca plasma akan dipengaruhi oleh keseimbangan fisikokimia yang berada antara cairan ekstrasel dan bagian tulang yang labil. Jadi pada keadaan ini pertukaran ion Ca berlangsung dari plasma ke bagian tulang yang labil dan sebaliknya dari bagian ini ke plasma berlangsung tanpa pengaruh HPT.

Hormon paratiroid dapat mempercepat resorpsi tulang dengan menambah kecepatan diferensiasi sel-sel mesenkim menjadi osteoklas, dan memperpanjang masa paruh sel-sel tersebut. Dengan bertambah lamanya kerja HPT, jumlah osteoblas pembentuk tulang juga bertambah; oleh karena itu laju ubah (*turn over rate*) dan *remodeling* tulang juga bertambah. Meskipun demikian, aktivitas setiap osteoblas kurang normal dan HPT menghambat pembentukan kolagen, yang merupakan bagian terbesar dari matriks tulang.

EKSRESI KALSIMUM. HPT dapat menambah reabsorpsi ion Ca dan ekskresi fosfat di tubuli ginjal; hal ini menyebabkan kadar ion Ca di cairan ekstrasel bertambah.

Paratiroidektomi, menurunkan reabsorpsi Ca di tubuli distal, sedangkan HPT meningkatkannya. Bila kadar ion Ca plasma terdapat dalam batas normal, paratiroidektomi akan meningkatkan ekskresinya di urin. Bila kadar ion Ca plasma menurun sampai di bawah 7 mg %, ekskresinya akan berkurang karena jumlah yang difiltrasi glomerulus menurun dan hampir seluruh kation ini direabsorpsi di tubuli meskipun kapasitas reabsorpsinya menurun. Bila pada hewan tanpa paratiroid diberi diet tinggi Ca terus menerus dan kadar Ca plasma tetap lebih tinggi dari 7 mg %, akan terjadi hiperkalsiuria. Pemberian HPT pada hewan, akan menyebabkan meningkatnya reabsorpsi Ca di tubuli dan akan terjadi penurunan ekskresi Ca. Pada keadaan ini terjadi juga peningkatan mobilisasi Ca dari tulang dan absorpsinya dari usus sehingga kadar Ca plasma meningkat. Bila peningkatan kadar ini lebih tinggi dari harga normal, akan terjadi hiperkalsemia yang selalu menyertai hiperparatiroidisme.

HPT dapat menambah ekskresi fosfat anorganik dari ginjal, karena reabsorpsi di tubuli proksimal dan di ansa Henle di hambat. Ekskresi magnesium juga di hambat oleh HPT sehingga kadar dalam darah meningkat, pada hewan tanpa paratiroid akan terjadi hal yang sebaliknya. Efeknya terhadap Mg & Ca mungkin sama; reabsorpsi Mg di tubuli meningkat dan juga mobilisasinya dari bagian tulang yang labil.

HPT dapat menambah ekskresi air, asam amino, sitrat, kalium, bikarbonat, natrium, klorida dan sulfat; sedangkan ekskresi ion H menurun.

EFEK LAIN. HPT dapat menurunkan kadar ion Ca, sedangkan paratiroidektomi menambah kadar ion Ca dalam air susu ibu dan saliva. Efek ini berlawanan dengan efek hormon tersebut terhadap pada ion Ca plasma. Nampaknya, karena efek inilah HPT dapat mengadakan konservasi ion Ca dalam cairan ekstrasel, yaitu dengan mengurangi kecepatan transport ion Ca dari cairan ekstrasel ke air susu dan saliva. Jadi bukan saja karena efeknya pada tulang, ginjal dan usus. HPT juga dapat menurunkan kadar ion Ca dalam lensa mata.

1.4. GANGGUAN FUNGSI PARATIROID

HIPOPARATIROIDISME

Pengangkatan atau hipofungsi kelenjar paratiroid dapat menyebabkan suatu sindrom yang merupakan akibat langsung hipokalsemia atau karena penurunan ambang rangsang membran yang terpolarisasi. Gejala klinik hipoparatiroidisme dengan akibat gangguan metabolisme Ca (hipokalsemia) antara lain berupa : tetani, parestesia, peningkatan ambang rangsang sambungan otot-saraf, spasme laring, spasme otot dan konvulsi. Keadaan ini antara lain disebabkan oleh (1) defisiensi Ca dan vitamin D, misalnya akibat gangguan absorpsi atau jumlahnya yang memang tidak cukup dalam diet; dan (2) hipoparatiroidisme yang dapat terjadi spontan, akibat pembedahan kelenjar tiroid atau tindakan operasi lain pada daerah leher. Keadaan ini jarang disebabkan oleh penyakit pada kelenjarnya sendiri (*hipoparatiroidisme idiopatik*), atau karena kelainan genetik di mana target organnya tidak memberikan reaksi terhadap HPT (*pseudohipoparatiroidisme*). Gejala paling dini hipokalsemia adalah parestesia pada ekstremitas. Pada pemeriksaan fisik, perangsangan mekanik pada saraf perifer dapat menyebabkan kontraksi otot skelet yang bersangkutan. Kemudian gejala ini dapat diikuti tetani, di mana terjadi spasme otot, terutama otot daerah karpopedal dan laring, diikuti konvulsi umum dan gejala lain dari susunan saraf pusat. Diduga otot polos juga dipengaruhi, hal ini terlihat pada hipokalsemia yang disertai spasme otot siliaris, iris, esofagus, intestinal, kandung kemih dan bronkus. Perubahan pada EKG dan timbulnya

takikardi dapat menunjukkan bahwa jantung juga dapat dipengaruhi. Pada hipotiroidisme yang kronik, terjadi perubahan ektodermal, yang mengakibatkan rontoknya rambut; pada kulit jari terlihat cekungan dan kuku mudah patah; kerusakan enamel gigi dan katarak. Sering terjadi gangguan psikis, berupa labilitas emosi, kegelisahan, depresi dan delusi, dan EEG menjadi abnormal. Hipoparatiroidisme dapat diatasi dengan vitamin D, bila perlu dapat juga ditambahkan Ca pada dietnya.

HIPERPARATIROIDISME

Pada hewan coba, pemberian HPT dosis tunggal yang tinggi dapat menyebabkan perubahan kimia darah yang spesifik untuk hiperparatiroidisme. Kadar ion Ca sangat meningkat, diikuti penurunan fosfat plasma. Bila HPT diberikan untuk waktu lama, terjadi dekalsifikasi tulang dan terbentuk kista dalam tulang, deformitas, dan fraktur spontan tulang. Ca yang dimobilisasi dari tulang, akan berkumpul di jaringan lemak, ginjal, dinding lambung, bronkus, jaringan ikat interstisial, otot jantung dan tunika media arteriol. Hewan tersebut terlihat tidak mau makan, muntah, diare dan mengalami atoni otot. Akhirnya terjadi kematian karena insufisiensi ginjal akibat nefrokalsinosis difus dan nefrolitiasis.

Gejala klinik hiperparatiroidisme. Hiperparatiroidisme primer dapat disebabkan oleh hipersekresi kelenjar paratiroid (karena hiperplasia, adenoma atau karsinoma) atau karena sekresi polipeptida yang menyerupai HPT yang berasal dari suatu tumor. Kadang-kadang polipeptida ini, dengan teknik imunologik dapat dibedakan dari HPT.

Hiperparatiroidisme dapat pula bersifat sekunder terhadap suatu keadaan yang menyebabkan menurunnya ion Ca plasma, dan keadaan ini dapat merangsang sekresi HPT. Keadaan ini dapat terjadi pada gangguan absorpsi ion Ca atau gangguan fungsi ginjal. Hipersekresi HPT, apapun penyebabnya, dapat menyebabkan gangguan tulang, seperti *osteitis fibrosa generalisata* atau **penyakit von Recklinghausen**. Meskipun demikian umumnya hanya pada 1/3 penderita hiperparatiroidisme ditemukan perubahan tulang yang hebat, 1/3 lainnya hanya memperlihatkan dekalsifikasi ringan, dan pada penderita lainnya tidak ditemukan resorpsi tulang yang aktif. Pada keadaan yang terakhir ini, mungkin asupan (*intake*) ion Ca cukup untuk mempertahankan keseimbangan ion

Ca. Gejala dini dekalsifikasi adalah rasa nyeri dan sakit pada tulang dan persendian.

Hiperparatiroidisme primer tanpa komplikasi, biasanya berhubungan dengan hiperkalsiuria, hiperfosfaturia, kadang-kadang disertai poliuria dan polidipsia. Kadar ion Ca plasma mungkin normal, tetapi biasanya meningkat dan fosfat menurun. Ekskresi ion Ca dan P yang meningkat, sering menyebabkan batu ginjal. Komplikasi lain yang juga cukup berat adalah nefrokalsinosis difus. Insufisiensi ginjal akibat nefrokalsinosis atau sebagai gejala sisa urolitiasis dapat memberikan gambaran perubahan kimia darah; yang seolah-olah disebabkan oleh hiperparatiroidisme, yakni hiperfosfaturia, hiperkalsemia dan hipofosfatemia. Hiperkalsemia dapat merupakan penyebab gejala hiperparatiroidisme. Gejala ini antara lain ialah hipotoni otot, disertai kelemahan otot yang bersifat umum dan gangguan fungsi otot polos, yang disertai konstipasi, *flatulens*, anoreksia, mual dan muntah. Akhirnya mungkin terjadi gangguan jantung. Persentasi timbulnya ulkus peptikum dan pankreatitis, nampaknya lebih tinggi pada penderita ini daripada orang normal, dan kadang-kadang mereka mengalami gangguan neuropsikiatri. Pemeriksaan laboratorium yang spesifik sebenarnya dapat dilakukan dengan menentukan kadar HPT plasma, tetapi hasilnya biasanya tergantung dari antibodi yang dipakai. Cara lain ialah dengan menentukan kadar siklik AMP di urin yang dapat meningkat akibat pengaruh HPT di ginjal.

Pengobatan hiperparatiroidisme primer dapat dilakukan dengan reseksi kelenjar yang hiperplastik atau adenoma. Pembedahan ini akan mengembalikan penderita ke keadaan euparatiroid dan mencegah kerusakan ginjal dan disolusi tulang lebih lanjut. Biasanya terjadi hipoparatiroidisme; di sini diperlukan vitamin D dan diet yang mengandung Ca. Bila pada seorang penderita tidak dapat dilakukan pembedahan, maka padanya dapat diberikan fosfat secara oral, diet rendah Ca dan sejumlah cairan untuk menurunkan kadar Ca plasma.

1.5. FARMAKOLOGI HORMON PARATIROID

HPT hanya dapat diberikan secara suntikan, karena pada pemberian oral akan dirusak oleh enzim proteolitik saluran cerna. Masa paruhnya kira-kira 20 menit, dan degradasi hormon ini diduga

terjadi di hati dan ginjal. Dalam darah, sebagian HPT terikat oleh fraksi α -globulin protein plasma, ekskresinya melalui urin kurang dari 1%.

INDIKASI. Dahulu HPT digunakan untuk meningkatkan kadar ion Ca plasma, akan tetapi kini hipokalsemia diatasi dengan pemberian ion Ca dan/atau dengan vitamin D.

Suntikan hormon ini hanya digunakan untuk diagnosis **pseudohipoparatiroidisme**. Pada penderita ini terdapat resistensi *target organ* terhadap hormon paratiroid sehingga pemberian hormon ini tidak akan menyebabkan peninggian ion Ca plasma dan ekskresi fosfat dan siklik AMP.

SEDIAAN. Suntikan HPT, didapat dari kelenjar paratiroid sapi. Peneraan hayati untuk menentukan aktivitas sediaan dilakukan pada anjing sehat. Satu unit hormon ini potensinya kira-kira sama dengan 1/1.000 dari jumlah yang dibutuhkan untuk meningkatkan kadar ion Ca plasma sebesar 1 mg % dalam waktu 16 sampai 18 jam. Biasanya sediaan ini diusahakan agar berisi 100 unit/ml.

2. KALSITONIN

Kalsitonin merupakan hormon polipeptida yang berefek hipokalsemik dan hipofosfatemik. Pertama kali diisolasi dari kelenjar tiroid yang dihasilkan oleh sel parafolikuler-C. Pada manusia, sel ini secara embriologis berasal dari *ultimobranchial body* yang berada di kelenjar tiroid, paratiroid dan timus. Pada vertebrata nonmamalia, kalsitonin hanya ditemukan di *ultimobranchial body* di luar kelenjar tiroid.

Hormon polipeptida ini terdiri dari residu 32 asam amino yang membentuk rantai tunggal lurus dan berperan dalam aktivitas biologiknya, potensi dan lama kerjanya.

REGULASI SEKRESI. Sekresi dan biosintesis kalsitonin dipengaruhi oleh kadar ion Ca^{++} plasma; bila kadar ion ini tinggi maka kadar hormon pun meningkat, dan sebaliknya. Pengukuran kadar kalsitonin dengan cara immunoassai pada lebih dari 75% subyek, didapatkan kadar basal kalsitonin kurang dari 100 pg/ml. Pemberian infus Ca^{++} dapat meningkatkan kadar basal ini sampai 2-3 kali lipat. Kadar rata-rata kalsitonin pada wanita ternyata lebih rendah daripada pria, demikian pula respon terhadap infus pentagastrin dan Ca^{++} pada wanita

lebih rendah daripada pria. Meskipun sekresi kalsitonin pada keadaan kadar Ca^{++} plasma normal dapat dikatakan hampir kontinu, tetapi masa paruhnya hanya sekitar 10 menit.

Sampai sekarang belum diketahui apakah kalsitonin berperanan dalam homeostasis ion Ca^{++} . Pada penderita tumor meduler kelenjar tiroid, kadar hormon ini di plasma, urin dan jaringan tumor meningkat sampai 50-5.000 kali nilai normal. Sel tumor ini berasal dari sel parafolikuler tiroid dan merupakan sindroma kelebihan-kalsitonin. Pengukuran kadar hormon ini sebagai respon terhadap infus kalsium-glukonat dan pentagastrin, merupakan cara yang baik untuk menentukan adanya **karsinoma meduler kelenjar tiroid**. Dan karena salah satu bentuk **penyakit ini diturunkan secara dominan**, maka keluarga penderita juga harus diperiksa secara berulang.

MEKANISME KERJA. Efek hipokalsemik dan hipofosfatemik kalsitonin terutama terjadi akibat efek penghambatan langsung kalsitonin terhadap resorpsi tulang oleh sel-sel osteoklas dan osteosit. Terdapat bukti bahwa hormon ini kecuali menghambat resorpsi tulang juga dapat merangsang pembentukan tulang oleh osteoblast. Meskipun kalsitonin dapat mengurangi efek osteolisis hormon paratiroid, tetapi bukan merupakan antihormon paratiroid; oleh karenanya tidak menghambat aktivasi adenil siklase sel tulang maupun ambilan Ca^{++} ke tulang yang diinduksi oleh hormon paratiroid. Kerja kalsitonin tidak dihambat oleh inhibitor sintesis RNA maupun protein. Nampaknya sebagian efek kalsitonin diperantarai oleh adanya peningkatan kadar AMP-siklik di osteoblas.

Pengaruh langsung kalsitonin pada ginjal berlainan pada berbagai spesies. Pada manusia, kalsitonin meningkatkan ekskresi Ca^{++} , fosfat dan Na^{+} , karena diduga hormon ini tidak mempengaruhi absorpsi Ca^{++} di saluran cerna.

FARMAKOKINETIK. Pemberian kalsitonin per oral akan cepat dirusak oleh cairan lambung. Oleh karenanya hanya dapat diberikan secara parenteral. Sesudah pemberian SK, kadar puncak dalam plasma tercapai dalam waktu 15-45 menit. Masa paruh plasma kalsitonin salmon sekitar 15 menit dan dari manusia sekitar 4 menit. Meskipun masa paruh plasmanya sangat singkat tetapi masa paruh biologiknya (aktivitasnya) dapat berlangsung beberapa jam atau beberapa hari. Metabolisme kalsitonin salmon dan dari manusia terutama terjadi di

ginjal. Nampaknya obat ini tidak dapat melalui barier plasenta tetapi dapat masuk ke air susu ibu.

SEDIAAN, DOSIS DAN INDIKASI. Potensi kalsitonin ikan salmon pada manusia lebih besar dari kalsitonin babi atau manusia. Hal ini antara lain disebabkan bersihan dari sirkulasi lebih lambat. Preparat sintetik ikan salmon terdapat dalam bentuk suntikan SK atau IM, 100 atau 200 IU/ml. Untuk hiperkalsemia, diberikan 4 IU/kg BB setiap 12 jam. Bila setelah 1-2 hari respons tidak memuaskan, dosis dapat ditingkatkan sampai 8 IU/kg setiap 12 jam dan bila setelah 2 hari tetap tidak memuaskan, dosis maksimal 8 IU/kg dapat diberikan setiap 6 jam. Pada penderita **Paget** dewasa dosis 50-100 IU/hari atau 3 x/minggu sampai terjadi respons klinis atau biokemis yang diinginkan. Dosis penunjang dapat diberikan 50 IU/3 x per minggu. Bila terjadi relaps, dapat dicoba dosis lebih tinggi tetapi umumnya hal ini tidak memberikan respons klinik yang konsisten. Untuk **osteoporosis post-menopause** diberikan 50 IU 3 x/minggu.

Preparat kalsitonin manusia, untuk penderita **Paget**, dosis awal 0,5 mg/hari SK. Bila respons kliniknya baik, dosis penunjang dikurangi sampai 0,5 mg 2-3 kali per minggu atau 0,25 mg/hari. Pada penyakit yang hebat, mungkin dibutuhkan dosis sampai dengan 0,5 mg 2 x/hari. Umumnya terapi dilanjutkan sampai 6 bulan.

Kalsitonin efektif untuk mengurangi hiperkalsemia dan kadar fosfat plasma penderita hiperparatiroidisme, hiperkalsemia idiopatik pada bayi, intoksikasi vitamin D dan osteolisis tulang akibat metastasis.

Pada osteoporosis post menopause, kalsitonin terutama dianjurkan untuk penderita usia lanjut, penderita dengan gejala fraktur vertebra atau wanita dengan penggunaan estrogen merupakan kontraindikasi.

EFEK SAMPING. Efek samping yang mungkin timbul pada penggunaan kalsitonin adalah ruam kulit, mual, muntah, diare, *flushing* di daerah muka dan malese. Umumnya keluhan saluran cerna dan kulit ini berkurang walaupun terapi diteruskan.

Peningkatan ekskresi Na^+ dan air, yang bersifat sementara pernah dilaporkan pada awal terapi. Hal ini mungkin berhubungan dengan efek langsung pada ginjal dan untuk memperbaiki dinamik sirkulasi. Mungkin pula terjadi inflamasi pada tempat suntikan. Obat ini tidak dianjurkan untuk wanita yang menyusui, sedangkan keamanan pada wanita hamil belum diteliti.

2.1. FAAL

Kalsitonin bersama HPT berperan dalam metabolisme Ca. Dari penelitian *in vitro* dan *in vivo* terbukti bahwa kalsitonin menyebabkan hipokalsemia dan hipofosfatemia akibat kerja langsungnya menghambat resorpsi tulang.

Pengaturan sekresi. Sekresi dan biosintesis kalsitonin ditentukan oleh kadar Ca plasma. Bila kadar Ca plasma tinggi, kalsitonin plasma akan meningkat. Sebaliknya, bila Ca plasma rendah, hormon ini pun akan menurun sampai tidak terdeteksi. Kadar kalsitonin basal dalam plasma kurang dari 100 pg/ml, infus Ca meningkatkan kadar plasmanya sampai 2-3 kali lipat. Pada wanita, kadar hormon ini rata-rata lebih rendah daripada pria dan kurang responsif terhadap hiperkalsemia. Masa paruh kalsitonin pendek sekitar 10 menit.

Masih belum diketahui berapa besar variasi normal sekresi kalsitonin dan apakah kalsitonin berperan dalam homeostasis ion Ca^{++} . Pada penderita karsinoma medula kelenjar tiroid, kadar kalsitonin di plasma, urin dan jaringan tumor sangat tinggi (50- 5.000 x dari normal). Sel timus beradal dari sel folikuler dan ini merupakan penyakit kelebihan kalsitonin. variasi normal dari sekresi kalsitonin ini dan seberapa penting perannya dalam homeostasis Ca. Pada tumor sel parafolikular tiroid ditemukan kadar kalsitonin plasma dan urin yang sangat tinggi (50-5000 x harga normal).

2.2. FARMAKOLOGI

INDIKASI. Efek hipokalsemik dan hipofosfatemik hormon ini dimanfaatkan untuk keadaan **hiperkalsemia**, misalnya pada hiperparatiroidisme, hiperkalsemia idiopatik dan keracunan vitamin D. Kalsitonin juga efektif untuk **dekalsifikasi** yang dapat terjadi pada berbagai kelainan, misalnya pada (1) osteoporosis yang bertalian dengan usia lanjut, (2) resorpsi tulang yang bertambah pada imobilisasi penderita; dan (3) *Paget's disease*.

Pada penderita **penyakit kanker Paget**, hormon ini mengurangi kadar fosfatase alkali dalam serum dan hidroksiplorin dalam urin, sehingga dapat disimpulkan bahwa kecepatan pertukaran tulang telah banyak dihambat. Gejala klinik penyakit ini banyak berkurang dengan pengobatan kalsitonin dan beberapa laporan menyatakan bahwa kelainan radiologi pada tulang juga berkurang pada beberapa penderita. Tetapi belum dapat ditentukan

apakah pengobatan jangka panjang akan mencegah deformitas dan memperbaiki struktur skelet.

Efektivitas kalsitonin menurun pada 20% penderita *Paget's disease* yang semula responsif. Keadaan ini diduga karena terjadi antibodi terhadap kalsitonin yang berasal dari ikan salmon. Sebenarnya 2/3 penderita yang mendapat kalsitonin ini membentuk antibodi, tetapi sebagian besar dari penderita ini tidak menunjukkan resistensi.

EFEK SAMPING. Kalsitonin umumnya cukup aman. Erupsi kulit yang nonspesifik, mual, muntah, diare dan urtikaria dapat terjadi pada pengobatan dengan kalsitonin. Peningkatan ekskresi air dan garam yang selintas dapat terjadi pada awal pengobatan dan diduga karena adanya perbaikan hemodinamik. Rasa sakit dan peradangan di tempat suntikan juga dapat terjadi. Sediaan sintetik dari kalsitonin manusia mungkin akan mengurangi kemungkinan terjadinya reaksi alergi atau resistensi terhadap kalsitonin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Porcine calcitonin (kalsitonin babi) adalah sediaan yang paling dulu dikenal sedangkan kalsitonin manusia telah dibuat secara sintetik dan baru akan beredar di Amerika Serikat. Kalsitonin salmon juga telah disintesis, kekuatannya 10-100 kali kekuatan *porcine calcitonin*.

Untuk *Paget's disease* digunakan dosis dewasa 50-100 IU per hari atau 3 kali seminggu sampai diperoleh hasil terapi yang memuaskan. Selanjutnya diberikan dosis penunjang 50 IU, 3 kali seminggu. Bila penyakit kambuh, digunakan dosis lebih besar walaupun tidak selalu memberikan hasil yang baik.

Untuk hiperkalsemia dianjurkan dosis 4 IU/kgBB tiap 12 jam yang dapat ditingkatkan menjadi 8 IU/kgBB tiap 12 jam bila respons tidak memuaskan.

30. ESTROGEN, ANTIESTROGEN, PROGESTIN, DAN KONTRASEPSI HORMONAL

Suharti K. Suherman

1. Estrogen
 - 1.1. Biosintesis dan kimia
 - 1.2. Faal dan farmakologi
 - 1.3. Mekanisme kerja
 - 1.4. Farmakokinetik
 - 1.5. Indikasi
 - 1.6. Efek samping
 - 1.7. Sediaan dan dosis
 - 1.8. Pemilihan sediaan
2. Antiestrogen
 - 2.1. Klomifen
 - 2.2. Tamoksifen
3. Progestin
 - 3.1. Kimia
 - 3.2. Biosintesis dan sekresi
 - 3.3. Faal dan farmakologi
 - 3.4. Farmakokinetik
 - 3.5. Indikasi
 - 3.6. Sediaan
4. Kontrasepsi hormonal
 - 4.1. Jenis dan cara penggunaan
 - 4.2. Farmakodinamik
 - 4.3. Efek samping
 - 4.4. Kontraindikasi
 - 4.5. Sediaan dan pemilihannya

Hormon estrogen dan progestin termasuk hormon steroid kelamin, karena keduanya mempunyai struktur kimia berintikan steroid dan secara fisiologi sebagian terbesar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi. Fungsi utamanya juga berhubungan erat dengan fungsi alat kelamin primer dan sekunder, terutama pada wanita. Pada pria produksi hormon ini tidak sebanyak pada wanita. Pada wanita usia subur sekresi kedua hormon dari ovarium berlangsung secara siklik dan berperan dalam mempersiapkan kehamilan, sedangkan pada masa pubertas kedua hormon berperan dalam proses perubahan habitus seorang anak perempuan menjadi seorang wanita dewasa.

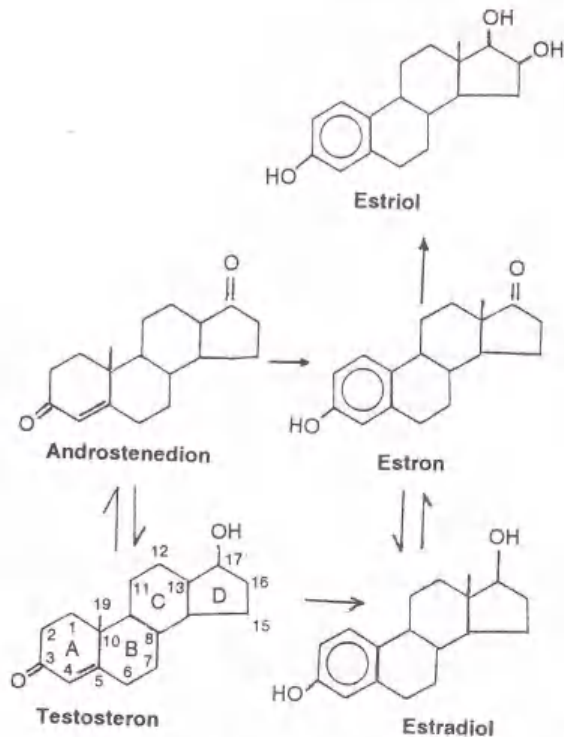
Pada saat ini, selain tersedia sediaan hormon alami, terdapat banyak hormon sintetik dengan sifat farmakokinetik yang lebih menguntungkan. Sediaan hormon sintetik sangat penting dalam penanganan masalah kependudukan, yakni sebagai kontrasepsi, terutama di negara yang berpenduduk padat misalnya Indonesia. Sebaliknya, penemuan beberapa senyawa yang berefek antiestrogen sangat berguna dalam penanganan infertilitas.

1. ESTROGEN

1.1. BIOSINTESIS DAN KIMIA

Estrogen disintesis dari kolesterol terutama di ovarium, dan di kelenjar lain misalnya korteks adrenal, testis, dan plasenta. Kemudian melalui beberapa reaksi enzimatik dalam biosintesis steroid terbentuklah hormon kelamin steroid (Gambar 33-2). Gambar 30-1 menunjukkan biosintesis estrogen di ovarium yang dipengaruhi oleh hormon pemacu folikel (FSH).

Estrogen dibentuk dari androstenedion maupun testosteron yang mempunyai 4 cincin siklik dengan 19 atom C. Terjadi hidroksilasi atom C19, kemudian gugus hidroksimetil yang terbentuk akan terlepas dari inti, dan terjadi aromatisasi cincin A untuk membentuk gugus hidroksi fenolik pada atom C3. Pada beberapa keadaan patologik, misalnya sindrom Stein-Leventahl dengan ovarium polikistik, terjadi hambatan sintesis estrogen sehingga prekursor yang berefek androgenik meningkat dan menyebabkan virilisasi.



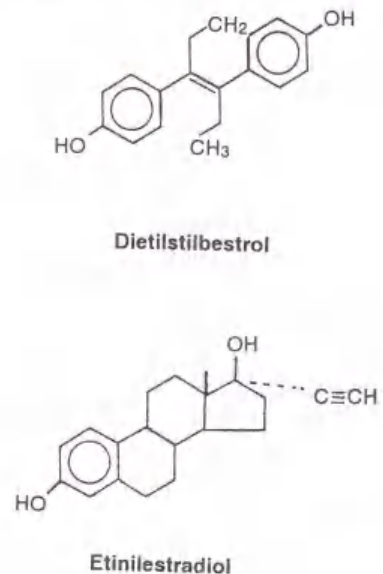
Gambar 30-1. Biosintesis estrogen

Estrogen endogen pada manusia terdiri dari **estradiol**, **estriol** dan **estron**. Sekresi estradiol paling banyak dan potensi estrogeniknya juga paling kuat. Oksidasi estradiol menjadi estron dan hidrasi estron menjadi estriol terutama terjadi di hepar, ketiga jenis estrogen tersebut diekskresikan melalui urin dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau glukuronat.

Sumber estrogen lain ialah hewan genus *Equus*, misalnya kuda. Estrogen yang berasal dari kuda disebut **ekuilin** dan **ekuilenin**. Kuda hamil dapat memproduksi estrogen kira-kira 100 mg per hari.

Beberapa senyawa nonsteroid yang berasal dari tanaman, ternyata juga memperlihatkan aktivitas estrogenik. misalnya flavon, isoflavon dan derivat kumestan. **Dietilstilbestrol**, merupakan senyawa estrogen sintetis pertama yang sampai sekarang masih banyak digunakan karena potensi estrogeniknya cukup kuat. Bentuk transnya terlihat pada Gambar 30-2, struktur intinya bukan merupakan steroid. Berbeda dengan estrogen endogen atau alami, aktivitas dietilstilbestrol cukup tinggi

pada pemberian oral, masa kerjanya juga lebih panjang karena degradasinya lambat.



Gambar 30-2. Estrogen sintetis dan semisintetis

Dengan mengadakan perubahan struktur kimia estrogen alami, didapat estrogen sintetis yang cukup aktif per oral. Salah satu derivat yang paling poten ialah **etinilestradiol**, dengan gugus asetilen pada atom C17 (lihat Gambar 30-2). Jenis estrogen ini dan derivat metilnya, bersama-sama dengan derivat progestin banyak digunakan dalam pil kontrasepsi oral dan untuk mengatur siklus haid.

1.2. FAAL DAN FARMAKOLOGI

Pada wanita, estrogen secara langsung mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan alat kelamin primer yaitu vagina, serviks, uterus dan tuba Falopii. Akibat pengaruh estrogen sekret kelenjar vagina dan serviks menjadi lebih cair dan jumlahnya bertambah banyak, dan kelenjar serta pembuluh darah endometrium mengalami proliferasi. Timbulnya ciri-ciri kelamin sekunder juga sangat dipengaruhi estrogen, hal ini jelas terlihat pada seorang anak perempuan masa pubertas. Pada masa tersebut terjadi perubahan bentuk tubuh yang khas sebagai seorang gadis, yaitu (1) terjadi penim-

bunan lemak di daerah gluteus; (2) kulit menjadi lebih halus dan pembuluh vena tidak jelas terlihat; (3) mulai tumbuh rambut di daerah pubis dan ketiak; (4) timbul akne; (5) kelenjar payu dara mulai membesar; dan (6) terjadi hiperpigmentasi pada areola payu dara dan daerah genitalia. Pembesaran kelenjar payu dara ini juga sedikit dipengaruhi oleh hormon adenohipofisis, yang dapat menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi duktuli dan asini serta perkembangan stroma kelenjar. Estrogen juga mempengaruhi perubahan bentuk skelet dan tulang panjang yang mengalami penutupan garis epifisisnya sehingga pertumbuhan tulang terhenti.

Pengaruh estrogen yang spesifik ialah perubahan siklus pada wanita dewasa, sesuai kadar hormon ovarium dan gonadotropin, yaitu siklus haid. Pada **fase proliferasi** (folikuler) terjadi proliferasi mukosa vagina dan uterus, sekret kelenjar uterus dan serviks bertambah banyak, dan kelenjar payu dara terasa kencang dan penuh. Fase berikutnya, **fase sekretoris** yang dimulai sejak terjadinya ovulasi sampai terjadi perdarahan haid, terutama dipengaruhi oleh progesteron. Selama masa reproduksi, timbulnya perdarahan haid terutama disebabkan oleh kadar progesteron yang sangat menurun, sedangkan pada masa pubertas dan **masa awal mati haid** (pra-menopause) perdarahan haid yang biasanya berlangsung tanpa ovulasi terutama disebabkan karena kadar estrogen yang rendah.

Androgen dari ovarium. Selain memproduksi dan mensekresi estrogen dan progesteron, ovarium juga memproduksi androgen atau testosteron. Hal ini antara lain terlihat pada beberapa wanita dengan akne pada masa pubertasnya. Akne ini timbul berdasarkan terganggunya sekresi kelenjar sebacea, yaitu kelenjar yang fungsi dan pertumbuhannya sangat dipengaruhi oleh androgen.

Pengukuran steroid dalam darah vena ovarium menunjukkan bahwa testosteron dan androstenedion yang keduanya merupakan prekursor estrogen, merupakan hormon yang secara normal disekresi oleh ovarium. Produksinya masing-masing mencapai 0,5 dan 1,5 mg per hari. Pada wanita androgen ikut berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan yang cepat pada masa pubertas, juga dalam hal pertumbuhan rambut di ketiak dan pubis. Keadaan ini tidak mungkin terjadi secara sempurna di bawah pengaruh estrogen yang efek anaboliknya terlalu lemah.

Semua hal di atas menunjukkan bahwa produksi androgen di ovarium berefek fisiologik yang

cukup penting, tetapi tidak sampai menimbulkan gejala virilisasi. Pada keadaan normal, dalam urin wanita tidak akan ditemukan bentuk sekresi androgen dalam jumlah yang berarti.

PERDARAHAN HAID. Bila terjadi gangguan fungsi ovarium atau dilakukan ovariectomi sehingga terjadi henti haid (amenore), haid dapat diinduksi dengan pemberian estrogen dosis besar tunggal atau dosis kecil berturut-turut selama beberapa minggu dan kemudian dihentikan secara mendadak. Haid semacam ini sebenarnya tidak sama dengan haid biasa dan disebut **perdarahan putus obat (withdrawal bleeding)**. Hal yang sama juga dapat ditimbulkan dengan pemberian kombinasi estrogen dan progestin dosis kecil atau progestin saja selama 2-3 minggu yang kemudian dihentikan secara mendadak.

Estrogen yang dibutuhkan untuk menimbulkan atau menghentikan perdarahan haid pada setiap wanita tidak sama, hal ini terlihat misalnya pada kelainan siklus haid yang sering terjadi pada penggunaan kontrasepsi hormonal.

HIPOTALAMUS DAN HIPOFISIS. Pengaruh estrogen terhadap aktivitas sekretoris kelenjar hipotalamus dan hipofisis sangat kompleks. Estrogen memperlihatkan efek umpan balik negatif terhadap sekresi FSH dan LH oleh hipofisis dan sekresi faktor penguasanya (*releasing factors hormones*; FSH-RH dan LH-RH) dari hipotalamus. Bila kadar estrogen dalam darah meningkat maka sekresi keempat hormon di atas akan terhambat. Sebaliknya bila kadar estrogen menurun, misalnya karena fungsi ovarium terganggu, maka sekresi keempat hormon menjadi berlebihan, dan ekskresi metabolitnya dalam urin juga akan bertambah.

Atas pengaruh FSH, terjadi pertumbuhan folikel ovarium yang mensekresi estrogen sehingga kadarnya dalam darah meningkat. Estrogen kadar tinggi merupakan umpan balik negatif terhadap sekresi FSH-RH dengan akibat menurunnya sekresi FSH. Di bawah pengaruh FSH, folikel Graaf mensekresi inhibin yang kemudian dapat menghambat sekresi FSH. Inhibin pertama kali ditemukan di testis, merupakan peptida dengan berat molekul sekitar 20.000. Ternyata inhibin juga ditemukan di cairan folikuler ovarium. Tampaknya efek penghambatannya terhadap FSH lebih besar daripada terhadap LH.

Ovarium mulai mensekresi progesteron setelah korpus luteum terbentuk dan berlangsung

selama korpus luteum berfungsi. Kadar progesteron terus meningkat dan mencapai puncaknya kira-kira pada pertengahan fase sekretoris siklus haid yang normal. Pada akhir fase ini, kadarnya tiba-tiba menurun dan menyebabkan perdarahan haid pada akhir siklus.

METABOLISME DALAM TUBUH. Estrogen memperlihatkan efek anabolik meskipun tidak sekuat androgen, karena itu dapat menyebabkan retensi elektrolit, air, nitrogen dan elemen pembentuk protoplasma lain. Pada dosis terapi rendah, estrogen jarang menyebabkan udem, kecuali pada pasien dengan predisposisi untuk terjadinya udem. Penggunaan dosis besar terus menerus akan menimbulkan udem. Pemberian estrogen pada pasien gagal jantung atau gangguan fungsi ginjal, dapat memperberat udem yang ada, juga pada usia lanjut atau pasien kurang gizi yang cenderung mengalami retensi air dan elektrolit. Bila terjadi udem, sebaiknya pemberian hormon ini segera dihentikan.

Pengaruh estrogen pada metabolisme karbohidrat umumnya terlihat pada penggunaan dosis besar, atau pada mereka dengan predisposisi untuk terjadinya gangguan metabolisme ini, misalnya pasien diabetes laten atau diabetes dalam keluarga. Gangguan ini lebih sering berupa gangguan uji toleransi glukosa oral atau IV. Mekanisme terjadinya gangguan ini belum diketahui dengan pasti.

KARSINOGENISITAS. Berdasarkan hasil percobaan pada mamalia, pemberian estrogen terus menerus dapat menyebabkan tumbuhnya beberapa jenis tumor. Sebaliknya pada manusia adanya hubungan tersebut belum pernah dibuktikan; dan seorang ahli pernah mengemukakan bahwa apabila hal ini benar untuk manusia maka dapat dibayangkan berapa banyak wanita yang sekarang ini menderita tumor akibat penggunaan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen selama beberapa tahun. Memang sampai tahun 1971, belum pernah ada laporan yang menghubungkan antara penggunaan estrogen dan timbulnya tumor pada manusia. Tetapi pada tahun 1971 dan 1972 dilaporkan bahwa kekerapan timbulnya adenokarsinoma serviks dan vagina pada wanita yang dilahirkan dari ibu yang menggunakan dietilstilbestrol atau estrogen sintetik lain pada trimester pertama kehamilan ternyata meningkat. Oleh karenanya semenjak tahun 1971, penggunaan estrogen atau preparat hormonal lain dikontraindikasikan pada kehamilan, terutama pada trimester pertama.

Belum ada bukti yang cukup untuk menyimpulkan hubungan terjadinya tumor lain dengan penggunaan estrogen.

1.3. MEKANISME KERJA

Reseptor estrogen berupa protein telah ditemukan di jaringan target yaitu di saluran reproduksi wanita, kelenjar payudara, hipofisis dan hipotalamus. Estrogen terikat dengan afinitas tinggi pada reseptor protein di sitoplasma. Setelah mengalami modifikasi, kompleks reseptor-estrogen ini kemudian ditranslokasi ke inti sel dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini memacu sintesis mRNA dan beberapa protein spesifik lain. Beberapa jam kemudian, terjadi sintesis RNA dan protein lebih banyak, dan pada tahap lebih lanjut terjadi stimulasi sintesis DNA.

Sintesis protein oleh estrogen ini dihambat oleh penghambat sintesis RNA (daktinomisin), atau penghambat sintesis protein (sikloheksimid). Penggabungan estrogen dengan reseptornya dihambat oleh obat golongan antiestrogen, misalnya kломifen atau tamoksifen.

1.4. FARMAKOKINETIK

Hampir semua sediaan estrogen mudah diabsorpsi melalui saluran cerna, mukosa atau kulit utuh. Absorpsinya melalui kulit cukup baik sehingga sering memberikan efek sistemik. Hal ini antara lain terlihat sebagai ginekomastia pada pria yang bekerja mengolah estrogen di pabrik tanpa sarung tangan.

Kecepatan ekskresi melalui urin setelah estrogen oral dan IV hampir sama; hal ini menunjukkan bahwa absorpsinya per oral cepat dan lengkap.

Estrogen hampir tidak larut dalam air. Sediaan parenteral dalam larutan minyak cepat diabsorpsi dan dimetabolisme, karena itu estrogen alam tidak efektif pada pemberian oral. Untuk mengatasi ini, maka estradiol diberikan dalam bentuk ester benzoat, sipionat, enantat dan lain-lain. Sediaan bentuk ester ini bersifat kurang polar dan akibatnya absorpsi berlangsung lebih lambat dan masa kerjanya lebih panjang. Masa kerja estradiol benzoat sampai beberapa hari, sedangkan estradiol dipropionat dan sipionat 1-2 minggu.

Nasib estrogen alami hampir sama dengan estrogen endogen. Dalam darah sebagian besar

hormon terikat kuat dengan globulin pengikat hormon kelamin (*sex hormone binding globulin*, SHBG) sebagian lagi berikatan tidak kuat dengan albumin dan sebagian kecil terdapat dalam keadaan bebas. Inaktivasi terutama terjadi di hepar dan dari tempat ini akan diekskresikan ke empedu kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Selama menjalani sirkulasi enterohepatik hormon mengalami degradasi menjadi estriol dan estron untuk kemudian dikonyugasi dengan asam sulfat atau glukuronat dan akhirnya diekskresikan melalui ginjal.

Metabolisme estrogen sintetis agak berbeda. Etilinestradiol dan dietilstilbestrol yang aktif per oral, dimetabolisme di hepar dan di jaringan lain jauh lebih lambat daripada estrogen alami. Karena itu, estrogen sintetis masa kerjanya lebih panjang dan dapat diberikan satu kali sehari, sedangkan estrogen alami harus diberikan dua atau tiga kali sehari.

Dalam urin, estrogen endogen ditemukan sebagai estradiol, estron dan estriol yang terkonyugasi dengan sulfat atau glukuronat. Pada wanita dengan siklus haid normal, ekskresi estrogen pada pertengahan siklus paling tinggi, rata-rata sekitar 25-100 mcg sehari; puncak kedua yang lebih rendah dicapai pada fase luteal, maksimal 10-80 mcg sehari; dan sesudah masa menopause rata-rata ekskresinya 5-10 mcg sehari. Pada pria dewasa nilai ini hanya mencapai 2-25 mcg sehari, kira-kira sama dengan yang ditemukan di urin pada minggu pertama siklus haid. Hormon ini tidak ditemukan dalam urin anak. Kadar tertinggi yaitu sekitar 30 mg per hari ditemukan pada masa kehamilan mendekati aterm. Saat ini plasenta merupakan sumber utama estrogen.

1.5. INDIKASI

KONTRASEPSI. Estrogen sintetis paling banyak digunakan untuk kontrasepsi oral dalam kombinasi dengan progestin. Sekarang mulai digunakan dalam kontrasepsi suntikan jangka panjang bersama derivat progestin, terutama ester estrogen alam, a.l. estradiol sipionat.

MENOPAUSE. Pada usia sekitar 45 tahun umumnya fungsi ovarium menurun. Siklus haid pada saat ini masih ada tetapi tidak teratur lagi, karena mulai menurunnya estrogen dan progesteron endogen. Siklus haid ini umumnya terjadi tanpa ovulasi. Haid akan berhenti sama sekali dalam waktu kira-kira 2-3 tahun, kemudian masa setelah haid berhenti ini disebut mati haid (*menopause*). Pada masa ini

wanita dapat mengalami keluhan akibat gangguan vasomotor, antara lain hot flushes, keringat berlebihan, merasa dingin atau menggigil; kadang-kadang disertai pusing kepala, kesemutan, sakit otot dan lain-lain. Gejala ini mungkin berhubungan dengan menurunnya kadar estrogen, tetapi mungkin pula disebabkan hanya karena faktor psikis atau emosi saja. Karena itu tidak semua keluhan menopause harus dilatasi dengan preparat hormonal. Beberapa wanita mengalami gangguan sedemikian rupa, sehingga ia tidak dapat melakukan pekerjaan sehari-hari. Dalam hal ini terapi pengganti dengan estrogen, dapat mengatasi keluhan akibat gangguan vasomotor, antara lain hot flushes, vaginitis atropikans, atau mencegah terjadinya osteoporosis bila terapi dimulai pada waktu dini. Untuk ini diberikan dosis estrogen sekecil mungkin, antara 0.3-1.25 mg estrogen terkonyugasi atau 0.01-0.02 mg per hari etinil estradiol. Terapi hendaknya dilakukan secara siklik, selama 21-25 hari setiap bulan dibawah pengawasan. Penambahan progestin antara lain medroksi progesteron asetat (MPA) 10 mg/hari pada hari-hari ke 10-14, dapat mengurangi risiko karsinoma endometrium. Suntikan MPA 150 mg/bulan dapat pula diberikan sebagai pengganti terapi estrogen, bila penggunaan estrogen merupakan kontraindikasi.

VAGINITIS SENILIS ATAU ATROPIKANS. Peradangan vagina ini sering berhubungan dengan adanya infeksi kronik pada jaringan yang mengalami atrofi. Dalam hal ini biasanya estrogen lebih berperan untuk mencegah daripada untuk mengobati.

OSTEOPOROSIS. Keadaan ini terjadi karena bertambahnya resorpsi tulang disertai berkurangnya pembentukan tulang. Kalsium akan keluar dari tulang dan kalsium plasma dapat meningkat. Tulang menjadi tipis dan rapuh, mudah fraktur bila tertekan. Hal ini sering terjadi pada tahun-tahun pertama wanita menopause, pada masa tersebut ia akan kehilangan sekitar 2,5 % dari massa tulangnya per tahun, kemudian menjadi 0,75 % pada tahun-tahun berikutnya. Pemberian estrogen, antara lain etinil-estradiol 15 mcg/hari atau 0,625 mg estrogen terkonyugasi dapat mencegah osteoporosis berkelanjutan atau dapat pula diberikan estriol. Estrogen dapat menurunkan kadar kalsium dan meningkatkan pH plasma.

KARSINOMA PROSTAT. Karena estrogen menghambat sekresi androgen secara tidak langsung,

maka hormon ini digunakan sebagai terapi paliatif karsinoma prostat yang telah mengalami metastasis. Untuk ini diberikan dietilstilbestrol dosis besar dalam jangka panjang. Efek samping yang sering timbul ialah ginekomastia dan kadang-kadang juga tromboemboli.

Klorotrianisen, berdasarkan efek estrogeniknya sesekali digunakan pada terapi paliatif karsinoma prostat. Karena masa kerjanya yang panjang, tidak digunakan untuk gangguan siklus haid atau terapi pengganti pada menopause.

1.6. EFEK SAMPING

Efek samping estrogen yang sering timbul ialah mual dan muntah, yang mirip dengan keluhan pada kehamilan muda. Kadang-kadang disertai anoreksia dan pusing, yang biasanya hilang sendiri meskipun terapi diteruskan, bila sangat mengganggu obat harus dihentikan. Keluhan tersebut biasanya timbul pada minggu I sampai ke II pengobatan, ini sering terjadi pada terapi karsinoma atau penggunaan kontrasepsi oral. Frekuensi timbulnya mual diduga sejajar dengan potensi estrogeniknya, sehingga beberapa sediaan lebih jarang menimbulkan mual dibanding lainnya.

Efek samping lain berupa rasa penuh dan nyeri pada payu dara, sedangkan udem yang disebabkan oleh retensi air dan natrium lebih sering terjadi pada penggunaan dosis besar. Efek samping lain dan kontraindikasi estrogen dapat dibaca pada pembahasan tentang kontrasepsi hormonal.

1.7. SEDIAAN DAN DOSIS

Tablet estradiol mengandung partikel halus berisi 1 dan 2 mg. Bahan yang partikelnya lebih kecil, permukaannya menjadi lebih luas, sehingga absorpsinya lebih baik. Dosis untuk menopause 1-2 mg/hari. Estradiol benzoat, valerat dan siponat dalam larutan minyak untuk suntikan IM bersifat lepas lambat berturut-turut berisi 0,5 mg/ml; 10, 20 dan 40 mg/ml; dan 5 mg/ml. Untuk terapi pengganti (*replacement therapy*), dosis masing-masing ialah 0,5-1,5 mg, 2-3 kali seminggu; 10-40 mg setiap 2 minggu; dan 1-5 mg setiap minggu.

Dietilstilbestrol tablet tersedia dengan takaran 0,1; 0,25; 0,5; 1 dan 5 mg. Pada hipogonadisme dan terapi pengganti, dosisnya 0,2 sampai 0,5 mg yang

diberikan secara siklik. Untuk karsinoma prostat 1-3 mg/hari.

Etinilestradiol tablet 0,02-0,5 mg, potensi estrogeniknya hampir 20 kali dari estradiol. Derivat 3-metil eternya yakni mestranol, dalam tubuh harus diubah dahulu menjadi etinilestradiol. Kedua jenis estrogen ini paling banyak digunakan sebagai kontrasepsi kombinasi.

Klorotrianisen kapsul 12 dan 25 mg, suatu proestrogen yang efeknya berlangsung lama karena terkumpul dalam jaringan lemak, potensinya hanya 1/8 dietilstilbestrol.

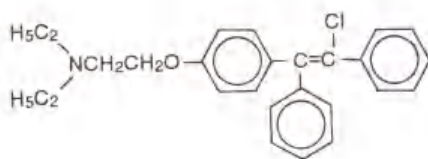
1.8. PEMILIHAN SEDIAAN

Sediaan estrogen berbeda dalam hal potensi dan lama kerjanya, sedangkan efek sampingnya hampir sama. Ekuivalensi dosis parenteral ialah sebagai berikut : 50 mcg estradiol ~ 50 mcg etinilestradiol ~ 80 mcg mestranol ~ 5 mg dietilstilbestrol ~ 5 mg estrogen terkonyugasi. Pemilihan sediaan lebih banyak berdasarkan atas harga dan keadaan yang cocok untuk individu bersangkutan serta sesuai dengan tujuan terapi. Pemberian oral ialah yang paling baik, karena mula kerjanya cepat dan bila perlu obat dapat dihentikan sewaktu-waktu, misalnya bila diharapkan terjadi perdarahan siklik pada pengobatan gangguan haid atau terapi pengganti. Untuk ini bila digunakan dietilstilbestrol atau etinilestradiol yang mengalami metabolisme lambat, cukup diberikan sekali sehari; sedangkan bila digunakan estrogen alami yang terkonyugasi, diberikan 3 kali sehari. Bila dibutuhkan dosis besar untuk jangka panjang, misalnya pada karsinoma, sebaiknya diberikan suntikan yang masa kerjanya panjang.

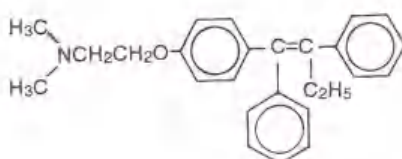
2. ANTIESTROGEN

Antiestrogen ialah senyawa yang dapat menghambat atau memodifikasi kerja estrogen, antara lain dapat bekerja secara antagonis kompetitif pada reseptor estrogen, atau menghambat sintesis estrogen (misalnya klomifen dan tamoksifen) atau senyawa yang secara fisiologi kerjanya berlawanan dengan estrogen (misalnya progestin dan androgen). Yang banyak digunakan di klinik ialah an-

tiestrogen yang bekerja antagonis kompetitif yakni klomifen dan tamoksifen, yang akan diuraikan dibawah ini.



Klomifen



Tamoksifen

2.1. KLOMIFEN

Pada tikus, klomifen menunjukkan aktivitas estrogenik lemah sekali dan aktivitas antiestrogen-nya dapat dikategorikan sedang. Efek yang jelas ialah penghambatan sekresi gonadotropin dari adenohipofisis. Karena itu pada hewan, klomifen merupakan kontrasepsi yang kuat. Sebaliknya pada manusia, klomifen justru digunakan pada wanita infertil karena dapat merangsang ovulasi. Penelitian telah membuktikan bahwa pada sebagian besar pasien amenore, sindrom Stein-Leventhal dan perdarahan uterus abnormal dengan siklus tanpa ovulasi, klomifen dapat menginduksi ovulasi, dan sebagian dari mereka menjadi hamil. Dosis yang digunakan di sini 50 atau 75 mg/hari, selama 2-3 minggu. Dosis 100-200 mg ternyata lebih sering menyebabkan pembesaran ovarium.

Absorpsi setelah pemberian oral baik. Metabolismenya tidak banyak diketahui, tetapi telah dibuktikan bahwa hampir 50 % klomifen yang diberikan secara oral, akan diekskresi melalui tinja dalam waktu 5 hari sesudah pemberian. Obat ini juga mengalami sirkulasi enterohepatik.

Klomifen berkompetisi dengan estrogen pada reseptor estrogen di sitoplasma sel, dan kompleks yang telah mengalami perubahan ini ditranslokasikan ke inti sel. Klomifen meniadakan pengaruh umpan balik negatif estrogen terhadap sekresi gonadotropin dari adenohipofisis atau faktor penglepasnya dari hipotalamus, akibatnya sekresi kedua hormon tersebut meningkat. Hal inilah yang diduga menyebabkan terbentuknya kista atau pembesaran ovarium pada pemberian klomifen.

Untuk infertilitas, klomifen diberikan dengan dosis 25 sampai 200 mg sehari, dalam bentuk tablet oral yang berisi 50 mg klomifen sitrat. Lama pengobatan beberapa hari sampai beberapa minggu. Untuk mencegah terjadinya pembesaran ovarium, dianjurkan untuk menggunakan dosis hanya 50 mg selama 5 sampai 10 hari. Obat mulai diminum hari kelima siklus haid. Bila belum berhasil, pemberian obat dapat diulang secara siklik dengan cara yang sama. Pada mereka yang tetap tidak mengalami ovulasi setelah pengobatan beberapa siklus, dosisnya dapat ditingkatkan menjadi 100 atau bahkan sampai 150 mg sehari selama 5 hari. Umumnya klomifen dapat merangsang ovulasi pada pasien yang poros hipotalamus-hipofisis-ovarium masih berfungsi dan estrogen endogennya cukup.

Pada wanita infertil tanpa gangguan organik, klomifen dapat menyebabkan ovulasi pada kira-kira 70 %, dan 40 % dari mereka dapat menjadi hamil. Hampir 75 % wanita menjadi hamil setelah minum obat ini selama 3 siklus.

Penelitian terbatas membuktikan bahwa klomifen juga berguna pada infertilitas pria, berdasarkan perangsangan produksi sperma. Klomifen juga digunakan dalam terapi paliatif kanker payu dara.

Efek samping klomifen ialah pembesaran ovarium akibat kista ovarii, hot flushes, gangguan saluran cerna/nyeri epigastrium, gangguan penglihatan, kehamilan ganda, dan sakit kepala. Timbulnya efek samping ini berhubungan dengan dosis yang digunakan, dan umumnya bersifat reversibel. Pada manusia belum pernah dilaporkan efek teratogeniknya, tetapi pada hewan subprimata, pernah ditemukan adanya aberasi pada turunannya akibat pemberian klomifen pada masa kehamilan. Klomifen dikontraindikasikan untuk wanita hamil.

2.2. TAMOKSIFEN

Tamoksifen merupakan senyawa yang memperlihatkan efek antiestrogenik. Di klinik, obat ini terutama digunakan sebagai terapi paliatif kanker payu dara pada wanita pascamenopause. Kerja tamoksifen sebagai antiestrogen berdasarkan kemampuannya berkompetisi dengan estradiol untuk menduduki reseptor estrogen. Kompleks tamoksifen-reseptor masih mengalami translokasi ke inti sel, tetapi tidak menghasilkan efek estrogen. Selanjutnya antiestrogen ini mengurangi jumlah reseptor di sitoplasma. Efek tersebut menyebabkan hambatan atau gangguan kelangsungan pertumbuhan sel tumor yang tergantung estrogen (*estrogen dependent*). Karena sifat inilah maka tamoksifen digunakan sebagai terapi tambahan pada kanker payu dara dan pascabedah ooforektomi, adrenalectomi atau hipofisektomi.

Tamoksifen per oral diabsorpsi dengan baik; kadar puncaknya dicapai dalam waktu 4-7 jam. Penurunan kadarnya bersifat bifasik; masa paruh awal 7-14 jam dan masa paruh terminalnya lebih dari 7 hari. Metabolisme terjadi di hepar, dan metabolit utamanya ialah N-desmetil-tamoksifen. Seperti estrogen, hormon ini juga mengalami sirkulasi enterohepatik. Ekskresinya terutama melalui tinja, sedangkan ekskresi melalui ginjal hanya sedikit.

Efek samping yang sering terjadi ialah: hot flushes, mual dan mungkin sampai muntah; efek samping lain yang pernah dilaporkan ialah perdarahan pervaginal, sekret berlebihan dan pruritus vulva. Sediaannya berbentuk tablet berisi 10 mg tamoksifen. Dosis yang dianjurkan 20-40 mg sehari, dibagi dalam dua kali pemberian.

3. PROGESTIN

3.1. KIMIA

Progesteron merupakan hormon alami utama dalam tubuh dengan efek progestogenik. Terdapat pula beberapa senyawa sintetik yang berefek progestogenik dan beberapa diantaranya juga berefek androgenik atau estrogenik; golongan ini disebut sebagai derivat progestin. Ditinjau dari struktur kimianya, progestin merupakan modifikasi dari testosteron yang tidak mempunyai atom C-19.

Pada Gambar 30-3 dapat dilihat struktur kimia beberapa senyawa golongan progestin dan progesteron.

Etisteron (17 α -etinitestosteron) ialah progestin pertama yang efektif pada pemberian oral. Derivat testosteron tanpa gugus metil pada atom C-10 dan tanpa atom C-19 ini (= nor-testosteron) lebih efektif pada pemberian oral dibanding progesteron. Sebenarnya senyawa induknya, 19-nor-testosteron, tidak aktif tetapi beberapa derivat 17 α -alkilnya cukup efektif. Derivat 17 α -metilnya berefek progestogenik dan androgenik.

Noretandrolon dan 17 α -etil-19-nortestosteron, berefek progestogenik, androgenik dan juga merupakan anabolik kuat. Obat ini digunakan di klinik karena efek anaboliknya.

Noretindron, noretisteron atau 17 α -etinit-19-nortestosteron, pada manusia berefek progestogenik kuat sedangkan androgeniknya lemah. Penggantian ikatan rangkainya dari tempat atom C-4 dan C-5 ke atom C-5 dan C-10, menghasilkan noretindrol yang juga berefek progestogenik kuat dan merupakan progestin yang pertama kali digunakan sebagai kontrasepsi oral.

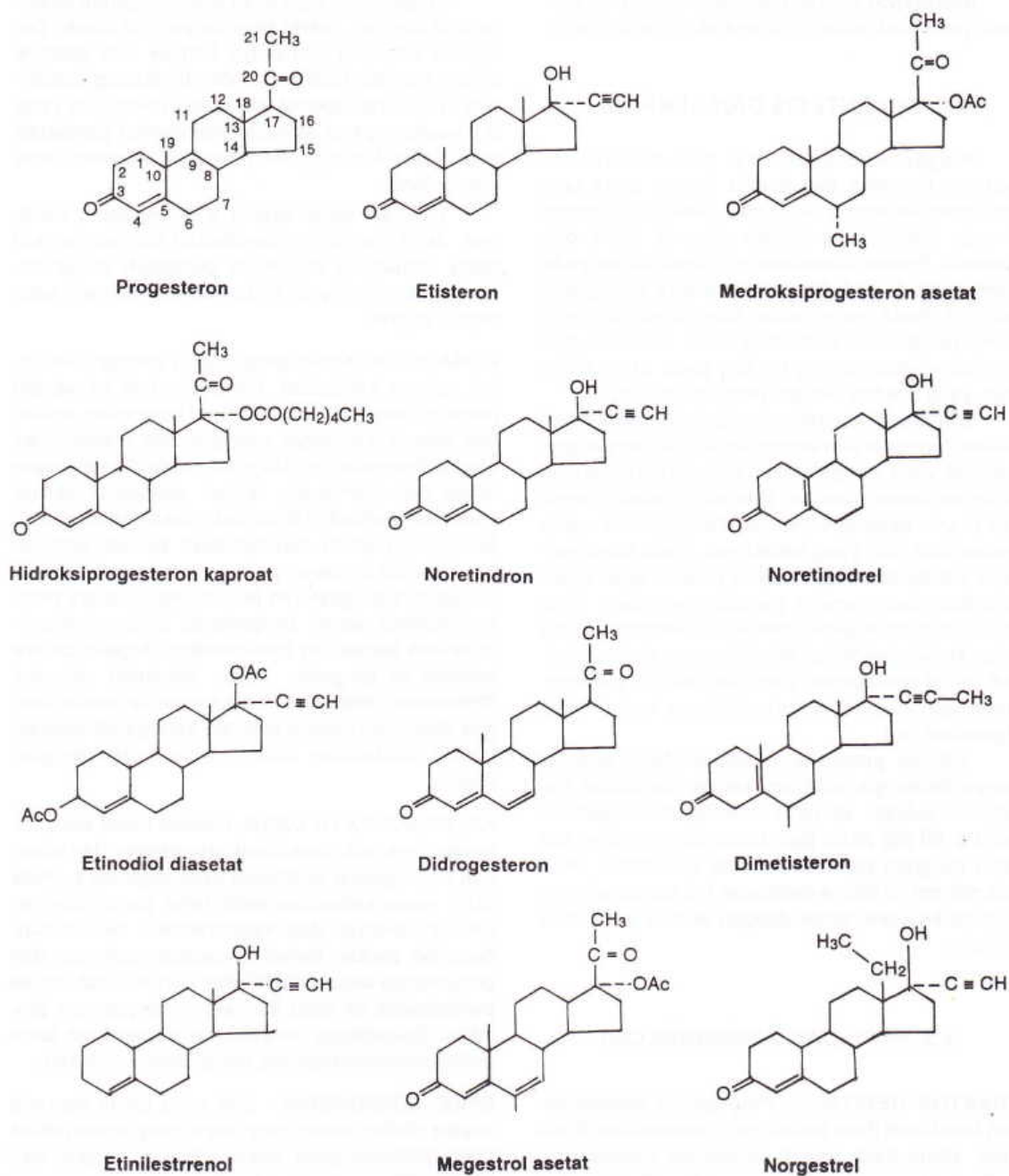
Etinodiol merupakan hasil reduksi gugus keto pada atom C-3 noretindron; ester diasetatnya berefek progestogenik kuat dan digunakan sebagai kontrasepsi oral.

Eliminasi gugus O pada atom C-3 dari noretindron, menghasilkan golongan estrenol, yang aktivitas biologiknya tergantung dari jenis substitusi pada atom C-17; misalnya etinilestrenol, berefek progestogenik kuat tanpa efek androgenik atau anabolik; alilestrenol juga berefek progestogenik, sedangkan etilestrenol digunakan di klinik berdasarkan efek anaboliknya.

Norgestrel atau 18-homonoretisteron merupakan analog 13-etilnoretindron yang efek progestogeniknya hampir 100 kali efek noretindron dan banyak digunakan dalam kontrasepsi oral.

Golongan progestin lain yang juga aktif pada pemberian oral ialah 6 α -kloro Δ 6-17 α -asetoksi progesteron atau klormadinon asetat yang merupakan senyawa progestogenik murni yang kuat dan pernah digunakan sebagai kontrasepsi jenis mini pil. Analog 6-metilnya, megestrol, memperlihatkan efek yang sama dengan senyawa induknya.

Derivat 17 α -hidroksi progesteron efektif pada pemberian oral, derivat analog 6-metilnya medroksiprogesteron asetat, aktif pada pemberian oral maupun parenteral.



Gambar 30-3. Struktur kimia beberapa progestin

Siproteron asetat, memperlihatkan efek progestogenik kuat, tetapi juga berefek antiandrogenik.

3.2. BIOSINTESIS DAN SEKRESI

Progesteron diproduksi dan disekresi di ovarium, terutama dari korpus luteum pada fase luteal atau sekretoris siklus haid. Selain itu, hormon ini juga disintesis di korteks adrenal, testis dan plasenta. Proses biosintesisnya dapat dilihat pada Gambar 33-1. Sintesis dan sekresinya dirangsang oleh LH. Pada pertengahan fase luteal kadarnya mencapai puncak kemudian akan menurun dan mencapai kadar paling rendah pada akhir siklus haid, yang diakhiri dengan perdarahan haid.

Bila terjadi konsepsi, implantasi terjadi 7 hari setelah fertilisasi dan segera terjadi perkembangan trofoblas yang mengeluarkan hormon gonadotropin korion ke dalam sirkulasi. Hormon ini akan ditemukan di urin beberapa hari sebelum taksiran waktu perdarahan haid yang berikutnya. Pada bulan pertama kehamilan fungsi korpus luteum akan dipertahankan dan hormon gonadotropin akan terus disekresi sampai akhir kehamilan trimester I. Pada bulan kedua dan ketiga plasenta yang sedang tumbuh mulai mensekresi estrogen dan progesteron, mulai saat ini sampai partus, korpus luteum tidak diperlukan lagi.

Sekresi progesteron selama fase folikuler hanya beberapa miligram sehari, kemudian kecepatan sekresi ini terus meningkat menjadi 10 sampai 20 mg pada fase luteal sampai beberapa ratus miligram pada akhir masa kehamilan. Pada pria sekresi ini hanya mencapai 1-5 mg sehari, dan nilai ini kira-kira sama dengan wanita pada fase folikuler.

3.3. FAAL DAN FARMAKOLOGI

TRAKTUS GENITALIS. Progesteron menyebabkan fase luteal (fase sekretoris) endometrium. Pada akhir siklus haid, terjadi penurunan sekresi progesteron korpus luteum secara tiba-tiba dan keadaan inilah yang menyebabkan perdarahan haid. Bila fase luteal ini diperpanjang dengan mempertahankan fungsi korpus luteum atau dengan pemberian obat berefek progestogenik, maka stroma endometrium akan mengalami perubahan, gambarnya mirip dengan masa kehamilan dini.

Progesteron juga akan mempengaruhi kelenjar endoserviks, sekret kelenjar yang di bawah pengaruh estrogen jumlahnya banyak dan sifatnya encer, menjadi lebih pekat dan berkurang jumlahnya. Gambaran mikroskopik sekret kelenjar ini yang di bawah pengaruh estrogen membentuk gambaran daun pakis (*ferning*), oleh pengaruh progestin akan menghilang.

Maturasi epitel vagina atas pengaruh estrogen, akan mengalami perubahan menjadi seperti pada kehamilan di bawah pengaruh progestin. Perubahan ini dapat dilihat dengan pemeriksaan hapus vagina.

KEHAMILAN. Kadar progesteron sangat meningkat selama kehamilan. Peran hormon ini sangat penting dalam mempertahankan kehamilan, antara lain karena fungsinya menghambat kontraktilitas uterus. Progesteron diduga berperan dalam proses nidasi dan mencegah reaksi penolakan secara imunologik terhadap fetus pada waktu terjadi nidasi. Meskipun pernah dikemukakan bahwa gonadotropin korion berperan pada proses tersebut, tetapi tampaknya progesteron pun mempunyai arti penting. Adanya peran progesteron dalam mempertahankan kehamilan menimbulkan dugaan bahwa hormon ini berguna pada ancaman abortus (*threatened abortion*). Tetapi kemudian efektivitasnya diragukan karena ternyata keguguran spontan jarang disebabkan karena kekurangan progesteron.

KELENJAR PAYU DARA. Selama masa kehamilan dan juga pada fase luteal, progesteron dan estrogen merangsang proliferasi asini payu dara. Pada akhir masa kehamilan asini terisi penuh dengan sekret kelenjar dan vaskularisasi bertambah. Sesudah partus, terjadi penurunan estrogen dan progesteron secara mendadak, dan mulailah terjadi pengeluaran air susu ibu karena rangsangan prolaktin. Selanjutnya rangsangan isapan bayi pada puting susu merangsang pengeluaran prolaktin.

EFEK TERMOGENIK. Bila suhu tubuh seorang wanita diukur setiap pagi sepanjang suatu siklus haid, terutama pada waktu sebelum bangun dari tempat tidurnya, akan terlihat adanya kenaikan suhu 10°F mulai sekitar pertengahan siklus. Kenaikan suhu ini akan menetap sampai terjadi perdarahan haid. Terjadinya kenaikan suhu ini berhubungan dengan terjadinya ovulasi dan telah dibuktikan bahwa hal ini disebabkan oleh progesteron.

3.4. FARMAKOKINETIK

Progesteron dalam larutan minyak yang diberikan secara parenteral akan segera diabsorpsi dengan cepat, sehingga efek terapeutik optimalnya sukar didapat. Telah dibuktikan bahwa satu dosis yang terbagi dalam beberapa kali pemberian sehari lebih efektif daripada pemberian satu dosis tunggal sekaligus.

Progesteron yang diberikan per oral juga akan diabsorpsi dengan cepat dan mengalami sirkulasi enterohepatik. Inaktivasinya terjadi di hepar, dan dalam sirkulasi enterohepatik hormon ini akan mengalami perubahan yang cukup cepat sehingga pemberian oral kurang efektif dibandingkan dengan pemberian parenteral. Derivat progestin mengalami nasib yang agak berbeda dengan progesteron endogen atau alami. Proses degradasinya berlangsung lebih lambat, sehingga cukup diberikan dalam dosis tunggal.

Inaktivasi progesteron di hepar menghasilkan pregnanediol yang setelah dikonyugasi dengan asam glukuronat diekskresi melalui urin. Sebanyak 50 - 60 % progesteron radio aktif yang diberikan akan ditemukan di urin dan kira-kira 10 % dalam tinja. Pada keadaan normal, pregnanediol di urin merupakan 12 sampai 15 % dari progesteron yang dimetabolisme, jumlah ini akan meningkat sampai kira-kira 30 % pada penggunaan progesteron jangka lama, pada fase luteal dan pada kehamilan.

Ekskresi progesteron pada fase folikuler, pascamenopause dan pada pria, sekitar 1 mg sehari; pada fase luteal 2-4 mg, dan pada kehamilan sebelum aterm 50-70 mg sehari. Gambar 30-3 menunjukkan beberapa progesteron yang lebih efektif, karena dimetabolisme lebih sedikit dari progesteron.

3.5. INDIKASI

KONTRASEPSI. Beberapa derivat progestin sering dikombinasi dengan derivat estrogen untuk kontrasepsi oral. Selain itu sebagai obat tunggal medroksiprogesteron asetat dan noretindron enantat digunakan sebagai kontrasepsi suntikan jangka panjang.

DISFUNGSI PERDARAHAN RAHIM. Perdarahan rahim akibat gangguan keseimbangan estrogen dan progesteron tanpa ada kelainan organik antara lain perdarahan rahim fungsional. Keadaan ini

sering dijumpai pada wanita muda yang siklus ovulasinya belum teratur dan pada wanita yang mendekati mati haid.

Siklus ditandai efek estrogen yang dominan tanpa interupsi efek progesteron, endometrium rapuh dan hiperplasia, ditandai dengan perdarahan berlebihan atau ireguler, mungkin bersifat kronik atau bercak saja (*spotting*).

Untuk menghentikan perdarahan yang berlebihan dan pengaturan siklus haid, diberikan progestin oral dosis besar, misalnya MPA 10 mg/hari selama 10 hari; atau mula-mula diberikan noretindron 5-10 mg, 4-6 kali sehari untuk 24 jam pertama untuk menghentikan perdarahan, kemudian diberi 2 kali sehari 5 mg selama 1 atau 2 minggu untuk mencegah perdarahan. Perdarahan putus obat yang terjadi merupakan perdarahan haid normal. Cara lain yang dapat dilakukan ialah pemberian progestin dosis kecil selama beberapa hari, sehingga penghentian obat akan diikuti oleh perdarahan putus obat. Dengan cara ini perdarahan dapat dikuasai.

Untuk mencegah berulangnya perdarahan rahim fungsional perlu diberikan progestin oral secara berkala misalnya 5-10 mg noretindron sehari selama 5 hari tiap bulan, dimulai pada hari ke 20 sampai hari ke 25 siklus haid.

NYERI HAID. Pemberian kombinasi estrogen dengan progestin diindikasikan pada nyeri haid yang tidak dapat diatasi dengan estrogen saja. Progestin ditambahkan mulai hari ke 5 sampai ke 25 atau selama 5 hari terakhir dari siklus haid.

ENDOMETRIOSIS. Penyebab nyeri haid hebat pada endometriosis belum jelas diketahui tetapi pada endometriosis yang berat, nyeri diduga disebabkan oleh perdarahan dari jaringan endometrium ekstra-uterin. Pengobatan endometriosis sebenarnya tergantung dari pasiennya, apakah ia ingin segera dapat hamil atau tidak. Dapat diberikan noretindron 5 mg selama 2 minggu, ditingkatkan 2,5 mg/hari setiap 1-2 minggu sampai mencapai 15 mg per hari. Terapi ini dapat diteruskan sampai beberapa bulan. Namun sering terjadi efek samping, sedangkan hasilnya belum tentu memuaskan.

Semenjak 10 tahun terakhir ini diperkenalkan **danazol** untuk mengatasi endometriosis. Preparat ini merupakan derivat etinil testosteron, oleh karenanya berefek androgenik lemah dan anti-gonadotropin kuat. Untuk endometriosis diberikan tablet 400-800 mg per hari selama 4-6 bulan. Efek sampingnya berupa bertambahnya berat badan,

gangguan pada payudara, perubahan suara dan gangguan saluran cerna (lihat Bab 31). Sering terapi pembedahan akhirnya harus dilakukan.

ANCAMAN ABORTUS DAN ABORTUS HABITUALIS. Sekarang ini sebenarnya progestin tidak lagi diindikasikan untuk abortus habitualis, karena efektivitasnya diragukan dan dapat menyebabkan efek teratogenik. Hidroksi progesteron dapat diberikan pada pasien dengan defisiensi progesteron, dan diberikan pada trimester I. Untuk diagnosis ini harus dilakukan pemeriksaan kadar pregnanediol di urin dan plasma, dan harus dipertimbangkan kemungkinan timbulnya efek teratogenik pada fetus.

KARSINOMA. MPA (medroksi progesteron asetat) dengan dosis 200-400 mg/hari oral atau 400-1.000 mg IM setiap minggu, dapat diberikan pada pasien karsinoma endometrium yang rekuren atau yang telah bermetastasis.

3.6. SEDIAAN

Derivat progestin memperlihatkan aktivitas yang berbeda-beda. Sebagian menunjukkan efek estrogenik, androgenik dan/atau anabolik. Tabel 30-1 menunjukkan berbagai sediaan tersebut de-

Tabel 30-1. FARMAKOLOGI SEDIAAN PROGESTIN

	Masa kerja (hari)	Ovulasi di-hambat pada dosis	Inhibisi gonadotropin	Aktivitas estrogenik	Aktivitas androgenik	Efek terhadap		Preparat yang ada
						Metabolisme N	Metabolisme Na	
Progesteron	1-3	-	+	-	-	katabolik	ekskresi	suspensi 25, 50, dan 100 mg
Derivat progesteron :								
Hidroksiprogesteron kaproat	8-14	-	+	-	-	katabolik lemah	-	suspensi 125 dan 250 mg
Klormadinon	1-3	4 mg	-	-	-	-	diuresis ringan	-
Medroksiprogesteron asetat (MPA)	oral: 1-3 IM: 28-42	30 mg	-	-	-	katabolik lemah	-	tablet 2, 5, 10 dan depot 50 mg/ml
Derivat 19-nor-testosteron :								
Noretinodrel	1-3	15 mg	+	lemah	lemah	anabolik lemah	retensi ringan	5 mg atau 10 mg
Noretindron/noretisteron	1-3	15 mg	++	lemah	lemah	anabolik ringan	etensi	tablet 5 mg
Noretindron asetat	1-3	7,5 mg	+++	lemah	lemah	anabolik ringan	retensi	tablet 5 mg
Dimetisteron	1-3	30 mg	++	-	-	-	-	25 mg
Etinodiol	1-3	3 mg	++	lemah	-	anabolik	-	1 mg
Derivat desoksisteroid			+++	-	lemah	anabolik lemah	retensi ringan	
Desogestrel								

gangguan pada payudara, perubahan suara dan gangguan saluran cerna (lihat Bab 31). Sering terapi pembedahan akhirnya harus dilakukan.

ANCAMAN ABORTUS DAN ABORTUS HABITUALIS. Sekarang ini sebenarnya progestin tidak lagi diindikasikan untuk abortus habitualis, karena efektivitasnya diragukan dan dapat menyebabkan efek teratogenik. Hidroksi progesteron dapat diberikan pada pasien dengan defisiensi progesteron, dan diberikan pada trimester I. Untuk diagnosis ini harus dilakukan pemeriksaan kadar pregnanediol di urin dan plasma, dan harus dipertimbangkan kemungkinan timbulnya efek teratogenik pada fetus.

KARSINOMA. MPA (medroksi progesteron asetat) dengan dosis 200-400 mg/hari oral atau 400-1.000 mg IM setiap minggu, dapat diberikan pada pasien karsinoma endometrium yang rekurens atau yang telah bermetastasis.

3.6. SEDIAAN

Derivat progestin memperlihatkan aktivitas yang berbeda-beda. Sebagian menunjukkan efek estrogenik, androgenik dan/atau anabolik. Tabel 30-1 menunjukkan berbagai sediaan tersebut de-

Tabel 30-1. FARMAKOLOGI SEDIAAN PROGESTIN

	Masa kerja (hari)	Ovulasi di-hambat pada dosis	Inhibisi gonado-tropin	Aktivitas estrogenik	Aktivitas androgenik	Efek terhadap		Preparat yang ada
						Metabo-lisme N	Metabo-lisme Na	
Progesteron	1-3	-	+	-	-	katabolik	ekskresi	suspensi 25, 50, dan 100 mg
Derivat progesteron :								
Hidroksiprogesteron kaproat	8-14	-	+	-	-	katabolik lemah	-	suspensi 125 dan 250 mg
Klormadinon	1-3	4 mg	-	-	-	-	diuresis ringan	-
Medroksiprogesteron asetat (MPA)	oral: 1-3 IM: 28-42	30 mg	-	-	-	katabolik lemah	-	tablet 2, 5, 10 dan depot 50 mg/ml
Derivat 19-nor-testosteron :								
Noretinodrel	1-3	15 mg	+	lemah	lemah	anabolik lemah	retensi ringan	5 mg atau 10 mg
Noretindron/noretisteron	1-3	15 mg	++	lemah	lemah	anabolik ringan	etensi	tablet 5 mg
Noretindron asetat	1-3	7,5 mg	+++	lemah	lemah	anabolik ringan	retensi	tablet 5 mg
Dimetisteron	1-3	30 mg	++	-	-	-	-	25 mg
Etinodiol	1-3	3 mg	++	lemah	-	anabolik	-	1 mg
Derivat desoksisteroid			+++	-	lemah	anabolik lemah	retensi ringan	
Desogestrel								

ngan efek farmakologinya. Beberapa tahun terakhir ini telah diperkenalkan senyawa yang relatif baru dan berefek progestogenik cukup kuat dapat dikombinasi dengan derivat estrogen sebagai kontrasepsi oral. Salah satu dari senyawa tersebut ialah desogestrel.

Desogestrel, merupakan derivat 3-desoksi-steroid, senyawaan hormon steroid yang tidak mempunyai atom O pada posisi atom C3.

Substitusi gugus metilen pada posisi atom C11 dan juga gugus etil pada atom C13 dari derivat tersebut, terbentuklah desogestrel. Pada pemberian oral, desogestrel memperlihatkan aktivitas progestogenik yang jelas, efek inhibisi ovulasi yang kuat, tidak berefek estrogenik dan efek androgenik/anaboliknya sangat lemah. Pada pemberian oral, desogestrel akan cepat diabsorpsi, diduga absorpsinya sebagian besar terjadi di duodenum, dengan masa paruh sekitar 12 menit. Dalam tubuh segera dikonversi menjadi 3-ketodesogestrel yang aktif.

4. KONTRASEPSI HORMONAL

Kontrasepsi ialah pencegahan konsepsi atau pencegahan kehamilan. Untuk mencapai tujuan tersebut, berbagai cara dapat dilakukan, antara lain penggunaan obat per oral, suntikan, atau intravaginal; penggunaan alat dalam saluran reproduksi (kondom, alat kontrasepsi dalam rahim/AKDR); operasi (tubektomi, vasektomi); atau dengan obat topikal intravaginal yang bersifat spermisid. Dari sekian banyak cara tersebut, penggunaan obat hormonal oral atau suntikan dan AKDR, merupakan cara yang paling banyak digunakan karena sudah lama dikenal dan efektivitasnya sebagai kontrasepsi cukup tinggi. Selanjutnya di sini hanya akan dibahas mengenai kontrasepsi hormonal, yang umumnya digunakan secara oral, suntikan atau implantasi subkutan.

Diperkirakan sekarang ini lebih dari 60 juta wanita di dunia menggunakan kontrasepsi oral dan lebih dari 10 juta menggunakan sediaan suntikan dan implantasi. Secara teoritis efektivitas kontrasepsi hormonal mencapai hampir 100 % (99,98 - 100 %); meskipun belum dapat dikatakan 100 % aman, penerimaan para akseptor cukup tinggi.

4.1. JENIS DAN CARA PENGGUNAAN

Kontrasepsi oral. Dikenal 4 tipe kontrasepsi oral, yakni tipe kombinasi, tipe sekuensial, pil mini, dan pil pascasangama (*morning after pill*). Tetapi yang banyak digunakan sampai saat ini tipe kombinasi dan pil mini. Tipe kombinasi ialah yang mula-mula dikenal dan efektivitasnya juga paling tinggi, karena itu tipe inilah yang sampai sekarang paling banyak digunakan.

Tipe kombinasi terdiri dari 21-22 pil dan setiap pilnya berisi derivat estrogen dan progestin dosis kecil, untuk penggunaan satu siklus. Pil pertama mulai diminum pada hari ke 1 perdarahan haid, selanjutnya setiap hari 1 pil selama 21-22 hari. Umumnya 2-3 hari sesudah pil terakhir diminum, akan timbul perdarahan haid, yang sebenarnya merupakan perdarahan putus obat (*withdrawal bleeding*). Penggunaan pada siklus selanjutnya, sama seperti siklus sebelumnya, yaitu pil pertama ditelan pada hari ke 1 perdarahan haid.

Tipe sekuensial terdiri dari 14-15 pil yang hanya berisi derivat estrogen dan 7 pil berikutnya berisi kombinasi estrogen dan progestin. Cara penggunaannya sama dengan tipe kombinasi. Efektivitasnya sedikit lebih rendah dan lebih sering menyebabkan hal-hal yang tidak diinginkan bila dibandingkan dengan tipe kombinasi, oleh karena itu di beberapa negara tipe ini ditarik dari peredaran. Di Indonesia pil jenis ini belum pernah beredar.

Tipe pil mini yang hanya berisi derivat progestin, noretindron atau norgestrel, dosis kecil, terdiri dari 21-22 tablet. Cara pemberiannya sama dengan tipe kombinasi.

Pil pascasangama berisi dietilstilbestrol 25 mg, diminum 2 kali sehari, dalam waktu kurang dari 72 jam pascasangama, selama 5 hari berturut-turut.

Usaha lain untuk mendapatkan sediaan yang cukup efektif dan seaman mungkin, ialah dengan mengadakan modifikasi dosis dan cara mengkombinasi derivat estrogen dan progestin. Modifikasi ini dibuat sedemikian rupa sehingga fluktuasi jumlah hormon yang diberikan selama satu siklus, mirip dengan fluktuasi hormon endogen yang terjadi selama suatu siklus haid normal tanpa kontrasepsi. Dengan pendekatan ini wanita yang menggunakannya akan terpapar (*exposed*) dengan jumlah dan jenis hormon yang biasa dialaminya selama satu siklus haid normal dan diharapkan reaksi yang mungkin timbul akan seminimal mungkin. Sediaan

jenis ini disebut sediaan "tiga fase" (triphasic) dan terdiri dari, antara lain: (1) 6 tablet yang berisi 0,03 mg etinilestradiol (EE) dan 0,05 mg levonorgestrel (LN) untuk 6 hari pertama; (2) 5 tablet yang berisi 0,04 mg EE dan 0,075 mg LN untuk selama 5 hari berikutnya; dan (3) 10 tablet yang berisi 0,03 EE dan 0,125 mg LN untuk 10 hari terakhir.

Kontrasepsi suntikan. Kontrasepsi suntikan yang banyak digunakan ialah medroksiprogesteron asetat 150 mg dalam bentuk depo dan norelindron enantat 200 mg. Kedua jenis suntikan ini diberikan pada hari kelima perdarahan haid, secara IM dan harus cukup dalam, di daerah gluteus. Untuk jenis pertama disuntikkan setiap 12 minggu dan jenis kedua diberikan setiap 8 minggu. Pada 3 tahun terakhir ini suatu kontrasepsi suntikan bulanan yang berisi kombinasi 50 mg MPA dan 5 mg estradiol-sipionat sedang diteliti di lapangan. Nampaknya jenis kontrasepsi ini mempunyai harapan yang baik karena dapat mengurangi keluhan gangguan siklus haid, yang mungkin disebabkan adanya penambahan estradiol.

Kontrasepsi implantasi. Kontrasepsi jenis ini diperkenalkan oleh Population Council tahun 1985, dan pada tahun yang sama WHO menyatakan bahwa metoda ini dapat digunakan dalam program Keluarga Berencana. Di Indonesia cara ini mulai digunakan pada tahun 1986, yaitu implant yang terdiri dari 6 tube silastik yang berisi 36 mg levonorgestrel (Norplant), yang ditanam SK di lengan atas kiri, dan digunakan untuk 5 tahun. Kemudian yang akan beredar, adalah jenis implant yang terdiri dari satu tube silastik, berisi 3-keto-desogestrel 60 mg, dengan cara penggunaan yang sama dengan Norplant, dapat bekerja sebagai kontrasepsi selama 3 tahun. Tiga-ketodesogestrel merupakan bentuk metabolit aktif dari desogestrel yang telah lama digunakan sebagai kontrasepsi oral.

Kedua jenis implant ini, rata-rata akan mengeluarkan 30 µg/hari zat aktifnya. Setelah habis masa kerjanya kedua jenis implant tersebut harus dikeluarkan dari tubuh.

4.2. FARMAKODINAMIK

MEKANISME KERJA. Penggunaan sediaan kombinasi atau sekuensial yang dimulai pada hari ke 5 siklus haid akan meniadakan kadar puncak FSH

dan LH pada pertengahan siklus. Penurunan kadar gonadotropin ini menyebabkan hambatan ovulasi. Kelemahan sediaan sekuensial ialah bahwa kadang-kadang obat ini justru merangsang sekresi LH sehingga ovulasi masih dapat terjadi. Penggunaan preparat yang hanya mengandung derivat progesteron atau progestin saja, tidak selalu dapat menghambat ovulasi. Senyawa ini terutama mengubah jumlah dan konsistensi mukus kelenjar serviks sedemikian rupa sehingga menghambat masuknya sperma dan dengan demikian mengurangi kemungkinan terjadinya konsepsi. Hormon kelamin eksogen yang digunakan terus menerus juga dapat mengganggu kontraksi tuba Falopii, sehingga perjalanan telur dapat terhambat, selain itu terjadi pula gangguan keseimbangan hormonal sehingga nidasi telur yang telah dibuahi terhambat.

EFEKNYA PADA ALAT KELAMIN. Penggunaan kontrasepsi hormonal, terutama untuk waktu yang lama, dapat menyebabkan perubahan pada organ kelamin.

Ovarium. Penggunaan hormon kelamin eksogen terus menerus dapat menyebabkan fungsi ovarium relatif menurun, pertumbuhan folikel dan korpora lutea terganggu dan sekresi hormon endogen menurun. Perubahan ini biasanya akan menghilang bila penggunaan obat dihentikan, tetapi pada penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang, kembalinya fungsi ovarium ini membutuhkan waktu yang cukup lama.

Uterus. Penggunaan kontrasepsi dosis besar atau jangka panjang, dapat menyebabkan perubahan gambaran histologi endometrium dan miometrium. Umumnya terjadi hipertrofi miometrium, dilatasi sinusoid dan udem. Pemberian progestin jangka panjang dapat menyebabkan atrofi endometrium, sedangkan estrogen menyebabkan otot uterus menjadi lunak dan mengalami hipertrofi. Perubahan tersebut pada umumnya bersifat reversibel. Perubahan morfologi ini disebabkan oleh adanya perubahan biokimiawi dan enzimatis yang cukup kompleks, dengan akibat terjadi perubahan metabolisme endometrium. Pada pemeriksaan apus vagina didapat banyak sel epitel bertanduk, sedangkan pada penggunaan sediaan yang hanya mengandung derivat progestin saja gambarannya mirip dengan gambaran fase luteal.

Tuba. Fungsi utama tuba ialah dalam hal transport gamet, fertilisasi, nutrisi dan perkembangan embrio.

Hal ini dimungkinkan karena adanya pergerakan segmental, aktivitas siliaris endosalping dan sekresi kelenjar tuba. Penelitian pada hewan menyimpulkan bahwa hormon steroid dalam kontrasepsi dapat menyebabkan perubahan aktivitas fisiologi tuba. Meskipun laporan mengenai efek ini pada manusia masih sangat sedikit, diduga bahwa keadaannya sama dengan yang terjadi pada hewan.

Serviks. Sekresi mukus serviks yang dalam keadaan normal bersifat cair, jernih dan jumlahnya banyak, oleh pengaruh progestin akan menjadi lebih kental, keruh dan jumlahnya berkurang. Keadaan inilah yang menjadi salah satu mekanisme efek kontrasepsi preparat yang hanya mengandung progestin.

Kelenjar payudara. Beberapa akseptor pil kombinasi mengalami pembesaran kelenjar payudara, sedangkan yang lain mengalami keadaan sebaliknya. Kadang-kadang pembesaran kelenjar ini disertai rasa nyeri tekan, dan hal ini sering berhubungan dengan besarnya dosis obat. Penyebab keadaan di atas belum diketahui dengan jelas.

Penggunaan preparat kombinasi estrogen dapat menghambat laktasi. Besarnya hambatan laktasi ini berkaitan dengan dosis estrogen atau progestin yang digunakan. Umumnya estrogen dapat menghambat laktasi sedangkan derivat progesteron hampir tidak mempengaruhi laktasi.

Siklus haid. Pemberian kontrasepsi hormonal sering menyebabkan gangguan siklus haid. Beberapa akseptor kontrasepsi oral dengan dosis estrogen yang rendah dapat tidak mengalami perdarahan pulus obat atau menjadi amenore, atau hanya *spotting*. Beberapa akseptor kontrasepsi suntikan sering mengalami perdarahan sedikit-sedikit (*spotting*), yang kadang-kadang berkepanjangan.

Pada penghentian penggunaan golongan obat ini, sebagian akseptor akan mengalami ovulasi kembali segera setelah obat dihentikan; pada sebagian lain ovulasi baru terjadi beberapa bulan sesudahnya, bahkan ada pula yang terjadi beberapa tahun setelah kontrasepsi dihentikan. Sebab terjadinya keadaan di atas belum diketahui dengan jelas, diduga hal ini berhubungan dengan waktu yang dibutuhkan ovarium untuk kembali ke keadaan fungsi yang normal.

EFEK LAIN. Hepar. Estrogen dan progestin alami maupun sintetik dapat mempengaruhi proses biokimia dan fungsi fisiologi hepar yang merupakan

organ penting dalam proses metabolisme. Gangguan ini mudah terjadi pada penggunaan estrogen dosis besar untuk jangka waktu lama atau pada mereka yang sebelumnya pernah mengalami penyakit hepar. Dapat terjadi hambatan sekresi empedu, eksresi bilirubin dan asam empedu, serta metabolisme bromsulfalein. Gangguan sekresi empedu akibat kontrasepsi oral, prosesnya sangat kompleks dan dapat merupakan hasil akhir dari efek hormon kelamin terhadap metabolisme di parenkim sel hepar. Wanita yang sering mengalami ikterus pada masa kehamilannya akan lebih mudah mengalami ikterus kolestatik pada penggunaan kontrasepsi oral. Gangguan uji fungsi hati dan ikterus yang disebabkan kontrasepsi ini akan hilang bila penggunaan obat dihentikan.

Metabolisme karbohidrat. Pengaruh kontrasepsi hormonal pada metabolisme karbohidrat sebenarnya sangat kompleks. Pada pemberian pil oral kombinasi, dapat terjadi gangguan penggunaan glukosa yang akan dikompensasi oleh meningkatnya sekresi insulin. Pada beberapa akseptor, terutama pada mereka yang mempunyai predisposisi genetik atau yang dalam riwayat keluarganya ada pasien diabetes melitus, pil ini dapat menurunkan toleransi karbohidrat, meskipun hal ini bersifat reversibel. Gangguan ini antara lain disebabkan oleh meningkatnya hormon pertumbuhan yang sering terjadi pada tahun pertama penggunaan obat; hormon pertumbuhan ini bersifat anti-insulin. Setelah satu tahun umumnya kadar hormon ini akan turun kembali.

Estrogen dan progestin, kedua-duanya dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat, tetapi tampaknya progestinlah yang mempunyai efek lebih besar. Dari penelitian, hampir semua progestin menunjukkan efeknya, hanya terdapat sedikit perbedaan dalam intensitasnya dan juga tergantung dari dosis obat dan sensitivitas akseptor.

Metabolisme lemak dan protein. Adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan perubahan lemak dan lipoprotein darah telah lama diketahui. Perubahan ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan sistem kardiovaskuler, terutama pada wanita perokok. Estrogen dapat meningkatkan kolesterol total, trigliserid, lipoprotein densitas tinggi (HDL) dan lipoprotein densitas rendah (LDL). Progestin, terutama yang merupakan derivat 19-nortestosteron mempunyai pengaruh yang berlawanan. Pengaruh progestin terhadap

HDL sangat ditentukan oleh jenis dan dosisnya; progestin androgenik dan derivat progesteron yang diberikan dalam dosis kecil umumnya pengaruhnya kecil terhadap HDL. Preparat dengan efek progestogenik kuat dapat menurunkan HDL, oleh karenanya sedapat mungkin dihindari pada wanita yang mempunyai resiko untuk mendapatkan penyakit kardiovaskular. Perubahan faktor koagulasi darah sering pula dilaporkan pada akseptor pil oral, antara lain terjadinya peningkatan protrombin dan faktor VII, VIII, IX dan X. Peningkatan *corticosteroid-binding globulin* (CBG) transkortin dan *sex-hormone-binding globulin* (SHBG) dapat terjadi pada penggunaan pil oral dengan estrogen dosis besar,

4.3. EFEK SAMPING

Efek samping kontrasepsi hormonal bervariasi dari yang ringan sampai yang berat. Reaksi ringan meliputi mual, mastalgia, perdarahan antartahid, sakit kepala ringan, perubahan berat badan dan udem. Umumnya pada keadaan tersebut obat tidak perlu dihentikan, kecuali bila hal ini dirasakan sangat mengganggu.

Sakit kepala dapat berupa migren, dan hal ini dihubungkan dengan gangguan vaskular. Peningkatan berat badan sering terjadi akibat derivat progestin yang berefek anabolik; sedangkan udem berhubungan dengan efek retensi air dan elektrolit dari estrogen. Perdarahan antartahid umumnya terjadi pada penggunaan estrogen dosis kecil.

Efek samping lain yang tidak tergolong ringan antara lain ialah **perubahan psikik** sehubungan dengan rasa aman karena tidak ada kekhawatiran menjadi hamil; kadang-kadang depresif atau agresif; dan perubahan libido, rasa cepat tersinggung seperti pada keadaan prahaid.

Amenore setelah penghentian penggunaan kontrasepsi hormonal sering menimbulkan kegelisahan karena kekhawatiran tentang kemungkinan hamil. Lamanya amenore bervariasi dari 2-3 bulan sampai lebih dari 1 tahun. Keadaan ini kadang-kadang dapat diatasi dengan klomifen atau gonadotropin korion insani.

Hiperpigmentasi kulit terutama daerah muka, umumnya sukar diatasi.

Eksaserbasi akne mungkin timbul akibat penggunaan progestin androgenik.

Gangguan metabolisme karbohidrat lebih mudah terjadi pada mereka dengan predisposisi diabetes melitus atau pada penggunaan dosis

besar secara terus-menerus. Sering terjadi abnormalitas kurva toleransi glukosa oral atau sekresi insulin, meski umumnya glukosa darah tidak menunjukkan kelainan. Diduga salah satu penyebabnya ialah gangguan penggunaan glukosa yang akan dikompensasi dengan peningkatan sekresi insulin.

Gangguan metabolisme lemak dan lipoprotein lebih mudah terjadi pada mereka dengan predisposisi hiperlipidemia atau pada penggunaan dosis besar jangka panjang. Kelainan ini sering dihubungkan dengan timbulnya gangguan sistem kardiovaskular meskipun telah diketahui pula adanya faktor penentu lain yaitu usia, merokok, dan alkoholisme. Penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang memungkinkan peningkatan trigliserida plasma dan lipoprotein densitas rendah (*low density lipoprotein*, LDL), sedangkan kadar lipoprotein densitas tinggi (*high density lipoprotein*, HDL) bervariasi. Diduga komponen estrogen dapat meningkatkan HDL sedangkan progestin menurunkan.

Gangguan sistem kardiovaskular. Tidak sedikit akseptor yang mengalami kenaikan tekanan darah dari yang ringan sampai berat. Perubahan ini reversibel, tetapi kadang-kadang menetap meskipun obat telah dihentikan. Hal ini antara lain dapat disebabkan oleh peningkatan renin darah; dugaan lain ialah karena perubahan kardiodynamik jantung akibat progestin yang bersifat androgenik atau estrogen yang meretensi air dan elektrolit. Perubahan waktu agregasi trombosit, rigiditas eritrosit dan beberapa faktor pembekuan darah sering dihubungkan dengan penggunaan kontrasepsi hormonal.

Perubahan sistem darah dan metabolisme lemak memudahkan terjadinya tromboซิส. Tromboemboli jarang terjadi pada wanita dalam masa reproduksi, kecuali mungkin pada masa pasca-kelahiran. Menurut laporan yang ada, terutama dari *The British Committee on Safety of Drug*, persentase tromboemboli pada pemakai kontrasepsi pil lebih besar dibandingkan dengan pada wanita dalam masa reproduksi tanpa obat; memang perbedaan ini tidak terlalu besar. Bentuk tromboemboli dapat berupa tromboflebitis perifer, emboli paru atau tromboซิส koroner. Beberapa keadaan yang dapat mempermudah timbulnya tromboซิส pada pemakai obat ini ialah obesitas, *sickle cell anemia*, diabetes mellitus dan hiperlipidemia. Kemungkinan golongan darah O mengalami tromboemboli pada wanita lebih kecil daripada yang bergolongan darah

A, B atau AB. Timbulnya emboli berhubungan dengan sklerosis pembuluh darah yang bersangkutan, yang akan dipermudah oleh peninggian beberapa fraksi lipid darah, atau gangguan sistem pembekuan darah.

4.4. KONTRAINDIKASI

Kontrasepsi hormonal tidak boleh diberikan pada pasien yang sedang atau yang pernah mengalami tromboemboli, tromboflebitis, apopleksi serebri, hipertensi berat, gangguan fungsi hati, anemia hemolitik kronik, hiperlipidemia, perdarahan genitilis yang belum diketahui sebabnya dan amenore. Kanker payudara atau genital, depresi mental yang hebat, varises, hiperlipidemia, penyakit Hodgkin, migren dan payah jantung. Pemberian pil oral dapat memperberat diabetes melitus, asma dan dermatitis eksematosa. Penggunaan sediaan hormonal ini tidak dianjurkan pada usia lebih 35 tahun, kecuali yang hanya berisi derivat progestin dapat digunakan sampai usia 40 tahun.

4.5. SEDIAAN DAN PEMILIHANNYA

Dasar pemilihan penggunaan kontrasepsi hormonal sebenarnya sama dengan pemilihan sediaan estrogen dan progestin. Hanya, karena kontrasepsi hormonal ini akan diberikan untuk waktu lama secara siklik dan terus menerus, maka sebaiknya sebelum pemberian obat harus dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik dan laboratorium yang lebih teliti. Harus diyakini benar bahwa wanita tersebut tidak menderita keadaan yang merupakan kontraindikasi kontrasepsi hormonal.

Sebaiknya dimulai dengan pemilihan sediaan estrogen dosis kecil yaitu 30 mcg etinilestradiol; sedangkan untuk progestin dosisnya sangat bervariasi. Perlu diingat pula kemungkinan timbulnya perdarahan antarahaid pada pemakaian dosis estrogen yang terlalu kecil. Untuk derivat progestin tidak dapat diambil suatu patokan derivat mana yang harus dipilih. Beberapa jenis kontrasepsi hormonal yang beredar di Indonesia, dapat dilihat pada tabel 30-2.

Tabel 30-2. BEBERAPA KONTRASEPSI HORMONAL YANG ADA DI INDONESIA

Derivat progestin	Derivat estrogen	Tambahan	Nama dagang
I. PIL ORAL			
dl Norgestrel 0,5 mg	Etinilestradiol 0,05 mg		Eugynon
dl Norgestrel 0,5 mg	Etinilestradiol 0,05 mg	+ 7 tablet inaktif	Eugynon ED
l Norgestrel 0,15 mg	Etinilestradiol 0,03 mg	+ 7 tablet laktosa	Microgynon 30 ED
l Norgestrel 0,125 mg	Etinilestradiol 0,05 mg	+ 7 tablet laktosa	Microgynon 50 ED
l Norgestrel 0,25 mg	Etinilestradiol 0,05 mg	-	Neogynon
l Norgestrel 0,25 mg	Etinilestradiol 0,05 mg	+ 7 tablet inert	Neogynon ED
Etinodiol diasetat 1 mg	Mestranol 0,05 mg	+ 7 tablet ferofumarat (25 mg)	Agestin ED
Linestrenol 1 mg	Etinilestradiol 0,05 mg	+ 6 tablet laktosa	Ovostat-28
Desogestrel . . . 150 mg	Etinilestradiol . . . 0,035 mg	-	Marvelon
II. SUNTIKAN			
Medroksiprogesteron asetat	150 mg, diberikan setiap 12 minggu		
Noretisteron enantat	200 mg, diberikan setiap 8 minggu		
III. IMPLANTASI			
Levonorgestrel	36 mg per tube silastik, implantasi SK 6 tube untuk 5 tahun		
3-Ketodesogestrel	68 mg-tube silastik tunggal, implantasi SK untuk 3 tahun		

31. ANDROGEN, ANTIANDROGEN & ANABOLIK STEROID

Purwastyastuti Ascobat

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Androgen <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Kimia dan biosintesis 1.2. Faal dan farmakodinamik 1.3. Mekanisme kerja 1.4. Farmakokinetik | <ol style="list-style-type: none"> 1.5. Sediaan dan indikasi 1.6. Efek samping dan interaksi obat 2. Antiandrogen 3. Kontrasepsi laki-laki |
|--|--|

1. ANDROGEN

1.1. KIMIA DAN BIOSINTESIS

Androgen ialah hormon steroid yang rumus kimianya berciri 19 atom C dengan inti steroid. Di samping androgen terdapat pula prekursor androgen yang disebut juga proandrogen. Androgen dan proandrogen disintesis oleh testis, ovarium dan korteks adrenal laki-laki dan perempuan. Bahan dasar untuk biosintesis testosteron ialah kolesterol. Pada laki-laki, testis terutama mensekresi testosteron sedangkan lebih dari 2/3 proandrogen yang ada di seluruh tubuh disekresi oleh korteks adrenal. Konversi proandrogen menjadi testosteron berjalan lambat sehingga secara fungsional androgen yang dihasilkan korteks adrenal kecil artinya. Bila terjadi gangguan produksi testosteron dalam testis, maka testosteron yang dihasilkan dari konversi proandrogen korteks adrenal tidak cukup untuk mempertahankan fungsi reproduksi laki-laki.

Kadar testosteron dalam plasma relatif tinggi pada 3 masa kehidupan laki-laki: pada masa embrio sewaktu sedang terjadi diferensiasi fenotip, pada masa neonatus dan pada masa dewasa. Pada saat pubertas, oleh sebab yang belum diketahui, gonadotropin yang disintesis hipofisis diproduksi dalam jumlah yang cukup besar sehingga terjadi perangsangan produksi testosteron dalam testis. Sekresi gonadotropin terjadi secara pulsatif. Produksi testosteron pada laki-laki normal ialah 2,5-10 mg sehari dan kadar plasma normal 250-1000 ng/dl. Kadar plasma testosteron memperlihatkan irama

harian dengan kadar tertinggi di pagi hari, maupun irama bulanan. Irama kadar plasma testosteron menyebabkan pengambilan sampel darah perlu dilakukan berulang kali untuk mendapatkan gambaran yang benar dalam pemeriksaan diagnostik maupun penelitian. Kadar testosteron dalam testis $\pm 100 \times$ kadar testosteron dalam sirkulasi sistemik. Kadar yang tinggi dalam testis ini secara fisiologis diperlukan untuk spermatogenesis. Steroidogenesis dalam testis terjadi dalam sel Leydig atas pengaruh *luteinizing hormone* (LH) yang juga disebut hormon ICSH (*interstitial cell stimulating hormone*), suatu hormon gonadotropin yang disekresi oleh hipofisis anterior. Sekresi LH terjadi karena rangsangan LHRF yang disekresi oleh hipotalamus. Aktivitas steroidogenik LH diperantarai oleh perangsangan siklik AMP dan sintesis kalmodulin. Hormon pemacu folikel (FSH *follicle stimulating hormone*), yang juga diproduksi oleh hipofisis anterior, berfungsi merangsang spermatogenesis.

Terdapat mekanisme loloh balik pada sumbu testis-hipofisis-hipotalamus dalam pengaturan sekresi hormon di atas. Kadar tinggi testosteron plasma menghambat sekresi LH dan sedikit menghambat sekresi FSH. Estradiol, yang diproduksi testis maupun yang merupakan hasil konversi androgen di jaringan perifer, merupakan penghambat sekresi LH dan FSH dengan potensi yang lebih kuat dibanding testosteron. Sedangkan *Inhibin*, suatu peptida yang dihasilkan oleh sel Sertoli dalam tubulus seminiferus juga berfungsi menghambat sekresi FSH. Androgen sintetik yang tidak mengalami aromatisasi menjadi estrogen misalnya oksandrolon dan mesterolon, kurang menghambat sekresi gonadotropin dibandingkan dengan testosteron yang me-

ngalami aromatisasi. Hambatan serupa juga terjadi terhadap sekresi hormon tropik misalnya LHRF pada tingkat hipotalamus. Hal ini perlu dipahami sehingga testosteron dapat digunakan secara rasional dalam klinik.

Pada perempuan normal, ovarium dan korteks adrenal mensekresi testosteron dalam jumlah relatif kecil. Sebaliknya sekresi utamanya ialah proandrogen yang di jaringan perifer akan diubah menjadi testosteron. Produksi testosteron pada perempuan 0,23 mg per hari dan kadar plasma normalnya 15-65 ng/dl. Sekresi androgen oleh korteks adrenal berada di bawah rangsangan ACTH, sedangkan sekresi oleh ovarium dipengaruhi oleh LH. Kadar androgen dalam plasma meninggi pada pertengahan siklus, sedangkan kadar androstenedion yang merupakan produk adrenal berfluktuasi sesuai dengan kadar kortisol yaitu mengikuti irama sirkadian (*circadian rhythm*).

Beberapa modifikasi kimiawi telah dapat dilakukan terhadap molekul androgen dengan tujuan antara lain memperlambat proses katabolisme dan memperkuat potensi androgenik. Modifikasi kimia yang dimanfaatkan dalam klinik ialah esterifikasi gugus 17 β -hidroksil dengan asam karboksilat. Hasilnya ialah hormon yang bersifat kurang polar sehingga lebih larut dalam lemak dan digunakan sebagai sediaan suntikan dalam pelarut lemak. Selain itu masa kerja menjadi lebih panjang karena steroid dilepaskan perlahan-lahan ke dalam sirkulasi. Makin panjang cincin C ester, makin larut zat ini dalam lemak dan makin panjang masa kerjanya. Ester ini terhidrolisis dan menghasilkan hormon aktif sehingga efektivitasnya dapat dimonitor dengan assay testosteron plasma. Kebanyakan bentuk ester harus diberikan secara suntikan kecuali metenolon asetat dan testosteron undekanoat yang dapat diberikan secara oral. Testosteron undekanoat diabsorpsi melalui sirkulasi limf, bukan melalui sistem porta, sehingga langsung masuk ke dalam aliran sistemik. Modifikasi kimia yang lain ialah alkilasi pada posisi 17- α (misalnya metiltestosteron dan fluoksimesteron) yang memungkinkan androgen efektif pada pemberian oral sebab katabolisme dalam hepar lebih lambat.

1.2. FAAL DAN FARMAKODINAMIK

Fungsi faal androgen tergantung dari periode kehidupan laki-laki. Pada masa embrional (12-18 minggu) fungsinya ialah pembentukan fenotip laki-

laki; pada masa neonatus (2 bulan) diduga fungsinya ialah organisasi dan penandaan susunan saraf pusat dalam hal tingkah laku (*behaviour*) dan fungsi seksual laki-laki; pada pubertas fungsinya ialah mengubah anak laki-laki menjadi dewasa, baik dalam pertumbuhan dan perkembangan tulang rangka dan otot maupun karakter seksnya.

Pada masa **prapubertas**, androgen dalam jumlah kecil yang disekresi oleh testis dan korteks adrenal cukup untuk mencegah sekresi gonadotropin melalui mekanisme loloh balik. Pada saat pubertas terjadi penurunan sensitivitas terhadap mekanisme loloh balik sehingga gonadotropin disekresi dalam jumlah yang cukup dan terjadi pembesaran testis. Segera setelah itu penis dan skrotum tumbuh, begitu pula rambut pubis sebagai ciri seks sekunder laki-laki. Bersamaan dengan itu fungsi anabolik androgen merangsang pertumbuhan badan sehingga pada anak laki-laki dalam masa pubertas terlihat penambahan tinggi badan, perkembangan otot rangka dan tulang disertai pertambahan berat badan yang pesat. Kulit bertambah tebal disertai proliferasi glandula sebacea. Pada individu tertentu hal ini menimbulkan akne. Lemak subkutane berkurang, dan mulai tumbuh rambut di keliak, tubuh dan ekstremitas. Pertumbuhan laring dan pita suara menimbulkan suara bernada rendah. Semua ini menghasilkan gambaran khas laki-laki. Pada akhirnya pertumbuhan longitudinal tubuh berakhir dengan penutupan epifisis tulang panjang.

Pubertas tidak akan terjadi pada kastrasi atau kerusakan fungsi testis. Kegagalan perkembangan testis dapat terjadi karena kekurangan gonadotropin, atau kerusakan testis primer. Pada keadaan ini ciri-ciri kelamin sekunder juga tidak muncul. Kerusakan fungsi testis setelah pubertas sangat jarang terjadi, misalnya pada tumor hipofisis atau infeksi virus; ciri-ciri seks sekunder menetap, tetapi libido dan kemampuan seksual menurun. Pada manusia tidak ada bukti hubungan kadar plasma testosteron dengan homoseksualitas ataupun tingkah laku agresif.

Pada laki-laki, androgen diperlukan untuk mempertahankan fungsi testis, vesikula seminalis, prostat, epididimis dan mempertahankan ciri kelamin sekunder serta kemampuan seksual. Androgen juga dibutuhkan untuk spermatogenesis serta pematangan sperma dalam epididimis. Proses ini sangat kompleks dan bagaimana peran testosteron masih belum jelas. Pada laki-laki di atas umur 50 tahun terjadi penurunan kadar plasma testosteron secara bertahap dan lambat. Sekresi FSH dan LH

meningkat tetapi respons terhadap gonadotropin tersebut menurun. Hal ini dihubungkan dengan penurunan aktivitas seksual pada usia tersebut meskipun hubungan langsung belum pernah dibuktikan. Pada laki-laki tidak ditemukan masa klimakterium secara hormonal seperti pada perempuan. Penurunan mendadak kadar testosteron plasma pada segala umur, misalnya karena orkiektomi atau trauma, dapat menimbulkan *vasomotor flushing*. Gejala ini dapat diatasi dengan pemberian testosteron.

Pada perempuan androgen berfungsi merangsang pertumbuhan rambut pubis dan mungkin menimbulkan libido. Pada masa menopause androgen merupakan sumber estrogen terbesar. Androgen juga merupakan faktor eritropoetik lewat perangsangan pembentukan eritropoetin di dalam ginjal.

Efek farmakodinamik androgen mirip efek fisiologisnya. Terhadap testis androgen berefek langsung. Pemberian androgen mengakibatkan respons yang bifasik. Dosis rendah mengakibatkan atrofi testis dan penurunan fungsi testis karena menghambat sekresi gonadotropin, sehingga tidak diproduksi testosteron endogen. Sementara kadarnya dalam testis tidak cukup untuk mempertahankan fungsi testis sehingga spermatogenesis dihambat. Dosis besar tidak menyebabkan atrofi maupun penurunan fungsi testis, karena kadar testosteron eksogen cukup besar untuk menunjang kebutuhan testis meskipun sekresi gonadotropin dan androgen endogen dihambat. Besar kecilnya dosis yang menghambat spermatogenesis berbeda menurut spesies dan sediaan yang digunakan. Misalnya pemberian 25 mg testosteron propionat setiap hari selama 6 minggu menyebabkan penurunan spermatogenesis. Anabolik steroid juga dapat menyebabkan penurunan spermatogenesis.

Efek anabolik pada pemberian androgen terlihat lebih jelas pada hipogonadisme, pada perempuan dan anak laki-laki sebelum pubertas.

Seperti juga efek lainnya, pemberian androgen yang melebihi kebutuhan fisiologis tidak akan menambah pertumbuhan otot melebihi pertumbuhan yang disebabkan oleh kadar normal androgen pada laki-laki. Karena itu pemberian androgen pada olahragawan laki-laki dengan tujuan memperbesar pertumbuhan otot tidak rasional karena lebih besar resiko daripada manfaatnya.

Pemberian androgen pada masa anak dan remaja merangsang penutupan epifise tulang secara prematur sehingga individu menjadi pendek.

Pemberian androgen pada perempuan yang fungsi hormonalnya normal akan menimbulkan pe-

rubahan seperti yang terlihat pada anak laki-laki masa pubertas. Perubahan ini disebut efek maskulinisasi (virilisasi).

Karena testosteron dalam sirkulasi dapat diubah menjadi 5- α -dihidrotestosteron dan estradiol, maka efek akhir androgen merupakan gabungan efek testosteron, dihidrotestosteron dan estradiol.

1.3. MEKANISME KERJA

Testosteron bebas dari plasma masuk ke sel target dengan cara difusi. Pada sebagian besar jaringan target androgen, testosteron bukan merupakan bentuk aktif hormon androgen. Di prostat dan vesikula seminalis, 90% testosteron diubah oleh enzim 5 α -reduktase menjadi dihidrotestosteron (DHT) yang lebih aktif dan berfungsi sebagai mediator intrasel hormon tersebut. DHT berikatan dengan reseptor di sitoplasma 10 x lebih kuat dibandingkan dengan testosteron, dan kompleks DHT-reseptor lebih mudah menjadi bentuk aktif dan berikatan dengan DNA daripada kompleks testosteron-reseptor. Ini menjelaskan kelebihan DHT dibanding testosteron dalam hal potensi androgeniknya. Defisiensi enzim reduktase tersebut dapat berakibat **pseudohermafroditisme**, karena testosteron yang disekresi dalam jumlah normal tidak diubah menjadi DHT sehingga genitalia eksterna laki-laki tidak berkembang.

Tidak semua jaringan target memerlukan perubahan testosteron menjadi DHT; misalnya perkembangan duktus Wolffii dalam masa embrional, begitu pula kerjanya di jaringan otot rangka, sumsum tulang, sel Sertoli. Dalam susunan saraf pusat, sebagian efek testosteron terjadi karena aromatisasinya menjadi estradiol.

Testosteron atau DHT berperan sebagai androgen aktif intrasel tergantung jaringan targetnya, misalnya pada perangsangan pertumbuhan folikel rambut, DHT lebih berperan daripada testosteron.

Testosteron atau DHT berikatan dengan reseptor di sitoplasma, kemudian kompleks steroid-reseptor ini mengalami modifikasi dan translokasi ke dalam nukleus dan berikatan dengan tempat ikatan spesifik (*specific binding sites*) pada kromosom. Hal ini menyebabkan aktivitas RNA polimerase meningkat diikuti peningkatan sintesis RNA spesifik dan selanjutnya peningkatan sintesis protein. Modifikasi kompleks steroid-reseptor serta peningkatan sintesis asam nukleat dan protein spesifik tersebut sangat kompleks dan belum jelas.

Usaha untuk memisahkan efek androgenik dari efek anabolik androgen belum berhasil, sebab semua kerja hormon androgen yang dikenal sampai saat ini diperantarai satu reseptor protein yang sama. Mekanisme kerja androgen pada perempuan sama dengan laki-laki.

1.4. FARMAKOKINETIK

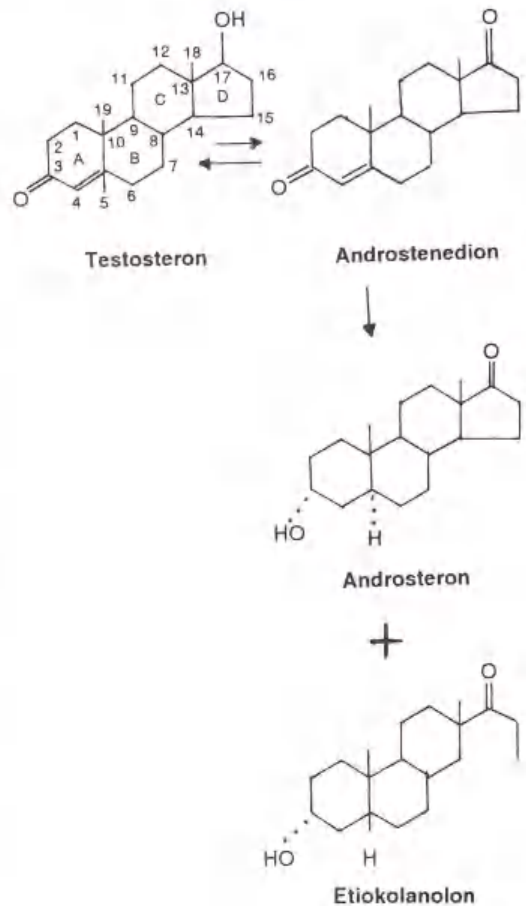
Testosteron dalam pelarut minyak yang disuntikkan, diabsorpsi sangat cepat, segera dimetabolisme di hepar dan cepat diekskresi sehingga efeknya lemah. Testosteron per oral juga diabsorpsi dengan cepat, tetapi efektivitasnya lebih lemah lagi sebab hampir seluruhnya dimetabolisme di hepar sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Untuk mengatasi masalah di atas telah dicoba berbagai cara pemberian misalnya implantasi kapsul silastik berisi testosteron, per oral dalam jumlah besar dengan bentuk tertentu, krem topikal, supositoria rektal atau tetes hidung. Tidak satu pun cara pemberian ini yang hasilnya memuaskan secara klinis.

Testosteron dalam bentuk ester bersifat kurang polar dibandingkan bentuk bebasnya, sehingga dalam pelarut minyak suntikan intramuskular akan diabsorpsi lebih lambat dan masa kerjanya lebih panjang. Misalnya, pemberian testosteron propionat lebih efektif daripada testosteron meskipun masing-masing diberikan dengan cara yang sama dalam jangka waktu yang sama pula.

Testosteron dalam plasma 98% terikat protein, yaitu *testosteron-estradiol binding globulin* (TEBG) atau *sex hormone binding globulin* (SHBG) dan albumin. Dengan demikian, kadar TEBG menentukan kadar testosteron bebas dalam plasma dan waktu paruhnya. Waktu paruh testosteron berkisar antara 10-20 menit. Testosteron menurunkan sintesis TEBG, sementara estrogen meningkatkannya, sehingga kadar globulin tersebut pada perempuan dua kali lebih tinggi dibanding pada laki-laki.

Testosteron diinaktivasi terutama di hepar menjadi androstenedion, androsteron dan etikolanolon (lihat Gambar 31-1). Alkilasi testosteron pada posisi 17 akan memperlambat metabolismenya di hepar serta memungkinkan pemberian per oral, tetapi sediaan bentuk alkil ini toksik terhadap hepar.

Testosteron melalui proses aromatisasi dapat menjadi estradiol di jaringan di luar kelenjar yaitu jaringan lemak, otak, otot, paru dan ginjal. Proses ini merupakan sumber utama estrogen pada laki-



Gambar 31-1. Metabolisme androgen

laki dan perempuan mati haid. Sintesis estradiol pada laki-laki normal sekitar 50 mg sehari, sedangkan fungsinya sampai sekarang belum jelas.

Ekskresi 90% melalui urin, 6% melalui tinja dalam bentuk asal, metabolit dan konjugat. Hanya 30% dari 17-ketosteroid yang diekskresi melalui urin, antara lain androsteron dan etikolanolon, berasal dari metabolisme steroid testis, sebagian besar berasal dari metabolisme steroid adrenal. Dengan demikian kadar 17-ketosteroid urin tidak menggambarkan jumlah sekresi androgen oleh testis tetapi terutama oleh korteks adrenal. Androgen sintetis juga mengalami metabolisme tetapi lebih lambat sehingga waktu paruhnya lebih panjang. Ekskresi androgen sintetis dapat berupa bentuk asal atau metabolitnya.

Tabel 31-1. SEDIAAN ANDROGEN

Nama sediaan	Kimia	Cara pemberian	Pemakaian klinis	Dosis
1. Testosteron		IM		10-50 mg/3x seminggu
2. Testosteron propionat	ester	IM	Karsinoma payudara	10-25 mg/2-3x seminggu
3. Testosteron sipionat	ester	IM	hipogonadisme pre-pubertas dan hipogonadisme usia dewasa.	100-200 mg/tiap 2-4 minggu.
atau			karsinoma payudara	200-400 mg/tiap 2-4 minggu.
4. Testosteron enantat	ester	IM	stimulai pubertas/pertumbuhan pada kasus spesifik.	individualisasi
5. Metiltestosteron	17 alkil	oral, bukal	- hipogonadisme usia dewasa. - anabolik - karsinoma payudara metastatik	10-50 mg/hari. individualisasi 200 mg/hari.
6. Fluoksimesteron	17 alkil	oral	- hipogonadisme usia dewasa. - anabolik - karsinoma payudara metastatik.	10-20 mg/hari. individualisasi 10-30 mg/hari.
7. Danazol	17 alkil	oral	-endometriosis. - mama fibrosistik - udem angio-neurotik hereditier	tergantung berat penyakit dan respons individual 200-800 mg/hari selama 3-9 bulan. 100-400 mg/hari awal : 400-600 mg/hari lalu turun serendah mungkin yang masih efektif

1.5. SEDIAAN DAN INDIKASI

Sediaan androgen yang digunakan dalam klinik untuk efek androgennya dapat dilihat pada Tabel 31-1; sedangkan pada Tabel 31-2 dapat dilihat sediaan yang digunakan untuk efek anaboliknya dan disebut steroid anabolik. Testosteron bentuk ester merupakan sediaan pilihan untuk kedua indikasi tersebut. Penggunaan alkil androgen hanya untuk udem angioneurotik hereditier atau terapi jangka pendek pada penyakit berat.

Terapi substitusi. Indikasi utama androgen ialah sebagai terapi pengganti pada defisiensi androgen

yaitu pada hipogonadisme dan hipopituitarisme. Hasil terapi substitusi yang paling baik didapat dengan pemberian sediaan suntikan IM. Dosis yang diperlukan per hari paling sedikit setara dengan 10 mg testosteron, ini bisa didapat misalnya dengan pemberian testosteron propionat 25 mg tiga kali seminggu. Bentuk ester kerja panjang dapat diberikan tiap 2-3 minggu sebesar 200 mg. Terapi jangka panjang dengan dosis di atas biasanya dapat mencapai efek maskulinisasi penuh bila diberikan cukup dini sesuai kasusnya. Pasien dengan pubertas terlambat harus diperiksa lebih dulu fungsi hipofisis dan gonadnya. Induksi pubertas pada kasus ini dapat dilakukan dengan lama pengobatan

Tabel 31-2. SEDIAAN STEROID ANABOLIK

Nama sediaan	Kimia	Cara pemberian	Rasio aktivitas androgen: anabolik	Pemakaian klinis selain anabolik	Dosis
1. Etillestrenol	17 alkil	oral	1:4 sampai 1:8		4 - 8 mg/hari
2. Metandrostenolon	17 alkil	oral	1 : 3	osteoporosis	2,5 - 5 mg/hari
3. Oksandrolon	17 alkil	oral			2,5 - 20 mg/hari
4. Oksimetolon	17 alkil	oral	1 : 3	anemia	1 - 5 mg/kgBB/hari
5. Stanozolol	17 alkil	oral	1:3 sampai 1:6		6 mg/hari
6. Nandrolon fenpropionat		inj	1:3 sampai 1:6	karsinoma payudara	50 - 100 mg/minggu
7. Nandrolon dekanolat		inj	2:5 sampai 1:4		50 - 100 mg/tiap 3 - 4 minggu
8. Metandriol	17 alkil	inj			lar air 10-40 mg/hari lar minyak 50-10 mg/ 1-2 x seminggu
9. Fluoxymesteron	17 alkil	oral		anemia	dewasa 4-10 mg/hari anak 2,5-10 mg/hari anemia 0,4-1 mg/kg/ hari
10. Metiltestosteron	17 alkil	oral	10-20 mg/hari		10 - 20 mg/hari
11. Testolacton	tidak mengandung 17 alkil	oral		karsinoma payudara	4 x 250 mg/sehari

4-6 bulan, lalu berhenti 4-6 bulan juga untuk melihat kemungkinan terjadinya pembesaran testis dan pertumbuhan spontan. Bila terjadi pertumbuhan spontan pengobatan tidak perlu diulang. Sekresi gonadotropin diperiksa kembali sesudah pemberian androgen dihentikan. Bila didapatkan kegagalan total dari testis sehingga pubertas tidak terjadi, dianjurkan pemberian terapi jangka panjang dengan menggunakan ester testosteron misalnya sipionat atau enantat IM selama 6 bulan-1 tahun setengah dosis penunjang dan dilanjutkan dengan dosis penunjang sekitar 200 mg tiap dua minggu. Biasanya perkembangan seksual sepenuhnya tercapai dalam 2-3 tahun.

Derivat 17- α -alkil tidak dipakai untuk terapi substitusi karena menyebabkan insidens kelainan hepar yang sangat tinggi.

Pemberian androgen pada hipogonadisme menjelang masa pubertas, menimbulkan pubertas normal. Bila disertai defisiensi hormon pertumbuhan (GH), maka harus disertai pemberian GH. Pada gagal testis pascapubertas terapi substitusi yang adekuat mengembalikan aktivitas normal. Efek utama androgen pada keadaan ini ialah terhadap libido, volume ejakulat, tanda seks sekunder, hemoglobin, retensi nitrogen dan pertumbuhan tulang.

Sebaliknya, pemberian testosteron pada laki-laki dengan kadar plasma testosteron normal tidak akan mempengaruhi libido.

Efek anabolik. Pada hipogonadisme pemberian testosteron menyebabkan imbalance nitrogen positif, retensi natrium, kalium, klorida dan penambahan berat badan. Sebaliknya, pada keadaan tanpa hipogonadisme, imbalance nitrogen positif ini hanya bertahan tidak lebih dari 1-2 bulan. Karena pemberian androgen pada hipogonadisme menyebabkan pembesaran otot dan penambahan berat badan, maka timbul anggapan bahwa pemberian androgen dalam dosis farmakologis pada orang normal akan membesarkan otot dan berat badan lebih dari normal. Hal ini tidak pernah berhasil dibuktikan. Beberapa sediaan androgen dibuat dengan tujuan mendapatkan sifat anaboliknya dengan sesedikit mungkin sifat androgenik. Sampai sekarang tidak ada sediaan hormon anabolik yang tidak bersifat androgenik, sebab kedua efek tersebut merupakan kerja hormon melalui reseptor yang sama tetapi di jaringan yang berbeda. Semua hormon anabolik dapat dipakai untuk terapi substitusi androgen dan semua dapat menimbulkan maskulinisasi bila dosis dan lama pengobatan cukup.

Efek anabolik hormon androgen sangat bergantung pada keadaan gizi yang adekuat dan keadaan umum seseorang. Belum ada bukti manfaat penggunaan androgen sebagai anabolik pada keadaan berikut: gizi kurang, orang tua lemah, pasien lemah sedang/setelah sakit berat misalnya luka bakar, infeksi, obat sitostatik, operasi. Perbaikan yang dirasakan pada keadaan tersebut diduga terutama berhubungan dengan meningkatnya nafsu makan.

Penggunaan androgen oleh olahragawan dengan tujuan mempertinggi prestasi ialah suatu penyalahgunaan obat (*drug abuse*). Kenyataan bahwa androgen yang disalahgunakan cukup sering didapat dari dokter mencerminkan ketidaktahuannya mengenai berbagai aspek penyalahgunaan androgen.

Pertama, androgen memang meningkatkan masa otot pada anak laki-laki dan perempuan. Dua penelitian berikut menunjukkan bahwa hanya **dosis masif androgen** dapat merangsang pertumbuhan otot pada laki-laki. Penelitian Forbes 1985 menunjukkan bahwa 5 g atau lebih androgen meningkatkan masa otot dan penelitian Griggs dkk 1989 dengan testosteron enantat 3 mg/kgBB/minggu selama 12 minggu meningkatkan masa otot dan sintesis protein tubuh secara keseluruhan. Tetapi penelitian terkontrol efek androgen terhadap kekuatan otot dan prestasi pada atlet yang terkondisi memperlihatkan hasil yang tidak jelas. Pada laki-laki normal seluruh reseptor androgen telah tersaturasi oleh androgen endogen, sehingga ada dugaan bahwa androgen masif tersebut bekerja menghambat reseptor glukokortikoid dengan akibat hilangnya efek katabolik glukokortikoid.

Kedua, efek androgen terhadap **prestasi atlet pria** rumit karena alasan berikut. (1) Efek samping obat pada dosis yang digunakan atlet demikian besar sehingga tidak memungkinkan disain tersamar (*blinding*); (2) hanya sebagian kecil atlet mendapat manfaat sehingga sulit untuk menentukan kelompok ini; (3) efek terhadap prestasi atlet pada atlet unggulan terlalu kecil, misalnya hanya 1%, untuk dapat dideteksi dalam uji klinik tetapi cukup besar artinya bagi prestasi individu untuk menang. Lepas dari hal ilmiah, dalam kenyataannya cukup banyak atlet, pelatih, dokter percaya akan pengaruh androgen terhadap prestasi atlet.

Ketiga, efek samping androgen secara keseluruhan belum jelas, sebagian karena zat yang digunakan bukan produk yang telah diberi izin untuk

diedarkan ataupun obat-obat hewan yang tidak memiliki data keamanan pada manusia. Pada anak laki-laki dan perempuan efek samping begitu mengganggu sehingga membatasi penyalahgunaan. Pada pria efek feminisasi dan virilisasi reversibel, efek terhadap spermatogenesis dapat hilang beberapa bulan setelah obat dihentikan, tetapi efek toksik yang timbul setelah penggunaan jangka lama yaitu gangguan fungsi hepar dan penurunan kadar HDL cukup serius sehingga obat ini berdasarkan pertimbangan medis tidak boleh digunakan untuk tujuan diatas.

Anemia refrakter. Testosteron merangsang pembentukan eritropoetin, sifat ini juga dimiliki oleh sediaan androgen lainnya, karena itu androgen dipakai untuk pengobatan anemia refrakter. Kegunaannya pada anemia dapat dicoba pada kasus tertentu dalam waktu terbatas. Meskipun hanya kira-kira 1/2 nya yang memberi respons terhadap androgen, penggunaannya dapat dibenarkan sebab tanpa obat prognosis anemia refrakter sangat buruk. Hasil yang relatif cukup baik kadang-kadang terlihat pada anemia karena kegagalan sumsum tulang (anemia aplastik). Saat ini androgen tidak dipakai secara rutin sebab hubungan antara respons dan terapi belum jelas mengingat anemia aplastik dapat berremisi spontan. Pada anemia karena gagal ginjal, pemberian androgen sebaiknya dihentikan setelah 3 bulan, ada atau tidak ada efeknya. Pemberian androgen hanya diulang bila hematokrit turun ke kadar sebelum terapi.

Udem angioneurotik hereditier. Steroid 17- α -alkil efektif untuk pengobatan udem angioneurotik hereditier. Efektivitasnya dalam hal ini sama untuk perempuan dan laki-laki. Steroid 17- α -alkil menyebabkan peningkatan kadar plasma glikoprotein yang disintesis di hepar, termasuk beberapa faktor pembekuan dan inhibitor komplemen. Udem angioneurotik hereditier disebabkan oleh aktivasi komplemen karena kurangnya jumlah atau aktivitas inhibitor. Efektivitas androgen oral pada penyakit ini didasarkan atas **efek samping steroid 17- α -alkil** terhadap fungsi hepar. Steroid bersifat androgen lemah misalnya Danazol tidak kalah manfaatnya dibanding androgen kuat.

Karsinoma mama. Androgen digunakan untuk terapi paliatif karsinoma mama metastasis pada perempuan, kemungkinan kerjanya melalui sifat antiestrogen. Testosteron paling efektif, makin rendah efek androgenik suatu sediaan makin rendah

efektivitasnya terhadap Ca mama. Dosis yang diperlukan untuk mencapai remisi jauh lebih besar daripada dosis yang dipakai pada terapi substitusi sehingga virilisasi selalu terjadi. Sediaan dengan masa kerja singkat misalnya testosteron propionat, metil testosteron dan fluoksimesteron lebih disukai, sebab bila timbul hiperkalsemia, efeknya tidak akan bertahan lama. Remisi lebih sering tercapai dengan kemoterapi sehingga kegunaan androgen untuk karsinoma mama bukan merupakan obat terpilih. Pada karsinoma mama laki-laki, androgen bahkan merupakan kontraindikasi.

Osteoporosis. Androgen hanya bermanfaat untuk osteoporosis yang disebabkan oleh defisiensi androgen. Kegunaannya pada osteoporosis jenis lain belum terbukti. Pada perempuan kegunaannya dikalahkan oleh estrogen sebab androgen tidak terbukti lebih bermanfaat daripada estrogen, sedangkan efek samping maskulinisasi mengganggu.

Infertilitas. Pada infertilitas akibat hipogonadisme sekunder diperlukan gonadotropin untuk merangsang dan mempertahankan spermatogenesis. Testosteron digunakan untuk terapi infertilitas yang disebabkan oleh oligospermia idiomatik. Sediaan depot (testosteron enantat atau sipionat 200 mg) disuntikkan IM sekali seminggu selama 12-20 minggu. Pada penggunaan testosteron dosis tinggi jangka panjang, setelah testosteron dihentikan kadang-kadang terjadi *rebound spermatogenesis*. Keberhasilan bervariasi, tetapi tidak melebihi 40%. Beberapa kelemahan terapi ini ialah : (1) masa terapi panjang dan hasilnya baru terlihat 3-4 bulan setelah terapi dihentikan; (2) perbaikan produksi sperma hanya bertahan selama 2-3 bulan; dan (3) ada kemungkinan terjadi depresi spermatogenesis yang menetap.

Karena risiko di atas dan hasil yang tidak pasti cara ini hanya dipakai pada kasus oligospermia idiomatik berat yang tidak berhasil diobati dengan obat lain. Pasien harus tahu risiko yang dihadapi.

Kelainan ginekologis. Androgen dahulu digunakan untuk kelainan ginekologis misalnya perdarahan uterus, dismenore dan menopause, tetapi saat ini pilihan jatuh pada estrogen, dan/atau progestin. Androgen tidak dianjurkan untuk menghentikan perdarahan uterus yang disebabkan oleh pemberian estrogen.

Pemberian androgen pada perempuan mati haid untuk mengembalikan libido tidak menunjukkan efektivitas yang nyata. Disamping itu efek mas-

kulinisasi pada perempuan yang sensitif membatasi kegunaannya.

Untuk supresi laktasi, **bromokriptin** lebih disukai daripada kombinasi androgen-estrogen sebab kombinasi ini sering menyebabkan *rebound* laktasi dan estrogen meningkatkan risiko tromboemboli. **Danazol**, suatu androgen sintetik diindikasikan pada endometriosis. Obat ini mengembalikan fertilitas pada endometriosis berdasarkan penekanan pertumbuhan jaringan endometrium.

Bermacam-macam kombinasi steroid androgenik dan anabolik dengan estrogen, vitamin atau obat-obat lain telah ditarik dari peredaran karena manfaatnya tidak jelas, sedangkan risiko efek samping androgen tetap mengancam.

Penggunaan androgen jangka panjang pada pasien geriatri tidak rasional dan merupakan pemborosan dana. Penggunaan pada bayi prematur atau baru lahir tidak dianjurkan sebab tidak ada bukti efektivitas dan keamanannya.

1.6. EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

Maskulinisasi. Pada perempuan, semua sediaan androgen berefek maskulinisasi. Gejala dini ialah pertumbuhan kumis, akne, merendahnya nada suara. Gangguan menstruasi akan terjadi bila sekresi gonadotropin terhambat. Gejala-gejala ini dapat hilang bila penggunaan androgen segera dihentikan. Setelah pengobatan jangka lama, misalnya pada karsinoma payudara, efek samping ini irreversibel. Efek maskulinisasi lebih kecil dengan sediaan anabolik atau sediaan androgen lemah. Androgen dikontraindikasikan pada kehamilan berdasarkan kemungkinan efek maskulinisasi janin perempuan.

Feminisasi. Efek samping ginekomastia cenderung terjadi pada laki-laki, terutama yang ada gangguan hepar. Hal ini mungkin berhubungan dengan aromatisasi androgen menjadi estrogen, sebab pemberian ester testosteron meningkatkan kadar estrogen plasma pada laki-laki. Diketahui bahwa enzim aromatase lebih aktif pada anak daripada dewasa, sedangkan pada gangguan hepar metabolisme androgen menurun sehingga lebih banyak androgen ke perifer dan mengalami aromatisasi. Efek samping ini tidak terjadi pada penggunaan steroid yang direduksi pada posisi 5- α -misalnya oksandrolon.

Penghambatan spermatogenesis. Androgen diperlukan untuk spermatogenesis, tetapi penggunaan androgen dosis rendah jangka panjang justru dapat menghambat spermatogenesis. Androgen dosis tersebut cukup untuk menghambat sekresi LH, FSH dan testosteron endogen sehingga kadar testosteron di dalam testis tidak cukup untuk berlangsungnya spermatogenesis normal. Hal ini terjadi karena aromatisasi testosteron menjadi estrogen, penghambat kuat sekresi gonadotropin.

Androgen dosis tinggi juga menghambat sekresi testosteron endogen, tetapi kadar plasma yang dicapai jauh di atas normal (dengan segala konsekuensi efek sampingnya), jadi kadar testosteron dalam testis cukup untuk spermatogenesis.

Hiperplasia prostat. Pada laki-laki usia lanjut, androgen dapat merangsang pembesaran prostat karena hiperplasia; hal ini menyebabkan obstruksi. Karena itu perlu perhatian khusus bila digunakan pada laki-laki usia lanjut.

Gangguan pertumbuhan. Hati-hati memberikan androgen pada anak prapubertas, sebab dapat terjadi pubertas prekoks. Jangan memberikan anabolik steroid untuk merangsang pertumbuhan anak yang meskipun berbadan kecil tetapi normal dan sehat. Pemberian untuk gangguan pertumbuhan tertentu harus dilakukan oleh ahli hormon anak. Androgen mempercepat penutupan epifisis sehingga mungkin anak tidak akan mencapai tinggi badan yang seharusnya. Beratnya efek samping ini tergantung dari usia tulang, obat yang dipakai, dosis dan lama terapi. Efek samping ini dapat bertahan $\pm$ 6 bulan meskipun pemberian androgen telah dihentikan.

Pada laki-laki dengan hipogonadisme, terapi androgen pada awalnya dapat menimbulkan priapisme, efek samping ini akan hilang walaupun terapi diteruskan.

Udem. Pada dosis terapi untuk hipogonadisme retensi cairan biasanya tidak sampai menimbulkan udem. Pemberian androgen dosis besar misalnya pada pengobatan neoplasma menimbulkan udem yang disebabkan oleh retensi air dan elektrolit. Hal ini harus dipertimbangkan sewaktu memberikan androgen pada penderita gagal jantung, penyakit ginjal, sirosis hepatitis dan hipoproteinemia.

Ikterus. Metiltestosteron merupakan androgen yang pertama diketahui dapat menimbulkan hepatitis kolestatik. Ikterus jarang terjadi dan reversibel bila obat dihentikan. Bila timbul ikterus hal itu di-

sebabkan stasis empedu dalam kapiler biliar tanpa kerusakan sel. Kemudian diketahui bahwa keadaan ini ditimbulkan oleh 17- α -alkil steroid. Testosteron dan ester testosteron tidak menimbulkan efek samping ini, karena itu ester testosteron lebih sering digunakan dalam klinik. Efek samping ikterus berhubungan dengan dosis dan muncul 2-5 bulan setelah mulai terapi. Karena itu steroid 17- α -alkil dipakai hanya untuk jangka pendek 3-4 minggu, disusul masa istirahat yang sama lamanya.

Obat ini sebaiknya tidak diberikan pada penderita penyakit hati, walaupun terpaksa, harus disertai perhatian khusus. Pemberian steroid derivat 17- α -alkil memperbesar kemungkinan timbulnya keganasan **hepatoselular** dan **endotelial** terutama pada penggunaan dosis besar jangka panjang misalnya pada terapi anemia refrakter.

Hiperkalsemia. Hiperkalsemia dapat timbul pada perempuan penderita karsinoma payudara yang diobati dengan androgen. Pada keadaan ini terapi androgen harus dihentikan dan diberi cairan yang cukup (hidrasi) serta diberi pengobatan terhadap hiperkalsemia.

Interaksi obat. 17- α -alkil androgen meningkatkan efek antikoagulan oral (kumarin dan indandion) sehingga perlu penurunan dosis antikoagulan untuk mencegah terjadinya perdarahan. Metandrostenolon menurunkan metabolisme oksifenbutason sehingga efeknya menjadi lebih panjang, lebih kuat dan sulit diduga. Karena itu dianjurkan untuk tidak memakai kedua obat ini bersamaan. Metandrostenolon juga meningkatkan efektivitas dan efek toksik kortikosteroid. Anabolik steroid dapat menurunkan kadar gula darah penderita diabetes melitus, sehingga kebutuhan akan obat antidiabetik menurun. Lagi pula anabolik steroid menghambat metabolisme antidiabetik oral.

Androgen menurunkan tiroksin binding globulin (TBG) plasma, sedangkan kadar tiroid hormon bebas (T_3 & T_4) tetap normal.

2. ANTIANDROGEN

Antiandrogen ialah zat yang menghambat sintesis, sekresi atau kerja androgen. Tujuan penelitian tentang obat yang bersifat antiandrogen pertama-tama ialah untuk pengobatan karsinoma prostat atau keadaan lain yang berhubungan dengan

kadar testosteron yang berlebihan baik pada laki-laki maupun perempuan dan anak-anak.

Estrogen merupakan antiandrogen alami. Efek estrogen pada jaringan target berlawanan dengan efek androgen. Selain itu estrogen juga merupakan penghambat kuat sekresi gonadotropin sehingga secara sekunder menghambat sekresi testosteron.

Progesteron merupakan antiandrogen lemah. Beberapa derivat progesteron dengan gugus 1,2- α -metilene misalnya **siproteron asetat** merupakan antiandrogen yang paling kuat. Siproteron asetat juga memiliki sifat progestogenik dan menghambat sekresi gonadotropin. Obat ini merupakan penghambat kompetitif androgen di samping menghambat produksi testosteron. Pemberian 200 mg siproteron asetat selama 10-14 hari pada laki-laki menurunkan libido yang berlebihan. Efeknya terhadap libido ini menyebabkan siproteron asetat tidak mungkin digunakan sebagai kontrasepsi laki-laki. Selain itu hasil penelitian menunjukkan bahwa efektivitas siproteron sebagai kontrasepsi laki-laki tidak konsisten. Efek lain yang mengganggu ialah ginekomastia. Siproteron efektif untuk terapi pubertas prekoks, tetapi ternyata efek sampingnya berat yaitu menghambat efek anabolik androgen dan pertumbuhan anak. Siproteron juga efektif untuk hirsutisme berat.

Beberapa penelitian dengan siproteron asetat 200-300 mg/hari menunjukkan hasil yang cukup baik untuk hipertrofi prostat dan karsinoma prostat. **Klormadinon asetat**, analog siproteron digunakan pada karsinoma prostat dengan dosis 100 mg/hari.

Obat antiandrogen masih dalam taraf penelitian dan belum digunakan secara luas.

Flutamid ialah suatu antiandrogen yang bukan steroid sehingga tidak memperlihatkan aktivitas hormon. Kerjanya mungkin melalui perubahan *in vivo* menjadi 2-hidroksiflutamid dan mengakibatkan regresi organ-organ yang dipengaruhi testosteron misalnya prostat dan vesikula seminalis. Karena mekanisme loloh balik testosteron dipengaruhi maka terjadi peningkatan LH dan testosteron plasma. Kenaikan testosteron plasma ini dapat menjadi pembatas efek flutamid yang berlebihan. Oleh karena itu flutamid paling bermanfaat untuk menghambat androgen adrenal pasien yang mendapat GnRH terus menerus, atau pada wanita (produksi LHnya tidak dikontrol oleh androgen). Kegunaan klinik flutamid ialah untuk kanker prostat, dosisnya 250 mg tiga kali sehari dan biasanya ditambah estrogen atau GnRH antagonis misalnya leuprolid.

Selain itu juga dicoba untuk terapi hirsutisme pada perempuan, diberikan bersama kontrasepsi oral.

Azasteroid finasterid ialah sediaan penghambat kompetitif enzim 5- α -reduktase yang aktif secara oral. Obat ini menurunkan kadar DHT plasma dan prostat tanpa peningkatan LH atau testosteron dan sedang dicoba penggunaannya pada hiperplasia prostat jinak.

Beberapa obat misalnya spironolakton dan simetidin memperlihatkan efek antiandrogen sebagai efek sampingnya.

3. KONTRASEPSI PRIA

Efek kontrasepsi androgen didasarkan atas hambatan sekresi FSH dan LH yang diikuti hambatan spermatogenesis dan produksi testosteron endogen. Dosis androgen untuk maksud ini harus sedemikian rupa sehingga kadar androgen plasma tetap normal sementara kadar dalam testis relatif rendah dibanding keadaan normal. Kadar androgen plasma yang lebih rendah dari normal menurunkan libido, sedangkan kadar androgen terlalu tinggi menyebabkan efek samping. Ternyata sangat sulit menentukan dosis efektif untuk kontrasepsi dengan hanya menggunakan testosteron saja. Hasil penelitian menunjukkan efek yang tidak konsisten dalam mencapai azoospermia dan infertilitas, sehingga testosteron sebagai obat tunggal tidak dapat digunakan untuk kontrasepsi.

Progesteron atau estrogen, walaupun menghambat spermatogenesis dan produksi testosteron, selalu menimbulkan penurunan libido, sehingga sebagai obat tunggal tidak mungkin digunakan untuk kontrasepsi laki-laki.

Kombinasi testosteron dengan progesteron atau kombinasi testosteron dengan estrogen mungkin dapat diterima dan digunakan sebagai kontrasepsi hormonal laki-laki. Dalam hal ini progesteron atau estrogen berfungsi sebagai penghambat sekresi FSH dan LH, sedangkan testosteron berfungsi mempertahankan libido dan ciri seks sekunder serta fungsi organ kelamin laki-laki. Pada penelitian dengan dosis kombinasi tertentu, kadar testosteron plasma tetap normal sementara kadar LH dan FSH menurun sehingga efek kontrasepsi tanpa efek samping yang berarti dapat dicapai. Tetapi kombinasi testosteron dan progesteron masih menghadapi masalah efek yang tidak konsisten dan cara pemberian yang tidak praktis. Kombinasi ini masih

memerlukan pembuktian efektivitas dan keamanan pada manusia, di samping perlu ditemukan cara pemberian yang praktis. Pada hewan, kombinasi testosteron dan estrogen secara konsisten menyebabkan infertilitas tanpa efek samping yang berarti karena estrogen dalam dosis sangat kecil mampu menghambat sekresi gonadotropin. Estrogen merupakan penghambat gonadotropin yang lebih kuat dibandingkan dengan progesteron ataupun testosteron, mungkin karena itu efektivitasnya sebagai kontrasepsi lebih konsisten daripada testosteron atau progesteron.

Di samping hormon steroid tersebut di atas, agonis maupun antagonis *gonadotropin releasing hormon* (GnRH) juga sedang diteliti kegunaannya sebagai kontrasepsi laki-laki, baik sebagai sediaan tunggal maupun dalam kombinasi dengan testosteron. Efek terhadap spermatogenesis tidak konsisten.

Ketika buku ini dipersiapkan semua hormon untuk kontrasepsi laki-laki masih dalam taraf penelitian.

32. INSULIN, GLUKAGON DAN ANTI DIABETIK ORAL

Tony Handoko dan B. Suharto

1. Insulin
 - 1.1. Kimia dan sintesis
 - 1.2. Sekresi & metabolisme
 - 1.3. Mekanisme kerja
 - 1.4. Faal
 - 1.5. Patofisiologi
 - 1.6. Kebutuhan & resistensi
 - 1.7. Posologi
 - 1.8. Efek samping
 - 1.9. Interaksi
2. Obat antidiabetik oral
 - 2.1. Sulfonilurea
 - 2.2. Biguanid
3. Pengobatan diabetes melitus
4. Obat hiperglikemik
 - 4.1. Glukagon
 - 4.2. Diazoksid

1. INSULIN

1.1. KIMIA DAN SINTESIS

Insulin ialah polipeptida dengan BM kira-kira 6000. Polipeptida ini terdiri dari 51 asam amino tersusun dalam 2 rantai; rantai A yang terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino. Antara rantai A dan B terdapat 2 jembatan disulfida yaitu antara A-7 dengan B-7 dan A-20 dengan B-19. Selain itu masih terdapat jembatan disulfida antara asam amino ke-6 dan ke-11 pada rantai A.

Insulin yang diekstraksi dari pankreas babi atau sapi berupa kristal putih tidak berbau. Kristalisasi terjadi dibawah pengaruh Zn. Kristal ini tidak larut dalam pH netral tetapi larut dalam asam mineral encer atau alkali. Berbagai proses yang disebut dibawah ini dapat menghilangkan aktivitas insulin: (1) esterifikasi gugus karboksil; (2) oksidasi atau reduksi gugus disulfida; (3) Pengrusakan oleh enzim proteolitik misalnya kimotripsin, pepsin dan papain; dan (4) modifikasi pada gugus amino bebas atau gugus hidroksil alifatik. Umumnya modifikasi struktur sekunder atau tersier menyebabkan hilangnya aktivitas biologik. Pemasukan satu atom yodium tidak mengubah aktivitas tetapi bertambah banyak atom yodium dimasukkan semakin kurang aktivitas biologiknya.

Struktur insulin berbagai spesies berbeda dalam susunan asam aminonya. Perbedaan ter-

sebut tidak menyebabkan perbedaan aktivitas biologik tetapi menyebabkan perbedaan imunologik.

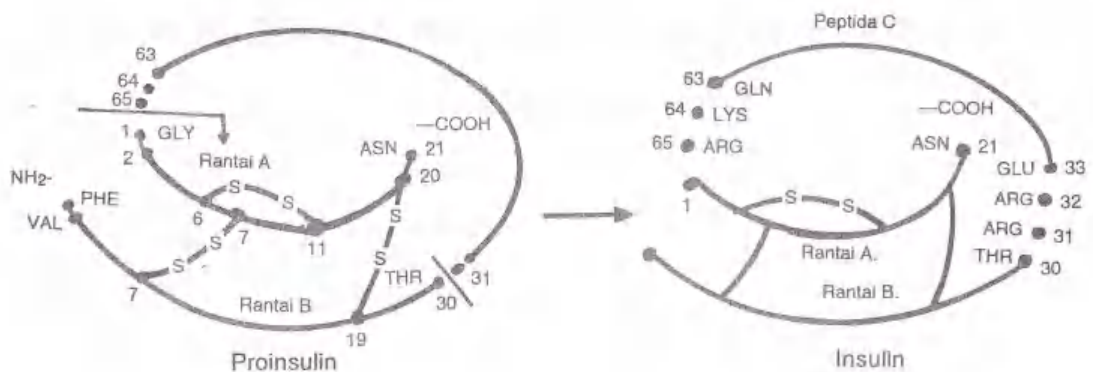
Insulin disintesis oleh sel β pulau Langerhans dari proinsulin. Proinsulin berupa polipeptida yang berbentuk rantai tunggal dengan 86 asam amino. Proinsulin berubah menjadi insulin dengan kehilangan 4 asam amino (31, 32, 64, 65) dan dengan rantai asam amino dari ke 33 sampai ke 63 yang menjadi peptida penghubung (*C-peptide* atau *Connecting peptide*). Rantai A mempunyai residu amino terminal glisin sedang rantai B fenilalanin. (Lihat Gambar 32-1).

Karena insulin babi paling mirip insulin insani maka dengan bahan insulin babi mudah dibuat insulin insani semisintetik.

Di samping itu juga dapat disintesis insulin manusia dengan teknik rekombinan DNA.

1.2. SEKRESI DAN METABOLISME

Proinsulin disintesis dalam elemen poliribosom retikulum endoplasmik sel β pankreas. Prohormon tersebut ditransfer ke sisterna retikulum endoplasmik dan kemudian ke kompleks Golgi. Di tempat terakhir ini terjadi perubahan proinsulin menjadi insulin. Granula yang mengandung insulin, proinsulin dalam jumlah kecil dan peptida-C kemudian terlepas dari aparatus Golgi.



Gambar 32-1. Struktur proinsulin dan insulin

Pengaturan sekresi insulin. Sekresi insulin diatur dengan ketat untuk mendapatkan kadar gula darah stabil baik sesudah makan maupun dalam keadaan puasa.

Faktor yang terutama berperan dalam pengaturan ini ialah : bermacam nutrisi, hormon saluran cerna, hormon pankreas dan neurotransmitter otonom. Glukosa, asam amino, asam lemak dan benda keton merangsang sekresi insulin. Sel-sel pulau Langerhans dipersarafi oleh saraf adrenergik dan kolinergik. Stimulasi reseptor α_2 adrenergik menghambat sekresi insulin, sedang β_2 adrenergik agonis dan stimulasi saraf vagal akan merangsang sekresi. Secara umum, setiap keadaan yang mengaktivasi saraf adrenergik (seperti hipoksia, hipotermia, operasi, luka bakar berat) menekan sekresi insulin melalui perangsangan reseptor α_2 adrenergik. Glukosa merupakan stimulan utama untuk sekresi insulin, di samping itu juga merupakan faktor esensial untuk bekerjanya stimulan yang lain. Glukosa akan lebih efektif dalam memprovokasi sekresi insulin bila diberikan per oral daripada diberikan intravena, hal ini disebabkan adanya penglepasan hormon saluran cerna dan perangsangan aktivitas vagal pada pencernaan glukosa (atau makanan)

Beberapa hormon saluran cerna yang merangsang penglepasan insulin antara lain gastrin, sekretin, kolesistokinin, peptida vasoaktif saluran cerna, peptida yang merangsang penglepasan gastrin dan enteroglukagon.

Bila dirangsang oleh glukosa terjadi sekresi insulin yang bifasik : fase 1 mencapai puncak sesudah 1-2 menit dan masa kerja pendek; fase 2 mula kerja lambat tapi masa kerja lama.

Mekanisme yang tepat dalam proses perangsangan penglepasan insulin belum jelas, diduga terdapat glukoreseptor pada sel β pankreas dan glukosa harus lebih dulu masuk ke dalam sel β serta ikut dalam metabolisme sel.

Bila terdapat hambatan metabolisme glukosa di dalam sel, perangsangan sekresi insulin oleh glukosa juga terhambat. Pada keadaan tersebut kadar glukosa yang tinggi dalam darah tidak mampu merangsang sekresi insulin, dan perangsangan baru terjadi setelah pemberian tolbutamid.

Peranan sistem adrenergik dalam mengatur insulin dapat dilihat dalam Bab 5. Berdasarkan perangsangan adrenoseptor α maka latihan fisik, peningkatan aktivitas simpatik pada keadaan patologis misalnya pembedahan, luka bakar, hipotermia, hipoksia, akan menyebabkan hiposekresi insulin. Sebaliknya, kolinomimetik dan stimulasi vagal menyebabkan peningkatan sekresi insulin.

Dalam keadaan stres, yaitu saat terjadi perangsangan simpatoadrenal, epinefrin bukan hanya meninggikan kadar glukosa darah dengan glikogenolisis, tetapi juga menghambat penggunaan glukosa di otot, jaringan lemak dan sel-sel lain yang penyerapan glukosanya dipengaruhi insulin. Dengan demikian glukosa lebih banyak tersedia untuk metabolisme otak yang penyerapan glukosanya tidak dipengaruhi oleh insulin. Dalam keadaan stres ini, otot terutama menggunakan asam lemak sebagai sumber energi, dan epinefrin memang menyebabkan mobilisasi asam lemak dari jaringan.

Perangsangan sekresi insulin juga dapat terjadi dengan pemberian sulfonilurea. Obat yang dapat meninggikan kadar siklik AMP dalam sel,

misalnya aminofilin juga dapat merangsang sekresi insulin.

Insulin yang masuk ke dalam peredaran darah didistribusi ke seluruh tubuh melalui cairan ekstrasel. Masa paruh insulin yang disuntikkan IV dalam plasma kurang dari 9 menit pada manusia. Ginjal dan hati merupakan organ penting untuk eliminasi insulin. Gangguan faal ginjal yang berat lebih berpengaruh terhadap eliminasi insulin daripada gangguan faal hati karena agaknya hati telah berfungsi secara maksimal sehingga tidak dapat meningkatkan eliminasi pada gagal ginjal. Inaktivasi di jaringan lemak dan otot tidak berarti.

Dari eksperimen in vitro diduga ada 2 sistem yang bertalian dengan degradasi insulin yaitu (1) enzim glutation insulin transhidrogenase yang menggunakan glutation tereduksi untuk memecah jembatan disulfida dan (2) enzim-enzim proteolitik yang memecah rantai asam amino. Akibat pemecahan jembatan disulfida maka rantai A bebas dapat ditemukan dalam plasma dan urin.

1.3. MEKANISME KERJA

Hasil penelitian Cuatrecasas dan Kono menunjukkan bahwa tempat kerja insulin ialah pada permukaan luar membran sel.

Pengaruh insulin terhadap siklus nukleotida tidak jelas. Penurunan kadar siklus AMP pada beberapa jaringan hanya nyata bila sebelumnya telah dirangsang oleh hormon lain. Secara tersendiri, penurunan kadar siklus AMP tidak jelas.

Beberapa peneliti mendapatkan bahwa adenil siklase dihambat, sedangkan enzim fosfodiesterase dirangsang. Hal tersebut dapat menerangkan penurunan kadar siklik AMP pada beberapa keadaan.

Sintesis glikogen dan glikogenolisis tergantung dari rangkaian reaksi fosforilasi protein. Siklik AMP mengaktifasi proteinkinase dengan akibat perangsangan glikogenolisis dan hambatan glukoneogenesis. Insulin bekerja sebaliknya yaitu ke arah sintesis glikogen. Insulin mendefosforilasi enzim-enzim tertentu dengan akibat terjadinya penghambatan glikogenolisis dan lipolisis.

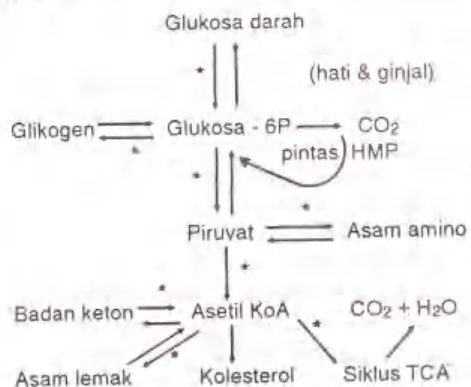
Insulin meningkatkan pengambilan K^+ ke dalam sel, efek serupa terjadi pada Mg^{++} , dan diduga ion-ion tersebut bertindak sebagai *second messenger* yang memperantarai kerja insulin.

1.4. FAAL

PENGATURAN KADAR GLUKOSA DALAM DARAH

Sebelum menguraikan peran insulin, penting sekali diketahui pengaturan kadar glukosa darah. Dalam hal ini yang berperan sangat penting ialah hati, pankreas, adenohipofisis dan adrenal; selain itu masih ada pengaruh-pengaruh dari tiroid, kerja fisik dan faktor lain seperti faktor imunologi dan hereditas.

HATI. Setelah makanan di absorpsi usus, glukosa dialirkan ke hati melalui vena porta. Sebagian dari glukosa tersebut di simpan sebagai glikogen. Pada saat itu kadar glukosa dalam vena porta lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena hepatik. Setelah absorpsi selesai, glikogen dalam hati dipecah lagi menjadi glukosa. Pada saat ini kadar glukosa dalam vena hepatik lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena porta. Jadi jelaslah bahwa hati dalam hal ini berperan sebagai **glukostat** (Gambar 32-2). Dalam keadaan biasa, persediaan glikogen dalam hepar cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah selama beberapa jam. Bila hepar terganggu fungsinya, mudah terjadi hipoglikemia maupun hiperglikemia.



Gambar 32-2. Metabolisme glukosa pada orang normal

* Jalur yang dipengaruhi insulin

PANKREAS. Selain insulin, hormon pankreas yang penting ikut mengatur metabolisme karbohidrat ialah **glukagon**. Glukagon menyebabkan glikogenolisis dengan jalan merangsang adenilsiklase,

suatu enzim yang penting untuk mengaktifkan enzim fosforilase. Enzim fosforilase berperan dalam glikogenolisis. Penurunan cadangan glikogen hepar menyebabkan bertambahnya deaminasi dan transaminasi asam amino, sehingga glukoneogenesis di hati jadi lebih aktif.

KERJA FISIK. Tanpa insulin, kontraksi otot dapat menyebabkan glukosa lebih banyak masuk ke dalam sel. Jadi suatu kerja fisik akan mengurangi kebutuhan insulin, sehingga mudah terjadi hipoglikemia. Itulah sebabnya maka seorang penderita diabetes melitus yang bekerja lebih berat daripada biasanya, harus mendapat ekstra kalori atau dosis insulin yang lebih rendah.

Jadi hiperglikemia dapat disebabkan oleh berbagai keadaan, demikian pula halnya dengan sindrom diabetes melitus. Secara singkat dapat dikatakan bahwa semua keadaan yang menghambat produksi dan sekresi insulin, terdapatnya zat-zat yang bersifat anti-insulin dalam darah serta keadaan yang menghambat efek insulin pada reseptornya, semua dapat menyebabkan diabetes melitus.

PENGARUH LAIN. Pengaruh hipofisis dan adrenal pada metabolisme glukosa dapat dilihat di Bab 27 dan Bab 33.

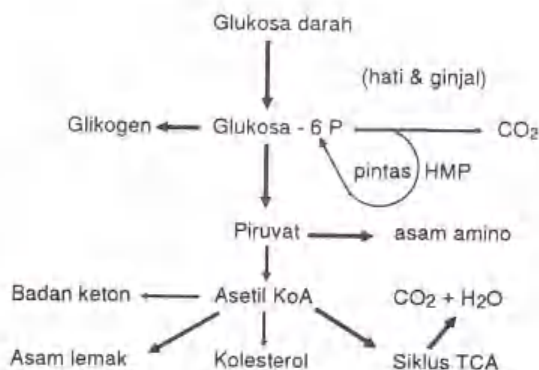
EFEK INSULIN TERHADAP METABOLISME

Insulin berperan penting tidak hanya dalam metabolisme karbohidrat, tetapi juga dalam transport berbagai zat melalui membran sel, dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Gambar 32-3). Karena efek insulin yang luas ini, maka sangatlah sulit untuk menerangkan berbagai efeknya hanya berdasarkan atas satu macam mekanisme kerja saja. Tambahan pula beberapa jaringan tubuh menunjukkan sifat yang berbeda-beda terhadap insulin, sehingga semakin sulit untuk mencari mekanisme kerja insulin yang sebenarnya. Untuk menyederhanakan pembahasan, maka peran insulin dibagi dalam 2 golongan, yaitu : (1) peran pada transport beberapa zat melalui membran sel, dan (2) pengaruh terhadap enzim.

PERAN PADA TRANSPORT BEBERAPA ZAT MELALUI MEMBRAN SEL. Pada percobaan dengan otot dan jaringan lemak, telah dibuktikan bahwa insulin memudahkan penyerapan beberapa jenis zat melalui membran. Dalam hal ini termasuk glukosa dan jenis-jenis monosakarida lain dengan

struktur kimia pada atom C ke 1, 2 dan 3 yang sama dengan D-glukosa, serta asam amino, ion kalium, nukleosida dan fosfat anorganik.

Beberapa jaringan tubuh memperlihatkan sifat yang berbeda-beda terhadap insulin. Insulin dibutuhkan untuk penyerapan glukosa pada otot skelet, otot polos, otot jantung, jaringan lemak, leukosit, lensa mata, humor akuosa dan hipofisis. Sedangkan jaringan-jaringan yang penyerapan glukosanya tidak dipengaruhi oleh insulin ialah otak (kecuali mungkin bagian hipotalamus), tubuli ginjal, mukosa intestinal, eritrosit dan mungkin juga hati. Jadi insulin merupakan salah satu faktor penting yang mempengaruhi mekanisme penyerapan zat melalui membran.



Gambar 32-3. Efek insulin terhadap metabolisme

PENGARUH TERHADAP ENZIM. Banyak sekali enzim yang perangsangan atau penghambatan aktivitasnya dipengaruhi oleh insulin. Perangsangan aktivitas oleh insulin antara lain terlihat pada enzim yang penting untuk proses glikolisis, yaitu glukokinase, fosfofruktokinase dan piruvatkinase. Enzim lain yang juga diaktifkan oleh insulin ialah glikogen sintetase, suatu enzim yang perlu untuk sintesis glikogen. Pada pengukuran aktivitas insulin, penambahan jumlah glikogen dalam jaringan merupakan suatu parameter yang sangat spesifik.

Enzim yang dihambat aktivitasnya oleh insulin ialah enzim yang penting untuk glukoneogenesis, yaitu glukosa-6-fosfatase, fruktosa-difosfatase, fosfoenolpiruvatkinase dan piruvatkarboksilase. Semua enzim tersebut ialah enzim-enzim yang berguna untuk reaksi yang sebaliknya dari glikolisis. Jadi mudahlah difahami bahwa dalam

keadaan defisiensi insulin, proses glukoneogenesis menjadi lebih aktif.

Selain berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat, insulin juga mempengaruhi metabolisme lemak. Insulin mengaktifkan enzim **piruvat-dehidrogenase** dengan akibat meningkatnya oksidasi piruvat dan perubahan menjadi lemak, sehingga piruvat kurang tersedia untuk glukoneogenesis.

Insulin meningkatkan aktivitas **lipoprotein lipase** yang terikat membran sehingga tersedia asam lemak yang berasal dari lipoprotein, untuk sel. Dalam jaringan lemak, ternyata Insulin menghambat pembebasan asam lemak yang disebabkan oleh pemberian epinefrin ataupun glukagon. Mula-mula disangka bahwa hal ini hanya disebabkan oleh bertambahnya glikolisis, sehingga gliserofosfat yang terbentuk untuk sintesis asam lemak bertambah. Tetapi ternyata penghambatan lipolisis tersebut juga terjadi tanpa adanya glukosa. Pada penderita diabetes, memang terdapat peningkatan asam lemak bebas dalam darah, dan kadar asam lemak bebas tersebut paralel dengan naik turunnya kadar glukosa darah; sehingga kadar asam lemak bebas tersebut dapat dipakai sebagai parameter kemajuan terapi diabetes melitus di samping kadar glukosa. Pada berbagai percobaan telah dibuktikan bahwa adanya kadar asam lemak bebas yang tinggi dalam darah, mengurangi sensitivitas jaringan terhadap insulin. Hal ini tidak saja tampak pada penderita diabetes, tetapi juga berlaku bagi penderita nondiabetes. Sehingga ada teori yang mengatakan bahwa salah satu penyebab diabetes melitus ialah kelainan metabolisme lemak yang berakibat tingginya kadar asam lemak bebas dalam darah.

Katekolamin, hormon pertumbuhan, kortisol, tiroksin dan glukagon semuanya merangsang aktivitas **lipase** dalam jaringan lemak, sehingga menimbulkan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah. Insulin menghambat aktivitas lipase tersebut.

Telah disebutkan di atas bahwa insulin juga memudahkan transport asam-asam amino melewati membran sel. Efek ini tidak tergantung dari adanya glukosa dan sintesis protein dalam sel.

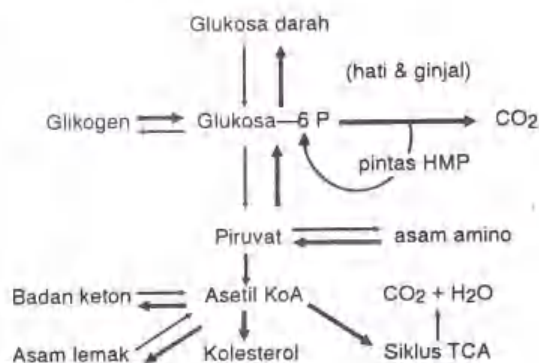
Efek insulin pada metabolisme protein antara lain berdasarkan atas pembentukan poliribosom dan inisiasi rantai peptida. Selain itu, insulin juga merangsang penggabungan asam amino menjadi protein. Penghambatan proteolitik oleh insulin diduga berdasarkan stabilisasi protein, sehingga dalam keadaan defisiensi insulin, terjadi katabolisme protein.

Pada penderita diabetes akibat gangguan metabolisme glukosa, maka protein dan lemak menjadi sumber energi utama.

1.5. PATOFISIOLOGI

DEFISIENSI INSULIN

Diabetes melitus ialah suatu keadaan yang timbul karena defisiensi insulin relatif maupun absolut. Hiperglikemia timbul karena penyerapan glukosa ke dalam sel terhambat serta metabolismenya gangguan (Gambar 32-4). Dalam keadaan normal, kira-kira 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna menjadi CO_2 dan air, 5% diubah menjadi glikogen dan kira-kira 30-40% diubah menjadi lemak. Pada diabetes melitus semua proses tersebut terganggu, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga energi terutama diperoleh dari metabolisme protein dan lemak. Sebenarnya hiperglikemia sendiri relatif tidak berbahaya, kecuali bila hebat sekali hingga darah menjadi hiperosmotik terhadap cairan intrasel. Yang nyata berbahaya ialah glikosuria yang timbul, karena glukosa bersifat diuretik osmotik, sehingga diuresis sangat meningkat disertai hilangnya berbagai elektrolit. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya dehidrasi dan hilangnya elektrolit pada penderita diabetes yang tidak diobati. Karena adanya dehidrasi, maka badan berusaha mengatasinya dengan banyak minum (polidipsia). Badan kehilangan 4 kalori untuk setiap gram glukosa yang diekskresi. Polifagia timbul karena perangsangan pusat nafsu makan di hipotalamus oleh kurangnya pemakaian glukosa di kelenjar itu.



Gambar 32-4. Metabolisme karbohidrat pada penderita diabetes

Lipolisis bertambah dan lipogenesis terhambat, maka di dalam jaringan banyak tertimbun asetil KoA. Asetil KoA tersebut lebih banyak diubah menjadi zat keton, karena terhambatnya siklus TCA (*Tricarboxylic Acid Krebs' Cycle*). Zat keton sebenarnya merupakan sumber energi yang sangat berguna, terutama pada waktu puasa. Metabolisme zat keton tersebut pada penderita diabetes meningkat, karena jumlah zat keton yang terbentuk lebih banyak daripada yang dimetabolisme. Sistem bufer di badan berusaha menetralkan perubahan pH yang ditimbulkan oleh zat-zat keton tersebut, tetapi bila ketosis yang timbul terlalu hebat maka pH darah akhirnya menurun juga. Keadaan ini di klinik ditandai dengan napas yang cepat dan dalam yang disebut **pernapasan Kussmaul**, yang disertai adanya bau aseton. Urin menjadi asam dan bila kemampuan ginjal untuk mengganti kation tetap dengan H^+ atau NH_4^+ terlampaui, maka badan akan semakin banyak kehilangan kation tetap tersebut, terutama natrium dan kalium. Kehilangan cairan dan elektrolit akan mengakibatkan dehidrasi, hipovolemia dan penurunan tekanan darah. Kesadaran penderita menurun sampai terjadi koma, yang dapat menyebabkan kematian dengan cepat.

Dalam keadaan tersebut, jumlah natrium dan kalium total dalam badan menurun. Kadar natrium darah menurun tetapi kadar kalium dalam cairan ekstrasel dapat normal atau meninggi. Hal ini terjadi karena dalam keadaan normal kadar K intrasel lebih tinggi daripada ekstrasel, tetapi dalam keadaan tersebut di atas banyak ion kalium yang keluar sel (kadar K intrasel menurun). Itulah sebabnya kadar K^+ darah bukan ukuran jumlah kalium total di dalam badan. Pada pengobatan koma diabetik tersebut, selain diberikan insulin dan glukosa, juga diberikan elektrolit, termasuk juga kalium. Hal ini penting sekali, karena bersama dengan masuknya glukosa ke dalam sel ikut juga masuk K^+ , sehingga bila tidak diberi garam kalium akan mudah sekali timbul hipo-kalemia yang dapat menyebabkan kematian.

Pada umumnya ketoasidosis lebih mudah terjadi pada anak. Mungkin hal ini berhubungan dengan pertumbuhan badan yang sangat aktif, sehingga kebutuhan badan akan insulin lebih besar. Faktor-faktor lain yang memudahkan terjadinya ketoasidosis ialah demam, infeksi, kehamilan serta keadaan-keadaan lain yang disertai dengan peningkatan metabolisme basal. Pada keadaan-keadaan tersebut, kebutuhan badan akan insulin bertambah. Terjadinya ketoasidosis juga tergantung dari jumlah lemak yang tersedia, yang dapat dimeta-

bolisme. Jika enzim lipolitik cukup tersedia serta lemak tersedia banyak, maka jumlah keton yang terbentuk akan mudah sekali mencapai taraf yang menimbulkan ketoasidosis. Penelitian pada penderita diabetes melitus, memperlihatkan bahwa jumlah maksimal lemak yang mampu dikatabolisme tanpa menyebabkan ketosis yang nyata kira-kira 2,5 g/kgBB/hari.

Di klinik terdapat suatu bentuk diabetes yang disebut **diabetes lipoatropik**. Pada penyakit ini simpanan lemak di bawah kulit sedikit sekali. Kelainannya mungkin sekali terletak pada lipogenesis yang terganggu, sehingga 30-40% glukosa yang dalam keadaan normal diubah menjadi lemak tetap dalam bentuk glukosa hingga sesudah makan selalu terjadi hiperglikemia yang hebat. Perangsangan terus-menerus terhadap sel β pulau Langerhans oleh hiperglikemia tersebut menyebabkan kelelahan, sehingga produksi insulin makin lama makin berkurang. Hal inilah yang menyebabkan timbulnya diabetes pada penyakit tersebut. Dalam keadaan normal sebenarnya sulit sekali untuk menimbulkan kelelahan pada sel Langerhans tersebut, karena daya cadangan pankreas besar sekali. Kelelahan sel ini mudah sekali terjadi bila sebelumnya telah ada kerusakan atau penyakit pada pankreas. Penderita diabetes lipoatropik pada umumnya jarang sekali mengalami ketoasidosis, mungkin sekali karena simpanan lemak yang sangat kurang.

Pada penderita diabetes melitus, sering didapati kadar kolesterol yang tinggi dalam darah. Hal ini berhubungan erat dengan kenyataan bahwa arteriosklerosis lebih cepat timbul pada penderita diabetes. Penyebab hiperkolesterolemia tersebut masih belum jelas, mungkin sekali karena degradasi kolesterol yang berkurang dalam hati.

Pada diabetes melitus, defisiensi insulin menyebabkan hambatan transport asam amino ke dalam sel serta hambatan inkorporasi asam amino menjadi molekul protein. Selain itu glukoneogenesis bertambah, sehingga terjadi imbalance nitrogen negatif. Hal ini memperhebat penurunan berat badan penderita diabetes yang tidak diobati. Selain itu daya tahan tubuh juga sangat menurun karena pembentukan zat anti ikut terhambat. Hal inilah yang mengakibatkan mudahnya timbul infeksi serta susahnyanya penyembuhan infeksi pada penderita diabetes. Keadaan hiperglikemia dan glukosuria, inilah yang menyebabkan darah dan urin menjadi medium sangat baik untuk pertumbuhan kuman.

Perbandingan efek insulin, sulfonilurea dan biguanid dapat dilihat di Tabel 32-1.

Tabel 32-1. PERBANDINGAN EFEK INSULIN, SULFONILUREA DAN BIGUANID

EFEK	MEKANISME KERJA		
	INSULIN	SULFONILUREA	BIGUANID
	menambah transport ke dalam sel	meningkatkan sekresi insulin	meningkatkan anaerobiosis
Sekresi insulin	turun	naik	turun
Ambilan glukosa jaringan perifer	naik	naik	naik
Glukoneogenesis di hati	turun	turun	turun
Glikogenesis	naik	naik	turun
Fosforilasi oksidatif	naik	naik	turun
Penurunan gula darah pada orang normal	nyata	sedang	tidak ada
Pankreatektomi	nyata	tidak ada	sedikit
Hipoglikemia berat	sering	jarang	tidak ada
Pemakaian laktat sebagai sumber energi.	naik	naik	turun

KELEBIHAN INSULIN

Insulin yang berlebihan dalam tubuh dapat disebabkan oleh berbagai hal, antara lain : (1) karena takar lajak insulin atau derivat sulfonilurea; (2) pada diabetes dewasa dan obesitas, mungkin karena sensitivitas reseptor terhadap insulin berkurang sedangkan produksi insulin terus menerus dirangsang oleh adanya hiperglikemia, dalam hal ini tidak didapati gejala-gejala hipoglikemia; (3) tumor fungsional dari sel β pulau Langerhans, dengan gejala berupa trias yang disebut trias Whipple, yaitu: gejala syok insulin yang biasanya berhubungan dengan puasa ataupun kerja fisik, kadar glukosa darah pada waktu puasa sering di bawah 50 mg% dan semua gejala tersebut segera hilang setelah pemberian glukosa, baik secara oral maupun IV.

Pada hipoglikemia fungsional atau reaktif, gejala-gejala hipoglikemia terjadi 1-2 jam sesudah makan karbohidrat banyak. Hal ini disebabkan insulin terlalu banyak disekresi, sehingga melampaui kebutuhan. Gejala-gejala tersebut tidak ada hubungannya dengan rendahnya kadar glukosa darah pada pagi hari ataupun pada waktu puasa.

Gejala hipoglikemia pada syok insulin umumnya berupa gejala saluran cerna, mental dan saraf. Mula-mula penderita lapar, seakan-akan perutnya kosong; kemudian karena aktivitas saraf simpatik

yang meningkat timbul tremor, berkeringat banyak, gelisah, takikardi dan tekanan darah agak meninggi serta rasa lemah. Pada umumnya dalam keadaan hipoglikemia badan berusaha mengatasinya dengan berbagai cara; antara lain dengan memperbanyak sekresi hormon yang menyebabkan hiperglikemia, misalnya hormon pertumbuhan, ACTH, glukagon dan epinefrin. Jika badan tidak berhasil mengatasi hipoglikemia tersebut, maka gejala-gejala makin hebat, kesadaran penderita makin menurun dan timbul ataksia, afasia, koma dan kejang-kejang.

1.6. KEBUTUHAN DAN RESISTENSI

Kebutuhan insulin pada penderita diabetes sangat berbeda-beda, karena seperti telah diuraikan di atas banyak sekali faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah. Seorang dewasa yang telah mengalami pankreatektomi, membutuhkan kira-kira 30 unit insulin setiap hari untuk mempertahankan metabolisme normal. Kebutuhan insulin berkurang bila penderita banyak melakukan kerja fisik. Penderita diabetes dengan kerja fisik berat harus mendapat asupan kalori yang lebih besar dari biasanya serta dosis insulin yang lebih rendah.

Kebutuhan badan akan insulin akan meningkat pada hiperfungsi hormon yang menyebabkan hiperglikemia; misalnya pada penderita akromegali dan sindrom Cushing. Keadaan lain yang juga menyebabkan kebutuhan insulin bertambah ialah infeksi, demam atau adanya zat anti terhadap insulin dalam sirkulasi.

Dikenal dua macam resistensi terhadap insulin, yaitu bentuk akut dan kronik. Yang akut biasanya berhubungan dengan adanya trauma, emosi, infeksi (terutama infeksi stafilokok) dan ketoasidosis; sedangkan bentuk kronik berhubungan dengan adanya zat anti insulin atau diabetes melitus lipotropik.

Gangguan ikatan insulin dengan reseptor diduga merupakan penyebab hambatan efek insulin pada penderita obesitas. Keadaan ini akan membaik dengan sendirinya dengan latihan fisik dan penurunan berat badan.

Resistensi insulin didefinisikan sebagai kebutuhan insulin lebih dari 200 unit sehari untuk beberapa hari atau lebih, tanpa komplikasi atau ketoasidosis. Kadang-kadang hal ini disebabkan oleh kadar IgG antibodi terhadap insulin yang tinggi. Mengganti jenis sediaan insulin sapi dengan insulin babi atau manusia mungkin dapat mengatasi masalah resistensi. Bila ini sudah dilakukan dan kebutuhan penderita masih 300-500 unit sehari, perlu pemberian glukokortikoid. Prednison 40-80 mg sehari diberikan sampai kebutuhan insulin menurun atau maksimal sampai 1 bulan. Kortikosteroid ini mungkin menurunkan produksi IgG atau mengurangi ikatan insulin dan antibodi. Penurunan titer IgG antibodi dan pelepasan ikatan insulin menyebabkan penurunan kebutuhan insulin dengan

cepat. Efek samping yang biasa terjadi pada pemberian kortikosteroid dosis tinggi mungkin akan timbul. Pengobatan dengan kortikosteroid sebaiknya dilakukan di rumah sakit karena kebutuhan insulin mungkin meningkat akibat efek hiperglikemia kortikosteroid. Bentuk resistensi lain ialah penderita yang responsif terhadap insulin IV tetapi insensitif terhadap pemberian subkutan. Mungkin penyebabnya ialah meningkatnya aktivitas protease di jaringan subkutan, yang akan meningkatkan degradasi insulin di tempat suntikan. Aprotinin, suatu protease inhibitor, yang dicampur dengan insulin, meningkatkan efektivitas insulin subkutan.

Jadi besarnya dosis insulin pada setiap penderita diabetes sangatlah berbeda-beda, tergantung dari aktivitas fisik, asupan kalori, serta aktivitas hormonal masing-masing penderita, dan juga dari ada tidaknya infeksi atau resistensi insulin.

1.7. POSOLOGI

Sediaan insulin pada umumnya diperoleh dari sapi atau babi. Dengan berbagai teknik isolasi dan modifikasi diperoleh bermacam-macam sediaan dengan sifat yang berbeda-beda (Tabel 32-2).

Dari sediaan yang ada sering dibuat campuran dengan tujuan memperoleh sediaan yang mula kerja cepat dan masa kerja panjang. Campuran tersebut dapat dibuat sesuai dengan kemauan kita dan keadaan penderita, tetapi sayang sekali sediaan campuran tersebut bersifat tidak stabil dalam larutan sehingga pembuatannya harus dilakukan sesaat sebelum penggunaannya.

Tabel 32-2. SIFAT BERBAGAI SEDIAAN INSULIN

Jenis	Sediaan	Mula kerja (jam)	Masa kerja (jam)	dapat dicampur dengan
Kerja cepat	Insulin regular manusia	1	6	semua sediaan
	Insulin regular dari kristal seng insulin.	1	8	semua sediaan
	Insulin semilente (suspensi seng insulin).	1	14	sediaan lente
Kerja sedang	Suspensi insulin isofan manusia	2	24	insulin regular
	Suspensi seng insulin (Insulin lente).	2	24	semilente
	Seng insulin globin	2	18	-
Kerja lama	Seng protamin insulin	7	36	insulin regular
	Insulin ultralente	7	36	insulin regular

Pencampuran. Insulin regular dapat dicampur dengan insulin lain tetapi dengan pembatasan. Bila dicampur dengan insulin lente maka efeknya akan lebih lambat. Bila insulin regular dikombinasi dengan insulin ultralente dengan perbandingan 1 : 3, kelebihan seng -dari insulin ultralente- akan memperlambat kerja obat dan hal ini akan meningkat dengan waktu. Untuk mencegah perubahan masa kerja, campuran seperti ini harus segera disuntikkan atau diberikan secara terpisah. Insulin dalam bentuk lente dapat dicampur tanpa mengubah aktivitas dari komponen.

Kebutuhan insulin pada penderita diabetes pada umumnya berkisar antara 5-150 unit sehari tergantung dari keadaan penderita. Selain faktor-faktor tersebut diatas, untuk penetapan dosis perlu diketahui kadar glukosa darah pada waktu puasa dan dua jam sesudah makan serta kadar glukosa dalam urin empat porsi, yaitu antara jam 7-11, jam 11-16, jam 16-21 dan jam 21-7.

Dosis terbagi insulin digunakan : (1) pada diabetes yang tidak stabil dan sukar dikontrol; (2) bila hiperglikemia berat sebelum makan pagi tidak dapat dikoreksi dengan insulin dosis tunggal per hari; dan (3) pada penderita yang membutuhkan insulin lebih dari 100 unit per hari. Pada penderita ini diet karbohidrat sebaiknya dibagi menjadi 6-7 kali pemberian. Makanan kecil di antara waktu makan, terdiri dari karbohidrat 15-25 gram dengan protein tambahan dan lemak, mungkin perlu diberikan pada puncak kerja insulin. Banyak penderita yang mendapat insulin memerlukan makanan kecil menjelang tidur untuk mencegah hipoglikemia pada malam hari. Kerja fisik perlu pada penderita diabetes untuk meningkatkan penggunaan glukosa oleh otot, karena kerja fisik menurunkan kebutuhan insulin pada penderita yang terkontrol dan menimbulkan "rasa sehat". Kadang-kadang perlu diberikan makanan kecil sebelum kerja fisik untuk mencegah hipoglikemia. Kerja fisik meningkatkan kecepatan absorpsi insulin regular, maka sebaiknya kerja fisik tidak dilakukan segera sesudah suntikan insulin.

Pada Tabel 32-2 tercantum perkiraan mula kerja serta masa kerja masing-masing sediaan yang penting diketahui dalam memilih sediaan terbaik untuk pertolongan akut maupun pengobatan penunjang. Reaksi hipoglikemik setelah penyuntikan insulin, diperkirakan terjadi pada saat efek maksimal.

Kemajuan dalam pengobatan. Pentingnya mengatur kadar glukosa darah makin disadari, dan usaha untuk itu telah maju pesat. Pompa insulin

portable untuk mempertahankan kadar glukosa yang konstan dan terkontrol telah dikembangkan; beberapa alat yang melepas insulin secara subkutan, intramuskular, intraperitoneal, intravena sudah tersedia di negara maju. Alat untuk infus subkutan lebih banyak digunakan karena memungkinkan pengaturan infus secara manual (*open loop*). Alat yang lebih kompleks (*close loop*) memiliki sensor glukosa di dalamnya sehingga secara otomatis mengatur pemberian insulin. Alat ini digunakan pada penderita yang dirawat dengan ketoasidosis, juga untuk mengatur glukosa selama operasi atau selama persalinan. Implantasi alat mini *endokrin pankreas artifisial* sedang dikembangkan.

Insulin manusia. Untuk mendapatkan insulin murni seperti yang diproduksi pankreas manusia ada 2 cara. (1) dengan menggunakan rekombinan DNA dari *E. coli*; dan (2) menggunakan proses enzimatik yang dapat mengubah insulin babi menjadi insulin manusia. Pada beberapa penderita, insulin manusia mempunyai mula kerja yang lebih cepat dan masa kerja yang lebih pendek dibanding insulin babi.

Kemurnian preparat insulin. Meskipun insulin murni menimbulkan titer antibodi yang lebih rendah, sumber insulin lebih berperan dalam imunitas dibandingkan kemurnian. Insulin babi berbeda 1 asam amino dari insulin manusia dan kurang imunogenik dibanding insulin sapi. Insulin murni babi dan insulin manusia paling sedikit sifat imunogeniknya.

Kemungkinan manfaat transplantasi jaringan pulau Langerhans dari pankreas manusia sedang diteliti. Masalah yang dihadapi ialah pengadaan sumber dan penolakan terhadap cangkokan (*graft*), bila ini sudah dapat diatasi maka insulin eksogen dan alat-alat lain sudah tidak diperlukan lagi.

Kemajuan. Sudah dikembangkan alat-alat suntik untuk memudahkan dan meningkatkan efisiensi absorpsi dari tempat suntikan. Selain suntikan juga sedang dikembangkan cara lain, misalnya intranasal dalam bentuk aerosol, tetapi absorpsi kurang baik dan juga menimbulkan iritasi. Sediaan oral insulin yang tahan enzim saluran cerna juga sedang dikembangkan.

Penatalaksanaan penderita DM. Dosis inisial untuk penderita DM muda 0.7-1.5 unit/kg berat badan. Pasien IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) yang baru belum perlu diberi insulin karena kadang-kadang terjadi remisi dan pada periode ini insulin

tak dibutuhkan (*honeymoon phase*). Untuk pengobatan insial regular insulin dan insulin kerja sedang (*intermediate acting*) merupakan pilihan dan diberikan 2 kali sehari. Untuk orang dewasa yang kurus: 8-10 unit insulin kerja sedang diberikan 20-30 menit sebelum makan pagi dan 4-5 unit sebelum makan malam. Untuk dewasa gemuk 20 unit pagi hari dan 10 unit sebelum makan malam. Dosis ditingkatkan secara bertahap sesuai dengan hasil pemeriksaan gula darah dan urin.

1.8. EFEK SAMPING

REAKSI ALERGI. Reaksi ini dapat terjadi secara sistemik atau lokal. Reaksi lokal terjadi 10 x lebih sering daripada reaksi sistemik terutama pada penggunaan sediaan yang kurang murni. Reaksi lokal berupa eritem dan indurasi di tempat suntikan yang terjadi dalam beberapa menit atau jam dan berlangsung selama beberapa hari. Reaksi ini biasanya terjadi beberapa minggu sesudah pengobatan insulin dimulai. Inflamasi lokal atau infeksi mudah terjadi bila pembersihan kulit kurang baik, penggunaan antiseptik yang menimbulkan sensitisasi atau terjadinya suntikan intrakutan, reaksi ini akan hilang secara spontan. Reaksi umum dapat berupa urtikaria, erupsi kulit, angiodem, gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare), gangguan pernapasan (sesak napas, asma) dan yang sangat jarang ialah hipotensi dan syok yang diakhiri kematian.

Insulin babi digunakan untuk desensitisasi atau pengobatan sementara penderita insulin dependen dengan alergi sistemik atau alergi lokal persisten.

LIPODISTROFI. Beberapa penderita mengalami lipodistrofi (atrofi atau hipertrofi). Pada lipoatrofi terjadi lekukan di bawah kulit tempat suntikan akibat atrofi jaringan lemak. Hal ini diduga disebabkan oleh reaksi imun dan lebih sering terjadi pada wanita muda dengan sediaan insulin yang kurang murni. Penyuntikkan insulin babi yang murni langsung di tempat atrofi selama 2-4 minggu akan menyebabkan pengumpulan lemak, dan atrofi terjadi lagi bila suntikan insulin dihentikan. Lipohipertrofi ialah pengumpulan jaringan lemak subkutan di tempat suntikan akibat efek lipogenik insulin. Regresi terjadi bila insulin tidak lagi disuntikkan di tempat tersebut.

GANGGUAN PENGLIHATAN. Pada diabetes yang tidak terkontrol, kehilangan daya akomodasi ringan dihubungkan dengan kelainan lensa. Kelainan yang

bersifat dini dapat pulih bila ditangani secara tepat. Gangguan keseimbangan antara lensa dan cairan vitreosa belum stabil selama beberapa minggu pengobatan sehingga kacamata untuk koreksi sebaiknya ditunda untuk 5-6 minggu.

1.9 INTERAKSI

Beberapa hormon melawan efek hipoglikemia insulin misalnya hormon pertumbuhan, kortikotropin, glukokortikoid, tiroid, estrogen, progestin dan glukagon. Adrenalin menghambat sekresi insulin dan merangsang glikogenolisis. Peningkatan hormon-hormon ini perlu diperhitungkan dalam pengobatan insulin. Guanetidin menurunkan gula darah dan dosis insulin perlu disesuaikan bila obat ini ditambahkan/dihilangkan dalam pengobatan. Beberapa antibiotik (misalnya kloramfenikol, tetrasiklin), salisilat dan fenilbutason meningkatkan kadar insulin dalam plasma dan mungkin memperlihatkan efek hipoglikemik. Hipoglikemia cenderung terjadi pada penderita yang mendapat penghambat adrenergik β , obat ini juga mengaburkan takikardi akibat hipoglikemia. Potensiasi efek hipoglikemik insulin terjadi dengan penghambat MAO, steroid anabolik dan fenfluramin.

2. OBAT ANTIDIABETIK ORAL

Antidiabetik oral (ADO) dapat dibagi dalam 2 golongan, yaitu: (1) derivat sulfonilurea dan (2) derivat biguanid. Cara kerja kedua golongan obat ini sangat berbeda; derivat sulfonilurea bekerja dengan merangsang sekresi insulin di pankreas, sedangkan kerja derivat biguanid tidak bergantung pada fungsi pankreas. Kedua golongan obat ini hanya membantu mengurangi kebutuhan insulin yang diberikan dari luar. Dalam keadaan gawat dengan ketoasidosis, insulin tetap harus diberikan.

2.1. SULFONILUREA

Beberapa derivat sulfonilurea telah dipakai dalam terapi, semua pada dasarnya mempunyai mekanisme kerja yang sama. Obat ini hanya berbeda dalam hal potensi serta farmakokinetik yang mendasari perbedaan masa kerja.

FARMAKODINAMIK. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin di pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang mencukupi, obat-obat tersebut masih mampu merangsang sekresi insulin. Itulah sebabnya mengapa obat-obat ini sangat bermanfaat pada penderita diabetes dewasa yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada penderita dengan kerusakan sel β pulau Langerhans pemberian obat derivat sulfonilurea tidak bermanfaat.

Pada dosis tinggi, sulfonilurea menghambat penghancuran insulin oleh hati.

FARMAKOKINETIK. Absorpsi derivat sulfonilurea melalui usus baik, sehingga dapat diberikan per oral. Setelah absorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70%-90%).

Mula kerja serta farmakokinetiknya berbeda-beda untuk setiap sediaan. Mula kerja tolbutamid cepat dan kadar maksimal dicapai dalam 3-5 jam. Dalam darah tolbutamid terikat protein plasma. Di dalam hati obat ini diubah menjadi karboksitolbutamid dan diekskresi melalui ginjal.

Asetoheksamid dalam tubuh cepat sekali mengalami biotransformasi, masa paruh plasma hanya 1/2-2 jam. Tetapi dalam tubuh obat ini diubah menjadi 1-hidroksiheksamid yang ternyata lebih kuat efek hipoglikemianya daripada asetoheksamid sendiri. Selain itu 1-hidroksiheksamid juga memperlihatkan masa paruh lebih panjang, kira-kira 4-5 jam, sehingga efek asetoheksamid lebih lama daripada tolbutamid. Kira-kira 10% dari metabolit asetoheksamid diekskresi melalui empedu dan dikeluarkan bersama tinja.

Tolazamid diserap lebih lambat di usus daripada sediaan yang lain; efeknya terhadap kadar glukosa darah belum nyata untuk beberapa jam setelah obat diberikan. Masa paruh kira-kira 7 jam. Dalam tubuh tolazamid diubah menjadi p-karboksitolazamid, 4-hidroksimetiltolazamid dan senyawa-senyawa lain; beberapa di antaranya memiliki sifat hipoglikemik yang cukup kuat.

Klorpropamid juga cepat diserap oleh usus, 70-80% dimetabolisme dalam hati dan metabolitnya cepat diekskresi melalui ginjal. Dalam darah obat ini terikat albumin; masa paruhnya kira-kira 36 jam sehingga efeknya masih terlihat beberapa hari se-

lah pengobatan dihentikan. Efek hipoglikemik maksimal dosis tunggal terjadi kira-kira 10 jam setelah obat itu diberikan. Efek maksimal pemberian berulang, baru tercapai setelah 1-2 minggu. Sedangkan ekskresinya baru lengkap setelah beberapa minggu.

Glipizid, mirip dengan sulfonilurea lainnya dengan kekuatan 100 x lebih kuat daripada tolbutamid, tetapi efek hipoglikemia maksimal mirip dengan sulfonilurea lain. Dengan dosis tunggal pagi hari terjadi peninggian kadar insulin selama 3 x makan, tetapi insulin puasa tidak meningkat. Glipizid diabsorpsi lengkap sesudah pemberian oral dan dengan cepat dimetabolisme dalam hati menjadi tidak aktif. Metabolit dan kira-kira 10% obat yang utuh diekskresi melalui ginjal.

Reaksi nonterapi terjadi pada 11,8% (N=720). Reaksi kemerahan pada waktu minum alkohol terjadi pada 4-15%. Satu setengah persen penderita menghentikan obat karena efek samping obat ini.

Gliburid (glibenklamid) cara kerjanya sama dengan sulfonilurea lainnya. Obat ini 200 x lebih kuat daripada tolbutamid, tetapi efek hipoglikemia maksimal mirip sulfonilurea lainnya. Pada pengobatan dapat terjadi kegagalan primer dan sekunder dengan seluruh kegagalan kira-kira 21% selama 1 1/2 tahun. Gliburid dimetabolisme dalam hati, hanya 25% metabolit diekskresi melalui urin dan sisanya diekskresi melalui empedu dan tinja. Gliburid efektif dengan pemberian dosis tunggal. Bila pemberian dihentikan obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam.

EFEK NONTERAPI. Pada umumnya frekuensi efek nonterapi tidak lebih dari 5%, sedangkan reaksi alergi jarang sekali terjadi. Frekuensi efek samping pada tolbutamid paling rendah jika dibandingkan dengan karbutamid atau sediaan lain yang kerjanya lebih panjang. Gambaran gejala pada dasarnya serupa untuk semua derivat sulfonilurea, hanya frekuensinya yang bertalian. Gejala meliputi gejala saluran cerna, kulit, hematologik, susunan saraf pusat, mata dan sebagainya.

Gejala saluran cerna antara lain berupa mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung yang kadang-kadang terasa seperti pirosis substernal di daerah jantung. Gejala saluran cerna ini dapat dikurangi dengan mengurangi dosis, memberikannya bersama makanan atau membagi obat dalam beberapa dosis. Gejala susunan saraf pusat berupa vertigo, bingung, ataksia dan sebagainya. Gejala hematologik diantaranya berupa leukopenia dan agranulositosis.

Selain itu telah diketahui juga bahwa obat-obat tersebut dapat menimbulkan gejala hipotiroidisme dan pada beberapa penderita menimbulkan ikterus obstruktif. Ikterus biasanya bersifat sementara dan lebih sering timbul pada pemakaian klorpropamid (0,4%). Berkurangnya toleransi terhadap alkohol juga telah dilaporkan pada pemakaian tolbutamid dan klorpropamid.

Hipoglikemia dapat terjadi pada penderita yang tidak mendapat dosis tepat, tidak makan cukup atau dengan gangguan fungsi hati dan/atau ginjal. Kecenderungan hipoglikemia pada orang tua disebabkan oleh mekanisme kompensasi berkurang dan asupan makanan yang cenderung kurang. Selain itu, hipoglikemia tidak mudah dikenali pada orang tua karena timbul perlahan tanpa tanda akut (akibat tidak ada refleks simpatik) dan dapat menimbulkan disfungsi otak sampai koma. Penurunan kecepatan ekskresi klorpropamid dapat meningkatkan hipoglikemia.

INDIKASI. Memilih sulfonilurea yang tepat untuk penderita tertentu sangat penting untuk suksesnya terapi. Yang menentukan bukanlah umur penderita waktu terapi dimulai, tetapi umur penderita waktu penyakit diabetes melitus mulai timbul. Pada umumnya hasil yang baik diperoleh pada penderita yang diabetesnya mulai timbul pada umur di atas 40 tahun. Sebelum menentukan keharusan pemakaian sulfonilurea, selalu harus dipertimbangkan kemungkinan mengatasi hiperglikemia dengan hanya

mengatur diet serta mengurangi berat badan penderita.

Kegagalan terapi dengan salah satu derivat sulfonilurea, mungkin juga disebabkan oleh perubahan farmakokinetik obat, umpamanya penghancuran yang terlalu cepat. Apabila hasil pengobatan yang baik tidak dapat dipertahankan dengan dosis 0,5 g klorpropamid, 2 g tolbutamid, 1,25 g asetohexamid atau 0,75 g tolazamid, sebaiknya dosis jangan ditambah lagi. Sediaan sulfonilurea yang ada dapat dilihat pada Tabel 32-3.

Selama pengobatan, pemeriksaan fisik dan laboratorium harus tetap dilakukan secara teratur. Pada keadaan yang gawat seperti stres, komplikasi, infeksi dan pembedahan, insulin tetap merupakan terapi standar.

PERINGATAN/PERHATIAN. Sulfonilurea tidak boleh diberikan sebagai obat tunggal pada penderita diabetes juvenil, penderita yang kebutuhan insulinnya tidak stabil, diabetes melitus berat, kehamilan dan keadaan gawat.

Obat-obat tersebut harus dipakai sangat berhati-hati pada penderita dengan gangguan fungsi hati dan ginjal, insufisiensi endokrin (adrenal, hipofisis dan sebagainya), keadaan gizi yang buruk dan pada penderita yang mendapat obat tertentu (lihat interaksi). Selain itu pemberian sulfonilurea juga harus diberikan dengan hati-hati pada alkoholisme akut serta penderita yang mendapat diuretik tiazid.

Tabel 32-3. DOSIS DAN MASA KERJA SEDIAAN SULFONILUREA DAN BIGUANID

Golongan	Sediaan	Dosis	Masa kerja (jam)	Isi tablet
Sulfonilurea	tolbutamid	0,5-3 g dibagi dalam beberapa dosis.	6-12	0,5 g
	tolazamid	100-250 mg, dosis tunggal atau dalam beberapa dosis.	10-14	100 mg, 250 mg.
	asetohexamid	0,25-1,25 g, dosis tunggal atau dalam beberapa dosis.	12-24	250 mg, 500 mg.
	klorpropamid	100-500 mg, dosis tunggal.	sampai 60	100 mg, 250 mg.
	glibenklamid	5-20 mg, 1-2 kali sehari (lebih dari 10 mg, dalam 2 dosis).	15	5 mg
	glipizid	2,5-40 mg	> 12 jam	5 mg
Biguanid	metformin	500-3000 mg, 2-3 kali sehari.	-	500 mg

INTERAKSI. Obat yang dapat meningkatkan resiko hipoglikemia sewaktu pemberian sulfonilurea ialah insulin, alkohol, fenformin, sulfonamid, salisilat dosis besar, fenilbutazon, oksifenbutazon, probe-nezid, dikumarol, kloramfenikol, penghambat MAO, guanetidin, anabolik steroid, fenfluramin dan klorfibrat.

Propranolol dan obat penghambat adrenoseptor β lainnya menghambat reaksi takikardi, berkeri-ngat dan tremor pada hipoglikemia oleh berbagai sebab termasuk oleh ADO, sehingga keadaan hipoglikemi memberat tanpa diketahui. Sulfonilurea terutama klorpropamid dapat menurunkan toleransi terhadap alkohol, hal ini ditunjukkan dengan kemerahan terutama dimuka dan leher (*flush*), reaksi mirip disulfiram.

2.2. BIGUANID

KIMIA DAN SEDIAAN. Senyawa biguanid terbentuk dari dua molekul guanidin dengan kehilangan satu molekul amonia. Sediaan yang tersedia ialah fenformin, buformin dan metformin (lihat Tabel 32-3).

FARMAKOLOGI. Derivat biguanid mempunyai mekanisme kerja yang berlainan dengan derivat sulfonilurea, obat-obat tersebut kerjanya tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi langsung terhadap organ sasaran. Pemberian biguanid pada orang nondiabetik tidak menurunkan kadar glukosa darah; tetapi sediaan biguanid ternyata menunjukkan efek potensiasi dengan insulin. Pemberian biguanid tidak menimbulkan perubahan ILA (*insulin-like activity*) di plasma, dan secara morfologis sel pulau Langerhans juga tidak mengalami perubahan. Pada penelitian *in vitro* ternyata bahwa biguanid merangsang glikolisis anaerob, dan anaerobiosis tersebut mungkin sekali berakibat lebih banyaknya glukosa memasuki sel otot.

Biguanid tidak merangsang ataupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak. Pada penderita diabetes yang gemuk, ternyata pemberian biguanid menurunkan berat badan dengan mekanisme yang belum jelas pula; pada orang nondiabetik yang gemuk tidak timbul penurunan berat badan dan kadar glukosa darah.

Penyerapan biguanid oleh usus baik sekali dan obat ini dapat digunakan bersamaan dengan insulin atau sulfonilurea. Sebagian besar penderita diabetes yang gagal diobati dengan sulfonilurea dapat ditolong dengan biguanid.

INTOKSIKASI. Preparat biguanid yang telah banyak digunakan ialah fenformin. Pada terapi dengan fenformin umumnya tidak terjadi efek toksik yang hebat. Beberapa penderita mengalami mual, muntah, diare serta kecap logam (*metallic taste*); tetapi dengan menurunkan dosis keluhan-keluhan tersebut segera hilang. Pada beberapa penderita yang mutlak bergantung pada insulin luar, kadang-kadang biguanid menimbulkan ketosis yang tidak disertai dengan hiperglikemia (*starvation ketosis*). Hal ini harus dibedakan dengan ketosis karena defisiensi insulin.

Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal atau sistem kardiovaskular, pemberian biguanid dapat menimbulkan peninggian kadar asam laktat dalam darah, sehingga hal ini dapat mengganggu keseimbangan elektrolit dalam cairan tubuh.

INDIKASI. Sediaan biguanid tidak dapat menggantikan fungsi insulin endogen, dan digunakan pada terapi diabetes dewasa.

Dari berbagai derivat biguanid, data fenformin yang paling banyak terkumpul tetapi sediaan ini kini dilarang dipasarkan di Indonesia karena bahaya asidosis laktat yang mungkin ditimbulkannya. Di Eropa fenformin digantikan dengan metformin yang kerjanya serupa fenformin tetapi diduga lebih sedikit menyebabkan asidosis laktat. Dosis metformin ialah 1-3 g sehari dibagi dalam dua atau 3 kali pemberian.

KONTRAINDIKASI. Sediaan biguanid tidak boleh diberikan pada penderita dengan penyakit hati berat, penyakit ginjal dengan uremia dan penyakit jantung kongestif. Pada keadaan gawat sebaiknya juga tidak diberikan biguanid. Sedangkan pada kehamilan, seperti juga dengan sediaan ADO lainnya, sebaiknya tidak diberikan biguanid, sampai terbukti bahwa obat ini tidak menimbulkan bahaya yang berarti.

3. PENGOBATAN DIABETES MELITUS

Dalam penanggulangan diabetes, obat hanya merupakan pelengkap dari diet. Obat hanya perlu diberikan, bila pengaturan diet secara maksimal tidak berhasil mengendalikan kadar gula darah.

Penurunan berat badan merupakan tindakan yang sangat penting dalam pengendalian diabetes. Usaha penurunan berat badan harus dilakukan secara intensif terlepas dari obat apa yang diberikan.

Pada saat ini insulin dianggap lebih baik daripada antidiabetik oral karena dapat mengendalikan gula darah lebih baik. Di samping itu penelitian yang dilakukan oleh University Group Diabetes Program (UGDP) di Amerika Serikat tahun 1970 melaporkan bahwa kelompok yang diberikan antidiabetik oral lebih tinggi frekuensi kematiannya akibat penyakit jantung dibanding dengan yang diberikan insulin. Dari penelitian itu ditarik kesimpulan: (1) kombinasi diet dengan dosis tetap tolbutamid, diet dengan fenformin dan diet dengan insulin tidak lebih efektif dari diet saja untuk memperpanjang hidup; (2) kematian akibat gangguan kardiovaskular meningkat pada penderita yang diberi diet ditambah sulfonilurea atau fenformin dibanding dengan diet saja dan diet dengan insulin. Walaupun secara statistik perbedaan jumlah kematian absolut dalam kedua kelompok tidak besar. Sukar menyimpulkan bahwa kematian disebabkan pemberian antidiabetik oral.

Suatu komite yang dibentuk untuk memecahkan keragu-raguan yang timbul akibat kesimpulan dari penelitian UGDP telah menganalisis datanya dengan berbagai metoda yang berbeda. Komite tersebut menyimpulkan bahwa kaitan kematian kardiovaskular dengan pemberian antidiabetik oral tidak dapat disingkirkan. Berdasarkan hal tersebut dianjurkan agar pengendalian hiperglikemia sedapatnya dilakukan dengan mengatur diet. Bila dengan diet saja tidak berhasil boleh diberikan insulin, sedang antidiabetik oral hanya diberikan pada penderita bila benar-benar dibutuhkan.

INSULIN

PENGobatan PENDERITA UNTUK PERTAMA KALI. Insulin kerja sedang, dipilih untuk penderita yang cenderung menderita ketoasidosis. Bila tidak ada komplikasi, dosis awal 10-20 unit diberikan 30-60 menit sebelum makan pagi. Tergantung dari respons yang didapat, dosis boleh ditambahkan 2-10 unit per hari sampai dicapai dosis optimal.

Cara lain ialah pemberian 5-10 unit insulin kerja cepat 15-30 menit sebelum makan dan dosis disesuaikan menurut petunjuk pemeriksaan urin. Bila pengendalian gula darah dengan insulin kerja cepat telah tercapai, pengobatan dapat diganti dengan insulin kerja sedang sebanyak dua pertiga dosis total semula. Cara kedua ini memerlukan waktu lebih lama untuk mencapai efek optimal tetapi pengendalian penderita yang cenderung mendapat ketoasidosis lebih mungkin dilaksanakan.

Apabila gejala hipoglikemia timbul sebelum makan malam tetapi urin sebelum makan siang masih jelas positif maka ditambahkan 4-10 unit insulin kerja cepat sebelum makan pagi dan dosis insulin kerja lama dikurangi. Glukosuria sebelum makan malam dapat diatasi dengan penambahan dosis insulin kerja sedang sebelum makan pagi, sedang glukosuria di pagi hari dengan mengurangi kalori makan malam dan bila perlu penambahan insulin kerja sedang sebelum makan malam.

PENGobatan DIABETES LABIL. Diabetes labil sukar dikendalikan dengan dosis tunggal insulin kerja lama atau insulin kerja panjang. Pada beberapa penderita, kontrol dapat dicapai dengan pemberian kombinasi insulin semilente dan ultralente. Pada penderita lain kontrol lebih mudah dicapai dengan pemberian 2/3-3/4 kebutuhan per hari sebelum makan pagi dan sisanya sebelum makan malam. Dosis malam hari jangan melebihi 25 unit dan diberikan pada saat yang sama setiap malam. Dosis terbagi insulin diindikasikan pada (1) diabetes labil yang sukar dikontrol; (2) penderita dengan kadar gula darah lebih dari 300 mg/ml di pagi hari yang tidak dapat diatasi dengan insulin sekali sehari; dan (3) pada penderita yang membutuhkan lebih dari 70 unit per hari yang umumnya mendapat makanan per hari di bagi dalam 6-7 porsi.

ANTI-DIABETIK ORAL

Antidiabetik oral mungkin berguna untuk penderita alergi insulin atau yang tidak mau menggunakan suntikan insulin. Obat ini terutama berguna untuk penderita yang hidup sendiri dan penglihatannya terganggu sehingga cenderung terjadi kesalahan dosis. Antidiabetik oral tidak diindikasikan tapi pada penderita yang cenderung mendapat ketoasidosis.

Bila hiperglikemia sudah terkontrol dengan ADO dosis rendah maka dapat dicoba pengaturan diet saja dan kerja fisik. Kontrol kadang-kadang sudah dapat dicapai hanya dengan diet dan kerja fisik. Penderita yang membutuhkan dosis ADO yang makin meningkat untuk mengontrol peningkatan gula darahnya mungkin menunjukkan adanya kegagalan sekunder. Bila akan dilakukan penggantian insulin dengan ADO perlu interval bebas insulin di bawah pengawasan untuk mengetahui apakah pengaturan diet saja efektif. Bila 12-24 jam sesudah insulin dihentikan, ketonuria sedang atau berat terjadi insulin diberikan lagi.

PEMILIHAN ADO. Bila kontrol telah didapat, sediaan kerja cepat dapat diganti dengan sediaan kerja lama untuk memperbaiki kepatuhan. Pemberian sediaan kerja lama pada penderita tua perlu hati-hati. Pada penderita yang sensitif terhadap ADO, penggunaan preparat kerja cepat dapat mencegah hipoglikemia malam hari. Penderita dengan gagal jantung sebaiknya tidak menggunakan klorpropamid yang bersifat meretensi air. Potensi relatif tidak merupakan dasar pemilihan obat karena efektivitas maksimal untuk obat-obat ini sama.

4. OBAT HIPERGLIKEMIK

4.1. GLUKAGON

Sediaan insulin komersial yang pertama digunakan menyebabkan hiperglikemia sebelum terjadinya hipoglikemia, oleh glukagon yang tercampur di dalamnya. Glukagon ialah suatu polipeptida yang terdiri dari 29 asam amino. Hormon ini dihasilkan oleh sel α pulau Langerhans. Suatu zat yang mempunyai sifat biologis mirip glukagon telah berhasil diisolasi dari jaringan saluran cerna.

Glukagon menyebabkan glikogenolisis di hepar dengan jalan merangsang enzim adenil siklase dalam pembentukan siklik AMP, kemudian siklik AMP ini mengaktifkan fosforilase, suatu enzim penting untuk glikogenolisis. Efek glukagon ini hanya terbatas pada hepar saja dan tidak dapat dihambat dengan pemberian penghambat adrenoseptor. Jadi berbeda dengan epinefrin yang efeknya lebih luas serta dapat diblok dengan obat-obat penghambat adrenoseptor β .

Glukagon juga meningkatkan glukoneogenesis. Efek ini mungkin sekali disebabkan oleh menyusutnya simpanan glikogen dalam hepar, karena dengan berkurangnya glikogen dalam hepar proses deaminasi dan transaminasi menjadi lebih aktif. Dengan meningkatnya proses tersebut maka pembentukan kalori juga makin besar. Ternyata efek kalorigenik glukagon hanya dapat timbul bila ada tiroksin dan adrenokortikosteroid.

Sekresi glukagon pankreas meninggi dalam keadaan hipoglikemia dan menurun dalam keadaan hiperglikemia. Sebagian besar glukagon endogen mengalami metabolisme di hati.

INDIKASI. Glukagon terutama digunakan pada pengobatan hipoglikemia yang ditimbulkan oleh insulin. Hormon tersebut dapat diberikan secara IV, IM atau SK dengan dosis 1 mg. Bila dalam 20 menit setelah pemberian glukagon SK penderita koma hipoglikemik tetap tidak sadar, maka glukosa IV harus segera diberikan karena mungkin sekali glikogen dalam hepar telah habis atau telah terjadi kerusakan otak yang menetap.

Glukagon HCl tersedia dalam ampul berisi bubuk 1 dan 10 mg.

4.2. DIAZOKSID

Obat ini memperlihatkan efek hiperglikemia bila diberikan oral dan efek antihipertensi bila diberikan IV. Sediaan ini meningkatkan kadar glukosa sesuai besarnya dosis dengan menghambat langsung sekresi insulin; mungkin dengan menghambat penggunaan glukosa di perifer dan merangsang pembentukan glukosa dalam hepar. Diazoksid digunakan pada hiperinsulinisme misalnya pada insulinoma atau hipoglikemia yang sensitif terhadap leusin. Diazoksid 90% terikat plasma protein dalam darah. Masa paruh bentuk oral 24-36 jam, tetapi mungkin memanjang pada takar lajak atau pada penderita dengan kerusakan fungsi ginjal. Karena masa paruh yang panjang, diperlukan pengamatan jangka panjang. Takar lajak dapat menyebabkan hiperglikemia berat, kadang-kadang disertai ketoasidosis atau koma hiperosmolar tanpa ketosis.

Meskipun diazoksid termasuk golongan tiazid, obat ini meretensi air dan natrium. Diuretik tiazid meningkatkan efek hiperglikemi dan hiperurisemi obat ini. Diazoksid oral menimbulkan potensiasi efek obat antihipertensi lain, meskipun bila obat ini digunakan sendiri efeknya tidak kuat. Efek hiperglikemi diazoksid dilawan oleh obat penghambat adrenoseptor β . Diazoksid dapat menimbulkan iritasi saluran cerna, trombositopeni dan netropeni. Diazoksid bersifat teratogenik pada hewan (kelainan kardiovaskular dan tulang), juga menyebabkan degenerasi sel β pankreas fetus sehingga obat ini tidak boleh diberikan pada wanita hamil.

Dosis pada orang dewasa ialah 3-8 mg/kgBB/hari, sedangkan pada anak kecil 8-15 mg/kgBB/hari. Obat ini diberikan dalam dosis terbagi 2-3 x sehari.

33. ADRENOKORTIKOTROPIN, ADRENOKORTIKOSTEROID, ANALOG-SINTETIK DAN ANTAGONISNYA

Suharti K. Suherman

1. Adrenokortikotropin (ACTH)
 - 1.1. Kimia
 - 1.2. Pengaturan sekresi
 - 1.3. Mekanisme kerja
 - 1.4. Farmakokinetik
 - 1.5. Sediaan dan Posologi
 - 1.6. Indikasi
 - 1.7. Efek samping
2. Adrenokortikosteroid dan analog sintetiknya
 2. 1. Biosintesis dan kimia
2. 2. Pengaturan sekresi
2. 3. Mekanisme kerja
2. 4. Faal dan farmakodinamik
2. 5. Farmakokinetik
2. 6. Struktur kimia dan aktivitas
2. 7. Sediaan dan posologi
2. 8. Indikasi
2. 9. Efek samping
- 2.10. Kontraindikasi
3. Penghambat kortikosteroid

Meskipun hormon adrenokortikotropin (ACTH) dan adrenokortikosteroid (kortikosteroid) berasal dari kelenjar yang berlainan, dalam bab ini akan dibicarakan bersama karena fungsi fisiologik dan efek farmakologiknya sangat berhubungan. Juga dibicarakan beberapa analog sintetiknya dan beberapa senyawa yang dapat menghambat biosintesis kortikosteroid.

Fungsi fisiologik kelenjar adrenal yang penting dikenal sejak tahun 1855 ketika Addison melihat gejala klinik pasien dengan kerusakan kelenjar tersebut. Nampaknya untuk mempertahankan keutuhan fungsinya, bagian korteks lebih berperan daripada bagian medulanya. Bagian korteks mengeluarkan hormon glukokortikoid (zona fasikulata mengeluarkan kortisol dan kortikosteron) dan mineralokortikoid (zona glomerulosa mengeluarkan aldosteron) yang efeknya sangat berlainan. Hormon kortisol dan kortikosteron terutama berpengaruh pada metabolisme karbohidrat sedangkan aldosteron terutama terhadap keseimbangan air dan elektrolit.

Cushing (1932) menemukan gejala hiperkortisisme akibat hipersekresi kortikosteroid atau akibat penggunaan kortikosteroid berlebihan. Gejala tersebut kemudian dikenal sebagai sindrom Cushing.

Foster dan Smith (1926) mengamati bahwa hipofisektomi pada hewan mengakibatkan terjadi-

nya atrofi korteks adrenal, dan keadaan ini dapat diatasi dengan pemberian ekstrak hipofisis anterior. Dengan fraksinasi kimia, dari ekstrak ini dapat diisolasi ACTH yang dapat merangsang korteks adrenal (terutama zona fasikulata), hal ini tercermin dari pertambahan berat dan perubahan kimia serta morfologi korteks adrenal. Kecepatan sekresi ACTH dari adenohipofisis ditentukan oleh resultan efek loloh balik negatif hormon korteks adrenal dan efek perangsangan sistem saraf.

Hench (1949) ialah yang pertama kali dapat memperlihatkan efek klinis kortison dan ACTH pada artritis reumatoid.

1. ADRENOKORTIKOTROPIN (ACTH)

1.1. KIMIA

ACTH merupakan suatu rantai lurus polipeptida, yang pada manusia terdiri dari 39 asam amino.

Bila asam amino pertama (yang terletak pada ujung rantai) dihilangkan, misalnya dengan hidrolisis, maka aktivitas biologisnya akan hilang sama sekali. Dengan substitusi, misalnya L-serin pada posisi 1 dengan D-serin, maka potensinya dapat

33. ADRENOKORTIKOTROPIN, ADRENOKORTIKOSTEROID, ANALOG-SINTETIK DAN ANTAGONISNYA

Suharti K. Suherman

1. Adrenokortikotropin (ACTH)
 - 1.1. Kimia
 - 1.2. Pengaturan sekresi
 - 1.3. Mekanisme kerja
 - 1.4. Farmakokinetik
 - 1.5. Sediaan dan Posologi
 - 1.6. Indikasi
 - 1.7. Efek samping
2. Adrenokortikosteroid dan analog sintetiknya
 2. 1. Biosintesis dan kimia
2. 2. Pengaturan sekresi
2. 3. Mekanisme kerja
2. 4. Faal dan farmakodinamik
2. 5. Farmakokinetik
2. 6. Struktur kimia dan aktivitas
2. 7. Sediaan dan posologi
2. 8. Indikasi
2. 9. Efek samping
- 2.10. Kontraindikasi
3. Penghambat kortikosteroid

Meskipun hormon adrenokortikotropin (ACTH) dan adrenokortikosteroid (kortikosteroid) berasal dari kelenjar yang berlainan, dalam bab ini akan dibicarakan bersama karena fungsi fisiologik dan efek farmakologiknya sangat berhubungan. Juga dibicarakan beberapa analog sintetiknya dan beberapa senyawa yang dapat menghambat biosintesis kortikosteroid.

Fungsi fisiologik kelenjar adrenal yang penting dikenal sejak tahun 1855 ketika Addison melihat gejala klinik pasien dengan kerusakan kelenjar tersebut. Nampaknya untuk mempertahankan keutuhan fungsinya, bagian korteks lebih berperan daripada bagian medulanya. Bagian korteks mengeluarkan hormon glukokortikoid (zona fasikulata mengeluarkan kortisol dan kortikosteron) dan mineralokortikoid (zona glomerulosa mengeluarkan aldosteron) yang efeknya sangat berlainan. Hormon kortisol dan kortikosteron terutama berpengaruh pada metabolisme karbohidrat sedangkan aldosteron terutama terhadap keseimbangan air dan elektrolit.

Cushing (1932) menemukan gejala hiperkortisisme akibat hipersekresi kortikosteroid atau akibat penggunaan kortikosteroid berlebihan. Gejala tersebut kemudian dikenal sebagai sindrom Cushing.

Foster dan Smith (1926) mengamati bahwa hipofisektomi pada hewan mengakibatkan terjadi-

nya atrofi korteks adrenal, dan keadaan ini dapat diatasi dengan pemberian ekstrak hipofisis anterior. Dengan fraksinasi kimia, dari ekstrak ini dapat diisolasi ACTH yang dapat merangsang korteks adrenal (terutama zona fasikulata), hal ini tercermin dari pertambahan berat dan perubahan kimia serta morfologi korteks adrenal. Kecepatan sekresi ACTH dari adenohipofisis ditentukan oleh resultan efek loloh balik negatif hormon korteks adrenal dan efek perangsangan sistem saraf.

Hench (1949) ialah yang pertama kali dapat memperlihatkan efek klinis kortison dan ACTH pada artritis reumatoid.

1. ADRENOKORTIKOTROPIN (ACTH)

1.1. KIMIA

ACTH merupakan suatu rantai lurus polipeptida, yang pada manusia terdiri dari 39 asam amino.

Bila asam amino pertama (yang terletak pada ujung rantai) dihilangkan, misalnya dengan hidrolisis, maka aktivitas biologisnya akan hilang sama sekali. Dengan substitusi, misalnya L-serin pada posisi 1 dengan D-serin, maka potensinya dapat

bertambah dan masa kerjanya diperpanjang, karena hormon tersebut menjadi lebih resisten terhadap enzim proteolitik. Meskipun demikian sifat-sifat tersebut belum dapat dimanfaatkan secara klinis.

1.2. PENGATURAN SEKRESI

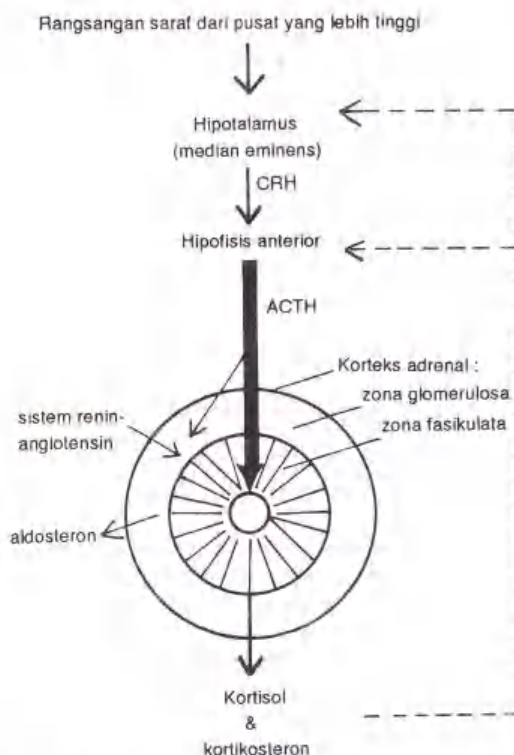
Pada keadaan basal kecepatan sekresi ACTH diatur oleh mekanisme umpan balik negatif hormon korteks adrenal (terutama kortisol) dalam darah. Pada defisiensi hormon korteks adrenal ini, misalnya pada pasien Addison, produksi dan sekresi ACTH berlebihan. Pengaturan sekresi ACTH juga diperantarai oleh *corticotropin releasing hormone* (CRH) yang diproduksi di median eminens hipotalamus. CRH diteruskan ke hipofisis anterior melalui pembuluh darah portal hipotalamo-hipofisis. Gambar 33-1 memperlihatkan hubungan antara hipotalamus, adenohipofisis dan kelenjar adrenal. Produksi androgen dan aldosteron oleh korteks adrenal hanya sedikit dipengaruhi ACTH, dan sebaliknya kedua hormon tersebut tidak mempengaruhi sekresi ACTH.

Kadar kortisol darah dalam keadaan basal mengalami alun (variasi) diurnal, yaitu pada pagi hari paling tinggi sedangkan pada malam hari paling rendah. Mungkin alun diurnal ini secara tidak langsung berhubungan dengan aktivitas individu. Sekresi ACTH juga dipengaruhi oleh berbagai rangsang saraf yang sampai pada median eminens hipotalamus melalui serabut aferen dan menyebabkan pengeluaran CRH. Sebagai contoh, rangsangan pada reseptor rasa nyeri diteruskan ke saraf aferen perifer dan traktus spinotalamikus, akhirnya sampai pada median eminens hipotalamus dan menyebabkan sekresi CRH yang kemudian dialirkan ke adenohipofisis dan melepaskan ACTH. Reaksi emosi (takut, marah, cemas) juga dapat merangsang sekresi hormon dari korteks adrenal melalui saraf aferen yang menuju ke hipotalamus.

1.3. MEKANISME KERJA

Setelah ACTH bereaksi dengan reseptor hormon yang spesifik di membran sel korteks adrenal, terjadi perangsangan sintesis adrenokortikosteroid pada jaringan subyek target tersebut melalui peningkatan aktivitas adenil siklase sehingga terjadi peningkatan sintesis siklik AMP. Tempat kerja siklik AMP pada steroidogenesis ialah pada proses pe-

mecahan rantai cabang kolesterol dengan oksidasi, proses ini menghasilkan pregnenolon (Gambar 33-2).



Gambar 33-1. Hubungan hipotalamus, hipofisis dan kelenjar adrenal.

Pengaruh ekstra-adrenal ACTH antara lain dapat dilihat pada warna kulit kodok yang diisolasi. Hormon ini dapat menyebabkan warna kulit tersebut menjadi lebih hitam. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya gugus asam amino pertama sampai ke-13 yang identik dengan gugus asam amino yang terdapat pada α -MSH (*melanocyte-stimulating hormone*). Pada manusia hiperpigmentasi akibat ACTH terdapat pada penyakit Addison. ACTH juga dapat menghancurkan lemak sehingga kadar asam lemak bebas dalam darah akan bertambah.

1.4. FARMAKOKINETIK

ACTH tidak efektif bila diberikan per oral karena akan dirusak oleh enzim proteolitik dalam sa-

luran cerna. Pada pemberian IM, ACTH diabsorpsi dengan baik.

Setelah pemberian IV, ACTH cepat meninggalkan sirkulasi; pada manusia masa paruhnya kira-kira 15 menit. ACTH yang ditemukan dalam urin tidak mempunyai aktivitas biologis yang berarti. Ini menunjukkan bahwa hormon tersebut mengalami inaktivitas di jaringan.

Besarnya efek ACTH pada korteks adrenal tergantung dari cara pemberiannya. Pemberian infus ACTH 20 unit terus menerus selama waktu yang bervariasi dari 30 detik sampai 48 jam, menyebabkan sekresi adrenokortikosteroid yang linier sesuai dengan waktu infus. Bila ACTH diberikan secara IV cepat, sebagian besar hormon ini tidak akan bekerja pada korteks adrenal.

1.5. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Kortikotropin USP, larutan steril untuk pemakaian IM atau IV. Sediaan ini berasal dari hipofisis mamalia.

Kortikotropin repositoria, merupakan larutan ACTH murni dalam gelatin untuk suntikan IM atau SK, dengan dosis 40 unit, diberikan sekali sehari.

Kortikotropin seng hidroksida USP, suspensi untuk pemberian IM. Diberikan sekali sehari dengan dosis 40 unit.

Kosintropin, peptida sintetis yang dapat diberikan IM atau IV, dosis 0,25 mg ekuivalen dengan 25 unit.

1.6. INDIKASI

ACTH banyak digunakan untuk membedakan antara insufisiensi adrenal primer dan sekunder. Pada insufisiensi primer, pemberian ACTH tidak akan menyebabkan peningkatan kadar kortisol dalam darah, karena pada keadaan ini kelenjar adrenal yang mengalami gangguan. Sebaliknya pada insufisiensi sekunder, di mana gangguan terletak di kelenjar hipofisis, pemberian ACTH akan menyebabkan peningkatan kadar kortisol darah.

Dahulu ACTH sering digunakan untuk mengobati insufisiensi adrenal dan penyakit nonendokrin lain yang memerlukan glukokortikoid, tetapi hasilnya kurang dapat dipercaya dan kurang menyenangkan bila dibandingkan dengan pemakaian kortikosteroid. Pemberian ACTH dapat merangsang sekresi mineralokortikoid sehingga dapat menyebabkan retensi air dan elektrolit. Berbeda dengan

pemberian glukokortikoid, penggunaan ACTH menyebabkan jaringan memperoleh campuran glukokortikoid, mineralokortikoid dan androgen. Karena alasan tersebut di atas, ACTH jarang digunakan untuk pengobatan.

ACTH sekarang ini masih digunakan antara lain untuk mengatasi : neuritis optika, miastenia gravis, dan sklerosis multipel.

1.7. EFEK SAMPING

ACTH dapat menyebabkan timbulnya gejala akibat peningkatan sekresi hormon korteks adrenal. Selain itu hormon ini dapat pula menyebabkan reaksi hipersensitivitas, mulai dari yang ringan sampai syok dan kematian. Peningkatan sekresi mineralokortikoid dan androgen menyebabkan lebih sering terjadi alkalosis hipokalemik (akibat retensi Na) dan akne bila dibandingkan dengan kortisol sintetis.

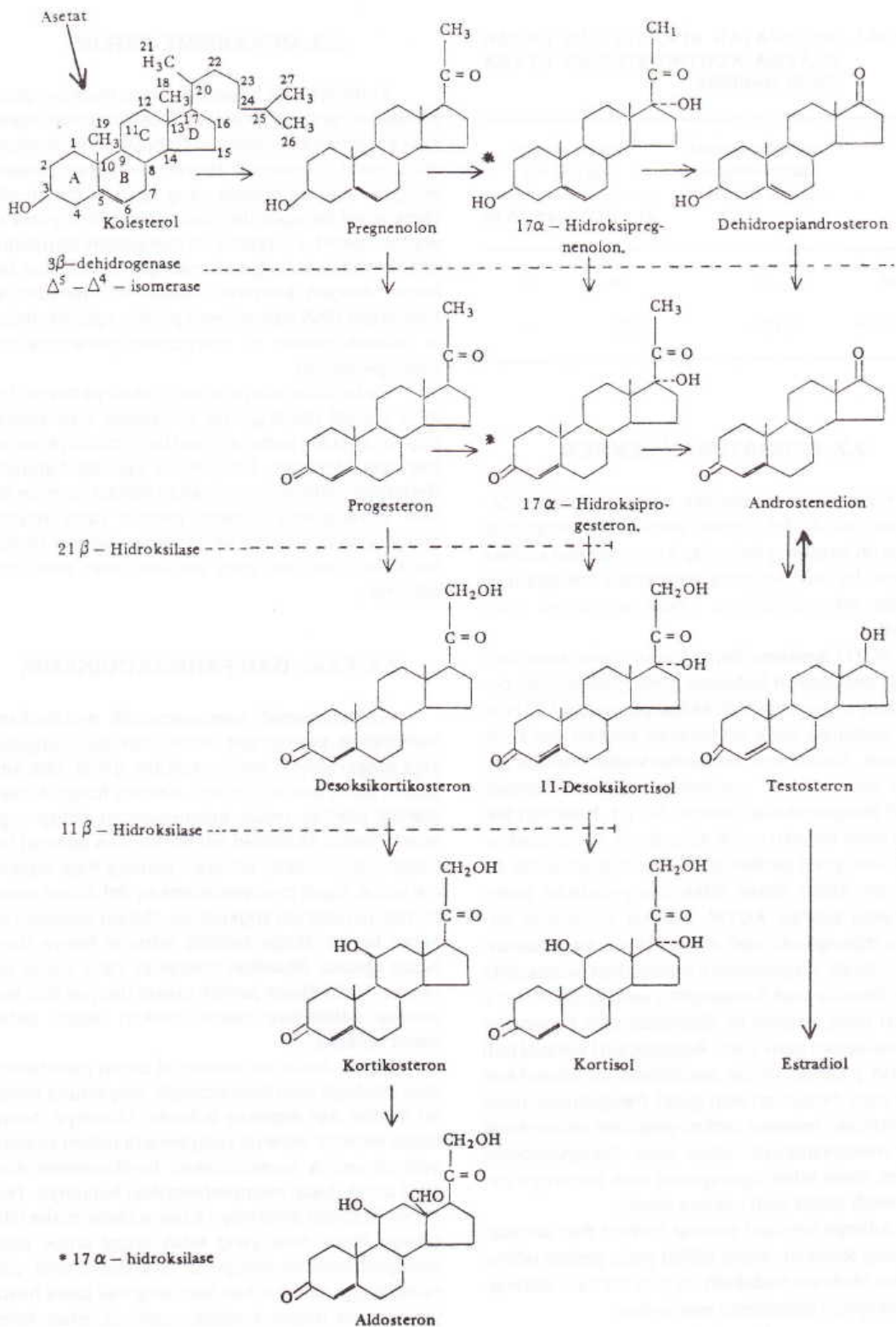
2. ADRENOKORTIKOSTEROID DAN ANALOG SINTETIKNYA

2.1. BIOSINTESIS DAN KIMIA

Biosintesis kortikosteroid dapat dilihat pada Gambar 33-2. Korteks adrenal mengubah asetat menjadi kolesterol, yang kemudian dengan bantuan berbagai enzim diubah lebih lanjut menjadi kortikosteroid dengan 21 atom karbon dan androgen lemah dengan 19 atom karbon. Androgen ini juga merupakan sumber estradiol. Sebagian besar kolesterol yang digunakan untuk steroidogenesis ini berasal dari luar (eksogen), baik pada keadaan basal maupun setelah pemberian ACTH.

Meskipun kelenjar adrenal dapat mensintesis androgen, pada wanita sekitar 50% androgen plasma berasal dari luar kelenjar adrenal. Pada pria androgen dari adrenal hanya sebagian kecil dari seluruh androgen plasma.

Dalam korteks adrenal kortikosteroid tidak disimpan sehingga harus disintesis terus menerus. Jumlah yang tersedia dalam kelenjar adrenal tidak cukup untuk mempertahankan kebutuhan normal bila biosintesis berhenti, meskipun hanya untuk beberapa menit saja. Oleh karenanya kecepatan biosintesisnya disesuaikan dengan kecepatan sekresinya. Tabel 33-1, menunjukkan kecepatan sekresi dan kadar plasma kortikosteroid terpenting pada manusia.



Gambar 33-2. Biosintesis adrenokortikosteroid dan androgen adrenal.

Tabel 33-1. KECEPATAN SEKRESI DAN KADAR PLASMA KORTIKOSTEROID UTAMA PADA MANUSIA

	Kecepatan sekresi dalam keadaan optimal (mg/hari)	Kadar plasma ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	
		Jam 8.00	jam 16.00
Kortisol	20	16	4
Aldosteron	0,125	0,01	-

2.2. PENGATURAN SEKRESI

Fungsi sekresi korteks adrenal sangat dipengaruhi oleh ACTH. Sistem saraf tidak mempunyai pengaruh langsung terhadap fungsi sekresi korteks adrenal. Ini terbukti pada percobaan transplantasi kelenjar adrenal dimana fungsi sekresinya tetap normal.

ACTH terutama berpengaruh pada zona fasikulata, sedangkan terhadap zona glomerulosa pengaruhnya hanya sedikit. Akibat pengaruh ACTH ini zona fasikulata akan mensekresi kortisol dan kortikosteron. Sebaliknya bila kadar kedua hormon tersebut dalam darah meningkat, terutama kortisol, terjadi penghambatan sekresi ACTH. Keadaan tersebut tidak berlaku untuk aldosteron, yang disekresikan oleh zona glomerulosa. Peninggian kadar aldosteron dalam darah tidak menyebabkan penghambatan sekresi ACTH. Sekresi aldosteron terutama dipengaruhi oleh sistem **renin angiotensin** dalam darah. Angiotensin II merupakan oktapeptida yang dibentuk dari dekaeptida yaitu angiotensin I. Reaksi yang terakhir ini dikatalisis oleh *converting enzyme* dalam paru-paru. Angiotensin I berasal dari globulin plasma. Untuk perubahan ini dibutuhkan renin yang dihasilkan oleh ginjal. Pengeluaran renin ini diatur oleh tekanan perfusi ginjal dan sistem saraf yang mekanismenya belum jelas. Penghambatan sekresi renin tidak dipengaruhi oleh kadarnya dalam darah tetapi oleh volume darah.

Adanya regulasi sekresi kortisol dan aldosteron yang terpisah, dapat dilihat pada pasien udem, dimana ekskresi metabolit kortisol normal, sedangkan metabolit aldosteron meningkat.

2.3. MEKANISME KERJA

Kortikosteroid bekerja dengan mempengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul hormon memasuki sel jaringan melalui membran plasma secara difusi pasif di jaringan target, kemudian bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel jaringan dan membentuk kompleks reseptor-steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nukleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis protein spesifik. Induksi sintesis protein ini merupakan perantara efek fisiologik steroid.

Pada beberapa jaringan, misalnya hepar, hormon steroid merangsang transkripsi dan sintesis protein spesifik; pada jaringan lain, misalnya sel limfoid dan fibroblas, hormon ini bersifat katabolik. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa hormon steroid merangsang sintesis protein yang sifatnya menghambat atau toksik terhadap sel-sel limfoid, hal inilah mungkin yang menimbulkan efek kataboliknya.

2.4. FAAL DAN FARMAKODINAMIK

Kortikosteroid mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak; dan mempengaruhi juga fungsi sistem kardiovaskular, ginjal, otot lurik, sistem saraf dan organ lain. Karena fungsi kortikosteroid penting untuk kelangsungan hidup organisme, maka dikatakan bahwa korteks adrenal berfungsi homeostatik, artinya : penting bagi organisme untuk dapat mempertahankan diri dalam menghadapi perubahan lingkungan. Dalam keadaan tersebut hewan tanpa korteks adrenal hanya dapat hidup apabila diberikan makanan yang cukup dan teratur, NaCl dalam jumlah cukup banyak dan temperatur sekitarnya dipertahankan dalam batas-batas tertentu.

Suatu dosis kortikosteroid dapat memberikan efek fisiologik atau farmakologik, tergantung keadaan sekitar dan aktivitas individu. Misalnya, hewan tanpa kelenjar adrenal yang berada dalam keadaan optimal hanya membutuhkan kortikosteroid dosis kecil untuk dapat mempertahankan hidupnya. Tetapi bila keadaan sekitarnya tidak optimal, maka dibutuhkan dosis obat yang lebih tinggi untuk dapat mempertahankan hidupnya. Bila dosis obat yang relatif tinggi ini diberikan berulang kali pada hewan yang sama dalam keadaan optimal, akan terjadi

hiperkortisisme, yaitu gejala kelebihan kortikosteroid. Diduga, adanya fluktuasi aktivitas sekresi kortikosteroid pada orang normal dapat menunjukkan adanya variasi kebutuhan organisme akan hormon tersebut.

Meskipun kortikosteroid mempunyai berbagai macam aktivitas biologik, umumnya potensi sediaan alamiah maupun yang sintetik, ditentukan oleh besarnya efek retensi natrium dan penyimpanan glikogen di hepar atau besarnya khasiat anti-inflamasinya. Pada Tabel 33-2 dapat dilihat perbandingan potensi relatif beberapa kortikosteroid, berdasarkan ketiga hal di atas. Perlu diingat bahwa nilai-nilai tersebut bukanlah merupakan rasio yang tetap, tetapi tergantung cara peneraan hayati yang digunakan. Potensi steroid untuk mempertahankan hewan tanpa adrenal agar dapat tetap berada dalam keadaan sehat, dan untuk meretensi natrium nilainya hampir sama. Pengaruhnya pada penyimpanan glikogen hepar, efek anti-inflamasi, efek pada kapasitas kerja otot lurik, dan pada jaringan limfoid, hampir sejajar.

Dalam klinik umumnya kortikosteroid dibedakan menjadi dua golongan besar yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid. Efek utama glukokorti-

koid ialah pada penyimpanan glikogen hepar dan efek anti-inflamasinya juga nyata, sedangkan pengaruhnya pada keseimbangan air dan elektrolit kecil. Prototip untuk golongan ini ialah kortisol. Golongan mineralokortikoid efek utamanya terhadap keseimbangan air dan elektrolit, sedangkan pengaruhnya pada penyimpanan glikogen hepar sangat kecil. Prototip golongan ini ialah desoksikortikosteron. Umumnya golongan mineralokortikoid tidak mempunyai khasiat anti-inflamasi yang berarti, kecuali 9 α -fluorokortisol, meskipun demikian sediaan ini tidak pernah digunakan sebagai obat anti-inflamasi karena efeknya pada keseimbangan air dan elektrolit terlalu besar.

Sediaan kortikosteroid dapat dibedakan menjadi tiga golongan berdasarkan masa kerjanya. Tabel 33-2 menunjukkan penggolongan kortikosteroid berdasarkan masa kerja masing-masing sediaan sesuai dengan aktivitas biologisnya.

Sediaan kerja singkat mempunyai masa paruh biologis kurang dari 12 jam, sediaan kerja lama masa paruhnya lebih dari 36 jam, sedangkan yang kerja sedang mempunyai masa paruh antara 12-36 jam.

Tabel 33-2. PERBANDINGAN POTENSI RELATIF DAN DOSIS EKUIVALEN BEBERAPA SEDIAAN KORTIKOSTEROID

Kortikosteroid	Potensi :			Dosis ekivalen (mg)*
	Retensi natrium	Anti-inflamasi	Lama kerja	
Kortisol/Hidrokortison	1	1	S	20
Kortison	0,8	0,8	S	25
Kortikosteron	15	0,35	S	-
11-Desoksikortisol	100	0	-	-
6- α -metilprednisolon	0,5	5	I	4
Fludrokortison	125	10	S	-
Prednison	0,8	4	I	5
Prednisolon	0,8	4	I	5
Triamsinolon	0	5	I	4
Parametason	0	10	L	2
Betametason	0	25	L	0,75
Deksametason	0	25	L	0,75

Keterangan :

* hanya berlaku untuk pemberian oral atau IV

S = kerja singkat (t 1/2 biologik 8-12 jam);

I = kerja sedang (t 1/2 biologik 12-36 jam);

L = kerja lama (t 1/2 biologik 36-72 jam).

Pengaruh kortikosteroid terhadap fungsi dan organ tubuh ialah sebagai berikut:

METABOLISME. Metabolisme karbohidrat dan protein. Pengaruh kortikosteroid pada metabolisme karbohidrat terlihat pada hewan yang di adrenaletomi. Hewan ini hanya dapat bertahan hidup tanpa kadar glukosa darah dan glikogen hepar menurun bila diberikan makanan cukup. Bila hewan tersebut dipuaskan sebentar saja maka cadangan karbohidrat berkurang dengan cepat. Glikogen hepar sedikit dari otot akan berkurang, timbul hipoglikemia serta peningkatan sensitivitas terhadap insulin. Gambaran gangguan metabolisme karbohidrat ini mirip dengan gejala yang dijumpai pada pasien Addison. Pemberian glukokortikoid, misalnya kortisol, dapat memperbaiki keadaan di atas; cadangan glikogen terutama di hepar bertambah, glukosa darah tetap normal pada keadaan puasa, dan sensitivitas terhadap insulin kembali normal. Peningkatan produksi glukosa ini diikuti oleh bertambahnya ekskresi nitrogen. Hal ini menunjukkan terjadinya perubahan protein menjadi karbohidrat. Perubahan di atas dapat menimbulkan gejala seperti pada pasien diabetes melitus pada seseorang yang diberi kortikosteroid dosis besar untuk waktu lama. Pada keadaan tersebut, glukosa darah cenderung meningkat, resistensi terhadap insulin meningkat, toleransi terhadap glukosa menurun dan mungkin terjadi glukosuria.

Mekanisme bagaimana glukokortikoid mempengaruhi metabolisme karbohidrat sebenarnya sangat kompleks. Hormon ini menyebabkan glukoneogenesis di perifer dan di hepar. Di perifer steroid ini menyebabkan mobilisasi asam amino dari beberapa jaringan, jadi mempunyai efek katabolik. Efek katabolik inilah yang menyebabkan terjadinya atrofi jaringan limfoid, penghancuran jaringan dengan akibat pengecilan masa jaringan otot, terjadi osteoporosis tulang (pengurangan matriks protein tulang yang diikuti oleh pengeluaran kalsium), penipisan kulit, dan keseimbangan nitrogen menjadi negatif. Asam amino tersebut dibawa ke hepar dan digunakan sebagai substrat enzim yang berperan dalam produksi glukosa dan glikogen.

Dalam hepar glukokortikoid merangsang sintesis enzim yang berperan dalam proses glukoneogenesis dan metabolisme asam amino, antara lain terjadi peningkatan enzim fosfoenolpiruvat-karboksikinase, fruktosa-1,6-difosfatase, dan glukosa-6-fosfatase, yang mengkatalisis sintesis glukosa. Rangsangan sintesis enzim ini tidak timbul dengan

segera, tetapi membutuhkan waktu beberapa jam. Efek yang lebih cepat timbulnya ialah pengaruh hormon terhadap mitokondria hepar, di mana sintesis piruvat karboksilase sebagai katalisator pembentukan oksaloasetat dipercepat. Pembentukan oksaloasetat ini merupakan reaksi permulaan sintesis glukosa dari piruvat.

Penggunaan glukokortikoid untuk jangka lama dapat menyebabkan peninggian glukagon plasma yang dapat merangsang glukoneogenesis. Keadaan ini dapat pula merupakan salah satu penyebab bertambahnya sintesis glukosa. Peninggian penyimpanan glikogen di hepar setelah pemberian glukokortikoid diduga akibat aktivasi glikogen sintase di hepar.

Metabolisme lemak. Pada penggunaan glukokortikoid dosis besar jangka panjang atau pada sindrom Cushing, terjadi gangguan distribusi lemak tubuh yang khas. Lemak akan terkumpul secara berlebihan pada depot lemak; leher bagian belakang (*buffalo hump*), daerah supraklavikula dan juga di muka (*moon face*), sebaliknya lemak di daerah ekstremitas akan menghilang. Salah satu hipotesis yang menerangkan keadaan di atas ialah sebagai berikut: jaringan adiposa yang mengalami hipertrofi pada sindroma Cushing bereaksi terhadap efek lipogenik dan antilipolitik insulin, yang kadarnya meningkat akibat hiperglikemia yang ditimbulkan oleh glukokortikoid. Sel lemak di ekstremitas bila dibandingkan dengan sel lemak tubuh, kurang sensitif terhadap insulin, dan lebih sensitif terhadap efek lipolitik hormon lain yang diinduksi oleh glukokortikoid.

Pada keadaan di mana tidak terdapat korteks adrenal atau adenohipofisis, mobilisasi lemak dari depot di perifer oleh epinefrin, norepinefrin dan hormon pertumbuhan akan dihambat. Ketonemia dan ketonuria yang terjadi akibat pankreatektomi atau pemberian diet tinggi lemak, akan berkurang pada hewan tanpa adrenal, kecuali itu transport dan penyimpanan lemak di hepar juga dihambat.

KESEIMBANGAN AIR DAN ELEKTROLIT. Mineralokortikoid dapat meningkatkan reabsorpsi ion Na serta ekskresi K⁺ dan H⁺ di tubuli distal. Dengan dasar mekanisme inilah, pada hiperkortisisme terjadi: retensi Na yang disertai ekspansi volume cairan ekstrasel, hipokalemia, dan alkalosis. Pada hipokortisisme terjadi keadaan sebaliknya: hiponatremia, hiperkalemia, volume cairan ekstrasel berkurang dan hidrasi sel.

Terjadinya pengeluaran Na^+ yang berlebihan melalui ginjal pada insufisiensi adrenal dapat diterangkan sebagai berikut : pada keadaan normal dengan diet normal, hampir seluruh Na^+ yang difiltrasi glomerulus ($\pm 99,5\%$) akan direabsorpsi oleh tubuli ginjal; jumlah ini diperlukan untuk mempertahankan keseimbangan Na^+ dan ini identik dengan 24.000 mEq Na^+ . Pada insufisiensi adrenal (misalnya pasien penyakit Addison), dengan diet yang sama tadi, reabsorpsi maksimal hanya mencapai 98,5%. Adanya kekurangan reabsorpsi Na^+ sebanyak 1% pada pasien penyakit Addison, berarti kira-kira 240 mEq Na^+ per hari akan hilang melalui ginjal. Menurut perhitungan Na^+ yang hilang ini berada pada 1,7 liter cairan ekstrasel. Ternyata jumlah cairan yang ditarik oleh Na^+ keluar kurang dari 1,7 liter. Jadi Na^+ yang keluar lebih banyak daripada air, maka cairan ekstrasel akan menjadi hipoosmotik dan air dari ekstrasel akan masuk ke intrasel sehingga terjadi hidrasi sel. Hematokrit meningkat, bukan saja akibat pengurangan volume plasma tetapi juga karena pembengkakan eritrosit. Hiperkalemia dan kecenderungan timbulnya asidosis disebabkan gangguan ekskresi K^+ dan H^+ . Gangguan keseimbangan air dan elektrolit ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan sistem kardiovaskular yang diakhiri dengan kolaps dan kematian apabila tidak diberikan mineralokortikoid atau NaCl atau kedua-duanya.

Pada insufisiensi adrenal ini tidak hanya ginjal yang mengeluarkan cairan dengan kadar Na^+ yang abnormal tinggi dan K^+ yang rendah, tetapi juga kelenjar saliva, kelenjar keringat, kelenjar eksokrin pankreas, dan mukosa saluran cerna. Pengeluaran keringat yang banyak mengandung Na^+ pada pasien penyakit Addison, dapat menjadi salah satu penyebab keseimbangan Na^+ yang negatif.

Aldosteron merupakan mineralokortikoid alam yang paling kuat. Pemberian 10 μg aldosteron per hari pada hewan tanpa kelenjar adrenal dapat mempertahankan kadar plasma Na^+ dan K^+ , dan tekanan darah dalam batas-batas normal. Sedangkan untuk kortisol, dosis yang dibutuhkan untuk keadaan di atas lebih besar, sekitar 5.000 μg . Peranan aldosteron dalam mengatur keseimbangan Na^+ dan K^+ plasma, dibuktikan dengan adanya keseimbangan elektrolit yang relatif normal pada hewan yang mengalami hipofisektomi. Keseimbangan ini dipertahankan oleh aldosteron yang tetap disekresikan oleh korteks adrenal.

Satu jam setelah pemberian aldosteron IV pada orang normal atau pada pasien penyakit Addison, akan terjadi penurunan ekskresi Na^+ melalui ginjal dan sebaliknya ekskresi K^+ dan H^+ akan bertambah. Apabila diberikan dosis aldosteron yang cukup besar dan terus menerus selama 2 atau 3 hari, ternyata ekskresi Na^+ seimbang lagi dengan pemasukan Na^+ , tetapi ekskresi K^+ dan H^+ akan tetap tinggi sehingga akhirnya timbul alkalosis-hipokalemik-hipokloremik. Keadaan ini dikenal sebagai fenomena escape dari retensi Na^+ . Sebab dan mekanisme terjadinya fenomena ini belum jelas, tetapi hal ini bukan merupakan akibat supresi sistem renin angiotensin.

Efek aldosteron dalam jumlah berlebihan dan berlangsung terus menerus dapat dilihat pada sindrom Conn (aldosteronisme primer). Keseimbangan Na^+ biasanya normal dan Na^+ dalam plasma normal atau sedikit meningkat. Ekskresi terjadi walaupun telah ada hipokalemia, dan ini menyebabkan kelemahan otot. Karena ekskresi ion juga berlebihan, terjadilah alkalosis metabolik. Adanya hipokalemia serta gangguan keseimbangan air dan elektrolit, menyebabkan ginjal tidak sanggup memekatkan urin.

Pada penyakit dengan kecenderungan udem, misalnya sirosis hepatis dan nefrosis, sering sekresi aldosteron meningkat. Dalam hal ini kelenjar adrenal bukan merupakan sebab utama, maka keadaan ini disebut aldosteronisme sekunder. Terjadinya udem di sini mungkin akibat kompensasi terhadap pengurangan volume cairan dalam arteri. Berkurangnya aliran darah ke ginjal akan menyebabkan bertambahnya sekresi renin dan angiotensin yang akan merangsang sekresi aldosteron. Pada keadaan ini retensi Na^+ tetap ada dan tidak terdapat fenomena escape seperti pada aldosteronisme primer, sedangkan ekskresi K^+ tetap normal.

Desoksikortikosteron merupakan mineralokortikoid yang pertama disintesis dan digunakan untuk pengobatan pasien penyakit Addison. Hormon ini hampir tidak mempunyai efek glukokortikoid. Secara kualitatif pengaruhnya terhadap elektrolit sama dengan aldosteron tetapi secara kuantitatif potensinya hanya 1/30 aldosteron.

Dosis tunggal dapat meningkatkan reabsorpsi Na^+ dan ekskresi K^+ . Sesudah pemberian beberapa hari pada hewan utuh atau hewan yang di adrenalectomi, efek retensi Na^+ lenyap dan terjadi keseimbangan Na^+ kembali; tetapi K^+ tetap diekskresi walaupun terjadi hipokalemia. Pemberian sediaan

ini dalam dosis besar dan terus menerus akan menimbulkan polidipsia dan poliuria.

Kortisol dapat menyebabkan retensi Na^+ dan meningkatkan ekskresi K^+ , tetapi efek ini jauh lebih kecil daripada aldosteron, oleh karena itu penggunaan kortisol dalam waktu singkat biasanya tidak menambah sekresi asam. Berlawanan dengan aldosteron, kortisol pada keadaan tertentu dapat meningkatkan ekskresi Na^+ ; hal ini mungkin disebabkan karena hormon tersebut dapat menambah kecepatan filtrasi glomeruli. Selain itu kortisol juga dapat meningkatkan sekresi tubuli ginjal.

Hiperkortisisme akibat sekresi kortisol berlebihan atau karena pemberian kortisol dosis besar terus menerus, sesekali menyebabkan alkalosis hipokloremik yang tidak berat. Keadaan ini menunjukkan bahwa efek kortisol terhadap keseimbangan air dan elektrolit tidak sekuat aldosteron. Kelemahan otot yang timbul pada keadaan ini disebabkan oleh berkurangnya masa jaringan otot, jadi bukan karena kehilangan K^+ .

SISTEM KARDIOVASKULAR. Gangguan sistem kardiovaskular yang timbul pada insufisiensi adrenal atau pada hiperkortisisme sebenarnya sangat kompleks dan belum semua diketahui dengan jelas.

Kortikosteroid dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh tidak langsung ialah terhadap keseimbangan air dan elektrolit; misalnya pada hiperkortisisme, terjadi pengurangan volume yang diikuti peningkatan viskositas darah. Bila keadaan ini dibiarkan akan timbul hipotensi dan akhirnya kolaps kardiovaskular. Pengaruh langsung steroid terhadap sistem kardiovaskular antara lain pada kapiler, arteriol dan miokard.

Defisiensi kortikosteroid dapat menyebabkan hal-hal sebagai berikut: permeabilitas dinding kapiler meninggi, respons vasomotor pembuluh darah kecil berkurang, jantung mengecil dan curah jantung menurun. Pada hewan yang di adrenaletomi, pembuluh darah kecil akan kehilangan tonus vasomotorinya. Pemberian epinefrin dan norepinefrin berulang-ulang dapat menimbulkan kerusakan pembuluh darah kecil, yang dapat dicegah dengan pemberian kortikosteroid.

Pada aldosteronisme primer di mana sekresi aldosteron berlebihan, efek mineralokortikoid terlihat jelas. Gejala yang mencolok ialah hipertensi dan hipokalemia. Diduga hipokalemia ini disebabkan oleh efek langsung aldosteron pada ginjal, sedangkan mekanisme terjadinya hipertensi belum

jelas; hanya diketahui bahwa untuk menimbulkan keadaan ini dibutuhkan mineralokortikoid dosis besar untuk waktu lama dan asupan Na^+ yang banyak. Suatu hipotesis menyatakan bahwa terjadinya hipertensi akibat pemakaian steroid disebabkan oleh retensi Na^+ yang berlebihan dan berlangsung lama yang dapat menimbulkan udem diantara dinding arteriol, akibatnya diameter lumen berkurang dan resistensi pembuluh perifer bertambah. Kemungkinan lain ialah bahwa retensi garam atau mineralokortikoid itu sendiri menyebabkan pembuluh darah menjadi lebih sensitif terhadap senyawa yang dapat meningkatkan tekanan darah, terutama angiotensin dan katekolamin. Pada sindrom Cushing, peningkatan substrat renin dapat berperan dalam peningkatan tekanan darah.

OTOT RANGKA. Untuk mempertahankan otot rangka agar dapat berfungsi dengan baik, dibutuhkan kortikosteroid dalam jumlah cukup. Tetapi apabila hormon ini berlebihan, timbul gangguan fungsi otot rangka tersebut.

Pada insufisiensi adrenal atau pasien penyakit Addison, terjadi penurunan kapasitas kerja otot rangka sehingga mudah timbul keluhan cepat lelah dan lemah. Disfungsi otot ini terutama disebabkan gangguan sirkulasi, sedangkan gangguan metabolisme karbohidrat dan keseimbangan elektrolit merupakan faktor yang tidak besar peranannya. Hal ini terbukti dengan menetapnya gangguan fungsi otot meskipun kadar elektrolit dan glukosa normal. Pada keadaan ini tidak terjadi kerusakan otot maupun sambungan saraf otot. Pemberian transfusi atau kortisol dapat mengembalikan kapasitas kerja otot. Desoksikortikosteron kurang efektif untuk memperbaiki fungsi otot.

Kelemahan otot pada pasien aldosteronisme primer, terutama karena adanya hipokalemia. Pada pasien sindrom Cushing atau pemberian glukokortikoid dosis besar untuk waktu lama dapat timbul wasting otot rangka yaitu pengurangan massa otot. Mekanisme miopati pada pemakaian glukokortikoid, diduga disebabkan oleh efek katabolik dan anaboliknya pada protein otot yang disertai hilangnya massa otot, penghambatan aktivitas fosforilase dan adanya akumulasi kalsium otot yang menyebabkan penekanan fungsi mitokondria.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Kortikosteroid dapat mempengaruhi susunan saraf pusat baik secara tidak langsung maupun langsung, meskipun hal yang terakhir ini belum dapat dipastikan. Pengaruh

tidak langsung disebabkan efeknya pada metabolisme karbohidrat, sistem sirkulasi dan keseimbangan elektrolit. Adanya efek steroid pada susunan saraf pusat ini dapat dilihat dari timbulnya perubahan mood, tingkah laku, EEG dan kepekaan otak pada mereka yang sedang menggunakan kortikosteroid terutama untuk waktu lama atau pada pasien penyakit Addison.

Penderita penyakit Addison dapat menunjukkan gejala apatis, depresi dan cepat tersinggung bahkan psikosis. Gejala tersebut dapat diatasi dengan kortisol, sedangkan desoksikortikosteron tidak efektif.

Penggunaan glukokortikoid untuk waktu lama dapat menimbulkan serangkaian reaksi yang berbeda-beda. Sebagian besar mengalami perbaikan semangat (*mood*) yang mungkin disebabkan hilangnya gejala penyakit yang sedang diobati; yang lain memperlihatkan keadaan euforia, insomnia, kegelisahan dan peninggian aktivitas motorik. Kortisol juga dapat menimbulkan depresi. Pasien yang sebelumnya pernah mengalami gangguan jiwa sering memperlihatkan reaksi psikotik. Pada pasien sindrom Cushing sering terdapat neurosis dan psikosis. Semua kelainan ini bersifat reversibel bila pemberian hormon dihentikan atau sindrom diobati secara efektif.

Pada hipokortisisme umumnya terjadi peningkatan kepekaan jaringan saraf, sedangkan pemberian desoksikortikosteron dosis tinggi pada hewan menyebabkan keadaan sebaliknya. Namanya perubahan tersebut berhubungan dengan perubahan kadar elektrolit di otak. Sebaliknya pemberian kortisol dapat meningkatkan kepekaan otak tanpa mempengaruhi kadar Na^+ dan K^+ otak. Diduga pengaruh desoksikortikosteron pada kepekaan otak ialah melalui transport Na^+ , sedangkan pengaruh kortisol diduga melalui reseptor sitoplasma.

Pada insufisiensi adrenal dapat terjadi penurunan ambang rangsang untuk persepsi rasa, bau dan bunyi. Pada hiperkortisisme terjadi keadaan sebaliknya. Perubahan ambang rangsang ini dapat diatasi dengan kortisol, sedangkan desoksikortikosteron tidak memberikan efek.

ELEMEN PEMBENTUK DARAH. Glukokortikoid dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan jumlah sel darah merah, hal ini terbukti dari seringnya timbul polisitemia pada sindrom Cushing. Sebaliknya pasien penyakit Addison dapat mengalami anemia normokromik, normositik yang ringan.

Glukokortikoid juga dapat meningkatkan jumlah leukosit polimorfonuklear, karena mempercepat masuknya sel-sel tersebut ke dalam darah dari sumsum tulang dan mengurangi kecepatan berpindahnya sel dari sirkulasi. Sebaliknya jumlah sel limfosit, eosinofil, monosit dan basofil dalam darah dapat menurun sesudah pemberian glukokortikoid. Penurunan limfosit dalam sirkulasi dapat mencapai 70% setelah pemberian dosis tunggal kortisol, dan monosit sampai lebih dari 90%, hal ini terjadi 4 sampai 6 jam sesudah pemberian dan berlangsung kira-kira 24 jam. Penurunan limfosit, monosit dan eosinofil tampaknya lebih banyak disebabkan karena redistribusi sel daripada akibat destruksi sel.

EFEK ANTI-INFLAMASI. Kortisol dan analog sintetiknya dapat mencegah atau menekan timbulnya gejala inflamasi akibat radiasi, infeksi, zat kimia, mekanik atau alergen. Gejala ini umumnya berupa: kemerahan, rasa sakit dan panas, pembengkakan di tempat radang. Secara mikroskopik obat ini kecuali menghambat fenomena inflamasi dini udem, deposit fibrin, dilatasi kapiler, migrasi leukosit ke tempat radang dan aktivitas fagositosis juga dapat menghambat manifestasi inflamasi yang telah lanjut (proliferasi kapiler dan fibroblast, pengumpulan kolagen dan pembentukan sikatriks).

Penggunaan klinik kortikosteroid sebagai anti-inflamasi merupakan terapi paliatif, dalam hal ini penyebab penyakit tetap ada hanya gejalanya yang dihindari. Sebenarnya hal inilah yang menyebabkan obat ini banyak digunakan untuk berbagai penyakit, bahkan sering disebut *life saving drug*, tetapi juga mungkin menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan. Karena gejala inflamasi ini sering digunakan sebagai dasar evaluasi terapi inflamasi, maka pada penggunaan glukokortikoid kadang-kadang terjadi *masking effect*, dari luar penyakit nampaknya sudah sembuh tetapi infeksi di dalam masih terus menjalar.

JARINGAN LIMFOID DAN SISTEM IMUNOLOGI. Pada insufisiensi korteks adrenal terjadi peningkatan masa jaringan limfoid dan limfositosis, pasien sindrom Cushing menunjukkan limfositopenia dan masa jaringan limfoid berkurang. Hal ini diduga berhubungan dengan perubahan kecepatan pembentukan atau pengrusakan sel pada hiper- atau hipokortisisme kronik, yang timbul setelah jangka lama. Meskipun pada manusia glukokortikoid tidak menyebabkan lisis jaringan limfoid yang masif, golongan obat ini dapat mengurangi jumlah sel

pasien leukemia limfoblastik akut dan beberapa keganasan sel limfosit.

Glukokortikoid dan ACTH dapat mengatasi gejala klinik reaksi hipersensitivitas. Belum dapat dipastikan apakah dosis terapi kortikosteroid mempunyai efek yang berarti pada titer antibodi IgG atau IgE yang berperan pada reaksi alergi dan reaksi autoimun. Sistem komplemen nampaknya tidak dipengaruhi. Glukokortikoid hanya mengatasi gejala penyakit, tetapi tidak mempengaruhi reaksi antigen-antibodi. Pada reaksi hipersensitivitas tipe lambat (*cell-mediated*), misalnya penolakan jaringan, glukokortikoid tidak menghambat sel limfosit yang berperan pada sistem imun yang dapat menimbulkan respons inflamasi bila bersentuhan dengan antigen. Kortikosteroid menghambat reaksi inflamasi dengan menghambat migrasi leukosit ke daerah inflamasi.

Sensitivitas jaringan limfoid timus terhadap kortikosteroid berbeda dengan yang berasal dari sumsum tulang. Limfosit-B (dan sumsum tulang) menghasilkan antibodi dan berperan pada reaksi sensitisasi dan imunologik.

PERTUMBUHAN. Penggunaan glukokortikoid pada anak untuk waktu lama, dapat menghambat pertumbuhan, karena efek antagonisnya terhadap kerja hormon pertumbuhan di perifer. Efek ini berhubungan dengan besarnya dosis yang dipakai. Pada beberapa jaringan, terutama di otot dan tulang, glukokortikoid menghambat sintesis dan menambah degradasi protein dan RNA. Hal inilah yang mungkin sering menyebabkan kegagalan fungsi hormon pertumbuhan bila digunakan bersama-sama kortikosteroid. Terhadap tulang, glukokortikoid dapat menghambat maturasi dan proses pertumbuhan memanjang. Sebagai kompensasi, dapat terjadi pertumbuhan yang cepat bila pengobatan jangka lama dihentikan. Meskipun demikian, pada beberapa pasien tinggi badan normal juga tidak dapat dicapai.

Penghambatan pertumbuhan pada pemakaian kortikosteroid disebabkan oleh kombinasi berbagai faktor: hambatan somatomedin oleh hormon pertumbuhan, hambatan sekresi hormon pertumbuhan, berkurangnya proliferasi sel di kartilago epifisis dan hambatan aktivitas osteoblas di tulang.

2.5. FARMAKOKINETIK

Kortisol dan analog sintetiknya pada pemberian oral diabsorpsi cukup baik. Desoksikortikosteron asetat tidak efektif pada pemberian oral.

Untuk mencapai kadar tinggi dengan cepat dalam cairan tubuh, ester kortisol dan derivat sintetiknya diberikan secara IV. Untuk mendapatkan efek yang lama kortisol dan esternya diberikan secara IM. Perubahan struktur kimia sangat mempengaruhi kecepatan absorpsi, mula kerja dan lama kerja.

Glukokortikoid dapat diabsorpsi melalui kulit, sakus konjungtiva dan ruang sinovial. Penggunaan jangka panjang atau pada daerah kulit yang luas dapat menyebabkan efek sistemik, antara lain supresi korteks adrenal.

Pada keadaan normal, 90% kortisol terikat pada 2 jenis protein plasma: globulin pengikat kortikosteroid dan albumin. Afinitas globulin tinggi tetapi kapasitas ikatnya rendah, sebaliknya afinitas albumin rendah tetapi kapasitas ikatnya relatif tinggi. Karena itu pada kadar rendah atau normal, sebagian besar kortikosteroid terikat globulin. Bila kadar kortikosteroid meningkat jumlah hormon yang terikat albumin dan yang bebas juga meningkat, sedangkan yang terikat globulin sedikit mengalami perubahan. Kortikosteroid berkompetisi sesamanya untuk berikatan dengan globulin pengikat kortikosteroid; kortisol mempunyai afinitas tinggi sedangkan metabolit yang terkonyugasi dengan asam glukuronat dan aldosteron afinitasnya rendah.

Kehamilan atau penggunaan estrogen dapat meningkatkan kadar globulin pengikat kortikosteroid, kortisol plasma total dan kortisol bebas sampai beberapa kali. Belum diketahui apakah hal ini dapat mempengaruhi fungsi tubuh.

Biotransformasi steroid terjadi di dalam dan di luar hati. Metabolitnya merupakan senyawa inaktif atau berpotensi rendah. Semua kortikosteroid yang aktif memiliki ikatan rangkap pada atom C_{4,5} dan gugus keton pada atom C₃. Reduksi ikatan rangkap C_{4,5} terjadi di dalam hati dan jaringan ekstrahepatik serta menghasilkan senyawa inaktif. Perubahan gugus keton menjadi gugus hidroksil hanya terjadi di hati. Sebagian besar hasil reduksi gugus keton pada atom C₃ melalui gugus hidroksilnya secara enzimatis bergabung dengan asam sulfat atau asam glukuronat membentuk ester yang mudah larut dan kemudian diekskresi. Reaksi ini terutama terjadi di hepar dan sebagian kecil di ginjal.

Oksidasi gugus 11-hidroksil yang reversibel terjadi secara cepat di hepar dan secara lambat di jaringan ekstrahepatik. Untuk aktivitas biologiknya kortikosteroid dengan gugus keton pada atom C₁₁ harus direduksi menjadi senyawa 11-hidroksil; sedangkan reduksi gugus keton pada atom C₂₀

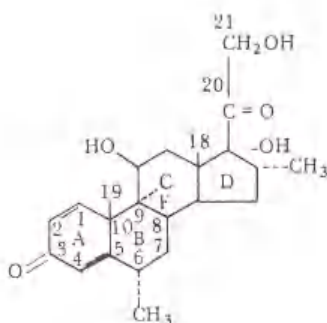
hanya memberikan senyawa dengan aktivitas biologik yang lemah.

Kortikosteroid dengan gugus hidroksil pada atom C₁₇ akan dioksidasi menjadi 17-ketosteroid yang tidak mempunyai aktivitas kortikosteroid tetapi bersifat androgenik. Adanya ekskresi 17-ketosteroid dalam urin dapat dipakai sebagai ukuran aktivitas hormon kortikosteroid dalam tubuh.

Setelah penyuntikan IV steroid radioaktif, sebagian besar dalam waktu 72 jam diekskresi dalam urin, sedangkan di feses dan empedu hampir tidak ada. Diperkirakan paling sedikit 70% kortisol yang diekskresi mengalami metabolisme di hepar. Masa paruh eliminasi kortisol sekitar 1,5 jam. Adanya ikatan rangkap pada atom C 1-2 atau substitusi atom fluor memperlambat proses metabolisme dan karenanya dapat memperpanjang masa paruh eliminasi.

2.6. STRUKTUR KIMIA DAN AKTIVITAS

Perubahan struktur kimia menyebabkan perubahan aktivitas biologis secara spesifik. Perubahan ini mungkin terjadi pada tempat-tempat sebagai berikut (Gambar 33-4) :



Gambar 33-4. Struktur kimia adrenokortikosteroid

Cincin A : Ikatan rangkap C_{4,5} dan gugus keton pada atom C₃ diperlukan untuk aktivitas adrenokortikosteroid yang spesifik. Adanya ikatan rangkap pada C_{1,2} (misalnya pada prednisolon atau

prednison) memperbesar rasio potensi regulasi karbohidrat terhadap potensi retensi Na⁺ karena secara selektif memperbesar potensi yang pertama. Prednisolon dimetabolisme lebih lambat dari kortisol.

Cincin B : metilasi 6- α pada kortisol memperbesar efek anti-inflamasi, pengeluaran nitrogen (nitrogen wasting) dan retensi Na. Sebaliknya 6- α -metilprednisolon, mempunyai potensi anti-inflamasi sedikit lebih besar dan potensi regulasi elektrolitnya lebih kecil daripada prednisolon. Fluorinasi pada atom C₉, misalnya 9- α -fluorokortisol, menambah semua aktivitas biologik kortikosteroid.

Cincin C : Adanya atom O pada C₁₁ diperlukan untuk efek anti-inflamasi dan regulasi karbohidrat, dan ini terlihat bila kortisol dibandingkan dengan 11-desoksikortisol. Namun untuk potensi retensi Na⁺ hal ini tidak diperlukan, misalnya terlihat pada desoksikortikosteron. Oksidasi 11- β -hidroksi menjadi 11-keto menyebabkan pengurangan aktivitas yang nyata, misalnya bila kortisol dibandingkan dengan kortison.

Cincin D : Metilasi atau hidroksilasi pada atom C₁₆ menyebabkan penurunan retensi Na⁺ yang nyata, tetapi hanya sedikit mempengaruhi efek metabolisme dan anti-inflamasi. Substitusi seperti ini terdapat pada kortikosteroid yang efeknya kuat, misalnya parametason, triamsinolon, betametason dan deksametason. Semua steroid yang banyak digunakan sebagai obat anti-inflamasi memiliki substitusi hidroksi pada C₁₇. Semua kortikosteroid alam dan analog sintetik yang aktif memiliki gugus hidroksi pada atom C₂₁, yang diperlukan untuk efek retensi Na. 21-desoksikortisol tidak mempunyai aktivitas biologik yang berarti.

2.7. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan kortikosteroid dapat diberikan oral, parenteral (IV, IM, intrasinovial dan intralesi) dan topikal pada kulit atau mata (dalam bentuk salep, krem, losio) atau aerosol melalui jalan napas. Pada semua cara pemberian topikal kortikosteroid dapat diabsorpsi dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek sistemik dan menyebabkan penekanan adrenokortikosteroid.

Pada Tabel 33-4 dicantumkan berbagai sediaan kortikosteroid dan cara pemberiannya.

Tabel 33-4. BEBERAPA SEDIAAN KORTIKOSTEROID & ANALOG SINTETIKNYA

Nama generik	Bentuk oral	Parenteral	Topikal	Topikal pada mata
Desoksikortikosteron asetat		5 mg/ml (minyak)	-	-
Fluodrokortison asetat	0,1 mg	--	--	--
Kortisol/Hidrokortison	5 - 20 mg	25, 50 mg/ml (suspensi)	0,1-2% (krem, salep, losion)	0,2% (suspensi, salep)
Kortisol asetat	--	25 mg/5 ml (suspensi)	0,1-1% (krem, salep, losion)	1,5% (salep)
Kortisol sipionat	2 mg/ml (suspensi)	--	--	--
Kortison asetat	5 - 25 mg	25, 50 mg/ml (suspensi)	--	--
Prednison	5 mg	--	--	--
Prednisolon	5 mg	--	--	--
Metilprednisolon	4 mg	40 mg/ml	--	--
6-Metil prednisolon	4 mg	20, 40, 80 mg/ml (suspensi)	0,25, 1%	--
Metilprednisolon Na suksinat	--	40-1.000 mg bubuk	--	--
Deksametason	0,5 mg/ml (eliksir)	4 mg/ml	0,01 - 0,1%	0,1%
Deksametason asetat	--	2-16 mg/ml (suspensi)	--	--
Deksametaon Na-fosfat	--	4-24 mg/ml	0,1%	0,05; 0,1%
Parametason asetat	1,2 mg	--	--	--
Flusinolon asetonid	--	--	0,01-0,2%	--
Flumetason pivalat	--	--	0,025% (krem)	--
Betametason	0,6 mg	--	--	--
Betametason dipropionat	--	--	0,05; 0,1%	--
Betametason valerat	--	--	0,01; 0,1%	--
Triamsinolon	4 mg	--	--	--
Triamsinolon asetonid	--	40 mg/ml (suspensi)	0,1; 0,5 mg (krem, dll)	--
Triamsinolon diasetat	2 dan 4 mg/5 ml (sirup)	25, 40 mg/ml (suspensi)	--	--
Halsinonid	--	--	0,025; 0,1%	--

Tabel 33-4. BEBERAPA SEDIAAN KORTIKOSTEROID & ANALOG SINTETIKNYA

Nama generik	Bentuk oral	Parenteral	Topikal	Topikal pada mata
Desoksikortikosteron asetat		5 mg/ml (minyak)	-	-
Fluodrokortison asetat	0,1 mg	--	--	--
Kortisol/Hidrokortison	5 - 20 mg	25, 50 mg/ml (suspensi)	0,1-2% (krem, salep, losion)	0,2% (suspensi, salep)
Kortisol asetat	--	25 mg/5 ml (suspensi)	0,1-1% (krem, salep, losion)	1,5% (salep)
Kortisol sipionat	2 mg/ml (suspensi)	--	--	--
Kortison asetat	5 - 25 mg	25, 50 mg/ml (suspensi)	--	--
Prednison	5 mg	--	--	--
Prednisolon	5 mg	--	--	--
Metilprednisolon	4 mg	40 mg/ml	--	--
6-Metil prednisolon	4 mg	20, 40, 80 mg/ml (suspensi)	0,25, 1%	--
Metilprednisolon Na suksinat	--	40-1.000 mg bubuk	--	--
Deksametason	0,5 mg/ml (eliksir)	4 mg/ml	0,01 - 0,1%	0,1%
Deksametason asetat	--	2-16 mg/ml (suspensi)	--	--
Deksametaon Na-fosfat	--	4-24 mg/ml	0,1%	0,05; 0,1%
Parametason asetat	1,2 mg	--	--	--
Flusinolon asetonid	--	--	0,01-0,2%	--
Flumetason pivalat	--	--	0,025% (krem)	--
Betametason	0,6 mg	--	--	--
Betametason dipropionat	--	--	0,05; 0,1%	--
Betametason valerat	--	--	0,01; 0,1%	--
Triamsinolon	4 mg	--	--	--
Triamsinolon asetonid	--	40 mg/ml (suspensi)	0,1; 0,5 mg (krem, dll)	--
Triamsinolon diasetat	2 dan 4 mg/5 ml (sirup)	25, 40 mg/ml (suspensi)	--	--
Halsinonid	--	--	0,025; 0,1%	--

2.8. INDIKASI

Kecuali untuk terapi substitusi pada defisiensi, penggunaan kortikosteroid lebih banyak bersifat empiris. Dari pengalaman klinis dapat diajukan minimal 6 prinsip terapi yang perlu diperhatikan sebelum obat ini digunakan : (1) untuk tiap penyakit pada tiap pasien, dosis efektif harus ditetapkan dengan trial and error, dan harus direvaluasi dari waktu ke waktu sesuai dengan perubahan penyakit; (2) suatu dosis tunggal besar kortikosteroid umumnya tidak berbahaya; (3) penggunaan kortikosteroid untuk beberapa hari tanpa adanya kontraindikasi spesifik, tidak membahayakan kecuali dengan dosis sangat besar; (4) bila pengobatan diperpanjang sampai beberapa minggu atau bulan hingga dosis melebihi dosis substitusi, insidens efek samping dan efek letal potensial akan bertambah; (5) kecuali untuk insufisiensi adrenal, penggunaan kortikosteroid bukan merupakan terapi kausal ataupun kuratif tetapi hanya bersifat paliatif karena efek anti-inflamasinya; dan (6) penghentian pengobatan tiba-tiba pada terapi jangka panjang dengan dosis besar, mempunyai risiko insufisiensi adrenal yang hebat dan dapat mengancam jiwa pasien.

Secara ringkas dapat dikatakan bahwa bila kortikosteroid akan digunakan untuk jangka panjang, harus diberikan dalam dosis minimal yang masih efektif. Dosis ini ditentukan secara trial and error. Pada keadaan yang tidak mengancam jiwa pasien, misalnya untuk mengurangi nyeri pada artritis reumatoid, dosis awal harus kecil kemudian secara bertahap ditingkatkan sampai keadaan tersebut mereda dan dapat ditoleransi pasien. Kemudian dalam periode singkat dosis harus diturunkan bertahap sampai tercapai dosis minimal dimana gejala semula timbul kembali. Bila terapi bertujuan mengatasi keadaan yang dapat mengancam pasien, misalnya pemfigus maka dosis awal haruslah cukup besar. Bila dalam beberapa hari belum terlihat efeknya, dosis dapat dilipatgandakan. Dalam hal ini, sebelum mengambil keputusan, dokter harus dapat mempertimbangkan antara bahaya pengobatan dan bahaya akibat penyakit sendiri.

Untuk keadaan yang tidak mengancam jiwa pasien, kortikosteroid dosis besar dapat diberikan untuk waktu singkat selama tidak ada kontraindikasi spesifik.

Besarnya dosis glukokortikoid yang dapat menyebabkan supresi hipofisis dan korteks adrenal ternyata sangat bervariasi dan belum dapat dipas-tikan dengan tepat. Umumnya, makin besar dosis

dan makin lama waktu pengobatan, makin besar kemungkinan terjadinya supresi tersebut. Untuk mengurangi risiko supresi hipofisis-adrenal ini, dapat dilakukan modifikasi cara pemberian obat, misalnya dosis tunggal selang 1 atau 2 hari, tetapi cara ini ternyata tidak dapat diterapkan untuk semua penyakit. Sediaan yang masa kerjanya panjang juga tidak dapat diberikan menurut cara ini.

TERAPI SUBSTITUSI. Pemberian kortikosteroid disini bertujuan memperbaiki kekurangan akibat insufisiensi sekresi korteks adrenal akibat gangguan fungsi atau struktur adrenal sendiri (insufisiensi primer) atau hipofisis (insufisiensi sekunder).

Insufisiensi adrenal akut. Keadaan ini umumnya disebabkan oleh kelainan pada adrenal atau oleh penghentian pengobatan kortikosteroid dosis besar secara tiba-tiba. Gejalanya cukup berat antara lain berupa gangguan saluran cerna, dehidrasi, rasa lemah dan hipotensi. Penderita secepatnya harus diberikan : air, natrium, klorida, glukosa, kortisol serta pencegahan terhadap infeksi, trauma dan perdarahan. Penderita mudah mengalami intoksikasi air, karena menurunnya fungsi diuresis sehingga sering terjadi hidrasi sel. Selain pemberian larutan NaCl isotonik IV, dapat ditambahkan glukosa untuk mengatasi hipoglikemia. Jumlah cairan yang diberikan dalam waktu 24 jam pertama tidak boleh lebih dari 5% dari berat badan ideal. Pasien harus terus dimonitor karena sewaktu-waktu dapat terjadi peningkatan tekanan vena dan udem paru, mengingat kapasitas kerja sistem kardiovaskular dapat menurun. Kortisol-Na-suksinat dalam cairan IV diberikan dengan kecepatan 100 mg tiap 8 jam yang diikuti suntikan IV 100 mg. Jumlah ini sesuai dengan sekresi kortisol maksimal per hari dalam keadaan stres. Pada masa transisi dari terapi cairan ke aktivitas dan diet normal, dapat diberikan 25 mg kortisol-Na-suksinat IM setiap 6-8 jam.

Insufisiensi adrenal kronik. Kelainan akibat operasi atau lesi korteks adrenal ini dapat diatasi dengan pemberian 20-30 mg kortisol per hari dalam dosis terbagi (20 mg pada pagi hari dan 10 mg pada sore hari). Banyak pasien memerlukan juga mineralokortikoid fluorokortison asetat dengan dosis 0,1-0,2 mg per hari; atau cukup dengan kortison dan diet tinggi garam. Terapi tergantung dari keadaan pasien dalam rasa kesegaran badannya (*well being*), nafsu makan, berat badan, kekuatan otot, timbulnya pigmentasi, tekanan darah dan tidak adanya hipotensi ortostatik.

Hiperplasia adrenal kongenital. Pada penyakit turunan ini terjadi defisiensi aktivitas salah satu atau lebih enzim yang diperlukan untuk biosintesis kortikosteroid. Karena produksi kortisol dan atau aldosteron berkurang dan tidak terjadi reaksi loloh balik negatif, maka produksi hormon steroid lain bertambah. Dalam hal ini gejala klinik yang timbul, hasil pemeriksaan laboratorium dan terapinya, tergantung dari jenis enzim yang terganggu.

Hampir 90% pasien dengan kelainan ini mengalami penurunan aktivitas enzim 21-hidroksilase, sehingga pembentukan 21-hidroksisteroid akan terhambat. Penghambatan ini biasanya parsial, sehingga masih terbentuk glukokortikoid dan mineralokortikoid yang cukup untuk mempertahankan hidup. Akibat terhambatnya pembentukan 11-desoksikortisol dari 17 α -hidroksi progesteron, reaksi biosintesis akan disalurkan ke arah pembentukan hormon androgen, akibatnya terjadi virilisasi pada anak perempuan atau timbulnya tanda-tanda seks sekunder yang lebih dini pada anak laki-laki. Pertumbuhan linier anak akan dipercepat tetapi tidak mencapai tinggi badan normal setelah dewasa karena penutupan epifise terjadi lebih cepat.

Pada tipe hipertensif, aktivitas enzim 11-hidroksilase berkurang, sedangkan pembentukan 11-desoksikortikosteron berjalan seperti biasa. Akibat berkurangnya pembentukan kortisol sekresi ACTH akan meningkat. Hal ini dapat meningkatkan sekresi desoksikortikosteron.

Semua pasien hiperplasia adrenal kongenital membutuhkan terapi substitusi kortisol, dan bila perlu juga dapat diberikan kortikosteroid yang meretensi Na⁺.

Insufisiensi adrenal sekunder akibat insufisiensi adenohipofisis. Gejala utama insufisiensi adrenal ini ialah hipoglikemia, sedangkan keseimbangan air dan elektrolit normal karena sekresi aldosteron tetap normal. Terapi substitusi dengan kortisol, pagi hari 20 mg dan sore 10 mg, disesuaikan dengan siklus diurnal sekresi adrenal. Sesudah insufisiensi adrenal terkendali, dapat ditambahkan tiroid. Sebab bila langsung diberikan tiroid tanpa kortisol mungkin terjadi insufisiensi adrenal akut.

TERAPI NON ENDOKRIN. Di bawah ini dibahas beberapa penyakit yang bukan merupakan kelainan adrenal atau hipofisis, tetapi dapat diatasi dengan glukokortikoid. Dosis glukokortikoid yang digunakan bervariasi, sesuai dengan keadaan penyakitnya. Umumnya dianjurkan dosis prednison sebagai

prototip sediaan kortikosteroid, tetapi hal ini tidak berarti bahwa obat ini mempunyai keistimewaan dibandingkan sediaan lain. Untuk membandingkan potensi sediaan lain dari golongan glukokortikoid dapat dilihat pada Tabel 33-2.

Artritis. Kortikosteroid hanya diberikan pada pasien artritis reumatoid yang sifatnya progresif, dengan pembengkakan dan nyeri sendi yang hebat sehingga mengganggu sosio-ekonomi pasien, meskipun telah diberikan istirahat, terapi fisik dan obat golongan anti-inflamasi nonsteroid. Sebelum obat diberikan, untung ruginya harus dipikirkan baik-baik, karena bila kortikosteroid sekali sudah diberikan, maka selanjutnya pasien akan selalu membutuhkannya. Hal ini tentu menambah risiko terjadinya efek samping yang berat. Pada awalnya diberikan prednison 7,5 mg sehari dalam dosis terbagi, sementara itu pasien tetap istirahat dan diberikan fisioterapi serta salisilat. Dosis prednison dapat ditambah sampai gejala berkurang, kemudian ditentukan dosis penunjang sekecil mungkin. Penyembuhan yang sempurna sulit diharapkan. Kadang-kadang diperlukan pemberian steroid intra artikular, yakni triamsinolon asetonid 5-20 mg. Untuk pasien yang sedang mengalami serangan akut, dengan gejala lokal : rasa panas, pembengkakan, disertai rasa sakit, dianjurkan pemberian suntikan steroid intraartikular. Tetapi cara pemberian ini tidak boleh dilakukan berulang kali, karena dapat menyebabkan artropatia Charcot, suatu destruksi sendi tanpa rasa sakit.

Karditis reumatik. Karena belum ada bukti kortikosteroid lebih baik dari salisilat, sedangkan risiko penggunaan kortikosteroid lebih besar, maka pengobatan karditis reumatik dimulai dengan salisilat. Kortikosteroid hanya digunakan pada keadaan akut, pada pasien yang tidak menunjukkan perbaikan dengan salisilat saja, atau sebagai terapi permulaan pada pasien dalam keadaan sakit keras dengan demam, payah jantung akut, aritmia dan perikarditis. Disini diberikan prednison 40 mg sehari dalam dosis terbagi. Dianjurkan agar sesudah kortikosteroid dihentikan salisilat harus diteruskan, karena sering terjadi reaktivasi penyakit.

Penyakit ginjal. Kortikosteroid dapat bermanfaat pada sindrom nefrotik yang disebabkan lupus eritematosus sistemik atau penyakit ginjal primer lainnya, kecuali amiloidosis. Prednison 60 mg sehari dalam dosis terbagi diberikan selama 3-4 minggu. Bila ada perbaikan disertai peningkatan diuresis

dan terjadi penurunan proteinuri, dosis penunjang dapat diberikan sampai satu tahun, tetapi prednison hanya diberikan 3 hari pertama dalam setiap minggu.

Penyakit kolagen. Pemberian dosis besar (prednison 1-2 mg/kg atau sediaan lain yang ekuivalen) bermanfaat untuk eksaserbasi akut; terapi jangka panjang hasilnya bervariasi. Pada polimiositis, poliartritis nodosa, poliartritis granulomatosa, dan dermatomiositis yang hebat, terapi dimulai dengan dosis besar (prednison 1-2 mg/kg/hari) selama 2-3 bulan, kemudian dosis dapat diturunkan bertahap bila telah terlihat perbaikan klinis, sampai dosis minimal yang efektif (sekitar 7,5-10 mg/hari). Untuk skleroderma umumnya obat ini kurang bermanfaat. Glukokortikoid dapat menurunkan morbiditas dan memperpanjang masa hidup penderita poliartritis nodosa dan granulomatosis Wegener.

Pada beberapa pasien lupus eritematosus yang terseleksi terutama yang fungsi ginjalnya juga terganggu, pernah digunakan kombinasi glukokortikoid dan siklofosamid.

Terapi awal dengan kortikosteroid pada polimiositis atau dermatomiositis, menyembuhkan sekitar 75-90% pasien; dengan prednison 60 mg/hari atau 1 mg/kg/hari untuk dewasa dan 1-2 mg/kg/hari untuk anak. Dosis harus diturunkan bila telah terlihat adanya perbaikan.

Asma bronkial. Kortikosteroid sebaiknya jangan diberikan pada pasien asma bronkial akut maupun kronik, yang masih dapat diatasi dengan cara lain. Pada status astmatikus, glukokortikoid dosis besar harus segera diberikan; metil-prednisolon-Na-suksinat 60-100 mg setiap 6 jam dapat diberikan secara IV. Bila gejala mereda, dapat diikuti pemberian prednison oral 40-60 mg/hari. Dosis diturunkan bertahap sampai hari ke-10 terapi dapat dihentikan. Terapi nonsteroid dapat diberikan kembali setelah keadaan mereda.

Pada eksaserbasi akut asma, dapat diatasi dengan prednison 30 mg, 2 kali sehari selama 5 hari kemudian bila masih perlu terapi dapat diperpanjang 1 minggu dengan dosis yang lebih rendah. Bila pemberian obat antiasma lain memberikan respons yang baik, kortikosteroid dapat dihentikan segera. Gejala supresi fungsi adrenal akan timbul dalam waktu 1-2 minggu.

Pemberian kortikosteroid pada asma bronkial kronik yang berat, harus dipertimbangkan benar-benar karena sebagian besar pasien yang sekali

sudah mendapat kortikosteroid selanjutnya akan selalu membutuhkannya. Umumnya dibutuhkan prednison 5-10 mg/hari, kecuali mungkin beberapa pasien cukup dengan inhalasi beklometason di propionat. Pasien yang sedang menggunakan glukokortikoid oral harus menurunkan dosis secara bertahap, bila akan mulai dengan inhalasi beklometason. Inhalasi ini sering menyebabkan kandidiasis orofaring tanpa gejala.

Penyakit alergi. Gejala penyakit alergi yang hanya berlangsung dalam waktu tertentu, dapat diatasi dengan glukokortikoid sebagai obat tambahan di samping obat primernya; misalnya pada *hay-fever*, penyakit serum, urtikaria, dermatitis kontak, reaksi obat, udem angioneurotik. Pada reaksi yang gawat, misalnya anafilaksis dan udem angioneurotik glotis, diperlukan pemberian adrenalin dengan segera. Pada keadaan yang mengancam jiwa pasien, kortikosteroid dapat diberikan IV, misalnya deksametason natrium fosfat (8-12 mg). Pada penyakit yang tidak begitu berat, seperti penyakit serum, *hay-fever*, antihistamin masih merupakan obat pilihan utama.

Penyakit mata. Kortikosteroid dapat mengatasi gejala inflamasi mata bagian luar maupun pada segmen anterior. Obat dapat diberikan pada kantung konjungtiva yang akan mencapai kadar terapi dalam cairan mata, sedangkan pada gangguan bagian mata posterior lebih baik diberikan sistemik. Umumnya dipakai larutan deksametason fosfat 0,1%, pagi dan siang; dan salep mata deksametason fosfat 0,05% pada malam hari. Inflamasi segmen posterior diatasi dengan 30 mg prednison oral per hari dalam dosis yang terbagi.

Kortikosteroid dapat meningkatkan tekanan intraokular, maka bila obat digunakan lebih dari 2 minggu dianjurkan untuk memeriksa tekanan intraokular secara teratur.

Pada konjungtivitis karena bakteri, virus atau fungus, obat ini dapat menimbulkan *masking effect* sehingga infeksi dapat terus menjalar ke dalam dan menimbulkan kebutaan. Hal yang membahayakan ini sering terjadi pada pemberian kombinasi dengan antibiotik. Obat ini tidak boleh digunakan pada herpes simpleks mata (dendritis keratitis), karena dapat memperburuk keadaan dan menimbulkan kekecukupan kornea yang menetap. Pada laserasi dan abrasi mata akibat trauma mekanik, kortikosteroid topikal dapat memperlambat penyembuhan dan menyebarkan infeksi.

Penyakit kulit. Berbagai macam kelainan kulit dapat diobati dengan sediaan steroid topikal. Yang harus diperhatikan ialah kadar kandungan steroidnya. Erupsi eksematosa biasanya diatasi dengan salep hidrokortison 1%. Untuk meningkatkan absorpsi dan efektivitasnya, krem atau salep ditutup dengan plastik transparan. Namun cara ini dapat memperbesar absorpsi sistemik dan memungkinkan timbulnya efek samping. Pada penyakit akut dan berat serta pada eksaserbasi penyakit kulit kronik, kortikosteroid diberikan secara sistemik. Untuk ini digunakan prednison 40 mg per hari. Pada pemfigus, pemberian prednison dapat mencapai 120 mg, dan disini kortikosteroid bersifat *life saving*.

Penyakit hepar. Uji klinis menunjukkan bahwa glukokortikoid dapat memperpanjang masa hidup pasien nekrosis hepar subakut dan hepatitis kronik aktif, hepatitis alkoholik dan sirosis nonalkoholik pada wanita. Pada hepatitis kronik aktif, dapat diberikan prednisolon 60-100 mg/hari. Dosis dapat diturunkan bertahap bila ada perbaikan penyakit. Kortikosteroid hanya diberikan pada hepatitis alkoholik yang hebat, dengan gejala ensefalopati-hepatika, digunakan prednison 40 mg sehari selama satu bulan, kemudian dihentikan selama 2 sampai 4 minggu.

Pada wanita dengan sirosis nonalkoholik tanpa asites, dapat diberikan glukokortikoid, prednison 15-20 mg/hari. Bila terdapat asites, pemberian kortikosteroid dapat memperpendek *survival rate* penderita. Kegunaan pemberian kortikosteroid pada pria dengan sirosis, belum dapat dibuktikan.

Keganasan. Leukemia limfositik akut dan limfoma dapat diatasi dengan glukokortikoid karena efek antilimfositiknya. Prednison biasanya digunakan bersama dengan alkilator, antimetabolit dan alkaloid vinka. Selama pengobatan dilakukan evaluasi klinik serta pemeriksaan darah dan sumsum tulang.

Kira-kira 15% pasien karsinoma mama mengalami regresi setelah pemberian prednisolon 30 mg sehari. Diduga regresi ini disebabkan supresi korteks adrenal sehingga menurunkan produksi androgen yang merupakan prekursor estrogen yang menstimulasi tumor. Penderita karsinoma prostat yang telah mengalami kastrasi dapat juga diberikan sediaan ini untuk mensupresi androgen adrenal.

Gangguan hematologik lain. Anemia hemolitik auto-imun yang idiopatik maupun yang *acquired*, memberikan respons yang baik terhadap terapi steroid. Obat ini tidak akan mengurangi hemolisis pada

reaksi-transfusi, meski mungkin dapat mengurangi hemolisis yang diinduksi oleh obat (*drug-induced hemolysis*).

Syok. Meskipun kortikosteroid sering digunakan untuk mengatasi syok, belum ada bukti jelas yang menunjukkan manfaatnya. Untuk syok septik, sampai sekarang masih banyak pertentangan pendapat: ada yang memberikan kortikosteroid dosis besar, yakni hidrokortison 300 mg yang diberikan secepat mungkin; ada pula yang menggunakan deksametason 3-5 mg/kgBB, dalam bentuk bolus IV, dan bila perlu dapat diulang sesudah 4 jam. Untuk syok kardiogenik, diberikan deksametason 20-50 mg secara IV dan dapat diulang sesudah 1-2 jam.

Udem serebral. Glukokortikoid sangat efektif untuk udem serebral tipe vasogenik, misalnya akibat tumor otak, terutama akibat metastasis dan glioblastoma. Pada udem akibat astrositoma dan meningioma efektivitas glukokortikoid kurang. Udem akibat abses memberikan respons yang baik terhadap steroid.

2.9. EFEK SAMPING

Efek samping dapat timbul karena penghentian pengobatan tiba-tiba atau pemberian terus-menerus terutama dengan dosis besar. Pemberian kortikosteroid yang dihentikan tiba-tiba dapat menimbulkan insufisiensi adrenal akut dengan gejala demam, mialgia, artralgia dan malaise. Gejala-gejala ini sukar dibedakan dengan gejala reaktivasi artritis reumatoid atau demam reumatik yang sering terjadi bila kortikosteroid dihentikan.

Komplikasi yang timbul akibat pengobatan lama ialah akibat gangguan cairan dan elektrolit, hiperglikemia dan glikosuria, mudah mendapat infeksi terutama tuberkulosis, pasien tukak peptik mungkin dapat mengalami perdarahan atau perforasi, osteoporosis, miopati yang karakteristik, psikosis, habitus pasien Cushing (antara lain muka rembulan, *buffalo hump*, timbunan lemak supraklavikular, obesitas sentral, striae, ekimosis, akne dan hirsutisme).

Alkalosis hipokalemik jarang terjadi pada pasien dengan pengobatan derivat kortikosteroid sintetis dan hampir tidak pernah dijumpai pada pasien dengan terapi 16- α -substitusi seperti triamsinolon dan deksametason. Keadaan ini mudah diatasi de-

Penyakit kulit. Berbagai macam kelainan kulit dapat diobati dengan sediaan steroid topikal. Yang harus diperhatikan ialah kadar kandungan steroidnya. Erupsi eksematosa biasanya diatasi dengan salep hidrokortison 1%. Untuk meningkatkan absorpsi dan efektivitasnya, krem atau salep ditutup dengan plastik transparan. Namun cara ini dapat memperbesar absorpsi sistemik dan memungkinkan timbulnya efek samping. Pada penyakit akut dan berat serta pada eksaserbasi penyakit kulit kronik, kortikosteroid diberikan secara sistemik. Untuk ini digunakan prednison 40 mg per hari. Pada pemfigus, pemberian prednison dapat mencapai 120 mg, dan disini kortikosteroid bersifat *life saving*.

Penyakit hepar. Uji klinis menunjukkan bahwa glukokortikoid dapat memperpanjang masa hidup pasien nekrosis hepar subakut dan hepatitis kronik aktif, hepatitis alkoholik dan sirosis nonalkoholik pada wanita. Pada hepatitis kronik aktif, dapat diberikan prednisolon 60-100 mg/hari. Dosis dapat diturunkan bertahap bila ada perbaikan penyakit. Kortikosteroid hanya diberikan pada hepatitis alkoholik yang hebat, dengan gejala ensefalopati-hepatika, digunakan prednison 40 mg sehari selama satu bulan, kemudian dihentikan selama 2 sampai 4 minggu.

Pada wanita dengan sirosis nonalkoholik tanpa asites, dapat diberikan glukokortikoid, prednison 15-20 mg/hari. Bila terdapat asites, pemberian kortikosteroid dapat memperpendek *survival rate* penderita. Kegunaan pemberian kortikosteroid pada pria dengan sirosis, belum dapat dibuktikan.

Keganasan. Leukemia limfositik akut dan limfoma dapat diatasi dengan glukokortikoid karena efek antilimfositiknya. Prednison biasanya digunakan bersama dengan alkilator, antimetabolit dan alkaloid vinka. Selama pengobatan dilakukan evaluasi klinik serta pemeriksaan darah dan sumsum tulang.

Kira-kira 15% pasien karsinoma mama mengalami regresi setelah pemberian prednisolon 30 mg sehari. Diduga regresi ini disebabkan supresi korteks adrenal sehingga menurunkan produksi androgen yang merupakan prekursor estrogen yang menstimulasi tumor. Penderita karsinoma prostat yang telah mengalami kastrasi dapat juga diberikan sediaan ini untuk mensupresi androgen adrenal.

Gangguan hematologik lain. Anemia hemolitik auto-imun yang idiopatik maupun yang *acquired*, memberikan respons yang baik terhadap terapi steroid. Obat ini tidak akan mengurangi hemolisis pada

reaksi-transfusi, meski mungkin dapat mengurangi hemolisis yang diinduksi oleh obat (*drug-induced hemolysis*).

Syok. Meskipun kortikosteroid sering digunakan untuk mengatasi syok, belum ada bukti jelas yang menunjukkan manfaatnya. Untuk syok septik, sampai sekarang masih banyak pertentangan pendapat: ada yang memberikan kortikosteroid dosis besar, yakni hidrokortison 300 mg yang diberikan secepat mungkin; ada pula yang menggunakan deksametason 3-5 mg/kgBB, dalam bentuk bolus IV, dan bila perlu dapat diulang sesudah 4 jam. Untuk syok kardiogenik, diberikan deksametason 20-50 mg secara IV dan dapat diulang sesudah 1-2 jam.

Udem serebral. Glukokortikoid sangat efektif untuk udem serebral tipe vasogenik, misalnya akibat tumor otak, terutama akibat metastasis dan glioblastoma. Pada udem akibat astrocitoma dan meningioma efektivitas glukokortikoid kurang. Udem akibat abses memberikan respons yang baik terhadap steroid.

2.9. EFEK SAMPING

Efek samping dapat timbul karena penghentian pengobatan tiba-tiba atau pemberian terus-menerus terutama dengan dosis besar. Pemberian kortikosteroid yang dihentikan tiba-tiba dapat menimbulkan insufisiensi adrenal akut dengan gejala demam, mialgia, artralgia dan malaise. Gejala-gejala ini sukar dibedakan dengan gejala reaktivasi artritis reumatoid atau demam reumatik yang sering terjadi bila kortikosteroid dihentikan.

Komplikasi yang timbul akibat pengobatan lama ialah akibat gangguan cairan dan elektrolit, hiperglikemia dan glikosuria, mudah mendapat infeksi terutama tuberkulosis, pasien tukak peptik mungkin dapat mengalami perdarahan atau perforasi, osteoporosis, miopati yang karakteristik, psikosis, habitus pasien Cushing (antara lain muka rembulan, *buffalo hump*, timbunan lemak supraklavikular, obesitas sentral, striae, ekimosis, akne dan hirsutisme).

Alkalosis hipokalemik jarang terjadi pada pasien dengan pengobatan derivat kortikosteroid sintetis dan hampir tidak pernah dijumpai pada pasien dengan terapi 16- α -substitusi seperti triamsinolon dan deksametason. Keadaan ini mudah diatasi de-

ngan pemberian KCl tanpa menghentikan pengobatan. Penggunaan triamsinolon dan deksametason lebih cocok bagi pasien yang cenderung menderita udem. Bila timbul udem, pengobatan dapat diteruskan dengan disertai diet rendah garam dan pemberian diuretik.

Glikosuria dapat diatasi dengan diet dan pemberian insulin atau hipoglikemik oral.

Kepekaan terhadap infeksi pada pasien yang mendapat kortikosteroid tidak bersifat spesifik untuk bakteri atau fungus patogen tertentu. Bila terjadi infeksi, sebaiknya dosis tetap dipertahankan atau ditambah, dan harus dilakukan pengobatan yang terbaik terhadap infeksi tersebut.

Tukak peptik ialah komplikasi yang kadang-kadang terjadi pada pengobatan dengan kortikosteroid. Sebab itu dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan radiologik terhadap saluran cerna bagian atas bila ada kecurigaan, terutama pada pria dewasa sebelum obat diberikan. Pemberian dosis besar sebaiknya dilakukan pada waktu lambung berisi, dan di antara waktu makan diberikan antasid. Perforasi yang terjadi sewaktu terapi kortikosteroid dosis besar dapat berlangsung dengan gejala minimal.

Miopati biasanya terjadi pada otot proksimal lengan dan tungkai, bahu dan pelvis, pada pengobatan dengan dosis besar. Hal ini dapat terjadi segera setelah pengobatan dimulai. Miopati merupakan komplikasi yang berat, obat harus segera dihentikan. Gejala ini hilangnya lambat dan otot mungkin tidak dapat kembali normal dengan sempurna.

Psikosis merupakan komplikasi berbahaya dan sering terjadi. Meskipun demikian pada penyakit yang sangat berbahaya obat dapat diteruskan, sedangkan pada keadaan yang ringan dosis obat harus segera dikurangi. Gangguan psikiatrik ini dapat timbul dalam berbagai bentuk, antara lain nervositas, insomnia, perubahan *mood* dan jiwa serta timbulnya tipe psikopati manik-depresif atau skizofrenik. Kecenderungan bunuh diri sering timbul. Beberapa penyeldik mengatakan bahwa timbulnya gejala-gejala ini disebabkan adanya gangguan keseimbangan elektrolit dalam otak, sehingga mempengaruhi kepekaan otak. Juga dikatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara dosis yang diberikan dengan gejala yang timbul. Ternyata bahwa gejala-gejala ini lebih sering timbul pada pasien yang sebelumnya pernah menderita psikosis atau bentuk nervositas lain dan kelainan kepribadian. Kecuali gangguan jiwa juga mungkin terjadi

serangan konvulsi, terutama pada anak-anak. Gangguan jiwa akibat penggunaan hormon ini dapat hilang segera atau dalam beberapa bulan setelah obat dihentikan.

Osteoporosis dan fraktur vertebra karena kompresi juga merupakan komplikasi hebat yang sering terjadi pada semua umur. Vertebra pasien dengan terapi glukokortikoid untuk beberapa bulan, harus diperiksa secara radiologik. Bila terdapat gejala osteoporosis pengobatan harus dihentikan. Hal ini juga perlu diperhatikan pada wanita dengan mati haid yang sedang mendapat pengobatan kortikosteroid.

Hiperkoagulabilitas dari darah dengan terjadinya tromboemboli telah ditemukan terutama pada pasien yang mempunyai penyakit yang memudahkan terjadinya trombusis intravaskular. Pengobatan kortikosteroid dosis besar pada pasien ini, harus disertai pemberian antikoagulan sebagai terapi profilaksis.

2.10. KONTRAINDIKASI

Sebenarnya sampai sekarang tidak ada kontraindikasi absolut kortikosteroid. Seperti diuraikan dalam pembahasan mengenai indikasi, pemberian dosis tunggal besar dapat dibenarkan. Dalam hal ini keadaan yang mungkin dapat merupakan kontraindikasi relatif dapat dilupakan, terutama pada keadaan yang mengancam jiwa pasien. Tetapi bila obat akan diberikan untuk beberapa hari atau beberapa minggu, keadaan seperti : diabetes melitus, tukak peptik, infeksi berat, hipertensi atau gangguan sistem kardiovaskular lain patut diperhatikan. Dalam hal yang terakhir ini dibutuhkan pertimbangan matang antara risiko dan keuntungan sebelum obat diberikan.

3. PENGHAMBAT KORTIKOSTEROID

Telah ditemukan beberapa zat yang dapat menghambat sekresi kortikosteroid, antara lain: metirapon (O, p'-DDD), metirapon dan aminoglutetimid.

METIRAPON. Obat ini menghambat kerja enzim 11- β -hidroksilase (lihat gambar 33-2), sehingga reaksi berhenti pada pembentukan 11-desoksikortisol, yang tidak mempunyai efek penghambatan terhadap sekresi ACTH. Akibatnya, metirapon pada

orang normal dapat menimbulkan peningkatan sekresi ACTH dan ekskresi 11-desoksikortisol, suatu 17-hidroksikortikoid.

Metirapon digunakan untuk menguji kemampuan hipofisis untuk mengadakan kompensasi terhadap penurunan kortisol. Pada pasien dengan gangguan sistem hipotalamus-hipofisis yang tidak dapat mengadakan reaksi kompensasi tersebut, pemberian metirapon tidak menimbulkan peningkatan ekskresi 17-hidroksikortikoid. Sebelum penggunaan metirapon, lebih dahulu harus diketahui bahwa fungsi adrenal terhadap rangsangan ACTH normal, karena metirapon hanya berguna bila adrenal masih berfungsi terhadap rangsangan ACTH. Pada pasien dengan fungsi sekretoris adrenal yang menurun, obat ini dapat menyebabkan insufisiensi adrenal yang akut.

Metirapon dapat mengatasi hiperkortisolisme akibat neoplasma adrenal yang berfungsi secara otonomik atau akibat produksi ACTH ektopik oleh adanya tumor. Namun pada hiperkortisolisme akibat hipersekresi ACTH pada sindroma Cushing, metirapon tidak dapat digunakan. Di sini penurunan kadar kortisol dalam darah akibat metirapon me-

rangsang pengeluaran ACTH, yang selanjutnya merangsang sekresi kortisol yang berada dalam penghambatan parsial, sehingga kadarnya dalam plasma kembali pada keadaan sebelum pemberian metirapon. Penggunaan jangka lama dapat menyebabkan hipertensi karena sekresi desoksikortikosteron yang berlebihan. Metirapon (metopiron), tersedia dalam bentuk tablet oral 250 mg.

AMINOGLUTETIMID. Aminoglutetimid (α -etil-p-aminofenil glutarimid) menghambat konversi kolesterol menjadi Δ -5-pregnenolon. Penghambatan ini menyebabkan gangguan produksi kortisol, aldosteron, dan steroid kelamin. Obat ini digunakan untuk hiperkortisolisme akibat tumor adrenal yang berfungsi otonomik maupun akibat produksi ACTH ektopik. Pemberian kombinasi aminoglutetimid bersama dengan metirapon dapat mengatasi sindrom Cushing akibat hipersekresi ACTH dari hipofisis. Dalam hal ini mungkin dibutuhkan kortisol fisiologik untuk mencegah insufisiensi adrenal. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet oral 250 mg.

Pengobatan dengan aminoglutetimid tidak bersifat kuratif, relaps terjadi sesudah terapi dihentikan.

V. AUTAKOID DAN ANTAGONIS

Dalam seksi ini akan dibicarakan histamin, serotonin dan antagonisnya serta obat yang mempengaruhi autakoid. Prostaglandin sebagai oksito-

sik dibicarakan pada Bab 26, sedangkan antagonis angiotensin dibahas pada Bab 22 yaitu dalam kelompok Antihipertensi.

18. HISTAMIN DAN ANTIALERGI

Udin Sjamsudin dan Hedi R Dewoto

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Histamin <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Sejarah 1.2. Kimia 1.3. Farmakodinamik 1.4. Histamin endogen 1.5. Histamin eksogen 2. Antihistamin | <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Antihistamin penghambat reseptor H₁ 2.2. Antihistamin penghambat reseptor H₂ 2.3. Pemilihan sediaan 3. Antialergi lain <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Natrium kromolin 3.2. Ketotifen |
|---|---|

1. HISTAMIN

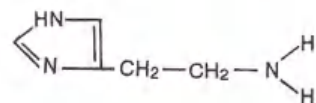
1.1. SEJARAH

Histamin dan asetilkolin mempunyai persamaan sejarah yaitu disintesis secara kimia lebih dahulu sebelum dikenal sifat-sifat biologiknya; keduanya pertama kali diisolasi dari ekstrak ergot. Histamin dan asetilkolin kemudian terbukti dihasilkan oleh bakteri yang mengkontaminasi ergot. Pada awal abad ke 19 histamin dapat diisolasi dari jaringan hati dan paru-paru segar. Histamin juga ditemukan pada berbagai jaringan tubuh, oleh karena itu diberi nama histamin (histos = jaringan). Kemudian terbukti bahwa pada penggoresan kulit dilepaskan zat yang sifatnya mirip histamin (*H-substance*) yang kemudian terbukti histamin.

1.2. KIMIA

Histamin atau beta-imidazoliletamin ialah 4(2-aminoetil)-imidazol, yang dibentuk dari asam

amino histidin oleh pengaruh enzim histidin dekarboksilase. Rumus bangunnya dapat dilihat pada Gambar 18.1.



Gambar 18.1. Histamin

1.3. FARMAKODINAMIK

RESEPTOR HISTAMIN

Histamin berinteraksi dengan reseptor spesifik pada berbagai jaringan target. Reseptor histamin dibagi menjadi histamin 1 (H₁) dan histamin 2 (H₂). Pengaruh histamin terhadap sel dari berbagai jaringan tergantung pada fungsi sel dan rasio reseptor H₁ : H₂.

Aktivasi reseptor H_1 menyebabkan kontraksi otot polos, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan sekresi mukus. Sebagian dari efek tersebut mungkin diperantarai oleh peningkatan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) di dalam sel. Histamin juga berperan sebagai neurotransmitter dalam susunan saraf pusat.

Aktivasi reseptor H_2 terutama menyebabkan sekresi asam lambung. Selain itu juga berperan dalam menyebabkan vasodilatasi dan *flushing*. Histamin menstimulasi sekresi asam lambung, meningkatkan kadar cAMP dan menurunkan kadar cGMP, sedangkan antihistamin H_2 memblokir efek tersebut. Pada otot polos bronkus aktivasi reseptor H_1 oleh histamin menyebabkan bronkokonstriksi sedangkan aktivasi reseptor H_2 oleh agonis reseptor H_2 akan menyebabkan relaksasi.

Selain itu telah ditemukan pula reseptor H_3 , berfungsi menghambat saraf kolinergik dan non-kolinergik yang merangsang saluran napas. Blokade terhadap reseptor ini membatasi terjadinya bronkokonstriksi yang diinduksi oleh histamin.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Dilatasi kapiler. Efek histamin yang terpenting pada manusia ialah dilatasi kapiler (arteriol dan venul), dengan akibat kemerahan dan rasa panas di wajah (*blushing area*), menurunnya resistensi perifer dan tekanan darah. Afinitas histamin terhadap reseptor H_1 amat kuat, efek vasodilatasi cepat timbul dan berlangsung singkat. Sebaliknya pengaruh histamin terhadap reseptor H_2 , menyebabkan vasodilatasi yang timbul lebih lambat dan berlangsung lebih lama. Akibatnya pemberian AH_1 , dosis kecil hanya dapat menghilangkan efek dilatasi oleh histamin dalam jumlah kecil, sedangkan efek histamin dalam jumlah lebih besar hanya dapat dihambat oleh kombinasi AH_1 dan AH_2 .

Permeabilitas kapiler. Histamin meningkatkan permeabilitas kapiler dan ini merupakan efek sekunder terhadap pembuluh darah kecil. Akibatnya protein dan cairan plasma keluar ke ruangan ekstrasel dan menimbulkan udem. Efek ini jelas disebabkan oleh peranan histamin terhadap reseptor H_1 .

Triple response. Bila histamin disuntikkan intradermal pada manusia akan timbul tiga tanda khas yang disebut *triple response* dari Lewis, yaitu: (1) bercak merah setempat beberapa mm sekeliling tempat suntikan yang timbul beberapa detik setelah suntikan. Hal ini disebabkan oleh dilatasi lokal kapiler,

venul dan arteriol terminal akibat efek langsung histamin. Daerah tersebut dalam satu menit menjadi kebiruan atau tidak jelas lagi karena adanya udem; (2) *flare*, berupa kemerahan yang lebih terang dengan bentuk tidak teratur dan menyebar $\pm 1-3$ cm sekitar bercak awal. Ini disebabkan oleh dilatasi arteriol yang berdekatan akibat refleksi akson; (3) udem setempat (*wheel*) yang dapat dilihat setelah 1-2 menit pada daerah bercak awal. Udem ini menunjukkan meningkatnya permeabilitas oleh histamin.

Pembuluh darah besar. Histamin cenderung menyebabkan konstriksi pembuluh darah besar yang intensitasnya berbeda antar spesies. Pada binatang mengerat, konstriksi juga terjadi pada pembuluh yang lebih kecil, bahkan pada dosis yang besar vasokonstriksi menutupi efek vasodilatasi kapiler sehingga justru terjadi peningkatan resistensi perifer.

Jantung. Histamin mempengaruhi langsung kontraktilitas dan elektrisitas jantung. Obat ini mempercepat depolarisasi diastol di nodus SA sehingga frekuensi denyut jantung meningkat. Histamin juga memperlambat konduksi AV, meningkatkan otomatisitas jantung sehingga pada dosis tinggi dapat menyebabkan aritmia. Semua efek ini terjadi melalui perangsangan reseptor H_1 di jantung, kecuali perlambatan konduksi AV yang terjadi lewat perangsangan reseptor H_2 .

Tetapi dosis konvensional histamin IV tidak menimbulkan efek yang nyata terhadap jantung. Bertambahnya frekuensi denyut jantung dan curah jantung pada pemberian infus histamin disebabkan oleh refleksi kompensasi terhadap penurunan tekanan darah.

Tekanan darah. Pada manusia dan beberapa spesies lain, dilatasi arteriol dan kapiler akibat histamin dosis sedang menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik yang kembali normal setelah terjadi refleksi kompensasi atau setelah histamin dihancurkan. Bila dosis histamin sangat besar maka hipotensi tidak dapat diatasi dan dapat terjadi syok histamin.

OTOT POLOS NONVASKULAR. Histamin merangsang atau menghambat kontraksi berbagai otot polos. Kontraksi otot polos terjadi akibat aktivasi reseptor H_1 , sedangkan relaksasi otot polos sebagian besar akibat aktivasi reseptor H_2 . Pada orang sehat bronkokonstriksi akibat histamin tidak begitu nyata, tetapi pada pasien asma bronkial dan penya-

kit paru lain efek ini sangat jelas. Histamin menyebabkan bronkokonstriksi pada marmot walaupun dengan dosis kecil, sebaliknya histamin menyebabkan relaksasi bronkus domba dan trakea kucing. Histamin pada uterus manusia tidak menimbulkan efek oksitosik yang berarti.

KELENJAR EKSOKRIN. Kelenjar lambung. Histamin dalam dosis lebih rendah daripada yang berpengaruh terhadap tekanan darah akan meningkatkan sekresi asam lambung. Komposisi cairan lambung ini berbeda-beda antar spesies dan pada berbagai dosis. Pada manusia histamin menyebabkan pengeluaran pepsin, dan faktor intrinsik Castle bertambah sejalan dengan meningkatnya sekresi HCl. Ini akibat perangsangan langsung terhadap sel parietal melalui reseptor H_2 . Perangsangan fisiologis ini melibatkan juga asetilkolin yang dilepaskan selama aktivitas vagus, dan gastrin. Maka setelah vagotomi atau pemberian atropin, efek histamin akan menurun. Selain itu blokade reseptor H_2 tidak hanya menghambat produksi asam lambung, tetapi juga mengurangi efek gastrin atau aktivitas vagal.

Kelenjar lain. Histamin meniggikan sekresi kelenjar liur, pankreas, bronkial dan air mata tetapi umumnya efek ini lemah dan tidak tetap.

UJUNG SARAF SENSORIS. Nyeri dan gatal. *Flare* oleh histamin disebabkan oleh pengaruhnya pada ujung saraf yang menimbulkan refleksi aksion. Ini merupakan kerja histamin merangsang reseptor H_1 di ujung saraf sensoris. Histamin intradermal dengan cara goresan, suntikan atau iontoforesis akan menimbulkan gatal, sedangkan pemberian SK terutama dengan dosis lebih tinggi akan menimbulkan nyeri disertai gatal.

MEDULA ADRENAL DAN GANGLIA. Selain merangsang ujung saraf sensoris, histamin dosis besar juga langsung merangsang sel kromafin medula adrenal dan sel ganglion otonom. Pada pasien feokromositoma pemberian IV histamin akan meningkatkan tekanan darah.

1.4. HISTAMIN ENDOGEN

Histamin berperan penting dalam fenomena fisiologis dan patologi terutama pada anafilaksis, alergi, trauma dan syok. Selain itu terdapat bukti bahwa histamin merupakan mediator terakhir dalam respons sekresi cairan lambung; histamin juga

mungkin berperan dalam regulasi mikrosirkulasi dan dalam fungsi SSP.

DISTRIBUSI. Histamin terdapat pada hewan antara lain pada bisa ular, zat beracun, bakteri dan tanaman. Hampir semua jaringan mamalia mengandung prekursor histamin. Kadar histamin paling tinggi ditemukan pada kulit, mukosa usus dan paru-paru.

SUMBER, SINTESIS DAN PENYIMPANAN. Histamin yang asal makanan atau yang dibentuk bakteri usus bukan merupakan sumber histamin endogen karena sebagian besar histamin ini dimetabolisme dalam hati, paru-paru serta jaringan lain dan dikeluarkan melalui urin. Setiap sel jaringan mamalia yang mengandung histamin, misalnya leukosit, dapat membentuk histamin dari histidin. Enzim penting untuk sintesis histamin ialah *L-histidin dekarboksilase*. Depot utama histamin ialah *mast cell* dan juga basofil dalam darah. Histamin disimpan sebagai kompleks dengan heparin dalam *secretory granules*. Laju malih histamin dalam depot ini lambat. Apabila terjadi pengosongan, baru setelah beberapa minggu dapat terisi kembali. Histamin juga terdapat dalam jumlah besar di sel epidermis dan mukosa usus dengan laju malih yang cepat.

FUNGSI HISTAMIN ENDOGEN. Reaksi anafilaksis dan alergi. Reaksi antigen-antibodi (antibodi IgE) menyebabkan kulit melepaskan histamin sehingga terjadi vasodilatasi, gatal dan udem. Pelepasan histamin selama terjadinya reaksi antigen-antibodi telah diperlihatkan oleh beberapa peneliti. Hipotesis yang menyatakan bahwa histamin merupakan perantara terjadinya fenomena hipersensitivitas telah mapan.

Selama reaksi hipersensitivitas selain histamin dilepaskan juga autakoid lain misalnya serotonin, kinin plasma dan *slow reacting substance* (SRS). Pada mamalia histamin menimbulkan anafilaksis, pruritus, urtikaria, angiodem dan hipotensi, sedangkan kolaps vaskuler disebabkan oleh kinin plasma dan bronkospasme oleh SRS.

Penglepasan histamin oleh zat kimia dan obat. Banyak obat atau zat kimia bersifat antigenik sehingga akan melepaskan histamin dari *mast cell* dan basofil. Zat-zat tersebut ialah : (1) enzim kimotripsin, fosfolipase dan tripsin; (2) beberapa *surface active agents* misalnya detergen, garam empedu dan liolesitin; (3) racun dan endotoksin; (4) polipeptida alkali dan ekstrak jaringan; (5) zat dengan berat molekul tinggi misalnya ovomukoid, zimosan, serum kuda, ekspander plasma dan polivinilpiro-

lidon; (6) zat bersifat basa misalnya morfin, kodein, antibiotik, meperidin, stilbamidin, propamidin, dime-tiltubokurarin, d-tubokurarin, dan (7) media kontras.

Pembebas histamin yang banyak diteliti ialah 48/80. Beberapa detik setelah pemberian 48/80 IV pada manusia akan timbul gejala seperti terbakar dan gatal-gatal. Gejala ini nyata pada telapak tangan, muka, kulit kepala dan telinga, diikuti dengan rasa panas. Kemerahan kulit segera meluas ke seluruh badan. Tekanan darah menurun, frekuensi jantung bertambah, timbul sakit kepala berat. Setelah beberapa menit tekanan darah kembali normal, dan timbul udem terutama di daerah abdomen dan toraks disertai kolik, mual, hipersekresi asam lambung dan bronkospasme.

Penglepasan histamin oleh sebab lain. Proses fisik seperti mekanik, termal atau radiasi cukup untuk merusak sel terutama *mast cell* yang akan melepaskan histamin. Hal ini terjadi misalnya pada *cholinergic urticaria*, *solar urticaria* dan *cold urticaria*. Pada beberapa orang, pendinginan akan menyebabkan kemerahan lokal, *flare*, gatal-gatal dan udem.

Pertumbuhan dan perbaikan jaringan. Histamin banyak dibentuk di jaringan yang sedang bertumbuh cepat atau sedang dalam proses perbaikan misalnya pada jaringan embrio, regenerasi hati, sumsum tulang, luka, jaringan granulasi dan perkembangan keganasan pada berbagai spesies terutama tikus. Histamin yang terbentuk ini disebut *nascent histamine*; tidak ditimbun tetapi berdifusi bebas. Penghambatan histidin dekarboksilase akan menghambat perkembangan janin pada tikus. Sebaliknya obat yang meningkatkan kapasitas pembentukan histamin akan mempercepat penyembuhan luka. *Nascent histamine* diduga juga berperan dalam proses anabolik.

Sekresi cairan lambung. Telah dibahas di farmakodinami histamin.

1.5. HISTAMIN EKSOGEN

Histamin eksogen bersumber dari daging, dan bakteri dalam lumen usus atau kolon yang membentuk histamin dari histidin. Sebagian histamin ini diserap kemudian sebagian besar akan dihancurkan dalam hati, sedangkan sebagian kecil masih ditemukan dalam arteri tetapi jumlahnya terlalu rendah untuk merangsang sekresi lambung. Pada pa-

sien sirosis hepatitis, kadar histamin dalam darah arteri akan meningkat setelah makan daging, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya tukak peptik.

FARMAKOKINETIK. Histamin diserap secara baik setelah pemberian SK atau IM. Efeknya tidak ada karena histamin cepat dimetabolisme dan mengalami difusi ke jaringan. Histamin yang diberikan oral tidak efektif karena diubah oleh bakteri usus (*E. coli*) menjadi N-asetil-histamin yang tidak aktif. Sedangkan histamin yang diserap diinaktivasi dalam dinding usus atau hati.

Pada manusia ada dua jalan utama dalam metabolisme histamin, yaitu : (1) metilasi oleh histamin-N-metiltransferase menjadi N-metilhistamin; N-metilhistamin oleh MAO diubah menjadi asam N-metilimidazolasetat; (2) deaminasi oleh histaminase atau diaminoksidase yang nonspesifik menjadi asamimidazolasetat dan mungkin juga dalam bentuk konjugasinya dengan ribosa. Metabolit yang terbentuk akan diekskresi dalam urin.

INTOKSIKASI. Keracunan histamin jarang terjadi dan bila terjadi karena takar lajak. Gejala utama berupa vasodilatasi umum, tekanan darah turun sampai syok, gangguan penglihatan dan sakit kepala (*histamine cephalgia*). Sakit kepala ini biasanya sebelah, hilang timbul, terutama terjadi pada malam hari, disertai lakrimasi dan rinore ipsilateral. Juga dapat terjadi muntah, diare, rasa logam, sesak napas dan bronkospasme. Pengobatan keracunan histamin yang paling baik ialah dengan memberikan adrenalin. AH_1 hanya bermanfaat bila diberikan setengah jam sebelum keracunan terjadi.

SEDIAAN. Histamin fosfat tersedia sebagai obat suntik yang mengandung 0,275 atau 0,55 mg/ml (sesuai dengan 0,1, 0,2 mg dan 2,75 mg/ml histamin basa).

INDIKASI. Histamin digunakan untuk beberapa prosedur diagnostik : (1) Penetapan kemampuan sekresi asam lambung. Basa histamin 0,3-0,7 mg diberikan SK sesudah puasa satu malam, setelah 60-90 menit akan terjadi sekresi asam lambung yang maksimal. Pada penyakit *achylia gastrica vera*, anemia perniosa, gastritis atrofik atau karsinoma lambung, sekresi asam lambung tidak terjadi atau berkurang. Pada tukak duodenum dan sindrom Zollinger-Ellison ditemukan **hipersekresi asam lambung** dengan tes ini. H_2 agonis misalnya dimaprit dan impromidin bekerja lebih selektif dari his-

tamin dalam mensekresi asam lambung. (2) **Tes integritas serabut saraf sensoris** pada kelainan neurologis dan lepra. Penyuntikan intradermal histamin akan menimbulkan *flare* melalui refleksi akson; (3) inhalasi histamin juga digunakan untuk **menilai reaktivitas bronkus**; (4) **Diagnosis feokromositoma**. Histamin 0,025-0,05 mg IV sewaktu tekanan darah turun akan meninggikan tekanan darah. Peninggian tekanan darah ini disebabkan karena histamin merangsang medula adrenal sehingga adrenalin dilepaskan dalam jumlah besar.

Manfaat histamin untuk tujuan terapeutik masih kontroversial.

KONTRAINDIKASI DAN EFEK SAMPING. Histamin tidak boleh diberikan pada pasien asma bronkial atau hipotensi. Dosis kecil histamin (0,01 mg/kgBB, SK) untuk tes sekresi asam lambung akan menimbulkan kemerahan di wajah, sakit kepala dan penurunan tekanan darah. Hipotensi ini biasanya bersifat postural (hipotensi ortostatik) dan pulih sendiri bila pasien dibaringkan.

2. ANTIHISTAMIN

Sewaktu diketahui bahwa histamin mempengaruhi banyak proses faalan dan patologik, maka dicarikan obat yang dapat mengantagonis efek histamin. Epinefrin merupakan antagonis faalan pertama yang digunakan. Antara tahun 1937-1972, beratus-ratus antihistamin ditemukan dan sebagian digunakan dalam terapi, tetapi efeknya tidak banyak berbeda. Antihistamin misalnya antergan, neoantergan, difenhidramin dan tripelenamin dalam dosis terapi efektif untuk mengobati udem, eritem dan pruritus tetapi tidak dapat melawan efek hipersekresi asam lambung akibat histamin. Antihistamin tersebut di atas digolongkan dalam antihistamin penghambat reseptor H_1 (AH_1).

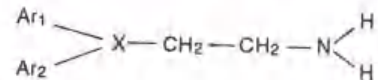
Sesudah tahun 1972, ditemukan kelompok antihistamin baru, yaitu burimamid, metiamid dan simetidin yang dapat menghambat sekresi asam lambung akibat histamin.

Kedua jenis antihistamin ini bekerja secara kompetitif, yaitu dengan menghambat interaksi histamin dan reseptor histamin H_1 atau H_2 .

2.1. ANTIHISTAMIN PENGHAMBAT RESEPTOR H_1 (AH_1)

KIMIA

Struktur dasar AH_1 adalah sebagai berikut :



Dengan Ar = aril dan X dapat diganti dengan N, C atau -C-O-. Pada struktur AH_1 ini terdapat gugus etilamin yang juga ditemukan pada rumus bangun histamin.

Secara kimia AH_1 dibedakan atas beberapa golongan yang dapat dilihat pada tabel 18-1.

FARMAKOLOGI

ANTAGONISME TERHADAP HISTAMIN. AH_1 menghambat efek histamin pada pembuluh darah, bronkus dan bermacam-macam otot polos; selain itu AH_1 bermanfaat untuk mengobati reaksi hipersensitivitas atau keadaan lain yang disertai penglepasan histamin endogen berlebihan.

Otot polos. Secara umum AH_1 efektif menghambat kerja histamin pada otot polos (usus, bronkus). Bronkokonstriksi akibat histamin dapat dihambat oleh AH_1 pada percobaan dengan marmot.

Permeabilitas kapiler. Peninggian permeabilitas kapiler dan udem akibat histamin, dapat dihambat dengan efektif oleh AH_1 .

Reaksi anafilaksis dan alergi. Reaksi anafilaksis dan beberapa reaksi alergi refrakter terhadap pemberian AH_1 , karena di sini bukan histamin saja yang berperan tetapi autakoid lain juga dilepaskan. Efektivitas AH_1 melawan reaksi hipersensitivitas berbeda-beda, tergantung beratnya gejala akibat histamin.

Kelenjar eksokrin. Efek perangsangan histamin terhadap sekresi cairan lambung tidak dapat dihambat oleh AH_1 . AH_1 dapat mencegah asfiksi pada marmot akibat histamin, tetapi hewan ini mungkin mati karena AH_1 tidak mencegah perforasi lambung akibat hipersekresi cairan lambung. AH_1 dapat menghambat sekresi saliva dan sekresi kelenjar eksokrin lain akibat histamin.

Tabel 18-1. PENGGOLONGAN ANTIHISTAMIN (AH₁). DENGAN MASA KERJA, BENTUK SEDIAAN DAN DOSISNYA

Golongan obat dan contohnya	Masa kerja (jam)	Bentuk sediaan	Dosis tunggal dewasa
1. ETANOLAMIN			
Difenhidramin HCl	4-6	Kapsul 25 mg dan 50 mg. Elikzir 5 mg- 10 mg/5 ml, Larutan suntikan 10 mg/ml	50 mg
Dimenhidrinat	4-6	Tablet 50 mg Larutan suntikan 50 mg/ml	50 mg 50 mg
Karbinoksamin maleat	3-4	Tablet 4 mg, Elikzir 5 mg/5 ml	4 mg
2. ETILENDIAMIN			
Tripelenamin HCl	4-6	Tablet 25 mg dan 50 mg Krem 2%; salep 2%	50 mg
Tripelenamin sitrat	4-6	Elikzir 37,5 mg/5 ml	75 mg
Pirilamin maleat	4-6	Kapsul 75 mg; Tablet 25 mg dan 50 mg	25-50 mg
3. ALKILAMIN			
Bromfeniramin maleat	4-6	Tablet 4 mg. Elikzir 2 mg/5 ml	4 mg
Klorfeniramin maleat	4-6	Tablet 4 mg; Sirup 2,5 mg/ 5 ml	2-4 mg
Deksbromfeniramin maleat	4-6	Tablet 4 mg	2-4 mg
4. PIPERAZIN			
Klorsiklizin HCl	8-12	Tablet 25 mg dan 50 mg	50 mg
Siklizin HCl	4-6	Tablet 50 mg; Supositoria 50 mg dan 100 mg	50 mg 50-100 mg (rektal)
Siklizin laktat	4-6	Larutan suntikan 50 mg/ml	50 mg
Meklizin HCl	12-24	Tablet 25 mg	25-50 mg
Hidroksizin HCl	6-24	Tablet 10 dan 25 mg. Sirup 10 mg/5 ml	25 mg
5. FENOTIAZIN			
Prometazin HCl	4-6	Tablet 12,5 mg, 25 mg dan 50 mg Larutan suntikan 25 mg dan 50 mg/5 ml Supositoria 25 mg dan 50 mg	25-50 mg 25-50 mg 25-50 mg
Metdilazin HCl	4-6	Tablet 4 mg. Sirup 4 mg/5ml	4-8 mg
6. PIPERIDIN (ANTIHISTAMIN NONSEDATIF)			
Terfenadin	12-24	Tablet 60 mg	60 mg
Astemizol	< 24	Tablet 10 mg	10 mg
Loratadin	12	Tablet 10 mg	10 mg
7. LAIN-LAIN			
Azatadin	± 12	Tablet 1 mg. Sirup 0,5 mg/ 5 ml	1 mg
Siproheptadin	± 6	Tablet 4 mg. Sirup 2 mg/5 ml	4 mg
Mebhidrolin napadisilat	± 4	Tablet 50 mg	50-100 mg

dan siklizin terutama mengalami demetilasi. AH₁ diekskresi melalui urin setelah 24 jam, terutama dalam bentuk metabolitnya.

EFEK SAMPING. Pada dosis terapi, semua AH₁ menimbulkan efek samping walupun jarang bersifat serius dan kadang-kadang hilang bila pengobatan diteruskan. Terdapat variasi yang besar dalam toleransi terhadap obat antar individu, kadang-kadang efek samping ini sangat mengganggu sehingga terapi perlu dihentikan. Efek samping yang paling sering ialah sedasi, yang justru menguntungkan bagi pasien yang dirawat di RS atau pasien yang perlu banyak tidur. Tetapi efek ini mengganggu bagi pasien yang memerlukan kewaspadaan tinggi sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya kecelakaan. Pengurangan dosis atau penggunaan AH₁ jenis lain mungkin dapat mengurangi efek sedasi ini. Astemizol, terfenadin, loratadin tidak atau kurang menimbulkan sedasi.

Efek samping yang berhubungan dengan efek sentral AH₁ ialah vertigo, tinitus, lelah, penat, inkoordinasi, penglihatan kabur, diplopia, euforia, gelisah, insomnia dan tremor. Efek samping yang termasuk sering juga ditemukan ialah nafsu makan berkurang, mual, muntah, keluhan pada epigastrium, konstipasi atau diare; efek samping ini akan berkurang bila AH₁ diberikan sewaktu makan. Penggunaan astemizol, suatu antihistamin non-sedatif, selama lebih dari 2 minggu dilaporkan dapat menyebabkan bertambahnya nafsu makan dan berat badan.

Efek samping lain yang mungkin timbul oleh AH₁ ialah mulut kering, disuria, palpitasi, hipotensi, sakit kepala, rasa berat dan lemah pada tangan. Insidens efek samping karena efek antikolinergik tersebut kurang pada pasien yang mendapat antihistamin non-sedatif.

AH₁ bisa menimbulkan alergi pada pemberian oral, tetapi lebih sering terjadi akibat penggunaan lokal berupa dermatitis alergik. Demam dan fotosensitivitas juga pernah dilaporkan terjadi. AH₁ sangat jarang menimbulkan komplikasi berupa leukopenia dan agranulositosis.

Pada beberapa pasien astemizol dilaporkan menyebabkan *torsades de pointes* dan terfenadin dengan dosis 2-3 x di atas dosis yang dianjurkan menyebabkan aritmia jantung. Selain itu laporan kasus menunjukkan bahwa pemberian terfenadin dengan dosis yang dianjurkan pada pasien yang mendapat ketokonazol, troleandomisin, eritromisin atau lain makrolid dapat memperpanjang interval

QT dan mencetuskan terjadinya aritmia ventrikel. Hal ini juga dapat terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi hati yang berat dan pasien-pasien yang peka terhadap terjadinya perpanjangan interval QT (seperti pasien hipokalemia). Kemungkinan adanya hubungan kausal antara penggunaan antihistamin non sedatif dengan terjadinya aritmia yang berat perlu dibuktikan lebih lanjut. Golongan piperazin pada hewan percobaan dapat menimbulkan efek teratogenik; dan sebaiknya tidak diberikan pada wanita hamil.

INTOKSIKASI AKUT AH₁. Keracunan akut AH₁ terjadi karena obat golongan ini sering terdapat sebagai obat persediaan dalam rumah tangga. Pada anak, keracunan terjadi karena kecelakaan, sedangkan pada orang dewasa akibat usaha bunuh diri. Dosis 20-30 tablet AH₁ sudah bersifat letal bagi anak.

Efek sentral AH₁ merupakan efek yang berbahaya. Pada anak kecil efek yang dominan ialah perangsangan dengan manifestasi halusinasi, eksitasi, ataksia, inkoordinasi, atetosis dan kejang. Kejang ini kadang-kadang disertai tremor dan pergerakan atetoid yang bersifat tonik-klonik yang sukar dikontrol. Gejala lain mirip gejala keracunan atropin misalnya midriasis, kemerahan di muka dan sering pula timbul demam. Akhirnya terjadi koma dalam dengan kolaps kardiorespiratoar yang disusul kematian dalam 2-18 jam. Pada orang dewasa, manifestasi keracunan biasanya berupa depresi pada permulaan, kemudian eksitasi dan akhirnya depresi SSP lebih lanjut.

Pengobatan. Pengobatan diberikan secara simptomatik dan suportif karena tidak ada antidotum spesifik. Depresi SSP oleh AH₁ tidak sedalam yang ditimbulkan oleh barbiturat. Pernapasan biasanya tidak mengalami gangguan yang berat dan tekanan darah dapat dipertahankan secara baik. Bila terjadi gagal napas, maka dilakukan napas buatan, tindakan ini lebih baik daripada memberikan analeptik yang justru akan mempermudah timbulnya konvulsi. Bila terjadi konvulsi, maka diberikan tiopental atau diazepam.

PERHATIAN. Sopir atau pekerja yang memerlukan kewaspadaan yang menggunakan AH₁ harus diingatkan tentang kemungkinan timbulnya kantuk. Juga AH₁ sebagai campuran pada resep, harus digunakan dengan hati-hati karena efek AH₁ bersifat aditif dengan alkohol, obat penenang atau hipnotik sedatif.

INDIKASI. AH_1 berguna untuk pengobatan simptomatik berbagai penyakit alergi dan mencegah atau mengobati mabuk perjalanan.

Penyakit alergi. AH_1 berguna untuk mengobati alergi tipe eksudatif akut misalnya pada polinosis dan urtikaria. Efeknya bersifat paliatif, membatasi dan menghambat efek histamin yang dilepaskan sewaktu reaksi antigen-antibodi terjadi. AH_1 tidak berpengaruh terhadap intensitas reaksi antigen-antibodi yang merupakan penyebab berbagai gangguan alergik. Keadaan ini dapat diatasi hanya dengan menghindari alergen, desensitisasi atau menekan reaksi tersebut dengan kortikosteroid. AH_1 tidak dapat melawan reaksi alergi akibat peranan autakoid lain. Asma bronkial terutama disebabkan oleh SRS-A atau leukotrien, sehingga AH_1 saja tidak efektif. AH_1 dapat mengatasi asma bronkial ringan bila diberikan sebagai profilaksis. Untuk asma bronkial berat, aminofilin, epinefrin dan isoprote-renol merupakan pilihan utama. Pada anafilaksis, AH_1 hanya merupakan tambahan dari epinefrin yang merupakan obat terpilih. Pada angiodem berakut dengan udem laring, epinefrin juga paling baik hasilnya. Epinefrin merupakan obat terpilih untuk mengatasi krisis alergi karena epinefrin : (1) lebih efektif daripada AH_1 ; (2) efeknya lebih cepat; (3) merupakan antagonis fisiologik dari histamin dan autakoid lainnya. Artinya epinefrin mengubah respons vasodilatasi akibat histamin dan autakoid lain menjadi vasokonstriksi. Demikian pula AH_1 dapat melawan efek bronkokonstriksi oleh histamin tetapi tidak bersifat bronkodilatasi seperti yang diperlihatkan epinefrin.

AH_1 dapat menghilangkan bersin, rinore dan gatal pada mata, hidung dan tenggorokan pada pasien *seasonal hay fever*. AH_1 efektif terhadap alergi yang disebabkan debu, tetapi kurang efektif bila jumlah debu banyak dan kontaknya lama. Kongesti hidung kronik lebih refrakter terhadap AH_1 . AH_1 tidak efektif pada rinitis vasomotor. Manfaat AH_1 untuk mengobati batuk pada anak dengan asma diragukan, karena AH_1 mengentalkan sekresi bronkus sehingga dapat menyulitkan ekspektorasi. AH_1 efektif untuk mengatasi urtikaria akut, sedangkan pada urtikaria kronik hasilnya kurang baik. Kadangkala AH_1 dapat mengatasi dermatitis atopik, dermatitis kontak, dan gigitan serangga.

Reaksi transfusi darah tipe nonhemolitik dan nonpirogenik ringan dapat diatasi dengan AH_1 . Demikian juga reaksi alergi seperti gatal-gatal, urtikaria dan angiodem umumnya dapat diobati dengan AH_1 .

Mabuk perjalanan dan keadaan lain. AH_1 tertentu misalnya difenhidramin, dimenhidrinat, derivat pipirazin dan prometazin dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati mabuk perjalanan udara, laut dan darat. Dahulu digunakan skopolamin untuk mabuk perjalanan berat dengan jarak dekat (kurang dari 6 jam). Tetapi sekarang AH_1 lebih banyak digunakan, karena efektif dengan dosis relatif kecil. Karena AH_1 seperti juga skopolamin memiliki efek antikolinergik yang kuat, maka diduga sebagian besar efek terhadap mabuk perjalanan didasarkan oleh efek antikolinergiknya. Untuk mencegah mabuk perjalanan AH_1 sebaiknya diberikan setengah jam sebelum berangkat. AH_1 terpilih untuk mengobati mabuk perjalanan ialah prometazin, difenhidramin, siklizin dan meklizin. Meklizin cukup diberikan sekali sehari.

AH_1 efektif untuk dua pertiga kasus vertigo, mual dan muntah. AH_1 efektif sebagai antimuntah pasca bedah, mual dan muntah waktu hamil dan setelah radiasi. AH_1 juga dapat digunakan untuk mengobati penyakit Meniere dan gangguan vestibuler lain. Penggunaan lain AH_1 ialah untuk mengobati pasien paralisis agitans (penyakit Parkinson) yaitu untuk mengurangi rigiditas dan tremor (lihat Bab 13).

Efek samping hipnosis terutama oleh AH_1 golongan etanolamin digunakan untuk hipnotik. Efek ini jelas pada pasien yang sensitif terhadap AH_1 .

Sifat anestesi lokal H_1 digunakan untuk menghilangkan gatal-gatal. Tetapi harus diingat bahwa pada penggunaan topikal, AH_1 ini bisa menyebabkan sensitisasi kulit.

2.2. ANTIHISTAMIN PENGHAMBAT RESEPTOR H_2 (AH_2)

Reseptor histamin H_2 berperan dalam efek histamin terhadap sekresi cairan lambung, perangsangan jantung serta relaksasi uterus tikus dan bronkus domba. Beberapa jaringan seperti otot polos pembuluh darah mempunyai kedua reseptor yaitu H_1 dan H_2 .

SIMETIDIN DAN RANITIDIN

FARMAKODINAMIK. Simetidin dan ranitidin menghambat reseptor H_2 secara selektif dan reversibel. Perangsangan reseptor H_2 akan merangsang sekresi cairan lambung, sehingga pada pemberian simetidin atau ranitidin sekresi cairan lambung di-

speech, somnolen, letargi, gelisah, bingung, disorientasi, agitasi, halusinasi dan kejang. Gejala-gejala tersebut hilang/membaik bila pengobatan dihentikan. Gejala seperti demensia dapat timbul pada penggunaan simetidin bersama obat psikotropik atau sebagai efek samping simetidin. Ranitidin menyebabkan gangguan SSP ringan, mungkin karena sukarnya melewati sawar darah otak.

Efek samping simetidin yang jarang terjadi ialah trombositopenia, granulositopenia, toksisitas terhadap ginjal atau hati. Peningkatan ringan kreatinin plasma mungkin disebabkan oleh kompetisi ekskresi simetidin dan kreatinin. Simetidin (tidak ranitidin) dapat meningkatkan beberapa respons imunitas seluler (*cell-mediated immune response*) terutama pada individu dengan depresi sistem imunologik. Pemberian simetidin dan ranitidin IV sesekali menyebabkan bradikardi dan efek kardi toksik lain.

POSOLOGI. Simetidin tersedia dalam bentuk tablet 200, 300 dan 400 mg. Dosis yang dianjurkan untuk pasien tukak duodeni dewasa ialah 4 kali 300 mg, bersama makan dan sebelum tidur; atau 200 mg bersama makan dan 400 mg sebelum tidur. Simetidin juga tersedia dalam bentuk sirup 300 mg/5 ml, dan larutan suntik 300 mg/2 ml.

Ranitidin tersedia dalam bentuk tablet 150 mg dan larutan suntik 25 mg/ml, dengan dosis 50 mg IM atau IV tiap 6-8 jam. Ranitidin 4-10 kali lebih kuat daripada simetidin sehingga cukup diberikan setengah dosis simetidin; ranitidin bekerja untuk waktu lama (8-12 jam). Dosis yang dianjurkan dua kali 150 mg/hari.

INDIKASI. Simetidin dan ranitidin diindikasikan untuk tukak peptik. Penghambatan 50% sekresi asam lambung dicapai bila kadar simetidin plasma 800 ng/ml atau kadar ranitidin plasma 100 ng/ml.

Tetapi yang lebih penting adalah efek penghambatannya selama 24 jam. Simetidin 1000 mg/hari menyebabkan penurunan kira-kira 50% dan ranitidin 300 mg/hari menyebabkan penurunan 70% sekresi asam lambung; sedangkan terhadap sekresi asam malam hari, masing-masing menyebabkan penghambatan 70 dan 90%.

Simetidin, ranitidin atau antagonis reseptor H_2 mempercepat penyembuhan tukak lambung dan tukak duodenum. Pada sebagian besar pasien pemberian obat-obat tersebut sebelum tidur dapat mencegah kekambuhan tukak duodeni bila obat diberikan sebagai terapi pemeliharaan. Akan tetapi manfaat terapi pemeliharaan dalam pencegahan tukak

lambung selama lebih dari satu tahun belum jelas diketahui.

AH₂ sama efektif dengan pengobatan intensif dengan antasid untuk penyembuhan awal tukak lambung dan duodenum. Untuk refluks esofagitis seperti halnya dengan antasid antagonis reseptor H_2 menghilangkan gejalanya tetapi tidak menyembuhkan lesi.

Pada penggunaan jangka panjang respons pasien kadang-kadang dilaporkan berkurang, tetapi makna klinis fenomena ini masih menunggu studi lebih lanjut.

Terhadap tukak peptikum yang diinduksi oleh obat AINS, AH₂ dapat mempercepat penyembuhan tetapi tidak dapat mencegah terbentuknya tukak. Pada pasien yang sedang mendapat AINS antagonis reseptor H_2 dapat mencegah kekambuhan tukak duodenum tetapi tidak bermanfaat untuk tukak lambung.

Simetidin dan ranitidin telah digunakan dalam penelitian untuk *stress ulcer* dan perdarahan, dan ternyata obat-obat tersebut lebih bermanfaat untuk profilaksis daripada untuk pengobatan.

AH₂ juga bermanfaat untuk hipersekresi asam lambung pada sindrom Zollinger-Ellison. Dalam hal ini mungkin lebih baik digunakan ranitidin untuk mengurangi kemungkinan timbulnya efek samping obat akibat besarnya dosis simetidin yang diperlukan. Ranitidin juga mungkin lebih baik dari simetidin untuk pasien yang mendapat banyak obat (terutama obat-obat yang metabolismenya dipengaruhi oleh simetidin), pasien yang refrakter terhadap simetidin, pasien yang tidak tahan efek samping simetidin dan pada pasien usia lanjut.

FAMOTIDIN

FARMAKODINAMIK. Seperti halnya dengan simetidin dan ranitidin, famotidin merupakan AH₂ sehingga dapat menghambat sekresi asam lambung pada keadaan basal, malam dan akibat distimulasi oleh pentagastrin. Famotidin tiga kali lebih poten daripada ranitidin dan 20 kali lebih poten daripada simetidin.

INDIKASI. Efektivitas obat untuk ini tukak duodenum dan tukak lambung setelah 8 minggu pengobatan sebanding dengan ranitidin dan simetidin. Pada penelitian berpembandingan selama 6 bulan, famotidin juga mengurangi kekambuhan tukak duodenum yang secara klinis bermakna. Famotidin kira-kira sama efektif dengan AH₂ lainnya pada

pasien sindrom Zollinger-Ellison, meskipun untuk keadaan ini omeprazol merupakan obat terpilih. Efektivitas famotidin untuk profilaksis tukak lambung, refluks esofagitis dan pencegahan tukak stres pada saat ini sedang diteliti.

EFEK SAMPING. Efek samping famotidin biasanya ringan dan jarang terjadi, misalnya sakit kepala, pusing, konstipasi dan diare. Seperti halnya dengan ranitidin, famotidin nampaknya lebih baik dari simetidin karena belum pernah dilaporkan terjadinya efek antiandrogenik. Famotidin harus digunakan hati-hati pada wanita menyusui karena belum diketahui apakah obat ini disekresi ke dalam air susu ibu.

INTERAKSI OBAT. Sampai saat ini interaksi yang bermakna dengan obat lain belum dilaporkan meskipun baru diteliti terhadap sejumlah kecil obat. Famotidin tidak mengganggu oksidasi diazepam, teofilin, warfarin atau fenitoin di hati. Ketokonazol membutuhkan pH asam untuk bekerja sehingga kurang efektif bila diberikan bersama AH_2 .

FARMAKOKINETIK. Famotidin mencapai kadar puncak di plasma kira-kira dalam 2 jam setelah penggunaan secara oral, masa paruh eliminasi 3-8 jam dan bioavailabilitas 40-50%. Metabolit utama adalah famotidin-S-oksida. Setelah dosis oral tunggal, sekitar 25% dari dosis ditemukan dalam bentuk asal di urin. Pada pasien gagal ginjal berat masa paruh eliminasi dapat melebihi 20 jam.

DOSIS. Oral dewasa, pada tukak duodenum atau tukak lambung aktif 40 mg satu kali sehari pada saat akan tidur. Umumnya 90% tukak sembuh setelah 8 minggu pengobatan. Pada pasien tukak peptik tanpa komplikasi dan bersihan kreatinin < 10 ml/menit, dosis awal 20 mg pada saat akan tidur. Dosis pemeliharaan untuk pasien tukak duodenum 20 mg. Untuk pasien sindrom Zollinger-Ellison dan lain keadaan hipersekresi asam lambung, dosis harus diindividualisasi. Dosis awal per oral yang dianjurkan 20 mg tiap 6 jam.

Intravena : Pada pasien hipersekresi asam lambung tertentu atau pada pasien yang tidak dapat diberikan sediaan oral, famotidin diberikan intravena 20 mg tiap 12 jam. Dosis obat untuk pasien harus dititirasi berdasarkan jumlah asam lambung yang disekresi.

NIZATIDIN

FARMAKODINAMIK. Potensi nizatidin dalam menghambat sekresi asam lambung kurang lebih sama dengan ranitidin.

INDIKASI. Efektivitas untuk pengobatan gangguan asam lambung sebanding dengan ranitidin dan simetidin. Dengan pemberian satu atau dua kali sehari biasanya dapat menyembuhkan tukak duodeni dalam 8 minggu dan dengan pemberian satu kali sehari nizatidin mencegah kekambuhan. Meskipun data nizatidin masih terbatas efektivitasnya pada tukak lambung nampaknya sama dengan AH_2 lainnya. Pada refluks esofagitis, sindrom Zollinger-Ellison dan gangguan asam lambung lainnya nizatidin diperkirakan sama efektif dengan ranitidin meskipun masih diperlukan pembuktian lebih lanjut.

EFEK SAMPING. Nizatidin umumnya jarang menimbulkan efek samping. Efek samping ringan saluran cerna dapat terjadi. Peningkatan kadar asam urat dan transaminase serum ditemukan pada beberapa pasien dan nampaknya tidak menimbulkan gejala klinik yang bermakna. Seperti halnya dengan AH_2 lainnya, potensi nizatidin untuk menimbulkan hepatotoksitas rendah. Pada tikus nizatidin dosis besar berefek antiandrogenik, tetapi efek tersebut belum terlihat pada uji klinik. Nizatidin dapat menghambat alkohol dehidrogenase pada mukosa lambung dan menyebabkan kadar alkohol yang lebih tinggi dalam serum. Dalam dosis ekuivalen simetidin, nizatidin tidak menghambat enzim mikrosom hati yang memetabolisme obat. Pada sukarelawan sehat tidak dilaporkan terjadinya interaksi obat bila nizatidin diberikan bersama teofilin, lidokain, warfarin, klordiazepoksid, diazepam atau lorazepam. Penggunaan bersama antasid tidak menurunkan absorpsi nizatidin secara bermakna. Ketokonazol yang membutuhkan pH asam menjadi kurang efektif bila pH lambung lebih tinggi pada pasien yang mendapat AH_2 .

FARMAKOKINETIK. Bioavailabilitas oral nizatidin lebih dari 90% dan tidak dipengaruhi oleh makanan atau antikolinergik. Bersihan menurun pada pasien uremik dan usia lanjut.

Kadar puncak dalam serum setelah pemberian oral dicapai dalam 1 jam, masa paruh plasma sekitar 1 1/2 jam dan lama kerja sampai dengan 10

jam. Nizatidin diekskresi terutama melalui ginjal; 90% dari dosis yang digunakan ditemukan di urin dalam 16 jam.

Dosis. Oral: untuk orang dewasa dengan tukak duodenum aktif dosis 300 mg sekali sehari pada saat akan tidur atau 150 mg 2 kali sehari, tukak sembuh pada 90% kasus setelah 8 minggu pengobatan. Pada pasien tukak peptik tanpa komplikasi dan bersihan kreatinin kurang dari 10 ml/menit dosis awal harus dikurangi 50%. Untuk pengobatan pemeliharaan tukak duodenum, dosis 150 mg pada saat akan tidur lebih efektif dari pada plasebo.

Untuk pasien dewasa dengan tukak lambung aktif digunakan dosis yang sama dengan pasien tukak duodenum, akan tetapi masih diperlukan pembuktian lebih lanjut mengenai hal tersebut.

2.3. PEMILIHAN SEDIAAN

Banyak golongan AH_1 yang digunakan dalam terapi, tetapi efektivitasnya tidak banyak berbeda, perbedaan antar jenis obat hanya dalam hal potensi, dosis, efek samping dan jenis sediaan yang ada. Sebaiknya dipilih AH_1 yang efek terapinya paling besar dengan efek samping seminimal mungkin, tetapi belum ada AH_1 yang ideal seperti ini. Selain ditentukan berdasarkan potensi terapeutik dan beratnya efek samping, pemilihan sediaan perlu dipertimbangkan berdasarkan adanya variasi antar individu. Karena itu perlu dicoba dan diperhatikan efek yang menguntungkan dan efek samping apa yang timbul akibat pemberian AH_1 .

Untuk pegangan dalam terapi, disajikan penggolongan AH_1 dengan lama kerja, bentuk sediaan dan dosis yang dapat dilihat pada Tabel 18-1 dan Tabel 18-2.

Walaupun antagonis reseptor H_2 lebih kuat menghambat sekresi asam lambung dari pada obat antikolinergik, antagonis reseptor H_2 tidak lebih efektif daripada terapi intensif dengan antasida pada pasien esofagitis refluks, tukak lambung, tukak duodeni atau pencegahan tukak lambung akibat stres. Antagonis reseptor H_2 disediakan sebagai obat alternatif untuk pasien yang tidak memberikan respons baik terhadap pengobatan antasida jangka panjang.

3. ANTI-ALERGI LAIN

AH_1 tidak sepenuhnya efektif untuk pengobatan simptomatik reaksi hipersensitivitas akut. Hal ini disebabkan oleh fungsi histamin yang sebenarnya merupakan pemacu untuk dibentuk dan dilepasnya autakoid lain. Baru kemudian histamin dan autakoid lain ini bersama-sama menimbulkan *simtom* alergi. Untuk menghambat semua efek ini diperlukan penghambat berbagai autakoid tersebut, hal ini pada kenyataannya sulit dicapai, sebab belum tersedia penghambat untuk semua autakoid. Itulah sebabnya pengobatan reaksi alergi lebih ditujukan pada penggunaan antagonis fisiologis misalnya epinefrin pada anafilaksis dan kortikosteroid pada gejala alergi yang tidak berespons terhadap AH_1 . Tetapi terapi ini, seperti halnya penghambat autakoid, tidak tertuju pada penyebabnya.

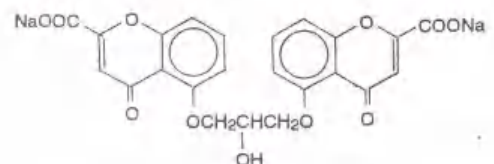
Salah satu terapi hipersensitivitas lain ialah secara profilaksis yaitu menghambat produksi atau penglepasan autakoid dari *sel mast* dan basofil yang telah disensitisasi oleh antigen spesifik.

3.1. NATRIUM KROMOLIN

Kromolin adalah obat yang dapat menghambat penglepasan histamin dari *sel mast* paru-paru dan tempat-tempat tertentu, yang diinduksi oleh antigen. Walaupun penggunaan kromolin terbatas, obat ini berharga untuk profilaksis asma bronkial dan kasus atopik tertentu.

KIMIA Natrium kromolin merupakan garam dinatrium, dengan rumus sebagai berikut :

4-4'-diokso-5-5'-(2 hidroksi trimetalin dioksi) di (4H-kromomen -2 karboksilat),



Natrium kromolin

FARMAKODINAMIK. Kromolin tidak merelaksasi bronkus atau otot polos lain. Kromolin juga tidak menghambat respons otot tersebut terhadap berbagai obat yang bersifat spasmogenik. Tetapi kromolin menghambat pelepasan histamin dan autakoid lain termasuk leukotrien dari paru-paru manusia pada proses alergi yang diperantai IgE.

Karena itu kromolin mengurangi bronkospasme. Hambatan pelepasan leukotrien terutama penting pada penderita asma bronkial, karena leukotrien merupakan penyebab utama bronkokonstriksi. Kromolin bekerja pada *sel mast* paru-paru, yaitu sasaran primer dalam reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Kromolin tidak menghambat ikatan IgE dengan *sel mast* atau interaksi antara kompleks sel IgE dengan antigen spesifik, tetapi menekan respons sekresi akibat reaksi tersebut.

FARMAKOKINETIK. Kromolin diabsorpsi amat buruk setelah pemberian oral, karena itu perlu diberikan secara inhalasi pada penderita asma bronkial. Dengan *turbo inhaler* 10% bubuk halus kromolin dapat mencapai paru-paru bagian dalam, kemudian kromolin diabsorpsi masuk peredaran darah, dengan waktu paruh kira-kira 80 menit. Kromolin tidak dibiotransformasi, dan diekskresi dalam bentuk asal 50% bersama urin dan 50% dalam empedu.

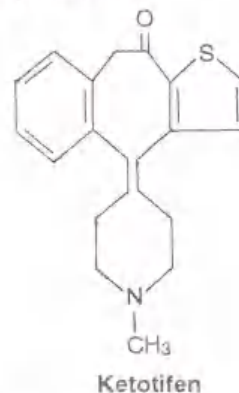
TOKSISITAS. Kromolin umumnya terterima baik. Jarang timbul reaksi yang tidak diinginkan walaupun setelah penggunaan terus-menerus selama bertahun-tahun. Reaksi yang paling sering yang mungkin ada hubungannya dengan efek iritasi bubuk halus kromolin pada paru-paru ialah bronkospasme, batuk, kongesti hidung, iritasi faring dan *wheezing*. Kadang-kadang timbul gejala pusing, disuria, bengkak dan nyeri sendi, mual, sakit kepala dan kemerahan kulit. Gejala lebih serius dan jarang terjadi yaitu reaksi hipersensitivitas misalnya udem laring, angiodem, urtikaria dan anafilaksis.

SEDIAAN. Natrium kromolin untuk inhalasi tersedia dalam bentuk kapsul yang mengandung 20 mg kromolin bubuk halus dicampur dengan laktosa. Obat ini diberikan dengan *turbo inhaler* 4 kali sehari. Larutan kromolin dapat diberikan secara inhalasi dengan menggunakan *nebulizer*. Larutan kromolin 4% mengandung 5,2 mg kromolin setiap kali semprot. Dosis yang dianjurkan sekali semprot 3-6 kali sehari. Juga tersedia pula larutan kromolin 4% untuk tetes mata dengan dosis 4-6 kali 1-2 tetes/hari.

INDIKASI. Penggunaan utama kromolin untuk terapi profilaktik asma bronkial. Efek protektif kromolin berakhir setelah beberapa jam. Kromolin tidak bermanfaat untuk terapi asma bronkial akut atau pada status asmatikus. Kromolin diindikasikan pula untuk rinitis alergika dan penyakit atopik pada mata.

3.2. KETOTIFEN

Ketotifen atau 4 (1-metil-4 piperidiliden(-4H-benzo-(4,5)- siklohepta(1,2-b)tiofen 10(9H)-one hidrogen fumarat, bersifat antianafilaktik karena menghambat pelepasan histamin. Ketotifen juga bersifat antihistamin kuat. Rumus molekul ketotifen adalah sebagai berikut :



FARMAKOKINETIK. Ketotifen fumarat diabsorpsi dari saluran cerna. Bentuk utuh dan metabolitnya diekskresi bersama urin dan tinja.

EFEK SAMPING. Efek samping ketotifen sama seperti efek samping AH₁. Pernah dilaporkan ketotifen meningkatkan nafsu makan dan menambah berat badan. Kombinasi ketotifen dengan antidiabetik oral telah dilaporkan dapat menurunkan jumlah trombosit secara reversibel, karena itu kombinasi kedua obat itu harus dihindarkan. Ketotifen harus diberikan secara hati-hati pada penderita yang alergi terhadap obat ini.

INDIKASI. Ketotifen telah digunakan untuk profilaksis asma bronkial. Untuk tujuan ini ketotifen digunakan secara oral untuk jangka waktu 12 bulan.

SEDIAAN. Ketotifen tersedia dalam tablet 1 mg dan sirup 0,2 mg/ml. Satu mg ketotifen identik dengan 1,38 mg ketotifen fumarat. Dosis dewasa ketotifen fumarat untuk profilaksis asma bronkial ialah 2 kali 1,38 - 2,76 mg.

19. SEROTONIN DAN ANTISEROTONIN

F.D. Suyatna dan Udin Sjamsudin

1. Serotonin dan Agonis

- 1.1. Kimia
- 1.2. Farmakologi
- 1.3. Serotonin endogen
- 1.4. Farmakokinetik
- 1.5. Sediaan

2. Antiserotonin

- 2.1. Ketanserin
- 2.2. Metisergid
- 2.3. Siproheptadin
- 2.4. Fluoksetin
- 2.5. Sertralin
- 2.6. Ondansetron
- 2.7. Sumatriptan

1. SEROTONIN DAN AGONIS

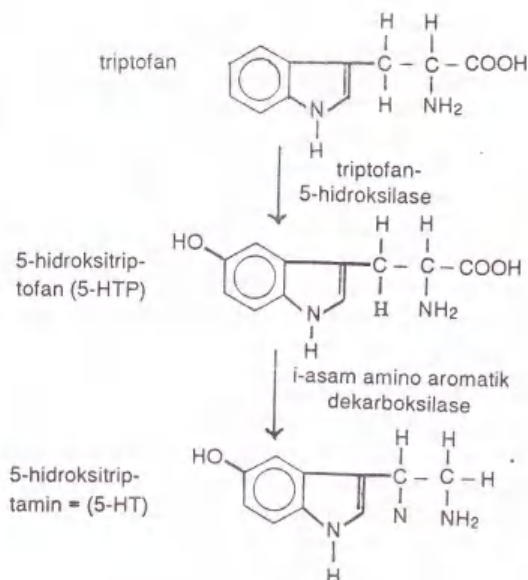
1.1. KIMIA

Serotonin ialah 3-(β -aminoetil)-5-hidroksi-indol. Seperti histamin, serotonin terdapat banyak pada tumbuh-tumbuhan dan hewan. Misalnya pada vertebrata, hewan laut, moluska, artropoda, *Coelenterata*; pada buah-buahan misalnya nenas, pisang, buah prem dan pelbagai buah yang berkulit keras seperti kelapa, kemiri dan sebagainya. Juga terdapat pada sengatan lebah dan kalajengking.

Pada mamalia, serotonin disintesis dari triptofan dalam makanan yang mula-mula mengalami hidroksilasi menjadi 5-hidroksitriptofan (5-HTP), dan kemudian mengalami dekarboksilasi menjadi 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin). Dalam keadaan normal, hanya 2% triptofan yang terdapat dalam diet diubah menjadi serotonin. Pada pasien karsinoid, 60% triptofan diubah menjadi serotonin. Triptofan-5-hidroksilase merupakan *rate-limiting enzyme*, tetapi di otak tidak menjadi jenuh oleh substratnya. Enzim yang mengkatalisis perubahan 5-HTP menjadi 5-HT (*aromatic-L-amino acid decarboxylase*) tidak spesifik, karena juga berperan dalam sintesis katekolamin (Gambar 19-1).

Banyak senyawa sejenis serotonin, sintetis atau alamiah, dan triptamin dalam dosis tinggi memperlihatkan aktivitas farmakologik sentral dan perifer. Sehubungan dengan kemungkinan fungsi fisiologi 5-HT endogen dalam SSP, banyak senyawa

sejenis memperlihatkan efek sangat kuat terhadap otak. Misalnya LSD, yang terkenal sebagai obat psikotomimetik yang sangat kuat. Kadar normal serotonin dalam darah 0,1-0,3 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan pada pasien karsinoid 0,5-2,7 $\mu\text{g/ml}$.



Gambar 19-1. Sintesis serotonin

1.2. FARMAKOLOGI

FUNGSI. 5-HT terutama berfungsi sebagai trans-mitor saraf triptaminergik di otak. Selain itu 5-HT juga berfungsi sebagai prekursor hormon melatonin dari pineal. Pada saluran cerna 5-HT berfungsi mengatur motilitas saluran cerna dan 5-HT yang dilepaskan dari trombosit diduga berperan dalam hemostasis atau penyakit vaskular misalnya penyakit Raynaud.

Reseptor 5-HT dikenal 3 jenis : 5-HT₁, 5-HT₂ dan 5-HT₃ yang terdapat pada sel yang berbeda. Oleh sebab itu, pemberian 5-HT pada hewan atau organ terisolasi menimbulkan respons yang bervariasi. Hal ini dirumitkan lagi oleh adanya perbedaan spesies dan fisiologik.

PERNAPASAN. Penyuntikan serotonin IV pada anjing dan manusia biasanya menyebabkan peningkatan selintas volume semenit disertai perubahan frekuensi pernafasan yang variabel. Pada dosis lebih rendah, efek yang terjadi terutama disebabkan oleh stimulasi kemoreseptor karotis dan aorta. Hal tersebut diperkuat dengan kenyataan bahwa pengangkatan korpus karotikus pada manusia akan menghilangkan efek serotonin yang diberikan intra-karotis. Serotonin menyebabkan bronkokonstriksi pada berbagai hewan dan pasien asma. Hal ini terutama didasarkan perangsangan langsung otot polos bronkus dan sebagian kecil karena refleks. Serotonin jarang menyebabkan kematian karena cepat terjadi takifilaksis.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Efek 5-HT pada sistem kardiovaskular secara umum serupa dengan efek histamin atau bradikinin. Efek ini dilangsungkan lewat reseptor 5-HT₁ dan 5-HT₂.

Vasokonstriksi. Stimulasi reseptor 5-HT menyebabkan konstriksi arteri, vena dan venula. Efek ini umumnya dilangsungkan lewat reseptor 5-HT₂ tetapi pada arteri basilaris dilangsungkan lewat reseptor 5-HT₁ khususnya 5-HT_{1D}. Organ yang terutama terkena ialah alat kelamin, ginjal, paru-paru dan otak. Di samping efek langsung, 5-HT juga memperkuat efek kontraksi oleh norepinefrin, histamin atau angiotensin II. Efek ini dianggap memperkuat kerja trombosit dalam proses hemostasis.

Vasodilatasi. 5-HT lewat reseptor 5-HT₁ menimbulkan vasodilatasi dengan cara melepaskan EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*) dan prostaglandin dari sel endotel dengan akibat timbulnya relaksasi otot polos pembuluh darah. Efek ini terjadi

terutama pada pembuluh darah kecil misalnya arteriol. Stimulasi reseptor 5-HT₁ pada terminal saraf simpatis menghambat penglepasan norepinefrin, yang juga menurunkan tonus vaskular. 5-HT tidak menimbulkan perubahan permeabilitas kapiler.

Tekanan darah. 5-HT agaknya tidak mempengaruhi tekanan darah dalam keadaan normal. Tetapi bila terjadi aktivasi trombosit pada keadaan tertentu tekanan darah dapat meningkat.

Jantung. 5-HT menimbulkan efek inotropik dan kromotropik positif melalui reseptor 5-HT₁. Efek ini berkurang bila reseptor 5-HT₃ pada saraf aferen baroreseptor dan kemoreseptor dirangsang. Perangsangan reseptor 5-HT₃ pada ujung saraf vagal yang terdapat pada pembuluh koroner menimbulkan kemorefleks koroner (Bezold-Jarisch), berupa penghambatan simpatis dan meningkatnya aktivitas aferen vagus jantung sehingga terjadi bradikardia dan hipotensi.

Vena. Konstriksi vena biasanya terjadi pada pemberian serotonin secara infus. Konstriksi vena kecil mungkin merupakan suatu faktor penyebab sianosis.

OTOT POLOS.

Saluran cerna. Penyuntikan serotonin IV merangsang saluran cerna. Usus halus manusia sangat sensitif; dosis besar akan menyebabkan kolik dan pengeluaran isi usus besar. Efek serotonin yang dominan terhadap otot polos saluran cerna ialah stimulasi, tetapi dapat juga terjadi relaksasi, misalnya pada kolon distal manusia. Serotonin membawa ion Ca ke dalam sel-sel otot yang selanjutnya mengaktifkan kompleks aktomiosin sehingga terjadi kontraksi.

Saluran cerna dirangsang secara langsung maupun melalui perangsangan sel ganglion dan ujung saraf intramural. Akibatnya terjadi peningkatan kontraksi dan tonus otot polos, kejang abdomen, mual dan muntah. Derajat stimulasi ini tergantung dari kadar serotonin, spesies dan bagian saluran cerna. Pengelepasan serotonin dari sel ialah untuk regulasi peristalsis. Pemberian serotonin eksogen akan menimbulkan peristalsis yang disusul dengan pengeluaran serotonin endogen. Kadar serotonin meningkat dalam darah manusia pada keadaan hiperperistaltik. Pada karsinoid maligna, sel argenteralin (kromafin) bertambah; sintesis, penyimpanan dan penglepasan serotonin bertambah pula. Gejala

dari tumor ini ialah kolik intermiten, diare, *flushing*, sianosis, hipertensi, takikardia, takipnea, bronkokonstriksi. Penyuntikan serotonin IV akan menyebabkan meningkatnya kontraksi usus. Pertama-tama terjadi spasme yang diikuti oleh peninggian tonus dengan kontraksi propulsif yang ritmik, kemudian terjadi periode inhibisi. Dua macam reseptor serotonin ditemukan di usus yaitu D dan M. Peristaltik usus tergantung dari berbagai faktor: (1) sensitisasi reseptor presor intramural; (2) permulaan terjadinya refleksi dan (3) peninggian sensitivitas sel ganglion dari serat otot terhadap asetilkolin.

Otot polos lain. 5-HT dapat secara langsung menyebabkan kontraksi otot polos uterus dan bronkus. Saraf aferen bronkus juga dapat mengalami stimulasi sehingga frekuensi napas meningkat. Efek ini menjadi lebih hebat pada pasien asma atau karinoid.

KELENJAR EKSOKRIN. Pemberian serotonin per infus pada anjing akan mengurangi sekresi asam lambung tetapi meningkatkan sekresi mukus. Kelenjar eksokrin lain memperlihatkan respons yang bervariasi terhadap 5-HT.

METABOLISME KARBOHIDRAT. Pemberian serotonin IV dosis besar pada anjing akan menyebabkan meningkatnya kadar gula darah, penurunan glikogen hati dan peningkatan aktivitas fosforilase. Efek ini bukan efek langsung, diduga melalui penglepasan epinefrin.

UJUNG SARAF. 5-HT dapat menstimulasi atau menghambat saraf tergantung dari tempat dan jenis reseptor yang ada. Stimulasi reseptor 5-HT₁ pada ujung saraf adrenergik menghambat penglepasan norepinefrin akibat stimulasi susunan saraf simpatis. Stimulasi reseptor 5-HT₃ yang terdapat pada berbagai saraf sensoris menimbulkan depolarisasi dengan manifestasi berupa nyeri, gatal, perangsangan refleksi napas dan kardiovaskular.

GANGLIA OTONOM. Serotonin dosis tinggi memperlihatkan efek stimulasi pada ganglia otonom misalnya pada ganglion servikal superior dan ganglion mesenterika inferior (lihat efeknya terhadap otot polos saluran cerna). Dosis yang lebih rendah memudahkan atau menghambat transmisi ganglion, tergantung dari kondisi percobaan.

MEDULA ADRENAL. Bila disuntikkan dalam arteri yang menuju kelenjar adrenal, serotonin menyebabkan penglepasan katekolamin. Hasil yang sama akan diperoleh bila diberikan secara IV dengan dosis yang sangat besar.

TROMBOSIT. Pada daerah cedera vaskular, trombosit melepaskan 5-HT bersama ADP, metabolit asam arakidonat (mis. tromboksan A₂) dan mediator lainnya. Membran trombosit mengandung reseptor 5HT yang bila terangsang mempermudah agregasi.

Aktivasi reseptor ini umumnya menimbulkan respons yang lemah, tetapi bila terdapat agonis lain seperti kolagen, maka 5-HT dapat menimbulkan aktivasi trombosit secara maksimal. Jadi 5-HT meningkatkan agregasi dan mempercepat penggumpalan darah sehingga mempercepat hemostasis.

SUSUNAN SARAF PUSAT. Kadar serotonin relatif tinggi di hipotalamus dan otak tengah, sedikit pada korteks serebri dan serebelum. Serotonin berfungsi sebagai neurotransmiter yang dilepaskan oleh saraf yang tersebar luas dalam otak, yang mungkin merupakan daerah sasaran (target) pelbagai obat psikoaktif (LSD, reserpin dan sebagainya). Serotonin bersifat sangat polar sehingga tidak dapat menembus sawar darah otak.

1.3. SEROTONIN ENDOGEN

DISTRIBUSI. Tubuh orang dewasa mengandung kira-kira 5-10 mg serotonin. Dari jumlah ini 90% terdapat dalam saluran cerna, terutama di sel-sel enterokromafin. Sisanya terdapat dalam trombosit dan otak; sel mast manusia normal tidak mengandung serotonin, kecuali bila ia menderita tumor sel mast.

SUMBER, SINTESIS DAN PENYIMPANAN. Serotonin, kecuali dalam trombosit, disintesis secara lokal karena trombosit tidak mempunyai enzim triptofan hidroksilase dan 5-HTP dekarboksilase. Pengambilan serotonin ke dalam trombosit terjadi ketika sel ini melewati pembuluh darah usus yang mengandung serotonin dengan kadar tinggi. Pengambilan ini terjadi secara aktif karena afinitasnya yang tinggi, dengan mekanisme yang sama dengan *re-uptake* neurotransmiter di ujung saraf adrenergik. Bila serotonin intrasel berlebihan, maka MAO akan mengubahnya menjadi 5-hidroksi-indol asetat (5-HIAA) yang dapat ke luar sel. Serotonin dilepas dari vesikel di bawah pengaruh trombin, melalui

mekanisme eksositotik (penyatuan vesikel dengan membran plasma dan pengosongan isinya).

LAJU MALIH (*Turn over rate*). Serotonin secara terus menerus diproduksi dan dihancurkan dalam usus dan otak. Waktu paruh serotonin dalam otak kira-kira 1 jam dan dalam saluran cerna 17 jam. Serotonin yang terdapat dalam trombosit hanya dilepas bila dimetabolisme atau dengan pengaruh trombin.

1.4. FARMAKOKINETIK

5-HT endogen atau eksogen mengalami deaminasi oksidatif oleh MAO menjadi 5-hidroksi indolasetaldehid, yang kemudian akan dioksidasi lagi menjadi asam 5-HIAA oleh enzim aldehid dehidrogenase dan 5-hidroksitriptofol (5-HTOL) oleh enzim alkohol dehidrogenase (lihat Gambar 19-2).

5-HIAA sebagai metabolit utama diekskresi ke dalam urin (2-10 mg/hari). Pasien karsinoid maligna mengekskresi 5-HIAA dalam jumlah besar (25 mg - 1 g selama 24 jam) yang dipakai sebagai uji diagnostik penyakit ini. Bila makan buah-buahan dan kacang-kacangan yang kaya serotonin maka ekskresi 5-HIAA akan meningkat.

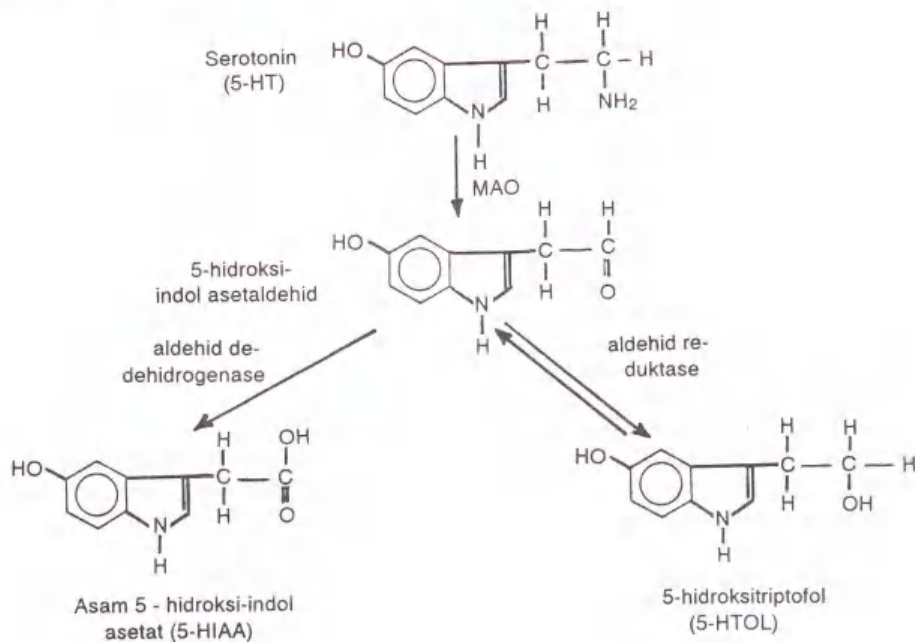
1.5. SEDIAAN

Tidak ada sediaan serotonin kecuali untuk penelitian yang tersedia dalam bentuk kompleks dengan kreatinin sulfat. Pemberian serotonin secara oral yang diikuti dengan pengukuran 5-HIAA dalam urin menunjukkan derajat penghambatan MAO.

2. ANTISEROTONIN

Alkaloid ergot dan turunannya pertama kali dikenal sebagai penghambat serotonin (5-HT), terutama terhadap efeknya pada otot polos. Efek penghambatan ini paling kuat diperlihatkan oleh lisergat dietilamida (LSD), 2-bromo-LSD dan metisergid.

Senyawa indol juga banyak merupakan antagonis 5-HT. Tetapi usaha untuk menyelidiki respons yang kompleks terhadap 5-HT dipersulit oleh tidak adanya antagonis terhadap berbagai jenis reseptor 5-HT yang selektif dan poten. Misalnya metisergid dan siproheptadin yang merupakan antagonis 5-

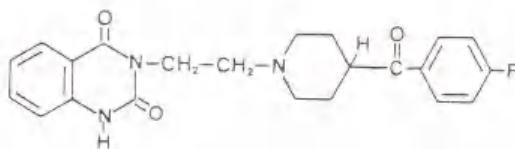


Gambar 19-2. Metabolisme serotonin.

HT, juga mempunyai efek farmakologik lain yang kuat. Ketanserin merupakan contoh antagonis 5-HT₂ yang sangat selektif (walaupun mempunyai efek penghambatan reseptor alfa adrenergik dll.) yang mempunyai efek spesifik.

2.1. KETANSERIN

Ketanserin merupakan prototip golongan antagonis serotonin, dengan rumus molekul sebagai berikut :



Ketanserin

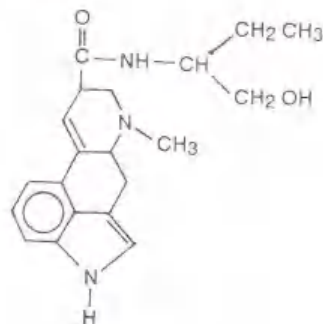
Ketanserin merupakan penghambat reseptor 5-HT₂ selektif tanpa memperlihatkan efek terhadap reseptor 5-HT₁. Tetapi ketanserin juga mempunyai afinitas yang berarti terhadap reseptor α_1 -adrenergik dan reseptor H₁ (histamin). Obat ini juga menghambat secara ringan reseptor dopamin. Ketanserin mengantagonisasi efek vasokonstriksi 5-HT pada berbagai sediaan vaskular, sehingga mungkin bermanfaat untuk pengobatan hipertensi, klaudikasio intermiten dan fenomena Raynaud. Ketanserin menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi, tetapi ritanserin, suatu antagonis 5-HT₂ yang lebih selektif tidak mempunyai efek antihipertensi pada dosis ekuivalen dengan ketanserin sebagai antagonis 5-HT₂. Mekanisme kerja ketanserin sebagai antihipertensi diduga merupakan gabungan efeknya terhadap reseptor 5-HT₁ dan α_1 -adrenergik. Efek penurunan tekanan darah ini agaknya terjadi karena menurunnya tonus pembuluh kapabilitas (*capacitance vessels*) dan resistans (*resistance vessels*). Potensi antihipertensif ketanserin kira-kira sebanding dengan penghambat adrenergik β atau diuretik. Efek samping yang dapat terjadi umumnya ringan seperti mengantuk, mulut kering, pusing dan mual. Ketanserin juga menghambat respons kontraksi otot trakea dan efek agregasi trombosit akibat 5-HT, sedangkan agregasi trombosit sebab agonis lain tidak begitu dipengaruhi.

Ketanserin tidak mempengaruhi sistem renin-angiotensin, sekresi hormon hipofisis, aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus.

Pada pemberian oral ketanserin diserap hampir sempurna dan kadar puncak dalam plasma tercapai dalam 0.5 - 2 jam. Bioavailabilitas oral ketanserin kira-kira 50%, waktu paruh plasma 12-25 jam dan di metabolisme terutama dalam hati. Metabolit utamanya ialah ketanserinol yang diekskresi melalui urin. Aritmia yang berbahaya (*torsades de pointes*) dapat terjadi pada pemberian ketanserin, karena obat ini memperpanjang interval QT_c. Ketanserin saat ini sedang diteliti kemungkinannya untuk hipertensi atau penyakit vasospastik dengan dosis 40-80 mg/hari dalam dosis terbagi. Ketanserin harus diberikan hati-hati pada pasien dengan hipokalemia, pemberian bersama antiaritmia pada pasien dengan blok derajat 2 atau 3.

2.2. METISERGID

KIMIA. Struktur kimia metisergid ialah seperti terlihat di bawah ini :



Metisergid

FARMAKOLOGI. Metisergid menghambat efek vasokonstriksi dan presor serotonin pada otot polos vaskular. Efek terhadap susunan saraf sangat kecil. Walaupun obat ini suatu derivat ergot, sifat vasokonstriksi dan oksitosiknya jauh lebih lemah daripada alkaloid ergot.

Obat ini dapat digunakan untuk mencegah serangan migren dan sakit kepala vaskular lainnya, termasuk sindrom Horton. Penggunaan profilaksis mengurangi frekuensi dan intensitas serangan sakit kepala. *Rebound headache* sering terjadi bila obat

ini dihentikan. Metisergid tidak bermanfaat pada migren akut, bahkan merupakan kontraindikasi. Cara kerja metisergid dalam mengatasi sakit kepala vaskular tidak diketahui, hubungannya dengan serotonin masih diragukan.

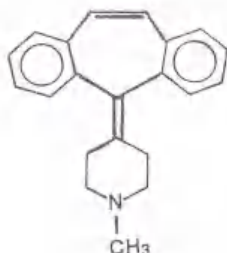
Metisergid berguna untuk pengobatan diare dan malabsorpsi pada pasien karsinoid dan *dumping syndrome* pasca gastrektomi. Tetapi obat ini tidak efektif pada pengobatan gejala yang ditimbulkan oleh zat lain yang dikeluarkan oleh tumor karsinoid (mis. kinin) sehingga untuk pengobatan tumor karsinoid lebih baik digunakan oktreotida asetat (suatu analog somatostatin) yang menghambat sekresi semua mediator pada tumor ini.

EFEK SAMPING. Yang paling sering ialah gangguan saluran cerna berupa : *heart burn*, diare, kejang perut, mual dan muntah. Efek samping lain ialah : insomnia, nervositas, euforia, halusinasi, bingung, kelemahan badan dan nafsu makan hilang. Pada penggunaan lama mungkin timbul suatu kelainan yang agak jarang ditemukan tetapi dapat fatal, yaitu fibrosis inflamatoar (fibrosis retroperitoneal, fibrosis pleuropulmoner, fibrosis koroner dan endokardial). Biasanya fibrosis ini menghilang bila obat dihentikan, tetapi lesi pada jantung dapat menetap.

POSOLOGI. Metisergid maleat yang digunakan ialah 2 mg. Dosis dewasa : 4-6 mg/hari, dibagi dalam beberapa dosis.

2.3. SIPROHEPTADIN

KIMIA. Struktur kimia siproheptadin ialah sebagai berikut :



Struktur siproheptadin

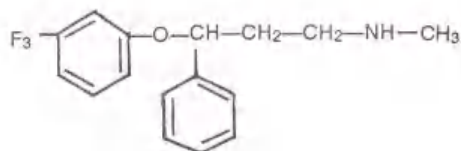
FARMAKOLOGI. Siproheptadin merupakan antagonis histamin (H_1) dan serotonin yang kuat. Siproheptadin melawan efek bronkokonstriksi akibat pemberian histamin pada marmot, dengan potensi yang menyamai atau melampaui antihistamin yang paling kuat. Obat ini juga menghambat efek bronkokonstriktor, stimulasi rahim dan udem oleh serotonin pada hewan coba dengan aktivitas yang sebanding atau melebihi LSD. Selain itu siproheptadin mempunyai aktivitas antikolinergik dan efek depresi SSP yang lemah.

Siproheptadin bermanfaat untuk pengobatan alergi kulit seperti dermatosis pruritik yang tidak teratasi dengan antihistamin. Berdasarkan efek antiserotoninnya, obat ini digunakan pada *dumping syndrome* pasca gastrektomi dan hipermotilitas usus pada karsinoid. Penggunaannya pada karsinoid lambung berdasarkan kedua efek tersebut. Akan tetapi saat ini oktreotida lebih disukai dalam pengobatan supresi gejala karsinoid.

EFEK SAMPING. Yang paling menonjol ialah perasaan mengantuk. Efek samping lain yang jarang terjadi ialah : mulut kering, anoreksia, mual, pusing dan pada dosis tinggi dapat menyebabkan ataksia. Yang menarik perhatian, siproheptadin sering menyebabkan berat badan bertambah, yang pada anak-anak disertai dengan percepatan pertumbuhan. Mekanismenya mungkin melalui perubahan pengaturan sekresi hormon pertumbuhan. Penggunaannya dalam klinik sebagai penambah nafsu makan diragukan.

POSOLOGI. Siproheptadin hidroklorida, dalam bentuk tablet 4 mg dan sirup yang mengandung 2 mg/5 ml. Dosis dewasa : 3-4 kali sehari 4 mg dengan dosis total tidak lebih dari 0,5 mg/kgBB.

2.4. FLUOKSETIN



Fluoksetin

FARMAKOLOGI. Fluoksetin ialah penghambat ambilan 5-HT yang sangat selektif dan poten. Efek ini terlihat pada trombosit dan jaringan otak. Tetapi hubungannya dengan efek terapi obat tidak jelas.

Obat ini diabsorpsi secara baik pada pemberian per oral, bioavailabilitasnya tidak dipengaruhi makanan. Fluoksetin dimetabolisme terutama dengan N-demetilasi menjadi norfluoksetin yang sama potennya. Waktu paruh plasma setelah pemberian dosis tunggal ialah 48-72 jam, sedangkan bila ditambah metabolit menjadi 7-15 hari. Obat ini terikat protein sebanyak 80-95%. Tidak ada hubungan antara kadar plasma fluoksetin dengan efek terapinya. Gangguan fungsi ginjal ringan tidak mempengaruhi kinetik fluoksetin secara bermakna. Bersihan fluoksetin dan norfluoksetin berkurang pada pasien dengan gangguan faal hati yang berat. Fluoksetin diekskresi dalam air susu, tetapi belum diketahui apakah dapat menembus plasenta atau tidak.

EFEK SAMPING. Efek samping fluoksetin yang berbahaya jarang terjadi, tetapi pernah dilaporkan terjadinya vaskulitis, eritema multiforme dan *serum sickness*. Vaskulitis jika mengenai organ penting misalnya paru-paru, ginjal atau hati dapat berakibat fatal.

Fluoksetin yang digunakan dalam dosis tunggal berlebihan, bersama obat lain atau alkohol pernah dilaporkan mengakibatkan kematian.

Penggunaan fluoksetin dalam dosis tinggi juga dapat menimbulkan mual, muntah, agitasi, kegelisahan, hipomania dan gejala-gejala perangsangan SSP. Tidak ada antidotum spesifik untuk keracunan fluoksetin. Penanganan keracunan karena kelebihan dosis dilakukan secara simptomatik (oksigenasi, ventilasi, pemberian karbon aktif, bilas lambung dsb.).

Efek samping fluoksetin pada dosis biasa dapat berupa ; keluhan SSP (cemas, insomnia, mengantuk, lelah, astenia, tremor) berkejang, gangguan saluran cerna (anoreksia, mual, muntah, diare), sakit kepala dan "rash" kulit. Gejala lain juga dapat berupa demam, leukositosis, artralgia, edema, sindrom karpal, gangguan faal hati, dsb.

KONTRAINDIKASI. Fluoksetin tidak boleh diberikan bersama penghambat MAO. Walaupun tidak menimbulkan kelainan reproduktif pada hewan coba, fluoksetin sebaiknya tidak diberikan pada wanita hamil karena data pada manusia belum cukup. Obat ini tidak dianjurkan penggunaannya pada anak dan usia lanjut. Fluoksetin dapat berin-

teraksi dengan obat lain yaitu antidepresan, lithium, diazepam, warfarin, digitoksin, obat-obat SSP, sehingga penggunaannya bersamaan harus dilakukan secara lebih berhati-hati. Penggunaannya harus dilakukan secara hati-hati pada penyakit kardiovaskular, penyakit hati dan diabetes melitus.

INDIKASI. Fluoksetin diindikasikan pada depresi mental terutama bila sedasi tidak diperlukan atau pasien bulimia.

2.5. SERTRALIN

FARMAKOKINETIK. Absorpsi oral lambat, kadar puncak plasma baru tercapai 6-8 jam setelah pemberian. Pada pemberian bersama makanan area di bawah kurva (AUC) meningkat 39% dan C_{max} 32% dibanding dengan pemberian pada lambung kosong. Kenyataan ini mungkin berhubungan berkurangnya eliminasi presistemik, bila obat diberi bersama makanan. Obat ini mengalami metabolisme presistemik.

FARMAKOLOGI. Sertralin menghambat ambilan serotonin. Obat ini merupakan salah satu inhibitor ambilan serotonin selektif. Potensinya sebagai penghambat ambilan 5-HT lebih kuat dibanding dengan klomipramin dan amitriptilin yaitu secara berurutan 1 : 0,16 : 0,02.

Susunan saraf pusat. Pengaruh sertralin terhadap EEG yang mirip pengaruh desipramin paling jelas 6 jam setelah pemberian, sewaktu kadar plasma puncak tercapai. Efek sedatif tidak terlihat sampai dosis 150 mg, tetapi dengan dosis 400 mg sedasi ringan terjadi. Ditinjau dari pengaruhnya terhadap EEG, sertralin berada antara obat antidepresan dan obat angiolitik.

Psikomotor. Secara umum sertralin dengan dosis 100 mg tidak mempengaruhi fungsi psikomotor.

Kardiovaskular. Sertralin 3 x 50 mg tidak menimbulkan kelainan EKG pada orang sehat. Pengaruhnya terhadap jantung diduga kurang dari antidepresan trisiklik.

INDIKASI. Obat ini diindikasikan pada depresi. Indikasi pada obesitas dan gangguan kompulsif-obsesif masih dalam taraf peninjauan.

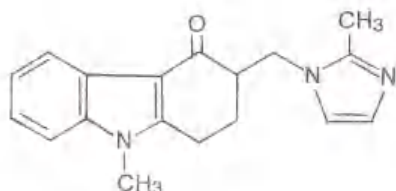
EFEK SAMPING. Efek samping jarang (< 5%), dari yang terjadi berupa gejala SSP dan saluran cerna. Gejala SSP berupa tremor, pusing, somnolens dan hiperhidrosis. Gejala saluran cerna berupa mual,

muntah, tinja lembek dan dispepsia. Gangguan seksual serupa dengan gangguan akibat antidepresan trisiklik. Penurunan berat badan mungkin mengganggu, tetapi rata-rata pasien berat badannya hanya turun 1-2 kg. Jarang sekali obat perlu dihentikan sehubungan penurunan berat badan.

Empat kasus takar lajak (maksimum 2,6 g) dilaporkan terjadi. Keempatnya pulih sempurna. Tidak ada antidotum spesifik; yang perlu dilakukan hanya terapi simptomatik dan suportif.

POSOLOGI. Dosis awal: 50 mg sekali sehari dapat ditambah menurut kebutuhan sampai 200 mg/hari dosis tunggal. Tidak perlu penyesuaian dosis pada manula. Laki-laki dewasa mungkin memerlukan dosis yang lebih tinggi. Sertraline tersedia sebagai kapsul berisi 50 dan 100 mg.

2.6. ONDANSETRON



Ondansetron

FARMAKOLOGI. Ondansetron ialah suatu antagonis 5-HT₃ yang sangat selektif yang dapat menekan mual dan muntah karena sitostatika misalnya cisplatin dan radiasi. Mekanisme kerjanya diduga dilangsungkan dengan mengantagonisasi reseptor 5-HT yang terdapat pada *chemoreceptor trigger zone* di area postrema otak dan mungkin juga pada aferen vagal saluran cerna.

Ondansetron juga mempercepat pengosongan lambung, bila kecepatan pengosongan basal rendah. Tetapi waktu transit saluran cerna memanjang, sehingga dapat terjadi konstipasi. Ondansetron tidak efektif untuk pengobatan *motion sickness*.

Pada pemberian oral, obat ini diabsorpsi secara cepat. Kadar maksimum tercapai setelah 1-1,5 jam, terikat protein plasma sebanyak 70-76 %, dan waktu paruh 3 jam. Ondansetron dieliminasi dengan cepat dari tubuh. Metabolisme obat ini terutama secara hidroksilasi dan konjugasi dengan glukuronida atau sulfat dalam hati.

EFEK SAMPING. Ondansetron biasanya ditoleransi secara baik. Keluhan yang umum ditemukan ialah konstipasi. Gejala lain dapat berupa sakit kepala, *flushing*, mengantuk, gangguan saluran cerna, dsb. Belum diketahui adanya interaksi dengan obat SSP lainnya seperti diazepam, alkohol, morfin atau anti emetik lainnya.

KONTRAINDIKASI. Keadaan hipersensitivitas merupakan kontraindikasi penggunaan ondansetron. Obat ini dapat digunakan pada anak-anak. Obat ini sebaiknya tidak digunakan pada kehamilan, dan ibu masa menyusui karena kemungkinan disekresi dalam ASI. Pasien dengan penyakit hati mudah mengalami intoksikasi, tetapi pada insufisiensi ginjal agaknya dapat digunakan dengan aman.

Karena obat ini sangat mahal, maka penggunaannya harus dipertimbangkan dengan baik, mengingat obat dengan indikasi sejenis tersedia cukup banyak.

INDIKASI. Ondansetron digunakan untuk mengatasi mual dan muntah pada pengobatan kanker dengan radioterapi dan sitostatika.

2.7. SUMATRIPTAN

Sumatriptan merupakan suatu 5-HT₁ agonis yang dikembangkan sebagai obat migren. Aktivitas antimigren diduga berdasarkan efek vasokonstriksi pembuluh darah kranial yang mengalami dilatasi sewaktu serangan dan penghambat inflamasi neurogenik di duramater.

Dugaan peranan serotonin dalam patogenesis migren semakin kuat dengan kenyataan bahwa sebagian besar serangan migren dapat diatasi dengan sumatriptan.

Sumatriptan merupakan agonis selektif di reseptor 5-HT₁-like yang memperantarai konstriksi pembuluh darah kranial. Obat ini hampir tidak memperlihatkan aktivitas pada reseptor 5-HT₁ lainnya yang memperantarai vasodilatasi pembuluh darah kranial, 5-HT₂, 5-HT₃, tetapi memperlihatkan efek vasokonstriksi lemah pada pembuluh darah koroner lewat reseptor 5-HT₁.

FARMAKOKINETIK. Median kadar puncak plasma 10 menit (rentang waktu 5-20 menit) setelah dosis 6 mg SK, dan 1 1/2 jam (rentang waktu 1/2 - 4 1/2 jam) setelah dosis 100 mg oral. Pada orang sehat kadar puncak 72 ug/L setelah 6 mg SK, 77 ug/L setelah 3 mg IV dan 54 ug/L setelah 100 mg oral. Bioavailabilitas hanya 14% setelah pemberian oral.

karena metabolisme lintas pertama, setelah pemberian subkutan bioavailabilitas 96%.

Ikatan protein plasma obat ini 14-21% dan volume distribusi rata-rata 170 L.

Sumatriptan mengalami metabolisme di hati, metabolit utamanya analog asam indol asetat yang inaktif. Ekskresi terutama melalui urin tetapi pada pemberian oral, jumlah yang diekskresi melalui tinja meningkat.

INDIKASI. Studi komparatif memperlihatkan bahwa sumatriptan efektif pada pengobatan migren dengan atau tanpa aura. Dalam waktu 2 jam suatu dosis tunggal 100 mg atau 200 mg mengatasi serangan secara tuntas pada 50-73% serangan.

Dalam suatu penelitian terbatas 100 mg sumatriptan lebih baik mengatasi serangan migren daripada kombinasi 2 mg ergotamin + 200 mg kafein atau 900 mg asetosal + 10 mg klopramid.

Sumatriptan 6 mg mengatasi 70-77% pasien sakit kepala dalam 1 jam dan 75% respons : 2 jam setelah pemberian 20 mg intranasal kanan-kiri selang 15 menit.

Dibanding dengan plasebo, sumatriptan jelas lebih efektif mengatasi gejala mual, muntah, fonofobia dan fotofobia. Sayangnya 40% pasien mengalami kekambuhan dalam 24-48 jam. Dari data saat ini dapat disimpulkan bahwa sumatriptan sama efektif pada serangan ulang. Belum ada petunjuk untuk menyokong penggunaan sumatriptan sebagai profilaksis kekambuhan.

EFEK SAMPING. Sumatriptan terterima baik. Efek samping ringan dan selintas, berhubungan dengan cara pemberian. Mual/muntah dan gangguan rasa (*taste*) paling sering dilaporkan setelah pemberian oral. Gangguan rasa ini sebagian berhubungan dengan bentuk sediaan *dispersible tablet* dan hilang setelah sediaan diubah menjadi bersalut film. Nyeri, merah di tempat suntikan terjadi setelah pemberian subkutan dan juga parestesia, *flushing*, rasa panas dan terbakar.

POSOLOGI. Dosis subkutan ialah 6 mg diberikan sedini mungkin dalam serangan, boleh diulang sekali selang 1 jam, selama 24 jam. Dosis oral 100 mg, sedini mungkin, boleh diulang. Dosis oral maksimal per hari 300 mg.

VI. OBAT KARDIOVASKULAR

20. OBAT GAGAL JANTUNG

Armen Muchtar dan Zunilda S. Bustami

1. Pendahuluan
2. Digitalis (obat utama gagal jantung)
 - 2.1. Sejarah
 - 2.2. Sumber dan kimia
 - 2.3. Farmakodinamik
 - 2.4. Farmakokinetik
 - 2.5. Intoksikasi
- 2.6. Interaksi obat
- 2.7. Penggunaan klinik
- 2.8. Sediaan dan posologi
3. Obat gagal jantung lain
 - 3.1. Diuretik → mengurangi beban hulu & hilir
 - 3.2. Vasodilator → beban hulu
 - 3.3. Inotropik lain → memperbaiki kontraktilitas

1. PENDAHULUAN

Gagal jantung kongestif adalah sindrom klinik yang ditimbulkan oleh gangguan fungsi jantung yang dapat berupa menurunnya kontraktilitas, berkurangnya massa jantung yang berkontraksi, gangguan sinergi kontraksi, atau berkurangnya kelenturan. Sindrom ini terjadi karena curah jantung tidak memadai untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Gangguan fungsi pompa jantung itu menyebabkan bendungan sirkulasi dengan segala akibatnya. Tujuan utama pengobatan gagal jantung adalah mengurangi gejala akibat bendungan sirkulasi, memperbaiki kapasitas kerja dan kualitas hidup, serta memperpanjang harapan hidup. Untuk itu pendekatan awal adalah memperbaiki berbagai gangguan yang mampu pulih untuk menghilangkan beban kardiovaskular yang berlebihan, misalnya mengobati hipertensi, mengobati anemia, mengurangi berat badan, atau memperbaiki stenosis aorta. Gagal jantung yang tetap bergejala walaupun penyakit yang mendasarinya telah diobati memerlukan pembatasan aktivitas fisik, pembatasan asupan garam, dan obat.

Kebanyakan penderita gagal jantung memperlihatkan gangguan fungsi sistolik. Pada penderita demikian terapi obat dimaksudkan untuk (1)

menghilangkan gejala bendungan sirkulasi dengan memperbaiki kontraktilitas miokard, (2) mengurangi beban pengisian ventrikel (*preload* = beban hulu), dan menurunkan tahanan perifer (*afterload* = beban hilir). Obat-obat utama untuk tujuan itu adalah glikosida digitalis dan zat inotropik lainnya untuk memperbaiki kontraktilitas, diuretik untuk mengurangi beban hulu dan pada akhirnya juga beban hilir, serta vasodilator yang mengurangi beban hilir.

Digitalis semula merupakan obat yang selalu diberikan kepada penderita gagal jantung. Tetapi ternyata bahwa efektivitas diuretik pada gagal jantung sama dengan digitalis, terutama pada pasien dengan edema sebagai gejala utama gagal jantung. Pembahasan mengenai obat lain yang diindikasikan pada gagal jantung juga ada dalam bab ini.

Efek utama glikosida jantung adalah terhadap fungsi mekanik dan listrik jantung. Manfaatnya pada gagal jantung kongestif terutama karena efek peningkatan kontraktilitas jantung. Namun manfaat jangka lama pada penderita ini masih diragukan. Glikosida jantung yang sekarang banyak digunakan mempunyai batas keamanan yang sempit, sehingga terasa perlu menemukan obat lain yang kurang toksik tetapi dengan khasiat inotropik yang sama. Beberapa obat baru misalnya amrinon dan beberapa perangsang adrenoseptor- β kini terbukti

bermanfaat untuk mengatasi gagal jantung. Beberapa vasodilator yaitu nitroprusid, nitroglicerine, α -bloker dan penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme*, ACE), telah terbukti berguna pada gagal jantung tertentu. Penelitian mutakhir telah membuktikan bahwa penghambat ACE dan vasodilator lain sangat bermanfaat dalam menurunkan angka kematian gagal jantung. Uraian tentang penghambat ACE dan vasodilator terdapat dalam bab-bab lain, tetapi penggunaannya pada gagal jantung akan dibahas dalam bab ini.

2. DIGITALIS *efek toksik ↑*

2.1. SEJARAH

Tanaman obat yang mengandung glikosida jantung sudah dikenal sejak zaman Mesir kuno. Bangsa Romawi menggunakannya sebagai diuretik, penguat jantung, perangsang muntah, dan racun tikus. Dalam dunia kedokteran modern, kegunaan digitalis sebagai obat telah dikukuhkan oleh William Withering (1875) dalam risalahnya yang berjudul *An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases*. Dalam tulisannya itu ia mengemukakan bahwa digitalis mempunyai kekuatan terhadap jantung yang melebihi obat lainnya, dan ke-

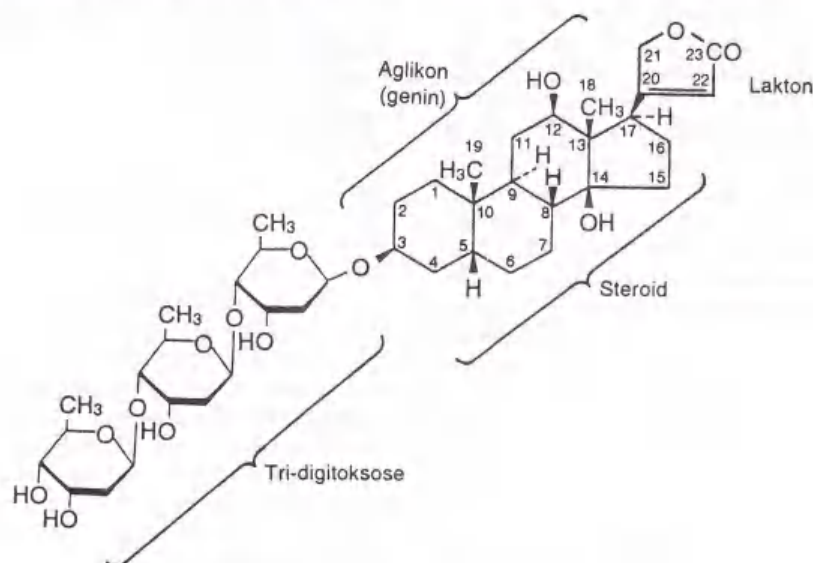
kuatan ini dapat diarahkan ke tujuan-tujuan yang bermanfaat. Di samping itu ia juga menulis bahwa digitalis harus digunakan secara cermat berhubung efek toksiknya mudah timbul.

Walaupun Withering telah meletakkan dasar-dasar ilmiah penggunaannya, digitalis masih digunakan secara serampangan pada abad ke-19. Baru pada permulaan abad ke-20 dilakukan penelitian lebih lanjut tentang sifat-sifat farmakologi dan terapi digitalis. Mula-mula didapatkan bahwa digitalis bermanfaat untuk pengobatan fibrilasi atrium, kemudian terbukti bahwa penggunaan utamanya adalah untuk gagal jantung kongestif.

2.2 SUMBER DAN KIMIA

Digitalis yang sering digunakan berasal dari daun *Digitalis purpurea*, tetapi biji dan daun tanaman digitalis jenis lain juga berisi zat aktif. Biji *Strophantus kombe* atau *Strophantus hispidus* menghasilkan zat aktif yang dinamakan **strofantin**, sedangkan dari *Strophantus gratus* dihasilkan **ouabain**. Di samping itu beberapa tumbuhan laut, misalnya ganggang laut *Urginea maritima*, juga mengandung zat aktif yang bersifat merangsang kerja jantung.

Digitalis merupakan glikosida yang terdiri atas steroid, cincin laktone, dan beberapa molekul heksosa. Rumus bangun dari prototip glikosida jantung, **digoksin**, dapat dilihat pada Gambar 20-1. Ga-



Gambar 20-1. Rumus bangun digoksin

bungan steroid dengan cincin lakton dinamai **aglikon (genin)** yang merupakan gugus aktif, sedangkan 1-4 gugus gula yang terikat pada aglikon menentukan kelarutan glikosida tersebut dalam air dan lemak.

Melalui proses hidrolisis, akan dilepaskan aglikon yang struktur kimianya mirip asam empedu, sterol, hormon kelamin, dan kortikosteroid. Pada atom C₁₇ dari inti siklopentanoperhidrofenantren melekat cincin lakton tak jenuh, sedangkan gugus metil, hidroksil, dan aldehid terikat pada tempat-tempat tertentu yang tidak sama untuk tiap-tiap aglikon. Umumnya kerja aglikon pada miokard lebih lemah dan lebih singkat, tetapi efek toksiknya menyamai glikosida.

Semua aglikon alam mengandung gugus OH pada atom C₁₄, dan kebanyakan juga membawa gugus OH pada atom C₃, tempat terikatnya molekul gula. Gugus hidroksil pada atom C₃ ini sangat reaktif, dan dari tempat ini dihasilkan turunan semisintetik dari reaksi antara aglikon dengan senyawa asam organik, gula, xantin, dan senyawa lainnya. Misalnya asetilstrofantidin yang tidak digunakan di klinik tetapi banyak digunakan dalam eksperimen karena mula kerjanya cepat dan berlangsung singkat.

Jumlah dan posisi gugus OH menentukan kelarutan obat dalam air dan lemak, derajat ikatan protein, dan kecepatan metabolisme serta lama kerja. Sedangkan saturasi cincin lakton akan sangat mengurangi aktivitas dan mempercepat mula kerjanya pada jantung. Bila cincin lakton rusak maka aktivitasnya akan hilang sama sekali.

2.3 FARMAKODINAMIK

Sifat farmakodinamik utama digitalis adalah inotropik positif, yaitu meningkatkan kekuatan kontraksi miokardium. Pada penderita yang mengalami gangguan fungsi sistolik, efek inotropik positif ini akan menyebabkan peningkatan curah jantung sehingga tekanan vena berkurang, ukuran jantung mengecil, dan refleks takikardia yang merupakan kompensasi jantung, diperlambat. Tekanan vena yang berkurang akan mengurangi gejala bendungan, sedangkan sirkulasi yang membaik, termasuk ke ginjal, akan meningkatkan diuresis dan hilangnya udem. Digitalis juga menyebabkan perlambatan denyut ventrikel pada fibrilasi dan flutter atrium, dan pada kadar toksik menimbulkan disritmia. Jadi, efektivitas digitalis pada gagal jantung kongestif

timbul karena kerja langsungnya dalam meningkatkan kontraksi miokardium.

Digitalis juga bekerja langsung pada otot polos pembuluh darah, selain itu efeknya pada jaringan saraf mempengaruhi secara tidak langsung aktivitas mekanik dan listrik jantung serta resistensi dan daya tampung pembuluh darah. Akhirnya, perubahan dalam sirkulasi akibat digitalis sering diikuti oleh perubahan refleks pada aktivitas autonom dan keseimbangan hormonal yang secara tidak langsung berpengaruh baik terhadap fungsi kardiovaskuler. Karena itu uraian tentang efek digitalis terhadap jantung dan peredaran darah akan dibahas dari sudut efek langsung dan tak langsungnya terhadap jantung, diikuti efek terhadap fungsi jantung dan efek terpadu digitalis, terakhir efeknya terhadap seluruh sistem kardiovaskuler. Efek langsung maupun tak langsung ini keduanya mempengaruhi sistem mekanik (kontraktilitas) dan listrik jantung.

EFEK LANGSUNG

KONTRAKTILITAS MIOKARDIUM. Mekanisme meningkatnya kontraktilitas otot jantung oleh digitalis sangat kompleks. Besarnya efek ini sesuai dengan besarnya dosis (*dose-dependent positive inotropic effect*). Efek ini berlaku untuk otot atrium dan ventrikel, dan secara kualitatif sama untuk otot jantung yang normal maupun yang gagal. Efek terhadap aktivitas mekanik ini terlihat pada kontraksi isometrik maupun isotonik. Digitalis yang diberikan pada sediaan otot jantung dalam kondisi isometrik akan meningkatkan tegangan (*tension*) otot. Di samping itu, digitalis meningkatkan kecepatan timbulnya tegangan ini dan memperpendek waktu yang diperlukan untuk mencapai puncak tegangan. Efek ini terjadi tanpa adanya perubahan dalam tegangan istirahat. Secara kualitatif, keadaan ini dapat disamakan dengan keadaan ketika jantung teregang pada akhir diastole.

Kemampuan digitalis meningkatkan tegangan isometrik sangat bergantung pada kondisi awal otot jantung. Peningkatan tegangan isometrik jauh lebih besar pada otot jantung yang melemah (regangan otot tidak lagi disertai peningkatan curah sekuncup) dibanding terhadap otot jantung normal (regangan otot disertai peningkatan curah sekuncup).

Mekanisme kerja. Efek inotropik positif digitalis didasarkan atas 2 hal, yaitu (1) penghambatan enzim Na⁺K⁺ adenosin trifosfatase (Na⁺K⁺-ATPase) yang terikat di membran sel miokard

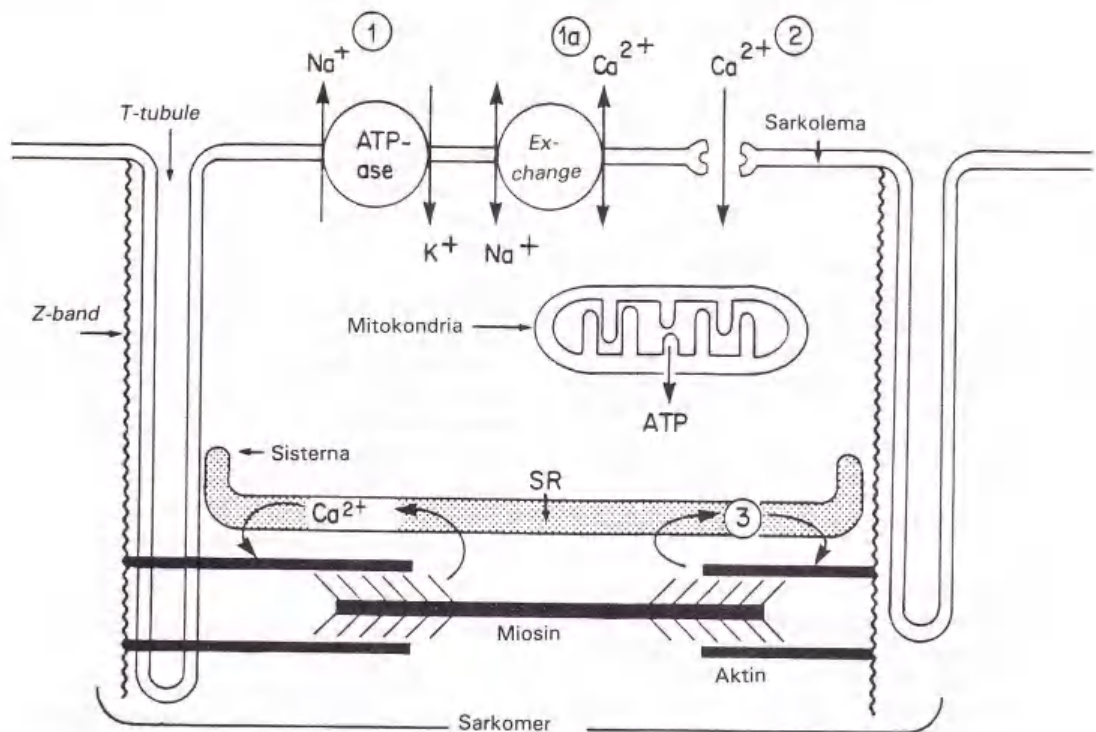
(sarkolema) dan berperan dalam mekanisme pompa Na^+ ; dan (2) peningkatan arus masuk lambat (*slow inward current*) Ca^{++} ke intrasel pada potensial aksi.

Pada fisiologi otot jantung terjadi pertukaran ion-ion di intrasel dan ekstrasel. Pertukaran ini terjadi karena perbedaan kadar ion-ion tersebut di dalam dan luar sel, misalnya pada pertukaran Ca^{++} intrasel dengan Na^+ ekstrasel. Selain itu terjadi juga pertukaran ion melalui mekanisme pompa yang memerlukan energi karena keluar masuknya ion melawan kadar yang tinggi. Ini terjadi pada pertukaran Na^+ dan K^+ melalui suatu mekanisme pompa.

Energi untuk pompa Na^+ diperoleh dari hidrolisis ATP oleh enzim Na^+ , K^+ -ATPase, maka penghambatan enzim ini menyebabkan terhambatnya

pertukaran K^+ ekstrasel dengan Na^+ intrasel dengan akibat meningkatnya kadar Na^+ dan menurunnya K^+ di dalam sel. Peningkatan Na^+ intrasel ini menyebabkan pertukaran Ca^{++} intrasel dengan Na^+ ekstrasel melalui sistem karier Na^+ - Ca^{++} exchange terhambat dan Ca^{++} intrasel meningkat.

Di samping itu, oleh sebab yang belum diketahui dengan jelas, peningkatan kadar Ca^{++} intrasel akan menyebabkan semakin banyaknya Ca^{++} yang masuk lewat *slow channel*. Ion Ca^{++} yang masuk ke dalam sel menyebabkan pelepasan Ca^{++} tambahan dari depot intraseluler (sarkoplasmik retikulum). Peningkatan kadar Ca^{++} intrasel akan menyebabkan semakin banyak Ca^{++} yang terikat pada reseptornya di miofibril (troponin C) dan memperkuat kontraksi jantung.



Gambar 20-2. Mekanisme kerja digitalis

Keterangan gambar:

Pompa Na^+ bekerja dengan energi yang diperoleh dari hidrolisis ATP oleh Na^+ , K^+ -ATPase untuk memompakan Na^+ dari dalam sel ke ekstrasel; digitalis menghambat enzim ini (1). Dalam hambatan pompa Na^+ ini, meningkatnya kadar Na^+ intrasel menyebabkan kadar Ca^{++} intrasel meningkat melalui mekanisme karier Na^+ - Ca^{++} exchange (1a). Pada fase plateau potensial aksi, masuknya Ca^{++} lewat *slow channel* juga ditingkatkan oleh digitalis (2). Pada setiap potensial aksi Ca^{++} dilepaskan dari cadangannya di retikulum sarkoplasma (3).

AKTIVITAS LISTRIK. Serabut Purkinje. Efek langsung digitalis terhadap aktivitas listrik serabut jantung paling banyak disidiki pada serabut Purkinje. Efek toksik digitalis misalnya, dapat dijelaskan berdasarkan pengaruhnya terhadap serabut ini. Efek pemberian digitalis pada aktivitas listrik di serabut Purkinje meliputi: (1) menurunnya potensial istirahat (RP) atau potensial diastolik maksimal (MDP) yang akan memperlambat laju depolarisasi cepat (fase 0) dan mengurangi kecepatan (*velocity*) konduksi; (2) memperpendek masa potensial aksi (APD) yang menyebabkan serabut otot lebih mudah terangsang; dan (3) meningkatnya otomatisitas karena meningkatnya laju depolarisasi fase 4 sehingga fase ini makin curam. Makin tinggi kadar obat, perlambatan laju depolarisasi makin nyata, dan masa potensial aksi makin pendek.

Digitalis meningkatkan kecenderungan untuk timbulnya potensial aksi secara spontan. Kemudian, karena obat ini memperpendek masa potensial aksi yang berarti memperpendek juga masa refrakter, serabut otot jantung mudah sekali memberi tanggapan terhadap potensial aksi spontan ini. Potensial aksi spontan yang selintas ini timbul karena dua hal. Pertama, digitalis menyebabkan bertambah curamnya fase 4 potensial aksi (lihat atas), dan kedua, digitalis dapat menimbulkan depolarisasi ikutan lambat (*delayed afterdepolarization*).

Depolarisasi ikutan ini dapat terjadi pada setiap keadaan dimana terjadi peningkatan cadangan ion Ca^{++} intrasel, misalnya tingginya Ca^{++} di ekstrasel, frekuensi kontraksi yang semakin tinggi, pemberian beta-agonis, dan pemberian digitalis. Sebaliknya depolarisasi itu dapat ditekan dengan mengurangi arus masuk Ca^{++} , misalnya dengan Ca bloker.

Pada mulanya depolarisasi selintas terlihat sebagai depolarisasi bawah ambang yang muncul pada awal fase 4. Bila depolarisasi itu cukup kuat dan mencapai ambang, maka terbentuklah impuls ektopik. Jadi, digitalis dapat menyebabkan impuls ektopik melalui dua cara yang berbeda yaitu melalui peningkatan depolarisasi fase 4 yang normal dan melalui depolarisasi ikutan yang datang kemudian. Secara klinis kedua mekanisme ini tidak mungkin dibedakan.

Serabut khusus lain. Digitalis memperlihatkan efek langsung terhadap serabut yang ada di nodus sinoatrium (nodus SA), nodus atrioventrikel (nodus AV), dan pada serabut khusus di atrium. Efek langsung pada atrium berupa penghentian pembentukan impuls nodus SA, hanya terjadi pada dosis toksik. Efek pada kadar terapi terutama berda-

sarkan efek tidak langsung lewat saraf autonom. Efek digitalis terhadap nodus AV juga hanya terjadi pada kadar tinggi berupa penekanan konduksi melalui AV. Efek langsung terhadap nodus AV menimbulkan penurunan kecepatan konduksi, peningkatan periode refrakter efektif (ERP) dan akhirnya dapat menimbulkan blok AV. Pengaruh terhadap serabut khusus atrium (*specialized atrial fibers*) sama dengan pengaruh terhadap serabut Purkinje. Dalam hal ini, yang paling penting, digitalis bukan hanya meningkatkan otomatisitas karena peningkatan laju fase 4 depolarisasi, tetapi juga menimbulkan fokus ektopik akibat terjadinya depolarisasi ikutan lambat.

Serabut otot atrium dan ventrikel. Efek langsung digitalis terhadap lama potensial aksi (APD, *Action Potential Duration*) di serabut otot ventrikel serupa dengan efeknya pada serabut Purkinje. Perpendekan APD yang terjadi tidak mencolok, tetapi mungkin terlihat sebagai perpendekan interval QT pada EKG. Pengaruh lain ialah meningkatnya kecuraman fase 2 (*plateau*) dan menurunnya kecuraman fase 3 yang terlihat sebagai perubahan segmen ST dan gelombang T. Digitalis tidak mempengaruhi depolarisasi fase 4 serabut otot atrium atau ventrikel, tetapi dapat menimbulkan depolarisasi ikutan lambat (*delayed after depolarization*).

EFEK TAK LANGSUNG

AKTIVITAS LISTRIK. Tidak diragukan lagi bahwa berbagai efek digitalis terhadap aktivitas listrik dan mekanik jantung mamalia didasarkan atas pengaruhnya terhadap aktivitas saraf autonom dan sensitivitas jantung terhadap neurotransmiter saraf tersebut. Penurunan frekuensi sinus oleh digitalis (**efek kronotropik negatif**) pada gagal jantung sebagian besar disebabkan oleh peningkatan efek vagal dan sebagian lagi karena penurunan tonus simpatis secara refleks. Perubahan ini diikuti dengan perbaikan sirkulasi. Perubahan aktivitas autonom lainnya sangat kompleks dan belum dipahami benar.

Efek tak langsung pada sistem saraf autonom terjadi pada kadar terapi dan kadar toksik. Pada kadar rendah efek parasimpatomimetik lebih menonjol. Peningkatan aktivitas vagus ini kelihatannya merupakan gabungan efek pada berbagai tempat di sistem saraf yaitu baroreseptor di arteri, nukleus vagus sentral, ganglion nodosum dan ganglion autonom. Karena persarafan kolinergik lebih banyak di atria, maka efek tak langsung ini lebih jelas di atria

dan nodus AV daripada di serabut Purkinje. Selain itu ada bukti bahwa digitalis meningkatkan kepekaan nodus SA terhadap asetilkolin.

Perubahan aktivitas simpatis oleh digitalis juga sangat kompleks. Penelitian pada nodus SA dan nodus AV menunjukkan bahwa dalam kadar tertentu digitalis dapat menurunkan sensitivitas terhadap katekolamin dan impuls serabut eferen, tetapi eferen simpatis meningkat pada kadar toksik digitalis. Peranan peningkatan efek norepinefrin dalam timbulnya aritmia oleh digitalis telah terbukti dalam penelitian pada serabut Purkinje terisolasi dan dari kenyataan bahwa beta-bloker mampu mengurangi atau mencegah aritmia oleh digitalis.

Gabungan efek langsung dan tak langsung digitalis pada jantung dan sirkulasi yang normal cukup jelas, tetapi pada gagal jantung kongestif, efek akhirnya dapat berbeda. Pada orang normal dalam istirahat, digitalis tidak mempengaruhi irama sinus, walaupun frekuensi maksimal yang dicapai selama latihan jelas berkurang. Pada keadaan dengan irama sinus yang meningkat misalnya pada gagal jantung, efek kronotropik negatif digitalis biasanya sangat menonjol. Di sini peniadaan aktivitas kompensasi simpatis ikut menentukan efek akhir.

Serabut atrium, baik serabut penghantar maupun serabut ototnya, sangat peka terhadap asetilkolin. Pada kadar terapi digitalis, efek tak langsungnya lebih menonjol daripada efek langsung. Asetilkolin yang dilepaskan menyebabkan meningkatnya potensial istirahat, menurunnya otomatisitas (fase 4 depolarisasi lambat) serabut penghantar atrium, dan memperpendek masa potensial aksi dan masa refrakter efektif.

Walaupun efek tak langsung digitalis pada atrium cenderung melawan efek langsungnya (penurunan potensial istirahat) pengaruh digitalis yang paling nyata pada kadar terapi adalah pemendekan masa potensial aksi dan masa refrakter efektif. Perubahan ini memungkinkan atrium bereaksi terhadap stimulasi yang datang dengan kecepatan tinggi. Hal ini menerangkan terjadinya fibrilasi atrium pada *flutter* atrium yang diobati dengan digitalis.

Nodus AV sangat dipengaruhi oleh kerja tak langsung digitalis. Asetilkolin menyebabkan penurunan amplitudo serta laju timbulnya potensial aksi dan menyebabkan sedikit hiperpolarisasi nodus ini. Selain itu pemulihan eksitabilitas diperlambat. Akibatnya kecepatan hantaran diperlambat dan masa refrakter efektif sangat diperpanjang. Gangguan konduksi dapat berlanjut menjadi blokade jantung total. Penurunan kepekaan terhadap norepinefrin

akan memperkuat efek ini. Jadi pada nodus AV efek langsung dan tak langsung digitalis akan menimbulkan perubahan yang sama. Hasil akhir yang paling penting adalah menurunnya kecepatan penyaluran impuls dari atrium ke ventrikel, sehingga pemberian digitalis pada takikardi, fibrilasi, dan *flutter* atrium akan menyebabkan penurunan frekuensi denyut ventrikel karena sebagian impuls gagal diteruskan lewat nodus AV.

Pada sistem His dan Purkinje sistem saraf simpatis lebih berperan, karena itu berbeda dari nodus SA, atrium, dan nodus AV, efek tak langsung digitalis pada serabut hantaran ventrikel ini terutama dilewatkan melalui sistem simpatis. Peningkatan aktivitas simpatis diduga berperan dalam timbulnya aritmia pada intoksikasi digitalis, ini terbukti pada jantung yang diputus persarafan simpatisnya: dosis toksik digitalis menyebabkan henti jantung dan bukan aritmia atau fibrilasi ventrikel.

Sebagai kesimpulan dapat dikatakan bahwa efek tak langsung digitalis yang terutama diperantarai oleh vagus, menyebabkan perubahan aktivitas nodus SA, atrium, dan nodus AV. Dalam kadar terapi efek tak langsung terhadap fungsi sistem hantaran ventrikel dan otot ventrikel tidak berarti.

EFEK TERHADAP BERBAGAI GANGGUAN IRAMA JANTUNG IN SITU

Efek digitalis terhadap aktivitas listrik jantung yang utuh telah dipelajari secara mendalam. Ada banyak kesamaan antara efek toksik digitalis pada jantung anjing dan jantung manusia. Pemahaman tentang efek terapi dan efek toksik digitalis pada manusia banyak didasarkan pada penelitian yang dilakukan pada anjing.

Kerja digitalis pada fibrilasi atrium. Efek utama digitalis terhadap laju denyut ventrikel pada fibrilasi atrium berdasarkan atas efeknya terhadap nodus AV. Masa refrakter efektif nodus AV diperpanjang oleh digitalis, terutama karena efeknya meningkatkan tonus vagus dan menurunkan kepekaan terhadap katekolamin. Hasil akhir dari kerja ini adalah menurunnya frekuensi denyut ventrikel yang seringkali disertai dengan perbaikan fungsi ventrikel.

Selain melalui hantaran AV, digitalis menurunkan denyut ventrikel melalui kerja tak langsungnya pada atrium yang diperantarai asetilkolin yaitu memperpendek masa potensial aksi dan masa refrakter efektif serabut atrium. Akibatnya terjadi peningkatan frekuensi rangsangan pada serabut

atrium. Impuls yang diteruskan ke nodus AV ini sebagian besar akan hilang begitu saja karena terperangkap dalam masa refrakter nodus AV dan hanya sebagian kecil saja yang lolos untuk menjangsang ventrikel.

Kerja digitalis pada flutter atrium. *Flutter* atrium biasanya terjadi akibat gerakan melingkar jaringan atrium yang rusak (lihat Bab 21). Secara eksperimental terbukti bahwa bila n.vagus sebelumnya dihambat oleh atropin, pemberian digitalis akan memperlambat frekuensi *flutter* dan mengembalikan denyut ke irama sinus normal. Pada sediaan yang sama tetapi dengan n. vagus yang masih utuh, digitalis seringkali mengubah *flutter* atrium menjadi fibrilasi atrium dan pemberian atropinlah yang mengembalikan irama sinus. Hal ini dapat diterangkan melalui kerja langsung dan tak langsung digitalis terhadap masa refrakter atrium. Bila n. vagus dihambat, digitalis memperpanjang masa refrakter, tetapi bila saraf tak dihambat, masa refrakter efektif diperpendek. Efek vagal ini tidak merata diseluruh atrium, masa refrakter atrium sangat memendek pada beberapa tempat dan tidak berubah sama sekali pada tempat lain. Akibatnya gelombang depan (*front wave*) *flutter* terputus-putus dan ini menimbulkan fibrilasi.

Efek digitalis pada penderita sindrom Wolff-Parkinson-White. Digitalis dapat memperpendek masa refrakter serabut pintas yang tidak melalui nodus AV, sedemikian rupa sehingga lebih banyak impuls atrium yang masuk ke ventrikel dan menyebabkan fibrilasi ventrikel. Penurunan keadaan refrakter ini terlihat pada 30% penderita sindrom Wolff-Parkinson White yang menerima obat ini. Oleh karena itu digitalis dikontraindikasi pada penyakit ini.

EFEK TERHADAP ELEKTROKARDIOGRAM

Digitalis menimbulkan gambaran yang khas pada EKG, sehingga dapat menjadi tanda bahwa penderita sedang dalam pengobatan dengan digitalis. Akan tetapi perubahan ini tidak dapat digunakan untuk memperkirakan besar dosis digitalis yang diberikan atau derajat digitalisasi. Lebih dari itu, efek digitalis seringkali tumpang-tindih dengan kelainan yang berasal dari penyakit jantungnya sendiri. Hal ini harus diingat sewaktu pembacaan EKG.

Dalam waktu 2-4 jam setelah dosis besar digitalis oral, terlihat perubahan EKG yang jelas. Mula-mula akan terlihat perubahan pada gelombang T

atau segment S-T. Amplitudo gelombang T akan menurun, mendatar atau terbalik pada satu atau lebih hantaran (*lead*). Segmen ST dapat pula mengalami depresi bila kompleks QRS mencuat ke atas, tetapi kadang-kadang segmen ST meninggi bila kompleks QRS melekok ke bawah. Perubahan pada segmen ST dan gelombang T dapat terjadi sendiri-sendiri atau timbul bersamaan. Pada hantaran prekordial, perubahan yang terjadi dapat menyerupai perubahan yang ditimbulkan oleh penyakit jantung koroner atau penyumbatan pembuluh koroner yang masih baru. Setelah latihan fisik, dapat terjadi depresi pada titik J, mirip depresi yang terjadi pada iskemia jantung.

Interval PR diperpanjang oleh digitalis, jarang sampai lebih dari 0,25 detik kecuali bila ada gangguan sistem konduksi. Perubahan ini terjadi lebih lambat dari perubahan pada segmen ST dan gelombang T. Atropin dapat meniadakan blokade AV yang ringan yang ditimbulkan oleh digitalis, tetapi efek langsung (antiadrenergik) digitalis tidak dapat diatasi oleh atropin.

Interval Q-T diperpendek oleh digitalis karena repolarisasi ventrikel dipercepat. Dosis besar kadang-kadang menimbulkan perubahan dalam besar dan bentuk gelombang P. Digitalis dapat memperlebar kompleks QRS pada sindrom Wolff-Parkinson White yang mungkin terjadi melalui perlambatan bangkitan impuls pada nodus AV tanpa mempengaruhi waktu konduksi pada serabut pintas. Efek ini dapat diiadakan oleh atropin. Hampir semua bentuk kelainan EKG pada kerusakan jantung dapat disimulasi oleh digitalis, tetapi bila pelebaran QRS terjadi sewaktu irama sinus normal, dapat dipastikan bahwa perubahan itu disebabkan oleh penyakit, karena digitalis tidak menimbulkan pelebaran QRS.

EFEK TERHADAP SISTEM KARDIOVASKULAR

Efek akhir digitalis terhadap sistem kardiovaskular bukan saja merupakan gabungan dari perubahan kekuatan kontraksi ventrikel dan frekuensi denyut jantung tetapi juga dipengaruhi oleh efeknya terhadap saraf autonom dan otot polos pembuluh darah, serta refleks penyesuaian yang terjadi karena perubahan hemodinamik yang ditimbulkannya. Efek ini berbeda tergantung dari normal tidaknya jantung dan sirkulasi. Pada jantung normal efek inotropik positif digitalis tidak disertai peningkatan curah jantung, bahkan menurunkannya. Hal tersebut antara lain disebabkan oleh meningkatnya

resistensi vaskular sistemik dan menurunnya denyut jantung. Berdasarkan hal ini digitalis hanya berguna bila sudah terjadi gagal jantung.

PADA GAGAL JANTUNG. Untuk memahami efek digitalis pada penderita gagal jantung kongestif, perlu dimengerti faktor yang mengatur kontraktilitas jantung dan perubahan yang terjadi pada penyakit ini. Selanjutnya perlu pula dimengerti perubahan lain yang sifatnya sekunder terhadap gagal jantung, misalnya retensi garam dan air dan refleks homeostatik terhadap gagal jantung.

Kekuatan kontraksi ventrikel dikendalikan oleh faktor ekstrinsik misalnya tonus simpatis, dan faktor intrinsik yaitu frekuensi kontraksi dan panjang serabut sesaat sebelum awal sistole. Selain itu, hasil kerja ventrikel ditentukan juga oleh volumenya dan interaksi antara *afterload* dan ventrikel sewaktu berkontraksi.

Untuk menguraikan efek digitalis pada gagal jantung perlu dimengerti hubungan tekanan dengan volume yang dikemukakan oleh Patterson dan Starling di tahun 1914. Bila panjang serabut pada akhir diastolik bertambah karena regangan isi jantung yang bertambah, maka kekuatan kontraksi ventrikel bertambah (sampai batas tertentu), sehingga isi sekuncup dan kerja sekuncup juga bertambah. Besarnya isi sekuncup maupun kerja jantung dalam sekali sistol (kerja sekuncup) untuk suatu volume akhir diastolik tertentu tergantung dari kemampuan kontraksi (status inotropik) ventrikel. Pada gagal jantung, kemampuan kontraksi ventrikel sudah berkurang, sehingga diperlukan volume akhir diastolik yang lebih besar, untuk menghasilkan kerja tertentu. Hal itu berarti bahwa isi sekuncup pada volume akhir diastolik tertentu lebih rendah daripada keadaan normal, sehingga sisa yang tertinggal pada akhir sistolik lebih banyak. Dengan pengisian yang tetap, volume dan tekanan akhir diastolik makin meningkat demikian juga volume ventrikel. Tetapi otot ventrikel tidak mampu lagi untuk menghasilkan peningkatan tegangan, maka yang terjadi hanyalah dilatasi yang semakin parah diikuti curah jantung yang makin menurun.

Selanjutnya akan terjadi mekanisme kompensasi ekstrakardial untuk mengatasi kekurangan curah jantung. Ini biasanya berupa peningkatan tonus simpatis dan penurunan aktivitas vagus, yang menyebabkan peningkatan frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard, resistensi vaskular sistemik, dan tonus vena. Retensi garam dan air yang terjadi akibat penurunan aliran darah ginjal akan mening-

katkan volume sirkulasi, dan ini merupakan beban bagi jantung. Peningkatan tekanan vena terjadi karena adanya venokonstriksi, bertambahnya volume intravaskuler, dan meningginya tekanan ventrikel kanan pada akhir diastolik.

Manfaat digitalis pada gagal jantung terutama berdasarkan atas efek inotropik positifnya. Efek penting lainnya adalah kerja tak langsungnya berupa penurunan denyut sinus. Karena efek inotropik positif ini, fungsi ventrikel membaik, isi sekuncup meningkat (jantung sanggup memompa lebih banyak darah) dan volume akhir sistolik menurun. Selanjutnya, isi ventrikel pada saat awal diastol menurun, dan bila pengisian tetap, tekanan serta volume akhir diastol akan menurun. Walaupun panjang serabut berkurang (karena isi ventrikel berkurang), kuat kontraksi ventrikel tetap meningkat disertai peningkatan isi sekuncup karena adanya perbaikan status inotropik. Maka terjadi pengecilan jantung dan peningkatan curah jantung, walaupun denyut jantung menurun. Perbaikan sirkulasi akan menurunkan aktivitas simpatis yang selanjutnya akan menurunkan resistensi sistemik sehingga beban hilir ventrikel kiri menurun dan fungsi jantung membaik.

Mekanisme berkurangnya udem oleh digitalis cukup menarik perhatian. Selain karena perbaikan curah jantung, digitalis akan menurunkan aktivitas simpatis karena perbaikan hemodinamik sehingga aliran darah ke ginjal membaik. Efek langsung digitalis terhadap serabut aferen otonom di jantung mengakibatkan penurunan impuls simpatis seluruh tubuh termasuk ke ginjal. Ini terbukti dari penetasan asetilstrofantidin ke permukaan epikardium ventrikel atau suntikan ke dalam sirkulasi koroner anjing yang segera menyebabkan penurunan aktivitas simpatis di ginjal. Kelihatannya efek ini diperantarai oleh reseptor saraf di jantung yang berhubungan dengan serabut aferen vagus. Mekanisme ini dapat menerangkan sejumlah respons lainnya terhadap digitalis yang terlihat sebelum kerja inotropik positif menjadi nyata.

Walaupun efek utamanya adalah meningkatkan kontraksi jantung, efek digitalis terhadap tonus dan daya tampung (*capacitance*) vena cukup berarti karena keduanya dapat mengubah tekanan yang tersedia untuk pengisian ventrikel. Pemahaman hubungan timbal balik ini penting untuk diketahui karena pada gagal jantung kongestif digitalis seringkali diberikan bersama diuretik (yang menurunkan volume darah dan tekanan pengisian ventrikel) dan vasodilator (yang menurunkan *preload*, *afterload* atau keduanya).

2.4. FARMAKOKINETIK

Pembahasan mengenai farmakokinetik digitalis akan dibatasi pada digoksin dan digitoksin, karena kedua sediaan ini paling banyak digunakan dan paling banyak diteliti efek klinisnya. Data farmakokinetik yang penting untuk digoksin dan digitoksin diringkas dalam Tabel 20-1.

ABSORPSI. Penyerapan digoksin pada pemberian per oral agak bervariasi dan sangat ditentukan oleh jenis sediaan yang digunakan, adanya makanan, serta waktu pengosongan lambung. Absorpsi paling baik pada sediaan dalam vehikulum zat hidro-alkoholik. Terdapat perbedaan bioavailabilitas antar obat dari pabrik yang berbeda, bahkan antar tablet dengan nomor adon (*batch number*) berbeda dari suatu pabrik, dan ini menimbulkan masalah klinis yang bermakna. Absorpsi dari sediaan tertentu dapat rendah sekali, yaitu 40%, sementara yang lain mencapai 75%. Perbedaan bioavailabilitas terjadi karena perbedaan kecepatan dan derajat disolusi. Oleh karena itu dianjurkan agar setiap dokter menggunakan satu macam sediaan yang sudah

dikenalnya secara tetap, atau menuliskan nama pabrik pembuatnya bila obat diresepkan berdasarkan nama generik.

Penyerapan digoksin dihambat oleh adanya makanan dalam saluran cerna, melambatnya pengosongan lambung, dan sindrom malabsorpsi. Pemberian bersama obat-obat seperti kolestiramin, kolestipol, kaolin, pektin karbon aktif juga mengurangi absorpsi. Demikian pula pemberian neomisin, siklofosamid, vinkristin, dan laksans. Pada 10% penderita, digoksin diubah dalam jumlah yang cukup banyak menjadi dihidrodigoksin oleh mikroorganisme usus dan resin pengikat steroid. Kadar puncak digoksin dalam plasma dicapai dalam waktu 2-3 jam setelah pemberian per oral dengan efek maksimal selama 4-6 jam. Bila digoksin tidak diberikan dalam dosis beban (*loading dose*), diperlukan waktu sampai 1 minggu untuk mencapai kadar mantap (*steady state*) dalam plasma, karena waktu paruh obat dalam tubuh adalah antara 1 sampai 2 hari.

Penyerapan digitoksin lebih sempurna (mendekati 100%) daripada digoksin karena digitoksin lebih larut dalam lemak. Maka dosis IV diasumsikan sama dengan dosis oral. Tidak ada masalah bio-

Tabel 20-1. DOSIS, WAKTU TIMBULNYA EFEK DAN NASIB DIGOKSIN DAN DIGITOKSIN PADA MANUSIA

	Digoksin	Digitoksin
Dosis digitalisasi (rata-rata)		
Oral	0,75 - 1,5 mg	0,8 - 1,2 mg
IV	0,5 - 1,0 mg	0,8 - 1,2 mg
Dosis pemeliharaan per hari (rata-rata)		
Oral	0,125 - 0,5 mg	0,05 - 0,2 mg
IV	0,25 mg	0,1 mg
Mula kerja		
Oral	1,5 - 6 jam	3 - 6 jam
IV	5 - 30 menit	30 - 120 menit
Efek maksimal		
Oral	4 - 6 jam	6 - 12 jam
IV	1,5 - 3 jam	4 - 6 jam
Absorpsi intestinal	40 - 90% (75%)	90 - 100%
Ikatan protein plasma	25%	95%
Waktu paruh disposisi	1,6 hari	4 - 7 hari
Jalur eliminasi	ginjal	hati
Siklus enterohepatik	sedikit	banyak
Kadar terapi (plasma)	0,5 - 2,0 ng/ml	10 - 35 ng/ml

availabilitas penting dengan digitoksin, tetapi kecepatan penyerapannya dipengaruhi oleh faktor-faktor yang sama dengan digoksin. Karena waktu paruhnya yang panjang, kadar mantap dalam plasma lambat tercapai dan pemulihan dari keracunan juga lebih lambat.

DISTRIBUSI. Distribusi glikosida dalam tubuh berlangsung lambat, sebagian karena volume distribusinya yang besar (kira-kira 6 L/kg). Seperti halnya dengan obat lain, gagal jantung memperlambat tercapainya kadar mantap. Kira-kira 25% digoksin terikat pada protein plasma, sedangkan digitoksin lebih dari 95%. Perbedaan dalam ikatan protein ini sebagian akan menimbulkan perbedaan dalam volume distribusi dan kadar terapi. Digitalis disebar ke hampir semua jaringan, termasuk ke eritrosit, otot skelet, dan jantung. Pada keadaan seimbang, kadar dalam jaringan jantung 15-30 kali lebih tinggi daripada kadar dalam plasma, sementara kadar dalam otot skelet setengah kadar dalam jantung. Ikatan glikosida jantung dengan jaringan menurun apabila kadar K^+ ekstrasel meningkat. Efek maksimal baru timbul 1 jam atau lebih setelah kadar maksimal di jantung tercapai.

ELIMINASI. Digoksin dieliminasi terutama melalui ginjal. Obat ini mengalami filtrasi di glomerulus dan disekresi melalui tubulus. Ada sedikit reabsorpsi di lumen tubulus, dan ini menjadi nyata bila kecepatan aliran cairan tubulus sangat berkurang. Beberapa penderita lainnya membentuk antibodi terhadap glikosida sehingga efek terapi tidak terjadi.

Digitoksin dimetabolisme secara aktif oleh enzim mikrosom hati, dan salah satu metabolitnya adalah digoksin. Metabolisme digitoksin dapat dipercepat oleh obat yang merangsang enzim mikrosom yaitu fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, dan rifampisin; efek ini bervariasi antar penderita.

Waktu paruh eliminasi digoksin rata-rata adalah 1,6 hari, dan sangat ditentukan oleh fungsi ginjal. Tindakan-tindakan yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal, seperti pemberian vasodilator dapat menimbulkan perubahan yang nyata dalam eliminasi digoksin. Waktu paruh eliminasi digitoksin hampir 7 hari dan tidak banyak berubah pada gangguan faal hati. Hal ini mencerminkan cadangan hati yang besar dalam metabolisme obat ini. Digitoksin mengalami siklus enterohepatik, tetapi hanya sedikit obat utuh yang dieliminasi melalui usus.

Pada usia lanjut dosis digoksin perlu dikurangi karena bersihan kreatinin dan volume distribusi berkurang. Pada pasien obese, perhitungan dosis se-

baiknya berdasarkan berat badan ideal; pemberian digoksin atas berat badan aktual dapat melebihi dosis yang diperlukan sebab kadar digoksin dalam jaringan lemak sangat sedikit. Dosis digoksin perlu dikurangi pada penderita gangguan fungsi ginjal. Sebaliknya gangguan absorpsi usus halus dapat mengganggu absorpsi obat, tetapi penyakit hati kronis agaknya tidak mempengaruhi farmakokinetik digoksin secara berarti.

2.5. INTOKSIKASI

Rasio terapi digitalis sangat sempit sehingga 5-20% penderita umumnya memperlihatkan gejala toksik dengan manifestasi yang sukar dibedakan dengan tanda-tanda gagal jantung. Keracunan ini biasanya terjadi karena (1) pemberian dosis beban yang terlalu cepat; (2) akumulasi akibat dosis penunjang yang terlalu besar; (3) adanya predisposisi untuk keracunan; atau (4) takar lajak.

Efek toksik digitalis sering dijumpai dan dapat sedemikian berat sehingga menyebabkan kematian. Sebab yang paling sering ialah pemberian bersama diuretik yang menyebabkan depleksi kalium. Gejalanya berbeda-beda, dapat mengenai hampir semua sistem organ dalam tubuh, dan umumnya merupakan kelanjutan dari efek farmakodinamiknya. Efek toksik utama ialah terhadap jantung yang bila luput dari perhatian atau tidak ditangani dengan baik, sering kali berakhir dengan kematian. Karena itu para dokter harus mengetahui tanda-tanda awal keracunan, mengenal kondisi penderita, mengenal obat-obat yang meningkatkan risiko keracunan, dan menguasai cara mengatasi keracunan. Penderita pun harus diberitahukan tentang hal-hal yang mungkin mereka alami selama pengobatan.

EFEK TOKSIK TERHADAP JANTUNG

Gejala umum intoksikasi digitalis tampak pada saluran cerna dan susunan saraf pusat tetapi gejala yang paling berbahaya adalah gangguan irama denyut dan konduksi jantung (perlambatan dari blok AV total). Dalam kadar yang sangat tinggi obat dapat mengganggu konduksi di atrium yang pada gambaran EKG tampak sebagai perpanjangan gelombang P.

Penting disadari bahwa tidak semua gangguan ritme yang menyertai kadar digitalis plasma yang tinggi merupakan tanda keracunan digitalis. Sedangkan kadar obat yang rendah dalam plasma,

tidak dapat menyingkirkan kemungkinan terjadinya keracunan dan aritmia akibat obat. Pengukuran kadar obat dalam plasma hanya merupakan petunjuk kasar dalam penentuan efektivitas dan keracunan, karena penyakit jantungnya sendiri dapat menimbulkan aritmia dan gangguan konduksi jantung. Diagnosis aritmia karena digitalis ditentukan berdasarkan respons yang terlihat setelah obat dihentikan.

Walaupun manifestasi keracunan digitalis dapat menyerupai setiap bentuk aritmia atau kelainan konduksi, ada beberapa kelainan yang khas. Digitalis dapat menyebabkan sinus bradikardia dan dapat menimbulkan blokade SA total, terutama pada penderita dengan penyakit pada sinus SA. Keracunan dapat pula bermanifestasi dalam bentuk gangguan ritme atrium, termasuk depolarisasi prematur, takikardia supraventrikel paroksismal dan nonparoksismal. Aritmia ini sangat mungkin disebabkan oleh depolarisasi ikutan atau rangsang *reentry* akibat depresi konduksi nodus AV dan nodus SA; mungkin pula karena peningkatan otomatisitas oleh digitalis. Belum ada cara pemeriksaan yang dapat membedakan berbagai mekanisme aritmia ini.

Efek digitalis pada taut AV (*AV junction*) penting untuk efek terapi maupun efek toksiknya. Keracunan ditandai oleh adanya blokade AV berat dan munculnya ritme taut AV yang dipercepat (*accelerated AV junctional rhythm*). Kelainan yang khas dapat berupa denyut lepas (*escape beat*) atau berupa takikardia taut AV nonparoksismal. Jenis aritmia ini hampir selalu karena digitalis, tetapi sesekali dapat disebabkan oleh infark miokard inferior atau miokarditis akut.

Gangguan irama ventrikel yang paling sering menyertai keracunan digitalis adalah depolarisasi prematur, yang muncul sebagai pulsus bigeminus atau trigeminus, tetapi aritmia ini tidak spesifik untuk digitalis. Keracunan digitalis dapat pula menimbulkan takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel. Takikardia ventrikel mungkin berasal dari otomatisitas serabut Purkinje yang meningkat.

EFEK SAMPING LAIN. Gejala saluran cerna. Anoreksia, mual, dan muntah merupakan gejala keracunan digitalis paling dini. Dan hilang dalam beberapa hari bila pemberian obat dihentikan. Mual dan muntah terutama berdasarkan atas efek langsung digitalis pada pusat muntah di batang otak; selain itu juga akibat efek iritasi langsung terhadap saluran cerna yaitu oleh pulvus folia digitalis. Gejala

anoreksia seringkali tidak terdeteksi pada pasien lanjut usia dan depresi.

Gejala neurologik. Sakit kepala, letih, lesu, dan pusing ialah gejala umum yang dapat dijumpai pada awal keracunan digitalis, kelemahan otot, mudah letih merupakan gejala yang menonjol. Neuralgia, biasanya mengenai 1/3 bagian bawah muka sehingga menyerupai neuralgia trigemini, dapat merupakan gejala paling awal, paling berat, dan bahkan dapat merupakan satu-satunya gejala intoksikasi digitalis; ekstremitas dan punggung dapat pula terkena; sesekali dapat terjadi kejang. Gejala mental dapat berupa disorientasi, pikiran kacau, afasia, bahkan delirium atau halusinasi. Efek neuropsikiatri terutama cenderung timbul pada penderita usia lanjut yang disertai penyakit aterosklerotik walaupun peran digitalis di sini tidak jelas.

Penglihatan. Penglihatan sering kabur. Sering terlihat tepi yang berwarna putih sekitar bayangan objek yang gelap, dan objek seperti berembun. Penglihatan warna dapat terganggu (*chromatopsia*) terutama terhadap warna kuning dan hijau. Penderita dengan intoksikasi digitalis sering mengeluh segalanya tampak kuning. Ambliopia, diplopia dan skotoma selintas dapat pula timbul. Pernah pula dilaporkan bahwa digitalis dapat menimbulkan neuritis retrobulber dan kerusakan saraf penglihatan.

Efek samping lain berupa ginekomastia pada pria dapat ditimbulkan oleh digitalis. Diduga karena digitalis mempunyai efek estrogenik karena struktur kimianya mirip hormon kelamin.

FAKTOR YANG MEMPERMUDAH INTOKSIKASI

Penyebab intoksikasi digitalis yang paling sering ialah pemberian dosis pemeliharaan yang terlalu besar. Berbagai faktor berperan dalam mengubah kepekaan jantung terhadap digitalis. Kadar K^+ plasma yang rendah barangkali merupakan sebab keracunan yang paling penting karena kebanyakan penderita gagal jantung menerima diuretik. Dialisis dapat pula menimbulkan deplesi kalium. Kadar Ca^{++} yang terlalu tinggi pada plasma dapat pula berperan dalam menimbulkan keracunan. Hal ini terjadi karena istirahat di tempat tidur yang lama, mieloma, dan penyakit paratiroid. Kadar magnesium yang rendah dalam plasma memberikan efek yang sama seperti kadar kalsium yang tinggi. Hipotiroid meningkatkan kecenderungan terjadinya keracunan karena eliminasi digitalis ditekan, dan

dalam keadaan ini jantung lebih peka terhadap digitalis. Sebaliknya, penderita hipertiroid mungkin memerlukan dosis digitalis yang lebih besar untuk mencapai efek terapi. Bila hiperkalemia timbul pada seorang penderita yang sedang menerima dosis pemeliharaan digitalis, blok AV total dapat terjadi.

Aktivitas simpatik yang tinggi dan sejumlah obat dapat meningkatkan aritmia karena digitalis. Pada beberapa penderita, mikroorganisme usus dapat mengubah digoksin yang diminum menjadi metabolit inaktif, yaitu dihidrodigoksin, maka pemberian antibiotik yang menekan flora usus tersebut akan menambah obat asal yang diserap, dan ini dapat menimbulkan keracunan.

Faktor lain yang ikut berperan dalam keracunan digitalis adalah keadaan jantung itu sendiri, misalnya iskemia miokard dan gagal jantung yang berat. Pada iskemia ada kecenderungan menurunnya penyediaan energi yang kemudian akan menekan fungsi pompa Na^+ . Pada gangguan sirkulasi atau oksigenisasi berat akan ada hipoksia dan asidosis. Hal yang terakhir ini sudah pasti mempermudah keracunan karena penurunan pH akan disertai oleh peningkatan Ca^{++} dan hambatan pompa Na^+ . Pada gagal jantung berat akan terjadi peningkatan aktivitas simpatik atau pengosongan simpanan norepinefrin, dan keduanya mungkin berperan menimbulkan keracunan. Usia lanjut hampir selalu memerlukan dosis pemeliharaan yang rendah, dan sebaliknya bayi dan anak, seringkali memerlukan dosis yang lebih tinggi daripada dosis yang dihitung menurut berat badan. Tetapi bayi prematur biasanya sangat peka terhadap digitalis. Selama 24 sampai 48 jam setelah serangan infark miokard kemungkinan terjadinya efek toksik digitalis terhadap irama dan konduksi lebih besar.

PENGOBATAN KERACUNAN DIGITALIS

Keracunan digitalis hampir selalu dapat diatasi bila dikelola dengan tepat. Yang penting ialah menegakkan diagnosis yang benar. Penderita sedapatnya dirawat di ruang perawatan intensif sehingga pemantauan EKG dapat dilakukan terus menerus. Pemberian digitalis dan diuretik yang menurunkan kadar K^+ harus dihentikan. Bila aritmia cukup berat, diperlukan terapi tambahan. Garam kalium, fenitoin, dan lidokain paling efektif untuk mengatasi keracunan digitalis. Pemberian K^+ , secara oral maupun IV menurunkan ikatan digitalis dengan jaringan jantung dan secara langsung

meniadakan efek kardiotoxik digitalis. Kadar K^+ sebelum dan sewaktu pemberian kalium penting diukur. Bila nilainya normal atau rendah, penambahan K^+ biasanya menekan denyut ektopik dan aritmia akibat digitalis, dan depresi hantaran AV diperbaiki. Sebaliknya bila kadar awal K^+ dalam plasma tinggi, penambahan K^+ lebih lanjut akan memperberat blokade AV dan menekan otomatisitas pacu ventrikel sehingga mungkin terjadi hambatan AV total dan henti jantung. Pemberian K^+ dikontraindikasikan bila ada blok AV yang berat.

Di antara antiaritmia, fenitoin dan lidokain sangat efektif menekan aritmia atrium dan ventrikel akibat digitalis. Antiaritmia lain misalnya kuinidin, prokainamid dan propranolol sewaktu-waktu dapat efektif, tetapi cenderung menyebabkan aritmia juga. Di samping itu, kuinidin dapat meninggikan kadar digitalis dalam plasma. Atropin kadang-kadang dapat mengurangi sinus bradikardia, henti nodus SA, dan blokade jantung derajat II dan III. Penggunaan renjat listrik (*electrical countershock*) sebagai antiaritmia pada penderita dalam digitalisasi berbahaya karena dapat menimbulkan kelainan konduksi yang berat dan aritmia ventrikel. Bila renjat listrik harus digunakan, kekuatannya harus serendah mungkin. Pada keracunan berat, dapat dipertimbangkan pemberian antibodi terhadap digitalis (*fragment Fab*), kompleks Fab-digitalis diekskresi melalui urin.

2.6. INTERAKSI OBAT

Kuinidin meninggikan kadar digitalis karena obat ini mula-mula menggeser digoksin dari ikatannya di jaringan. Tingginya kadar mantap terutama karena obat ini mengurangi bersihan ginjal sebanyak 40-50%. Perubahan yang timbul sebanding dengan tingginya dosis kuinidin, akan tetapi ada perbedaan individual dalam besarnya peningkatan. Pada umumnya kadar digoksin naik dua kali, tetapi kisarannya dapat mencapai empat kali. Kadar digoksin plasma mulai meningkat dalam waktu 24 jam setelah kuinidin diberikan dan mantap setelah 4 hari, setelah itu tetap tinggi kecuali bila dosis digoksin dikurangi. Bila digoksin dan kuinidin diberikan bersama, efek digoksin terhadap jantung dan susunan saraf pusat meningkat dan akhirnya dapat terjadi gejala-gejala keracunan. Oleh karena itu, penderita yang diobati sekaligus dengan digitalis dan kuinidin harus diawasi dengan cermat terutama gambaran EKG-nya, dan kadar digoksin plasma dimonitor hingga tercapai kadar mantap yang baru. Obat lain yang dapat menimbulkan interaksi yang

mirip dengan kuinidin adalah kuinin, verapamil, diltiazem, dan amiodaron.

Amfoterisin B dapat menimbulkan hipokalemia, sehingga mempermudah timbulnya intoksikasi digitalis. Pemberian β -adrenergik atau suksinilkolin mungkin meningkatkan aritmia pada penderita yang mendapat digitalis. Beberapa obat seperti nifedipin, spironolakton, amilorid, dan triamteren dilaporkan dapat menurunkan bersihan digoksin oleh ginjal. Obat-obat perangsang enzim mikrosom hati, misalnya fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, rifampisin dan lain-lain mempercepat metabolisme digoksin.

2.7. PENGGUNAAN KLINIK

GAGAL JANTUNG. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, digitalis bukan satu-satunya obat pada gagal jantung. Pada gagal jantung ringan, pemberian digitalis baru dipertimbangkan bila pembatasan aktivitas fisik, pengurangan garam, penggunaan diuretik, dan vasodilator belum menolong. Penurunan kerja jantung karena berkurangnya beban hilir dan menurunnya tekanan pengisian ventrikel (yang disebabkan oleh diuretik dan vasodilator) seringkali cukup untuk mengatasi gejala gagal jantung. Dengan demikian digitalis tidak mutlak digunakan untuk setiap kasus. Lebih lanjut, karena pemberian digitalis jangka lama disertai dengan toksisitas yang nyata, seyogianya obat ini tidak diberikan kecuali bila ada indikasi yang jelas.

Peran digitalis dalam pengobatan gagal jantung telah lebih tegas dengan rampungnya beberapa penelitian berpembanding. Pada beberapa penelitian, penghentian digitalis pada penderita yang juga mendapat diuretik atau vasodilator atau keduanya tidak nyata memperburuk fungsi jantung. Pada penelitian lain ditemukan bahwa digitalis bermanfaat dalam pengobatan gagal jantung pada penderita yang irama jantungnya normal tetapi keluhanannya tidak dapat disembuhkan dengan diuretik. Pada penderita dengan irama sinus ini digoksin memang bermanfaat tetapi manfaatnya tidak besar. Dibandingkan dengan vasodilator penghambat ACE, digitalis sama efektif tetapi membawa risiko lebih besar. Maka sekarang ini, digitalis baru digunakan bila pembatasan aktivitas fisik, pengurangan asupan garam, serta pemberian diuretik dan vasodilator belum memberi efek terapi yang memadai. Tetapi bila gagal jantung disertai dengan fibrilasi atrium, digitalis masih merupakan obat pilihan, walaupun tersedia cara-cara lain pengendalian irama ventrikel.

Efek inotropik positif digitalis mungkin penting untuk penderita gagal jantung kronis, tetapi respons terhadap pengobatan sangat ditentukan oleh penyakit yang mendasarinya dan beratnya gangguan jantung, termasuk aritmia yang sering terjadi pada penderita demikian.

Gagal jantung dapat terjadi akibat (1) peningkatan kebutuhan aliran darah seperti pada penderita anemia atau bocor kiri ke kanan (*left to right shunt*); (2) peningkatan rintangan aliran misalnya pada hipertensi; dan (3) penurunan kapasitas kerja jantung misalnya pada penyakit arteri koroner. Pada dua penyebab pertama, digitalis dapat memperlihatkan efek inotropik positif yang kuat tetapi sirkulasi tidak dikembalikan ke tingkat normal. Pada penyebab ketiga, walaupun efek inotropik digitalis sudah maksimal, perbaikan fungsi tetap terbatas.

Digitalis paling efektif bila gagal jantung disebabkan oleh iskemia, hipertensi, kelainan katup, kelainan jantung bawaan atau kardiomiopati. Sebaliknya digitalis tidak bermanfaat pada gagal jantung akibat tirotoksikosis, anemia kronik, beriberi dan fistula A-V; pada keadaan ini pengobatan ditujukan untuk memperbaiki kelainan primer. Digitalis juga tidak efektif pada *cor pulmonale* kecuali bila fungsi ventrikel kiri berkurang. Respons yang buruk terhadap digitalis juga dijumpai pada demam reumatik yang aktif dan bentuk-bentuk lain miokarditis serta pada miokardiopati yang sudah lanjut. Perbaikan fungsi jantung oleh digitalis tergantung dari kapasitas cadangan jantung. Pada jantung yang rusak hebat, digitalis tidak banyak manfaatnya.

Digitalis tidak dianjurkan pada 48 jam pertama setelah infark miokard akut sebab obat ini sering menyebabkan timbulnya aritmia ventrikel. Takiaritmia supraventrikel yang sering timbul pada infark miokard ini diatasi dengan kardioversi DC, sedangkan gagal jantung kongestif dengan bendungan paru yang juga sering terjadi, dapat diatasi dengan diuretik atau vasodilator. Walaupun digitalis terbukti dapat memperbaiki hemodinamik pada penderita-penderita ini, penggunaannya hanya dibenarkan bila benar-benar dibutuhkan disertai pemantauan kadar digoksin dan kalium.

PENGGUNAAN LAIN

Fibrilasi atrium. Sekalipun tidak ada gagal jantung, digitalis berguna pada fibrilasi atrium. Pada keadaan ini denyut ventrikel yang terlalu cepat menimbulkan gejala palpitasi, dan menurunkan kapasitas kerja jantung yang akhirnya dapat menjelma menjadi gagal jantung.

Tujuan terapi digitalis pada fibrilasi atrium adalah **mengurangi frekuensi denyut ventrikel**. Fibrilasi atrium sendiri jarang dihambat oleh digitalis, dan pemberian digitalis tidak ditujukan untuk menghilangkan keadaan ini. Dosis yang diberikan disesuaikan agar dicapai denyut ventrikel 60-80 x per menit dalam keadaan istirahat, dan tidak melebihi 100 x per menit sewaktu latihan fisik sedang. Bila digitalis gagal menurunkan denyut ventrikel yang memadai, verapamil atau β -bloker dapat pula dicoba. Kadang-kadang digitalis digunakan sebagai obat pencegahan pada penderita yang cenderung mengalami fibrilasi atrium.

Flutter atrium. Digitalis dapat digunakan untuk mengendalikan *flutter* atrium. Efek primernya adalah meningkatkan masa refrakter efektif nodus AV. Efek ini hampir selalu disertai penurunan denyut ventrikel, melalui peningkatan derajat hambatan AV. Lebih lanjut, digitalis mencegah peningkatan mendadak denyut ventrikel sewaktu gerak badan, terkejut, atau akibat faktor lain yang menurunkan tonus vagus dan peningkatan efek simpatis pada nodus AV. Digitalis dapat menghentikan *flutter* atrium; akan tetapi biasanya diperlukan dosis besar sehingga orang lebih menyukai tindakan kardioversi. Digitalis dapat pula mengubah *flutter* atrium menjadi fibrilasi atrium, dan ini mempermudah pengendalian denyut ventrikel. Selanjutnya, bila digitalis dihentikan pemberiannya fibrilasi ini dapat kembali menjadi irama sinus. Perubahan dari *flutter* ke fibrilasi dan pengembalian ke irama sinus yang normal agaknya berdasarkan atas efek vagal digitalis. Bila digitalis diberikan sebelum pemberian kuinidin untuk mengkonversi *flutter* atrium ke irama sinus, risiko timbulnya keracunan digitalis meningkat.

Takikardia paroksismal. Takikardia paroksismal pada atrium dan nodus AV merupakan takiaritmia yang paling sering dijumpai sesudah fibrilasi atrium. Takikardia jenis ini seringkali dapat berhenti secara tiba-tiba dengan upaya mempertinggi aktivitas vagus. Dalam hal ini pemberian digitalis sering berhasil, agaknya karena efek perangsangan vagus. Untuk gangguan ini diperlukan pemberian sediaan IV kerja cepat. Harus diingat bahwa takikardia supraventrikel paroksismal yang disertai hambatan AV dapat merupakan manifestasi intoksikasi digitalis yang berat. Karena itu penting untuk memastikan diagnosis dan etiologi takiaritmia sebelum memberikan digitalis.

Digitalis jangan diberikan untuk mengobati fibrilasi atau *flutter* atrium pada anomali konduksi AV,

kecuali jika dapat dipastikan bahwa digitalis tidak meningkatkan frekuensi ventrikel akibat perpendekan ERP lintasan tambahan (*accessary pathway*).

2.8. SEDIAAN DAN POSOLOGI

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Untuk memperbaiki dan mempertahankan sirkulasi yang memadai pada gagal jantung maupun pada fibrilasi dan *flutter* atrium, diperlukan pemberian digitalis jangka panjang yang selalu memberikan kadar terapi di jantung. Bila tidak diperlukan efek yang segera, digitalis diberikan dalam dosis pemeliharaan setiap hari per oral; dengan cara ini efeknya baru terlihat setelah 4 x waktu paruh eliminasi. Akan tetapi, bila diperlukan efek terapi penuh dalam waktu singkat, maka harus diberikan dosis beban (*loading dose*) digitalis secara oral atau parenteral, agar langsung dicapai kadar terapi. Selanjutnya, pengobatan diberikan dengan dosis pemeliharaan yang lebih kecil.

Dosis beban biasanya disebut **dosis digitalisasi**, dan besarnya sukar diperkirakan. Secara teori, ini adalah kadar mantap cadangan total obat dalam tubuh yang adekuat yang menghasilkan efek terapi. Tetapi penetapan dosis tergantung keadaan individu. Dengan menerapkan prinsip perhitungan farmakokinetik, dosis ini dapat diperhitungkan. Akan tetapi, perhitungan ini masih harus disesuaikan dengan kondisi penderita, yaitu keadaan jantung dan penyebab kelainan jantungnya, serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya toksistas. Maka dosis digitalisasi mungkin jauh di bawah dosis yang diperhitungkan atau mungkin mencapai dosis toksik. Dalam praktek, dosis digitalisasi dipilih berdasarkan perkiraan, untuk itu Tabel 20-1 dapat dijadikan patokan dengan tetap mempertimbangkan faktor-faktor yang mempengaruhi kebutuhan penderita akan digitalis.

Kalau perlu dosis awal dapat diberikan secara IV; dan bila yakin bahwa penderita tidak dalam terapi digitalis, 1 mg digoksin dapat diberikan secara IV dalam waktu 5 menit atau lebih. Seringkali dosis ini dibagi dalam 2 kali pemberian dengan selang waktu 3-4 jam. Setelah dosis beban, dosis pemeliharaan diberikan setiap hari, dan setelah jangka waktu tertentu mungkin perlu dinaikkan atau diturunkan dosisnya sesuai dengan respons terapi dan kadar obat dalam plasma. Pemantauan kadar obat dan penyesuaian dosis secara individual ini

penting mengingat toksisitas digitalis yang sering berakibat kematian.

Besarnya dosis pemeliharaan sama dengan jumlah obat yang dieliminasi dari tubuh setiap hari yaitu kira-kira 35% dari seluruh timbunan dalam tubuh untuk digoksin dan kira-kira 10% untuk digitoksin. Pada fibrilasi atrium, dosis dapat disesuaikan dengan efeknya pada penurunan kecepatan denyut ventrikel yang diinginkan pada keadaan istirahat maupun latihan fisik. Penilaian efek digitalis pada penderita gagal jantung lebih sulit dilakukan, dan hendaknya ditujukan untuk mengukur perubahan tanda dan gejala gagal jantung seperti berat badan, dan berbagai parameter fungsi kardiovaskuler.

SEDIAAN DAN PEMILIHANNYA

Glikosida jantung yang tersedia di pasaran adalah tablet lanatosid C 0,25 mg; digoksin 0,25 mg dan beta-metildigoksin 0,1 mg. Zat aktif pada bubuk daun digitalis terutama adalah digitoksin; sediaan ini harus ditera secara hayati dengan bahan standard. Serbuk ini tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul yang berisi 100 mg. Digoksin juga tersedia dalam bentuk sediaan injeksi.

Semua glikosida digitalis mempunyai kerja farmakologi yang sama tetapi bervariasi dalam hal potensi, mula kerja, kecepatan absorpsi, serta laju dan jalan ekskresi. Karena itu dokter harus mengenal dengan baik sediaan yang dipilihnya. Pemilihan sediaan, dosis, dan cara pemberian dilakukan berdasarkan keadaan klinik penderita. Digitalis yang mula kerjanya cepat, misalnya digoksin, dapat diberikan IV bila diperlukan efek yang segera misalnya pada gagal jantung kongestif yang akut, sedangkan pada kasus yang tidak terlalu berat dan untuk terapi pemeliharaan digunakan digoksin atau digitoksin oral.

Digoksin dapat diberikan secara IV atau oral; tidak boleh secara IM karena menimbulkan nyeri hebat dan nekrosis otot. Setelah pemberian per oral efek baru terlihat dalam waktu 1,5 sampai 2 jam tergantung dari faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi dan bioavailabilitas tabletnya. Waktu paruh eliminasinya relatif pendek, sehingga kadar mantap digoksin dapat diubah dalam waktu yang cukup pendek. Karena waktu paruh yang pendek ini pula, efek terapi akan segera hilang bila penderita tidak minum obat beberapa kali saja, tetapi keuntungannya efek toksik juga hilang lebih cepat setelah obat dihentikan.

Tidak ada masalah bioavailabilitas dengan digitoksin. Obat ini hampir seluruhnya diserap pada pemberian per oral. Kelebihannya dibandingkan dengan digoksin ialah bahwa kadar digitoksin dalam plasma lebih lama bertahan, sehingga bermanfaat pada penderita yang kurang patuh. Kerugiannya adalah efek toksik digitoksin juga bertahan lebih lama sampai beberapa hari, setelah terapi dihentikan karena waktu paruh yang panjang.

3. OBAT GAGAL JANTUNG LAIN

3.1. DIURETIK

Pada gagal jantung, berkurangnya volume darah arterial menyebabkan ginjal menahan air dan garam. Sistem renin-angiotensin-aldosteron pun dipacu sehingga terbentuk angiotensin II yang merangsang sekresi aldosteron. Aldosteron menambah retensi natrium disertai pembuangan kalium. Semua ini yang menyebabkan retensi cairan pada penderita gagal jantung. Diuretik memacu ekskresi NaCl dan air sehingga beban hulu berkurang dan gejala bendungan paru dan bendungan sistemik berkurang. Diuretik juga mengurangi volume ventrikel kiri dan tegangan dindingnya sehingga resistensi perifer menurun. Kini, diuretik merupakan pilihan pertama pada gagal jantung kronik yang ringan dengan irama sinus. Pada gagal jantung yang lebih berat, penggunaan diuretik harus lebih hati-hati dan pengaruhnya terhadap gangguan elektrolit yang telah ada sebelumnya harus dipertimbangkan.

Pada fungsi ginjal yang normal, tiazid adalah obat terpilih untuk gagal jantung. Golongan obat ini meningkatkan ekskresi Na^+ dan Cl^- melalui urin. Secara sekunder terjadi pengeluaran K^+ yang akan membahayakan penderita yang juga mendapat digitalis, karena itu pada penderita demikian perlu dilakukan pengukuran kadar elektrolit secara berkala. Hipokalemia yang ditimbulkan oleh tiazid dapat diatasi dengan tambahan K^+ atau dengan pemberian diuretik hemat kalium.

Diuretik kuat, misalnya furosemid, bermanfaat pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus < 30 ml/menit), atau penderita yang udemnya menetap. Furosemid biasanya digunakan untuk menangani bendungan paru pada infark miokard akut. Penggunaan diuretik yang berlebihan dihindari sebab hipovolemia yang diakibat-

kannya akan mengurangi curah jantung, mengganggu fungsi ginjal, dan menyebabkan kelemahan umum. Selain itu, diuretik yang berlebihan dapat menyebabkan pula udem yang refrakter. Pada keadaan demikian, diuretik sebaiknya diberikan secara berselang untuk mempertahankan keadaan bebas udem.

Pembahasan lebih rinci tentang diuretik dapat dilihat pada Bab 25.

3.2. VASODILATOR

Seperti telah dijelaskan, gagalnya fungsi pompa jantung menyebabkan dipacunya berbagai mekanisme kompensasi di antaranya meningkatnya tonus simpatis dan aktivasi sistem RAA untuk mempertahankan pengisian jantung. Mekanisme ini pada mulanya diimbangi dengan dilepasnya zat-zat pengatur endogen untuk memacu natriuresis dan vasodilatasi sehingga tercapai kembali keseimbangan homeostasis. Namun, pada gagal jantung yang berlanjut, keseimbangan ini akan bergeser sehingga vasokonstriksi dan retensi cairan lebih menonjol. Lama kelamaan beban jantung semakin berat karena resistensi perifer yang meningkat. Vasodilator mengurangi vasokonstriksi yang berlebihan ini.

Vasodilator kini berperan penting dalam mengatasi gagal jantung, lebih-lebih yang berhubungan dengan hipertensi, penyakit jantung iskemik, insufisiensi mitral atau aorta dan kardiomiopati yang menyebabkan bendungan. Efeknya relatif berbeda tergantung dari pembuluh mana yang dipengaruhi, arteriol (pembuluh resisten) atau vena (pembuluh penampung). Arteriodilator terutama mengurangi beban tahanan pada aorta sehingga isi sekuncup lebih banyak, sedangkan venodilator menyebabkan berkurangnya tekanan pengisian ventrikel kiri sehingga daya tampungnya saat diastol membaik. Ini menyebabkan hilangnya gejala bendungan paru.

Pemilihan vasodilator untuk penderita gagal jantung dilakukan berdasarkan gejala gagal jantung dan parameter hemodinamik yang ada. Pada penderita yang tekanan pengisiannya (*filling pressure*) tinggi sehingga sesak napas merupakan gejala yang menonjol, **venodilator** akan membantu mengurangi gejala. Sebaliknya, penderita dengan curah jantung yang rendah yang ditandai dengan kelelahan umum (*fatigue*) akan tertolong dengan **arteriodilator**. Tetapi pada penderita gagal jantung

kronis yang kurang responsif terhadap pengobatan, biasanya kedua faktor di atas berperan sehingga diperlukan vasodilator yang sekaligus bekerja pada arteriol dan vena.

Contoh obat yang berfungsi sebagai arteriodilator adalah, hidralazin, fentolamin; sebagai venodilator : nitrat organik; dan yang bekerja seimbang sebagai dilator arteri dan vena adalah penghambat ACE, α -bloker serta Na-nitroprusid.

Secara praktis, vasodilator dibedakan juga menurut jangka waktu penggunaannya. Vasodilator parenteral, misalnya Na-nitroprusid atau nitroglicerine IV digunakan dalam jangka pendek untuk gagal jantung kronik yang mengalami eksaserbasi akut yang berat yang tak teratasi oleh digitalis dan diuretik, juga untuk gagal jantung kiri akut yang disertai udem paru. Pemberian vasodilator oral jangka panjang ditujukan untuk gagal jantung kronik. Dalam kelompok ini termasuk penghambat ACE dan vasodilator lain.

Pemberian ACE. Dalam kelompok ini dikenal kaptopril, enalapril, dan lisinopril. Enalapril mempunyai masa kerja yang lebih panjang. Pada kebanyakan penderita gagal jantung refrakter, kaptopril memperbaiki hemodinamik maupun kemampuan kerja, dan mengurangi gejala gagal jantung. Manfaatnya ternyata tampak juga pada penderita yang aktivitas renin plasmanya rendah. Kaptopril sering menyebabkan hilangnya hipokalemia dan hiponatremia, serta memperbaiki ketahanan hidup. Penghambat ACE yang semula diindikasikan untuk penderita yang kurang responsif terhadap digitalis dan diuretik, kini juga digunakan untuk awal pengobatan gagal jantung.

Penghambat ACE dapat menggantikan digitalis untuk gagal jantung ringan sampai sedang yang telah mendapat diuretik. Walaupun demikian, digitalis lebih baik untuk penderita yang fungsi sistol ventrikel kiri sangat berkurang, pada penderita takiaritmia supraventrikel yang ventrikelnnya sangat peka, atau pada mereka yang cenderung mengalami hipotensi bila mendapat vasodilator. Hipotensi mungkin timbul pada awal terapi dengan penghambat ACE, maka obat ini harus dimulai dengan dosis rendah yang kemudian disesuaikan dengan kebutuhan secara hati-hati, terutama pada penderita usia lanjut, dan pada keadaan hiponatremia atau dehidrasi. Pada kelompok ini diuretik mungkin perlu dikurangi dahulu dosisnya.

Penghambat ACE mengurangi volume dan tekanan pengisian ventrikel kiri, tetapi juga meningkatkan curah jantung. Denyut jantung dan

tekanan darah akan menurun pada awalnya, sedangkan pada penggunaan jangka panjang alir darah ginjal meningkat.

Dosis kaptopril yang dianjurkan adalah 2-3 kali 6,25 mg - 12,5 mg sehari dan perlahan-lahan dinaikkan bila perlu. Efek samping dengan dosis ini sangat jarang terjadi. Kaptopril tersedia sebagai tablet 12,5; 25; dan 50 mg. Dosis enalapril mulai dengan 2 kali 1,25 mg sehari untuk kemudian dinaikkan bertahap. Sediaan tersedia sebagai tablet 5 dan 10 mg. Lisinopril yang tersedia sebagai tablet 5, 10, dan 20 mg, dimulai dengan dosis 2,5 mg sekali sehari.

Na-NITROPRUSID. Karena berefek arteriodilator dan venodilator, obat ini mengurangi tekanan pengisian dan meningkatkan curah jantung pada penderita gagal jantung dengan gangguan fungsi pompa yang berat. Obat ini lebih efektif dan lebih cepat mula kerjanya dibandingkan dengan furosemid. Meningkatnya isi sekuncup yang ditimbulkannya dapat mengimbangi turunnya resistensi perifer sehingga tekanan darah biasanya tidak banyak berubah. Kombinasi dengan zat inotropik misalnya dobutamin akan meningkatkan efektivitasnya, lebih-lebih pada penderita dengan komplikasi hipotensi.

Dosis yang biasa diberikan adalah 15-20 µg/menit pada orang dewasa dan 0,1-8 µg/kgBB/menit pada anak-anak.

NITROGLISERIN. Indikasi utama obat ini ialah pada angina pectoris (lihat Bab 23) maka obat ini merupakan pilihan pertama untuk eksaserbasi akut gagal jantung pada penderita penyakit jantung koroner berat, dan pada mereka yang tekanan pengisiannya sangat tinggi sementara tekanan arteriольnya agak rendah. Nitrogliserin mengurangi beban hulu sama baiknya dengan nitroprusid, tetapi efeknya pada arteriоль kecil. Manfaatnya terutama jelas dalam menurunkan bendungan paru.

HIDRALAZIN. Obat ini tergolong arteriodilator, sehingga penggunaan jangka panjang pada gagal jantung kongestif akan memperbaiki hemodinamik dan meningkatkan aliran darah ke ginjal dan tungkai, tetapi tidak memperbaiki kemampuan kerja. Refleks takikardi yang sering timbul dalam pengobatan hipertensi jarang terjadi pada pengobatan gagal jantung.

Toleransi terhadap hidralazin dapat terjadi pada sebagian kasus sehingga pengobatan jangka panjang dengan hidralazin sering tidak efektif. Dosis yang diperlukan bervariasi, tetapi biasanya lebih besar daripada dosis sebagai antihipertensi.

Prazosin. α -bloker ini bekerja terhadap arteriоль maupun vena dan efeknya lebih jelas pada kerja fisik ketimbang pada istirahat. Hipotensi ortostatik yang sering muncul dalam pengobatan hipertensi jarang tampak pada pengobatan gagal jantung. Toleransi secara hemodinamik dan klinik dapat terjadi pada prazosin. Kemungkinan ini dapat dikurangi dengan (a) menambahkan diuretik, (b) meningkatkan dosis prazosin, atau (c) menggantinya dengan vasodilator lain.

3.3. INOTROPIK LAIN

Agonis adrenergik dan penghambat fosfodiesterase adalah obat yang juga digunakan untuk terapi gagal jantung karena efek meningkatkan kontraktilitas miokard. Obat-obat ini biasanya digunakan untuk gagal jantung yang tidak dapat diatasi dengan digitalis, diuretik, dan vasodilator.

Agonis adrenergik. Dopamin, selain merangsang reseptor β_1 di miokard, juga merangsang reseptor dopamin di ginjal dan pembuluh mesenterium, serta reseptor α . Obat ini terutama digunakan untuk mengatasi syok kardiogenik yang disertai hipotensi, tetapi juga bermanfaat untuk terapi jangka pendek gagal jantung kronik refrakter yang berat.

Dobutamin dan ibopamin, suatu katekolamin sintetik, terutama bekerja pada adrenoseptor β_1 di miokard, hanya sedikit mempengaruhi reseptor β_2 dan α , tidak mempengaruhi reseptor dopamin. Dosis sedang meningkatkan kontraktilitas miokard tanpa meningkatkan frekuensi denyut jantung, sedangkan dosis lebih besar meningkatkan tekanan darah dan frekuensi denyut jantung. Hal ini agaknya menunjukkan kerjanya yang relatif selektif pada otot ventrikel.

Pada gagal jantung kronis dobutamin digunakan dalam jangka pendek untuk meningkatkan curah jantung. Dibandingkan dengan dopamin, obat ini lebih efektif dalam menurunkan tekanan pengisian ventrikel karena tidak meningkatkan tahanan perifer. Penggunaan bersama nitroprusid akan meningkatkan curah jantung lebih besar dan menurunkan resistensi perifer lebih banyak daripada penggunaan masing-masing obat. Kombinasi dengan nitrogliserin IV pun lebih memperbaiki fungsi jantung.

Dobutamin juga digunakan sebagai zat inotropik pada operasi jantung. Efektivitasnya sama dengan isoproterenol, bahkan beberapa peneliti memperlihatkan bahwa obat ini lebih sedikit menyebab-

kan takikardia dan aritmia. Golongan obat-obat ini agaknya kurang bermanfaat untuk penggunaan jangka lama, sebab terdapat petunjuk terjadinya desensitisasi adrenoseptor.

Takikardia dan hipertensi yang sering terjadi pada penggunaan dobutamin dapat diatasi dengan mengurangi dosis. Mual, sakit kepala, palpitasi, nyeri angina, sesak napas, dan aritmia ventrikel kadang-kadang terjadi; dobutamin juga dapat meningkatkan respons ventrikel terhadap fibrilasi atrium. Pada penderita penyakit jantung koroner tanpa gagal jantung, dobutamin dapat menyebabkan iskemia miokard.

Dobutamin HCl tersedia dalam bentuk serbuk 250 mg untuk penggunaan IV dengan dosis 2,5 - 10 $\mu\text{g/kgBB/menit}$; kadang-kadang dosis perlu dinaikkan sampai 40 $\mu\text{g/kgBB/menit}$. Obat ini dilarutkan dengan H_2O steril atau dekstrosa 5%, tidak boleh dengan Na-bikarbonat karena tak tercampurkan dengan larutan basa.

Amrinon dan milrinon. Kedua derivat biperidin ini tampaknya bermanfaat untuk terapi akut gagal jantung. Kerjanya menghambat enzim fosfodiesterase F III (spesifik untuk jantung) yang menguraikan cAMP. Penghambatan enzim ini menyebabkan kadar cAMP intrasel meningkat sehingga ambilan Ca^{++} oleh sel miokard akan bertambah banyak. Maka efek inotropiknya bergantung pada cadangan cAMP intrasel. Obat ini juga bekerja langsung mengurangi resistensi perifer. Menurut penelitian terhadap sejumlah pasien, penambahan amrinon segera memperbaiki performans jantung dan kemampuan kerja pasien, tetapi manfaatnya dalam penggunaan jangka panjang masih belum diketahui. Amrinon digunakan untuk pengobatan gagal jantung kongestif jangka pendek yang refrakter terhadap digitalis, diuretik atau vasodilator.

Efek samping obat termasuk gangguan saluran cerna, hepatotoksitas, demam, trombositopenia reversibel, dan lain-lain.

21. OBAT ANTIARITMIA

Armen Muchtar dan F.D. Suyatna

1. Pendahuluan
2. Elektrofisiologi jantung
 - 2.1. Potensial istirahat
 - 2.2. Potensial aksi
 - 2.3. Eksitabilitas dan *refractoriness*
 - 2.4. Kesigapan (*responsiveness*) dan konduksi
3. Mekanisme aritmia
 - 3.1. Aritmia karena gangguan pembentukan impuls
 - 3.2. Aritmia yang disebabkan kelainan konduksi impuls
4. Klasifikasi obat antiaritmia
5. Pembahasan obat-obat
 - 5.1. Kelas IA : Kuinidin, Prokainamid dan Disopiramid
 - Kelas IB : Lidokain, Fenitoin, Tokainid dan Meksiletin
 - Kelas IC : Flekainid, Enkainid dan Propafenon
 - Kelas II : Propranolol, Asebutolol dan Esmolol
 - Kelas III: Bretilium, Amiodaron dan Sotalol
 - Kelas IV : Verapamil dan Diltiazem

1. PENDAHULUAN

Farmakoterapi aritmia jantung didasarkan pada pengetahuan tentang mekanisme, manifestasi klinik dan perjalanan alamiah aritmia yang hendak diobati dan pengertian yang jernih tentang farmakologi dari obat yang hendak digunakan. Pengetahuan farmakologi mencakup tentang pengaruh obat terhadap sifat-sifat elektrofisiologik jaringan jantung yang normal dan abnormal, efeknya terhadap sifat-sifat mekanik jantung dan pembuluh darah, interaksinya dengan sistem saraf otonom, dan efeknya terhadap organ lain. Terapi aritmia yang optimal memerlukan pemahaman yang baik mengenai farmakokinetik obat aritmia dan pengaruh penyakit terhadap obat. Akhirnya diperlukan pengetahuan yang luas mengenai efek samping obat antiaritmia dan pemantauan interaksinya dengan obat lain selama pengobatan.

2. ELEKTROFISIOLOGI JANTUNG

2.1. POTENSIAL ISTIRAHAT

Antara permukaan luar dan permukaan dalam membran sel jantung, ada perbedaan muatan yang

dinamakan **potensial istirahat** (V_m). Untuk kebanyakan sel jantung, besar potensial istirahat adalah - 80 sampai -90 mV, relatif terhadap cairan ekstrasel.

Potensial ini terjadi karena adanya perbedaan kadar ion, terutama Na^+ dan K^+ di permukaan luar dan dalam membran yang dihasilkan oleh transport aktif ion. Nilai lazim untuk kadar ion di dalam sel (i) dan cairan ekstrasel (o) dalam milimol per liter air adalah $[K]_o = 4$, $[K]_i = 150$, $[Na]_o = 140$ dan $[Na]_i = 6$ sampai 12. Persamaan Nernst dapat digunakan dalam menghitung besarnya tegangan (potensial) yang diperlukan untuk mempertahankan perbedaan kadar transmembran kation tertentu pada nilai yang konstan :

$$E_x = \frac{RT}{F} \ln \frac{[X]_o}{[X]_i}$$

dimana E_x adalah nilai tegangan, X_o dan X_i adalah kadar kation X di luar dan di dalam sel, R adalah konstanta gas, T adalah suhu absolut dan F adalah konstanta Faraday. Dengan menggunakan kadar ion yang telah disebut diatas, nilai $E_K = -97$ mV dan $E_{Na} = +65$ mV. Karena membran sel yang sedang istirahat terutama permeabel terhadap K^+ , maka

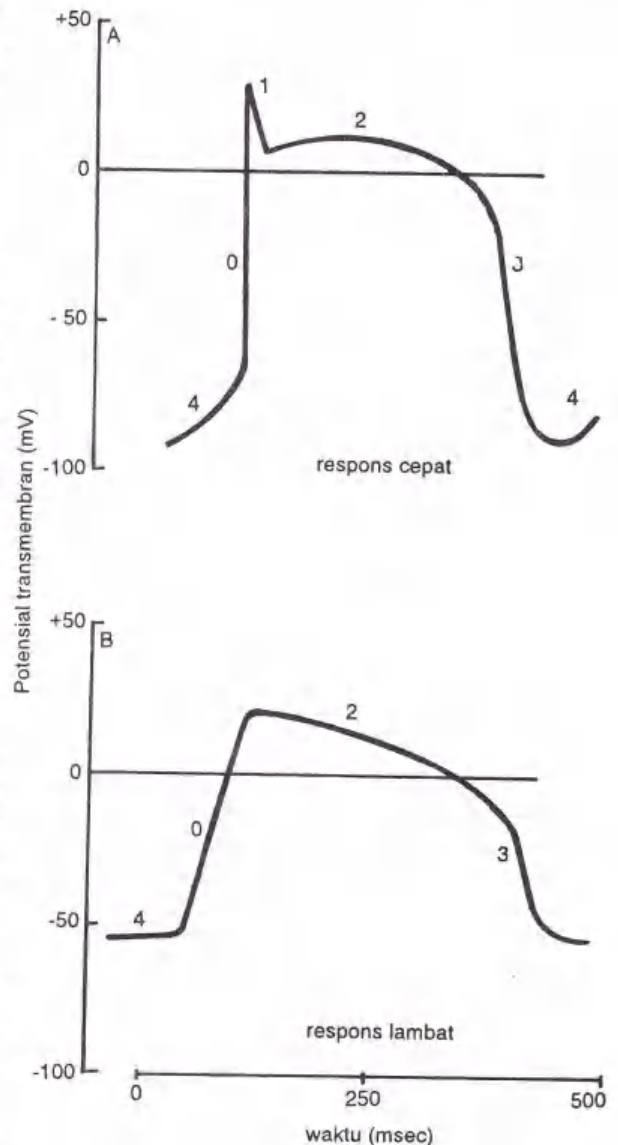
nilai V_m mendekati E_K . Akan tetapi ion lain, seperti Na^+ juga ikut menentukan besarnya V_m dalam keadaan membran istirahat, dan juga pompa Na (karena pompa ini menukar 3 Na^+ untuk 2 K^+).

2.2. POTENSIAL AKSI

Pada miokardium ditemukan beberapa jenis sel. Sel yang terpenting adalah sel jantung yang berfungsi untuk **bekerja** (*working myocardial cells*) dari atrium dan ventrikel; dan sel-sel yang berfungsi dalam **konduksi** impuls yaitu sel pacu (*pacemaker*) pada nodus SA dan AV serta serabut Purkinje yang berfungsi menghantarkan impuls listrik dengan cepat keseluruh jantung. Sel jantung yang berfungsi kontraksi dalam keadaan normal tidak mempunyai kemampuan otomatisitas. Sedangkan sel pacu (*pacemaker*) dapat memulai suatu impuls listrik sendiri, menjalar keseluruh bagian jantung sehingga terjadi kontraksi (*excitation-contraction coupling*) selaras.

Bila sel jantung dirangsang terjadi suatu rentetan peristiwa perubahan potensial, yang disebabkan oleh perubahan arus ion melewati membran (transmembran). Potensial aksi transmembran yang khas pada serabut Purkinje diperlihatkan pada Gambar 21-1. Suatu potensial aksi terbagi atas beberapa fase. Fase 0 = depolarisasi cepat (*upstroke*); fase 1 = repolarisasi cepat sampai mencapai potensial yang datar (*plateau*); fase 2 = dataran potensial aksi; fase 3 = repolarisasi cepat; dan fase 4 = potensial diastolik.

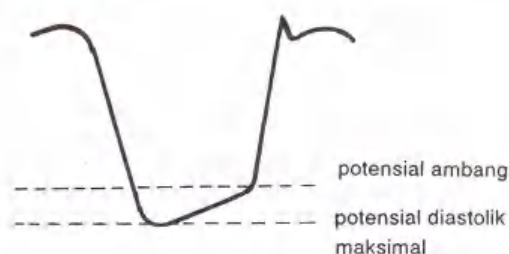
Pada otot atrium dan ventrikel yang biasa, V_m sewaktu diastol konstan; sel-selnya beristirahat dan baru memberikan respons jika menerima jalaran impuls atau rangsang luar. Tetapi sel sistem konduksi (nodus SA, AV dan His-Purkinje) memperlihatkan depolarisasi spontan phase-4 (*self excitation, automaticity*). Sewaktu diastol, sel-sel pacu (*pacemaker*) ini menunjukkan peningkatan secara perlahan rasio permeabilitas Na^+ terhadap K^+ . Arus yang ditimbulkan oleh ion Na^+ dan K^+ ini disebut **arus pacu** (*pacemaker current*) yang baru timbul bila V_m menjadi lebih negatif daripada -50 mV dan menimbulkan depolarisasi secara progresif sewaktu diastol. Arus masuk ion Ca^{++} lewat kanal T mungkin berperan pada bagian akhir fase-4. Aktivitas nodus SA lebih cepat daripada serabut Purkinje (ini penting sebagai pusat memulai kontraksi jantung yang sinkron), karena kinetika arus pacu pada nodus ini berlangsung lebih cepat.



Gambar 21-1. Diagram respons cepat dan respons lambat serabut purkinje mamalia.

- A. Respons cepat : Fase-fase respons cepat terdiri atas depolarisasi cepat (0), repolarisasi (1,2,3), dan depolarisasi diastolik lambat (4).
- B. Respons lambat : Respons lambat dimulai dari potensial transmembran yang lebih positif, yang memperlihatkan depolarisasi lambat, dan berlangsung lebih lama. Potensial aksi seperti ini menjalar sangat lambat dengan masa refrakter yang panjang.

Ciri lain dari sel pacu ini (nodus SA dan AV) adalah potensial aksinya memperlihatkan peningkatan fase nol yang lambat, sedangkan fase 1, 2 dan 3 tidak dapat dipisahkan dengan jelas. Serabut otomatis yang ada di sinus dan sistem His-Purkinje mencapai nilai negatif potensial istirahat yang maksimal pada akhir fase 3 repolarisasi, yang kemudian diikuti oleh depolarisasi spontan; eksitasi terjadi bila V_m mencapai **potensial ambang** yang kritis (lihat Gambar 21-2). Kecepatan perubahan potensial pada sel otomatis yang normal ditentukan oleh : 1) nilai potensial diastolik maksimal; 2) kecepatan depolarisasi fase 4; dan 3) nilai potensial ambang.



Gambar 21-2. Diagram potensial aksi arus pacu (mis. serabut Purkinje)

Pergerakan ion yang menjadi dasar bagi potensial aksi masih terus diteliti pada sel jantung tunggal atau pada membran plasma yang diisolasi dengan menggunakan tehnik penjepitan tegangan (*voltage clamp technique* atau dapat juga dengan metode *patch-clamp*). Secara ringkas pergerakan ion itu tercantum dalam Tabel 21-1).

Potensial aksi jantung dapat dibedakan atas dua kelompok, yaitu berespons **lambat** dan **cepat** (Gambar 21-1). Depolarisasi pada respons cepat ditimbulkan oleh pemasukan ion Na^+ yang sangat banyak dan cepat ke dalam sel. Potensial aksi pada atrium, ventrikel dan serabut Purkinje adalah contoh dari respons cepat. Respons lambat memperlihatkan peningkatan fase 0 yang lambat, menjalar sangat lambat dan mempunyai faktor keamanan konduksi yang rendah. Potensial aksi pada sinus dan nodus AV adalah contoh respons lambat yang terlihat pada kondisi normal. Arus utama depolarisasi untuk respons lambat dibawa oleh ion Ca^{++} melalui kanal Ca^{++} tipe L.

2.3. EKSITABILITAS DAN REFRACTORINESS

Yang dimaksud dengan **eksitabilitas** adalah kekuatan impuls listrik yang diperlukan untuk merangsang jantung. Suatu sel jantung mempunyai eksitabilitas yang tinggi bila dapat distimulasi oleh impuls listrik yang rendah. *Refractoriness* adalah istilah yang merujuk pada masa refrakter efektif (ERP) yang berarti jarak waktu sekurang-kurang-

Tabel 21-1. ARUS ION DAN POTENSIAL AKSI SERABUT PURKINJE

Arus	Ion utama pada arus itu	Fase potensial aksi	Perubahan muatan	Arah aliran arus	Fungsi fisiologik
I_{Na}	Na^+	0	+65	ke dalam	depolarisasi fase 0
I_{to1}	K^+	1	-50 -- -80	ke luar	repolarisasi cepat fase I
I_{to2}	K^+	1	?	ke luar	belum diketahui
$I_{\text{Ca,L}}$	Ca^{++}	1,2	+60 -- +80	ke dalam	fase plateau potensial aksi; mencetuskan penguatan Ca^{++} intrasel
$I_{\text{Ca,T}}$	Ca^{++}	1,2	+40	ke dalam	belum diketahui
I_{K}	K^+	3	-70	ke luar	repolarisasi fase 3
I_{K1}	K^+	0,1,2,3,4	-90	ke luar	memelihara potensial istirahat, cenderung merepolarisasi
I_{f}	Na^+	4	-10 -- -20	ke dalam	mendorong depolarisasi spontan
I_{bi}	$\text{Na}^+, \text{Ca}^{++}$	0,1,2,3,4	+40	ke dalam	cenderung menimbulkan depolarisasi

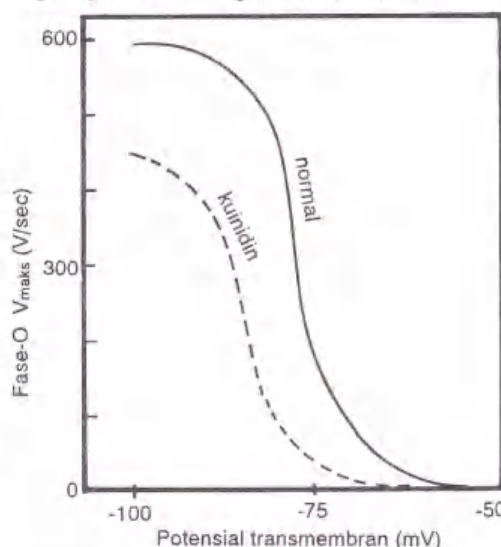
nya yang diperlukan antara dua respons jaringan agar dapat menimbulkan penyaluran rangsang. Pada sel jantung yang berespons cepat, **masa refrakter efektif** hampir sama dengan lama potensial aksi (APD). Pada sel jantung yang berespons lambat, *refractoriness* dapat melampaui repolarisasi penuh (ERP lebih panjang dari APD) karena arus masuk ion Ca^{++} ke dalam sel, pulih secara lambat setelah inaktivasi. Obat-obat antiaritmia memperpanjang ERP relatif terhadap APD di berbagai jenis sel jantung.

2.4. KESIGAPAN (RESPONSIVENESS) DAN KONDUKSI

Istilah **kesigapan membran** (*membrane responsiveness*) digunakan untuk menerangkan respons serabut jantung terhadap suatu rangsang. Serabut jantung tidak mampu menumbuhkan respons yang normal sampai terjadi repolarisasi sempurna. Perubahan dalam kecepatan maksimal depolarisasi selama fase 0 (V_{max}) merupakan petunjuk mengenai sistem konduksi Na^+ atau derajat pemulihan kembali kanal Na^+ setelah inaktivasi. V_{max} fase 0 merupakan determinan penting dari **kecepatan konduksi dan penghambatan impuls prematur**. Pada serabut Purkinje kecepatan maksimal depolarisasi (V_{max}) dari suatu respons sangat tergantung pada potensial istirahat transmembran (V_m) pada saat awal eksitasi (lihat Gambar 21-3). Pada serabut normal, tetapan waktu pemulihan kanal Na^+ setelah inaktivasi sangat singkat, sehingga pemulihan kecepatan maksimal depolarisasi (V_{max}) terutama merupakan fungsi tegangan (potensial) transmembran sewaktu repolarisasi terjadi. Akibatnya V_{max} adalah sama bila suatu serabut jantung dirangsang pada tingkat V_m tertentu, lepas dari apakah serabut itu dirangsang selama repolarisasi fase 3 atau fase 4. Ada 3 hal yang memperpanjang (tetapan) waktu pemulihan kanal Na^+ yaitu : 1) nilai V_m yang lebih positif; 2) selama pengobatan dengan obat-obat antiaritmia; dan 3) pada kelainan membran akibat suatu penyakit misalnya pada infark.

Hubungan yang berbentuk huruf S antara V_{max} dan V_m adalah khas bukan saja pada sel Purkinje tetapi juga pada otot atrium dan ventrikel. Sel-sel pada nodus sinotrial dan atrioventrikel tidak memperoleh kembali **kesigapan** penuh sampai repolarisasi selesai. Ada faktor pengaman yang cukup besar pada otot jantung (kecuali pada nodus

SA dan AV), sehingga kecepatan konduksinya baru berubah secara berarti bila V_{max} menjadi setengahnya atau kurang dari nilai normal.



Gambar 21-3. Kesigapan membran (*membrane responsiveness*)

Kesigapan membran dalam satu serabut Purkinje diperlihatkan pada gambar di atas. Kecepatan maksimal depolarisasi selama fase-0 (V_{max}) disajikan sebagai fungsi potensial transmembran pada waktu aktivasi. Garis kontinu memperlihatkan hubungannya pada keadaan normal, sedangkan garis terputus menunjukkan efek kuinidin kadar sedang dan tinggi. Kuinidin menggeser hubungan ini pada axis potensial sehingga respons yang lemah diperoleh pada setiap tingkat potensial transmembran. Kecepatan maksimal depolarisasi juga dikurangi oleh obat ini.

3. MEKANISME ARITMIA

Yang dimaksud dengan aritmia adalah kelainan dalam kecepatan, irama, tempat asal dari impuls, atau gangguan konduksi yang menyebabkan perubahan dalam urutan normal aktivasi atrium dan ventrikel. Secara klinis, aritmia ventrikel dibagi atas yang benigna, yang dapat menjadi maligna (potensial maligna) dan maligna yang dapat menyebabkan kematian mendadak (Tabel 21-2). Aritmia tersebut dapat timbul karena kelainan dalam **pembentukan impuls, konduksi impuls, atau keduanya**.

Tabel 21-2. KLASIFIKASI PROGNOSIS ARITMIA VENTRIKEL

	Benigna	Potensial maligna	Maligna
Risiko mati mendadak	sangat rendah	sedang	tinggi
Gejala klinik	palpitasi	palpitasi	palpitasi, sinkop, henti jantung
Penyakit jantung	biasanya tak ada	ada	ada
Parut dan hipertrofi	tidak ada	ada	ada
LVEF	normal	rendah	rendah
Frekuensi VPD	rendah-sedang	sedang-tinggi	sedang-tinggi
Takikardia ventrikel	tidak ada	tidak ada	ada berkelanjutan
Gangguan hemodinamik	tidak ada	tak ada-ringan	sedang-berat

LVEF = *left ventricular ejection fraction*VPD = *ventricular premature depolarization*

3.1. ARITMIA KARENA GANGGUAN PEMBENTUKAN IMPULS

Ada banyak contoh aritmia yang timbul, baik karena peningkatan atau kegagalan automatisitas normal.

3.1.1. AUTOMATISITAS NORMAL YANG BERUBAH

Hanya ada beberapa jenis sel jantung memperlihatkan automatisitas dalam keadaan normal, yaitu nodus SA, nodus AV distal, dan sistem His-Purkinje.

NODUS SA. Pada nodus ini, frekuensi impuls dapat diubah oleh aktivitas otonomik atau penyakit intrinsik. Aktivitas vagal yang meningkat dapat memperlambat atau menghentikan aktivitas sel pacu di nodus SA dengan cara meninggikan konduktansi K^+ (gK). Arus K^+ ke luar meningkat, sel pacu mengalami hiperpolarisasi, dan memperlambat atau menghentikan depolarisasi. Peningkatan aktivitas simpatis ke nodus SA meningkatkan kecepatan depolarisasi fase 4. Penyakit intrinsik di nodus SA diduga menjadi penyebab aktivitas pacu yang salah pada sindrom sinus sakit (*sick sinus syndrome*).

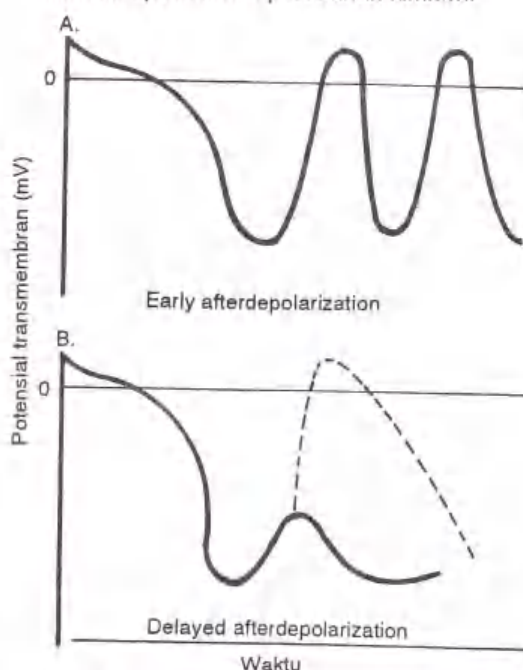
Serabut Purkinje. Automatisitas yang menguat pada sistem His- Purkinje merupakan penyebab aritmia yang umum pada manusia. Peningkatan aktivitas simpatis dapat menyebabkan bertambahnya kecepatan depolarisasi spontan. Efek vagus terhadap sistem His- Purkinje belum diketahui dengan baik. Dalam keadaan sakit, automatisitas pada sistem His-Purkinje dapat menurun. Pada sindrom sinus sakit aktivitas sel pacu pada ventrikel dan nodus SA tertekan.

3.1.2. PEMBENTUKAN IMPULS ABNORMAL

Aritmia yang berasal dari sumber impuls yang abnormal dapat dibagi dua, yaitu **automatisitas abnormal** dan **aktivitas terpicu** (*triggered activity*). Yang dimaksud dengan automatisitas abnormal adalah terjadinya depolarisasi diastolik spontan pada nilai V_m yang sangat rendah (lebih positif), pada sel yang dalam keadaan normal mempunyai potensial yang jauh lebih negatif. Aktivitas terpicu adalah pembentukan impuls pada fase repolarisasi yang sudah mencapai ambang. Kedua mekanisme ini sangat berbeda dari mekanisme pembentukan automatisitas normal. Di samping itu kedua mekanisme ini dapat menyebabkan pembentukan impuls pada serabut yang biasanya tidak mempunyai fungsi otomatis (misalnya sel otot atrium atau ventrikel yang biasa).

AUTOMATISITAS ABNORMAL. Serabut Purkinje, sel atrium, dan sel ventrikel dapat memperlihatkan depolarisasi distolik spontan dan cetusan otomatisitas berulang bila potensial istirahat V_m diturunkan secara nyata (misalnya sampai -60mV atau kurang negatif). Mekanisme ionik untuk otomatisitas abnormal seperti itu belum diketahui tetapi mungkin disebabkan oleh arus masuk K^+ dan Ca^{++} ke dalam sel.

EARLY AFTERDEPOLARIZATION. Ini adalah depolarisasi sekunder yang terjadi sebelum repolarisasi selesai, yaitu berawal pada potensial aksi (Gambar 21-4A). Dalam eksperimen *early afterdepolarization* dapat ditimbulkan pada serabut Purkinje dengan cara meregang serabut, atau karena hipoksia dan perubahan kimiawi.



Gambar 21-4. Dua bentuk aktivitas terpicu (*triggered activity*) pada serabut purkinje.

- Depolarisasi ikutan dini (*early afterdepolarization*). Repolarisasi disela oleh depolarisasi sekunder. Respons ini dapat merangsang serabut didekatnya dan menjalar.
- Depolarisasi ikutan terlambat (*delayed afterdepolarization*). Setelah repolarisasi penuh tercapai, potensial istirahat (V_m) kembali mengalami depolarisasi selintas. Jika mencapai ambang, dapat terjadi penjarangan respons.

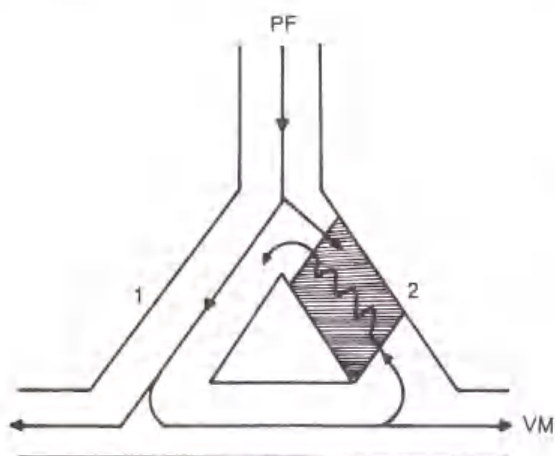
DELAYED AFTERDEPOLARIZATION. Ini adalah depolarisasi sekunder yang terjadi pada awal diastol, yaitu setelah repolarisasi penuh dicapai. *Delayed afterdepolarization* tidak dapat tercetus dengan sendirinya (*de novo*), tetapi tergantung dari adanya potensial aksi sebelumnya. Peristiwa ini terjadi bila sel tertentu terpapar katekolamin, digitalis atau kadar K^+ ekstrasel yang rendah, atau kadar Na^+ yang rendah dan Ca^{++} tinggi dalam perfusate. Depolarisasi seperti ini dapat mencapai ambang dan menimbulkan depolarisasi tunggal yang prematur. Bila depolarisasi prematur ini diikuti oleh depolarisasi berikutnya, maka akan terjadi sepasang ekstrasistol atau berubah menjadi takiaritmia. Beberapa faktor dapat meningkatkan amplitudo *delayed afterdepolarization* dan mencetuskan aktivitas terpicu, yaitu frekuensi denyut jantung yang meningkat, sistol prematur, peningkatan Ca^{++} ekstrasel, katekolamin dan obat lain, khususnya digitalis.

AKTIVITAS TERPICU. Seperti yang telah diuraikan sebelumnya, *delayed afterdepolarization* dapat menimbulkan ekstrasistol tunggal, atau berulang (*triggered activity*). Walaupun tidak dapat timbul *de novo*, aktivitas terpicu dapat berlangsung terus menerus. Aktivitas terpicu mempunyai banyak kesamaan dengan takiaritmia-arus-balik, sehingga sukar untuk mengetahui mana di antara keduanya yang menyebabkan takiaritmia.

3.2. ARITMIA YANG DISEBABKAN KELAINAN KONDUKSI IMPULS

Aritmia dapat timbul karena munculnya aktivasi berulang yang dimulai oleh suatu depolarisasi. Aritmia seperti itu yang sering juga dinamai *aritmia arus-balik* (*re-entrant arrhythmia*) dapat berkelanjutan, tetapi tidak tercetus sendiri. Faktor-faktor yang menentukan terjadinya arus-balik adalah adanya hambatan searah, dan rintangan anatomis atau fungsional terhadap konduksi sehingga terbentuk arus melingkar (sirkuit). Di samping itu panjang lintasan sirkuit harus lebih besar daripada panjang gelombang impuls jantung, di mana panjang gelombang merupakan hasil perkalian antara kecepatan konduksi dengan masa refrakter (lihat Gambar 21-5). Untuk terjadinya arus-balik, konduksi impuls harus sangat diperlambat,

masa refrakter harus nyata dipersingkat, atau keduanya. Konduksi di sinus dan nodus AV biasanya sangat lambat; perlambatan lebih lanjut oleh aktivasi prematur atau oleh penyakit mempermudah timbulnya arus-balik. Walaupun arus-balik biasanya terjadi pada lintasan konduksi yang lambat, tetapi dapat juga terjadi pada lintasan konduksi yang biasanya cepat seperti serabut Purkinje dalam keadaan patologis. Demikian pula, walaupun perlambatan konduksi merupakan dasar patofisiologi arus-balik, parameter lain juga dapat berperan seperti pemendekan potensial aksi dan *refractoriness*.



Gambar 21-5. Arus-balik (*reentry*)

Diagram ini menggambarkan salah satu bentuk re-eksitasi arus-balik pada ventrikel. Suatu serabut Purkinje (PF) yang bercabang berakhir pada seutas otot ventrikel (VM). Daerah yang diarsir pada cabang 2 merupakan daerah yang terdepolarisasi yang merupakan tempat hambatan searah; impuls yang berasal dari sinus dihambat di daerah ini, tetapi impuls retrograd dapat menjalar. Konduksi retrograd pada cabang 2 yang lambat memberi cukup waktu bagi serabut di cabang 1 untuk pulih dan bereaksi terhadap impuls yang datang kembali. Suatu reaktivasi tunggal pada cabang 1 akan menghasilkan depolarisasi prematur ventrikel tunggal; dan jika konduksi berlanjut dalam sirkuit akan terjadi takikardia ventrikel. Obat antiaritmia dapat meniadakan arus-balik dengan cara menimbulkan hambatan dua arah atau menghilangkan hambatan searah pada cabang 2.

RESPONS CEPAT YANG BERUBAH

Bila potensial membran istirahat lebih positif daripada -75 mV (misalnya pada regangan atau kadar K^+ ekstrasel yang tinggi), V_{max} dan kecepatan konduksi menurun secara nyata disebabkan oleh inaktivasi kanal cepat Na^+ yang *voltage-dependent* (lihat Gambar 21-3). Bila potensial istirahat berada antara -50 dan -65 mV, kecepatan konduksi sangat berkurang, dan respons cepat yang abnormal memungkinkan terjadinya arus-balik. Bila potensial membran lebih positif daripada -50 mV, kanal Na^+ tidak aktif dan respons cepat tidak muncul. Pada nilai V_m yang rendah seperti itu respons cepat melemah dan mungkin gagal meneruskan konduksi.

RESPONS LAMBAT DAN KONDUKSI SANGAT LAMBAT

Potensial aksi yang lambat muncul pada serabut Purkinje yang terpapar ion K^+ ekstrasel yang tinggi dan katekolamin. Pada rentang tegangan di mana potensial lambat muncul, arus Na^+ ke dalam sel tidak diaktifkan dan arus pacu samasekali berhenti, sehingga kedua arus ini tidak mempunyai peran dalam pembentukan respons lambat. Arus yang menyebabkan potensial lambat itu adalah arus ion Ca^{++} ke dalam sel (i_{Ca}). Karena arus ini relatif kecil kekuatannya, respons lambat lebih mudah terjadi jika arus ion ke luar berkurang. Karakteristik respons lambat adalah amplitudonya antara $40-80$ mV, kecepatan depolarisasinya adalah $1-2$ volt per detik, dan berlangsung selama $0,4-1$ detik (lihat Gambar 21-1,B). Akibatnya respons lambat menjalar sangat lambat sedemikian rupa sehingga arus-balik dapat terjadi dalam lintasan yang sangat pendek. Di samping itu lama potensial aksi dan *refractoriness* dapat sangat memendek pada daerah di pangkal tempat penghambatan, yang timbul karena adanya arus repolarisasi didekatnya.

KEMAKNAAAN REENTRY. Arus-balik (*re-entry*) dapat muncul pada berbagai tempat di jantung, tetapi lebih mudah terjadi di sekitar nodus SA dan AV. Arus-balik di daerah ini dapat ditimbulkan pada jantung yang normal dengan menggunakan stimulasi prematur untuk memperlambat konduksi dan menghasilkan hambatan searah fungsional. Dalam klinik takikardia supraventrikel paroksismal biasanya disebabkan oleh arus-balik. Arus-balik pada sistem His-Purkinje dianggap sebagai penyebab depolarisasi prematur ventrikel yang berpasangan (pulsus bigeminus) dan takikardia ventrikel pada manusia.

4. KLASIFIKASI OBAT ANTIARITMIA

Obat antiaritmia dikelompokkan menurut efek elektrofisiologik dan mekanisme kerjanya (Tabel 21-3). Akan tetapi haruslah diketahui bahwa obat-obat dalam satu kelas sesungguhnya berbeda; suatu obat mungkin efektif dan aman bagi penderita tertentu, tetapi yang lain belum tentu.

Sebagian besar informasi yang digunakan untuk mengelompokkan obat antiaritmia berasal dari hasil kajian pada hewan. Misalnya, klasifikasi pada Tabel 21-3 sangat mengandalkan atas observasi yang dilakukan pada atrium kelinci dan anjing atau serabut Purkinje anak sapi. Obat-obat yang berada dalam kelas I secara langsung mengubah arus kation pada membran, khususnya ion K^+ dan Na^+ . Akan tetapi ada manfaatnya untuk memilah lebih lanjut kelompok obat ini berdasarkan kesanggupannya dalam menekan V_{max} (dengan cara menyekat kanal cepat Na^+) dan yang memperlambat repolarisasi membran. Kelas II meliputi obat-obat yang terutama mempunyai efek tak langsung terhadap parameter elektrofisiologi, melalui kesanggupannya dalam menghambat reseptor beta. Obat-obat yang ada di kelas III adalah yang belum jelas mekanisme kerjanya, tetapi mereka sama-

sama mempunyai kemampuan untuk memperlambat repolarisasi membran (dan dengan demikian memperpanjang *refractoriness*), sedangkan efeknya terhadap V_{max} adalah sedikit. Akhirnya, obat yang ada di kelas IV mempunyai efek depresi yang relatif selektif terhadap kanal Ca^{++} , khususnya jenis L.

5. PEMBAHASAN OBAT-OBAT

5.1. KELAS IA : KUINIDIN, PROKAINAMID DAN DISOPIRAMID

Obat antiaritmia kelas IA menghambat arus masuk ion Na^+ , menekan depolarisasi fase 0, dan memperlambat kecepatan konduksi serabut Purkinje miokard ke tingkat sedang pada nilai V_{max} istirahat normal (Tabel 21-3). Efek ini diperkuat bila membran sel terdepolarisasi, atau bila frekuensi eksitasi meningkat. Walaupun kuinidin sering dianggap sebagai prototip, prokainamid tidak mempunyai kemampuan yang sama seperti kuinidin atau disopiramid dalam menyekat reseptor kolinergik muskarinik atau seperti disopiramid dalam menyekat kanal Ca^{++} .

Tabel 21-3. KLASIFIKASI OBAT ANTIARITMIA BERDASARKAN MEKANISME KERJANYA (Vaughan-Williams)

Kelas	Mekanisme kerja	Obat
I	Penyekat kanal natrium	
A	Depresi sedang fase 0 dan konduksi lambat (2+), memanjangkan repolarisasi	Kuinidin, prokainamid, disopiramid
B	Depresi minimal fase 0 dan konduksi lambat (0 — 1+), mempersingkat repolarisasi	Lidokain, meksiletin, fenitoin, tokainid
C	Depresi kuat fase 0, konduksi lambat (3+ — 4+), efek ringan terhadap repolarisasi	Enkainid, flekainid, indekainid
II	Penyekat adrenoseptor beta	Propranolol, asebutilol, esmolol
III	Memanjangkan repolarisasi	Amiodaron, bretilium, sotalol
IV	Penyekat kanal Ca^{++}	Verapamil, diltiazem

Besar efek relatif terhadap kecepatan konduksi dinyatakan dalam skala 1+ sampai 4+.

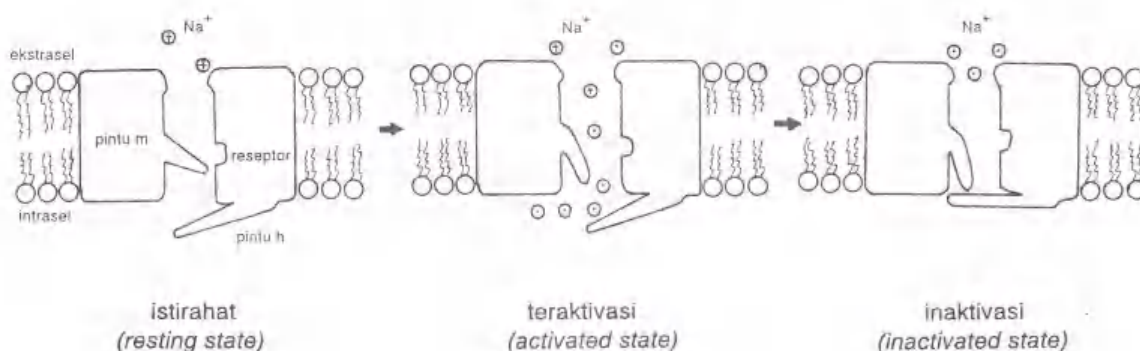
EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Obat antiaritmia kelas IA mempunyai efek yang kuat terhadap hampir semua jenis sel di jantung. Tergantung pada obatnya, sifat-sifat listrik sel jantung dipengaruhi pula secara tak langsung oleh perubahan regulasi autonomik yang ditimbulkan oleh obat.

Kinetika kanal cepat Na^+ . Arus masuk ion Na^+ ke dalam sel lewat kanal Na^+ diduga diatur oleh suatu sistem pintu (*gating mechanism*). Dalam membuka dan menutup kanal Na^+ , sistem pintu ini mengalami beberapa perubahan konformasi (lihat Gambar 21-6). Terbukanya kanal Na^+ ini terjadi pada fase 0 potensial aksi dan bersifat *voltage-dependent* (jika potensial membran lebih negatif, maka kanal Na^+ semakin banyak terbuka, sehingga semakin banyak dan cepat ion Na^+ masuk ke dalam sel). Keadaan kanal Na^+ saat terbuka ini disebut keadaan **teraktivasi** (*activated state*).

Peristiwa depolarisasi akibat masuknya ion Na^+ ke dalam sel sewaktu potensial aksi selanjutnya diikuti oleh menutupnya kanal Na^+ (oleh pintu h). Keadaan ini disebut **inaktivasi** (*inactivated state*), di mana arus masuk Na^+ ke dalam sel terhenti. Sementara itu ion-ion lain (Cl^- , Ca^{++} , K^+) berperan dalam potensial aksi hingga terjadi repolarisasi. Keadaan inaktivasi kanal Na^+ ini terjadi sewaktu fase plateau (fase 1 dan 2) potensial aksi.

Pada fase 3 akhir dan fase 4, kanal Na^+ mengalami pemulihan (*recovery state*) dari keadaan inaktivasi menjadi keadaan **istirahat** (*resting state*) di mana kanal tersebut dalam keadaan siap membuka bila ada stimulus. Keadaan inaktivasi berbeda dengan keadaan istirahat yaitu pada keadaan inaktivasi kanal Na^+ tidak siap (*available*) untuk dirangsang, sedangkan pada keadaan istirahat kanal Na^+ dapat membuka bila dirangsang. Keadaan tidak siap ini biasa juga dikenal sebagai refrakter. Oleh karena diperlukan waktu agar kanal Na^+ dapat



Gambar 21-6. Diagram kanal Na^+ .

Kanal ini berupa protein dengan 2 pintu (m dan h). Dalam keadaan istirahat (pintu m tertutup), ion Na^+ tidak dapat masuk ke dalam sel. Bila ada stimulus (gelombang depolarisasi), pintu m membuka dan kanal melewati Na^+ dalam jumlah besar (**keadaan teraktivasi**). Setelah beberapa saat (msec) pintu h (yang bergerak lebih lambat) akan menutup, sehingga arus masuk Na^+ terhenti (**keadaan inaktivasi**). Keadaan inaktivasi ini bersifat refrakter dan tidak dapat distimulasi. Selanjutnya, kanal Na^+ kembali mengalami perubahan konformasi dan berada dalam keadaan istirahat. Anestetik lokal (antiaritmia kelas I dan amiodaron) dapat menempati reseptornya pada protein kanal sewaktu teraktivasi (fase 0) atau inaktivasi (fase 2), karena pada kedua fase ini, afinitas obat (anestetik lokal) terhadap reseptornya tinggi; sedangkan pada fase istirahat afinitas ini rendah. Bila reseptor obat ini ditempati, maka ion Na^+ tidak dapat masuk ke dalam sel. Obat-obat ini menempati reseptornya dan terlepas (bukan merupakan ikatan kovalen) selama siklus perubahan konformasi kanal Na^+ . Kanal sel normal yang dihambat obat selama siklus aktivasi-inaktivasi akan cepat terlepas dari reseptornya dalam fase istirahat. Sebaliknya kanal yang dalam keadaan depolarisasi kronis (V_m lebih positif), bila diberikan obat akan pulih lebih lama. Dengan cara demikian, maka obat-obat ini (kelas I) menghambat aktivitas listrik jantung berlebihan pada keadaan misalnya takikardia atau depolarisasi kronis.

membuka dalam siklus potensial aksi, maka sifat ini disebut sebagai *time-dependent*.

Kanal lambat Ca^{++} juga mempunyai kinetika seperti kanal Na^+ , hanya pada kanal Ca^{++} perubahan-perubahan ini terjadi pada potensial yang lebih positif dan berlangsung lebih lambat.

Automatisitas. Walaupun semua obat kelas IA dapat menyebabkan depresi berat nodus sinoatrial pada penderita sindrom sinus sakit, hanya disopiramid yang dengan jelas memperlambat aktivitas sinus SA jantung manusia yang mengalami denervasi. Pada manusia normal, kuinidin dapat meningkatkan irama sinus melalui penghambatan kolinerjik atau secara refleks meningkatkan aktivitas simpatis.

Disopiramid biasanya hanya sedikit mengubah irama sinus, karena efek depresi langsung dapat diimbangi oleh efek antikolinergiknya yang menonjol. Dalam kadar terapi, kuinidin, prokainamid dan disopiramid secara nyata menurunkan kecepatan picu (*firing rate*) serabut Purkinje. Efek ini terjadi secara langsung yaitu mengurangi kemiringan depolarisasi fase 4 dan mengubah potensial ambang mendekati nol. Perubahan potensial ambang disebabkan oleh penyekatan kanal Na^+ dan perlambatan kecepatan reaktivasi. Penurunan kemiringan fase 4 ini belum bisa diterangkan. Efek terhadap automatisitas normal pada serabut His-Purkinje ini berbahaya pada pengobatan aritmia bila ada blok AV. Pada kadar terapi obat kelas IA mempunyai efek yang kecil terhadap automatisitas abnormal pada serabut Purkinje yang terdepolarisasi nyata atau terhadap *delayed afterdepolarization*. Akan tetapi obat-obat ini dapat mencegah aktivitas terpicu dengan cara mencegah depolarisasi prematur yang memulai proses itu atau dengan cara menggeser potensial ambang ke arah positif.

Eksitabilitas, kesigapan dan konduksi. Obat-obat kelas IA meninggikan ambang arus listrik diastolik pada otot atrium dan ventrikel dan pada serabut Purkinje. Obat-obat ini juga meninggikan ambang fibrilasi pada atrium dan ventrikel. Amplitudo, lonjakan (*overshoot*) dan V_{max} fase 0 di atrium, ventrikel dan sel Purkinje diturunkan secara *dose-dependent* tanpa perubahan yang nyata dari V_m . *Upstroke* respons prematur ditekan karena obat ini menyebabkan perubahan voltase dan reaktivasi; V_{max} dikurangi dan memanjang untuk mencapai nilai mantapnya (lihat Gambar 21-3). Perubahan yang *time-dependent* ini paling jelas pada nilai V_m yang rendah.

Lama potensial aksi dan refractoriness. Kuinidin, prokainamid dan disopiramid menyebabkan pemanjangan lama potensial aksi dari atrium, ventrikel atau sel Purkinje yang normal. Masa refrakter efektif dari sel-sel ini memanjang lebih dari yang diharapkan daripada perubahan potensial aksi akibat perubahan kesigapan, seperti telah dikemukakan di atas.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Aritmia arus-balik diadukan oleh obat kelas IA berdasarkan efeknya terhadap masa refrakter efektif, kesigapan dan konduksi. Contohnya, bila terjadi depolarisasi prematur ventrikel disebabkan oleh arus-balik pada serabut Purkinje, hambatan searah dapat diubah menjadi hambatan dua arah, sehingga arus balik tidak terjadi (Gambar 21-5).

Mekanisme kerja obat kelas IA pada *flutter* atau fibrilasi atrium adalah berdasarkan penghapusan arus-balik ini, tetapi lebih kompleks.

Efek elektrokardiografik. Dalam kadar terapi pada manusia, obat-obat kelas IA tidak atau hanya sedikit menimbulkan perubahan frekuensi denyut jantung, interval P-R, H-V dan kompleks QRS. Efek terhadap interval A-H dapat berbeda, kuinidin cenderung memperpendek interval ini (dan meningkatkan frekuensi denyut jantung), karena efeknya terhadap pengaturan autonomik jantung. Pelebaran kompleks QRS berhubungan dengan kadar obat dalam plasma, dan efek ini seringkali berguna untuk memantau pengobatan.

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM. Pada percobaan hewan, kuinidin mempunyai efek seperti atropin, menghambat efek stimulasi vagus atau asetilkolin. Kuinidin juga mempunyai sifat penyekat reseptor- α . Kerja ini dapat menyebabkan vasodilatasi, yang melalui baroreseptor merangsang aktivitas saraf simpatis. Secara bersama, penghambatan kolinerjik dan peningkatan aktivitas adrenergik- β yang disebabkan oleh kuinidin ini dapat meningkatkan kecepatan sinus dan memperkuat konduksi pada nodus AV pada sebagian penderita.

Efek antikolinergik prokainamid jauh lebih lemah daripada kuinidin, dan prokainamid tidak menghambat adrenergik- α .

Efek antikolinergik disopiramid hanya sepersepuluh atropin. Sifat ini biasanya meniadakan efek depresi langsung pada sinus dan nodus AV. Obat ini tidak mempunyai khasiat antagonis adrenergik- α dan β .

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

KUINIDIN. Bila diberikan peroral, kuinidin sulfat diabsorpsi dengan cepat dan kadar puncak dalam plasma tercapai dalam waktu 60-90 menit. Penyerapan kuinidin glukonat adalah lebih lambat dan barangkali kurang sempurna, kadar puncak dalam plasma baru tercapai setelah 3-4 jam sesudah pemberian peroral. Walaupun kuinidin dapat diberikan secara intramuskular, obat ini menimbulkan rasa sakit pada tempat suntikan dan meningkatkan kreatin kinase plasma secara nyata.

Sekitar 90% kuinidin terikat pada protein (α 1-acidic glycoprotein dan albumin). Obat ini didistribusikan dengan cepat ke hampir semua jaringan, kecuali otak, dan volume distribusinya (V_d) adalah 2-3 liter per kilogram.

Kuinidin dimetabolisme sebagian besar di hati, metabolitnya dan kira-kira 20% senyawaan asal di ekskresikan dalam urin. Waktu paruhnya adalah sekitar 6 jam. Hampir semua metabolit dalam urin merupakan bentuk hidroksilasi pada cincin kuinolin atau cincin kuinolidin. Sejumlah kecil senyawaan dihidroksi juga ditemukan. Fraksi (persentase) kuinidin yang dimetabolisme dan jalan metabolismenya agaknya berbeda pada tiap penderita. Masih belum jelas apakah kadar kuinidin dalam plasma meningkat pada penderita gagal ginjal dan payah jantung kongestif; hal ini dipersulit lagi oleh adanya metabolit kuinidin yang aktif terhadap jantung.

Kuinidin difiltrasi diglomeruli dan diekskresi oleh tubuli proksimal. Karena kuinidin adalah basa lemah, reabsorpsinya ditekan dan ekskresinya diperkuat bila pH urin asam. Bila pH urin ditingkatkan dari 6-7 menjadi 7-8, bersihan kuinidin oleh ginjal berkurang sebanyak 50% dan kadarnya dalam plasma meningkat. Keadaan ini dalam klinik jarang terjadi, kecuali bila penderita minum natrium bikarbonat atau asetazolamid atau bila ada asidosis tubuli ginjal.

PROKAINAMID. Prokainamid diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna setelah pemberian peroral pada orang normal. Kadar puncak dicapai 45-70 menit setelah minum kapsul, tetapi sedikit lebih lambat setelah minum tablet. Dalam minggu pertama setelah infark miokard akut, absorpsi oral mungkin buruk, tercapainya kadar puncak mungkin sangat terlambat, dan kadar obat mungkin tidak cukup untuk mengontrol aritmia. Formulasi lepas lambat prokainamid dapat meningkatkan lama kerja

menjadi 8 jam atau lebih, tetapi bioavailabilitasnya lebih rendah dari kapsul standar.

Sekitar 20% prokainamid terikat protein dalam plasma. Obat ini dengan cepat didistribusi keseluruh jaringan tubuh kecuali ke otak, dan volume distribusinya adalah sekitar 2 liter per kilogram. Akan tetapi nilai ini dapat menurun banyak pada penderita gagal jantung atau syok. Kompensasi terhadap perubahan ini harus diperhitungkan dalam penentuan dosis.

Prokainamid dieliminasi melalui ekskresi ginjal dan metabolisme di hati. Jalur metabolisme utama adalah melalui N-asetilasi oleh enzim N-asetiltransferase yang pada populasi terdistribusikan secara bimodal. Akan tetapi, ada sistem asetilasi lain yang tidak memperlihatkan variasi genetik dan juga berperan dalam metabolisme prokainamid. Pada asetilator cepat atau pada insufisiensi ginjal, 40% atau lebih dosis prokainamid dapat diekskresikan sebagai N-asetil prokainamid (NAPA), dan kadar NAPA dalam plasma dapat menyamai atau melebihi kadar obat asal. Senyawaan ini yang telah diberi nama *acecainide*, efek antiaritmianya kurang kuat, dan secara kualitatif mempunyai efek antiaritmia yang berbeda. Walaupun *acecainide* memperpanjang lama potensial aksi serabut Purkinje, efeknya lebih kecil terhadap V_{max} dan otomatisitas. Oleh karena itu, untuk pengelolaan penderita secara optimal, sebaiknya tersedia data tentang kadar prokainamid dan NAPA.

Sampai sekitar 70% dari dosis prokainamid dieliminasi dalam bentuk yang tak berubah dalam urin. Prokainamid adalah basa lemah yang mengalami filtrasi, ekskresi dan reabsorpsi di ginjal. Peningkatan pH urin menyebabkan penurunan ekskresi prokainamid.

Bila fungsi intrinsik ginjal menurun, kadar prokainamid dalam plasma meningkat nyata. Akan tetapi, bila ureum darah meningkat, fraksi dosis prokainamid yang diekskresi secara utuh menurun, dan NAPA dapat berakumulasi ketingkat yang berbahaya.

DISOPIRAMID. Sekitar 90% dosis oral disopiramid diabsorpsi, dan sebagian kecil mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Kadar puncak dalam plasma tercapai dalam 1-2 jam setelah pemberian peroral.

Pada kadar terapi yang normal (3 μ g/ml) kira-kira 70% disopiramid terikat pada protein plasma, fraksi yang terikat berbanding terbalik dengan kadar total dalam plasma. Volume distribusi disopiramid

adalah sekitar 0,6 liter per kilogram, tetapi nilai ini tergantung dosis karena ikatan proteinnya dapat jenuh.

Sekitar 50% dosis disopiramid diekskresikan oleh ginjal dalam keadaan utuh, 20% dalam bentuk metabolit dealkilasi, dan 10% dalam bentuk lain. Metabolit monodealkilasi mempunyai efek antiaritmia dan antikolinergiknya yang lebih lemah daripada senyawa induk. Waktu paruh eliminasi adalah 5-7 jam, dan nilai ini memanjang pada gagal ginjal (dapat mencapai 20 jam atau lebih).

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

KUINIDIN. Kuinidin hanya tersedia dalam sediaan peroral, walaupun pada keadaan tertentu obat ini dapat diberikan secara intramuskular atau intravena. Dosis oral yang biasa adalah 200- 300 mg yang diberikan 3 atau 4 kali sehari untuk penderita dengan kontraksi atrium dan ventrikel prematur atau untuk terapi pemeliharaan. Dosis yang lebih tinggi atau pemberian yang lebih sering dapat digunakan secara terbatas untuk pengobatan takikardia ventrikel paroksismal. Selama terapi pemeliharaan, kuinidin biasanya mencapai kadar mantap dalam waktu 24 jam, dan kadarnya dalam plasma akan berfluktuasi kurang dari 50% di antara dua dosis. Karena adanya variasi individual yang besar, interaksi obat, dan sebab lain dari ketidakseragaman, dianjurkan melakukan pemeriksaan ECG secara cermat setelah dosis awal kuinidin dan mengukur kadar plasma setelah keadaan mantap tercapai. Selanjutnya penyesuaian dosis seringkali diperlukan.

PROKAINAMID. Prokainamid hidroklorida (Pro-nestyl) tersedia dalam bentuk tablet dan kapsul (250 sampai 500 mg) dan sebagai tablet lepas lambat (250 sampai 1.000 mg). Suntikan prokainamid hidroklorida berisi 100 atau 500 mg/ml dan digunakan untuk suntikan intramuskular dan intra-vena.

Kadar plasma yang diperlukan untuk memperoleh efek antiaritmia biasanya antara 3-10 µg/ml, dan kadang-kadang lebih tinggi. Kemungkinan toksisitas menjadi lebih besar bila kadar plasma meningkat di atas 8 µg/ml. Efek pro-kainamid terhadap jantung diperkuat bila kadar K⁺ plasma meningkat.

Pada aritmia akut atau tak stabil diperlukan prokainamid IV untuk kecepatan, ketepatan dan efek yang jelas. Dosis muat total tidak pernah diberikan secara IV tunggal karena dapat menyebabkan

hipotensi. Suatu cara yang cepat dan aman untuk memperoleh kadar efektif dalam plasma adalah pemberian intravena intermiten : 100 mg disuntikan selama 2-4 menit, tiap 5 menit sampai aritmia terkontrol, atau efek samping terlihat, atau sampai dosis total (1.000 mg) tercapai tanpa ada perbaikan. Interval pemberian setiap 5 menit memberikan kesempatan melakukan pemeriksaan tekanan darah dan ECG, sehingga kemungkinan terjadinya hipotensi berat atau pelebaran QRS dapat dihindari.

Untuk terapi oral jangka lama, biasanya diperlukan dosis total 3- 6 g/hari. Karena waktu paruh eliminasinya pendek (3 jam pada orang normal, 5-8 jam pada penderita penyakit jantung), obat ini perlu diberikan lebih sering. Akan tetapi pemberian prokainamid tiap 6-8 jam biasanya memadai. Kadar mantap tercapai dalam satu hari karena waktu paruh pendek.

DISOPIRAMID. Tersedia dalam bentuk tablet 100 atau 150 mg basa. Dosis total harian adalah 400-800 mg yang pemberiannya terbagi atas 4 dosis. Penyesuaian dosis perlu dilakukan pada gagal ginjal, dan pada penderita ini kadar plasma, efek terapi dan efek toksik perlu dimonitor dengan cermat.

PENGUNAAN TERAPI

Obat-obat dalam kelas IA mempunyai spektrum kerja yang luas dan efektif untuk pengobatan jangka panjang dan jangka pendek aritmia supraventrikel dan ventrikel. Individualisasi dosis biasanya diperlukan sejak dari permulaan pengobatan, sebab kadar plasma dan respons antiaritmik berbeda untuk tiap penderita. Rekaman Holter ECG selama 24 jam perlu dilakukan beberapa kali untuk meyakinkan kontrol aritmia yang memadai. Demikian pula perlu dilakukan pengawasan cermat akan kemungkinan timbulnya reaksi toksik.

Kuinidin, prokainamid dan disopiramid dapat bermanfaat untuk pengobatan takikardia supraventrikel paroksismal (PSVT) baik yang disebabkan oleh arus-balik di nodus AV, maupun pada sindrom Wolff-Parkinson-White. Pada PSVT karena takikardia berulang di nodus AV, digitalis atau cara lain dicoba dahulu sebelum pemberian obat kelas IA. Pada sindrom Wolff-Parkinson-White obat-obat ini memperlambat konduksi dan meningkatkan *refractoriness* pada serabut tambahan yang menghubungkan atrium dan ventrikel, sehingga mencegah serangan PSVT.

Kuinidin, prokainamid dan disopiramid dahulu merupakan obat-obat terpilih untuk *flutter* atau fibrilasi atrium. Tetapi sejak ditemukannya metode **kardioversi arus searah (DC)**, obat-obat ini berfungsi sebagai obat penunjang. Penderita yang direncanakan untuk kardioversi, sebelumnya diberikan salah satu dari obat ini selama 1-2 hari. Diharapkan sekitar sepertiga penderita *flutter* atau fibrilasi atrium akan berubah menjadi irama sinus, sedangkan yang dua pertiga memerlukan *DC shock*. Pengobatan pemeliharaan dengan obat antiaritmia dilakukan setelah *DC shock* guna mencegah kambuh penyakit. Bila telah diperoleh ritme sinus yang menetap setelah kardioversi, pemberian obat harus disesuaikan untuk mencapai nilai mantap optimal sebagai dosis pemeliharaan (untuk kuinidin: 2-5 µg/ml).

Obat kelas IA efektif untuk pengobatan jangka panjang depolarisasi prematur ventrikel dan takikardia ventrikel berulang atau untuk pencegahan fibrilasi ventrikel. Depolarisasi prematur ventrikel (VPD) adalah suatu gangguan ritme yang paling umum. VPD perlu diobati bila menimbulkan palpitasi, gangguan hemodinamik atau berubah menjadi fatal. Bila mengobati VPD, dosis obat harus disesuaikan dan perlu dilakukan pencatatan Holter ECG 24 jam untuk menetapkan efek terapi obat. Biasanya, dosis obat dinaikkan sampai VPD lenyap atau berkurang sebanyak 70%, dan selanjutnya dosis dipertahankan. Bila aritmia ventrikel ini disebabkan oleh suatu proses akut, seperti bedah jantung terbuka, infark miokard akut, atau miokarditis akut, pengobatan dapat dihentikan setelah gangguan itu lewat.

Obat kelas IA tidak digunakan untuk pengobatan takikardia ventrikular menetap dan aritmia yang disebabkan digitalis, karena efek toksiknya mudah timbul. Takikardia ventrikular menetap biasanya diatasi dengan kardioversi dan aritmia oleh digitalis dapat diobati lebih baik dengan obat lain (lidokain, fenitoin, antibiotik anti-digoksin).

EFEK SAMPING

KUINIDIN. Kira-kira sepertiga penderita yang menerima kuinidin akan mengalami efek samping yang segera terlihat dan memerlukan penghentian pengobatan. Karena kuinidin mempunyai rasio terapi yang rendah, maka setiap penderita memerlukan pengawasan yang baik.

Efek toksik kardiovaskular. Bila kadar kuinidin naik melebihi 2 µg/ml, kompleks QRS dan interval

Q-Tc akan melebar dengan cepat. Perubahan ini berguna dalam pemantauan terapi kuinidin. Bila kompleks QRS memanjang lebih dari 50%, dosis harus diturunkan. Pada kadar obat yang tinggi, efek toksik terhadap jantung menjadi berat, sehingga dapat timbul blokade atau henti SA, blokade AV derajat tinggi, aritmia ventrikel atau asistol. Konduksi impuls menjadi sangat diperlambat disemua bagian jantung. Di samping itu, serabut Purkinje dapat terdepolarisasi dan memperlihatkan otomatisitas abnormal. Perubahan ini berlanjut menjadi aritmia dengan bentuk aneh (*bizarre arrhythmias*) pada keracunan kuinidin yang berat. Takikardia ventrikel polimorfik (*torsades de pointes*) yang disebabkan oleh kuinidin merupakan kejadian yang mengancam jiwa dan harus diobati dengan segala usaha. Penderita dirawat di ruang intensif dengan pemantauan ECG terus menerus dan diberikan natrium laktat atau bikarbonat, katekolamin, glukagon, dan magnesium sulfat. Kuinidin dan metabolit hidroksinya dapat dieliminasi dengan cara dialisis.

Kadang-kadang kuinidin menyebabkan sincope atau mati mendadak. Pada beberapa keadaan, hal ini merupakan akibat dari kadar kuinidin yang tinggi dalam plasma atau merupakan toksisitas pada pemberian bersama digitalis. Akan tetapi, *torsades de pointes* dapat terjadi pada individu yang sensitif dengan kadar kuinidin plasma yang rendah atau dalam rentang kadar terapi. Individu yang memperlihatkan gejala Q-T panjang (*long Q-T syndrome*) atau interval Q-T memanjang pada pemberian kuinidin dosis rendah merupakan individu dengan kemungkinan besar mengalami aritmia *torsades de pointes* dan seyogyanya tidak diberikan kuinidin. Faktor risiko lain untuk *torsades de pointes* adalah bradikardia dan hipokalemia.

Komplikasi lain yang sering terjadi bila kuinidin digunakan untuk pengobatan fibrilasi atrium adalah peningkatan frekuensi ventrikel (takikardia paradoks). Kuinidin dan obat lain kelas IA dapat menyebabkan penurunan nyata frekuensi denyut atrium pada pengobatan fibrilasi atrium. Bila frekuensi denyut atrium menurun, denyut ventrikel dapat menaik secara mendadak, karena penurunan jumlah konduksi yang terperangkap (*concealed*) di nodus AV. Pada beberapa penderita, kuinidin (atau disopiramid) dapat menunjukkan efek antikolinergik yang jelas. Dalam hal ini walaupun takikardia paradoks jarang terjadi, tetapi adanya efek antikolinergik yang demikian kuat menyebabkan penderita fibrilasi atau *flutter* atrium perlu diberi digitalis

sebelumnya bila hendak diobati dengan obat antiaritmia kelas IA.

Kuinidin dapat menimbulkan hipotensi, terutama bila diberi secara intravena. Respons ini mungkin ditimbulkan oleh efek penyekatan adrenergik- α . Kajian hemodinamik menandakan bahwa hipotensi karena kuinidin disebabkan oleh vasodilatasi, tanpa disertai oleh perubahan curah jantung yang berarti.

Kemungkinan terjadinya emboli setelah perubahan dari fibrilasi atrium ke irama sinus merupakan masalah. Atrium yang fibrilasi tidak menghasilkan kontraksi, sehingga trombi dapat terbentuk pada atrium kiri. Setelah kembali ke irama sinus, kontraksi atrium dapat melepaskan trombus dan menyebabkan *stroke*. Akan tetapi, risiko jangka panjang embolisasi sistemik lebih besar pada fibrilasi atrium yang menetap daripada bila berubah ke irama sinus. Untuk mencegah timbulnya emboli ini, pada penderita yang hendak menjalani kardioversi terencana (*elective*), biasanya diberi anti-koagulan selama 1-2 minggu sebelumnya.

Efek samping lain. Kuinidin dapat menimbulkan *cinchonism* ringan yang gejalanya meliputi tinitus, tuli, penglihatan kabur, dan keluhan saluran cerna. Pada keracunan berat timbul sakit kepala, diplopia, fotofobia, perubahan persepsi warna, bersamaan dengan gejala bingung, delirium dan psikosis. Kulit terasa panas dan merah, mual, muntah, diare dan nyeri abdominal dapat pula terjadi.

Hipersensitivitas terhadap kuinidin dapat menyebabkan demam. Reaksi anafilaksis dapat terjadi, tetapi sangat jarang. Trombositopenia atas dasar reaksi antigen-antibodi jarang terjadi, tetapi bila terjadi dapat fatal. Penderita trombositopenia perlu dirawat di rumah sakit sampai waktu perdarahan kembali normal, dan perlu diobati dengan kortikosteroid. Bronkokonstriksi dapat terjadi sebagai akibat reaksi hipersensitivitas.

PROKAINAMID

Efek samping kardiovaskular. Kadar prokainamid dalam plasma yang berlebihan menimbulkan perubahan ECG yang mirip seperti pada kuinidin. Untungnya, gejala perpanjangan Q-T yang nyata dan *torsades de pointes* lebih jarang terlihat dan biasanya terjadi pada gagal ginjal, ketika kadar NAPA dalam plasma meningkat tajam. Sama seperti kuinidin, prokainamid memperlambat frekuensi denyut atrium pada fibrilasi atrium, sebab itu dapat menimbulkan takikardi paradoks di ventrikel.

Bila prokainamid diberikan intravena dapat terjadi hipotensi. Infus intermiten atau kontinyu dengan dosis tidak melebihi 600 mg yang diberikan dalam 25-30 menit umumnya tidak menimbulkan hipotensi. Kadar toksik prokainamid dapat menurunkan kerja jantung dan mempermudah timbulnya hipotensi.

Efek samping lain. Selama pemberian prokainamid per oral, gejala saluran cerna (anoreksia, mual, muntah, dan diare) dapat terjadi, tetapi gejala ini lebih jarang terjadi dibandingkan pada penggunaan kuinidin. Prokainamid dapat menimbulkan efek samping SSP berupa pusing, psikosis, halusinasi dan depresi.

Kadang-kadang demam muncul selang beberapa hari pengobatan dimulai, sehingga pemberian prokainamid tak dapat dilanjutkan. Dalam beberapa minggu pertama dapat terjadi agranulositosis diikuti infeksi fatal. Hitung leukosit dan diferensial harus dilakukan secara teratur selama pengobatan, dan keluhan nyeri tenggorokan harus diketahui dengan segera. Mialgia, angioedema, *rash*, vaskulitis jari, dan fenomena Reynaud dapat ditimbulkan oleh prokainamid.

Prokainamid dapat menyebabkan gejala yang menyerupai **lupus eritematosus sistemik (SLE)**. Artralgia merupakan gejala yang paling umum; perikarditis, gangguan pleura, demam dan hepatomegali adalah gejala-gejala yang sering dijumpai. Komplikasi yang paling berat ialah terjadinya perdarahan perikardial yang disertai tamponade. Gejala SLE yang timbul karena obat berbeda dari yang alamiah. Pada SLE karena obat tidak ada predileksi pada wanita, otak dan ginjal jarang terkena, jarang terjadi leukopenia, anemia, trombositopenia dan hiperglobulinemia, dan tidak terjadi reaksi positif (palsu) bila diuji dengan test serologik untuk sifilis. Gejala SLE hilang bila prokainamid dihentikan. Paling sedikit 60-70% penderita yang menerima prokainamid mempunyai antibodi antinukleus setelah 1-12 bulan pengobatan. Tetapi hanya 20-30% dari penderita dengan antibodi positif akan berkembang menjadi sindrom SLE bila pengobatan dilanjutkan. Bila gejala muncul, sel LE sering ditemukan. Timbulnya antibodi antinukleus saja tidak cukup dijadikan alasan untuk menghentikan pengobatan dengan prokainamid. Pengobatan baru dihentikan bila gejala klinis muncul. Antibodi antinukleus lebih cepat muncul pada penderita asetilator lambat, dan jarang ditemukan pada penggunaan NAPA.

DISOPIRAMID

Efek samping (antikolinergik) disopiramid berupa mulut kering, konstipasi, penglihatan kabur dan hambatan miksi. Efek ini lebih sering terjadi pada disopiramid dibandingkan dengan obat lain dalam kelas IA. Disopiramid dapat menyebabkan mual, nyeri abdomen, muntah atau diare, tetapi keluhan saluran cerna ini lebih jarang terjadi dibandingkan kuinidin. Disopiramid menurunkan curah jantung dan kinerja ventrikel kiri melalui efek depresi langsung dan konstiksi arteriolar, sehingga harus dilakukan dengan sangat hati-hati pada penderita dengan bakat gagal jantung. Efek samping kardiovaskular disopiramid lebih menonjol daripada obat lain dari kelas IA. Tekanan darah biasanya meningkat sementara setelah pemberian secara intravena; walaupun curah jantung menurun, tetapi resistensi perifer meningkat dengan nyata.

INTERAKSI OBAT

Obat yang menginduksi enzim hati, seperti fenobarbital atau fenitoin, dapat memperpendek lama kerja kuinidin dengan cara mempercepat eliminasinya. Tetapi karena terdapat banyak perbedaan dalam kepekaan penderita terhadap induksi enzim, maka sulit untuk meramalkan penderita mana yang terkena. Bila kuinidin diberikan pada penderita yang mempunyai kadar digoksin plasma yang stabil, kadar digoksin akan meningkat dua kali karena bersihannya menurun. Kadang-kadang pada penderita yang sedang menerima antikoagulan oral terjadi peningkatan waktu protrombin setelah pemberian kuinidin. Karena kuinidin berkhasiat sebagai penyekat adrenoseptor- α , interaksi aditif dapat terjadi bila diberikan bersama vasodilator atau obat penurun volume plasma. Misalnya, nitroglicerol dapat menimbulkan hipotensi ortostatik yang berat pada penderita yang sedang mendapat kuinidin. Peningkatan kadar K^+ plasma akan memperbesar efek obat antiaritmia kelas IA terhadap konduksi jantung.

KELAS IB : LIDOKAIN, FENITOID, TOKAINID DAN MEKSILETIN

Obat antiaritmia kelas IB sedikit sekali mengubah depolarisasi fase 0 dan kecepatan konduksi di serabut Purkinje bila nilai V_m normal (lihat Tabel 21-3). Akan tetapi efek penekanan obat kelas IB

terhadap parameter ini sangat diperkuat bila membran terdepolarisasi atau bila frekuensi eksitasi dinaikan. Berlawanan dengan obat kelas IA, obat kelas IB mempercepat repolarisasi membran. Lidokain merupakan prototip, tetapi obat ini tidak tersedia untuk pemberian oral.

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Automatisitas. Dalam kadar terapi, obat kelas IB sangat jarang menekan nodus SA, tetapi penekanan dapat terjadi pada penderita yang mengidap gangguan sinus. Dalam kadar terapi, obat ini mengurangi kemiringan depolarisasi fase 4 pada serabut Purkinje. Efek ini disebabkan oleh penurunan arus pacu dan peningkatan arus ion K^+ keluar sel. Akan tetapi, kemampuan tokainid dan meksiletin untuk mengurangi automatisitas serabut Purkinje lebih menyerupai kuinidin, yaitu menggeser potensial ambang ke arah nilai V_m yang lebih positif. Lidokain dapat pula menekan automatisitas pada serabut Purkinje yang terdepolarisasi dan teregang, dan baik lidokain maupun fenitoin adalah efektif dalam meniadakan *triggered activity* pada *delayed afterdepolarization* yang disebabkan oleh digitalis. Efek ini timbul karena arus K^+ keluar lebih banyak daripada arus ke dalam sel yang kecil yang menyebabkan depolarisasi, atau karena penurunan arus Na^+ ke dalam sel.

Eksitabilitas, kesigapan dan konduksi. Obat kelas IB menyebabkan peningkatan ambang arus listrik diastolik pada serabut Purkinje dengan cara meningkatkan konduktansi K^+ tanpa mengubah nilai V_m atau potensial ambang. Obat-obat ini juga meningkatkan ambang fibrilasi ventrikel. Efek lidokain terhadap kesigapan membran adalah kompleks. Hubungan yang mantap antara V_{max} dan V_m di serabut Purkinje hanya sedikit diubah oleh lidokain dalam kadar terapi, tetapi respons cepat dicegah pada nilai V_m yang rendah. Efek ini disebabkan karena lidokain meningkatkan arus K^+ keluar sel. Efek lidokain terhadap kesigapan membran tergantung pada kadar K^+ dalam sel; bila kadar ini rendah (kurang dari 4,5 mM), maka pengaruh lidokain hanya sedikit, bila kadar K^+ antara 5,6 - 6,0 mM, lidokain dalam kadar terapi menurunkan V_{max} pada setiap nilai V_m . Dalam kadar toksik, lidokain menggeser kesigapan dengan cara seperti kuinidin. Efek lidokain terhadap kesigapan membran tergantung penggunaan dan meningkat bila denyut jantung menjadi cepat.

Lidokain dan obat lain dalam kelas IB biasanya tak mempengaruhi kecepatan konduksi dalam sistem His-Purkinje atau otot ventrikel yang normal. Dalam keadaan abnormal, obat-obat ini dapat meningkatkan atau menurunkan kecepatan konduksi pada kedua jaringan tersebut. Pada jaringan iskemik, obat kelas IB menurunkan kecepatan konduksi secara nyata. Pada jaringan yang terdepolarisasi oleh regangan atau bila K^+ ekstra sel yang rendah, lidokain dapat menyebabkan hiperpolarisasi dan peningkatan yang nyata dalam kecepatan konduksi. Belum diketahui apakah obat lain dalam kelas IB mempunyai sifat yang sama seperti lidokain.

Obat antiaritmia kelas IB hampir tidak mempengaruhi lama potensial aksi serabut atrium. Obat-obat ini menurunkan secara nyata lama potensial aksi di serabut Purkinje dan otot ventrikel; efek ini terjadi karena penghambatan arus Na^+ yang terjadi selama fase *plateau* potensial aksi. Perubahan yang paling nyata terlihat adalah pada bagian sistem His-Purkinje, dimana lama potensial aksi paling panjang. Obat-obat ini memperpendek masa refrakter efektif.

Obat kelas IB dapat meniadakan arus-balik di ventrikel, dengan cara menimbulkan blokade dua arah atau memperbaiki konduksi. Blokade searah dalam arus balik pada jaringan iskemik diubah menjadi blokade dua arah. Pada penderita dengan gangguan nodus AV dan konduksi ventrikel, tokainid dan meksiletin lebih efektif menurunkan kecepatan konduksi daripada lidokain.

Obat kelas IB jauh kurang efektif dibandingkan obat kelas IA dalam memperlambat frekuensi denyut atrium pada *flutter* dan fibrilasi atrium, atau dalam mengubah aritmia ini menjadi irama sinus. Hal ini disebabkan oleh efek obat-obat kelas IB terhadap *refractoriness* dan kesiapan atrium sangat kecil.

Sangat berbeda dari kelas IA, obat-obat yang berada dalam kelas IB hampir tidak mempengaruhi ECG; interval Q-T dapat memendek, tetapi kompleks QRS tidak melebar. Masa refrakter nodus AV memendek atau tak berubah; pada penderita *flutter* atrium dan yang memperlihatkan pemendekan masa refrakter nodus AV, akan terlihat peningkatan yang nyata dalam respons ventrikel. Biasanya masa refrakter efektif pada sistem His-Purkinje memendek selama pengobatan, akan tetapi dapat memanjang pada penderita dengan penyakit berkas His (*bundle-branch disease*).

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM

Kecuali fenitoin, obat kelas IB tidak mempengaruhi sistem saraf otonom. Efek fenitoin kebanyakan berasal dari SSP; serabut eferen vagus dipengaruhi, dan serabut eferen saraf simpatis jantung yang terangsang pada intoksikasi digitalis dapat ditekan oleh fenitoin.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

LIDOKAIN. Walaupun lidokain diserap dengan baik setelah pemberian peroral, obat ini mengalami metabolisme yang ekstensif sewaktu melewati hati, dan hanya sepertiga yang dapat mencapai sirkulasi sistemik. Banyak penderita yang mengalami mual, muntah, dan gangguan perut setelah pemberian peroral, sehingga cara ini tak digunakan. Obat ini hampir sempurna diserap setelah pemberian intramuskular.

Sekitar 70% lidokain dalam plasma terikat protein, hampir semuanya dengan $\alpha 1$ -acid glycoprotein. Distribusi berlangsung cepat, volume distribusi adalah 1 liter per kilogram; volume ini menurun pada penderita gagal jantung. Tidak ada lidokain yang diekskresi secara utuh dalam urin. Deetilasi di hati menghasilkan metabolit yang aktif dan tak aktif. Penyakit hati yang berat atau perfusi yang menurun ke hati menurunkan kecepatan metabolisme. Bersihan lidokain mendekati kecepatan aliran darah di hati, sehingga perubahan aliran darah hati akan mengubah kecepatan metabolisme. Bersihan lidokain dapat menurun bila infus berlangsung lama. Waktu paruh eliminasi adalah sekitar 100 menit.

FENITOIN. Hanya beberapa hal penting dari penggunaan fenitoin sebagai obat antiaritmia yang perlu dibicarakan di sini. Diskusi yang lebih rinci ada pada bab lain. Absorpsi fenitoin dari saluran cerna berlangsung lambat dan tak menentu. Absorpsi setelah suntikan intramuskular juga lambat dan tak sempurna. Sekitar 90% fenitoin dalam plasma diikat oleh albumin, fraksi ini berkurang bila ada uremia. Setelah pemberian intravena, fenitoin disebar dengan cepat ke jaringan. Obat ini dieliminasi melalui hidroksilasi di hati dan metabolit yang terbentuk tidak berkhasiat antiaritmia. Metabolisme berlangsung lambat dan tidak dipengaruhi oleh perubahan aliran darah hati. Sistem enzim yang memetabolisme fenitoin menjadi jenuh pada rentang kadar terapi. Karenanya, waktu paruh eliminasi adalah tergantung dosis dan toksisitas dapat muncul secara tak terduga.

TOKAINID. Tokainid diabsorpsi dengan sempurna setelah pemberian peroral, kadar puncak dalam plasma muncul dalam waktu 1-2 jam. Sekitar 40% tokainid diekskresi dalam urin dalam bentuk utuh. Waktu paruh dalam plasma adalah 11-15 jam, dan nilai ini naik dua kali lipat pada penderita gagal ginjal atau gagal hati.

MEKSILETIN. Pada pemberian peroral, meksiletin diabsorpsi dengan baik dan bioavailabilitas sistemiknya adalah sekitar 90%. Obat ini dieliminasi melalui metabolisme hati, sekitar 10% dosis ditemui dalam bentuk yang tak berubah dalam urin. Waktu paruh adalah kira-kira 10 jam.

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

LIDOKAIN. Lidokain hidroklorida (Xylocain) tersedia untuk pemberian intravena dalam larutan untuk infus. Larutan ini tidak mengandung pengawet, simpatomimetik atau vasokonstriktor lain. Aritmia katatropik dapat terjadi bila preparat berisi amin simpatomimetik digunakan secara tak sengaja. Untuk memperoleh kadar efektif dengan cepat, diberikan dosis 0,7 - 1,4 mg/kg BB secara intravena. Dosis berikutnya mungkin diperlukan 5 menit kemudian, tetapi jumlahnya tak lebih dari 200-300 mg dalam waktu 1 jam. Dosis harus lebih kecil bila diberikan pada penderita gagal jantung. Untuk *loading dose* obat dapat diberikan secara infus cepat. Infus intravena dengan kecepatan tetap digunakan untuk mempertahankan kadar efektif. Infus dalam rentang dosis 1-4 mg per menit menghasilkan kadar terapi dalam plasma setinggi 1-5 µg/ml dalam waktu 7-10 jam. Pada penderita payah jantung atau syok, kecepatan infus yang sama menghasilkan kadar plasma sedikitnya dua kali lebih tinggi, karena aliran darah ke hati berubah secara dramatis. Bila diberikan intramuskular sebesar 4-5 mg/kg BB, maka kadar lidokain efektif tercapai dalam waktu 15 menit dan kadar terapi bertahan selama 90 menit.

FENITOIN. Fenitoin dapat diberikan peroral atau intravena secara intermiten. Preparat suntikan mempunyai pH 12 dan menyebabkan flebitis berat bila diberi per infus. Aritmia yang kritis tidak boleh diobati dengan cara suntikan intramuskular karena absorpsinya tidak dapat dipercaya. Rancangan waktu untuk suntikan intravena intermiten adalah 100 mg fenitoin yang diberikan tiap 5 menit sampai aritmia terkendali atau timbul efek samping.

Kecepatan suntikan tak boleh melebihi 50 mg per menit. Biasanya diperlukan dosis sebesar 700 mg, dan jarang melebihi 1.000 mg. Pengobatan dengan fenitoin peroral dimulai dengan dosis tinggi, karena fenitoin mempunyai waktu paruh yang panjang. Hari pertama diberi 15 mg/kg BB, hari kedua 7,5 mg/kg BB dan selanjutnya diberi dosis pemeliharaan 4-6 mg/kg BB (umumnya antara 300-400 mg/hari). Dosis pemeliharaan oral dapat diberikan tunggal atau terbagi dua dalam sehari.

TOKAINID. Tokainid hidroklorida (Tonocard) tersedia sebagai tablet 400 mg dan 600 mg. Dosis oral biasanya adalah 400-600 mg tiap 8 jam, tak boleh melebihi 2.400 mg/hari dan harus diturunkan kurang dari 1.200 mg pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal atau hati.

MEKSILETIN. Meksiletin hidroklorida (Mexitex) tersedia dalam kapsul 150, 200, dan 250 mg. Dosis oral biasa adalah 200-300 mg (maksimal 400 mg) yang diberikan tiap 8 jam dengan makanan atau antasid. Untuk mendapatkan respons cepat, diberikan dosis awal 400 mg. Penurunan dosis diperlukan pada penderita dengan gangguan hati.

PENGUNAAN TERAPI

LIDOKAIN. Lidokain hanya digunakan untuk pengobatan aritmia ventrikel, terutama di ruang perawatan intensif. Lidokain efektif terhadap aritmia ventrikel yang disebabkan oleh infark miokard akut, bedah jantung terbuka, dan digitalis.

FENITOIN. Fenitoin digunakan untuk pengobatan aritmia ventrikel dan atrium yang disebabkan oleh digitalis. Fenitoin efektif untuk mengatasi aritmia ventrikel yang timbul setelah bedah jantung terbuka, dan infark miokard, tetapi lidokain sama efektifnya dan lebih mudah diberikan. Fenitoin mengurangi kejadian aritmia ventrikel dalam tahun pertama setelah infark miokard bila kadar dalam plasma dipertahankan di atas 10 µg/ml; kadar setinggi ini diperoleh dengan dosis 400-500 mg/hari. Fenitoin juga efektif untuk mengobati berbagai bentuk aritmia ventrikel yang timbul karena intoksikasi digitalis. Takikardia ventrikel yang menetap pada penderita penyakit jantung koroner, dan takiaritmia yang menyertai sindrom Q-T panjang juga dapat diobati secara efektif, bila fenitoin diberi bersama dengan penyekat adrenoseptor-β. Fenitoin tidak efektif untuk aritmia atrium seperti fluter, fibrilasi atrium dan SVT.

TOKAINID DAN MEKSILETIN. Kedua obat ini diindikasikan untuk pengobatan aritmia ventrikel. Penderita yang responsif terhadap lidokain akan responsif pula dengan tokainid dan meksiletin. Pengobatan jangka lama dengan tokainid dan meksiletin menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Kedua obat kurang efektif dibandingkan prokainamid atau kuinidin. Meksiletin dapat menekan takikardia ventrikel pada beberapa penderita yang tidak respons terhadap kuinidin atau obat lain dari kelas IA.

EFEK SAMPING

Obat antiaritmia kelas IB mempunyai efek samping jantung yang lebih ringan dari kelas IA atau IC. Mereka jarang menyebabkan efek proaritmia yang berat dan jarang menimbulkan gagal jantung.

Efek samping lidokain terhadap jantung sangat sedikit. Efek samping utamanya adalah terhadap SSP. Pada kadar plasma mendekati 5 µg/ml, gejala SSP seperti disosiasi, parestesia (perioral), mengantuk dan agitasi, tidak jelas terlihat. Pada kadar yang lebih tinggi dapat menyebabkan pendengaran berkurang, disorientasi, kedutan otot, kejang, dan henti napas. Bila terlihat gejala diatas, kecepatan infus harus diturunkan.

Efek samping fenitoin yang paling menonjol pada pengobatan aritmia jangka pendek merupakan gejala SSP yaitu mengantuk, nistagmus, vertigo, ataksia, dan mual. Memberatnya gejala berhubungan erat dengan peningkatan kadar dalam plasma. Pada pengobatan aritmia jangka pendek, timbulnya gejala neurologi menandakan kadar plasma yang melebihi 20 µg/ml. Informasi ini memberikan kita petunjuk yang berharga, yaitu bila aritmia tidak berespons terhadap fenitoin pada kadar 20 µg/ml, maka dosis tidak perlu ditinggikan karena tetap tidak akan ada respons.

Tokainid dan meksiletin menyebabkan gejala SSP berupa pusing, ringan kepala dan tremor, dan gejala saluran cerna berupa mual, muntah dan anoreksia. Tokainid dapat menyebabkan agranulositosis, depresi sumsum tulang, dan trombositopenia. Selanjutnya granulositopenia dapat diikuti oleh infeksi, sepsis dan kematian. Oleh karena itu, pada pengobatan dengan tokainid, pemeriksaan darah tepi perlu dilakukan tiap minggu selama 3 bulan dan tokainid hanya digunakan bila dengan obat lain tidak efektif.

INTERAKSI OBAT

Beta bloker dapat mengurangi aliran darah hati pada penderita penyakit jantung, dan akan menyebabkan penurunan kecepatan metabolisme lidokain dan meningkatkan kadarnya dalam plasma.

Obat-obat yang bersifat basa dapat menggan-tikan lidokain dari ikatannya pada α -1-acid glyco-protein. Kadar lidokain plasma meninggi pada penderita yang menerima simetidin. Mekanisme interaksinya ini kompleks, dan selama pemberian sime-tidin perlu penyesuaian dosis lidokain. Lidokain dapat memperkuat efek suksinilkolin. Metabolisme meksiletin dapat dipercepat bila diberikan bersama fenitoin atau rifampisin. Interaksi fenitoin dengan obat lain tidak dibicarakan dalam bab ini.

KELAS IC : FLEKAINID, ENKAINID DAN PROPAFENON

Obat kelas IC berafinitas tinggi terhadap kanal Na^+ di sarkolema (membran sel). Obat ini merupakan antiaritmia yang paling poten dalam memper-lambat konduksi dan menekan arus masuk Na^+ ke dalam sel dan kompleks prematur ventrikel spon-tan. Enkainid dan flekainid telah digunakan dalam praktek, sedangkan propafenon dan indekainid sedang dalam penelitian. Peran obat-obat kelas IC dalam pengobatan aritmia ventrikel dan supra-ventrikel sedang diteliti.

EFEK TERHADAP ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Obat-obat dalam kelas IC terikat erat dan menyekat kanal Na^+ . Dengan demikian obat-obat ini menurunkan V_{max} dan lonjakan (*overshoot*) potensial aksi di atrium, ventrikel dan serabut Purkinje; perlambatan konduksi di bagian jantung ini, paling nyata pada sistem His-Purkinje. Dibandingkan dengan penghambat kanal Na^+ lainnya (kuinidin, lidokain), flekainid terlepas (berdisosiasi) sangat lambat dari ikatannya dengan protein kanal, sehingga depresi V_{max} dan perpanjangan lama kompleks QRS juga terlihat pada jantung dengan frekuensi denyut jantung normal (fisiologis). Efeknya adalah relatif kecil terhadap repolarisasi, lama potensial aksi, dan masa refrakter efektif di serabut Purkinje. Masa refrakter nodus AV dan serabut tambahan diperpanjang oleh obat ini. Di samping itu

propafenon mempunyai efek penghambat β -adrenoseptor yang lemah.

EFEK ELEKTROKARDIOGRAFI

Pada kadar terapi, obat-obat kelas IC mempunyai efek yang kecil terhadap frekuensi denyut jantung, akan tetapi efeknya besar terhadap interval P-R dan lama kompleks QRS. Interval P-R dapat mencapai 0,3 detik dan kompleks QRS dapat diperpanjang menjadi 0,18 detik; dosis harus diturunkan bila melebihi nilai-nilai ini. Interval Q-Tc dapat diperpanjang karena pelebaran kompleks QRS, tetapi interval J-T (dari akhir QRS ke ujung gelombang T) selalu memendek. Kajian elektrofisiologi memperlihatkan peningkatan interval P-A, A-H dan H-V; yang terakhir ini dapat memanjang menjadi 15-20 msec, lebih panjang daripada yang ditemukan dengan obat aritmia kelas yang lain.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

FLEKAINID. Flekainid diabsorpsi hampir sempurna setelah pemberian peroral dan kadar puncak dalam plasma muncul dalam waktu 3 jam. Flekainid dimetabolisme oleh hati, sekitar 40% diekskresi dalam urin dalam bentuk tak berubah; metabolitnya tak berkhasiat antiaritmia. Waktu paruh eliminasi rata-rata 11 jam. Lambatnya eliminasi flekainid ditambah dengan cukup lebarnya batas antara kadar efektif dengan kadar toksik dalam plasma, memungkinkan pemberian obat setiap 12 jam. Flekainid dapat berakumulasi pada penderita gagal ginjal, dan ECG harus dipantau dengan cermat selama pengobatan.

ENKAINID. Enkainid diabsorpsi hampir sempurna setelah pemberian per oral, tetapi bioavailabilitas turun menjadi 30% melalui metabolisme lintas pertama di hati. Kadar puncak dalam plasma tercapai dalam waktu 30-90 menit. Enkainid dimetabolisme oleh sitokrom P450 hati dan mempunyai waktu paruh 2-3 jam. Sekitar 10% populasi secara genetik menderita defisiensi dalam sistem P450, di mana bioavailabilitas enkainid meningkat menjadi lebih besar daripada 80% dan waktu paruhnya memanjang menjadi 10-12 jam. Ada dua metabolit aktif yang terbentuk: *O-desmethylencaïnide* (ODE) dengan waktu paruh 3-4 jam dan *3-methoxy-O-desmethylencaïnide* (MODE) dengan waktu paruh 6-12 jam. Kedua metabolit ini yang menunjukkan efek antiaritmia (yang lebih poten daripada enkainid)

terutama MODE, menarik perhatian untuk diteliti lebih lanjut. Sementara senyawa induk bertanggung jawab untuk efek obat pada 10% penderita yang memetabolisme enkainid secara lambat, metabolitnya yang menghasilkan efek antiaritmia pada sebagian besar penderita. Diperlukan 3-5 hari untuk menilai pada setiap pemberian dosis tertentu efek farmakologik enkainid atau metabolitnya. Tetapi, respons klinis dan dosis efektif tidak tergantung dari genotip metabolik penderita. Akumulasi dalam plasma terjadi pada penderita gagal ginjal, sehingga dosis perlu diturunkan.

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

FLEKAINID. Flekainid asetat (Tambocor) tersedia untuk pemberian peroral sebagai tablet 50, 100 dan 150 mg. Dosis awal adalah 2 kali 100 mg/hari. Dosis dapat dinaikkan tiap 4 hari dengan menambahkan 100 mg/hari (maksimum 400-600 mg/hari), yang diberikan 2 atau 3 kali sehari. Efek terapi biasanya tercapai pada kadar plasma 0,2-1 $\mu\text{g/ml}$; diatas itu mulai terjadi toksisitas.

ENKAINID. Enkainid hidroklorida (Enkaïd) tersedia untuk pemberian peroral sebagai kapsul 25, 35, dan 50 mg. Dosis awal adalah 25 mg, diberikan tiga kali sehari, dosis ini dapat dinaikkan tiap 3-5 hari sampai mencapai 4 kali 50 mg/hari. Penyesuaian dosis diperlukan pada penderita dengan gangguan hati atau ginjal.

Flekainid dan enkainid (serta propafenon dan indekainid) diindikasikan untuk aritmia ventrikel yang mengancam jiwa. Pemberian obat harus dilakukan di rumah sakit pada penderita dengan aritmia ventrikel maligna, gagal jantung kongestif, blok 2 berkas (*bifascicular block*) atau gangguan fungsi sinus.

INTERAKSI OBAT

Simetidin mengurangi bersihan flekainid total sebanyak 13-27% dan memperpanjang waktu paruh eliminasi pada orang sehat. Pemberian flekainid bersama digoksin meningkatkan kadar digoksin. Bila diberikan bersama propranolol, kadar kedua obat dalam plasma naik. Walaupun hasil studi ini berasal dari orang sehat, kombinasi flekainid dengan obat-obat tersebut diatas pada orang sakit harus dilakukan secara berhati-hati.

EFEK SAMPING

Semua obat kelas IC menimbulkan efek samping yang sama pada jantung. Efek proaritmia terjadi pada 8-15% penderita dengan aritmia ventrikel maligna, dan dianggap jarang terjadi pada penderita aritmia ventrikel benigna. Akan tetapi, baru-baru ini dilaporkan enkainid dan flekainid meningkatkan risiko kematian mendadak dan henti jantung pada penderita yang pernah mengalami infark miokard dan penderita dengan aritmia ventrikel asimtomatik. Berdasarkan hal ini, obat kelas IC tidak diindikasikan lagi untuk aritmia ventrikel benigna atau belum menjadi maligna. Semua obat di kelas IC dapat menimbulkan disfungsi sinus; gagal jantung juga diperberat, tetapi efek ini hanya terjadi dengan flekainid dan enkainid. Dosis terapi flekainid dan enkainid yang tinggi menyebabkan gangguan penglihatan pada 10-15% penderita. Propafenon dilaporkan menimbulkan granulositopenia dan SLE. Kadar plasma flekainid, enkainid, dan propafenon meningkat bila diberikan bersama simetidin.

KELAS II β -BLOKER : PROPRANOLOL, ASEBUTOLOL DAN ESMOLOL

Farmakologi β -bloker dibicarakan di bab lain. Hanya sifat-sifat yang bertalian dengan penggunaannya sebagai obat antiaritmia. Propranolol, asebutilol dan esmolol diindikasikan untuk pengobatan aritmia. Metoprolol, propranolol dan timolol digunakan sebagai profilaksis sesudah infark miokard untuk menurunkan kejadian mati mendadak.

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK KEJANTUNG

Hampir semua efek antiaritmia β -bloker dapat diterangkan berdasarkan hambatan selektif terhadap adrenoseptor- β . Propranolol memperlihatkan dua efek langsung lain yang berkaitan dengan efek antiaritmia, yaitu meningkatkan arus masuk ion K^+ , dan pada kadar yang tinggi menekan arus masuk ion Na^+ yang dikenal sebagai efek stabilisasi membran.

Automatisitas. Perangsangan adrenoseptor-menyebabkan peningkatan kemiringan depolarisasi fase 4 yang nyata, dan kecepatan pembentukan impuls di nodus SA. Efek ini dihambat secara kompetitif oleh β -bloker. Efek obat ini terhadap ke-

cepatan sinus lemah bila katekolamin tak ada. Tetapi pada penderita yang mengidap penyakit β -bloker dapat sangat memperlambat kecepatan denyut sinus. Penghambatan yang nyata terhadap automatisitas serabut Purkinje juga terjadi sewaktu kecepatan pembentukan impulsnya dipacu oleh katekolamin. Dalam beberapa keadaan, serabut Purkinje jantung memerlukan kerja katekolamin untuk mempertahankan aktivitas spontannya. Dalam hal ini, antagonis adrenoseptor- β dapat secara total meniadakan automatisitas di sistem His-Purkinje. Pada kadar yang rendah, propranolol meningkatkan arus keluar K^+ di serabut Purkinje, seperti lidokain dan fenitoin, dan efek ini ikut pula menurunkan automatisitas. Antagonis adrenoseptor- β yang lain tidak mempunyai efek seperti ini.

Kesigapan dan konduksi. Hanya dalam kadar yang sangat tinggi (1.000-3.000 ng/ml), propranolol menekan kesigapan membran serabut Purkinje. Kadar ini jauh melebihi kadar penghambatan adrenoseptor- β (100-300 ng/ml). Akan tetapi, kadar di atas 1.000 ng/ml kadang-kadang diperlukan untuk mengendalikan aritmia ventrikel. Respons prematur yang beramplitudo rendah ditiadakan oleh propranolol. Efek ini sama seperti yang terlihat dengan lidokain atau fenitoin dan diduga timbul karena peningkatan konduktansi kanal K^+ . Respons lambat dan *afterdepolarizations* dapat tergantung pada katekolamin; β -bloker menghilangkan aritmia yang timbul karena kedua mekanisme ini.

Lama potensial aksi dan refractoriness. Penyebaran adrenoseptor- β mempunyai efek yang lemah terhadap lama potensial aksi pada nodus SA, atrium dan nodus AV, sedangkan efek terhadap potensial aksi di otot ventrikel atau serabut Purkinje bervariasi. Semua β -bloker meningkatkan masa refrakter efektif pada nodus AV secara nyata. Hal ini merupakan dasar utama dari penggunaan obat ini untuk pengobatan aritmia.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Pada takikardia supraventrikel yang terjadi karena adanya arus-balik melalui nodus AV, β -bloker meniadakan arus-balik dengan cara meningkatkan *refractoriness* nodus AV. Pada ventrikel, obat ini meniadakan respons lambat yang tergantung dengan katekolamin (*catecholamine-dependent*). Di samping itu, propranolol dapat merepolarisasi jaringan yang terdepolarisasi oleh regangan atau kadar K^+ ekstrasel yang rendah, dan dengan demikian memperkuat respons cepat di otot ventrikel yang iskemik. Pada

kadar yang lebih tinggi, propranolol dan aseptulol memperlihatkan efek yang menyerupai kuinidin terhadap fase 0 depolarisasi dan kesiapan serabut Purkinje. Di samping mengendalikan aritmia, β -bloker juga memperbaiki iskemia miokard dengan cara mengurangi konsumsi oksigen otot jantung.

Efek elektrokardiografik. Beta-bloker sedikit memperpanjang interval P-R dan tak ada efek terhadap kompleks QRS. Efek terhadap interval Q-Tc berbeda untuk tiap jenis β -bloker. Pada manusia, penghambatan adrenoseptor- β menyebabkan masa refrakter efektif meningkat secara nyata, tetapi tidak ada peningkatan interval H-V.

Semua β -bloker yang digunakan untuk mengobati aritmia tidak mempengaruhi N. vagus dan komponen adrenoseptor α . Propranolol memblok adrenoseptor- β_1 dan β_2 dan berefek anestetik lokal, tetapi tidak memperlihatkan aktivitas simpatomimetik intrinsik. Aseptulol dan esmolol adalah antagonis adrenoseptor β_1 yang relatif selektif. Aseptulol memperlihatkan aktivitas simpatomimetik intrinsik dan stabilisasi membran, sedangkan esmolol tidak.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

PROPRANOLOL. Pada pemberian per oral, propranolol diabsorpsi sangat baik, tetapi metabolisme lintas pertama menurunkan bioavailabilitasnya menjadi 25%. Waktu paruh eliminasi adalah sekitar 4 jam. Seperti lidokain, ekstraksi propranolol oleh hati adalah sangat tinggi dan eliminasinya banyak berkurang bila aliran darah ke hati menurun. Propranolol dapat mengurangi eliminasinya sendiri dengan cara menurunkan curah jantung dan aliran darah hati, terutama pada penderita gagal jantung kiri.

ASEBUTOLOL. Seperti propranolol, aseptulol juga diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna. Bioavailabilitasnya per oral kurang dari 50%, nilai ini lebih tinggi pada usia lanjut dan memerlukan penyesuaian dosis. Metabolit utama adalah N-asetil aseptulol (diasetolol) yang sama kuat efeknya dengan aseptulol sebagai β -bloker dan lebih selektif pada adrenoseptor β_1 . Waktu paruh eliminasi aseptulol adalah 3 jam, dan 8-12 jam untuk diasetolol. Diasetolol dieliminasi sebagian besar oleh ginjal, sehingga dosis aseptulol perlu disesuaikan pada gagal ginjal.

ESMOLOL. Esmolol hanya diberikan secara infus intravena, waktu paruh distribusinya hanya 2 menit. Ikatan esternya dihidrolisis dalam darah dengan cepat oleh esterase sel darah merah. Waktu paruh eliminasi adalah 8 menit dan metabolitnya tidak aktif.

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

PROPRANOLOL. Propranolol terutama diberikan per oral untuk pengobatan aritmia jangka lama. Kadar plasma yang memperlihatkan efek terapi sangat bervariasi (20-1.000 ng/ml) dan tergantung pada jenis aritmia yang diobati. Dosis berkisar dari 30 sampai 320 mg per hari untuk pengobatan aritmia yang sensitif terhadap obat ini. Untuk menekan beberapa jenis aritmia ventrikel mungkin diperlukan dosis sebesar 1.000 mg per hari. Propranolol biasanya diberikan sebanyak 3 sampai 4 kali sehari. Lama kerja dapat diperpanjang dengan pemberian dosis lebih besar, karena propranolol mempunyai batas keamanan yang lebih lebar daripada obat antiaritmia yang lain. Dalam keadaan darurat, propranolol dapat diberikan secara intravena, dengan dosis antara 1-3 mg diberikan dalam beberapa menit disertai pemantauan ECG yang cermat, tekanan darah dan tekanan arteri pulmonalis. Dosis dapat diulangi setelah beberapa menit bila perlu. Dosis yang jauh lebih rendah diberikan untuk memperoleh kadar terapi dalam plasma pada pemberian intravena.

ASEBUTOLOL. Aseptulol diberikan per oral untuk pengobatan aritmia jantung. Dosis awal adalah dua kali 200 mg. Dosis dinaikkan secara perlahan sampai mencapai 600-1.200 mg yang terbagi dalam dua dosis.

ESMOLOL. Esmolol diberikan secara intravena untuk pengobatan jangka pendek atau sebagai pengobatan kegawatan pada takikardia supraventrikel.

PENGUNAAN TERAPI

Propranolol terutama digunakan untuk pengobatan takiaritmia supraventrikel, yang meliputi fibrilasi atrium, flutter atrium atau takikardia supraventrikel paroksismal. Tujuan pengobatan pada jenis aritmia ini adalah untuk memperlambat denyut ventrikel dan bukannya meniadakan aritmia. Efek

propranolol dalam hal ini adalah menghambat pengaruh adrenoseptor- β terhadap nodus AV, sehingga terjadi peningkatan *refractoriness* nodus AV. Jarang sekali propranolol mengubah aritmia supraventrikel menjadi irama sinus. Tidak jarang propranolol ditambahkan pada pengobatan fibrilasi dan flutter atrium dengan digitalis, bila dengan digitalis saja tidak tercapai efek terapi. Efek aditif ini merupakan gabungan antara peningkatan tonus vagus oleh digitalis dan hambatan adrenoseptor- β pada nodus AV oleh propranolol.

Esmolol diindikasikan untuk mengontrol dengan cepat kecepatan denyut ventrikel pada penderita dengan fibrilasi dan flutter atrium pasca bedah atau keadaan kedaruratan lain dimana diperlukan pengendalian dengan obat yang masa kerjanya singkat.

Propranolol merupakan pilihan yang paling baik untuk pengobatan depolarisasi prematur ventrikel yang bergejala klinis pada penderita yang tidak berpenyakit jantung organik. Bila aritmia ventrikel terpacu oleh gerak badan atau emosi, dosis yang relatif kecil (8-160 mg/hari) sudah cukup untuk pencegahan. Pada penderita dengan penyakit jantung iskemik, propranolol dapat memperbaiki aritmia ventrikel dengan cara mengurangi iskemia. Akan tetapi, kebanyakan aritmia ventrikel tidak berespons dengan baik atau sama sekali tak berespons terhadap propranolol dosis biasa. Propranolol dosis besar (500-1.000 mg/hari) mungkin diperlukan untuk mengontrol aritmia ventrikel. Propranolol merupakan obat terpilih untuk aritmia ventrikel berat pada sindrom Q-T panjang. Asebutolol telah diperlihatkan efektif dalam pengobatan kompleks prematur ventrikel.

Dalam tiga uji klinik besar, propranolol (3 x 60-80 mg/hari), metoprolol (2 x 100 mg/hari) dan timolol (2 x 10 mg/hari) diperlihatkan efektif untuk menurunkan kematian dan infark non fatal dalam waktu 1 (satu) tahun setelah serangan infark pertama.

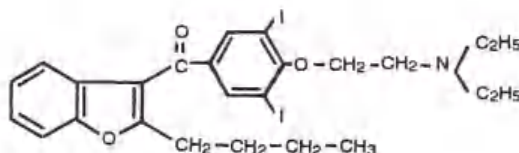
EFEK SAMPING

Secara faali pada penderita gagal jantung terdapat aktivitas simpatis tinggi untuk mempertahankan kontraksi ventrikel. Sebab itu bila pada keadaan ini digunakan β -bloker sebagai obat antiaritmia, akan terjadi hipotensi atau gagal ventrikel kiri. Akan tetapi, banyak penderita gagal jantung yang dapat menerima pengobatan jangka panjang de-

ngan propranolol bila digunakan bersama digitalis, vasodilator atau diuretik. Karena β -bloker menghambat konduksi di nodus AV maka dapat terjadi blok AV atau asistol. Penghentian β -bloker pada penderita angina pectoris secara mendadak dapat memperberat angina dan aritmia jantung, dan menimbulkan infark miokard akut.

KELAS III : BRETIILUM, AMIODARON DAN SOTALOL

Obat-obat dalam kelas III ini mempunyai sifat farmakologik yang berlainan, tetapi sama-sama mempunyai kemampuan memperpanjang lama potensial aksi dan *refractoriness* serabut Purkinje dan serabut otot ventrikel. Ketiga obat ini mempengaruhi sistem saraf otonom secara nyata.



Amiodaron

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Semua obat kelas III memperpanjang lama potensial aksi dan masa refrakter efektif serabut Purkinje dan otot ventrikel. Kecuali bretilium, efek kedua obat lain terhadap nodus AV kurang kuat.

Automatisitas. Efek langsung obat kelas III terhadap automatisitas nodus SA dan serat Purkinje hanya sedikit. Pada pemberian parenteral, bretilium meningkatkan automatisitas selintas dengan cara melepaskan norepinefrin dari ujung saraf simpatis. Secara eksperimental efek ini dapat dicegah dengan mengosongkan cadangan katekolamin dengan reserpin atau dengan β -bloker. Amiodaron menurunkan secara nyata automatisitas nodus

sinatrial dan sistem His-Purkinje melalui mekanisme yang belum diketahui. Sotalol menurunkan otomatisitas, karena obat ini merupakan β -bloker.

Obat kelas III mempunyai efek yang lemah terhadap ambang potensial diastolik, tetapi meninggikan secara nyata ambang fibrilasi ventrikel.

Kesigapan dan konduksi. Bretilium dan sotalol tidak mempunyai efek yang nyata terhadap kesigapan membran dan konduksi serabut Purkinje. Amiodaron berikatan dengan kanal Na^+ yang dalam keadaan inaktif, menurunkan kesigapan membran dan konduksi di serabut Purkinje. Konduksi melalui nodus AV ditekan secara nyata oleh sotalol dan amiodaron, tetapi hanya sedikit oleh bretilium.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Obat kelas III diduga meniadakan aritmia arus-balik dengan cara memperpanjang masa refrakter, tanpa mempengaruhi penjaran impuls. Di samping itu bretilium dapat menyebabkan repolarisasi dan peningkatan kecepatan konduksi pada daerah yang terdepolarisasi dengan cara melepaskan katekolamin.

Efek elektrokardiografik. Pada kadar terapi, amiodaron dan sotalol menurunkan frekuensi denyut jantung, tetapi bretilium hanya sedikit efeknya. Pada pengobatan jangka lama dengan amiodaron terjadi sinus bradikardia simptomatik. Amiodaron dan sotalol memperpanjang interval P-R, sedangkan bretilium tidak. Semua obat memperpanjang interval Q-Tc, J-T, P-A dan A-V. Amiodaron memperpanjang interval H-V dan lama kompleks QRS.

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM. Sotalol adalah suatu β -bloker, sedangkan amiodaron mempunyai khasiat penghambatan adrenoseptor- α dan β non kompetitif. Bretilium (seperti guanetidin) diambil dan dikonsentrasikan ke dalam ujung saraf simpatis. Mula-mula bretilium melepaskan norepinefrin dari ujung saraf simpatis, tetapi kemudian mencegah penglepasannya. Ketiga obat kelas III ini tidak mempunyai efek terhadap aktivitas vagal.

EFEK HEMODINAMIK. Ketiga obat kelas III ini tidak mempengaruhi kontraktilitas. Akan tetapi penghambatan adrenoseptor- β oleh sotalol dapat menurunkan fungsi jantung pada penderita yang curah jantungnya dipertahankan oleh aktivitas simpatis. Bretilium dapat meningkatkan kontraktilitas miokard pada awal pemberian, tetapi obat ini dapat menim-

bulkan hipotensi ortostatik. Amiodaron menurunkan kebutuhan oksigen dan meningkatkan kinerja (*performance*) jantung karena menyebabkan relaksasi otot polos vaskular dan menurunkan resistensi vaskular sistemik serta koroner.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

BRETILUM. Absorpsi oral bretilium adalah buruk, karena merupakan amonium kwaterner. Setelah pemberian intramuskular, bretilium dieliminasi hampir semuanya melalui ginjal, tanpa dimetabolisme. Waktu paruh adalah sekitar 9 jam, dan naik menjadi 15-30 jam pada penderita gagal ginjal.

AMIODARON. Amiodaron diabsorpsi secara lambat dan tidak sempurna pada pemberian per oral; bioavailabilitasnya adalah sekitar 45%, dan berbeda antar individu. Pada pemberian per oral, kadar puncak tercapai setelah 5-6 jam. Amiodaron terikat pada jaringan dan dimetabolisme secara lambat di hati. Waktu paruhnya panjang, yaitu 25-60 hari. Pada pengobatan jangka panjang, metabolit desetilnya yang aktif berkumulasi dalam plasma melebihi kadar senyawa induk.

SOTALOL. Sotalol diabsorpsi dengan cepat pada pemberian per oral, dan bioavailabilitasnya hampir 100%. Kadar maksimum plasma dicapai 2-3 jam sesudah pemberian, dan hanya sedikit yang terikat protein plasma. Waktu paruhnya adalah sekitar 10-11 jam. Eliminasi adalah melalui urin dalam bentuk tak berubah sehingga dosisnya perlu disesuaikan pada gagal ginjal.

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

BRETILUM. Bretilium tersedia dalam larutan 50 mg/ml. Obat ini perlu diencerkan menjadi 10 mg/ml, dan dosisnya adalah 5-10 mg/kgBB yang diberikan per infus selama 10-30 menit. Dosis berikutnya diberikan 1-2 jam kemudian bila aritmia belum teratasi atau setiap 6 jam sekali untuk pemeliharaan. Interval dosis harus diperpanjang pada penderita dengan gangguan faal ginjal. Dalam keadaan darurat, misalnya resusitasi jantung, dosis 5 mg/kg BB tanpa pengenceran dapat diberikan secara intravena; bila fibrilasi ventrikel belum teratasi, dosis dapat ditingkatkan menjadi 10 mg/kg BB, dan diulangi bila perlu. Untuk pemberian intramuskular, dosisnya adalah 5-10 mg/kg BB tanpa pengenceran, dan diulangi tiap 1-2 jam bila aritmia

belum teratasi atau dilanjutkan dengan pemberian tiap 6-8 jam untuk pemeliharaan.

AMIODARON. Amiodaron HCl tersedia sebagai tablet 200 mg. Karena memerlukan waktu beberapa bulan untuk mencapai efek penuh, diperlukan dosis *loading* 600-800 mg/hari (selama 4 minggu), sebelum dosis pemeliharaan dimulai dengan 400-800 mg/hari. Pengobatan dinilai setelah 2-8 minggu; biasanya dengan menggunakan stimulasi ventrikel terprogram. Pengobatan diteruskan bila aritmia ventrikel tidak dapat dibangkitkan lagi atau bila aritmia tidak lagi simpatomatik. Kadar terapi efektif pada pengobatan jangka lama adalah 1-2,5 µg/ml.

SOTALOL. Sotalol masih dikembangkan formulasinya. Untuk pengobatan aritmia ventrikel, dosisnya adalah 2 kali 80-320 mg. Dosis awal adalah 2 kali 80 mg/hari dan bila perlu dosis ditambah tiap 3-4 hari. Keberhasilan terapi dinilai dengan pencatatan ECG selama 24 jam atau dengan stimulasi ventrikel terprogram.

PENGUNAAN TERAPI

Bretilium hanya diindikasikan untuk pengobatan aritmia ventrikel yang mengancam jiwa, yang gagal diobati dengan obat-obat antiaritmia lini pertama (*first line*) seperti lidokain atau prokainamid. Pemberian bretilium harus dilakukan dalam ruang perawatan intensif. Fibrilasi ventrikel yang refrakter dan berat memberikan respons sangat baik. Takikardia ventrikel biasanya memberikan respons setelah beberapa waktu (6 jam atau lebih) setelah pemberian satu dosis.

Amiodaron hanya digunakan untuk fibrilasi ventrikel berulang dan untuk takikardia ventrikel yang tak stabil dan berkelanjutan. Pengobatan harus dimulai di rumah sakit dan dinilai dengan test provokasi yang dipantau secara cermat dengan ECG dan peralatan elektrofisiologi lainnya.

Sotalol mungkin merupakan obat yang lebih aman daripada amiodaron, dan mungkin menjadi obat pilihan pertama pada aritmia ventrikel yang maligna. Sotalol agaknya efektif pula untuk pengobatan takikardia supraventrikel paroksismal dan fibrilasi atrium.

EFEK SAMPING

Hipotensi adalah efek samping utama bretilium bila diberikan intravena untuk pengobatan arit-

mia akut. Pemberian intravena cepat dapat menimbulkan mual dan muntah. Obat antidepresan trisiklik dapat mencegah ambilan bretilium oleh ujung saraf adreseptor.

Efek samping amiodaron sering terjadi dan meningkat secara nyata setelah 1 tahun pengobatan; dapat mengenai berbagai organ, dan dapat membawa kematian. Lebih dari 75% penderita yang diobati selama 1-2 tahun mengalami efek samping, dan sebanyak 25-33% penderita menghentikan pengobatan karena efek samping. Efek samping pada paru-paru terjadi pada 10-15% penderita yang telah diobati selama 1-3 tahun, dan menyebabkan kematian pada 10% penderita. Gangguan fungsi hati sering terlihat, tetapi jarang membawa kematian. Mikrodeposit kornea yang asimtomatik terjadi pada semua penderita. Fotosensitivitas kulit terlihat pada 10-15% penderita, dan kulit berwarna biru terlihat pada 5% penderita pada pengobatan jangka panjang. Bertambah beratnya aritmia terjadi pada 2-5% penderita. Amiodaron menghambat konversi tiroksin menjadi triiodotironin dan menimbulkan kelainan uji fungsi tiroid; gejala hipotiroid terjadi pada 5% penderita dan 2% penderita mengalami hipertiroid.

Pengobatan dengan sotalol dilaporkan dapat menimbulkan gagal jantung (1%), proaritmia (2,5%) dan bradikardia (3%). *Torsades de pointes* muncul pada 2% penderita yang diobati untuk aritmia ventrikel maligna, biasanya dalam minggu pertama pengobatan, dan setelah interval Q-Tc memanjang dengan jelas. Oleh karena itu dosis sotalol perlu diturunkan bila interval Q-Tc melebihi 0,5 detik.

INTERAKSI OBAT

Amiodaron meningkatkan kadar dan efek digoksin, warfarin, kuinidin, prokainamid, fenitoin, enkanid, flekainid dan diltiazem. Amiodaron meningkatkan kecenderungan bradikardia, henti sinus, dan penghambatan AV bila diberikan bersama β -bloker atau penghambat kanal Ca^{++} . Karena eliminasinya lambat, gejala interaksi dapat bertahan selama beberapa minggu setelah obat dihentikan.

KELAS IV (ANTAGONIS KALSIMUM) : VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

Obat-obat antiaritmia kelas IV adalah penghambat kanal Ca^{++} . Efek klinis penting dari an-

tagonis Ca^{++} untuk pengobatan aritmia adalah penekanan potensial aksi yang Ca^{++} dependent dan perlambatan konduksi di nodus AV. Verapamil adalah satu-satunya penghambat kanal Ca^{++} yang dewasa ini dipasarkan sebagai obat antiaritmia, sedangkan manfaat diltiazem masih dalam penelitian. Verapamil, yang merupakan turunan papaverin, menyekat kanal Ca^{++} di membran otot polos dan otot jantung.

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Verapamil dan diltiazem mempunyai efek langsung terhadap elektrofisiologi dan mekanik otot jantung dan otot polos pembuluh darah.

Pembentukan impuls. Verapamil dan diltiazem memperlambat pembentukan impuls spontan di nodus SA pada percobaan in vitro. Tetapi, in vivo pada hewan dan pada manusia, denyut jantung hanya sedikit melambat, karena efek langsung ini dilawan oleh aktivitas refleks simpatis yang timbul karena vasodilatasi arteri.

Verapamil menurunkan kecepatan depolarisasi spontan fase 4 di serabut Purkinje dan dapat menghambat *delayed after depolarization* dan *triggered activity* yang terlihat pada toksisitas digitalis eksperimental.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Efek yang paling nyata dari verapamil dan diltiazem adalah menurunkan kecepatan konduksi melalui nodus AV dan memperpanjang masa refrakter fungsional nodus AV. Efek ini diduga merupakan efek langsung dari penyekatan kanal Ca^{++} . Depresi nodus AV menyebabkan penurunan respons ventrikel pada fibrilasi atau *flutter* atrium dan menghilangkan takikardia supraventrikel paroksismal.

Efek elektrokardiografik. Verapamil dan diltiazem meningkatkan interval P-R pada irama sinus, dan memperlambat kecepatan ventrikel pada fibrilasi atrium.

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM. Verapamil dan diltiazem tidak mempunyai efek antikolinergik dan penghambatan adrenoseptor- β jantung. Akan tetapi verapamil mempunyai aktivitas penghambatan adrenoseptor α .

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Untuk mengubah PSVT menjadi irama sinus, verapamil dengan dosis 5-10 mg diberikan secara

intravena selama 2-3 menit. Untuk mengendalikan irama ventrikel pada fibrilasi atau *flutter* atrium, verapamil diberikan dalam dosis 10 mg selama 2-5 menit, dan bila perlu diulangi dalam waktu 30 menit. Untuk mencegah kembalinya PSVT atau untuk mengontrol irama ventrikel pada fibrilasi atrium, diberikan dosis oral 240-480 mg/hari dibagi dalam 3-4 dosis. Walaupun indikasinya belum disetujui, diltiazem telah digunakan untuk pencegahan PSVT dalam dosis 60-90 mg, yang diberikan tiap 6 jam.

PENGUNAAN TERAPI

Verapamil telah menjadi obat pilihan pertama untuk pengobatan serangan akut takikardia supraventrikel paroksismal yang disebabkan oleh arus-balik pada nodus AV atau karena anomali hubungan nodus AV. Verapamil juga bermanfaat untuk penurunan segera respons ventrikel pada fibrilasi atau *flutter* atrium bila aritmia tidak disertai dengan sindrom Wolff-Parkinson-White. Pemberian verapamil intravena dengan dosis 75 $\mu\text{g/ml}$ memperlambat respons ventrikel sebanyak 30% pada penderita fibrilasi atrium. Takikardia atrium dengan blok AV yang disebabkan keracunan digitalis mungkin merupakan *delayed after depolarization* dan *triggered activity*. Verapamil mungkin efektif menghilangkan aritmia ini, tetapi penggunaannya mengandung bahaya karena menyebabkan blokade AV tambahan dan menekan otomatisitas di sistem His-Purkinje.

Verapamil dan diltiazem tidak digunakan pada pengobatan aritmia ventrikel, kecuali jika penyebabnya adalah spasme arteri koronaria. Dalam hal ini, penggunaan antagonis Ca^{++} tersebut adalah untuk menghilangkan spasme koroner dan memperbaiki toleransi jaringan ventrikel terhadap iskemia, dan bukan sebagai obat antiaritmia.

EFEK SAMPING

Efek samping utama dari verapamil dan diltiazem adalah pada jantung dan saluran cerna. Penggunaan obat ini secara intravena dikontraindikasikan pada penderita hipertensi, gagal jantung berat, sindrom sinus sakit, blok AV, sindrom Wolff-Parkinson-White, atau takikardia ventrikel. Verapamil dapat meningkatkan frekuensi denyut ventrikel bila diberikan intravena kepada penderita sindrom Wolff-Parkinson-White dan fibrilasi atrium;

hal ini terjadi karena peningkatan refleksi simpatis. Pada beberapa penderita, penurunan masa refrakter efektif pada berkas Kent juga berperan dalam peningkatan frekuensi denyut ventrikel. Verapamil dapat pula menyebabkan hipotensi berat atau fibrilasi ventrikel pada penderita dengan takikardia ventrikel. Bradikardia sinus, blok AV, gagal jantung kiri atau hipotensi dapat terjadi secara tak terduga pada penderita berusia lanjut. Dosis yang lebih rendah dengan kecepatan suntikan yang lebih lambat harus digunakan pada penderita yang berusia di atas 60 tahun. Efek samping saluran cerna dari verapamil terutama adalah konstipasi, tetapi

keluhan saluran cerna bagian atas dapat pula terjadi.

INTERAKSI OBAT

Pemberian verapamil bersama β -bloker atau digitalis secara aditif dapat menimbulkan bradikardia atau blok AV yang nyata. Interaksi ini terjadi pada nodus SA atau nodus AV. Di samping itu verapamil berinteraksi dengan digoksin dengan cara yang sama dengan interaksi kuinidin-digoksin. Pemberian verapamil atau diltiazem bersama reserpin atau metildopa yang dapat mendeprimasi sinus, akan memperhebat bradikardia sinus.

22. ANTIHIPERTENSI

Arini Setiawati dan Zunilda S. Bustami

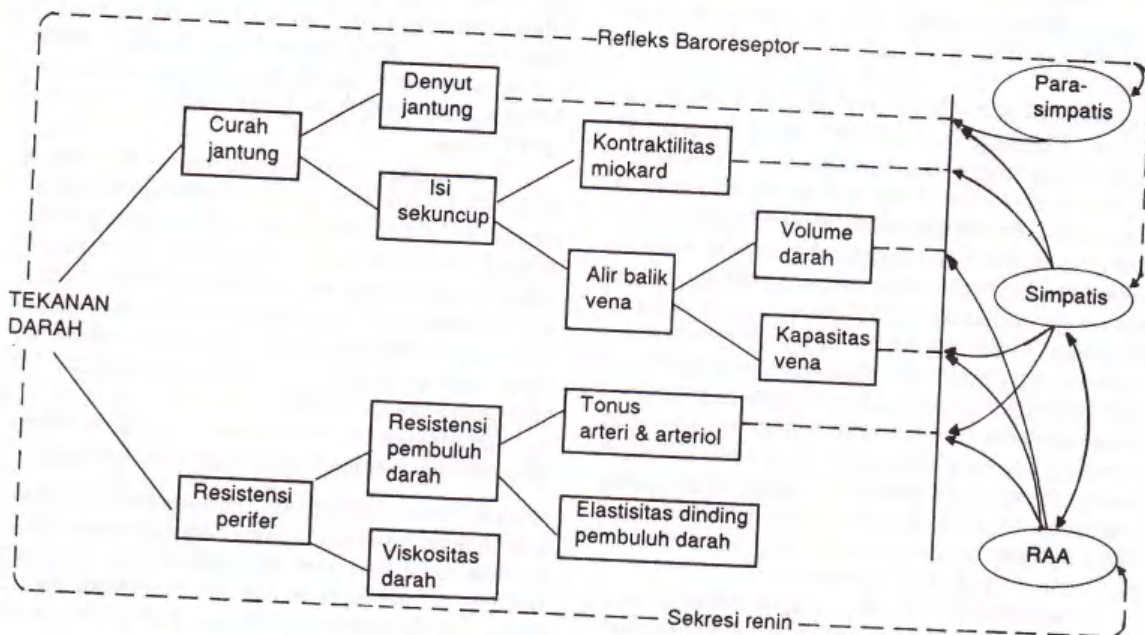
1. Pendahuluan
 - 1.1. Pengaturan tekanan darah
 - 1.2. Hipertensi
 - 1.3. Prinsip pengobatan hipertensi
2. Obat antihipertensi
 - 2.1. Diuretik
 - 2.2. Penghambat adrenergik
 - 2.3. Vasodilator
 - 2.4. Penghambat enzim konversi angiotensin
 - 2.5. Antagonis kalsium

1. PENDAHULUAN

1.1. PENGATURAN TEKANAN DARAH

Tekanan darah (TD) ditentukan oleh 2 faktor utama yaitu **curah jantung** dan **resistensi perifer**. Curah jantung adalah hasil kali denyut jantung

dan isi sekuncup. Besar isi sekuncup ditentukan oleh kekuatan kontraksi miokard dan alir balik vena. Resistensi perifer merupakan gabungan resistensi pada pembuluh darah (arteri dan arteriol) dan viskositas darah. Resistensi pembuluh darah ditentukan oleh tonus otot polos arteri dan arteriol, dan elastisitas dinding pembuluh darah (**Gambar 22-1**).



Gambar 22-1. Faktor-faktor yang mempengaruhi Tekanan Darah
RAA = Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron

Pengaturan TD didominasi oleh tonus simpatis yang menentukan frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard dan tonus pembuluh darah arteri maupun vena; sistem parasimpatis hanya ikut mempengaruhi frekuensi denyut jantung. Sistem simpatis juga mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) melalui peningkatan sekresi renin. Homeostasis TD dipertahankan oleh refleksi baroreseptor sebagai mekanisme kompensasi yang terjadi seketika, dan oleh sistem RAA sebagai mekanisme kompensasi yang berlangsung lebih lambat.

1.2. HIPERTENSI

DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI

Diagnosis hipertensi tidak boleh ditegakkan berdasarkan sekali pengukuran, kecuali bila TD diastolik (TDD) ≥ 120 mm Hg dan/atau TD sistolik (TDS) ≥ 210 mm Hg. Pengukuran pertama harus dikonfirmasi pada sedikitnya 2 kunjungan lagi dalam waktu 1 sampai beberapa minggu (tergantung dari tingginya TD tersebut). Diagnosis hipertensi ditegakkan bila dari pengukuran berulang-ulang tersebut diperoleh nilai rata-rata TDD ≥ 90 mm Hg dan/atau TDS ≥ 140 mm Hg (lihat Tabel 22-2).

Pengukuran TD harus dilakukan dengan cara berikut. Penderita harus duduk dengan santai di kamar yang tenang sedikitnya 5 menit sebelum pengukuran dilakukan. Mereka tidak boleh merokok atau minum kopi dalam waktu 30 menit sebelumnya. Pengukuran dilakukan dengan sfigmomanometer air raksa yang cuff-nya cukup panjang sehingga dapat menutup sedikitnya 80% dari lingkaran lengan penderita. Penderita harus duduk dengan lengan tidak tertutup pakaian dan disangga setinggi jantung. Cuff dipompa sampai 20-30 mm Hg di atas TDS dan kemudian tekanan diturunkan dengan kecepatan 2-3 mm Hg per detik. Sebagai TDD diambil Korotkoff fase V. Pengukuran dilakukan minimal 2 kali selang sedikitnya 15 detik dan diambil nilai rata-ratanya. Bila 2 pengukuran pertama berbeda lebih dari 5 mm Hg, harus dilakukan pengukuran lagi.

Pengukuran TD dalam posisi duduk digunakan untuk skrining awal. Untuk evaluasi lengkap, juga diukur TD dalam posisi berbaring dan berdiri; yang terakhir ini setelah berdiri dengan tenang sedikitnya 2 menit.

Klasifikasi hipertensi dibedakan berdasarkan tingginya TD, derajat kerusakan organ dan etiologinya. Klasifikasi berdasarkan tingginya TD pada penderita usia 18 tahun ke atas dapat dilihat pada Tabel 22-1.

Tabel 22-1. KLASIFIKASI TEKanan DARAH (TD)*

Kategori	TDD (mmHg)	TDS (mmHg)
Normal	< 85	< 130
Normal tinggi	85 - 89	130 - 139
Hipertensi		
tingkat 1 (ringan)	90 - 99	140 - 159
tingkat 2 (sedang)	100 - 109	160 - 179
tingkat 3 (berat)	110 - 119	180 - 209
tingkat 4 (sangat berat)	≥ 120	≥ 210

* Klasifikasi baru menurut The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Amerika Serikat, dalam laporannya yang ke-5 pada tahun 1992 (JNC-V)

Makin tinggi TD, makin besar risiko untuk mengalami komplikasi yang fatal dan nonfatal. Risiko komplikasi pada setiap tingkat hipertensi ini meningkat beberapa kali lipat bila telah terdapat kerusakan organ sasaran (*target organ disease* = TOD), misalnya hipertrofi ventrikel kiri, serangan iskemia selintas (TIA), gangguan fungsi ginjal, atau perdarahan retina.

Seseorang dikatakan menderita hipertensi labil, bila TD-nya tidak selalu berada dalam kisaran hipertensif. Pada hipertensi akselerasi, peningkatan TD terjadi progresif dan cepat, disertai kerusakan vaskular yang terlihat pada funduskopi sebagai perdarahan retina tetapi tanpa udem papil. Hipertensi maligna adalah hipertensi akselerasi yang disertai udem papil; pada keadaan ini TD seringkali lebih dari 200/140 mm Hg.

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dibagi atas hipertensi esensial dan hipertensi sekunder.

HIPERTENSI ESENSIAL. Hipertensi esensial, juga disebut hipertensi primer atau idiopatik, adalah hipertensi yang tidak jelas etiologinya. Lebih dari 90% kasus hipertensi termasuk dalam kelompok ini. Kelainan hemodinamik utama pada hipertensi esensial adalah peningkatan resistensi perifer.

Penyebab hipertensi esensial adalah multifaktor, terdiri dari faktor genetik dan lingkungan. Faktor

keturunan bersifat poligenik dan terlihat dari adanya riwayat penyakit kardiovaskular dalam keluarga. Faktor predisposisi genetik ini dapat berupa sensitivitas terhadap natrium, kepekaan terhadap stres, peningkatan reaktivitas vaskular (terhadap vaso-konstriktor), dan resistensi insulin. Paling sedikit ada 3 faktor lingkungan yang dapat menyebabkan hipertensi, yakni makan garam (natrium) berlebihan, stres psikis, dan obesitas.

HIPERTENSI SEKUNDER. Prevalensi hipertensi sekunder ini hanya sekitar 5-8% dari seluruh penderita hipertensi. Hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh penyakit ginjal (hipertensi renal), penyakit endokrin (hipertensi endokrin), obat, dan lain-lain.

Hipertensi renal dapat berupa (1) hipertensi renovaskular, yakni hipertensi akibat lesi pada arteri ginjal sehingga menyebabkan hipoperfusi ginjal, misalnya stenosis arteri ginjal dan vaskulitis intrarenal; atau (2) hipertensi akibat lesi pada parenkim ginjal yang menimbulkan gangguan fungsi ginjal, misalnya glomerulonefritis, pielonefritis, penyakit ginjal polistikistik, nefropati diabetik, dan lain-lain.

Hipertensi endokrin terjadi misalnya akibat kelainan korteks adrenal (aldosteronisme primer, sindrom Cushing), tumor di medula adrenal (feokromositoma), akromegali, hipotiroidisme, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, dan lain-lain.

Penyakit lain yang dapat menimbulkan hipertensi adalah koarktasio aorta, kelainan neurologik (tumor otak, ensefalitis, dsb), stres akut (luka bakar, bedah, dsb), polisitemia, dan lain-lain.

Beberapa **obat**, misalnya kontrasepsi hormonal (paling sering), hormon adrenokortikotropik, kortikosteroid, simpatomimetik amin (efedrin, fenilefrin, fenilpropanolamin, amfetamin), kokain, siklosporin, dan eritropoietin, juga dapat menyebabkan hipertensi.

PROGNOSIS HIPERTENSI

Hipertensi akan menimbulkan komplikasi atau kerusakan pada berbagai organ sasaran, yakni jantung, pembuluh darah otak, pembuluh darah perifer, ginjal, dan retina.

Ada 2 jenis komplikasi hipertensi: (1) **Komplikasi hipertensif**, yakni komplikasi yang langsung disebabkan oleh hipertensi itu sendiri, misalnya perdarahan otak, ensefalopati hipertensif, hipertrofi

ventrikel kiri, gagal jantung kongestif, gagal ginjal, aneurisma aorta, dan hipertensi akselerasi/maligna (perdarahan retina dengan/tanpa udem pupil); (2) **Komplikasi aterosklerotik**, yakni komplikasi akibat proses aterosklerosis, yang disebabkan tidak hanya oleh hipertensi sendiri, tetapi juga oleh banyak faktor lain, misalnya peningkatan kolesterol serum, merokok, diabetes melitus, dll. Komplikasi aterosklerotik ini berupa penyakit jantung koroner (PJK), infark miokard, trombosis serebral, dan klau-dikasio.

Berbagai faktor yang berperan dalam menimbulkan komplikasi kardiovaskular ini disebut **faktor risiko kardiovaskular**. Berbagai faktor risiko ini dapat dibagi atas : (1) yang tidak dapat diubah, yakni riwayat keluarga, umur, dan jenis kelamin pria; dan (2) yang dapat diubah, yakni hipertensi, lipid darah (terutama kolesterol) yang tinggi, kebiasaan merokok, diabetes melitus, obesitas, inaktivitas fisik, asam urat darah yang tinggi, dan penggunaan estrogen sintetis.

Kematian akibat hipertensi yang tidak diobati terutama berupa (1) *stroke* pada penderita dengan hipertensi berat dan resisten, (2) gagal ginjal pada penderita dengan retinopati lanjut dan kerusakan ginjal, dan (3) penyakit jantung (gagal jantung dan PJK) pada sebagian besar penderita dengan hipertensi sedang. Penyakit jantung merupakan penyebab kematian yang utama. Kematian akibat infark miokard 2-3 kali lipat kematian akibat *stroke*.

Mengingat prognosis yang buruk ini, maka **evaluasi** penderita hipertensi ditujukan untuk mengetahui 3 hal berikut : (1) ada/tidaknya etiologi yang jelas (hipertensi sekunder) yang mungkin dapat diperbaiki; (2) ada/tidaknya komplikasi pada organ sasaran; dan (3) ada/tidaknya faktor risiko kardiovaskular lainnya. Untuk mengetahui ini, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap serta beberapa pemeriksaan laboratorium yang relevan.

1.3. PRINSIP PENGOBATAN HIPERTENSI

TUJUAN PENGOBATAN HIPERTENSI

Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas akibat TD tinggi. Ini berarti TD harus diturunkan serendah mungkin yang tidak mengganggu fungsi ginjal, otak, jantung, maupun kualitas hidup, sambil

dilakukan pengendalian faktor-faktor risiko kardiovaskular lainnya. Telah terbukti bahwa makin rendah TD diastolik dan sistolik, makin baik prognosisnya. Pada umumnya, **sasaran TD** pada penderita muda adalah < 140/90 mm Hg (sampai 130/85 mm Hg), sedangkan pada penderita usia lanjut sampai umur 80 tahun < 160/90 mm Hg (sampai 145 mm Hg sistolik bila dapat ditoleransi).

MANFAAT TERAPI HIPERTENSI

Menurunkan TD dengan antihipertensi (AH) telah terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, yaitu *stroke*, iskemia jantung, gagal jantung kongestif, dan memberatnya hipertensi.

Hasil gabungan dari 14 uji klinik pada hampir 37.000 penderita **dewasa** dengan **semua tingkat hipertensi** menunjukkan bahwa penurunan TDD 5-6 mm Hg dengan AH menurunkan insidens *stroke* 42% dan PJK 14% selama 4-6 tahun. Pemberian AH pada hampir 8.500 penderita hipertensi usia lanjut menurunkan mortalitas *stroke* 33% dan mortalitas koroner 26% selama 4-6 tahun; sedangkan pada lebih dari 4.700 penderita hipertensi sistolik, penurunan TD 11/3 mm Hg dengan AH menurunkan insidens *stroke* 33%, PJK 27% dan gagal jantung 55% setelah rata-rata 4,5 tahun.

Jadi AH lebih efektif untuk mengurangi insidens *stroke* dan gagal jantung dibandingkan PJK, maka pengobatan hipertensi menyebabkan terjadinya pergeseran dalam penyebab kematian di antara penderita hipertensi, dulu paling banyak gagal jantung sekarang PJK.

Kurang efektifnya AH untuk menurunkan insidens PJK mungkin disebabkan : (1) sebagai komplikasi aterosklerotik, banyak faktor lain ikut berperan; (2) pengobatan tidak cukup dini dan tidak cukup panjang untuk dapat menghambat proses aterosklerotik; (3) AH yang digunakan di masa lalu, diuretik atau β -bloker dalam dosis besar, menimbulkan efek samping metabolik yang meningkatkan risiko koroner; (4) penurunan TD yang berlebihan pada penderita dengan kelainan koroner akan meningkatkan kembali kejadian koroner (kurva J); dan (5) ketidakpatuhan penderita pada pengobatan.

PEDOMAN UMUM TERAPI HIPERTENSI

Keputusan untuk memulai pengobatan hipertensi tidak hanya ditentukan oleh tingginya TD,

tetapi juga oleh adanya faktor risiko kardiovaskular lainnya, dan adanya TOD. Makin tinggi TD, adanya faktor risiko kardio-vaskular yang lain, dan/atau sudah adanya TOD, makin tinggi risiko terjadinya morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Bagi mereka ini, manfaat pengobatan hipertensi makin besar. Sebaliknya, pada hipertensi ringan tanpa disertai faktor risiko lain atau TOD, manfaat pengobatan hipertensi kecil sekali, sehingga penderita mungkin lebih dirugikan oleh adanya efek samping yang ditimbulkan oleh AH. Berdasarkan pertimbangan manfaat dan kerugian ini, maka JNC-V menggunakan rekomendasi berikut untuk memulai pengobatan hipertensi pada orang dewasa.

TD yang meningkat pada pengukuran pertama harus dipastikan dengan pemeriksaan ulang selang satu sampai beberapa minggu sebelum diputuskan untuk diobati (lihat Tabel 22-2). Kecuali bila TD sangat tinggi (diastolik ≥ 120 mm Hg atau sistolik ≥ 210 mm Hg) atau disertai dengan TOD, maka penderita perlu segera diobati.

Tabel 22-2. REKOMENDASI UNTUK MEMULAI PENG-OBATAN HIPERTENSI BERDASARKAN PENGUKURAN TD PERTAMA

Pengukuran pertama		Follow-up yang dianjurkan
TDD	TDS	
< 85	< 130	Periksa ulang dalam 2 tahun
85 - 89	130 - 139	Periksa ulang dalam 1 tahun. Bila TD menetap, terapkan modifikasi pola hidup.
90 - 99	140 - 159	Pastikan dalam 2 bulan -TDD 90-94 dan/atau TDS 140-149 tanpa faktor risiko utama lain: terapkan modifikasi pola hidup, dan periksa ulang setiap 3-6 bulan. -TDD 90-94 dan/atau TDS 140-149 dengan faktor risiko utama lain; TDD 95-99 dan/atau TDS 150-159 tanpa/dengan faktor risiko lain: terapkan dulu modifikasi pola hidup selama 3-6 bulan, dan berikan AH bila TD menetap.
100 - 109	160 - 179	Pastikan dan obati dalam 1 bulan
110 - 119	180 - 209	Pastikan dan obati dalam 1 minggu

MODIFIKASI POLA HIDUP

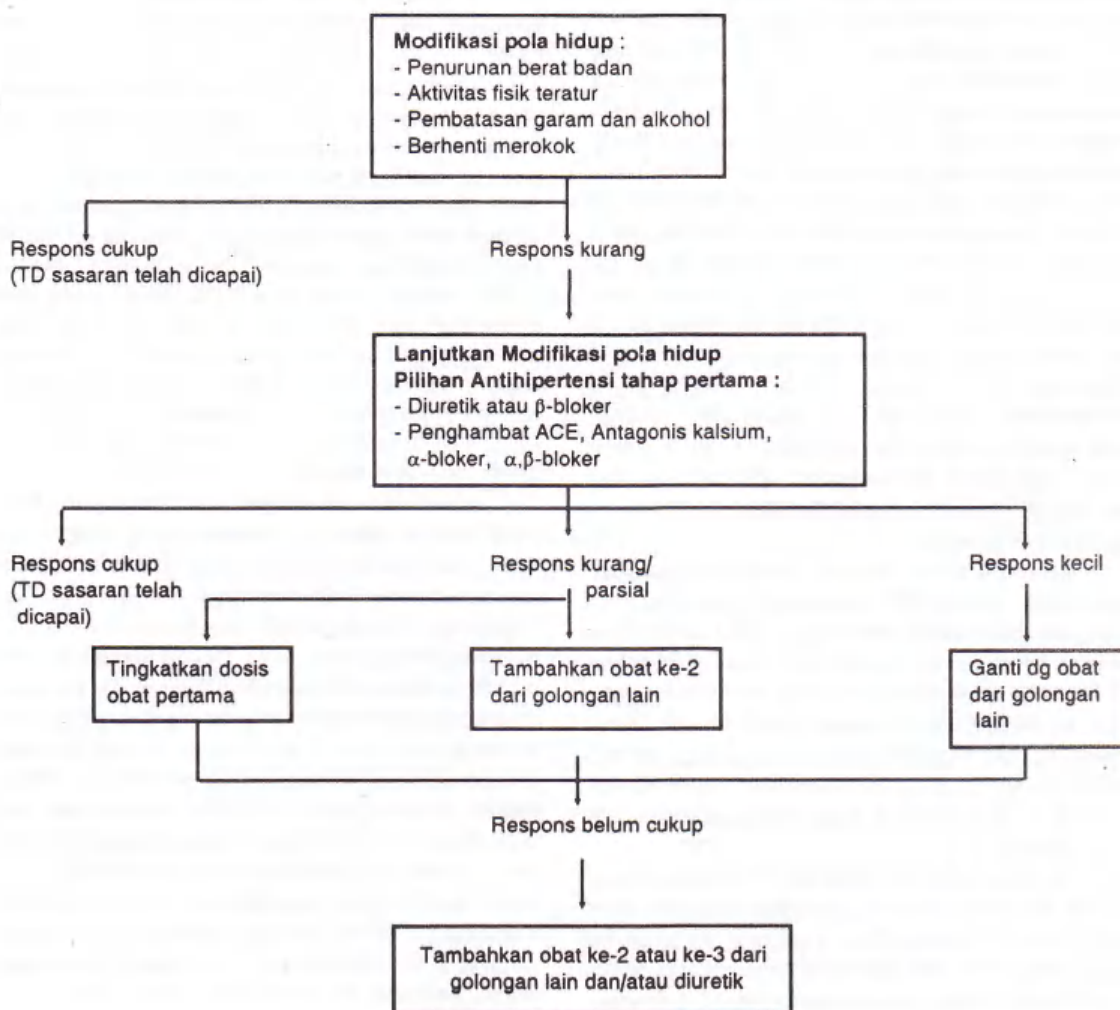
Modifikasi pola hidup (dulu disebut **terapi nonfarmakologik**) berikut berguna untuk menurunkan TD pada penderita hipertensi, meningkatkan efek AH, mencegah peningkatan TD pada mereka dengan TD normal tinggi; dan/atau mengurangi risiko kardiovaskular secara keseluruhan: (1) Menurunkan berat badan bila gemuk. (2) Latihan fisik (aerobik) secara teratur. (3) Mengurangi makan garam menjadi < 2,3 g natrium atau < 6 g NaCl sehari. (4) Makan K, Ca dan Mg yang cukup dari diet. (5) Membatasi minum alkohol (maksimal 20-30 ml

etanol sehari). (6) Berhenti merokok serta mengurangi makan kolesterol dan lemak jenuh untuk kesehatan kardiovaskular secara keseluruhan. Kombinasi (1), (2), (3), dan (5) yang diterapkan pada penderita hipertensi ringan selama rata-rata 4,4 tahun ternyata dapat menurunkan TD sekitar 9/9 mm Hg.

TERAPI FARMAKOLOGIK

Pada prinsipnya, pengobatan hipertensi dilakukan secara **bertahap** (lihat Tabel 22-3).

Tabel 22-3. TAHAPAN TERAPI HIPERTENSI



Obat antihipertensi (AH) yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 22-4.

HIPERTENSI RINGAN DAN SEDANG (tingkat 1 dan 2)

Tahap awal adalah modifikasi pola hidup sebagai dasar terapi hipertensi, dengan AH ditambahkan di atasnya. Sebagai **AH tahap pertama**, baik JNC-V (1992) maupun WHO/ISH (1993) merekomendasikan **monoterapi** dengan salah satu dari 5 golongan obat berikut : **diuretik, β -bloker, penghambat ACE, antagonis kalsium, dan α -bloker (termasuk α, β -bloker)**. Ke-5 golongan AH tersebut di atas terpilih sebagai AH tahap pertama, karena tidak banyak menimbulkan efek samping yang mengganggu dan tidak menimbulkan toleransi pada pemberian jangka panjang, sehingga dapat digunakan sebagai monoterapi. Penurunan TD rata-rata yang ditimbulkan oleh ke-5 golongan obat tersebut sebanding, tetapi variasi antarindividu besar. **Pilihan obat** bagi masing-masing penderita (**individualisasi terapi**) bergantung pada (1) efek samping metabolik dan subyektif yang ditimbulkan; (2) adanya penyakit lain yang mungkin diperbaiki atau diperburuk oleh AH yang dipilih (Tabel 22-5); (3) adanya penggunaan obat lain yang mungkin berinteraksi dengan AH yang diberikan (Tabel 22-6); (4) adanya bukti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas (diuretik atau β -bloker); dan (5) biaya pengobatan, yang mencakup tidak hanya harga obat yang mungkin akan digunakan seumur hidup, tetapi juga biaya pemeriksaan laboratorium rutin dan terapi tambahan yang diperlukan pada penggunaan AH tertentu.

Antihipertensi lainnya, yakni **vasodilator langsung, adrenolitik sentral (α_2 agonis) dan penghambat saraf adrenergik**, tidak digunakan untuk monoterapi tahap pertama tetapi merupakan antihipertensi tambahan. Hal ini disebabkan obat-obat ini menimbulkan toleransi akibat terjadi retensi cairan (pada vasodilator langsung, juga terjadi refleks simpatis yang menstimulasi sistem kardiovaskular), dan menimbulkan efek samping yang mengganggu pada kebanyakan penderita.

Dosis awal pada Tabel 22-4 melindungi penderita dari efek samping meskipun mungkin tidak cukup untuk menimbulkan respons penurunan TD yang diinginkan. Bila diperlukan peningkatan dosis, hal ini harus dilakukan setelah minimal 2-4 minggu,

yaitu setelah dosis terdahulu menimbulkan efek hipotensif yang maksimal. Interval kunjungan ini ditentukan oleh ada tidaknya TOD, faktor risiko utama lainnya, efek samping obat, dan kelainan uji laboratorium, serta kepatuhan penderita terhadap pengobatan.

Dosis maksimal pada Tabel 22-4 ditentukan dengan pertimbangan bahwa (1) untuk banyak AH, kebutuhan dosis bagi **penderita Oriental** lebih rendah dibandingkan **penderita Kaukasia**; dan (2) untuk AH tahap pertama : bila respons masih belum cukup, lebih baik ditambahkan AH lain daripada meningkatkan dosis lebih lanjut, sedangkan untuk AH tambahan : tidak dianjurkan untuk diberikan sebagai monoterapi melainkan sebagai obat tambahan. Karena itu banyak di antara dosis maksimal ini lebih rendah daripada anjuran JNC-V, dan kebanyakan merupakan dosis yang disetujui Dirjen POM.

Bila setelah 1-3 bulan, respons terhadap obat pertama ini belum cukup, maka ada 3 pilihan : (a) bila ada respons yang parsial (TDD turun minimal 5 mm Hg) dan tidak ada efek samping yang berarti, maka dosis obat pertama ini dapat ditingkatkan lagi ke arah dosis maksimalnya; (b) dalam hal (a) dapat juga ditambahkan obat ke-2 dari golongan lainnya. (c) bila respons terlalu kecil (TDD turun kurang dari 5 mm Hg) atau telah muncul efek samping yang mengganggu, gantilah dengan obat dari golongan tahap pertama lainnya; Pilihan (b) biasanya untuk hipertensi yang lebih berat, karena untuk hipertensi yang lebih ringan biasanya cukup dengan monoterapi (pilihan a atau c).

Kombinasi AH dengan cara kerja yang berbeda menyebabkan TD sasaran dapat dicapai dengan menggunakan dosis yang lebih kecil untuk masing-masing AH sehingga mengurangi kemungkinan timbulnya efek samping yang kejadiannya bergantung pada dosis. Dalam kombinasi AH, biasanya digunakan diuretik sebagai obat pertama atau kedua, karena obat ini akan meningkatkan efek antihipertensi semua AH lainnya, kecuali kalsium antagonis yang efeknya hanya sedikit/tidak ditingkatkan. Diuretik akan sinergistik dengan efek antihipertensi penghambat ACE serta meningkatkan efek β -bloker, α -bloker, vasodilator langsung, adrenolitik sentral, dan penghambat saraf adrenergik. Kombinasi α -bloker dengan diuretik akan mengurangi efek diuretik terhadap lipid darah. Kombinasi antara berbagai AH dapat dilihat pada Tabel 22-7.

Tabel 22-4. BERBAGAI ANTIHIPERTENSI (AH) ORAL DENGAN DOSIS DAN SEDIAANNYA

Jenis obat	Dosis antihipertensi (mg/hari)			Sediaan
	Awal	Maksimal***	Frekuensi pemberian	
A. ANTIHIPERTENSI TAHAP PERTAMA				
1. Diuretik				
a. Diuretik tiazid dan sejenisnya				
- Hidroklorotiazid	12,5	25	1 x	Tablet 25 mg; 50 mg
- Klortalidon	12,5	25	1 x	Tablet 50 mg
- Bendroflumetiazid	2,5	5	1 x	Tablet 5 mg
- Indapamid	1,25	2,5	1 x	Tablet 2,5 mg
- Xipamid	10	20	1 x	Tablet 20 mg
b. Diuretik kuat				
- Furosemid - biasa	20 (1x)	80	2 x	Tablet 40 mg
- lepas lambat	30 (1x)	60	2 x	Kapsul 30 mg
c. Diuretik hemat kalium				
- Amilorid	5 (1x)	10	1-2 x	Tablet 5 mg
- Spironolakton	25 (1x)	100	1-2 x	Tablet 25 mg; 100 mg
2. Beta-bloker				
a. Kardioselektif				
- Asebutolol*	200 (1x)	800	2 x	Kapsul 200 mg; Tablet 400 mg
- Atenolol*	25	100	1 x	Tablet 50 mg; 100 mg
- Bisoprolol	5	10	1 x	Tablet 5 mg
- Metoprolol - biasa	50 (1x)	200	1-2 x	Tablet 50 mg; 100 mg
- lepas lambat	100	200	1 x	Tablet 100 mg
b. Nonselektif				
- Alprenolol	100	200	2 x	Tablet 50 mg
- Karteolol*	2,5	10	2-3 x	Tablet 5 mg
- Nadolol*	20	160	1 x	Tablet 40 mg; 80 mg
- Oksprenolol - biasa	80	320	2 x	Tablet 40 mg; 80 mg
- lepas lambat	80	320	1 x	Tablet 80 mg; 160 mg
- Pindolol*	5 (1x)	40	2 x	Tablet 5 mg; 10 mg
- Propranolol	40	160	2 x	Tablet 10 mg; 40 mg
- Timolol	20	40	2 x	Tablet 10 mg; 20 mg
3. Alfa-bloker				
- Doxazosin	1-2**	4	1 x	Tablet 1 mg; 2 mg
- Prazosin	0,5(1x)-1**	4	2 x	Tablet 1 mg; 2 mg
- Terazosin	1-2**	4	1 x	Tablet 1 mg; 2 mg
- Bunazosin	1,5	3	3 x	Tablet 0,5 mg; 1 mg
Alfa,beta-bloker				
- Labetalol	100	300	2 x	Tablet 100 mg
4. Penghambat ACE				
- Kaptopril*	25	100	2 x	Tablet 12,5; 25; 50 mg
- Lisinopril*	5	20	1 x	Tablet 5; 10; 20 mg
- Enalapril*	5	40	1-2 x	Tablet 5; 10 mg
- Benazepril*	10 (1x)	20	2 x	Tablet 10 mg
- Delapril*	15	60	2 x	Tablet 15 mg
- Fosinopril	10	40	1 x	Tablet 10 mg
- Kulnapril*	5 (1x)	40	2 x	Tablet 5; 10; 20 mg

Tabel 22-4. BERBAGAI ANTIHIPERTENSI (AH) ORAL DENGAN DOSIS DAN SEDIAANNYA (Sambungan)

Jenis obat	Dosis antihipertensi (mg/hari)			Sediaan
	Awal	Maksimal***	Frekuensi pemberian	
- Perindopril*	2	8	1 x	Tablet 4 mg
- Ramipril*	1,25	5	1 x	Kapsul 1,25; 2,5; 5 mg
- Silazapril*	1,25-2,5**	5	1 x	Tablet 2,5 mg
5. Antagonis kalsium				
- *Verapamil - biasa	80	320	2 x	Tablet 80 mg
- Diltiazem - biasa	90	360	3 x	Tablet 30; 60 mg
- lepas lambat	180	360	2 x	Kapsul 90; 180 mg
- Nifedipin - biasa	15	30	3 x	Tablet 5; 10 mg
- retard	20	40	2 x	Tablet 10; 20 mg
- oros	30	30	1 x	Tablet 30 mg
- Amlodipin	2,5	7,5	1 x	Tablet 5 mg
- Felodipin	5	10	1 x	Tablet 5; 10 mg
- Isradipin	2,5	10	2 x	Tablet 2,5 mg
- Nifedipin - biasa	60	120	3 x	Tablet 20 mg
- lepas lambat	80	160	2 x	Kapsul 40 mg
B. ANTIHIPERTENSI TAMBAHAN				
1. Adrenolitik sentral (α_2 agonis)				
- Metildopa	250	1.000	2 x	Tablet 125; 250 mg
- Klonidin	0,075	0,6	2 x	Tablet 0,075; 0,15 mg
- Guanfasin	0,5	2	1 x	Tablet 1 mg
2. Penghambat saraf adrenergik				
- Reserpin	0,05	0,25	1 x	Tablet 0,1; 0,25 mg
- Rauwolfia (akar)	25	100	1 x	Tablet 50; 100 mg
- Guanetidin	10	50	1 x	Tablet 10; 25 mg
- Guanadrel	10	50	2 x	Tablet 10; 25 mg
3. Vasodilator langsung				
- Hidralazin	25	100	2-4 x	Tablet 25; 50 mg
- Minoksidil	2,5	40	1-2 x	Tablet 2,5; 10 mg

* Eliminasi obat terutama melalui ginjal sehingga dosis harus dikurangi dengan adanya gangguan fungsi ginjal (kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl)

** Dosis yang lebih rendah hanya perlu diberikan selama beberapa hari (paling lama 1 minggu)

*** Bukan dosis maksimal yang sesungguhnya tetapi batas atas dosis yang biasa diberikan untuk pengobatan hipertensi di Indonesia. Oleh karena itu, dosis ini boleh dilampaui untuk kasus-kasus yang berat atau resisten.

Belum diterima sebagai antihipertensi di Indonesia.

Nama obat yang dicetak tebal adalah obat pilihan dalam kelasnya.

Tabel 22-5. PILIHAN ANTIHIPERTENSI (AH) BERDASARKAN KARAKTERISTIK PENDERITA/ADANYA PENYAKIT PENYERTA

Karakteristik penderita/ Penyakit penyerta	AH yang dianjurkan	AH yang tidak dianjurkan
1. Demografik/Pola hidup		
- Usia < 50 tahun	BB, ACEI, AB	Diuretik
- Usia lanjut	Diuretik, CA	Guanetidin, Guandrel, AB, Labetalol, Adrenolitik sentral
- Aktif fisik	ACEI, CA, AB	BB
- Perokok	AB	BB
- Perlu menghindari sedasi	Semua lainnya	Adrenolitik sentral
- Tidak patuh	Dosis sekali sehari	Adrenolitik sentral
- Menghindari gangguan seksual	ACEI, CA, AB	Diuretik, BB, Guanetidin, Guanadral, Adrenolitik sentral
2. Penyakit Kardiovaskular		
- Angina		
. stabil kronik	BB non-ISA, CA	Vasodilator langsung
. vasospastik	CA	BB, Vasodil. langsung
- Pasca-infark miokard	BB non-ISA, ACEI	Vasodilator langsung
- Gagal jantung	Diuretik, ACEI	BB, CA, Labetalol
- Bradikardia/blok jantung, sick sinus syndrome	-	BB, Labetalol, Verapamil, Diltiazem
- Takiaritmia supraventrikular	Verapamil, BB	Vasodilator langsung
- Kardiomiopati hipertropik dengan disfungsi diastolik berat	BB, Verapamil, Diltiazem	Diuretik, ACEI, AB, Vasodil. langsung
- Hipertrofi ventrikel lain (LVH)	Semua lainnya	Vasodilator langsung
- Sirkulasi hiperdinamik	BB	Vasodilator langsung
- Penyakit vaskuler perifer	CA, AB	BB, Labetalol
- Hipertensi pada kehamilan		
. Hipertensi kronik	Metildopa	ACEI
. Preeklamsia	Metildopa, Hidralazin	Diuretik, ACEI
- Hipertensi akibat siklosporin	CA, Labetalol	-
- Nyeri kepala vaskular/migren	BB non-ISA	-
3. Penyakit Ginjal		
- Stenosis arteri ginjal bilateral/ ginjal tunggal	-	ACEI
- Gangguan fungsi ginjal		
. Awal (Ccr 1,5-2,5 mg/dl)	-	Diuretik hemat K, Suplemen K
. Lanjut (Ccr > 2,5 mg/dl)	Diuretik kuat, Indapamid	Diuretik tiazid, Diuretik hemat K, Suplemen K, ACEI
- Nefropati diabetik	ACEI	-
4. Penyakit Paru		
- Asma/PPOM	-	BB, Labetalol, ACEI
5. Penyakit Endokrin/Metabolik		
- Diabetes melitus	ACEI, AB	BB, Diuretik
- Gout/Hiperurisemia	-	Diuretik
- Feokromositoma	AB ($\pm$ BB)	BB sendiri

Tabel 22-5. PILIHAN ANTIHIPERTENSI (AH) BERDASARKAN KARAKTERISTIK PENDERITA/ADANYA PENYAKIT PENYERTA (Sambungan)

Karakteristik penderita/ Penyakit penyerta	AH yang dianjurkan	AH yang tidak dianjurkan
- Dislipidemia - Obesitas	AB ACEI, Diuretik	Diuretik, BB non-ISA -
6. Penyakit/Kondisi Lain		
- Penyakit hati	-	Metildopa, Labetalol
- Depresi	-	Reserpin, Adrenolitik sentral, BB
- Ulkus peptikum	CA	Reserpin
- Tremor esensial	BB nonselektif	-
- Glaukoma	BB, Diuretik	-
- Hipertrofi prostat jinak (BPH)	AB	Diuretik
- Penggunaan NSAID	CA, AB	ACEI, BB, Diuretik
* Verapamil, diltiazem, dan nikardipin meningkatkan kadar plasma siklosporin		
BB = β -bloker	DHP	= Dihidropiridin (mis. Nifedipin)
AB = α -bloker	ISA	= aktivitas simpatomimetik intrinsik (mis. Pindolol)
CA = Kalsium antagonis	Ccr	= kreatinin serum
ACEI = Penghambat ACE		

Tabel 22-6. INTERAKSI ANTARA ANTIHIPERTENSI DENGAN OBAT LAIN

Antihipertensi (AH)	↓ Efek AH	↑ Efek AH	Efek AH terhadap Obat lain
1. Diuretik	- Kolestiramin } Kolestipol } ↓ abs.AH - AINS : ↓ efek AH	- Tiazid + furosemid → ↑ diuresis	- ↑ kadar Li (↑ reabsorpsi di tubuli ginjal) - Dislipidemia } sukar DM } dikendalikan
2. Beta-bloker	- AINS : ↓ efek AH - Rifampin } Merokok } ↓ kadar AH Fenobarb. } (induksi enzim)	- Simetidin : ↑ kadar AH (hambatan enzim) - kuinidin : ↑ hipotensi	- Verap. } ↑ depresi SA & AV Dilt. } ↑ efek inotropik negatif - Reserpin : ↑ bradikardia, sinkope - ↑ kadar teofilin, lidokain, klorpromazin (↓ metabolisme di hati) - DM } sukar di- Dislipidemia } kendalikan
3. Penghambat ACE	- AINS : ↓ efek AH - Antacid : ↓ abs. AH	- Diur.: ↑ efek AH (hipovolemia)	- Dekongestan nasal : ↑ TD (α_1 agonis) - Suplemen K } Diur. hemat K } → hiper- AINS } kalemia - ↑ kadar Li

Tabel 22-6. INTERAKSI ANTARA ANTIHIPERTENSI (AH) DENGAN OBAT LAIN (Sambungan)

Antihipertensi (OAH)	↓ Efek AH	↑ Efek AH	Efek AH terhadap Obat lain
4. Kalsium antagonis	- Rifampin Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin } ↓ kadar Verap. - Karbamazepin : ↓ kadar Dilt.	- Simetidin : ↑ kadar AH (hambatan enzim)	- Verap. } ↑ kadar digoksin, karbamazepin Dilt. - Verap. ↑ kadar kulinidin, teofilin - Verap. } ↑ kadar siklosporin Dilt. Nikardipin
5. Alfa-bloker		- AH lain (terutama diur.) : ↑ hipotensi postural	
6. Penghambat saraf adrenergik	- TCAD Amfetamin Kokain Klorpromazin SM tidak langsung } ↓ efek AH (hambatan ambilan AH ke dalam ujung saraf adrenergik) - Dekongestan nasal (SM langsung) : reaksi hipertensi (supersensitivitas reseptor oleh AH) - MAOI : reaksi hipertensi (NE yg dilepaskan AH tidak dirusak MAO)		
7. Adrenolitik sentral	- BB : ↑ gejala putus obat klonidin - TCAD SM tidak langsung } ↓ efek metildopa		- Metildopa : ↑ kadar Li
AINS = Antiinflamasi nonsteroid TCAD = Antidepresi trisiklik MAOI = Penghambat MAO abs. = absorpsi Li = Litium Verap. = Verapamil Dilt. = Diltiazem SM = Simpatomimetik Diur. = Diuretik DM = Diabetes melitus			

Tabel 22-7. KOMBINASI ANTARA BERBAGAI ANTIHIPERTENSI (AH)

	Diuretik	β-bloker	Penghambat ACE	Kalsium antagonis	α-bloker
Diuretik	***	+	+	—	+
β-bloker	+	***	+	+	+
Penghambat ACE	+	+	***	+	+
Kalsium antagonis	—	+	+	***	+
α-bloker	+	+	+	+	***

+ hasil baik (aditif atau sinergistik)

* hati-hati pada gangguan fungsi jantung atau gangguan konduksi, terutama dengan verapamil atau diltiazem

— tidak dianjurkan, karena penambahan efek hanya sedikit/tidak ada

Sebelum melangkah ke tahap pengobatan selanjutnya, sebab-sebab kegagalan/kurangnya respons terhadap AH yang telah diberikan harus diteliti lebih dulu (lihat Tabel 22-8).

Tabel 22-8. SEBAB-SEBAB KEGAGALAN TERAPI HIPERTENSI

1. Ketidapatuhan penderita : biaya pengobatan, instruksi tidak jelas, efek samping obat, dan frekuensi pemberian yang tidak praktis.
2. Obatnya sendiri : dosis terlalu rendah, kombinasi yang tidak cocok, terjadinya toleransi, interaksi dengan obat lain (lihat Tabel 22-6).
3. Adanya kondisi lain : obesitas, diet tinggi natrium atau alkohol, retensi cairan, kerusakan ginjal yang progresif, kurangnya pemberian diuretik, hipertensi akselerasi/maligna.
4. Hipertensi sekunder (renal, endokrin, obat-obat penyebab hipertensi, lihat butir 1,2).
5. Pseudohipertensi

Bila TD sasaran telah tercapai dan dosis obat-obat AH yang digunakan telah stabil, maka menggantinya dengan **kombinasi tetap** yang komposisinya hampir sama akan menyederhanakan regimen obat sehingga mungkin dapat meningkatkan kepatuhan penderita dan mengurangi ongkos pengobatan. Kombinasi tetap tidak boleh digunakan bila hipertensi sukar dikontrol atau bila dosis salah satu obatnya perlu sering disesuaikan. Bila TD telah stabil, interval kunjungan biasanya cukup 3-6 bulan sekali.

HIPERTENSI BERAT DAN SANGAT BERAT (tingkat 3 dan 4)

Monoterapi jarang mencukupi, AH ke-2 atau ke-3 seringkali perlu ditambahkan dengan interval yang lebih singkat bila TD belum juga terkendali. Selain itu, dosis maksimal beberapa obat dapat ditingkatkan. Penderita dengan hipertensi tingkat 4 (TDD ≥ 120 mm Hg) perlu segera diobati, dan bila ada TOD yang bermakna, mungkin perlu dirawat di rumah sakit. Kecuali pada hipertensi mendesak dan hipertensi darurat, penurunan TD lebih baik dilakukan **perlahan-lahan** dalam waktu berminggu-minggu dengan pemberian obat oral.

HIPERTENSI SISTOLIK

Hipertensi sistolik adalah hipertensi dengan TDD normal (< 90 mm Hg) dan TDS tinggi (≥ 140 mm Hg). Ini sering terjadi pada usia lanjut. Bila terjadi pada remaja atau dewasa muda, seringkali menunjukkan sirkulasi hiperdinamik dan kelak akan terjadi peningkatan TDD. Mula-mula diterapkan modifikasi pola hidup untuk menurunkan TDS yang meningkat ini. Tetapi bila TDS menetap ≥ 160 mm Hg, AH mulai diberikan.

HIPERTENSI RESISTEN

Hipertensi dianggap resisten bila TD awal $\geq 180/115$ mm Hg tidak dapat diturunkan sampai $< 160/100$ mm Hg dengan kombinasi 3 AH dosis hampir maksimal pada penderita yang patuh makan obatnya. Bila TD awal $< 180/115$ mm Hg, hipertensi dianggap resisten bila TD tidak dapat mencapai normotensi ($< 140/90$ mm Hg) dengan kombinasi AH tersebut di atas. Kombinasi AH harus terdiri atas sedikitnya 3 AH dari golongan yang berbeda, dengan salah satu di antaranya adalah diuretik.

Untuk penderita usia lanjut dengan hipertensi sistolik, hipertensi dianggap resisten bila TDS awal > 200 mm Hg tidak dapat diturunkan menjadi < 170 mm Hg dengan kombinasi 3 AH dosis yang cukup pada penderita yang patuh makan obatnya, atau bila TDS awal antara 160 - 200 mm Hg tidak dapat diturunkan menjadi < 160 mm Hg atau dengan sedikitnya 10 mm Hg.

Penurunan TD, sekalipun tidak mencapai TD sasaran, tetap dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas.

PENGURANGAN / PENGHENTIAN ANTI-HIPERTENSI

Bila TD telah terkendali selama 1 tahun atau lebih dan sedikitnya 4 kali kunjungan, AH dapat mulai dikurangi, secara bertahap dan perlahan. Satu per satu AH diturunkan dulu dosisnya, baru kemudian dihentikan, sedangkan modifikasi pola hidup terus dijalankan. Secara umum, pengurangan AH hanya berhasil pada penderita yang menerapkan modifikasi pola hidup, sedangkan yang berhasil menghentikan AH adalah penderita hipertensi ringan, usia muda, berat badan normal, pola hidup yang baik, dan tanpa TOD. Akan tetapi, penderita yang dapat mengurangi/menghentikan AH ini harus

diperiksa secara teratur karena TD biasanya naik kembali berbulan-bulan atau bertahun-tahun kemudian, terutama bila perbaikan pola hidup tidak dipertahankan.

KRISIS HIPERTENSI : HIPERTENSI DARURAT DAN HIPERTENSI MENDESAK (URGEN)

Hipertensi darurat adalah keadaan yang memerlukan penurunan TD dengan segera (dalam waktu 1 jam, tidak perlu sampai normal) untuk mencegah atau membatasi TOD, biasanya dengan terapi parenteral. Contohnya ialah ensefalopati hipertensif, perdarahan intrakranial, gagal jantung kiri akut dengan edema paru, aneurisma aorta *dissecting*, infark miokard akut atau mengancam, eklamsia, cedera otak, krisis feokromositoma, interaksi MAOI dengan obat atau makanan.

Hipertensi mendesak adalah keadaan yang menghendaki penurunan TD dalam waktu 24 jam, biasanya dengan obat oral. Contohnya ialah hipertensi akselerasi-maligna (TDD biasanya > 140 mm Hg disertai dengan perdarahan dan eksudat pada retina dan udem papil) tanpa gejala-gejala yang berat atau komplikasi organ sasaran yang progresif, infark otak aterotrombotik dengan hipertensi berat, krisis hipertensi akibat penghentian mendadak AH, dan hipertensi perioperatif yang berat.

Obat-obat yang digunakan dan cara pemberiannya dapat dilihat pada Tabel 22-9. Kebanyakan hipertensi darurat pada awalnya diberi terapi parenteral, tetapi beberapa obat oral yang memberikan penurunan TD yang cepat dapat juga digunakan. Tidak ada keuntungan klinis yang jelas antara pemberian sublingual dan oral dari nifedipin atau kaptopril.

Pada pengobatan hipertensi mendesak maupun darurat, hendaknya dipilih obat-obat yang dapat menurunkan TD selama 30 menit sampai beberapa jam. Peningkatan TD saja, tanpa adanya gejala-gejala atau bukti TOD, jarang memerlukan terapi darurat. Risiko pengobatan yang terlalu agresif pada hipertensi krisis harus selalu dipertimbangkan. Bahkan pemberian obat oral untuk hipertensi mendesak dapat menimbulkan iskemia miokard dan hipoperfusi serebral.

HIPERTENSI PADA USIA LANJUT

Sebagian besar hipertensi pada usia lanjut adalah hipertensi sistolik, di samping hipertensi

diastolik. **Pseudohipertensi** kadang-kadang ditemukan, akibat kekakuan arteri brakial sehingga tidak dapat dijepit dengan *cuff* stigmomanometer tekanan tinggi. Pseudohipertensi ini dapat diduga dari (1) tidak adanya TOD dan (2) arteri radial tetap teraba pada tekanan *cuff* yang seharusnya menjepit arteri brakial.

Terapi AH ternyata bermanfaat bagi penderita hipertensi usia lanjut (lihat uraian pada MANFAAT TERAPI HIPERTENSI).

Tujuan terapi adalah TD < 160/90 mm Hg untuk penderita sampai usia 80 tahun dengan TDS > 180 mm Hg, atau menurunkan 20 mm Hg untuk TDS 160-179 mm Hg. Bila ditoleransi, TD dapat diturunkan lebih rendah lagi. Bila TDS 140-160 mm Hg, terapkan modifikasi pola hidup untuk menurunkan atau membantu menurunkan TD.

Pemberian AH pada penderita usia lanjut harus hati-hati karena pada mereka ini terdapat : (a) penurunan refleks baroreseptor sehingga mereka lebih mudah mengalami hipotensi ortostatik; (b) gangguan autoregulasi otak sehingga iskemia serebral mudah terjadi dengan hanya sedikit penurunan TD sistemik; (c) penurunan fungsi ginjal dan hati sehingga terjadi akumulasi obat; (d) pengurangan volume intravaskular sehingga lebih sensitif terhadap deplesi cairan; dan (e) sensitivitas terhadap hipokalemia sehingga mudah terjadi aritmia dan kelemahan otot.

Karena itu : (1) Obat-obat yang dapat menimbulkan hipotensi ortostatik, yakni guanetidin, guanadrel, α -bloker, dan labetalol, sebaiknya dihindarkan atau bila perlu diberikan harus dengan hati-hati; (2) TD diturunkan perlahan-lahan dengan cara: dosis awal yang lebih rendah, dan peningkatan dosis yang lebih kecil dengan interval yang lebih panjang dari biasanya pada penderita yang lebih muda; (3) Pilihan AH harus secara individual, berdasarkan adanya kondisi penyerta. Pilihan untuk hipertensi tanpa komplikasi adalah dosis rendah diuretik atau antagonis kalsium, misalnya HCT 12,5 mg/hari.

HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Terdiri dari (1) hipertensi esensial kronik, (2) preeklamsia-eklamsia, (3) hipertensi kronik dengan preeklamsia, dan (4) hipertensi selintas.

Pada hipertensi esensial kronik, hipertensi telah ada sebelum hamil atau telah terdiagnosis sebelum kehamilan minggu ke-20. Tujuan terapi adalah mengurangi kejadian komplikasi akibat TD

Tabel 22-9. OBAT UNTUK KRISIS HIPERTENSI : DARURAT DAN MENDESAK

Obat	Dosis & Cara pemberian	Mula kerja
1. Vasodilator parenteral		
- Na nitroprusid	Infus IV : 0,25 - 10 ug/kg/min, dosis maksimum hanya utk 10 menit	Segera
- Nitrogliserin	Infus IV : 5 - 100 ug	2 - 5 menit
- Diazoksid	Bolus IV : 50 - 150 mg, berulang Infus IV : 15 - 30 mg/min	1 - 2 menit
- Hidralazin	Bolus IV : 10 - 20 mg IM : 10 - 40 mg	10 menit 20 - 30 menit
- Enalaprilat	Bolus IV : 0,625 - 1,25 mg tiap 6 jam	15 - 60 menit
2. Penghambat adrenergik parenteral		
- Fentolamin	Bolus IV : 5 - 15 mg	1 - 2 menit
- Trimetafan	Infus IV : 1 - 4 mg/min	1 - 5 menit
- Labetalol	Bolus IV : 20 - 80 mg tiap 10 menit Infus IV : 2 mg/min	5 - 10 menit
- Metildopa	Infus IV : 250 - 500 mg tiap 6 jam	30 - 60 menit
3. Obat oral		
- Nifedipin biasa	Oral : 10 - 20 mg, ulang setelah 30 menit	15 - 30 menit
- Kaptopril	Oral : 25 mg, ulang bila perlu	15 - 30 menit
- Klonidin	Oral : 0,1 - 0,2 mg, ulang tiap jam, bila perlu sampai total 0,6 mg	30 - 60 menit
- Labetalol	Oral : 200 - 400 mg, ulang tiap 2-3 jam	30 menit-2 jam

tinggi pada si ibu sambil menghindari terapi yang merugikan fetusnya. Diuretik atau AH lain kecuali penghambat ACE boleh diteruskan bila telah digunakan sebelum hamil. **Penghambat ACE** menyebabkan fetus mengalami gagal ginjal dan kematian bila obat ini digunakan si ibu selama 2 trimester terakhir. Bagi wanita yang tidak makan AH ketika mulai hamil dan yang AH-nya dihentikan pada awal kehamilan, berhenti bekerja atau menambah istirahat mungkin dapat menurunkan TD bila TDD 90-100 mm Hg. Membatasi makan garam harus dijalankan bila tindakan ini efektif pada penderita tersebut. AH hanya diberikan bila TDD $\geq$ 100 mmHg. Penurunan TD harus perlahan-lahan agar aliran darah uteroplasental yang cukup dapat dipertahankan.

Antihipertensi terpilih adalah metildopa karena obat ini paling banyak dievaluasi pada hamil-

an. **Beta-bloker** sebanding dengan metildopa dalam hal efektivitas, serta aman bila digunakan pada akhir kehamilan, tetapi penggunaan pada awal kehamilan mengganggu pertumbuhan fetus.

Preeklamsia adalah suatu kondisi khas kehamilan, yang terjadi setelah 20 minggu hamil. Kondisi ini ditandai dengan perfusi yang buruk pada banyak organ, yang mengakibatkan peningkatan TD disertai proteinuria dan/atau edema, serta kadang-kadang gangguan koagulasi dan gangguan fungsi hati. TDS meningkat $\geq$ 30 mm Hg dan TDD (Korotkoff fase V) meningkat $\geq$ 15 mm Hg dibandingkan dengan nilai rata-rata selama 20 minggu pertama kehamilan. Bila TD sebelumnya tidak diketahui, nilai 140/90 mm Hg atau lebih dianggap tidak normal. Preeklamsia ini dapat dengan cepat berkembang menjadi fase konvulsif yang disebut **eklamsia**. Preeklamsia biasanya terjadi pada kehamilan pertama.

Keputusan untuk memberikan AH harus didasarkan pada keselamatan ibunya, karena tidak jelas apakah penurunan TD akan menguntungkan fetus, sedangkan pengobatan ini tidak menyembuhkan preeklamsia. Terapi dengan AH dimulai bila TDD ≥ 100 mm Hg. Bila kelahiran tidak diharapkan dalam 24 jam, diberikan obat oral, yakni **metildopa**, **Hidralazin**, antagonis kalsium, β -bloker, dan **labetalol** merupakan obat tambahan atau obat pengganti. **Diuretik** akan makin memperburuk perfusi organ sehingga harus dihindarkan pada preeklamsia.

Bila kelahiran akan segera terjadi, diberikan AH parenteral. **Hidralazin intravena** efektif dan telah digunakan dengan aman pada kehamilan, sedangkan data penggunaan **diazoksid**, **labetalol**, dan **klonidin** masih terbatas.

Penggunaan aspirin dosis rendah (60 mg sehari) sebagai antiplatelet ternyata tidak dapat mencegah atau mengobati preeklamsia.

2. OBAT ANTIHIPERTENSI

Karena kebanyakan AH telah dibahas secara umum pada **Bab 6 dan 25**, maka pada bab ini hanya akan dibahas segi penggunaannya sebagai antihipertensi. Golongan AH yang belum dibahas pada bab lain, yakni penghambat enzim konversi angiotensin (penghambat ACE) dan vasodilator langsung, di sini akan dibicarakan lebih terinci. Status obat-obat ini dalam pengobatan hipertensi telah dibahas pada PRINSIP PENGOBATAN HIPERTENSI, sedangkan posologi dan sediaannya tercantum pada **Tabel 22-4**.

2.1. DIURETIK

Uraian rinci tentang golongan obat ini dapat dilihat pada **Bab 25**.

Mekanisme antihipertensi. Khasiat antihipertensi diuretik berawal dari efeknya meningkatkan ekskresi natrium, klorida, dan air, sehingga mengurangi volume plasma dan cairan ekstrasel. TD turun akibat berkurangnya curah jantung, sedangkan resistensi perifer tidak berubah pada awal terapi. Pada pemberian kronik, volume plasma kembali tetapi masih kira-kira 5% di bawah nilai sebelum pengobatan. Curah jantung kembali mendekati normal. TD tetap turun karena sekarang resistensi perifer menurun. Vasodilatasi perifer yang terjadi kemu-

dian ini tampaknya bukan efek langsung tiazid tetapi karena adanya penyesuaian pembuluh darah perifer terhadap pengurangan volume plasma yang terus menerus. Kemungkinan lain adalah berkurangnya volume cairan interstisial berakibat berkurangnya kekakuan dinding pembuluh darah dan bertambahnya daya lentur (*compliance*) vaskular.

DIURETIK TIAZID DAN SEJENISNYA

Berbagai tiazid (misalnya hidroklorotiazid, bendroflumetiazid) dan diuretik yang sejenis (misalnya klortalidon, indapamid) mempunyai mekanisme kerja yang sama. Dalam dosis yang ekuipoten, berbagai obat ini menimbulkan efek antihipertensi dan toksisitas yang tidak berbeda satu sama lain, kecuali indapamid mungkin lebih efektif daripada tiazid lainnya pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal. Perbedaan utama antara berbagai obat ini terletak dalam masa kerjanya.

Efek antihipertensi tiazid berlangsung lebih lama dan terjadi pada dosis yang jauh lebih rendah daripada efek diuretiknya. Efek hipotensifnya baru terlihat setelah 2-3 hari dan mencapai maksimum setelah 2-4 minggu. Karena itu, peningkatan dosis tiazid harus dilakukan dengan interval tidak kurang dari 4 minggu.

Penggunaan sebagai antihipertensi. Sampai sekarang tiazid merupakan obat utama dalam terapi antihipertensi pada penderita dengan fungsi ginjal yang normal. Obat ini terutama efektif untuk penderita hipertensi dengan kadar renin yang rendah, misalnya (kebanyakan) penderita yang lebih tua. Tiazid digunakan sebagai obat tunggal pada penderita hipertensi ringan sampai sedang, atau dalam kombinasi dengan AH lain pada penderita yang TD-nya tidak dapat dikendalikan dengan diuretik saja. Tiazid menurunkan TD berdiri maupun berbaring, jarang menimbulkan hipotensi postural, ditoleransi penderita dengan baik, harganya relatif murah, dapat diberikan sekali sehari, dan efek hipotensifnya bertahan pada penggunaan jangka panjang.

Tiazid seringkali dikombinasi dengan AH lain karena (1) tiazid meningkatkan efek hipotensif obat lain yang mekanisme kerjanya berbeda sehingga dosis obat tersebut dapat dikurangi, dan dengan demikian mengurangi jumlah dan beratnya efek samping; dan (2) tiazid mencegah terjadinya retensi cairan oleh AH lainnya sehingga efek hipotensif obat-obat tersebut dapat bertahan.

Efek samping dan Perhatian. Tiazid dapat menimbulkan berbagai efek samping metabolik, yakni hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperurisemia, hiperkalsemia, hiperglikemia, hiperkoles-terolemia, dan hipertrigliseridemia. Tiazid dapat mencetuskan gout akut. Untuk menghindari efek metabolik ini, tiazid harus digunakan dengan dosis rendah dan dilakukan pengaturan diet.

Kecuali indapamid, tiazid kehilangan efektivitasnya sebagai diuretik maupun antihipertensi pada gagal ginjal (kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl). Untuk kasus demikian digunakan diuretik kuat. Hipokalemia meningkatkan efek toksik digitalis, yang diberikan bersama untuk gagal jantung. Tiazid juga menimbulkan gangguan fungsi seksual dan rasa lemah.

Efek hipotensif diuretik diantagonisasi oleh obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS), terutama indometasin, melalui hambatan sintesis prostaglandin yang bersifat vasodilator dan berperan penting dalam pengaturan aliran darah ginjal serta metabolisme air dan garam. Pada akhirnya AINS menyebabkan retensi natrium dan air, yang mengurangi efek hampir semua AH. AINS juga menyebabkan hiperkalemia.

DIURETIK KUAT DAN DIURETIK HEMAT KALIUM

Diuretik kuat, misalnya furosemid, merupakan AH yang lebih efektif dibandingkan tiazid untuk hipertensi dengan gangguan fungsi ginjal atau gagal jantung. Mula kerjanya lebih cepat dan efek diuretiknya lebih kuat daripada tiazid. **Tetapi tiazid lebih efektif untuk bentuk-bentuk hipertensi lainnya.** Karena itu, penggunaan diuretik kuat sebagai AH oral biasanya dicadangkan untuk penderita dengan kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl atau gagal jantung. Masa kerjanya pendek sehingga untuk mengendalikan TD diperlukan pemberian minimal 2 kali sehari.

Seperti halnya tiazid, perubahan kadar kalium plasma oleh diuretik kuat berhubungan dengan efek diuretiknya, dan tidak dengan efek hipotensifnya. Efek samping diuretik kuat sama dengan tiazid kecuali tidak menyebabkan hiperkalsemia. Untuk menghindari efek metabolik ini, diuretik kuat harus digunakan dengan dosis rendah disertai pengaturan diet.

Diuretik hemat kalium merupakan diuretik lemah, penggunaannya terutama dalam kombinasi dengan

diuretik lain untuk mencegah atau mengurangi hipokalemia dari diuretik lain. Diuretik hemat kalium dapat menyebabkan hiperkalemia, terutama pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal atau bila dikombinasi dengan penghambat ACE, suplemen kalium, atau AINS. Pada penderita dengan kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl, penggunaannya harus dihindarkan.

Spirolakton dalam dosis sampai dengan 100 mg sehari mempunyai efek hipotensif yang sebanding dengan hidroklorotiazid. Spirolakton adalah antagonis spesifik dari aldosteron, maka merupakan obat pilihan utama untuk hiperaldosteronisme primer. Efek sampingnya adalah ginekomastia, mastodinia, menstruasi tidak teratur, dan berkurangnya libido pada pria.

2.2. PENGHAMBAT ADRENERGIK

Uraian rinci mengenai golongan obat ini dapat dilihat pada **Bab 6**.

PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR β (β -BLOKER)

Mekanisme antihipertensi. Mekanisme kerja β -bloker sebagai antihipertensi masih belum jelas. Diperkirakan ada beberapa cara : (1) pengurangan denyut jantung dan kontraktilitas miokard menyebabkan curah jantung berkurang. Refleks baroreseptor serta hambatan reseptor β_2 vaskular menyebabkan resistensi perifer pada awalnya meningkat. Pada pemberian kronik resistensi perifer menurun, mungkin sebagai penyesuaian terhadap pengurangan curah jantung yang kronik; (2) hambatan pelepasan NE melalui hambatan reseptor β_2 presinaps; (3) hambatan sekresi renin melalui hambatan reseptor β_1 di ginjal; dan (4) efek sentral. Berbagai mekanisme ini memberikan kontribusi yang berbeda-beda dalam menimbulkan efek antihipertensi dari setiap β -bloker.

Penurunan TD oleh β -bloker yang diberikan per oral berlangsung lambat. Efek ini mulai terlihat dalam 24 jam sampai 1 minggu setelah terapi dimulai, dan tidak diperoleh penurunan TD lebih lanjut setelah 2 minggu bila dosisnya tetap. Obat ini tidak menimbulkan hipotensi ortostatik. Pada orang normal, pemberian kronik obat ini tidak menimbulkan hipotensi.

Penggunaan sebagai antihipertensi. Beta-bloker diberikan sebagai obat pertama pada penderita

hipertensi ringan sampai sedang dengan PJK (terutama setelah infark miokard akut) atau dengan aritmia supraventrikuler maupun ventrikuler tanpa kelainan konduksi, pada penderita muda dengan sirkulasi hiperdinamik, dan pada penderita yang memerlukan antidepresi trisiklik atau antipsikotik (karena efek antihipertensi β -bloker tidak dihambat oleh obat-obat tersebut). Beta-bloker lebih efektif pada penderita yang lebih muda dan kurang efektif pada penderita yang lebih tua. Penggunaan β -bloker dalam kombinasi, dapat dilihat pada **Tabel 22-7**.

Efek antihipertensi β -bloker berlangsung lebih lama daripada bertahtannya kadar plasma. Hal ini mungkin disebabkan oleh ikatan β -bloker pada jaringan. Karena itu, kadar plasma β -bloker tidak berhubungan dengan efek antihipertensinya, dan tidak dapat digunakan sebagai pedoman terapi.

Efektivitas berbagai β -bloker sebagai antihipertensi tidak berbeda satu sama lain bila diberikan dalam dosis yang ekuipoten. Ada atau tidaknya kardioselektivitas, ISA, MSA, maupun kemampuan obat masuk otak tidak memberikan perbedaan dalam efektivitas sebagai antihipertensi tetapi memberikan perbedaan dalam menentukan pilihan β -bloker mana yang paling tepat bagi masing-masing penderita, karena adanya perbedaan efek pada penyakit penyerta dan profil efek samping yang ditimbulkan. Beta-bloker dengan ISA kurang efektif untuk PJK dan belum terbukti efektif untuk pascainfark miokard, meskipun kurang menimbulkan efek samping metabolik.

Efek samping dan Perhatian. Lihat juga uraian pada Bab 6.

Secara umum, efek samping β -bloker (termasuk labetalol) berupa bronkospasme, memperburuk gangguan pembuluh darah perifer, rasa lelah, insomnia, eksaserbasi gagal jantung, dan menutupi gejala-gejala hipoglikemia; juga, hipertrigliseridemia dan menurunkan kadar kolesterol HDL (kecuali β -bloker dengan ISA dan labetalol); serta mengurangi kemampuan berolahraga. Karena itu β -bloker (termasuk labetalol) **tidak boleh** diberikan pada penderita dengan asma, PPOM, gagal jantung dengan disfungsi sistolik, blok jantung derajat 2 dan 3, *sick sinus syndrome*, dan penyakit vaskular perifer; serta harus digunakan dengan hati-hati pada penderita diabetes. Beta-bloker tidak boleh dihentikan mendadak pada penderita dengan PJK. Efek sam-

ping metabolik dari β -bloker dapat dikurangi dengan pengaturan diet.

Terapi hipertensi dengan β -bloker pada penderita dengan gagal ginjal kronik telah dilaporkan menyebabkan fungsi ginjal memburuk. Efek ini mungkin disebabkan oleh pengurangan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus akibat pengurangan curah jantung dan penurunan TD oleh obat. Berbeda dengan penderita angina, pada penderita hipertensi jarang sekali terjadi hipertensi *rebound* pada penghentian β -bloker secara mendadak.

PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR α (α -BLOKER)

Hanya α -bloker yang selektif memblokir adrenoseptor α_1 , yang berguna untuk pengobatan hipertensi. Alfa-bloker yang nonselektif juga menghambat adrenoseptor α_2 di ujung saraf adrenergik sehingga meningkatkan pelepasan NE. Efek NE di jantung tidak dihambat, sehingga terjadi perangsangan jantung yang berlebihan (efek langsung maupun tidak langsung melalui refleksi simpatis akibat vasodilatasi perifer). Hal ini menyebabkan α -bloker yang nonselektif kurang efektif sebagai antihipertensi. Alfa₁-bloker yang tersedia sebagai antihipertensi saat ini adalah prazosin, terazosin, doksazosin, dan bunazosin.

Mekanisme antihipertensi. Alfa₁-bloker menghambat reseptor α_1 di pembuluh darah terhadap efek vasokonstriksi NE dan E sehingga terjadi dilatasi arteriol dan vena. Dilatasi arteriol menurunkan resistensi perifer, dan dengan demikian menurunkan TD. Akibatnya terjadi refleksi takikardi tetapi hanya sedikit dan denyut jantung menurun kembali setelah pemberian kronik. Venodilatasi mengurangi alir balik vena. Hambatan venokonstriksi dapat menyebabkan hipotensi ortostatik yang dapat menjadi simptomatik, terutama pada pemberian dosis awal (fenomena dosis pertama, lihat di bawah).

Penggunaan sebagai antihipertensi. JNC-V (1992) dan WHO/ISH (1993) memasukkan α -bloker dan α , β -bloker sebagai AH tahap pertama. Obat-obat ini tidak menimbulkan toleransi pada penggunaan jangka panjang sebagai AH, berbeda dengan efek α -bloker pada gagal jantung.

Alfa-bloker merupakan **satu-satunya** golongan AH yang memberikan **efek positif terhadap lipid darah** (menurunkan kolesterol LDL dan trigliserida, dan meningkatkan kolesterol HDL). Alfa-bloker juga dapat menurunkan resistensi insulin (di

disamping penghambat ACE), mengurangi gangguan vaskular perifer, memberikan sedikit efek bronkodilatasi dan mengurangi serangan asma akibat latihan fisik, merelaksasi otot polos prostat dan leher kandung kemih sehingga mengurangi gejala-gejala hipertrofi prostat, tidak mengganggu aktivitas fisik, dan tidak berinteraksi dengan AINS. Karena itu, α -bloker dianjurkan penggunaannya pada penderita hipertensi yang disertai diabetes, dislipidemia, obesitas, gangguan resistensi perifer, asma, hipertrofi prostat, dan perokok. Merokok meningkatkan trigliserida dan menurunkan kolesterol HDL dalam darah. Alfa-bloker juga dapat dianjurkan untuk penderita muda yang aktif secara fisik, dan mereka yang menggunakan AINS.

Efek samping dan Perhatian. Efek samping utama adalah hipotensi ortostatik. **Fenomena dosis pertama** adalah hipotensi ortostatik yang simtomatik dan terjadi pada beberapa dosis pertama, tetapi dapat juga terjadi sewaktu peningkatan dosis; yang berat berupa kehilangan kesadaran selintas, dan yang ringan berupa pusing kepala atau kepala terasa ringan. Fenomena ini terutama terjadi bila dosis awal terlalu besar, pada penderita dengan deplesi cairan (termasuk orang puasa atau membatasi garam), penderita usia lanjut, atau yang sedang makan AH lain. Toleransi terhadap fenomena ini terjadi dengan cepat, mekanismenya tidak diketahui. Untuk mencegah/mengurangi efek samping ini, dosis awal harus kecil dan diberikan sebelum tidur selama beberapa hari, demikian juga peningkatan dosis harus dilakukan perlahan-lahan. Pemberian pada penderita usia lanjut, penderita dengan deplesi cairan, dan penambahan pada AH lain, harus dilakukan dengan hati-hati. Ini juga berlaku untuk **labetalol**. Dalam hal ini, **doxazosin** mempunyai keuntungan, fenomena dosis pertama jarang sekali terjadi karena obat ini mempunyai mula kerja yang lambat (efek maksimal dicapai 6-8 jam setelah dosis) sehingga penurunan TD terjadi secara perlahan.

Efek samping lain yang lebih jarang adalah sakit kepala, palpitasi, rasa lelah, udem perifer, hidung tersumbat, mual, dan lain-lain.

ADRENOLITIK SENTRAL

KLONIDIN. Mekanisme kerja obat ini dapat dilihat pada Bab 5. Efek hipotensifnya disertai dengan penurunan resistensi perifer. Curah jantung mula-mula menurun tetapi kembali ke nilai awal pada

pemberian jangka panjang. Klonidin juga sedikit mengurangi denyut jantung, antara lain akibat peningkatan tonus vagal.

Klonidin oral biasanya digunakan sebagai obat **ke-2** atau **ke-3** bila TD sasaran belum dapat dicapai dengan diuretik sebagai obat pertama atau ke-2. Obat ini juga digunakan untuk menggantikan penghambat adrenergik lain dalam **kombinasi 3 obat** dengan diuretik dan vasodilator pada hipertensi yang resisten. Klonidin juga berguna untuk beberapa hipertensi mendesak.

Efek samping yang paling sering adalah mulut kering dan sedasi, yang terjadi pada 50% penderita, tetapi efek ini hilang dalam 2-4 minggu meskipun obat diteruskan. Sampai 10% penderita harus menghentikan klonidin karena menetapnya sedasi, pusing, mulut kering, mual, konstipasi, atau impotensi. Gejala ortostatik kadang-kadang terjadi. Efek samping sentral termasuk mimpi buruk, insomnia, cemas, dan depresi. Bila digunakan tunggal, klonidin dapat menyebabkan **retensi cairan** sehingga mengurangi efek hipotensinya. Karena itu, obat ini paling baik digunakan bersama diuretik.

Penghentian mendadak dapat menimbulkan **reaksi putus obat** dengan gejala-gejala akibat aktivitas simpatis yang berlebihan (rasa gugup, sakit kepala, nyeri abdomen, takikardi, dan berkeringat). Gejala-gejala ini dapat disertai dengan **krisis hipertensi** (peningkatan TD dengan cepat ke nilai yang sangat tinggi) dan kadang-kadang aritmia ventrikel. Sindrom putus obat ini terutama terjadi pada penderita yang mendapat **dosis besar** (lebih dari 1,2 mg sehari, tetapi juga dilaporkan terjadi pada penderita yang mendapat 0,6 mg klonidin sehari) atau yang juga menghentikan β -bloker yang diberikan bersama. Sindrom ini biasanya mulai 12-48 jam setelah dosis terakhir. Hipertensi di atas nilai awal dapat bertahan sampai 7-10 hari. Karena itu, klonidin tidak boleh diberikan pada penderita yang tidak patuh makan obat. Penghentian klonidin harus dilakukan bertahap dalam waktu 1 minggu atau lebih. Meskipun demikian, sindrom putus obat masih dapat terjadi. Dalam hal ini klonidin harus diberikan kembali atau diberikan obat lain (lihat pada **HIPERTENSI MENDESAK**). Reaksi putus obat juga dapat terjadi pada adrenolitik sentral lainnya, terutama bila dikombinasi dengan β -bloker dan ke-2 obat dihentikan sekaligus.

GUANABENZ DAN GUANFASIN. Sifat-sifat farmakologik termasuk efek sampingnya mirip klonidin.

Efek antihipertensi **guanabenz** mencapai maksimal 2-4 jam setelah pemberian oral dan menghilang 10 jam kemudian. Bioavailabilitasnya baik, waktu paruhnya sekitar 6 jam, dan sebagian besar obat dimetabolisme.

Guanfasin mempunyai waktu paruh yang relatif panjang (14-18 jam). Obat ini dieliminasi terutama melalui ginjal dalam bentuk utuh dan metabolit.

METILDOPA. Mekanisme kerja obat ini dapat dilihat dalam **Bab 5**. Metildopa mengurangi resistensi perifer tanpa banyak mengubah denyut jantung dan curah jantung. Tetapi, pada penderita usia lanjut, curah jantung dapat menurun akibat berkurangnya denyut jantung dan isi sekuncup yang terjadi sekunder terhadap turunnya beban hulu. Penurunan TD mencapai maksimal 6-8 jam setelah dosis oral, TD turun lebih banyak sewaktu penderita berdiri daripada sewaktu berbaring. Hipotensi ortostatik dapat terjadi tetapi tidak seberat yang ditimbulkan oleh penghambat saraf adrenergik. Bila digunakan sendiri, obat ini dapat menimbulkan **retensi cairan** sehingga kehilangan efek hipotensifnya. Keadaan ini disebut **toleransi semu**.

Metildopa biasanya ditambahkan sebagai obat ke-2 bila TD sasaran belum tercapai dengan diuretik saja. Obat ini efektif dalam kombinasi dengan tiazid tetapi penggunaannya dibatasi oleh seringnya timbul efek samping. Metildopa merupakan pilihan utama untuk pengobatan hipertensi pada **kehamilan**. Preparat IV digunakan terutama untuk hipertensi pascabedah.

Absorpsi metildopa dari saluran cerna bervariasi dan tidak lengkap. Bioavailabilitas oral rata-rata 25-50%. Sekitar 63% diekskresi utuh dalam urin. Pada insufisiensi ginjal terjadi akumulasi obat dan metabolitnya. Waktu paruh obat sekitar 2 jam dan meningkat pada penderita dengan uremia. Dosis harus dikurangi pada penderita dengan gangguan fungsi hati atau ginjal, sesuai dengan respons hipotensif penderita.

Efek samping yang paling sering adalah sedasi, hipotensi postural, pusing, mulut kering dan sakit kepala. Sedasi seringkali hilang setelah minggu pertama terapi, tetapi dapat terjadi lagi sewaktu dosis ditingkatkan. Ketajaman mental berkurang pada beberapa penderita, tetapi reversibel. Efek samping lainnya adalah gangguan tidur, depresi mental, impotensi, kecemasan, penglihatan kabur, dan hidung tersumbat.

Efek samping yang lebih serius tetapi lebih jarang adalah anemia hemolitik, trombositopenia, leukopenia, hepatitis, dan sindrom seperti lupus. Pada terapi yang lama, uji Coombs positif ditemukan pada 10-20% penderita, sedangkan **anemia hemolitik** terjadi pada kurang dari 5% di antaranya. Uji Coombs positif tidak memerlukan penghentian obat, tetapi bila hemolisis terjadi, metildopa harus segera dihentikan. Kortikosteroid dapat mengurangi hemolisis yang berat. Metildopa dapat menimbulkan hepatitis selintas pada 3% penderita. Kelainan ini biasanya muncul dalam 2-3 bulan pertama pengobatan dan biasanya reversibel. Tetapi, pada beberapa kasus, hepatitis ini dapat berlanjut menjadi **nekrosis hati** yang fatal. Metildopa dapat menurunkan kadar kolesterol HDL.

Efek hipotensif metildopa ditingkatkan oleh diuretik dan dikurangi oleh antidepresi trisiklik dan amin simpatomimetik. Penghentian metildopa secara mendadak dapat menimbulkan **fenomen rebound** berupa peningkatan TD yang mendadak. Bila ini terjadi, metildopa harus diberikan kembali, atau diberikan obat lain (lihat HIPERTENSI MEN-DESAK). Seperti halnya dengan klonidin dan adrenolitik sentral lainnya, metildopa juga jangan diberikan pada penderita yang tidak patuh makan obat.

PENGHAMBAT SARAF ADRENERGIK

RESERPIN DAN ALKALOID RAUWOLFIA. Mekanisme kerja obat ini dapat dilihat pada **Bab 6**. Reserpin mengurangi resistensi perifer, denyut jantung dan curah jantung. Hipotensi ortostatik jarang terjadi pada dosis rendah yang sekarang dianjurkan. **Retensi cairan** dengan akibat hilangnya efek antihipertensi dapat terjadi bila tidak diberikan bersama diuretik.

Reserpin biasanya diberikan sebagai obat ke-2. Obat ini merupakan antihipertensi yang efektif, terutama dalam kombinasi dengan tiazid, untuk pengobatan hipertensi ringan sampai sedang. Reserpin murah, diberikan sekali sehari. Setelah efek antihipertensi tercapai, efektivitas kombinasi ini bertahan dan hanya sedikit berubah walaupun penderita makan obatnya secara tidak teratur.

Reserpin mempunyai mula kerja yang lambat dan masa kerja yang panjang. Oleh karena itu peningkatan dosis tidak boleh dilakukan lebih cepat dari setiap 5-7 hari. Sedangkan penambahan obat lain bila diperlukan hanya boleh dilakukan setelah 3-4 minggu.

Efek samping dan Perhatian. Pada dosis terapi yang sekarang dianjurkan (sampai 0,25 mg sehari), tidak banyak efek samping yang dijumpai. Yang paling sering terlihat ialah letargi dan kongesti nasal. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah bradikardia, mulut kering, diare, mual, muntah, anoreksia, bertambahnya nafsu makan, hiperasiditas lambung, mimpi buruk, depresi mental, disfungsi seksual (berkurangnya libido, impotensi, dan gangguan ejakulasi), dan ginekomastia. **Depresi mental** yang ditimbulkan reserpin mungkin cukup parah sampai penderita perlu dirawat di rumah sakit atau sampai berakibat bunuh diri; ini dapat terjadi pada dosis berapapun tetapi paling sering pada dosis tinggi (0,5 - 1 mg atau lebih sehari). Karena itu reserpin dikontraindikasikan pada penderita dengan riwayat depresi, dan bila gejala depresi muncul sewaktu pengobatan dengan reserpin, obat ini harus segera dihentikan. Depresi akibat reserpin dapat bertahan berbulan-bulan setelah obat dihentikan. Reserpin dosis rendah (kurang dari 0,125 mg sehari), dalam kombinasi dengan tiazid, seringkali efektif untuk menurunkan TD dengan efek samping yang lebih sedikit.

Karena reserpin dapat meningkatkan sekresi asam lambung maka harus diberikan dengan hati-hati pada penderita dengan riwayat **ulkus peptikum**. Bila timbul gejala-gejala yang menunjukkan kambuhnya ulkus, reserpin harus dihentikan. Reserpin juga meningkatkan tonus dan motilitas saluran cerna sehingga tidak boleh diberikan pada penderita dengan riwayat kolitis ulseratif. Karena reserpin menurunkan ambang kejang, maka harus digunakan dengan hati-hati pada penderita epilepsi. Dosis besar dapat menimbulkan gejala-gejala ekstrapiramidal.

GUANETIDIN. Uraian rinci tentang obat ini dapat dilihat pada **Bab 6**.

Efek hipotensif obat ini disebabkan oleh berkurangnya curah jantung (akibat berkurangnya alir balik vena serta kontraktilitas dan denyut jantung) dan turunnya resistensi perifer. Guanetidin merupakan venodilator yang kuat, sehingga **hipotensi ortostatik** yang hebat dan juga hipotensi akibat kegiatan fisik sering terjadi. Obat ini juga sering menimbulkan **diare** dan kegagalan ejakulasi.

Guanetidin dicadangkan untuk kasus-kasus hipertensi berat yang tidak responsif terhadap obat-obat lain. Tetapi sekarang guanetidin jarang digunakan karena: (1) sukarnya mengatur dosis tanpa menyebabkan hipotensi ortostatik atau diare dan (2)

adanya AH lain, misalnya kaptopril dan minoksidil, yang efektif untuk hipertensi resisten dan kurang menimbulkan efek samping dibanding guanetidin.

GUANADREL. Mekanisme kerja dan mekanisme antihipertensi obat ini mirip guanetidin. Demikian juga efek samping guanadrel, mirip guanetidin, tetapi insidens diare lebih rendah dengan guanadrel.

PENGHAMBAT GANGLION

Uraian rinci dapat dilihat pada **Bab 8**.

TRIMETAFAN. Obat ini merupakan satu-satunya penghambat ganglion yang masih digunakan di klinik. Kerjanya singkat dan digunakan IV untuk (1) menurunkan TD dengan segera pada beberapa hipertensi darurat, terutama aneurisma aorta *dissecting* yang akut, dan (2) untuk menghasilkan hipotensi terkendali selama dilakukan bedah saraf atau bedah kardiovaskular sehingga dapat dicegah hilangnya banyak darah.

Efek samping yang ditimbulkan adalah paresis usus dan kandung kemih, hipotensi ortostatik, penglihatan kabur, dan mulut kering.

2.3. VASODILATOR

HIDRALAZIN

Mekanisme kerja. Hidralazin merelaksasi secara langsung otot polos arterioli dengan mekanisme yang masih belum dapat dipastikan. Salah satu kemungkinan mekanisme kerjanya adalah sama dengan kerja nitrat organik dan natrium nitroprusid, yaitu dengan melepaskan nitrogen oksida (NO) yang mengaktifkan guanilat siklase dengan hasil akhir defosforilasi berbagai protein, termasuk protein kontraktile, dalam sel otot polos. Vasodilatasi yang terjadi menimbulkan reaksi kompensasi yang kuat berupa peningkatan denyut dan kontraktilitas jantung, peningkatan renin plasma, dan retensi cairan yang semuanya akan melawan efek hipotensif obat. Hidralazin menurunkan TD diastolik lebih banyak daripada TD sistolik dengan menurunkan resistensi perifer. Oleh karena hidralazin lebih selektif mendilatasi arterioli daripada vena, maka hipotensi postural jarang terjadi.

Penggunaan. Hidralazin oral biasanya ditambahkan sebagai obat ke-3 kepada diuretik dan β -bloker,

Retensi cairan akan dihambat oleh diuretik sedangkan refleks takikardia terhadap vasodilatasi akan dihambat oleh β -bloker. Karena tidak menimbulkan sedasi atau hipotensi ortostatik, hidralazin dapat ditambahkan sebagai obat ke-2 kepada diuretik untuk penderita usia lanjut yang tidak dapat mentoleransi efek samping penghambat adrenergik. Pada mereka ini, refleks baroreseptor seringkali kurang sensitif sehingga biasanya tidak terjadi takikardia dengan hidralazin tanpa β -bloker. Hidralazin oral kini jarang digunakan, karena AH yang baru sekarang ini umumnya sangat efektif dan aman. Hidralazin IV digunakan untuk hipertensi darurat, terutama glomerulonefritis akut atau eklamisia.

Farmakokinetik. Absorpsi dari saluran cerna cepat dan hampir sempurna, tetapi mengalami metabolisme lintas pertama di hati, yang besarnya ditentukan oleh fenotipe asetilasi penderita. Pada **asetilator lambat** dicapai kadar plasma yang lebih tinggi, insidens hipotensi berlebihan dan toksisitas lainnya juga lebih tinggi, sehingga perlu dosis yang lebih kecil.

Efek samping dan Perhatian. Seperti vasodilator lainnya, hidralazin menyebabkan **retensi natrium dan air** bila tidak diberikan bersama diuretik. Sakit kepala dan takikardia sering terjadi bila hidralazin diberikan sendiri dan dapat dikurangi bila dimulai dengan dosis rendah yang ditingkatkan secara perlahan. Takikardia juga dapat diatasi bila diberikan bersama β -bloker. Hidralazin dapat menyebabkan iskemia miokard pada penderita PJK; hal ini tidak terjadi bila diberikan bersama β -bloker dan diuretik. Hidralazin meningkatkan kecepatan ejeksi ventrikel kiri, maka **kontraindikasi** pada penderita dengan aneurisma aorta *dissecting*. Gangguan saluran cerna, muka merah dan *rash* juga dapat terjadi.

Hidralazin dapat menyebabkan **sindrom lupus** dengan uji antibodi antinuklear (ANA) positif, demam, mialgia, artralgia, splenomegali, udem, dan sel-sel LE dalam darah perifer. Sindrom ini lebih sering terjadi pada asetilator lambat yang mendapat hidralazin 200 mg sehari atau lebih, dan juga lebih sering terjadi pada wanita. Efek ini biasanya reversibel bila obat dihentikan. Hidralazin tidak perlu dihentikan pada penderita dengan uji ANA positif tanpa gejala lupus.

Neuropati perifer, diskasia darah, hepatotoksitas, dan kolangitis akut dapat terjadi meskipun jarang. Neuropati dapat dikoreksi dengan pemberian piridoksin.

Hidralazin parenteral untuk hipertensi darurat dapat menyebabkan takikardia, sakit kepala, muntah, dan memburuknya angina pectoris.

MINOKSIDIL

Mekanisme kerja. Minoksidil mengalami penambahan gugus sulfat di hati sebelum aktif sebagai vasodilator arteriol yang poten; kerjanya langsung pada sel otot polos vaskular dengan meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap K^+ sehingga terjadi hiperpolarisasi. Dilatasi arteriol oleh minoksidil menurunkan resistensi perifer dan menurunkan TD diastolik dan sistolik. Besarnya penurunan TD oleh minoksidil sebanding dengan tingginya TD awal, dan efek hipotensifnya minimal pada subjek yang normotensif. Efek hipotensif minoksidil disertai dengan refleks peningkatan denyut jantung dan curah jantung.

Penggunaan. Minoksidil lebih poten dan kerjanya lebih lama daripada hidralazin. Obat ini efektif pada hampir semua penderita, maka berguna untuk terapi jangka panjang hipertensi berat yang refrakter terhadap kombinasi 3 obat yang terdiri dari diuretik, penghambat adrenergik dan vasodilator lain. Minoksidil efektif untuk hipertensi akselerasi atau maligna dan pada penderita dengan penyakit ginjal lanjut. Minoksidil harus diberikan bersama diuretik dan β -bloker atau penghambat adrenergik lain untuk mengatasi retensi cairan dan takikardia serta meningkatkan respons pengobatan.

Efek samping dan perhatian. Retensi cairan sering terjadi, tetapi biasanya dapat diatasi dengan pemberian tiazid dan/atau furosemid. Sakit kepala dan takikardia juga sering terjadi; takikardia dapat dicegah bila diberikan bersama β -bloker. Seperti hidralazin, minoksidil dapat mencetuskan angina pectoris pada penderita PJK, yang dapat dicegah bila diberikan bersama diuretik dan β -bloker.

Minoksidil dapat menyebabkan **efusi pleural dan perikardial** pada sekitar 3% penderita. Komplikasi ini paling sering terjadi pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal yang berat dan mungkin akibat retensi cairan. Efusi ini biasanya hilang bila minoksidil dihentikan.

Hipertensi rebound dapat terjadi, terutama bila minoksidil dihentikan mendadak. Minoksidil biasanya tidak menyebabkan hipotensi ortostatik, tetapi efek ortostatik yang hebat terjadi bila minoksidil diberikan bersama guanetidin.

Hipertrikosis terjadi pada sekitar 80% penderita setelah 1-2 bulan terapi. Efek samping ini sangat tidak menyenangkan bagi wanita dan anak-anak. Pertumbuhan rambut yang abnormal mula-mula muncul di wajah dan belakangan meluas ke bagian-bagian lain; dan ini mungkin disertai perubahan kulit menjadi berwarna gelap dan kasar. Efek samping ini menghilang perlahan-lahan bila obat dihentikan.

Efek samping lain yang kadang-kadang terjadi adalah mual, sakit kepala, rasa lelah, erupsi obat dan nyeri tekan di dada.

Farmakokinetik. Bioavailabilitas minoksidil sekitar 90%. Waktu paruhnya sekitar 4,2 jam, tetapi masa kerjanya jauh lebih panjang (kira-kira 24 jam). Metabolismenya ekstensif, terutama menjadi metabolit yang tidak aktif. Ekskresi obat utuh dalam urin 12%. Kadar plasma tidak berkorelasi dengan respons terapi.

DIAZOKSID

Mekanisme kerja. Diazoksid bekerja langsung pada sel otot polos arteriol, mengaktifkan kanal K^+ yang sensitif ATP sehingga terjadi hiperpolarisasi; dan ini menyebabkan dilatasi arteriol; vena tidak dipengaruhi. Obat ini, yang diberikan IV, menurunkan TD dengan cepat. Denyut jantung dan curah jantung meningkat. Retensi natrium dan air dapat terjadi dan menghilangkan efek hipotensif diazoksid, tetapi ini dapat diatasi dengan pemberian diuretik kuat.

Penggunaan. Obat ini digunakan untuk banyak hipertensi darurat tetapi kerjanya tidak seefektif nitroprusid. Diazoksid efektif untuk hipertensi ensefalopati, hipertensi maligna, dan hipertensi berat yang disertai dengan glomerulonefritis akut atau kronik. Obat ini juga digunakan untuk mengendalikan TD dengan cepat pada preeklamsia yang refrakter terhadap hidralazin.

Diazoksid tidak boleh diberikan pada insufisiensi koroner atau serebral, karena penurunan TD yang cepat dapat mencetuskan iskemia koroner atau serebral.

Efek samping dan Perhatian. Diazoksid menimbulkan retensi cairan dan hiperglikemia. Bila obat ini digunakan untuk waktu lebih dari 12-24 jam, restriksi natrium atau pemberian diuretik poten mungkin diperlukan. Hiperglikemia yang ringan dan selintas tidak memerlukan pengobatan, kecuali

pada penderita diabetes. Efek samping lain adalah hipotensi, takikardia, iskemia jantung dan otak akibat hipotensi, azotemia, reaksi hipersensitivitas, mual dan muntah. Obat ini dapat mengganggu proses kelahiran dengan menyebabkan relaksasi uterus.

Farmakokinetik. Waktu paruh diazoksid 20-60 jam, tetapi efek hipotensifnya lebih pendek dan bervariasi antara 4-20 jam. Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal, ikatan diazoksid dengan albumin menurun, sehingga efek hipotensif obat ini menjadi lebih besar. Eliminasi obat, kira-kira sepertiga melalui ekskresi ginjal dan duapertiga melalui metabolisme hati.

NATRIUM NITROPRUSID

Mekanisme kerja. Gugus nitroso pada molekul natrium nitroprusid akan dilepaskan menjadi NO sewaktu kontak dengan eritrosit. NO mengaktifkan enzim guanilat siklase pada otot polos pembuluh darah dan menyebabkan dilatasi arteriol dan vena. Dilatasi vena menyebabkan darah terkumpul di perifer sehingga efek hipotensif lebih efektif pada saat berdiri, dan curah jantung biasanya tidak meningkat. Denyut jantung biasanya meningkat karena mekanisme refleksi. Vasodilatasi arteriol dan vena oleh nitroprusid mengurangi beban hulu dan beban hilir jantung, sehingga mengurangi kerja jantung lebih banyak dibandingkan vasodilatasi arteriol saja oleh diazoksid, hidralazin atau minoksidil.

Nitroprusid diberikan sebagai infus IV. Kerjanya maksimal dalam 1-2 menit, dan efeknya segera hilang setelah infus dihentikan. TD dapat dititrasi dengan mudah ke nilai berapa saja dengan mengatur kecepatan infus. Toleransi atau resistensi terhadap obat ini jarang terjadi. Kecepatan infus biasanya 0,5-10 ug/kg/ menit; dosis rata-rata 3 ug/kg/menit mengurangi TD diastolik sebanyak 30-40%. Bila kecepatan infus 10 ug/kg/menit tidak menghasilkan penurunan TD yang cukup dalam 10 menit, pemberian nitroprusid harus dihentikan untuk menghindari toksisitas.

Penggunaan. Nitroprusid adalah obat yang kerjanya paling cepat dan selalu efektif untuk pengobatan hipertensi darurat, apapun penyebabnya. Obat ini menurunkan TD dengan segera, tetapi diperlukan infus yang kontinu untuk mempertahankan efek hipotensifnya. Nitroprusid merupakan **obat pilihan utama** untuk kebanyakan krisis hipertensi yang memerlukan terapi parenteral, termasuk

krisis yang disertai dengan infark miokard akut dan gagal jantung kiri. Pada penderita hipertensi dengan perdarahan serebral atau subaraknoid, infus nitroprusid dapat menurunkan TD ke nilai yang diinginkan dan menaikkannya kembali ke nilai yang lebih tinggi bila terjadi perburukan neurologik.

Efek samping dan Perhatian. Efek samping akut merupakan akibat dari vasodilatasi berlebihan dan hipotensi. Biasanya ini dapat dicegah dengan memonitor TD secara ketat dan menggunakan pompa infus yang kecepatannya dapat diatur. Efek samping lainnya berupa mual, muntah, dan *muscle twitching*.

Efek toksik dapat terjadi akibat konversi nitroprusid menjadi sianida dan tiosianat. Akumulasi sianida dapat terjadi bila kecepatan infus > 2 ug/kg/menit dan dapat dicegah bila diberikan juga natrium tiosulfat secara bersamaan. Tiosianat adalah metabolit nitroprusid yang diekskresi dalam urin dengan waktu paruh 3-4 hari. Risiko keracunan tiosianat meningkat bila lama infus lebih dari 24-48 jam, terutama pada penderita dengan gangguan ginjal. Tanda-tanda dan gejala-gejala keracunan tiosianat berupa anoreksia, mual, kelelahan, disorientasi, dan psikosis toksik akut. Kadar plasma tiosianat harus dimonitor dan tidak boleh melampaui 0,1 mg/ml. Kadar tiosianat yang berlebihan juga dapat mengganggu fungsi tiroid. Pada gagal ginjal, tiosianat dengan mudah dieliminasi melalui hemodialisis. Juga terjadi methemoglobinemia dan asidosis.

Nitroprusid dapat memperburuk hipoksemia arteri pada penderita dengan PPOM karena obat ini mengganggu vasokonstriksi pembuluh darah paru yang hipoksik sehingga meningkatkan ketidakseimbangan antara ventilasi dan perfusi.

Hipertensi *rebound* dapat terjadi setelah infus nitroprusid jangka pendek dihentikan mendadak, mungkin karena kadar renin plasma meningkat secara persisten.

2.4. PENGHAMBAT ENZIM KONVERSI ANGIOTENSIN

Kaptopril adalah penghambat enzim konversi angiotensin (penghambat ACE) yang pertama ditemukan. Sejak itu telah dikembangkan banyak penghambat ACE lain, dan yang telah resmi beredar di Indonesia adalah enalapril, lisinopril, kuina-

pril, perindopril, ramipril, silazapril, benazepril, delapril, dan fosinopril. Secara umum penghambat ACE dapat dibedakan atas (1) yang bekerja langsung, yakni kaptopril dan lisinopril; dan (2) yang bekerja tidak langsung (merupakan *prodrug*), yakni semua yang lainnya.

SISTEM RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON (RAA)

Renin disekresi oleh sel jukstaglomerular di dinding arteriol aferen dan glomerulus ke dalam darah bila perfusi ginjal menurun (akibat menurunnya TD atau adanya stenosis pada arteri ginjal), bila terdapat deplesi natrium (penurunan kadar natrium dalam tubuli ginjal), dan/atau bila terdapat stimulasi adrenergik (melalui reseptor β_1).

Renin, yang merupakan enzim proteolitik, akan memecah angiotensinogen, suatu α -globulin yang disintesis dalam hati dan beredar dalam darah, menjadi angiotensin I (AI). AI yang relatif tidak aktif akan dikonversi dengan cepat sekali oleh ACE yang terikat pada membran sel endotel yang menghadap ke lumen di seluruh sistem vaskuler, menjadi angiotensin II (AII) yang sangat aktif. AII bekerja pada reseptor di otot polos vaskuler, korteks adrenal, jantung, dan SSP untuk menimbulkan konstriksi arteriol dan vena (efek pada arteriol lebih kuat), stimulasi sintesis dan sekresi aldosteron, stimulasi jantung dan sistem simpatis, dan efek di SSP berupa stimulasi konsumsi air dan peningkatan sekresi ADH. Akibatnya terjadi peningkatan resistensi perifer, reabsorpsi natrium dan air, serta peningkatan denyut jantung dan curah jantung. Peningkatan TD ini mengaktifkan mekanisme umpan balik yang mengurangi sekresi renin.

ACE juga adalah enzim kininase II yang menginaktifkan bradikinin. Bradikinin merupakan vasodilator arteriol sistemik yang poten, kerjanya melalui produksi EDRF (*endothelial-derived relaxing factor*) dan prostaglandin oleh sel-sel endotel vaskuler.

Sistem RAA tidak berperan aktif dalam mempertahankan homeostasis TD pada subjek dengan volume darah dan kadar natrium yang normal, tetapi berperan penting dalam mempertahankan TD dan volume intravaskular sewaktu terdapat deplesi natrium dan cairan.

MEKANISME ANTIHIPERTENSI

Penghambat ACE mengurangi pembentukan Ang II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron yang menyebabkan terjadinya ekskresi natrium dan air, serta retensi kalium. Akibatnya terjadi penurunan TD pada penderita hipertensi esensial maupun hipertensi renovaskuler. Kadar plasma Ang II dan aldosteron menurun, sedangkan kadar plasma Ang I dan aktivitas renin plasma (PRA) meningkat karena mekanisme kompensasi. Sekresi aldosteron, yang dipengaruhi oleh faktor-faktor lain di samping sistem renin-angiotensin, mungkin kembali ke nilai awal pada terapi jangka panjang. Karena efek vasokonstriksi Ang II paling kuat antara lain pada pembuluh darah ginjal, maka berkurangnya pembentukan Ang II oleh penghambat ACE menimbulkan vasodilatasi renal yang kuat, sehingga terjadi peningkatan aliran darah ginjal.

Penurunan TD oleh penghambat ACE disertai dengan penurunan resistensi perifer, tanpa disertai refleks takikardia. Penghambat ACE juga mengurangi tonus vena. Besarnya penurunan TD oleh penghambat ACE berbanding lurus dengan PRA awal, tetapi hanya pada pemberian akut, dan tidak pada pemberian kronik. Tampaknya kerja golongan obat ini tidak hanya melalui sistem RAA, tetapi juga melalui sistem kinin. Hambatan inaktivasi bradikinin oleh penghambat ACE meningkatkan bradikinin dan prostaglandin vasodilator sehingga meningkatkan vasodilatasi akibat hambatan pembentukan Ang II .

Seperti halnya dengan diuretik, penghambat ACE mempunyai kurva dosis-respons yang relatif curam pada kisaran dosis rendah dan menjadi relatif rata pada kisaran dosis tinggi.

Diuretik atau diet rendah garam merangsang sekresi renin dan mengaktifkan sistem RAA sehingga memberikan efek sinergistik dengan penghambat ACE. Pada penggunaan jangka panjang, tidak terjadi toleransi terhadap efek hipotensif golongan obat ini. Penghentian obat-obat ini secara mendadak tidak menimbulkan fenomena *rebound*.

PENGUNAAN SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Sejak JNC-IV (1988) dan WHO/ISH (1989), penghambat ACE telah menjadi salah satu golongan AH tahap pertama. Penghambat ACE efektif untuk hipertensi yang ringan, sedang maupun berat. Sebagai monoterapi, penghambat ACE sama efektivitasnya dengan golongan AH lainnya. Peng-

hambat ACE efektif sebagai AH pada sekitar 70% penderita. Penurunan TD sekitar 10/5 sampai 15/12 mm Hg. Besarnya penurunan TD ini sebanding dengan tingginya TD sebelum pengobatan.

Penghambat ACE terutama efektif pada hipertensi dengan PRA yang tinggi, yakni pada kebanyakan hipertensi maligna dan hipertensi renovaskuler, dan pada kira-kira 1/5 populasi hipertensi esensial, tetapi obat ini juga efektif pada hipertensi dengan PRA yang normal dan yang rendah. Karena itu penentuan PRA tidak berguna untuk individualisasi terapi.

Pada hipertensi berat, penghambat ACE dapat ditambahkan sebagai vasodilator obat ke-3 pada diuretik dan β -bloker. Kombinasi dengan diuretik memberikan efek antihipertensi yang sinergistik (kira-kira 85% penderita TD-nya terkontrol dengan kombinasi ini), sedangkan efek hipokalemia diuretik dicegah atau dikurangi. Kombinasi dengan β -bloker memberikan efek yang aditif. Kombinasi dengan vasodilator, termasuk prazosin dan nifedipin, memberikan efek yang baik. Tetapi pemberian bersama penghambat adrenergik lainnya yang menghambat respons adrenergik α dan β (misalnya metildopa, klonidin, labetalol, prazosin + β -bloker), sebaiknya dihindarkan karena dapat menimbulkan hipotensi yang berat dan berkepanjangan.

Penghambat ACE lebih efektif pada penderita yang lebih muda bila digunakan sendiri. Obat-obat ini terpilih untuk penderita hipertensi dengan gagal jantung kongestif yang juga merupakan indikasi penghambat ACE.

Penghambat ACE oral dapat digunakan untuk hipertensi mendesak, sedangkan preparat IV (enalaprilat) digunakan pada hipertensi darurat.

EFEK SAMPING DAN PERHATIAN

Batuk kering merupakan efek samping yang paling sering terjadi, insidensinya sampai 10-20%, lebih sering pada wanita dan pada malam hari. Efek samping ini bergantung pada besarnya dosis, dan reversibel bila obat dihentikan.

Efek samping berupa *rash* dan gangguan pengecap lebih sering terjadi pada penggunaan kaptopril karena adanya gugus sulfhidril pada obat ini, yang tidak dimiliki oleh penghambat ACE lainnya. Sekitar 10% penderita yang mendapat kaptopril mengalami *rash* makulopapular atau morbiliform. Reaksi dermatologik ini menghilang bila obat

dihentikan dan tidak selalu muncul kembali bila obat diberikan lagi; beberapa *rash* eritematosus hilang meskipun obat diteruskan.

Gangguan pengecap (*disgeusia*) terjadi pada kira-kira 7% penderita yang diberi kaptopril; gangguan ini bersifat reversibel, tetapi pemberian kaptopril mungkin perlu dihentikan bila terjadi anoreksia dan penurunan berat badan. *Rash* dan *disgeusia* lebih jarang terjadi bila digunakan dosis rendah (≤ 150 mg sehari).

Udem *angioneurotik*, yang dapat terjadi pada penggunaan semua penghambat ACE, dapat cukup parah sampai menjadi fatal, tetapi hanya terjadi $< 0,1\%$. Risiko udem ini meningkat pada penderita yang meneruskan obat meskipun sudah terjadi ulkus di mulut atau *rash* kulit.

Dosis pertama penghambat ACE dapat menimbulkan *hipotensi simptomatik* yang berat, terutama pada penderita yang mengalami deplesi cairan akibat pemberian diuretik, diet rendah garam, atau dialisis, atau pada penderita yang hiponatremik. Untuk mengurangi efek samping ini, dosis dimulai serendah mungkin dan dinaikkan perlahan-lahan, dosis pertama dan setiap kali peningkatan dosis diberikan sebelum tidur, dan sebaiknya dosis diuretik dikurangi atau dihentikan dulu beberapa waktu sebelum memulai penghambat ACE. Diuretik dapat diberikan kembali kemudian, bila diperlukan. Pada penderita dengan penyakit jantung koroner, hipotensi akut ini dapat mencetuskan serangan angina.

Gagal ginjal akut yang reversibel dapat terjadi pada penderita dengan stenosis arteri ginjal pada kedua ginjal atau pada satu-satunya ginjal yang berfungsi, akibat berkurangnya kadar *Al* yang pada kondisi ini diperlukan untuk konstriksi arteriol glomerulus eferen dan mempertahankan filtrasi glomerulus yang cukup; pada penderita ini penghambat ACEI tidak boleh diberikan.

Proteinuria (> 1 g/hari) jarang terjadi. Dulu banyak dilaporkan pada penggunaan kaptopril dosis tinggi sekali dan terutama terjadi pada penderita yang mempunyai penyakit parenkim ginjal. Demikian juga dengan *neutropenia*, efek samping ini juga jarang terjadi; dulu banyak dilaporkan pada penggunaan kaptopril dosis tinggi dan terutama terjadi pada penderita dengan penyakit kolagen atau penyakit parenkim ginjal.

Hiperkalemia yang bermakna secara klinik jarang terjadi pada penderita dengan fungsi ginjal normal. Risiko hiperkalemia meningkat bila obat-obat ini diberikan pada penderita dengan gangguan

fungsi ginjal, atau diberikan bersama suplemen kalium atau diuretik hemat kalium.

Penghambat ACE tidak menimbulkan efek samping metabolik pada penggunaan jangka panjang, yakni tidak mengubah metabolisme karbohidrat maupun kadar lipid dan asam urat dalam plasma. Penghambat ACE, di samping α -bloker, juga dapat mengurangi *resistensi insulin*, sehingga menjadi AH terpilih pada hipertensi dengan NIDDM atau dengan obesitas.

Pada saat ini penghambat ACE menjadi AH terpilih pada hipertensi dengan *nefropati diabetik*. Diperkirakan bahwa dilatasi arteriol glomerulus eferen oleh penghambat ACE akan mengurangi perbedaan tekanan hidraulik pada pembuluh kapiler glomerulus sehingga dapat mengurangi kebocoran albumin yang menyebabkan kerusakan membran dasar glomerulus, sehingga dapat memperlambat proses terjadinya glomerulosklerosis diabetik.

Efek hipotensi penghambat ACE dilawan oleh obat-obat *AINS*, terutama indometasin, melalui hambatan sintesis prostaglandin yang bersifat vasodilator dan berperan penting dalam aliran darah ginjal serta metabolisme air dan garam. Pada akhirnya *AINS* menyebabkan retensi natrium dan air, yang mengurangi efek hampir semua AH. Penghambat ACE tidak boleh diberikan pada kehamilan trimester 2 dan 3 karena dapat menyebabkan gagal ginjal dan kematian pada fetus.

FARMAKOKINETIK

KAPTOPRIL. Bioavailabilitas oral 60-65%, dan berkurang bila diberikan bersama makanan, maka obat ini harus diberikan 1 jam sebelum makan. Ikatan dengan protein plasma sekitar 30%. Waktu paruh eliminasinya sekitar 2,2 jam. Ekskresi utuh dalam urin terjadi pada 40% dari dosis yang bioavailabel, maka pada gangguan ginjal dosis obat harus dikurangi.

ENALAPRIL. Enalapril adalah *prodrug* yang dipecah dalam hati menjadi bentuk aktifnya, enalaprilat. Bioavailabilitas oral 40% dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Waktu paruh enalaprilat setelah dosis berulang 11 jam dan meningkat bila terdapat gangguan ginjal sehingga pada keadaan ini dosis obat harus dikurangi.

LISINOPRIL. Bioavailabilitas oral antara 30-50%, dan tidak dipengaruhi makanan. Waktu paruhnya sekitar 12 jam, dan sama sekali tidak terikat pada

protein plasma. Hampir 100% dari dosis yang bio-availabel diekskresi utuh dalam urin.

2.5. ANTAGONIS KALSIMUM

Pembahasan mengenai mekanisme kerja antagonis kalsium secara umum, serta efek samping dan perhatian untuk ke-3 prototipe antagonis kalsium, yakni verapamil, diltiazem dan nifedipin, dapat dilihat pada **Bab 23**.

Berbagai antagonis kalsium yang telah resmi beredar di Indonesia sebagai antihipertensi, dengan dosis dan sediaannya, dapat dilihat pada **Tabel 22-4**. Beberapa perbedaan penting lainnya antara berbagai antagonis kalsium tersebut dapat dilihat pada **Tabel 22-10**.

Tabel 22-10 menunjukkan bahwa :

(1). **Golongan dihidropiridin (DHP, yakni nifedipin, nikardipin, isradipin, felodipin dan amlodipin)** bersifat **vaskuloselektif** dan generasi yang baru mempunyai selektivitas yang lebih tinggi. Sifat vas-

kuloselektif dari golongan DHP ini menguntungkan pada penggunaannya sebagai antihipertensi karena (a) tidak ada efek langsung pada nodus AV dan SA; (b) menurunkan resistensi perifer tanpa depresi fungsi jantung yang berarti; dan (c) relatif aman dalam kombinasi dengan β -bloker.

(2). **Bioavailabilitas oral** yang rendah dari kebanyakan antagonis kalsium disebabkan oleh eliminasi presistemik (metabolisme lintas pertama) di hati yang tinggi. Hal ini menghasilkan kadar plasma yang sangat bervariasi karena mudah dipengaruhi oleh faktor-faktor absorpsi maupun faktor-faktor metabolisme di hati. Dalam hal ini, bioavailabilitas oral yang tinggi dari **amlodipin** menguntungkan karena menghasilkan kadar plasma yang tinggi dan *predictable*.

(3). **Kadar puncak** yang cepat dicapai oleh kebanyakan antagonis kalsium menyebabkan TD turun dengan cepat, dan ini dapat mencetuskan iskemia miokard atau serebral. Absorpsi yang lambat dari **amlodipin** menyebabkan TD turun dengan perlahan.

Tabel 22-10. BEBERAPA PERBEDAAN PENTING ANTARA BERBAGAI ANTAGONIS KALSIMUM

	Generasi I			Generasi II			
	V	D	N	Nk	I	F	A
1. Selektivitas vaskuler	-	+	2+	3+	3+	4+	3+
2. Bioavailabilitas oral (%)	15-30	40	40-60	10-18	15-20	12-21	60-65
3. T_{max} (jam) - biasa	1-2	1-2	0,5-1	0,3-1	1,5	1-2	6-9
- retard	5-10	3-4	2	?	-	3-6	-
4. $T_{1/2}$ eliminasi (jam)	3-7	3-7	2-3	7-8	9	10-14	35-48
5. Frekuensi dosis/hari							
- biasa	2x	3x	3x	3x	2x	2x	1x
- retard	1-2x	2x	1-2x	2x	-	1x	-
6. Metabolisme hati (%)	>95	>95	>95	>99	100	>99	>90
Metabolit	aktif	aktif	inaktif	inaktif	inaktif	inaktif	(lambat) inaktif
7. Ekskresi utuh lewat ginjal (%)	3-4	1-4	<0,1	<0,3	-	<0,5	<10
8. Interaksi :							
- digoksin plasma	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔
- siklosporin plasma	↑	↑	↔	↑	?	?	↔
- simetidin	-	+	+	+	?	+	-

V = Verapamil
D = Diltiazem

N = Nifedipin
Nk = Nikardipin

I = Isradipin
F = Felodipin

A = Amlodipin

(4) dan (5). Waktu paruh eliminasi yang pendek/ sedang dari kebanyakan antagonis kalsium menyebabkan obat harus diberikan 2-3 x sehari, bila dipaksakan 1 x sehari belum tentu dapat bekerja 24 jam penuh. Waktu paruh amlodipin yang panjang memastikan dapat bekerja 24 jam penuh, kadarnya pada 24 jam masih 2/3 dari kadar puncaknya.

(6). **Metabolisme** yang hampir sempurna oleh hati dari semua antagonis kalsium menunjukkan bahwa penggunaannya pada penderita dengan sirosis hati dan penderita usia lanjut harus dengan hati-hati.

(7). **Ekskresi** utuh lewat ginjal yang kecil dari semua antagonis kalsium menunjukkan tidak perlunya perubahan dosis pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal.

(8). Hanya isradipin dan amlodipin yang tidak meningkatkan kadar digoksin yang diberikan bersama; dan hanya verapamil dan amlodipin yang kadarnya tidak ditingkatkan oleh simetidin yang diberikan bersama.

PENGUNAAN SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Sejak JNC-IV (1988) dan WHO/ISH (1989), antagonis kalsium telah menjadi salah satu golongan AH tahap pertama. Sebagai monoterapi, antagonis kalsium memberikan efek antihipertensi yang sama besarnya dengan golongan AH lainnya.

Kombinasi antagonis kalsium dengan β -bloker, penghambat ACE atau α -bloker memberikan efek yang baik, tetapi antagonis kalsium hanya memberikan penambahan efek yang kecil bila ditambahkan pada diuretik. Kombinasi antara verapamil atau diltiazem dengan β -bloker memberikan efek antihipertensi yang aditif, tetapi efeknya pada konduksi jantung dan kontraktilitas jantung juga aditif. Nifedipin dapat ditambahkan sebagai vasodilator obat ke-3 pada diuretik + β -bloker atau penghambat adrenergik lainnya. Seperti halnya dengan diuretik, pembatasan garam pada penderita yang mendapat antagonis kalsium juga tidak berguna.

EFEK SAMPING DAN PERHATIAN

Golongan dihidropiridin merupakan vasodilator yang poten; bila disertai dengan mula kerja yang cepat misalnya pada pemberian nifedipin, maka akan terjadi (a) penurunan TD yang besar dan cepat; hipotensi berlebihan ini dapat mengakibat-

kan iskemia miokard atau serebral; (b) refleks simpatik yang kuat berupa takikardia, palpitasi, yang dapat mencetuskan serangan angina pada penderita PJK; dan (c) banyak efek samping akibat vasodilatasi akut, yakni sakit kepala, pusing dan muka merah. Hipotensi yang berlebihan lebih sering terjadi pada penderita usia lanjut, penderita dengan deplesi cairan, dan yang sedang mendapat AH lain. Mula kerja yang lambat pada amlodipin menyebabkan penurunan TD yang perlahan, sehingga mencegah (a) dan mengurangi (b) dan (c) tersebut di atas. Karena itu, nifedipin sediaan biasa (kapsul) sebaiknya hanya digunakan untuk hipertensi yang sangat berat (hipertensi mendesak), atau sebagai vasodilator obat ke-3 pada hipertensi berat. Sedangkan untuk monoterapi hipertensi ringan dan sedang sebaiknya digunakan bentuk *retard* yang akan menghasilkan penurunan TD yang lebih gradual dan bertahan lebih lama.

Edema perifer, yang merupakan efek samping akibat vasodilatasi yang menetap (*sustained*), terjadi pada semua antagonis kalsium, terutama golongan DHP, paling sering terjadi dengan nifedipin, tetapi juga terjadi dengan amlodipin. Ini disebabkan oleh keluarnya cairan dari dalam pembuluh kapiler ke ruang interstisium. Udem bersifat lokal dan tidak disertai retensi garam dan air, maka tidak dapat diobati dengan diuretik, dan tidak ada hubungannya dengan gagal jantung.

Semua efek samping akibat vasodilatasi tersebut di atas juga terjadi dengan verapamil dan diltiazem, tetapi lebih sering dengan golongan DHP, karena yang terakhir ini merupakan vasodilator perifer yang lebih poten.

Bradikardia dan gangguan konduksi terutama terjadi dengan verapamil, kurang dengan diltiazem, dan tidak terjadi dengan golongan DHP. Karena itu verapamil dan diltiazem tidak boleh diberikan pada penderita dengan bradikardia, blok AV derajat 2 dan 3, dan *sick sinus syndrome*. Aritmia ini lebih nyata bila verapamil dikombinasi dengan obat-obat seperti β -bloker, kuinidin, atau digitalis. Efek inotropik negatif paling kuat dimiliki oleh verapamil, kurang oleh diltiazem, dan minimal oleh golongan DHP. Karena itu pemberian antagonis kalsium pada gagal jantung harus dengan hati-hati (verapamil bahkan tidak boleh diberikan pada gagal jantung sedang sampai berat), sedangkan untuk kombinasi dengan β -bloker, digunakan golongan DHP. Kombinasi ini menguntungkan karena β -bloker dapat mengatasi refleks simpatik yang ditimbulkan oleh golongan DHP.

Efek samping lain, yakni konstipasi, retensi urin dan refluks esofagus, merupakan akibat relaksasi otot polos saluran cerna dan kandung kemih. **Konstipasi** sering terjadi pada pemberian **verapamil**, terutama pada penderita yang mudah mengalami konstipasi. Hiperplasia gusi juga dapat terjadi dengan semua antagonis kalsium.

Seperti halnya klonidin dan beberapa β -bloker, penghentian mendadak antagonis kalsium dapat mengakibatkan angina atau infark miokard pada penderita dengan penyakit dasar koroner.

Kalsium antagonis tidak mempunyai efek samping metabolik, baik terhadap lipid, karbohidrat maupun asam urat.

10. Metabolisme yang banyak dipengaruhi oleh obat ini adalah metabolisme lemak. Obat ini dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, trigliserida, dan asam lemak bebas. Obat ini juga dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas.

11. Efek samping lain yang dapat terjadi pada pemberian obat ini adalah gangguan ginjal. Obat ini dapat meningkatkan kadar kreatinin serum, yang menunjukkan gangguan ginjal.

12. Obat ini juga dapat menyebabkan gangguan hati. Obat ini dapat meningkatkan kadar bilirubin serum, yang menunjukkan gangguan hati.

PENGUNTAHAN SEBAGAI ANTIEPILEPTIK

Obat ini telah lama dikenal sebagai antiepileptik. Obat ini dapat meningkatkan kadar kreatinin serum, yang menunjukkan gangguan ginjal. Obat ini juga dapat menyebabkan gangguan hati. Obat ini dapat meningkatkan kadar bilirubin serum, yang menunjukkan gangguan hati.

EFEK SAMPING DAN TERAPI

Obat ini dapat menyebabkan gangguan ginjal. Obat ini dapat meningkatkan kadar kreatinin serum, yang menunjukkan gangguan ginjal. Obat ini juga dapat menyebabkan gangguan hati. Obat ini dapat meningkatkan kadar bilirubin serum, yang menunjukkan gangguan hati.

Obat ini dapat menyebabkan gangguan ginjal. Obat ini dapat meningkatkan kadar kreatinin serum, yang menunjukkan gangguan ginjal. Obat ini juga dapat menyebabkan gangguan hati. Obat ini dapat meningkatkan kadar bilirubin serum, yang menunjukkan gangguan hati.

23. OBAT ANTIANGINA

Arini Setiawati dan F. D. Suyatna

1. Pendahuluan
 - 1.1. Patofisiologi angina pectoris
 - 1.2. Jenis angina pectoris
 - 1.3. Obat-obat antiangina
2. Nitrat organik
 - 2.1. Kimia
 - 2.2. Farmakodinamik
 - 2.3. Farmakokinetik
 - 2.4. Sediaan dan posologi
 - 2.5. Efek samping, perhatian dan kontraindikasi
 - 2.6. Indikasi
3. Penghambat adrenoseptor- β
 - 3.1. Mekanisme antiangina
 - 3.2. Sifat farmakologik dan dosis antiangina
 - 3.3. Efek samping, perhatian dan kontraindikasi
4. Penghambat kanal Ca
 - 4.1. Farmakodinamik
 - 4.2. Farmakokinetik dan dosis antiangina
 - 4.3. Efek samping, perhatian dan kontraindikasi
 - 4.4. Indikasi lain
5. Penggunaan klinik
 - 5.1. Angina stabil kronik
 - 5.2. Angina varian
 - 5.3. Angina tidak stabil

1. PENDAHULUAN

1.1. PATOFISIOLOGI ANGINA PEKTORIS

Penyebab umum **iskemia jantung** ialah aterosklerosis pembuluh darah koroner. Gangguan perfusi miokardium pada insufisiensi koroner menimbulkan perubahan **biokimiawi, elektrofisiologi dan mekanis pada jantung**. Hipoksemia pada bagian jantung yang mengalami iskemia menyebabkan pergeseran metabolisme dari aerobik menjadi anaerobik, yang menghasilkan akumulasi asam laktat dan penurunan pH intrasel serta menimbulkan nyeri angina yang khas. Berkurangnya produksi energi (ATP) menyebabkan penurunan kontraktilitas dan kemampuan mempertahankan homeostasis intrasel.

Iskemia juga menyebabkan perubahan **elektrofisiologi** jantung berupa inversi gelombang T dan perubahan segmen ST (depresi segmen ST pada iskemia subendokard, elevasi pada iskemia transmural). **Dasar kelainan** ini adalah terganggunya homeostasis ion intrasel. Bagian intrasel menjadi lebih positif sehingga terjadi potensial aksi yang

amplitudonya lebih kecil, berkurangnya kecepatan depolarisasi dan konduksi. Ketidakstabilan elektrofisiologi jantung dapat menyebabkan takikardi atau fibrilasi ventrikel. **Aritmia maligna** merupakan salah satu penyebab kematian mendadak pada penderita iskemia jantung.

Pada angina, perubahan kadar plasma enzim petanda (*marker*) kerusakan jaringan (jantung) tidak nyata meningkat. Perubahan ini menjadi jelas pada infark jantung, dan enzim petanda (CPK, SGOT, SGPT, LDH) yang berasal dari sitosol ini meningkat dalam darah.

Iskemia jantung timbul apabila terjadi ketidakseimbangan antara **suplai oksigen** di satu pihak dengan **kebutuhan oksigen** otot jantung di pihak lain. Gangguan keseimbangan ini dapat terjadi apabila suplai menurun (misalnya aterosklerosis atau spasme koroner) atau kebutuhan meningkat (misalnya kerja fisik).

Suplai oksigen ditentukan oleh banyaknya aliran koroner dan ekstraksi oksigen oleh otot jantung. Oleh karena ekstraksi oksigen oleh otot jantung hampir maksimal ($\pm 75\%$) walaupun dalam keadaan tanpa beban tambahan, maka suplai oksigen terutama ditentukan oleh aliran koroner.

Kebutuhan oksigen otot jantung meningkat bila terjadi peningkatan frekuensi jantung, kontraktilitas, tekanan darah atau volume ventrikel. Perubahan hemodinamik ini terlihat misalnya dalam keadaan latihan fisik yang seringkali merupakan faktor pencetus timbulnya serangan angina pectoris pada penderita dengan aterosklerosis koroner.

Kebutuhan oksigen otot jantung ditentukan oleh 4 determinan utama yaitu : (1) volume ventrikel pada akhir diastole (*preload* jantung) yang ditentukan terutama oleh banyaknya alir balik vena; (2) tegangan dinding ventrikel selama sistole (*afterload* jantung), yang ditentukan oleh tekanan aorta dan ukuran ventrikel. Tekanan aorta atau tekanan darah ditentukan terutama oleh resistensi perifer; (3) frekuensi denyut jantung; (4) kontraktilitas miokard.

Faktor lain (minor) yang juga berperan dalam menentukan kebutuhan oksigen otot jantung adalah energi aktivasi dan metabolisme basal.

Berkurangnya suplai oksigen pada iskemia jantung menimbulkan gejala angina pectoris atau tanpa gejala (*silent*). Gejala klasik angina pectoris ditandai dengan adanya *referred pain* daerah dermatom yang dipersarafi oleh segmen T₁ - T₄, yaitu nyeri substernal menjalar ke lengan kiri bagian medial. Bila iskemia berlangsung lama dan berat maka akan terjadi infark jantung.

Untuk mengerti pengobatan angina pectoris perlu dimengerti jenis angina pectoris.

1.2. JENIS ANGINA PEKTORIS

Secara klinis dikenal tiga jenis angina pectoris.

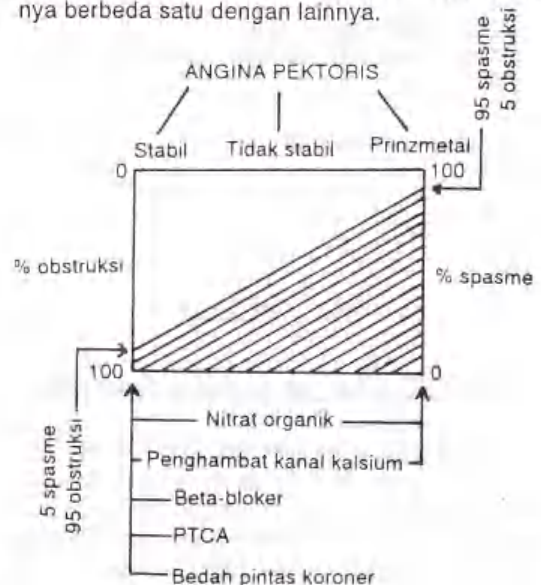
Pada **angina klasik (angina stabil kronik, *effort-induced angina*)**, iskemia jantung terjadi karena adanya sumbatan anatomik berupa aterosklerosis koroner sehingga aliran koroner tidak dapat memenuhi kebutuhan jantung yang meningkat. Angina stabil kronik adalah angina yang paling umum ditemukan dan terjadi setelah kerja fisik, emosi atau makan.

Angina varian (angina Prinzmetal) terjadi karena vasospasme koroner (sumbatan fungsional) dan timbul sewaktu istirahat, yang mengakibatkan berkurangnya suplai oksigen pada jaringan jantung.

Angina tidak stabil ditandai dengan meningkatnya frekuensi dan lama serangan angina (*crescendo*), diinduksi oleh adanya stimulus ringan dan terjadi baik sewaktu istirahat maupun kerja fisik. Angina tidak stabil meliputi kelompok penderita (1) yang baru (dalam 6 minggu) mengalami serangan

angina yang berat dan sering; (2) yang mengalami angina sewaktu istirahat; (3) angina stabil yang bertambah berat, lebih sering dan lebih lama; (4) angina yang mengalami infark jantung akut atau infark yang semakin memburuk. Akhir dari angina tidak stabil bervariasi; dapat bersifat sementara dan segera berakhir menjadi angina stabil atau dapat menjadi bertambah buruk, terutama kelompok 2 & 4 yang mempunyai prognosis buruk, karena dapat menjadi angina stabil yang sulit diobati, infark jantung atau mati mendadak. Agregasi trombosit dan pembentukan trombus diduga berperan penting dalam patogenesis angina tidak stabil.

Perlu ditekankan bahwa pada semua jenis angina termasuk angina karena vasospasme koroner juga terdapat aterosklerosis, walaupun beratnya berbeda satu dengan lainnya.



Gambar 23-1. Berbagai jenis angina pectoris serta cara-cara pengobatannya

PTCA = Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Dimodifikasi dari Opie, 1984).

Gambar 23-1 menunjukkan angina stabil dengan penyebab hampir murni obstruksi (95%) di ekstrim kiri dan angina Prinzmetal dengan penyebab hampir murni spasme (95%) di ekstrim kanan. Kedua angina ekstrim ini jarang ditemukan. Kebanyakan angina terletak di antara kedua ekstrim tersebut, artinya merupakan campuran dari kedua jenis angina tersebut. Juga angina tidak stabil mempunyai kedua komponen tersebut.

1.3. OBAT-OBAT ANTIANGINA

Penanganan angina pectoris harus dilakukan dengan segera dan meliputi pemberian obat-obatan, menghilangkan faktor predisposisi dan pencetus, dan sebagainya. Tujuan pengobatan angina stabil adalah mengembalikan aliran darah koroner fisiologis pada jaringan jantung iskemik dan/atau mengurangi kebutuhan oksigen otot jantung, sedangkan pengobatan angina varian (Prinzmetal) ditujukan untuk mengurangi spasme koroner.

Sampai sekarang penggunaan obat-obat masih merupakan cara terpenting dalam penanganan angina pectoris (Gambar 23-1).

Pemberian obat antiangina bertujuan untuk : (1) mengatasi atau mencegah serangan akut angina pectoris; dan (2) pencegahan jangka panjang serangan angina. Tujuan ini dapat dicapai dengan mengembalikan imbalan dan mencegah terjadinya ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard, dengan cara meningkatkan suplai oksigen (meningkatkan aliran darah koroner) ke bagian miokard yang iskemik dan/atau mengurangi kebutuhan oksigen jantung (mengurangi kerja jantung).

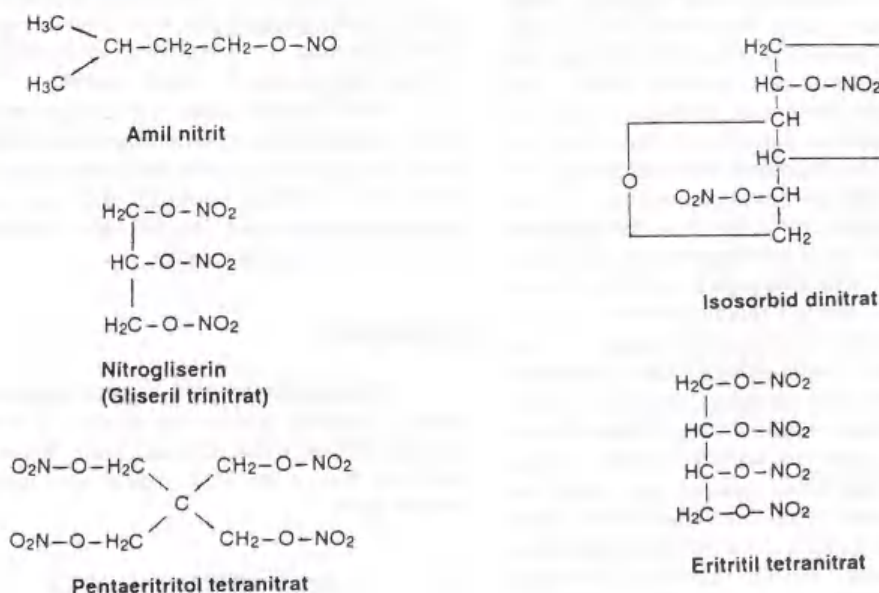
Ada 3 kelompok obat antiangina yang utama, yakni nitrat organik, β -bloker dan antagonis kalsium (Gambar 23-1).

2. NITRAT ORGANIK

2.1. KIMIA

Nitrat organik adalah ester alkohol polivalen dengan asam nitrat, sedangkan nitrit organik adalah ester asam nitrit (Gambar 23-2). Ester nitrat ($-C-O-NO_2$) dan nitrit ($-C-O-NO$) berbeda dengan senyawa nitro ($C-NO_2$). Jadi nama nitroglicerol adalah salah untuk senyawa gliseril trinitrat tetapi nama ini telah diterima secara luas dan resmi.

Amilnitrit, ester asam nitrit dengan alkohol, merupakan cairan yang mudah menguap dan biasa diberikan melalui inhalasi. Nitrat organik dengan berat molekul rendah (misalnya nitroglicerol) berbentuk seperti minyak, relatif mudah menguap. Sedangkan ester nitrat lainnya yang berat molekulnya tinggi (misalnya eritritil tetranitrat, pentaeritritol tetranitrat dan isosorbid dinitrat) berbentuk padat. Golongan nitrat mudah larut dalam lemak, sedangkan metabolitnya lebih mudah larut dalam air. Nitrat dan nitrit organik serta senyawa lain yang dapat berubah dalam tubuh menjadi nitrogen oksida (NO) secara kolektif disebut nitrovasodilator.



Gambar 23-2. Struktur kimia berbagai nitrat organik.

2.2. FARMAKODINAMIK

MEKANISME KERJA

Nitrat organik melalui pembentukan radikal bebas nitrogen oksida (NO) menstimulasi guanilat siklase sehingga kadar siklik-GMP dalam sel otot polos meningkat. Selanjutnya siklik-GMP menyebabkan defosforilasi miosin sehingga terjadi relaksasi otot polos.

EFEK KARDIOVASKULAR

Nitrat organik menimbulkan relaksasi otot polos, termasuk arteri dan vena. Pada dosis rendah nitroglicerine terutama menimbulkan dilatasi vena sedangkan arterioli hanya sedikit dipengaruhi. Venodilatasi ini menyebabkan turunnya tekanan diastolik akhir (*end-diastolic pressure*) ventrikel kiri dan kanan. Resistensi vaskular sistemik biasanya tidak berubah, frekuensi denyut jantung tidak berubah atau meningkat sedikit karena refleks, resistensi vaskular paru dan curah jantung menurun. Pembuluh darah arterioli di wajah melebar (*flushing*) dan timbul sakit kepala berdenyut karena dilatasi arteri meningeal. Pada dosis tinggi dan pemberian cepat, nitrat organik menimbulkan venodilatasi dan dilatasi arterioli perifer sehingga tekanan sistolik maupun diastolik menurun, curah jantung berkurang, dan frekuensi jantung meningkat (refleks takikardia). Penderita akan tampak pucat, lemah dan mengeluh pusing. Aliran darah koroner meningkat sementara, tetapi kemudian menurun karena tekanan darah arteri dan curah jantung menurun. Efek hipotensi nitrat organik ini terutama terjadi pada penderita dalam posisi berdiri, karena dalam posisi berdiri darah semakin banyak berkumpul dalam vena sehingga curah jantung semakin menurun. Hipotensi juga terjadi bila obat diberikan berulang dengan interval pendek.

Menghilangnya gejala angina pectoris pada pemberian nitrat organik diduga karena menurunnya kerja jantung dan perbaikan sirkulasi koroner. Nitrat organik memperbaiki sirkulasi koroner pada penderita aterosklerosis koroner bukan dengan cara meningkatkan aliran koroner total, tetapi dengan menimbulkan redistribusi aliran darah pada jantung. Daerah subendokard yang sangat rentan terhadap iskemia karena pembuluh darahnya mengalami kompresi tiap sistole akan mendapatkan perfusi lebih baik pada pemberian nitrat organik. Hal ini diduga karena nitrat organik

menyebabkan dilatasi pembuluh darah koroner yang besar di daerah epikardial dan bukan pembuluh darah yang kecil (arterioli), sehingga tidak terjadi *steal phenomenon*. *Steal phenomenon* adalah suatu keadaan berkurangnya aliran darah di daerah iskemik karena terjadinya vasodilatasi pada daerah normal akibat pemberian vasodilator (arterioli), sehingga perfusi di jaringan sehat lebih baik. Pada jaringan yang iskemik terjadi vasodilatasi yang hampir maksimal karena di daerah tersebut berkumpul zat-zat bersifat asam yang menimbulkan dilatasi seperti laktat, fosfor inorganik (otoregulasi), sehingga pemberian vasodilator yang mempengaruhi tonus pembuluh darah kecil tidak bermanfaat. Sebaliknya, karena nitrat organik menimbulkan dilatasi pembuluh koroner yang besar (epikardial) maka redistribusi aliran darah ke daerah iskemik (yang berdilatasi akibat otoregulasi) menjadi lebih baik (dibandingkan dengan jaringan normal).

Nitrat organik menurunkan kerja jantung melalui efek dilatasi pembuluh darah sistemik. Venodilatasi menyebabkan penurunan alir darah balik ke jantung, sehingga tekanan akhir diastolik ventrikel (beban hulu) dan volume ventrikel menurun. Beban hulu yang menurun juga memperbaiki perfusi subendokard. Vasodilatasi menyebabkan penurunan resistensi perifer sehingga beban hilir (tegangan dinding ventrikel sewaktu sistole) berkurang. Akibatnya, kerja jantung dan konsumsi oksigen menjadi berkurang. Ini merupakan mekanisme antiangina yang utama dari nitrat organik.

Nitrat organik tidak mempengaruhi inotropi dan kronotropi jantung secara langsung, tetapi pada dosis tinggi aliran koroner dapat berkurang karena terjadinya refleks takikardi dan peningkatan kontraktilitas miokard. Hal ini dapat menimbulkan serangan angina paradoks.

EFEK LAIN

Nitrovasodilator menimbulkan relaksasi pada hampir semua otot polos, misalnya bronkhus, saluran empedu, dan saluran cerna. Tetapi karena efeknya hanya selintas, maka tidak digunakan dalam klinik.

2.3. FARMAKOKINETIK

Nitrat organik mengalami denitrasi oleh enzim glutathione-nitrat organik reduktase dalam hati. Meta-

bolit yang terjadi bersifat lebih larut dalam air dan efek vasodilatasinya lebih lemah atau hilang. Karena kelarutan dalam lemak yang baik dan metabolisme yang cepat, maka bioavailabilitas dan lama kerja nitrat organik terutama ditentukan oleh biotransformasinya. Eritritil tetranitrat mengalami degradasi 3 kali lebih cepat daripada nitroglicerol, sedangkan isosorbid dinitrat dan pentaeritritol tetranitrat mengalami denitrasi 1/6 dan 1/10 kali nitroglicerol. Kadar puncak nitroglicerol terjadi dalam 4 menit setelah pemberian sublingual dengan waktu paruh 1-3 menit; Metabolitnya berefek vasodilatasi 10 kali lebih lemah, tetapi waktu paruhnya lebih panjang, yaitu kira-kira 40 menit.

Pada pemberian isosorbid dinitrat sublingual, kadar maksimal dalam plasma tercapai dalam 6 menit, dan waktu paruhnya 45 menit. Metabolitnya, isosorbid-2-mononitrat dan isosorbid-5-mononitrat mempunyai waktu paruh yang lebih panjang (2-5 jam) dan diduga ikut menentukan efek terapi isosorbid dinitrat. Pada pemberian oral, sebagian besar/hampir seluruh dosis dimetabolisme di hati pada lintasan pertama sehingga bioavailabilitas oral obat-obat ini rendah, misalnya bioavailabilitas oral isosorbid dinitrat 22% dan nitroglicerol 1%. Ekskresi terutama dalam bentuk glukuronid dari metabolit denitrat, sebagian besar melalui ginjal.

2.4. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Untuk mengatasi serangan angina, maka yang terpenting adalah memilih nitrat organik dengan mula kerja obat yang cepat. Sebaliknya untuk tujuan pencegahan timbulnya angina, maka yang terpenting ialah lama kerja obat. Mula kerja dan lama kerja obat **tergantung** dari cara pemberian dan formulasi farmasi. Pemberian nitrat organik **sublingual** efektif untuk mengobati serangan angina akut. Dengan cara ini absorpsi berlangsung cepat dan obat terhindar dari metabolisme lintas pertama di hati sehingga bioavailabilitasnya sangat meningkat (isosorbid dinitrat 30% dan nitroglicerol 38%). Mula kerja obat tampak dalam 1-2 menit, tetapi efeknya dengan cepat menurun sehingga setelah 1 jam hilang sama sekali.

Nitrat organik dapat diberikan **per oral** untuk tujuan pencegahan timbulnya serangan angina. Dalam hal ini obat tersebut harus diberikan dalam dosis cukup besar agar kemampuan metabolisme hati untuk obat ini menjadi jenuh. Mula kerja nitrat

organik oral adalah lambat, puncaknya tercapai dalam 60-90 menit dan lama kerja berkisar 3-6 jam.

Nitrat organik dapat juga diberikan **intravena** agar kadar obat dalam sirkulasi sistemik yang tinggi cepat tercapai. Nitroglicerol IV bermanfaat untuk pengobatan **vasospasme koroner** dan **angina pectoris tidak stabil** dan mungkin merupakan cara terbaik untuk pengobatan segera **angina akut** dan **gagal jantung kongestif**. Seringkali sediaan ini juga digunakan untuk mengendalikan tekanan darah selama dan sesudah bedah pintas koroner, dan untuk hipertensi pulmonal yang menyertai gagal napas akut.

Pemberian nitroglicerol dalam bentuk **salep** atau **disk** dimaksudkan untuk tujuan profilaksis karena obat diabsorpsi secara perlahan lewat kulit. Efek terapi tampak dalam 60 menit dan berakhir dalam 4-8 jam. Pada sediaan disk, nitroglicerol terdapat sebagai depot dengan reservoir suatu polimer pada plester. Mula kerja lambat dan puncak efek tercapai setelah 1-2 jam.

Dosis, interval pemberian, mula kerja/efek puncak dan lama kerja masing-masing sediaan nitrat tersebut dapat dilihat pada Tabel 23-1.

2.5. EFEK SAMPING, PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

EFEK SAMPING

Hampir semua efek samping nitrat organik merupakan akibat dari kerjanya pada **sistem kardiovaskular**. Sakit kepala umum ditemukan dan biasanya berkurang bila obat dilanjutkan atau dosis dikurangi. Efek samping lain berupa pusing, rasa lemah dan sinkop yang berhubungan dengan hipotensi postural; takikardia dan palpitasi. Efek ini diperkuat oleh alkohol. Seseorang dapat timbul **rash**. Bila terjadi takikardia berat, maka perfusi jantung menurun di samping meningkatkan kerja jantung sehingga dapat memperburuk iskemia jantung (angina). Karena itu dosis nitroglicerol harus dititrasi demikian rupa sehingga cukup untuk menghilangkan angina, tetapi tidak sampai menimbulkan hipotensi atau takikardia.

Penggunaan yang kontinyu menimbulkan **toleransi**, bukan hanya pada efek samping, tapi juga pada efek antiangina dari nitrat kerja lama. Hal ini terlihat dari memendeknya masa kerja pada penggunaan kronik, padahal kadarnya dalam plasma lebih tinggi daripada penggunaan akut. Toleransi

Tabel 23-1. SEDIAAN, DOSIS, MULA KERJA DAN LAMA KERJA BERBAGAI NITRAT ORGANIK UNTUK TERAPI ANGINA

Sediaan	Dosis	Interval	Mula kerja / Efek puncak	Lama kerja
1. Nitrat kerja singkat				
a) Sediaan sublingual	Kecil	Sewaktu-waktu	cepat (beberapa menit)	Singkat (≤ 1 jam)
* Nitroglicerlin	0,15 - 0,6 mg	Sewaktu-waktu	1-2 menit / 4 menit	10 - 30 menit
* Isosorbid dinitrat	2,5 - 10 mg	Sewaktu-waktu	3,4 menit / 6 menit	10 - 60 menit
* Eritritril tetranitrat*	5 - 10 mg	Sewaktu-waktu	5 menit / 15 menit	10 - 45 menit
b) Amil nitrit inhalasi*	0,18 - 0,3 ml	Sewaktu-waktu	Segera	3 - 5 menit
2. Nitrat kerja lama				
a) Sediaan oral	Besar	Teratur	Lambat / 60-90 menit	3 - 6 jam
* Nitroglicerlin				
- lepas lambat	2,5 - 9 mg	2-4 x sehari		
* Isosorbid dinitrat				
- biasa	20 - 40 mg	tiap 4 - 6 jam		
- lepas lambat	40 - 80 mg	tiap 8 - 12 jam		8 - 10 jam
* Isosorbid 5-mononitrat				
- biasa	20 - 40 mg	tiap 8 jam		8 jam
* Eritritril tetranitrat				
- biasa*	10 mg	3 x sehari	15-30 menit / 60 menit	6 - 8 jam
* Pentaeritritol tetranitrat				
- biasa	10 - 40 mg	4 x sehari		
- lepas lambat*	30 - 80 mg	tiap 12 jam	1 - 2 jam	12 jam
b) Nitroglicerlin topikal				
- salep 2% (15 mg/2,5 cm)	1,25 - 5 cm	tiap 4 - 8 jam	≤ 60 menit	4 - 8 jam
- transdermal (disc/patch)	2,5 - 15 mg	tiap 24 jam	lambat / 1 - 2 jam	16 jam
c) Nitroglicerlin transmucosal/ buccal*	1 mg	tiap 3 - 6 jam	2 - 5 menit	5 jam
3. Nitroglicerlin infus intravena	5 ug/menit, kecepatan dinaikkan 5 ug/menit tiap 3-5 menit			< 8 menit setelah infus dihentikan

* Tidak tersedia di Indonesia.

si lebih mudah terjadi pada pemberian sediaan lepas lambat karena kadar nitrat dalam plasma dipertahankan untuk waktu lama. Nitroglicerlin trans-dermal menimbulkan toleransi dengan cepat karena menghasilkan kadar plasma nitrat yang bertahan selama 24 jam. Pada penderita angina, nitroglicerlin transdermal dosis tinggi menunjukkan efektivitas yang jelas sampai 8 jam, tetapi jarang mencapai lama kerja 24 jam, sekalipun pada pemberian pertama dan kadar nitrat dalam plasma tetap tinggi. Ini berarti toleransi telah terjadi dalam 24 jam pertama. Untuk mencegah terjadinya toleransi ini atau untuk memulihkan sensitivitasnya, disk harus dilepas sekitar 8 jam setiap harinya. Di samping itu, toleransi terhadap nitrat kerja lama menimbulkan toleransi silang dengan nitrat kerja singkat. Toleransi pada dosis rendah tidak menjadi

masalah, tapi pada toleransi yang memerlukan dosis tinggi, pemberian nitrat perlu dihentikan sementara (beberapa hari) untuk mengembalikan sensitivitas penderita terhadap nitrat.

Ketergantungan pada nitrat terjadi setelah penggunaan kronik. Oleh karena itu penghentian terapi kronik ini harus dilakukan secara bertahap untuk menghindari timbulnya fenomena *rebound* berupa vasospasme yang berlebihan dengan akibat memburuknya angina sampai terjadi infark miokard dan kematian mendadak.

Udem perifer kadang-kadang terjadi pada pemberian nitrat kerja lama, oral maupun topikal. Semua nitrat organik dapat menimbulkan *rash*, tetapi tampaknya paling sering pada pemberian pentaeritritol tetranitrat. Sediaan nitrat topikal dapat menimbulkan dermatitis kontak.

PERHATIAN

Nitrat organik harus digunakan secara hati-hati pada penderita dengan (1) peningkatan tekanan intrakranial (trauma kapitis, perdarahan serebral); (2) hipotensi berat (tekanan sistolik kurang dari 90 mm Hg); (3) hipovolemia yang belum diatasi; (4) kardiomiopati hipertrofik; (5) stenosis aorta; dan (6) takiaritmia.

Kombinasi nitrat organik dengan vasodilator lain seperti hidralazin, prazosin, nifedipin dan lain-lain dapat menimbulkan hipotensi berat.

KONTRAINDIKASI

Nitrat organik dikontraindikasikan pada penderita yang hipersensitif terhadap golongan obat ini.

2.6. INDIKASI

1. Angina pectoris.

Karena nitrat organik menurunkan kebutuhan oksigen dan meningkatkan suplai oksigen miokard, maka obat ini efektif untuk pengobatan angina yang disebabkan oleh aterosklerosis koroner maupun vasospasme koroner.

Dalam terapi angina, penanganan faktor predisposisi harus diikutsertakan seperti hipertensi, anemia, tirotoksikosis, obesitas, gagal jantung, dan aritmia.

2. Penggunaan lain,

2.1. Gagal jantung kongestif.

Nitrat organik, melalui kerja utamanya venodilatasi, menyebabkan penurunan alir balik vena dan tekanan pengisian ventrikel, sehingga menghilangkan kongesti paru. Biasanya diperlukan dosis yang lebih tinggi dibandingkan dosis untuk angina. Namun, venodilatasi berlebihan akan mengurangi curah jantung.

Pada gagal jantung kronik, nitrat organik dapat meningkatkan kapasitas kerja fisik, meskipun hanya sedikit memperbaiki curah jantung. Bila diberikan bersama vasodilator arteriol (hidralazin) bahkan dapat memperpanjang hidup bila regimen pengobatan juga mencakup digitalis dan diuretik.

2.2. Infark jantung

Kegunaan vasodilator dalam pengobatan infark jantung adalah untuk mengurangi

luas infark dan untuk mempertahankan jaringan miokard yang masih hidup dengan cara mengurangi kebutuhan oksigen otot jantung. Dahulu nitroglicerine tidak digunakan pada infark jantung akut karena efek hipotensi dan refleks takikardinya. Tetapi bila nitroglicerine IV diberikan pada dosis yang cukup untuk memperbaiki dan mempertahankan curah sekuncup, maka kongesti paru akan berkurang dengan mengurangi tekanan pengisian ventrikel; selain itu kebutuhan oksigen otot jantung akan menurun. Sekalipun demikian karena adanya laporan yang kontradiktif, maka diperlukan data tambahan untuk menetapkan penggunaan nitrat organik dalam pengobatan infark jantung.

3. PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR BETA

Uraian terinci mengenai penghambat adreno-septor- β yang selanjutnya akan disebut β -bloker dapat dilihat dalam Bab 6. Uraian di sini dibatasi hanya pada aspek-aspek yang berhubungan dengan penggunaan β -bloker sebagai antiangina.

3.1. MEKANISME ANTIANGINA

Beta-bloker efektif untuk pengobatan angina stabil kronik karena : (1) mengurangi kebutuhan oksigen miokard dengan cara mengurangi frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard dan tekanan darah (beban hilir) melalui penghambatan adreno-septor- β di jantung, sewaktu kerja fisik; (2) meningkatkan suplai oksigen miokard dengan cara mengurangi tegangan dinding ventrikel selama sistole (beban hilir), serta memperlambat denyut jantung (waktu diastole memanjang) sehingga perfusi subendokard meningkat.

Tidak semua efek β -bloker menguntungkan terhadap suplai dan kebutuhan oksigen miokard. Beta-bloker juga meningkatkan kebutuhan oksigen miokard melalui penurunan frekuensi denyut dan kontraktilitas jantung sehingga meningkatkan waktu sistole (*systolic ejection period*) dan volume ventrikel (*left ventricular end-diastolic volume*). Selain itu, β -bloker juga mengurangi suplai oksigen miokard yang terjadi karena vasokonstriksi koroner akibat

meningkatkan tonus α -adrenergik (*unmasking effect*). Akan tetapi sebagai hasil akhir, efek β -bloker adalah menurunkan konsumsi oksigen miokard, terutama selama kerja fisik. Berdasarkan efek farmakodinamik diatas, maka β -bloker bermanfaat untuk pengobatan angina stabil dan tidak berguna, bahkan dapat memperburuk angina karena vasospasme koroner.

3.2. SIFAT-SIFAT FARMAKOLOGIK DAN DOSIS ANTIANGINA

Berbagai β -bloker yang telah mapan di pasaran pada saat ini dapat dilihat pada Tabel 23-2 bersama sifat-sifat farmakologik yang relevan dengan penggunaannya dalam klinik serta dosisnya sebagai antiangina.

Beta-bloker yang kardioselektif mengurangi bahaya terjadinya bronkospasme pada penderita dengan gangguan jalan napas (misalnya, asma bronkial dan penyakit paru obstruktif kronik) dan mengurangi terjadinya hipoglikemia pada penderita diabetes melitus. Tetapi kardioselektivitas ini sifatnya relatif, hanya ada pada dosis rendah, dan hilang pada dosis tinggi. Walaupun β -bloker yang kardioselektif atau mempunyai ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*) kurang menimbulkan konstriksi bronkus, penggunaan obat-obat ini untuk penyakit bronkospastik (asma) harus dilakukan dengan sangat hati-hati. Di antara ke-4 β -bloker yang kardioselektif, yakni aseptulolol, atenolol, metoprolol dan biso-

prolol, kardioselektivitas aseptulolol paling lemah karena salah satu metabolitnya aktif pada kedua reseptor β_1 dan β_2 .

Beta-bloker dengan ISA atau aktivitas agonis parsial mengurangi terjadinya bradikardi istirahat. Sifat ini tidak bermanfaat bagi penderita dengan insufisiensi jantung, tetapi mempunyai keuntungan pada penderita dengan gangguan sirkulasi perifer. Beta-bloker dengan ISA kurang efektif untuk pengobatan angina stabil yang berat.

Agonis adrenoseptor- β mengaktivasi *hormone-sensitive lipase* yang pada jaringan lemak sehingga asam lemak bebas meningkat dalam darah. Beta-bloker mengurangi penglepasan asam lemak ini, sehingga sedikit mengubah profil lipid darah. Beta-bloker nonselektif (misal propranolol) meningkatkan kadar trigliserid plasma dan menurunkan kadar HDL pada sejumlah penderita, sedangkan kadar kolesterol total biasanya tidak berubah. Beta-bloker yang mempunyai ISA kuat seperti pindolol tidak menimbulkan perubahan-perubahan tersebut. Perubahan lipid darah ini dipandang tidak menguntungkan bagi penderita angina dan hipertensi. Tetapi penelitian terdahulu menunjukkan bahwa β -bloker yang telah terbukti dapat mengurangi insidens kematian mendadak (akibat serangan jantung) pada penderita pasca infark adalah atenolol, propranolol, timolol, metoprolol dan alprenolol. Berdasarkan hal ini maka agaknya efek kardioprotektif β -bloker tidak tergantung dari kardioselektivitas, ada atau tidaknya ISA, dan pengaruhnya terhadap lipid darah.

Tabel 23-2. BERBAGAI β -BLOKER DENGAN SIFAT FARMAKOLOGIK DAN DOSIS ANTIANGINA

Beta-bloker	Kardio-selektivitas	Aktivitas simpatomimetik intrinsik	Larut dalam air/lemak	Eliminasi melalui hati/ginjal	t _{1/2} eliminasi (jam)	Dosis antiangina	
						mg/hari	frekuensi pemberian
1. Aseptulolol	+	+	air dan lemak	ginjal dan hati	3-12	400-800	2-3 x
2. Metoprolol	++	-	lemak dan air	hati	3-6	150-400	3-4 x
3. Atenolol	++	-	air	ginjal	6-8	50-100	1 x
4. Bisoprolol	+++	-	lemak dan air	hati dan ginjal	11	5	1 x
5. Propranolol	-	-	lemak	hati	2-6	120-480	3-4 x
6. Timolol	-	-	lemak dan air	hati dan ginjal	4-5	30-60	3 x
7. Nadolol	-	-	air	ginjal	20-24	40-240	1 x
8. Pindolol	-	++	air dan lemak	ginjal dan hati	3-4	15-45	3 x
9. Oksiprenolol	-	+	lemak dan air	hati	2	120-480	3-4 x
10. Alprenolol	-	++	lemak	hati	2-3	150-400	3-4 x

Beta-bloker yang **lipofilik** hampir seluruhnya dimetabolisme dalam hati, bahkan sebagian besar dari dosis telah mengalami metabolisme pada lintasan pertama di hati sehingga bioavailabilitas oral rendah, kadar plasma yang dicapai sangat bervariasi antar individu dan waktu paruhnya pendek. Beta-bloker yang lipofilik ini juga mudah masuk ke dalam otak sehingga sering menimbulkan efek samping sentral. Beta-bloker yang mudah larut dalam air (**hidrofilik**) dieliminasi terutama melalui ginjal sehingga dosisnya harus dikurangi atau interval pemberiannya diperpanjang pada penderita dengan insufisiensi ginjal. Beta-bloker hidrofilik ini umumnya mempunyai waktu paruh yang panjang.

Pada hipertensi, efek antihipertensi β -bloker masih ada walaupun kadarnya dalam darah sudah sangat menurun. Sedangkan pada angina, efek antiangina β -bloker lebih berkorelasi dengan kadarnya dalam darah. Oleh karena itu, untuk angina, β -bloker harus diberikan lebih sering, terutama untuk β -bloker dengan waktu paruh yang pendek (kurang dari 6 jam), misalnya metoprolol, propranolol, dan oksprenolol, perlu diberikan 3-4 kali sehari. Peran sediaan lepas lambat (*slow release*) β -bloker untuk angina masih belum jelas.

Membrane stabilizing activity (MSA) atau aktivitas seperti anestetik lokal dari β -bloker tidak penting dalam klinik karena efek ini hanya muncul pada dosis yang tinggi sekali (100 x dosis terapi).

3.3. EFEK SAMPING, PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

EFEK SAMPING

Efek samping β -bloker kebanyakan merupakan kelanjutan dari efek farmakologiknya, yaitu akibat blokade adrenoseptor- β adrenergik: bradikardi, blok AV, gagal jantung, bronkospasme dan lain-lain. Gagal jantung, walaupun jarang, dapat terjadi mendadak atau pelan-pelan, biasanya pada penderita dengan gangguan fungsi jantung.

Efek samping β -bloker yang bukan kelanjutan efek farmakologiknya adalah (1) efek pada saluran cerna: mual, muntah, diare ringan, konstipasi; (2) efek sentral: mimpi buruk, insomnia, halusinasi, rasa capai, pusing, depresi; dan (3) reaksi alergi: *rash*, demam dan purpura; bila timbul reaksi ini obat harus dihentikan.

KONTRAINDIKASI

Beta-bloker dikontraindikasikan pada penderita dengan: (1) penyakit paru obstruktif, kecuali untuk asma ringan atau bronkitis kronik yang asimtomatik yang sangat memerlukan β -bloker. Dalam hal ini dapat diberikan β -bloker yang kardioselektif bersama β_2 -agonis untuk mengatasi bronkokonstriksi yang mungkin terjadi; (2) diabetes melitus yang mudah terserang hipoglikemia pada pengobatan dengan insulin atau hipoglikemik oral; (3) penyakit vaskular perifer yang berat (nekrosis kulit, klaudikasio yang memburuk); (4) disfungsi jantung yang sedang sampai berat, kecuali akibat hipertensi, aritmia atau takikardi sinus yang responsif terhadap β -bloker; (5) blok AV derajat 2-3; dan (6) *sick sinus syndrome* atau bradikardi.

PERHATIAN

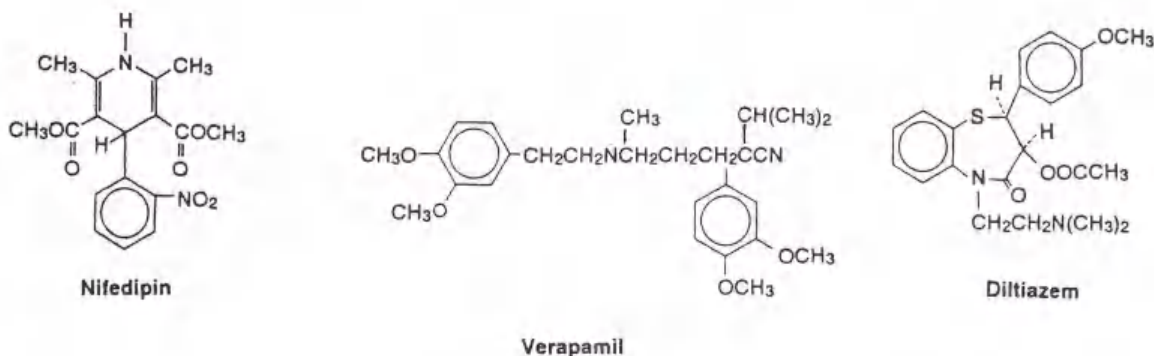
Beta-bloker harus diberikan dengan hati-hati pada penderita dengan: (1) diabetes melitus yang stabil (yang tidak mudah terserang hipoglikemia): dapat diberikan β -bloker yang kardioselektif; (2) gangguan sirkulasi perifer yang ringan, dapat diberikan β -bloker dengan ISA atau β -bloker yang kardioselektif; (3) gagal jantung yang ringan, dapat diberikan β -bloker dengan ISA; (4) gangguan konduksi jantung yang ringan (derajat 1), dapat diberikan β -bloker dengan ISA.

Pemberian β -bloker bersama digitalis dapat memberikan efek aditif dalam mendepresi konduksi AV sehingga dapat terjadi disosiasi AV dan henti jantung.

Bila pemberian β -bloker hendak dihentikan, harus dilakukan secara bertahap karena bila dihentikan mendadak dapat terjadi fenomena *rebound*, mengakibatkan angina makin memburuk sampai terjadi infark miokard. Sindrom putus obat ini tampaknya kurang terjadi pada β -bloker dengan ISA.

4. PENGHAMBAT KANAL Ca^{2+}

Penghambat kanal Ca^{2+} (*Calcium channel blocker*, CCB) adalah sekelompok obat yang bekerja dengan menghambat masuknya ion Ca^{2+} melewati *slow channel* yang terdapat pada membran sel (sarkolema). Struktur kimia CCB sangat berbeda satu sama lainnya (lihat Gambar 23-3). Obat ini pertama kali dilaporkan mempunyai efek kronotro-



Gambar 23-3. Struktur kimia Nifedipin, Diltiazem dan Verapamil

pik dan inotropik negatif oleh Hass & Hartfelder (1962), yang terjadi karena terhambatnya arus masuk ion Ca^{2+} ke dalam sel jantung (Fleckenstein dkk., 1967). Nama lain yang biasa dipakai untuk golongan obat ini adalah *calcium antagonist* atau *calcium entry blocker*.

Berdasarkan struktur kimianya, CCB dapat dibedakan atas 5 golongan :

- 1) **Dihidropiridin (DHP)** : nifedipin, nikardipin, felodipin, amlodipin, dll.
- 2) **Difenilalkilamin** : verapamil, galopamil, tiapamil, dll.
- 3) **Benzotiazepin** : diltiazem.
- 4) **Piperazin** : sinarizin, flunarizin, dll.
- 5) **Lain-lain** : prenilamin, perheksilin, dll.

Golongan 1, 2 dan 3 menghambat secara selektif kanal Ca^{2+} (90-100%), sedangkan kelompok lainnya menghambat kanal Ca^{2+} (50-70%) dan kanal Na^+ .

Uraian selanjutnya dibatasi pada ke-3 prototipe CCB, yakni nifedipin, verapamil dan diltiazem.

4.1. FARMAKODINAMIK

MEKANISME KERJA

Pada otot jantung dan otot polos vaskuler, ion Ca^{2+} terutama berperan dalam peristiwa kontraksi. Meningkatnya kadar ion Ca^{2+} dalam sitosol akan

meningkatkan kontraksi. Masuknya ion Ca^{2+} dari ruang ekstrasel (2mM) ke dalam ruang intrasel dipacu oleh perbedaan kadar (kadar Ca^{2+} ekstrasel 10.000 kali lebih tinggi daripada kadar Ca^{2+} intrasel sewaktu diastole) dan karena ruang intrasel bermuatan negatif. Pada otot jantung mamalia, masuknya ion Ca^{2+} meningkatkan kadar Ca^{2+} sitosol dan mencetuskan penglepasan ion Ca^{2+} dalam jumlah cukup banyak dari depot intrasel (retikulum sarkoplasmik) sehingga aparat kontraktile (sarkomer) bekerja. Masuknya ion Ca^{2+} terutama berlangsung lewat *slow channel*. *Slow channel* berbeda dengan *fast Na channel* yang melewatkan ion Na^+ dari ruang ekstrasel menuju ruang intrasel dan dihambat oleh tetrodotoksin. Kanal Ca^{2+} tidak dihambat oleh tetrodotoksin.

Secara umum ada 2 macam kanal kalsium pada membran sel eksitabel : (1) *Voltage-operated* (VOC) atau *potential-dependent channel* (PDC), yang terbuka oleh depolarisasi; (2) *Receptor-operated channel* (ROC), yang terbuka oleh norepinefrin atau neurotransmiter lain tanpa terjadi depolarisasi.

VOC juga dibagi dalam 3 sub tipe L, N dan T atas dasar konduktansi dan sensitivitas kanal tersebut terhadap perubahan potensial. Dari ke-3 sub tipe ini, hanya tipe L yang sensitif terhadap CCB. CCB terutama bekerja pada jantung dan otot vaskuler, karena pada kedua jaringan ini banyak terdapat tipe L. Kanal L terdiri dari 5 subunit, yakni α_1 , α_2 , β , γ dan δ , dan reseptor CCB terdapat pada subunit α_1 . Nifedipin, verapamil dan diltiazem berikatan dengan subunit α_1 di tempat yang berlainan tetapi berdekatan

an dan saling mempengaruhi. Dibandingkan dengan CCB organik, maka CCB anorganik seperti Co dan La, menghambat kanal Ca^{2+} secara tidak selektif dan tidak bersifat *frequency-dependent*.

Untuk kontraksi, otot jantung memerlukan ion Ca^{2+} yang masuk dari luar sel di samping ion Ca^{2+} dari gudang intrasel, otot polos bergantung hampir seluruhnya pada ion Ca^{2+} ekstrasel, sedangkan otot rangka tidak memerlukan ion Ca^{2+} ekstrasel. Oleh karena itu CCB menghambat kontraksi otot polos dan otot jantung, tetapi tidak menghambat kontraksi otot rangka.

Pada otot polos vaskuler terdapat 3 macam kanal Ca^{2+} untuk kontraksi, yakni VOC, ROC dan SOC (*stretch-operated channel*). VOC (terbuka pada perangsangan saraf) dan ROC (terbuka pada perangsangan NE/Epi) menentukan tonus vaskuler oleh perangsangan ekstrinsik. SOC yang terbuka pada perangsangan otot sendiri (miogenik) menentukan tonus vaskuler basal (intrinsik). Ion Ca^{2+} dalam sitoplasma akan berikatan dengan kalmodyulin, menimbulkan fosforilasi *myosin light chain* dan kontraksi.

CCB jauh lebih aktif dalam menyebabkan dilatasi arterioler daripada dilatasi vena. Pada arteri besar, VOC lebih sensitif terhadap CCB dibanding ROC. Akan tetapi pada arterioler, yang menentukan resistensi perifer, sensitivitas VOC terhadap CCB sama dengan ROC.

Pada jantung, ion Ca^{2+} ekstrasel selain diperlukan untuk kontraksi otot jantung, juga untuk pembentukan impuls SA dan AV. Dengan demikian, CCB menyebabkan efek inotropik negatif, kronotropik negatif, dan penghambatan konduksi AV.

Jadi, CCB terutama bekerja pada otot polos vaskuler (menyebabkan dilatasi arterioler perifer dan koroner), otot jantung (menimbulkan efek inotropik negatif), nodus AV dan nodus SA (menyebabkan hambatan konduksi AV dan denyut jantung).

Berbagai CCB menunjukkan aktivitas yang berbeda terhadap otot polos vaskuler dan terhadap jantung. Hanya golongan 2 (verapamil) dan golongan 3 (diltiazem) yang mempunyai efek hambatan yang bermakna terhadap nodus AV dan SA. Aktivitas hambatan CCB terhadap kontraksi otot polos vaskuler dibanding hambatannya terhadap kontraksi otot jantung disebut **selektivitas vaskuler**.

CCB golongan DHP bersifat **vaskuloselektif**, artinya DHP lebih aktif menghambat kontraksi otot polos vaskuler dibanding kontraksi otot jantung, generasi yang baru mempunyai selektivitas yang lebih tinggi dibanding nifedipin. Sifat vaskuloselektif

ini, di samping tidak adanya efek yang bermakna pada nodus AV dan SA, membawa keuntungan pada :

- (1) pengobatan hipertensi : menurunkan tahanan tepi tanpa efek samping pada jantung, dan relatif aman dalam kombinasi dengan β -bloker.
- (2) pengobatan angina: mengurangi serangan angina tanpa efek samping pada jantung, dan relatif aman dalam kombinasi dengan β -bloker,
- (3) gangguan fungsi jantung : lebih aman.

Hambatan influks Ca^{2+} melalui kanal Ca^{2+} oleh CCB bersifat kompetitif. Efek ini dapat diatasi dengan pemberian larutan Ca^{2+} , agonis β_1 (epinefrin, isoproterenol) atau glikosida jantung.

Efek kardiovaskular N, V dan D diringkaskan dalam Tabel 23-3.

MEKANISME ANTIANGINA

Antagonis kalsium mengurangi kebutuhan oksigen miokard melalui (1) vasodilatasi perifer (terutama arterioler) sehingga menurunkan *afterload* (semua antagonis kalsium : $N > V > D$); (2) pengu-rangan kontraktilitas miokard ($V > D$); dan (3) penurunan frekuensi denyut jantung ($D > V$).

Tabel 23-3. EFEK KARDIOVASKULAR NIFEDIPIN, VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

Efek kardiovaskular	Nifedipin (N)	Verapamil (V)	Diltiazem (D)
Resistensi perifer ($N > V > D$)	↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓
Tekanan darah ($N > V = D$)	↓↓↓	↓↓	↓↓
Refleks simpatik ($N > V > D$)	↑↑↑	↑↑	↑
Efek inotropik ($V > D$)	-	↓↓	↓
Frekuensi denyut jantung	↑↑	↑↓	↓↓↓
Curah jantung	↑↑	↑↓	↓
Tonus arteri koroner ($N > D > V$)	↓↓↓	↓↓	↓↓↓
Konduksi AV ($V > D$)	-	↓↓	↓
Periode refrakter AV ($V > D$)	-	↑↑	↑

Antagonis kalsium meningkatkan suplai oksigen miokard melalui (1) dilatasi langsung arteri epikardial ($N > D > V$) sehingga dapat mengatasi atau mencegah vasospasme koroner pada angina vasospastik; (2) penurunan tekanan darah ($N > V > D$) sehingga tegangan dinding ventrikel selama sistole (*afterload*) berkurang dan akibatnya perfusi subendokard meningkat; (3) dilatasi arteri epikardial disertai dilatasi arteriol koroner yang lemah (sehingga resistensi koroner hanya sedikit berkurang dan autoregulasi hanya sebagian dihambat) menyebabkan aliran darah miokard meningkat terutama di daerah iskemik, di mana arteriol berdilatasi paling lebar akibat autoregulasi yang masih berfungsi; (4) dilatasi stenosis eksentris pada arteri epikardial (yang ternyata belum berdilatasi secara maksimal) sehingga meningkatkan aliran darah di pascastenos (daerah yang iskemik); dan (5) penurunan denyut jantung ($D > V$) sehingga memperpanjang waktu diastolik, dan dengan demikian meningkatkan perfusi subendokard.

Tetapi antagonis kalsium meningkatkan kebutuhan oksigen miokard melalui (1) penurunan frekuensi denyut jantung ($D > V$) sehingga memperpanjang waktu sistolik, dan dengan demikian meningkatkan kerja jantung; dan (2) pengurangan kontraktilitas miokard ($V > D$) sehingga memperbesar volume ventrikel (*preload*).

Dari mekanisme di atas, jelaslah bahwa antagonis kalsium efektif untuk angina akibat vasospasme koroner maupun aterosklerosis koroner.

4.2. FARMAKOKINETIK DAN DOSIS ANTIANGINA

Nifedipin (N), verapamil (V) dan diltiazem (D) mudah larut dalam lemak sehingga mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun sublingual, dan dieliminasi terutama melalui metabolisme di hati. Tetapi karena sebagian dari dosis oral dimetabolisme pada lintasan pertama di hati, maka bioavailabilitas obat-obat ini tidak begitu tinggi, terutama untuk V dan D. Pada pemberian berulang, metabolisme lintas pertama ini berkurang sehingga bioavailabilitas obat meningkat, karena enzim metabolisme mengalami kejenuhan. Dengan demikian, pemberian berulang juga memperpanjang waktu paruh dan mengurangi bersihan V dan D.

Norverapamil, yang merupakan metabolit aktif dari verapamil, mempunyai efek vasodilatasi yang

lebih lemah dari verapamil dan tidak berefek langsung terhadap jantung. Metabolit ini mempunyai waktu paruh yang panjang (8-13 jam) sehingga akan terakumulasi pada pemberian verapamil dosis berulang. Metabolit utama diltiazem adalah desasetildiltiazem yang mempunyai efek vasodilatasi separuh diltiazem. Metabolit derivat dihidropiridin tidak aktif.

Sirosis hepatis meningkatkan bioavailabilitas V dan N sekitar 2 x lipat, dan waktu paruhnya 3-4 x lipat, serta mengurangi bersihannya sampai separuhnya atau lebih, sehingga dosis obat-obat ini harus diturunkan pada penderita ini. Sirosis juga mempengaruhi farmakokinetik diltiazem, tetapi dalam skala yang lebih kecil. Gagal ginjal telah terbukti tidak mempengaruhi bersihan V, D, maupun N.

Pada pemberian bersama digoksin atau derivatnya (β -metildigoksin, β -asetildigoksin), verapamil secara konsisten meningkatkan kadar plasma digoksin meskipun besarnya peningkatan tersebut bervariasi. Tetapi nifedipin maupun diltiazem tidak selalu meningkatkan kadar serum digoksin. Peningkatan kadar digoksin yang cukup tinggi hanya ditemukan pada sebagian penderita yang mendapat N atau D, sedangkan pada sebagian penderita lainnya kadar digoksin tidak berubah. Interaksi ini diperkirakan akibat hambatan bersihan ginjal dari digoksin oleh CCB.

Kadar plasma siklosporin meningkat pada pemberian bersama D atau V, N dan D meningkatkan kadar plasma fenitoin. Kadar plasma teofilin ditingkatkan oleh N dan V. V juga meningkatkan kadar plasma karbamazepin. Semua interaksi ini tampaknya akibat hambatan enzim mikrosomal hati oleh V, D, maupun N. Sebaliknya, pemberian bersama simetidin (penghambat enzim sitokrom P₄₅₀) meningkatkan kadar plasma N dan D, tetapi tidak mempengaruhi farmakokinetik V.

Pemberian rifampisin bersama verapamil sangat menurunkan kadar plasma verapamil; hal ini tampaknya akibat induksi enzim metabolisme verapamil oleh rifampisin. Tidak ada data untuk N dan D dengan rifampisin, tetapi interaksi yang sama diperkirakan akan terjadi.

Oleh karena serangan pada angina Prinzmetal biasanya lebih hebat dan lebih lama dibandingkan pada angina stabil kronik, maka untuk angina varian ini seringkali diperlukan dosis CCB yang lebih tinggi.

Resume tentang farmakokinetik dan dosis antiangina dari N, V dan D dapat dilihat pada Tabel 23-4.

Tabel 23-4. SIFAT FARMAKOKINETIK DAN DOSIS ANTIANGINA NIFEDIPIN, VERAPAMIL, DAN DILTIAZEM

	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
1. Absorpsi oral (%)	90 - 100	> 90	80 - 90
2. Bioavailabilitas oral (%) - dosis tunggal	40 - 60	15 - 30	40
- dosis berulang	↔	↑ (2-2,5 x)	↑ (~ 2x)
- usia lanjut			
- sirosis hati	90	52	↑ (69%)
- gagal ginjal	↔	↔	↔
3. Mula kerja (menit) - sublingual	3		
- oral	< 20	~ 30	< 30
4. Waktu mencapai kadar puncak (jam)	1/2 - 1	1 - 2	1 - 2
5. Ikatan protein (%)	92 - 98	90	78 - 87
6. Eliminasi utama	metabolisme hati	metabolisme hati	metabolisme hati
7. Metabolit aktif	-	norverapamil	a) desasetil-diltiazem b) N-desmetil diltiazem
* aktivitas kardiovaskuler (% obat utuh)		20	a) 40 - 50 b) 20
8. Waktu paruh (jam) - dosis tunggal	2 - 3	3 - 7	3 - 7
- dosis berulang	↔	↑ (1 1/2 - 2 x)	↑ (~ 9)
- usia lanjut	↑	↑	11
- sirosis hati	7	↑ (4 x)	-
- gagal ginjal	↔	↔	↔
9. Bersihan - dosis berulang	-	↓ (< 1/2 x)	↓ (< 1/2 x)
- sirosis hati	↓ (> 1/2 x)	↓ (1/2 x)	↓ (kecil)
- usia lanjut	↓	↓	↓
- gagal ginjal	↔	↔	↔
10. Interaksi			
* kadar plasma digoksin (%)	↑ (0 - 45%)	↑ (75-100%)	↑ (0-40%)
* kadar plasma siklosporin	-	↑	↑ (75%)
* kadar plasma fenitoin	↑	-	↑
* kadar plasma teofilin	↑	↑	↔
* kadar plasma karbamazepin	-	↑	-
* kadar plasma propranolol	-	-	↑
* kadar plasma dengan adanya simetidin (%)	↑ (80%)	↔	↑
* penurunan kadar plasma oleh rifampisin (%)	-	40 - 100	-
11. Dosis antiangina (sehari)			
* angina stabil kronik	3 x 10-20 mg	3 x 80-120 mg	3-4 x 60 mg
* angina Prinzmetal	3-4 x 20-30 mg	3-4 x 80-120 mg	3-4 x 60-90 mg

4.3. EFEK SAMPING, PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

EFEK SAMPING

Efek samping CCB yang utama merupakan kelanjutan dari efek farmakologiknya pada pem-

buluh darah dan jantung, yakni (1) vasodilatasi berlebihan ($N \gg V > D$); (2) efek inotropik negatif ($V > D > N$); (3) depresi konduksi AV ($V > D \gg N$); dan (4) depresi nodus SA.

Efek samping akibat vasodilatasi berlebihan berupa nyeri kepala berdenyut, pusing, muka merah, udem perifer, hipotensi, refleks takikardi dan

palpitasi. Berkurangnya perfusi koroner akibat hipotensi berlebihan dan/atau meningkatnya kerja jantung akibat terjadinya takikardi dapat menimbulkan atau memperburuk serangan angina; ini dapat terjadi pada pemberian nifedipin dosis terapi.

Efek inotropik negatif CCB tidak menjadi masalah bila fungsi jantung penderita baik, tetapi dapat menimbulkan gagal jantung pada penderita dengan gangguan fungsi jantung. Kemungkinan terjadinya gagal jantung ini lebih besar bila CCB diberikan bersama obat lain yang juga bersifat inotropik negatif, misalnya β -bloker.

Depresi konduksi AV menimbulkan blok AV, terutama bila pemberian CCB dikombinasi dengan obat lain yang juga mendepresi konduksi AV, misalnya β -bloker atau digitalis. Depresi nodus SA dapat menimbulkan bradikardi sinus dan henti sinus.

Efek samping saluran cerna (mual, muntah, konstipasi dan sebagainya) jarang terjadi, kecuali konstipasi oleh verapamil cukup sering dijumpai.

Nifedipin. Efek sampingnya terutama akibat efek vasodilatasi berlebihan (Tabel 23-5). Insidensnya tinggi (sekitar 20%) tetapi biasanya ringan dan da-

pat membaik dengan berjalannya waktu. Efek samping ini dapat dikurangi dengan menurunkan dosis atau kombinasi dengan β -bloker.

Telah disebutkan bahwa nifedipin (V dan D tidak) dapat menimbulkan serangan angina. Rasa nyeri muncul kira-kira 30 menit setelah makan obat. Bila ini terjadi, obat harus diturunkan dosisnya atau dihentikan.

Verapamil. Efek sampingnya terutama akibat depresi konduksi AV, efek inotropik negatif dan depresi nodus SA, dan juga akibat vasodilatasi berlebihan (Tabel 23-5). Asistole, hipotensi berat, gagal jantung, syok kardiogenik, bradikardi sinus, dan henti sinus biasanya terjadi pada pemberian verapamil intravena, pada penderita dengan gangguan konduksi AV, gangguan fungsi jantung atau penyakit nodus SA, atau bila verapamil diberikan dalam kombinasi dengan β -bloker. Pemberian verapamil IV bersama β -bloker IV merupakan kontraindikasi, karena memperbesar kemungkinan terjadinya blok AV dan depresi fungsi ventrikel yang berat.

Pemberian verapamil oral pada penderita dengan jantung sehat hanya menimbulkan nyeri

Tabel 23-5. EFEK SAMPING ANTAGONIS KALSIMUM : NIFEDIPIN, VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
Insidens efek samping	20%	10-15%	2-10 %
Menghentikan obat	2-6%	1-2%	
Cara mengurangi insidens	* turunkan dosis atau * kombinasi dengan β -bloker	* hati-hati dalam pemilihan penderita * pengawasan yang baik	
Efek samping yang sering/ relatif sering	* nyeri kepala berdenyut (7%) * muka merah (5-7%) * pusing (3-12%) * edema perifer * hipotensi * takikardia * kelemahan otot * mual * serangan angina (timbul/memburuk)	* konstipasi * nyeri kepala berdenyut * pusing * muka merah * edema perifer * blok AV (berat bila IV) * hipotensi (berat bila IV) * asistole (IV) * gagal jantung (terjadi/memburuk; IV). * syok kardiogenik (IV) * bradikardi sinus (IV) * sinus arrest (IV)	* nyeri kepala berdenyut * pusing * edema perifer * rash kulit * mual * astenia * bradikardi

Tabel 23-6. PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI ANTAGONIS KALSIMUM, NIFEDIPIN VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

Kondisi	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
1. Disfungsi jantung - Tidak berat	–	Perhatian (kontrol dulu dengan digitalis dan diuretik)	
- Berat (fraksi ejeksi < 30 %)	–	Kontraindikasi (kecuali akibat aritmia supra-ventrikuler)	Perhatian (kontrol dulu dengan digitalis dan/atau diuretik)
2. Sick sinus syndrome (tanpa pacu jantung ventrikel) Bradikardi (< 55/menit)	–	Kontraindikasi (bradikardi sinus, sinus arrest)	
3. Blok AV - Derajat 1	–	Perhatian (blok AV ↑)	
- Derajat 2-3 (tanpa pacu jantung ventrikel)	–	Kontraindikasi (blok jantung total, asistole, syok kardiogenik)	
4. Hipotensi berat (sistole < 90 mmHg) atau Syok kardiogenik	Perhatian	Kontraindikasi (kecuali akibat takiaritmia supraventrikuler)	
5. Stenosis katup aorta	Perhatian (gagal jantung)	–	
6. Flutter/fibrilasi atrium dengan sindrom WPW	–	Kontraindikasi (oral, IV) (aritmia ventrikuler)	Kontraindikasi (IV) (aritmia ventrikuler)
7. Takikardia ventrikuler	–	Kontraindikasi (bila IV) (fibrilasi ventrikuler)	
8. Kombinasi dengan β -bloker	–	Perhatian (bila ke-2 obat oral) (hipotensi berat, blok AV, bradikardi, gagal jantung) Kontraindikasi (bila ke-2 obat IV) (hipotensi berat, blok AV, asistole, bradikardi, blok SA, gagal jantung)	
9. Kombinasi dengan digoksin - Tanpa toksisitas digitalis	Perhatian (kadar plasma digoksin ↑)	Perhatian (kadar plasma digoksin ↑ ; blok AV, bradikardi)	
- Dengan toksisitas digitalis	Perhatian	Kontraindikasi (blok AV total, asistole)	Perhatian (blok AV ↑)
10. Kombinasi dengan obat anti-hipertensi	Perhatian (efek hipotensif ↑)	Perhatian (efek hipotensif ↑)	

Tabel 23-6. PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI ANTAGONIS KALSIMUM, NIFEDIPIN VERAPAMIL DAN DILTIAZEM (SAMBUNGAN)

Kondisi	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
11. Kombinasi dengan anti-aritmia	—	Perhatian (blok AV ↑)	
12. Sirosis hati; usia lanjut	Perhatian (dosis ↓)	Perhatian (dosis ↓)	
13. Kehamilan	Kontraindikasi (embriotoksik dan teratogenik pada hewan)	Perhatian (embriotoksik pada hewan)	
14. Menyusui	Perhatian (hentikan menyusui)	Perhatian (hentikan menyusui; diltiazem kadar dalam ASI ~ dalam serum)	

kepala berdenyut, pusing, konstipasi, wajah merah, udem perifer, blok AV derajat 1 atau 2 dan hipotensi, dengan insidens yang tidak begitu tinggi. Efek samping yang paling sering terjadi (sampai 15%) adalah konstipasi. Efek samping ini berhubungan dengan dosis dan biasanya dapat diobati dengan laksans, tetapi pada 1-2% penderita, verapamil harus dihentikan sama sekali.

Diltiazem. Efek sampingnya mirip dengan verapamil, tetapi diltiazem lebih lemah dalam menimbulkan depresi konduksi AV dan efek inotropik negatif, serta jarang sekali menimbulkan konstipasi. Oleh karena itu insidens efek sampingnya lebih rendah dibandingkan kedua CCB lainnya (Tabel 23-5).

Kebanyakan efek samping CCB berhubungan dengan besarnya dosis. Oleh karena itu dosis untuk setiap penderita harus dititrasi untuk mendapatkan dosis efektif sekecil mungkin. Efek samping kardiovaskuler akibat CCB dosis berlebih dapat diantagonisasi dengan garam Ca^{++} dan/atau adrenalin, dan bila perlu atropin.

PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

Nifedipin dan dihidropiridin lainnya adalah CCB yang paling aman untuk penderita dengan gagal jantung, karena CCB golongan DHP bersifat

vaskuloselektif (lihat butir 4.1). Golongan DHP juga paling aman untuk dikombinasi dengan digitalis atau β -bloker, karena DHP tidak berefek pada nodus AV. Tetapi kombinasi DHP dengan β -bloker dapat menimbulkan hipotensi berat dan/atau gagal jantung bila diberikan kepada penderita dengan risiko tinggi, yakni penderita dengan angina pectoris berat, aterosklerosis pada tiga pembuluh koroner (*triple-vessel disease*), gangguan fungsi jantung dan/atau riwayat infark miokard.

Sebaliknya verapamil, karena efeknya terhadap otot jantung, nodus SA dan nodus AV, dikontraindikasikan pada gagal jantung yang berat, *sick sinus syndrome*, blok AV derajat 2-3, hipotensi atau syok kardiogenik flutter/fibrilasi atrium dengan sindrom WPW. Kombinasi verapamil dengan β -bloker intravena juga merupakan kontraindikasi; demikian juga kombinasi CCB dengan digoksin bila terdapat toksisitas digitalis (Tabel 23-6).

Diltiazem, karena sifatnya yang hampir sama dengan verapamil, kontraindikasinya hampir sama pula (Tabel 23-6).

4.4. INDIKASI LAIN

CCB diindikasikan juga untuk hipertensi, dan takiaritmia supraventrikular; pembahasan untuk indikasi tersebut dapat dibaca pada Bab 20 dan 21.

DIPIRIDAMOL. Obat ini adalah vasodilator koroner yang poten, kerjanya lebih kuat pada pembuluh darah koroner dibandingkan pembuluh darah perifer. Karena itu, pada dosis yang biasa diberikan, yakni dosis yang menurunkan resistensi koroner dan meningkatkan aliran darah koroner, dipiridamol hanya sedikit mempengaruhi tekanan darah sistemik dan aliran darah perifer. Dipiridamol bekerja terutama pada arteriol koroner, sehingga memperlihatkan *steal phenomenon*. Oleh karena itu obat ini tidak berguna, baik untuk *angina of effort* maupun untuk angina varian. Berbagai uji klinik telah menunjukkan bahwa dipiridamol tidak menurunkan frekuensi maupun keparahan serangan angina dan tidak meningkatkan kemampuan penderita melakukan kerja fisik. Dengan demikian, obat ini tidak lagi mempunyai tempat untuk terapi angina. Di negara-negara seperti Amerika dan Inggris, penggunaan obat ini sebagai antiangina telah lama ditinggalkan.

Sebagai antiplatelet/antitrombotik, dipiridamol sendiri tidak mempunyai efek klinik. Dalam kombinasi dengan aspirin, obat ini memperpanjang umur trombosit pada penderita dengan penyakit trombotik, tetapi ternyata tidak efektif untuk mencegah kambuhnya infark miokard. Satu-satunya indikasi dipiridamol yang dianjurkan pada saat ini adalah untuk pencegahan primer tromboemboli pada penderita dengan katup jantung buatan, dalam kombinasi dengan warfarin.

5. PENGGUNAAN KLINIK

5.1. ANGINA STABIL KRONIK

Telah disebutkan bahwa pada angina stabil kronik biasanya juga terdapat vasospasme koroner. Oleh karena itu yang dimaksud dengan angina stabil kronik di sini mencakup angina yang mempunyai komponen vasospasme yang kecil.

Bila serangan jarang terjadi atau terjadi sewaktu kerja fisik maksimal, maka cukup diobati dengan nitrat kerja singkat (*short-acting nitrates*) yang dapat mengatasi serangan secara cepat sewaktu-waktu serangan muncul, dan dapat mencegah timbulnya serangan sewaktu-waktu serangan diperkirakan akan muncul (*pencegahan akut*). Telah disebutkan pula bahwa di antara nitrat kerja singkat, nitrogliserin sublingual merupakan obat terpilih karena mula kerjanya paling cepat.

Bila serangan lebih kerap timbul sehingga mengganggu kegiatan sehari-hari, maka diperlukan obat untuk pencegahan jangka panjang, yakni nitrat kerja lama (*long-acting nitrates*), β -bloker atau CCB. Nitrat kerja singkat diberikan sewaktu-waktu serangan muncul/diperkirakan akan muncul.

TAHAP 1 : MONOTERAPI

Nitrat kerja lama, β -bloker atau CCB sangat efektif untuk terapi jangka lama *angina of effort*.

NITRAT KERJA LAMA. Sediaan ini sering digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk terapi jangka panjang *angina of effort* karena sudah lama dikenal sebagai antiangina yang sangat efektif dan cukup aman. Efek sampingnya dapat diduga dan mudah diobati. Syarat utama penggunaan nitrat kerja lama adalah respons yang jelas terhadap nitrogliserin sublingual. Tetapi harus diingat bahwa toleransi dapat terjadi pada penggunaan kronik, dan dapat terjadi toleransi silang dengan nitrat kerja singkat.

BETA-BLOKER. Golongan ini paling sering digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk terapi jangka panjang *angina of effort*, yakni pada (1) penderita dengan nyeri angina yang jelas berhubungan dengan kerja fisik, terutama bagi mereka yang sangat aktif, karena penurunan denyut jantung dan tekanan darah pada waktu kerja fisik paling jelas pada golongan obat ini; (2) semua penderita dengan angina pascatinfark bila tidak ada kontraindikasi; (3) penderita angina dengan hipertensi yang reaktif atau takikardi; dan (4) penderita angina dengan ekstrasistol ventrikel akibat kerja fisik.

ISA dari β -bloker mengurangi efektivitas β -bloker untuk *angina of effort*, terutama untuk angina yang berat (lihat butir 3.2). Sifat-sifat farmakologik lainnya (kardioselektivitas, kelarutan air/lemak) tidak mempengaruhi efektivitas β -bloker sebagai antiangina, tetapi menentukan pilihan β -bloker mana yang paling cocok untuk masing-masing penderita (lihat butir 3.2). Beta-bloker tidak menimbulkan toleransi pada penggunaan jangka panjang.

PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Obat ini makin sering digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk terapi jangka panjang angina stabil kronik, karena secara umum, CCB dan β -bloker efektivitasnya sebanding untuk jenis angina ini. Selain itu CCB lebih jarang menimbulkan efek samping yang serius dibandingkan β -bloker. CCB menjadi obat terpilih

terutama bila : (1) Beta-bloker merupakan kontraindikasi, misalnya pada gagal jantung, *sick sinus syndrome*, blok AV derajat 2 atau lebih (untuk keadaan-keadaan ini sebaiknya dipilih nifedipin), penyakit paru obstruktif (asma), penyakit vaskular perifer atau diabetes melitus yang berat (lihat butir 3.3); dan (2) penderita tidak dapat mentoleransi efek samping β -bloker.

Pemilihan CCB. Verapamil menunjukkan efektivitas yang sebanding atau lebih baik dibandingkan dengan β -bloker dalam beberapa studi komparatif. Obat ini menjadi obat terpilih untuk penderita angina dengan aritmia supraventrikuler.

Diltiazem mempunyai efek samping yang lebih jarang atau lebih ringan dibandingkan verapamil dan nifedipin, di samping efektivitas klinik yang sebanding dengan verapamil dan efek inotropik negatif yang lemah (kurang dibanding verapamil).

Nifedipin, insidens efek sampingnya paling tinggi sehingga dosisnya perlu dititiasi secara baik. Obat ini menjadi obat terpilih bila : (1) penderita juga mendapat β -bloker; (2) penderita mempunyai gangguan fungsi jantung, nodus SA atau konduksi AV; dan (3) penderita angina dengan hipertensi yang serius. DHP generasi baru efek sampingnya lebih jarang atau lebih ringan dibanding nifedipin.

Dengan demikian diperkirakan bahwa, tanpa adanya kontraindikasi dan keadaan-keadaan khusus seperti tersebut di atas, di antara ke-3 prototipe CCB, diltiazem akan terpilih sebagai monoterapi untuk sebagian besar penderita *angina of effort*.

Selanjutnya, bila monoterapi dengan nitrat kerja lama, β -bloker atau CCB ternyata tidak cukup efektif, maka diberikan terapi kombinasi antara ketiga golongan obat tersebut. Oleh karena mekanisme kerjanya berlainan, maka akan diperoleh efek terapi aditif, sedangkan efek sampingnya berkurang karena dosis masing-masing obat dalam kombinasi dikurangi, di samping adanya efek saling menetralkan dalam efek sampingnya.

TAHAP 2 : TERAPI KOMBINASI 2 OBAT

NITRAT KERJA LAMA + PENGHAMBAT KANAL KALSIMUM. Kombinasi ini digunakan untuk angina yang berat, baik *angina of effort* maupun angina akibat vasospasme. Kombinasi ini memberikan

efek aditif dalam mengurangi kebutuhan oksigen miokard, karena nitrat kerja lama mengurangi beban hulu, sedangkan CCB mengurangi beban hilir jantung. Kombinasi ini juga aditif dalam mendilatasi stenosis eksentris pada arteri epikardial dan dalam mencegah atau mengatasi spasme pada arteri koroner tersebut. Tetapi kombinasi ini dapat menimbulkan vasodilatasi berlebihan sehingga terjadi hipotensi berat. Kombinasi nitrat kerja lama dengan verapamil merupakan kombinasi yang sangat efektif karena verapamil selain mengurangi beban hilir jantung, juga berefek depresi jantung sehingga dapat mengurangi efek samping nitrat pada jantung. Kombinasi nitrat kerja lama dengan nifedipin atau DHP lainnya dianjurkan terutama untuk penderita angina dengan gagal jantung, *sick sinus syndrome* atau gangguan konduksi AV, di mana kombinasi β -bloker + CCB tidak tepat atau bahkan tidak boleh diberikan.

BETA-BLOKER + PENGHAMBAT KANAL KALSIMUM. Nifedipin atau DHP lainnya adalah CCB yang paling aman untuk dikombinasi dengan β -bloker karena DHP tidak berefek langsung pada nodus AV maupun nodus SA, serta tidak mempunyai efek inotropik negatif *in vivo*. Tetapi karena β -bloker memblok refleksi simpatis di jantung, maka efek langsung inotropik negatif dari nifedipin tidak lagi dinetralkan oleh refleksi simpatis akibat vasodilatasi yang ditimbulkan nifedipin. Pada penderita dengan fungsi jantung normal, kombinasi β -bloker + nifedipin dapat diberikan dengan aman, tetapi pada penderita dengan gangguan fungsi jantung, kombinasi ini harus diberikan dengan hati-hati karena dapat menimbulkan gagal jantung dan/atau hipotensi berat.

Kombinasi β -bloker dengan verapamil atau diltiazem memberikan efek aditif dalam mendepresi konduksi AV, nodus SA dan kontraktilitas miokard, sehingga dapat menimbulkan hipotensi berat, blok AV, bradikardi berat dan gagal jantung. Oleh karena itu kombinasi β -bloker + verapamil/diltiazem hanya boleh diberikan pada penderita tanpa gangguan konduksi AV, nodus SA maupun fungsi jantung, secara oral dan dengan hati-hati. Pemberian kombinasi ini secara IV atau pada penderita dengan salah satu gangguan tersebut di atas, yang ringan sekalipun, merupakan kontraindikasi. Dengan demikian jelaslah bahwa untuk kombinasi dengan β -bloker, sebaiknya dipilih nifedipin atau DHP lainnya, sedangkan kombinasi β -bloker dengan verapamil atau diltiazem tidak dianjurkan.

Kombinasi β -bloker + nifedipin telah terbukti lebih efektif daripada monoterapi dengan masing-masing obat pada *angina of effort*, terutama karena β -bloker memblok refleksi takikardi yang ditimbulkan oleh nifedipin. Selain itu nifedipin mengurangi peningkatan tonus arteri koroner yang ditimbulkan oleh β -bloker, serta mengurangi *afterload*. Beta-bloker mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard terutama sewaktu kerja fisik. Selama kerja fisik, kombinasi β -bloker + nifedipin menimbulkan denyut jantung dan tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan frekuensi jantung dan tekanan darah pada pemberian masing-masing obat. Oleh karena itu kombinasi ini diberikan terutama bila terdapat peningkatan frekuensi jantung yang hebat sewaktu kerja fisik atau bila terdapat hipertensi yang tidak cukup terkontrol dengan masing-masing obat. Akan tetapi dosis masing-masing obat ini dalam kombinasi harus dititiasi dengan baik untuk menghindari terjadinya hipotensi yang berlebihan.

Kombinasi β -bloker + nifedipin ini tampaknya lebih dapat ditoleransi penderita dan lebih efektif dibandingkan kombinasi β -bloker + nitrat kerja lama (isosorbid dinitrat).

TAHAP 3 : TERAPI KOMBINASI 3 OBAT

NITRAT KERJA LAMA + BETA-BLOKER + PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Kombinasi ini hanya diberikan bila *angina of effort* tidak dapat diatasi dengan kombinasi 2 jenis obat antiangina. Nitrat kerja-lama mengurangi beban hulu, β -bloker menurunkan denyut jantung dan kontraktilitas miokard, sedangkan CCB (hanya golongan DHP yang boleh digunakan dalam keadaan ini) mengurangi beban hilir, sehingga diperoleh efek aditif dalam mengurangi kebutuhan oksigen miokard. Tetapi terapi yang maksimal ini ternyata tidak lebih efektif dibandingkan dengan terapi kombinasi 2 obat, bahkan pada lebih dari setengah jumlah penderitanya, kombinasi β -bloker + nifedipin saja lebih efektif. Hal ini mungkin karena pada kombinasi 3 obat terjadi terlalu banyak vasodilatasi sehingga mengurangi tekanan perfusi koroner.

5.2. ANGINA VARIAN

Angina varian yang murni (penyebabnya hanya vasospasme koroner) jarang ditemukan, dan sebagian besar penderita dengan vasospasme

koroner juga mempunyai aterosklerosis koroner. Prinsip pengobatan untuk angina varian yang akan diuraikan di sini berlaku untuk semua jenis angina di mana **vasospasme koroner memegang peran penting atau utama** dalam patogenesisnya (**angina vasospastik**), termasuk (1) angina sewaktu istirahat (akan diuraikan pada butir 5.3); (2) *angina of effort* dengan elevasi segmen ST; (3) *angina of effort* dengan ambang serangan yang bervariasi sewaktu kerja fisik pada jam atau hari yang berlainan; dan (4) angina yang muncul segera setelah terjadinya infark miokard.

Untuk jenis-jenis angina vasospastik tersebut di atas, nitrat dan penghambat kanal kalsium merupakan penghambat vasospasme yang kuat, karena kerjanya langsung mendilatasi arteri epikardial tempat spasme terjadi, sehingga langsung dapat mengatasi atau mencegah terjadinya vasospasme tersebut. Bila diperlukan **terapi akut**, nitrat oral memberikan efek selama beberapa jam, sedangkan nitrogiserin sublingual hanya beberapa menit.

Untuk terapi jangka panjang angina vasospastik, **penghambat kanal kalsium merupakan obat terpilih**, karena: (1) CCB tidak menimbulkan toleransi pada penggunaan jangka panjang; (2) tidak ada sediaan nitrat yang kerjanya cukup panjang untuk dapat melindungi penderita dari serangan vasospasme yang seringkali terjadi di pagi buta (terutama pada angina varian), sedangkan dengan sediaan nitrat lepas lambat dan transdermal, toleransi justru lebih mudah atau cepat terjadi (lihat butir 2.5); dan (3) CCB mempunyai efek antihipertensi, sehingga menguntungkan untuk penderita angina yang disertai hipertensi.

Nifedipin, diltiazem maupun verapamil sangat efektif untuk indikasi ini; efektivitas verapamil sama atau sedikit lebih rendah dibandingkan nifedipin dan diltiazem. **Pemilihan penghambat kanal kalsium** mana yang akan digunakan untuk masing-masing penderita ditentukan oleh perbedaan sifat masing-masing CCB tersebut. Misalnya, verapamil dipilih untuk penderita angina vasospastik yang disertai takikardi supraventrikuler dan dikontraindikasikan pada penderita angina varian yang disertai gagal jantung kiri; nifedipin atau DHP lainnya untuk penderita dengan gangguan konduksi jantung, bradikardi sinus, disfungsi jantung, atau hipertensi, atau untuk dikombinasi dengan β -bloker; sedangkan diltiazem digunakan bila diinginkan juga penurunan denyut jantung sebagai salah satu tujuan terapi atau bila ditakutkan terjadi efek samping hipotensi pada

penderitanya. Insidens efek samping dengan diltiazem dilaporkan paling rendah di antara ketiga prototipe CCB, maka seperti halnya untuk penderita *angina of effort*, obat ini juga diperkirakan akan terpilih sebagai monoterapi untuk sebagian besar penderita angina varian.

Pemberian β -bloker pada angina varian dapat memperburuk vasospasme koroner. Telah disebutkan bahwa penghambatan adrenoseptor- β_2 pada arteri koroner oleh β -bloker menyebabkan dominasi adrenoseptor- α pada arteri tersebut. Telah diketahui bahwa aktivitas adrenoseptor- α tampaknya memegang peran penting dalam menimbulkan vasospasme koroner. Jadi β -bloker dikontraindikasikan untuk angina varian bila diberikan sendiri. Akan tetapi bila β -bloker perlu diberikan, misalnya karena adanya hipertensi yang reaktif atau takikardi, maka β -bloker harus diberikan dalam kombinasi dengan CCB atau nitrat.

Meskipun untuk pengobatan jangka pendek, manfaat klinik CCB untuk indikasi ini sudah jelas, manfaat untuk pengobatan jangka panjang masih belum diketahui. Dari data pendahuluan yang ada, tampaknya golongan obat ini tidak dapat mencegah timbulnya infark miokard dan kematian mendadak, meskipun gejala-gejala anginanya dapat diatasi dengan baik.

TAHAP 1 : MONOTERAPI. Pada tahap ini diberikan salah satu penghambat kanal kalsium dalam dosis terbagi 3-4 x sehari : nifedipin sampai dosis 120 mg sehari, atau verapamil sampai dosis 480 mg sehari, atau diltiazem sampai dosis 360 mg sehari.

TAHAP 2 : TAMBAHKAN NITRAT KERJA LAMA. Kombinasi ini aditif dalam mendilatasi arteri epikardial, dan dengan demikian dalam mencegah atau mengatasi vasospasme koroner; juga aditif dalam mendilatasi stenosis eksentrik pada arteri koroner tersebut. Dosis masing-masing obat harus dikurangi untuk menghindari terjadinya hipotensi berlebihan yang berakibat memburuknya perfusi koroner.

TAHAP 3 : PENGGANTIAN PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Dalam tahap ini jenis CCB diganti, tetapi nitrat kerja lama tetap diberikan.

TAHAP 4 : KOMBINASI 2 PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Nifedipin + diltiazem atau nifedipin + verapamil memberikan efek terapi yang aditif. Dosis masing-masing CCB dapat ditingkatkan, bila

perlu sampai hampir maksimal, karena efeknya terhadap denyut jantung berlawanan. Nitrat kerja lama ditambahkan bila perlu. Dosis masing-masing obat harus disesuaikan agar tidak terjadi hipotensi berlebihan.

Pada angina varian, penghentian pengobatan dengan penghambat kanal kalsium dapat menimbulkan infark miokard atau bahkan kematian tiba-tiba. Oleh karena itu pada penderita dengan serangan yang disertai aritmia yang berbahaya, bila terapi perlu dihentikan, harus dilakukan dengan hati-hati di rumah sakit. Pada penderita dengan risiko rendah yang telah bebas dari serangan angina selama beberapa bulan sampai 1 tahun, terapi dapat dihentikan secara bertahap. Tetapi bila gejala timbul kembali, CCB harus diberikan kembali dalam dosis penuh.

Banyak di antara penderita angina varian menjadi penderita angina stabil di kemudian hari. Tetapi kambuhnya spasme koroner selalu dapat terjadi, meski setelah bertahun-tahun. Pada angina stabil, terapi mungkin diperlukan seumur hidup.

5.3. ANGINA TIDAK STABIL

Tidak semua kasus angina tidak stabil akan berakhir dengan infark miokard atau kematian mendadak, tetapi tidak jelas kasus mana yang akan mengalami infark atau mati mendadak. Ketidakpastian ini menyebabkan terapi maksimal perlu diberikan pada semua kasus angina tidak stabil.

Terapi angina tidak stabil ditujukan untuk mengatasi nyeri angina dengan cepat dan mencegah kambuhnya iskemia serta terjadinya infark miokard atau kematian mendadak sampai lebih dari 1 tahun. Oleh karena setiap kasus berbeda patogenesisnya, maka cara terapi terbaik adalah individualisasi dan bertahap, dimulai dengan masuk rumah sakit (Unit Perawatan Koroner Intensif) dan istirahat total (*bed rest*).

TAHAP 1 : FARMAKOTERAPI AWAL. Pengobatan intensif segera diberikan dan ditujukan untuk mengatasi nyeri angina.

(1) Obat terpilih untuk terapi awal adalah nitrat, yakni nitroglicerine sublingual (bila perlu diulang tiap 10-15 menit) dikombinasi dengan nitrat oral (mulai dengan dosis rendah dan kemudian dosis ditingkatkan). Bila hasilnya belum memuaskan, diberikan nitrat intravena;

(2) Bila hasil masih kurang memuaskan, **ditambahkan penghambat kanal kalsium atau β -bloker**.

Penghambat kanal kalsium dipilih untuk angina sewaktu istirahat karena telah diketahui bahwa vasospasme koroner memegang peran utama dalam patogenesis kelompok angina ini. Demikian juga CCB dipilih untuk angina stabil yang tiba-tiba memburuk dan angina yang baru mulai tetapi langsung parah, karena diperkirakan bahwa keadaan-keadaan tersebut merupakan akibat dari terjadinya vasospasme koroner.

Beta-bloker dapat juga diberikan pada angina vasospastik ini karena disini β -bloker ditambahkan pada nitrat (lihat butir 5.2), tentunya bila tidak ada kontraindikasi seperti gagal jantung dan lain-lain. Dalam kombinasi dengan nitrat, ternyata β -bloker memberikan hasil yang baik sehingga **kombinasi nitrat + β -bloker** ini telah menjadi terapi standar untuk angina tidak stabil selama bertahun-tahun. Efektivitas β -bloker, tanpa nitrat atau CCB, pada angina tidak stabil merupakan kontroversi.

(3) Hasil yang **terbaik** diperoleh dari kombinasi **nitrat + penghambat kanal kalsium + β -bloker (*triple therapy*)**. Dalam hal ini β -bloker ditambahkan pada CCB atau sebaliknya, bila hasil masih belum memuaskan dengan nitrat + CCB atau nitrat

+ β -bloker saja; atau CCB dan β -bloker ditambahkan sekaligus pada nitrat (CCB yang dipilih untuk dikombinasi dengan β -bloker adalah nifedipin atau DHP lainnya).

TAHAP 2 : ARTERIOGRAFI KORONER. Bila *triple therapy* tidak berhasil mengatasi manifestasi iskemik miokard dalam 6-12 jam, arteriografi koroner perlu dilakukan untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas dari patogenesisnya, sehingga dapat ditetapkan penatalaksanaan yang optimal.

TAHAP 3 : Tergantung dari hasil arteriografi tersebut, **terapi trombolitik, angioplasti (PTCA) atau bedah pintas koroner** harus dilakukan dengan segera.

Pada penderita yang nyeri anginanya dapat diatasi dengan farmakoterapi, sebaiknya dilakukan juga arteriografi koroner untuk menentukan apakah angioplasti (PTCA) atau bedah pintas koroner diperlukan atau diperkirakan akan menguntungkan.

Meskipun CCB sangat efektif untuk angina tidak stabil dengan penyebab utama vasospasme, belum cukup data untuk menilai apakah pengobatan ini mengurangi mortalitas. Sebaliknya, terapi jangka panjang dengan antitrombotik aspirin tampaknya mengurangi insidens infark miokard pada penderita dengan angina tidak stabil.

24. HIPOLIPIDEMIK

F.D. Suyatna dan Tony Handoko S.K.

1. Pendahuluan
 - 1.1. Definisi dan masalah
 - 1.2. Aterosklerosis dan metabolisme lemak
 - 1.3. Lipid plasma
 - 1.4. Pilahan hiperlipidemia
 - 1.5. Pengaturan diet
 - 1.6. Menghilangkan faktor risiko
 - 1.7. Pemberian obat
2. Obat yang menurunkan lipoprotein plasma
 - 2.1. Asam fibrat
 - 2.2. Resin
 - 2.3. Penghambat HMGCoA reduktase
 - 2.4. Asam nikotinat
 - 2.5. Probukol
 - 2.6. Lain-lain
3. Pengobatan hiperlipoproteinemia

1. PENDAHULUAN

1.1. DEFINISI DAN MASALAH

Hipolipidemik adalah obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid plasma. Tindakan menurunkan kadar lipid plasma merupakan salah satu tindakan yang ditujukan untuk menurunkan risiko penyulit aterosklerosis.

Arteriosklerosis, adalah suatu penyakit yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri. Dikenal 3 bentuk arteriosklerosis yaitu aterosklerosis, arteriosklerosis Monckeberg dan arteriolosklerosis. **Aterosklerosis** adalah bentuk arteriosklerosis yang paling umum ditemukan, ditandai dengan terdapatnya aterom pada bagian intima arteri yang berisi kolesterol, zat lipoid dan lipofag. Pembuluh darah yang terkena adalah arteri besar dan sedang yaitu pembuluh serebral, vertebral, koroner, renal, aorta dan pembuluh di tungkai.

Komplikasi terpenting dari arteriosklerosis adalah penyakit jantung koroner, gangguan pembuluh darah serebral dan gangguan pembuluh darah perifer. Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian utama di negara yang telah maju dan semakin sering ditemukan di negara kita. Faktor risiko yang merupakan predisposisi untuk timbulnya penyakit koroner adalah hiperlipidemia, hipertensi, kebiasaan merokok, diabetes melitus,

kurang gerak, keturunan dan stress. Dengan demikian dapat dimengerti bahwa penyakit jantung koroner merupakan penyakit multifaktorial dan pemberian pengobatannya harus dilakukan bersamaan dengan tindakan untuk mengatasi faktor risiko lainnya.

1.2. ATEROSKLEROSIS DAN METABOLISME LEMAK

Hubungan antara aterosklerosis dan metabolisme lemak telah menjadi perhatian para ahli patologi dalam abad ke 19, dan semakin mendapat perhatian setelah Gettler (1950) melaporkan bahwa kadar plasma kolesterol pada penderita penyakit jantung koroner lebih tinggi daripada orang normal. Gofman (1950) mendapatkan peningkatan **lipoprotein ringan** (*low density lipoprotein*, LDL) pada penderita penyakit koroner. Albrink dan Mann (1959) mendapatkan bahwa kadar trigliserid pada penderita penyakit koroner juga meningkat. Penelitian prospektif di Framingham menunjukkan bahwa insidens dan kasus baru penyakit koroner paling tinggi jumlahnya pada kelompok dengan kadar lemak dan lipoprotein plasma yang paling tinggi.

Insidens penyakit koroner lebih rendah di negara yang sedang berkembang dibanding dengan negara yang sudah maju dan hal ini dihubungkan antara lain dengan diet lemak yang jauh lebih tinggi di negara yang sudah maju.

Penelitian selama perang dunia ke 2 dan penelitian pada hewan coba memberikan harapan bahwa aterosklerosis bersifat reversibel. Atas dasar tersebut di atas dilakukan usaha untuk mencegah dan memperbaiki aterosklerosis antara lain dengan menurunkan kadar kolesterol dan trigliserid dalam plasma.

Selain meningkatkan risiko penyakit koroner, peningkatan lipoprotein juga dapat menimbulkan pankreatitis.

1.3. LIPID PLASMA

Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserid, fosfolipid dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Skema lipoprotein seperti dalam Gambar 1 menunjukkan bahwa pada inti terdapat ester kolesterol dan trigliserida, dikelilingi oleh fosfolipid, kolesterol non-ester dan apolipoprotein. Zat-zat tersebut beredar dalam darah sebagai lipoprotein larut plasma. Lipoprotein ini bertugas mengangkut lipid dari tempat sintesisnya menuju tempat penggunaannya. Apolipoprotein berfungsi untuk mempertahankan struktur lipoprotein dan mengarahkan metabolisme lipid tersebut. Diagnosis hiperlipidemia aterogenik yang tepat membutuhkan penentuan abnormalitas lipoprotein yang spesifik dan pengobatan diarahkan untuk memperbaiki kelainan lipoprotein, bukan

hanya menurunkan kadar total kolesterol dan trigliserid plasma saja.

Lipid darah diangkut dengan 2 cara (lihat gambar 2) : (1) jalur eksogen dan (2) jalur endogen.

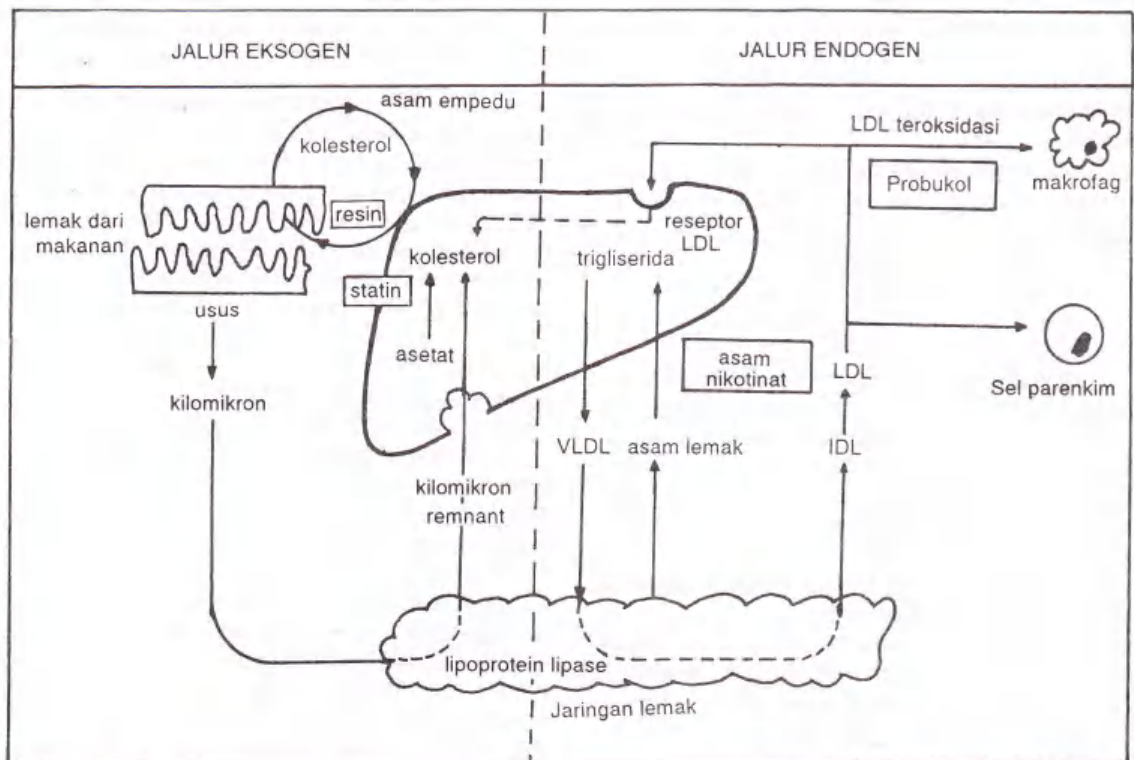
Jalur eksogen. Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas sebagai kilomikron. Kilomikron ini akan diangkut dalam saluran limfe lalu ke dalam darah via duktus torasikus. Di dalam jaringan lemak, trigliserid dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibat hidrolisis ini maka akan terbentuk asam lemak dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas akan menembus endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserid kembali (cadangan) atau dioksidasi (energi).

Kilomikron remnan adalah kilomikron yang telah dihilangkan sebagian besar trigliseridnya sehingga ukurannya mengecil tetapi jumlah ester kolesterol tetap. Kilomikron remnan ini akan dibersihkan oleh hati dari sirkulasi dengan mekanisme endositosis oleh lisosom. Hasil metabolisme ini berupa kolesterol bebas yang akan digunakan untuk sintesis berbagai struktur (membran plasma, mielin, hormon steroid dsb.), disimpan dalam hati sebagai kolesterol ester lagi atau diekskresi ke dalam empedu (sebagai kolesterol atau asam empedu) atau diubah jadi lipoprotein endogen yang dikeluarkan ke dalam plasma. Kolesterol juga dapat disintesis dari asetat dibawah pengaruh enzim HMG CoA reduktase yang menjadi aktif jika terdapat kekurangan kolesterol endogen. Asupan kolesterol dari darah juga diatur oleh jumlah reseptor LDL yang terdapat pada permukaan sel hati.

Jalur endogen. Trigliserid dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya trigliserid dan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi partikel lipoprotein yang lebih kecil yaitu IDL dan LDL. LDL merupakan lipoprotein yang mengandung kolesterol paling banyak (60-70 %). LDL mengalami katabolisme melalui reseptor seperti diatas dan jalur non reseptor. Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen. Penderita hiperkolesterolemia familial heterozigot mempunyai kira-kira 50 % reseptor LDL yang fungsional. Pada pasien katabolisme LDL oleh hati dan jaringan perifer berkurang sehingga kadar kolesterol plasmanya meningkat. Peningkatan kadar kolesterol sebagian disalurkan ke dalam makrofag yang akan membentuk sel busa



Gambar 1. Partikel lipoprotein



Gambar 2. Jalur transpor lipid dan tempat kerja obat

(foam cells) yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis prematur. Bentuk homozigot lebih jarang dan lebih berbahaya sehingga pada usia anak dapat terjadi serangan infark jantung. HDL berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron dibawah pengaruh enzim *lecithin: cholesterol acyltransferase* (LCAT). Ester kolesterol ini akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL atau IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transport kolesterol dari perifer menuju ke hati untuk dikatabolisasi. Aktivitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiaterogenik.

Pada gambar ini juga ditunjukkan tempat di mana obat hipolipidemik bekerja.

LIPOPROTEIN. Dengan elektroforesis lipoprotein dibedakan menjadi 5 golongan besar (Tabel 1).

(1) **Kilomikron.** Lipoprotein dengan berat molekul terbesar ini lebih dari 80 % komponennya terdiri dari trigliserid yang berasal dari makanan dan kurang dari 5 % kolesterol ester. Kilomikron membawa trigliserid dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka, juga membawa kolesterol makanan ke hati. Kilomikronemia pascamakanan (postprandial) mereada 8-10 jam sesudah makan. Adanya kilomikron dalam plasma sewaktu puasa dianggap abnormal. Kilomikron membentuk lapisan krim di atas plasma yang didinginkan.

(2) **Lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL, very low density lipoprotein).** Lipoprotein ini terdiri dari 60 % trigliserid (endogen) dan 10-15 % kolesterol. Lipoprotein ini dibentuk dari asam lemak bebas di hati. Karena asam lemak bebas dan gliserol dapat

Tabel 1. KLASIFIKASI DAN KOMPOSISI LIPOPROTEIN

Parameter	kilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densitas	< 1.006	< 1,006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.21
Berat molekul	(0,4-30)x10 ⁹	(5-10)x10 ⁶	(3,9-4,8)x10 ⁶	2.75 x 10 ⁶	(3.6-1.75)x10 ⁵
Diameter (nm)	> 70	25.0-70.0	22.0-24.8	19.6-22.7	4-10
Mobilitas elektroforesis	Origin	pre-β	broad β (antara β-pre β)	β	α
Komposisi (% berat)					
Kolesterol non ester	2	5-8	8	13	6
Kolesterol ester	5	11-14	22	49	13
Fosfolipid	7	20-23	25	27	28
Trigliserida	84	44-60	30	11	3
Protein	2	4-11	15	23	50
Apoprotein (% total)	AI	7,4	trace	-	67
apolipoprotein)	AII	4,2	trace	-	22
	B-100	trace	36,9	50-70	98
	B-48	22,5	trace	trace	-
	CI, CII, CIII	66	49,9	5-10	trace
	EII, EIII, EIV	-	13,0	10-20	1-2
	-	-	-	-	trace
Sintesis	usus	hati, usus	Intravaskuler	intravaskuler	usus,hati

disintesis dari karbohidrat, maka makanan kaya karbohidrat akan meningkatkan jumlah VLDL. Kadar trigliserid juga mungkin berubah oleh pengaruh berat badan, minum alkohol, stres dan latihan fisik. Efek aterogenik VLDL belum begitu jelas, tetapi hipertrigliseridemia mungkin merupakan tanda bahwa kadar HDL kolesterol rendah dan sering dihubungkan dengan kegemukan, intoleransi glukosa dan hiperurisemia. Pernah dilaporkan neuropati sensoris perifer yang diduga disebabkan oleh hipertrigliseridemia, membaik setelah kadar trigliserid diturunkan. Jika plasma pasien didinginkan semalam (4°C) maka peningkatan kadar VLDL tampak sebagai kekeruhan dibawah lapisan atas. Apabila lapisan atas berupa krim maka kadar kilomikron juga meningkat.

(3) Lipoprotein densitas sedang (IDL, intermediate density lipoprotein). IDL ini kurang mengandung trigliserid (30%), lebih banyak kolesterol (20%) dan relatif lebih banyak mengandung apopro-

tein B dan E. IDL adalah zat perantara yang terjadi sewaktu VLDL dikatabolisme menjadi LDL, tidak terdapat dalam kadar yang besar kecuali bila terjadi hambatan konversi lebih lanjut. Bila terdapat dalam jumlah banyak IDL akan terlihat sebagai kekeruhan pada plasma yang didinginkan meskipun ultra sentrifugasi perlu dilakukan untuk memastikan adanya IDL.

(4) Lipoprotein densitas rendah (LDL, low density lipoprotein). LDL merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol terbesar pada manusia (70 % total). Partikel LDL mengandung trigliserid sebanyak 10 % dan kolesterol 50 %. LDL merupakan metabolit VLDL, fungsinya membawa kolesterol ke jaringan perifer (untuk sintesis membran plasma dan hormon steroid). Kadar LDL plasma tergantung dari banyak faktor termasuk kolesterol dalam makanan, asupan lemak jenuh, kecepatan produksi dan eliminasi LDL dan VLDL. LDL adalah komponen normal plasma dalam keadaan puasa. Plasma yang

mengandung LDL kadar tinggi tetap jernih setelah proses pendinginan karena LDL berukuran relatif kecil.

(5) Lipoprotein densitas tinggi (HDL, *high density lipoprotein*). Saat ini dikenal 3 jenis HDL yaitu HDL₁ dan HDL₂ dan HDL₃. HDL₁ didapatkan pada hewan dan manusia yang mengkonsumsi diet tinggi kolesterol dan pernah dihubungkan dengan induksi aterosklerosis. Komponen HDL ialah 13 % kolesterol, kurang dari 5 % trigliserid dan 50 % protein. Kadar HDL kira-kira sama pada laki-laki dan perempuan sampai pubertas, kemudian menurun pada laki-laki sampai 20 % lebih rendah daripada kadar pada perempuan. Pada individu dengan nilai lipid yang normal, kadar HDL relatif menetap sesudah dewasa (kira-kira 45 mg/dl pada pria dan 54 mg/dl pada wanita).

HDL penting untuk bersihkan trigliserid dan kolesterol, dan untuk transport serta metabolisme ester kolesterol dalam plasma. HDL biasanya membawa 20 - 25 % kolesterol darah. Kadar tinggi HDL₂ dan HDL₃ dihubungkan dengan penurunan insiden penyakit dan kematian karena aterosklerosis. Mekanisme proteksi HDL terhadap penyakit jantung koroner belum diketahui dengan jelas.

HDL berfungsi mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang.

Kadar HDL menurun pada kegemukan, perokok, penderita diabetes yang tidak terkontrol dan pada pemakai kombinasi estrogen- progestin. HDL secara normal terdapat dalam plasma puasa, tetapi plasma yang didinginkan tetap jernih walaupun HDL terdapat dalam jumlah besar karena HDL lebih kecil daripada LDL.

1.4. PILAHAN HIPERLIPIDEMIA

HIPERLIPOPROTEINEMIA

Hiperlipoproteinemia dibedakan atas lima macam berdasarkan jenis lipoprotein yang meningkat. Hiperlipidemia ini mungkin primer atau sekunder akibat diet, penyakit atau pemberian obat.

Hiperlipidemia primer dibagi dalam 2 kelompok besar (Tabel 2): (a) Hiperlipoproteinemia monogenik karena kelainan gen tunggal yang diturunkan. Sifat penurunan ini mengikuti hukum Mendel; (b) Hiperlipoproteinemia poligenik/multifaktorial. Kadar

Tabel 2. PENYAKIT, PROFIL LIPID DAN OBATNYA

Jenis penyakit	Peningkatan lipoprotein	Kadar lipid plasma (mg/dl) T = trigliserid K = kolesterol	Pilihan pertama	Obat Lain-lain
Monogenik				
Defisiensi lipoprotein lipid familial	kilomikron	T : 10.000 K : 500	-	-
Disbetalipoproteinemia tipe III familial	kilomikron & IDL	T : 350 K : 350	gemfibrozil	asam nikotinat, klofibrat
Hiperkolesterolemia familial (heterozigot)	LDL	T : 100 K : 350	statin ± resin	probukol atau asam nikotinat ± resin
Hipertrigliseridemia familial	VLDL	T : 500 K : 200	asam nikotinat, gemfibrozil	klofibrat
Hiperlipidemia multipel	vLDL dan LDL	T : 100-500 K : 250-400	asam nikotinat, gemfibrozil	klofibrat, resin
Multifaktorial				
Hiperkolesterolemia poligenik	LDL	T : 100 K : 280	resin, statin	probukol, β-sitosterol, neomisin
Hipertrigliseridemia	VLDL	T : 500 K : 200	gemfibrozil	asam nikotinat, klofibrat

kolesterol pada kelompok ini ditentukan oleh gabungan faktor-faktor genetik dengan faktor lingkungan. Diet lemak jenuh dan kolesterol mempengaruhi kadar kolesterol pada pasien-pasien ini.

Jenis poligenik lebih banyak ditemukan daripada monogenik, tetapi jenis monogenik mempunyai kadar kolesterol yang lebih tinggi. Tabel 2 menggambarkan pembagian hiperlipidemia primer dan kemungkinan pemilihan obat.

Individu dengan hiperlipoproteinemia primer juga mungkin menderita hiperlipidemia sekunder yang menimbulkan perubahan gambaran lipidnya. Hiperlipoproteinemia sekunder berhubungan dengan diabetes melitus yang tidak terkontrol, minum alkohol, hipotiroidisme, penyakit obstruksi hati, sindrom nefrotik, uremia, penyakit penimbunan glikogen atau disproteinemia (mieloma multipel, makroglobulinemia, lupus eritematosus). Keberhasilan pengobatan penyakit dasar biasanya memperbaiki hiperlipoproteinemia. Hiperlipoproteinemia sekunder juga dapat disebabkan oleh pemberian kortikosteroid, estrogen, androgen, diuretik atau penghambat adrenoseptor beta.

Di samping menyebabkan aterosklerosis, hiperlipoproteinemia mungkin menimbulkan xantoma pada kulit dan tendo. Hipertrigliseridemia mungkin mencetuskan serangan nyeri perut yang berhubungan dengan pankreatitis dan hepatosplenomegali.

Pengetahuan mengenai kadar kolesterol dan trigliserid dapat digunakan untuk menduga jenis lipoprotein mana yang meningkat, sehingga bermanfaat dalam menegakkan diagnosis genetik. Jika kadar kolesterol meningkat sedangkan trigliserid normal, maka hal ini hampir selalu disebabkan oleh kenaikan kadar LDL dan merupakan hiperkolesterolemia poligenik. Jika ditemukan peningkatan kadar trigliserid (200-800 mg/dl) dengan kadar kolesterol normal, maka hal ini hampir selalu menunjukkan adanya kenaikan VLDL. Peningkatan kadar trigliserid di atas 1000 mg/dl biasanya menunjukkan adanya kilomikron dengan atau tanpa kenaikan VLDL.

Perbedaan antara hipertrigliserid primer dengan sekunder sulit dilakukan, karena adanya beberapa faktor ikutan. Kenaikan moderat kolesterol dan trigliserid menunjukkan adanya kenaikan LDL dan VLDL; hal ini biasanya ditemukan pada hiperlipoproteinemia familial jenis multipel, hiperkolesterolemia familial atau adanya disbetalipoproteinemia familial.

Klasifikasi hiperlipoproteinemia yang dikenal adalah klasifikasi Frederickson atau NHLBI yang

membagi hiperlipoproteinemia atas dasar fenotip plasma (Tabel 3). Klasifikasi ini merupakan alat bantu yang penting karena meliputi berbagai kelainan metabolisme yang berhubungan dengan keadaan hiperlipoproteinemia, mengidentifikasi jenis lipoprotein yang meningkat dengan gejala klinik serta bermanfaat dalam menentukan pengobatan tanpa memandang etiologi penyakit. Kekurangannya adalah bahwa sistem ini cenderung menggabungkan jenis penyakit yang secara etiologi berbeda ke dalam satu kelas penyakit.

Tipe I. Tipe ini memperlihatkan hiperkilomikronemia pada waktu puasa bahkan dengan diet lemak normal dan biasanya disebabkan oleh defisiensi lipoprotein lipase yang dibutuhkan untuk metabolisme kilomikron. Beberapa keluarga yang kekurangan apoprotein CII dilaporkan memperlihatkan sindrom yang sama. Trigliserid serum meningkat dengan jelas, dan rasio kolesterol/trigliserid biasanya $< 0,2/1$. Kelainan tipe I biasanya muncul sebelum pasien berumur 10 tahun dengan gejala: kolik, nyeri perut berulang, xantoma dan hepatosplenomegali. Pada orang dewasa nyeri yang mirip akut abdomen sering disertai demam, leukositosis, anoreksia dan muntah. Perdarahan akibat pankreatitis akut merupakan komplikasi penyakit ini yang paling berat dan kadang-kadang fatal. Aterosklerosis jantung prematur tidak dihubungkan dengan lipidemia tipe ini. Pemeriksaan biokimia menunjukkan adanya lapisan krem dipermukaan plasma pasien puasa.

Tipe II. Pada tipe ini terjadi peninggian LDL dan apoprotein B dengan VLDL kadar normal (tipe IIa) atau meningkat sedikit (tipe IIb). Gejala klinik timbul sejak masa anak pada individu homozigot, tetapi pada heterozigot gejala tidak muncul sebelum umur 20 tahun. Kelainan homozigot dan heterozigot mudah didiagnosis pada anak dengan mengukur LDL kolesterol. Bentuk paling umum hiperlipidemia tipe II diduga disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor LDL berafinitas tinggi. Pada heterozigot jumlah reseptor LDL primer fungsional kira-kira setengah nilai normal dan homozigot lebih sedikit lagi. Blokade degradasi LDL menyebabkan penimbunan LDL dalam plasma yang kemudian meningkatkan deposit lemak di dinding arteri.

Xantoma jenis tuberosa atau tendinosa timbul pada homozigot dan heterozigot, sedangkan lesi plantar sering tampak pada homozigot. Pada penderita homozigot, penyakit iskemia jantung terjadi sebelum umur 20 tahun, pada pria heterozigot per-

sentasanya mencapai 60 % pada umur 50 tahun. Jadi deteksi dini sangat penting.

Tipe III. Penimbunan IDL pada tipe ini mungkin disebabkan oleh blokade parsial dalam metabolisme VLDL menjadi LDL, peningkatan produksi apoprotein B atau peningkatan kadar apoprotein E total. Pada beberapa penderita dengan kelainan familial tipe III ditemukan defisiensi atau hilangnya apoprotein E-III yang tinggi afinitasnya terhadap hati. Pada penderita ini ambilan sisa VLDL dan sisa kilomikron oleh hati dihambat dan terjadi akumulasi di darah dan jaringan. Pada kelainan ini kolesterol serum dan trigliserid meningkat (350-800 mg/dl).

Gejala klinik muncul pada masa dewasa muda berupa xantoma pada telapak tangan dan kaki, dan kelainan tuberoeruptif di siku, lutut atau bokong yang mungkin bersifat karakteristik. Penyakit koroner, kardiovaskular dan pembuluh darah tepi terjadi lebih cepat yaitu pada usia 40-50 tahun; intoleransi glukosa serta hiperurisemia terdapat pada 40 % penderita.

Tipe IV. Tipe ini mungkin merupakan hiperlipidemia yang terbanyak dijumpai di negeri Barat. Di sini terjadi peningkatan VLDL dengan hipertrigliseridemia. Gejala klinik muncul pada usia pertengahan. Separuh dari penderita ini meningkat kadar trigliseridnya pada umur 25 tahun. Mekanisme kelainan yang familial tidak diketahui, tetapi tipe IV yang didapat biasanya bersifat sekunder akibat penyakit lain, alkoholisme berat atau diet kaya karbohidrat; dan biasanya penderita gemuk. Iskemia jantung mungkin terjadi (lebih jarang dibanding dengan tipe II) pada umur 40 tahunan atau setelahnya pada penderita dengan tipe IV familial. Xantoma umumnya tidak ada. Banyak dari penderita ini menunjukkan intoleransi glukosa dengan reaksi insulin berlebihan terhadap beban karbohidrat; dan lebih dari 40% disertai hiperurisemia.

Tipe V. Tipe ini memperlihatkan akumulasi VLDL dan kilomikron, mungkin karena gangguan katabolisme trigliserid endogen dan eksogen. Karena semua lipoprotein terdiri dari kolesterol, kadar kolesterol mungkin meningkat jika kadar trigliserida terlalu tinggi. Kelainan ini jarang ditemukan. Secara genetik mungkin bersifat heterogen dan penderita dengan kelainan familial biasanya tidak menunjukkan gejala sampai sesudah usia 20 tahun. Penderita ini memperlihatkan intoleransi terhadap karbohidrat dan lemak, serta hiperurisemia. Hubungan antara penyakit jantung iskemik dan kelainan tipe V tidak

jas, tetapi kadar trigliserid harus diturunkan untuk mengurangi terjadinya xantoma, pankreatitis dan nyeri abdominal.

Tabel 3. POLA LIPOPROTEIN PADA BERBAGAI TIPE HIPERLIPIDEMIA

Pola Lipoprotein	Peningkatan utama dalam plasma	
	Lipoprotein	Lipid
Type I	Kilomikron	Trigliserid
Type IIa	LDL	Kolesterol
Type IIb	LDL dan VLDL	Kolesterol dan trigliserid
Type III	IDL	Trigliserid dan kolesterol
Type IV	VLDL	Trigliserid
Type V	VLDL dan kilomikron	Trigliserid dan kolesterol

1.5. PENGATURAN DIET

Prinsip utama pengobatan hiperlipoproteinemia ialah mengatur diet yang mempertahankan berat badan normal dan mengurangi kadar lipid plasma. Individu dengan berat badan berlebih sebaiknya segera mulai makanan dengan diet penurunan berat badan. Mereka dianjurkan makan makanan rendah kolesterol (< 300 mg/hari), rendah lemak total (< 30 % dari kalori) dan rendah lemak jenuh (< 10 % dari kalori). Pasien defisiensi lipoprotein lipase jarang memerlukan diet dengan total lemak yang sangat rendah.

1.6. MENGHILANGKAN FAKTOR RISIKO

Bila individu dengan hiperlipoproteinemia dipacu oleh beberapa penyakit lain seperti diabetes, pecandu alkohol atau hipotiroidisme maka penyakit tersebut perlu diobati. Individu tersebut dianjurkan menghindari faktor-faktor yang dapat meningkatkan pembentukan aterosklerosis, yaitu menghentikan rokok, mengobati hipertensi, olahraga cukup dan pengawasan kadar gula darah pada penderita diabetes.

1.7. PEMBERIAN OBAT

Pengobatan hiperlipoproteinemia didasarkan karena adanya hubungan hiperlipidemia dengan aterosklerosis (koroner dan perifer), pankreatitis akut (dengan hipergliseridemia) dan tendinitis serta xantoma (kosmetik).

Pengobatan hiperkolesterolemia terutama ditujukan bagi pasien dengan riwayat aterosklerosis prematur dalam keluarga dan dengan adanya faktor risiko lain seperti diabetes melitus, hipertensi dan merokok.

Berikut dibahas beberapa obat hipolipidemik dengan kegunaannya dalam klinik. Pengobatan hiperlipoproteinemia meliputi penelusuran jenis kelainan lipid pasien lalu pemberian obat sesuai dengan keadaan patofisiologi penyakit.

Gambar 2 ini menunjukkan mekanisme kerja obat-obat hipolipidemik dalam pengobatan hiperlipoproteinemia. Resin menghambat sirkulasi enterohepatik, statin menghambat sintesis kolesterol, asam fibrat meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, asam nikotinat menekan lipolisis dan probukol dengan mencegah oksidasi LDL (antioksidans).

2. OBAT YANG MENURUNKAN LIPOPROTEIN PLASMA

2.1. ASAM FIBRAT

KLOFIBRAT

Klofibrat adalah ester etil dari asam p-klorofenoksi-isobutirat. Klofibrat merupakan hipolipidemik yang terutama bermanfaat bagi penderita hipertigliseridemia.

Rumus bangun derivat asam fibrat dapat di lihat pada halaman berikut

FARMAKODINAMIK. Efek terhadap lipid plasma. Penurunan kadar VLDL terjadi dalam 2 sampai 5 hari setelah pengobatan. Umumnya kadar kolesterol dan LDL juga turun. Pada penderita-penderita tertentu (hipertigliseridemia primer, tipe IV) penurunan VLDL disertai meningkatnya kadar LDL sehingga pengaruh terhadap kolesterol plasma tidak nyata; penurunan LDL ditemukan pada penderita hiperlipidemia tipe II atau IIb. Pada Coronary Drug

Project ditemukan penurunan kolesterol plasma rata-rata sebanyak 6 % pada penderita yang mendapat pengobatan 1,8 g klofibrat seharinya, sedangkan trigliserid plasma turun 22 %. Klofibrat sangat efektif bagi penderita hiperlipoproteinemia tipe III familial dimana kadar kolesterol dapat menurun sebanyak 50 % dan trigliserid sebanyak 80 %. Agaknya klofibrat dapat memobilisasi kolesterol dari jaringan yang terlihat dari mengecilnya xantoma.

Klofibrat tidak mempunyai efek terhadap hiperkilomikronemia.

Mekanisme kerja obat ini hanya diketahui sebagian. Obat-obat ini meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga katabolisme lipoprotein kaya-trigliserida seperti VLDL dan IDL meningkat.

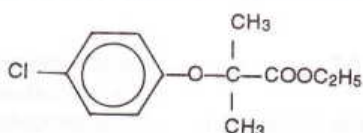
Kadar kolesterol HDL meningkat secara tidak langsung akibat menurunnya kadar trigliserida VLDL atau karena meningkatnya produksi apo A_I dan A_{II} (bezafibrat dan fenofibrat).

Efek penurunan kolesterol LDL oleh asam fibrat diduga berhubungan dengan meningkatnya bersihan VLDL dan IDL dalam hati sehingga produksi LDL menurun.

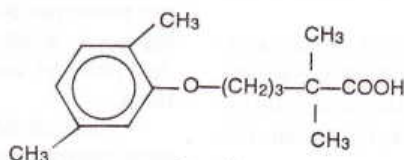
FARMAKOKINETIK. Klofibrat diabsorpsi melalui usus secara lengkap terutama bila diberikan bersama makanan dan dalam plasma terdapat sebagai asam p-klorofenoksibutirat. Pemecahan ikatan ester terjadi sewaktu absorpsi dan puncak kadar plasma tercapai dalam beberapa jam setelah pemberian oral. Enam puluh persen dari asam ini diekskresi melalui urin sebagai glukuronid. Pemberian bersama kolestiramin hanya sedikit menunda tercapainya puncak kadar plasma. Klofibrat menggeser antikoagulan dari ikatannya dengan albumin. Obat ini mengalami konjugasi dan diekskresi dalam urin.

EFEK SAMPING. Golongan asam fibrat umumnya ditoleransi secara baik. Efek samping yang paling sering ditemukan adalah gangguan saluran cerna (mual, mencret, perut kembung, dll.) yang terjadi pada 10 % penderita. Gangguan umumnya berkurang setelah beberapa waktu. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah ruam kulit, alopesia, impotensi, lekopenia, anemia, berat badan bertambah, gangguan irama jantung, dll.

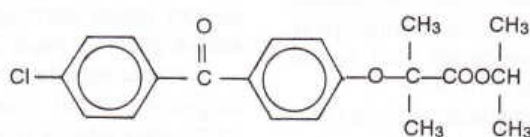
Derivat asam fibrat kadang-kadang menyebabkan peningkatan CPK dan transaminase disertai miositis (*flu-like myositis*); CPK dan transaminase dapat juga meningkat tanpa gejala miositis.



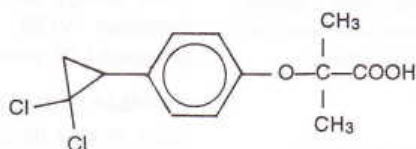
Klofibrat



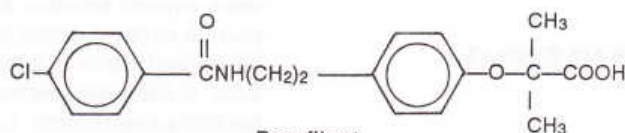
Gemfibrozil



Fenofibrat



Siprofibrat



Bezafibrat

Rumus bangun derivat asam fibrat

Indeks litogenik meningkat sehingga lebih mudah terbentuk batu empedu.

Klofibrat dikontraindikasikan pada penderita dengan gangguan hati dan ginjal, pada wanita hamil dan masa menyusui.

POSOLOGI DAN INDIKASI. Klofibrat tersedia sebagai kapsul 500 mg. Diberikan 2-4 kali sehari dengan dosis total sampai 2 g. Penambahan dosis di atas 2 g, tidak menambah efek terapi, tetapi memperbanyak efek samping. Dosis ini harus dikurangi pada penderita yang sedang menjalani hemodialisis.

Klofibrat terutama efektif pada penderita hiperlipidemia tipe III, IV dan V, sedangkan terhadap hiperlipidemia tipe II hasilnya bervariasi.

Pada sejumlah penelitian (WHO, 1978 dan The Coronary Drug Project Research Group, 1975) klofibrat tampaknya tidak efektif dalam mencegah kematian akibat aterosklerosis koroner, sehingga penggunaannya menurun.

Klofibrat mungkin dapat memperbaiki toleransi glukosa, tetapi penggunaannya harus dilakukan secara berhati-hati pada penderita sindrom nefrotik, karena efek samping obat dapat menjadi semakin nyata.

Klofibrat tidak dianjurkan diberikan pada anak karena belum ada data yang mapan.

Klofibrat menggeser antikoagulan oral dari ikatannya dengan albumin dan memperkuat efek obat-obat ini; tetapi peningkatan potensi antikoagulan mungkin disebabkan karena klofibrat mengganggu sintesis faktor-faktor pembekuan darah, disposisi vitamin K atau reseptor warfarin. Bila diberikan bersama-sama, dosis antikoagulan harus dikurangi dan waktu protrombin diperiksa secara teratur.

GEMFIBROZIL

Gemfibrozil secara struktural berbeda dengan klofibrat. Obat ini sangat efektif dalam menurunkan trigliserid plasma, sehingga produksi VLDL dan apoprotein B dalam hati menurun. Obat ini meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga bersihan partikel kaya trigliserid meningkat. Kadar kolesterol HDL juga dapat meningkat pada pemberian obat ini.

FARMAKOKINETIK. Kadar puncak gemfibrozil dalam plasma dicapai dalam 1-2 jam dan keadaan mantap tercapai dalam 7-14 hari pada pemberian 2 kali 600 mg sehari. Agaknya tidak ada hubungan antara besar dosis dengan efek penurunan lipid darah. Masa paruhnya kira-kira 1 1/2 jam; 70 % dari obat ini diekskresi secara utuh terutama dalam urin. Seperti klofibrat, obat ini juga meningkatkan efek antikoagulan warfarin. Obat ini mengalami hidrokilasi dan konjugasi serta diekskresi dalam urin. Kombinasi dengan resin menambah efek obat. Pemberian bersama penghambat HMG CoA reduktase juga meningkatkan efek obat, tetapi harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat terjadi rhabdomyolisis (lihat Penghambat HMG CoA reduktase).

EFEK SAMPING. Gemfibrozil ditoleransi dengan baik dan efek samping yang terjadi kurang dari 10% penderita. Efek samping utamanya adalah gangguan saluran cerna (sakit perut, diare, mual). Pada sejumlah penderita terjadi peningkatan fosfatase alkali dan transaminase. Peningkatan kadar CPK dengan miositis dapat terjadi pada penderita yang juga mendapat derivat statin (lovastatin). Obat ini meningkatkan indeks litogenik, tetapi tidak seperti klofibrat, hanya kurang dari 1 % penderita (tidak lebih besar daripada kontrol) yang mengalami pem-

bentukan batu empedu walaupun setelah makan obat selama 2 tahun.

Seperti derivat asam fibrat, gemfibrozil dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan empedu, wanita hamil dan menyusui. Keamanannya pada anak belum diketahui.

POSOLOGI DAN INDIKASI. Indikasi penggunaan obat adalah untuk hiperlipidemia (type III, IV atau V) yaitu pasien-pasien dengan kadar trigliserid > 750 mg/dl yang tidak bisa diatasi dengan diet dan obat penurunan trigliserid yang lain.

Dosis oral dewasa adalah 600 mg 2 x sehari, diberikan 1/2 jam sebelum makan pagi dan makan malam.

Gemfibrozil tidak efektif untuk penderita hiperkilonemia karena defisiensi lipoprotein lipase familial.

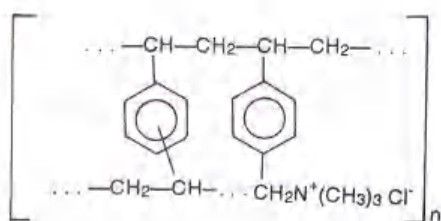
2.2. RESIN

KOLESTIRAMIN

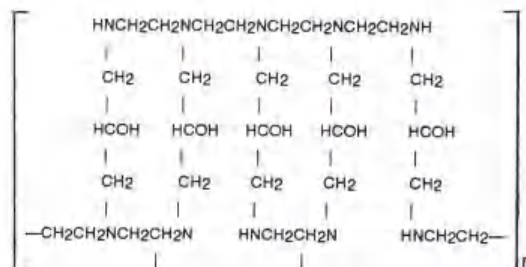
EFEK TERHADAP LIPID DARAH.

Kolestiramin adalah garam klorida dari *basic anion exchange resin* yang berbau dan berasa tidak enak. Kolestiramin dan kolestipol bersifat hidrofilik, tetapi tidak larut dalam air, tidak dicerna dan tidak diabsorpsi.

Obat ini menurunkan kadar kolesterol plasma dengan cara menurunkan LDL. Penurunan kadar LDL biasanya nyata setelah 4-7 hari dan mencapai 90 % efek maksimal dalam 2 minggu terapi. Efek obat tergantung besar dosis, tetapi banyak pasien tidak tahan menerima obat ini dalam dosis tinggi karena efek samping pada saluran cerna. Pada kebanyakan penderita, kadar trigliserida dalam plasma (VLDL) meningkat 5-20 % dalam minggu-minggu pertama lalu perlahan-lahan menurun kepada kadar sebelum terapi dalam waktu 4 minggu. Resin terutama efektif pada pasien hiperkolesterolemia familial atau poligenik dimana hanya LDL yang meninggi. Kolestiramin dilaporkan mengurangi resiko penyakit jantung koroner dan digunakan untuk jangka lama (The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, 1984).



RUMUS BANGUN KOLESTIRAMIN



RUMUS BANGUN KOLESTIPOL

Rumus bangun kolestiramin dan kolestipol dapat dilihat pada halaman berikut.

MEKANISME KERJA. Resin menurunkan kadar kolesterol dengan cara mengikat asam empedu dalam saluran cerna, mengganggu sirkulasi enterohepatik sehingga ekskresi steroid yang bersifat asam dalam tinja meningkat. Penurunan kadar asam empedu ini oleh pemberian resin akan menyebabkan meningkatnya produksi asam empedu yang berasal dari kolesterol. Karena sirkulasi enterohepatik dihambat oleh resin maka kolesterol yang diabsorpsi lewat saluran cerna akan terhambat dan keluar bersama tinja. Kedua hal ini akan menyebabkan penurunan kolesterol dalam hati. Selanjutnya penurunan kadar kolesterol dalam hati akan menyebabkan terjadinya 2 hal : pertama, meningkatnya jumlah reseptor LDL sehingga katabolisme LDL meningkat dan meningkatnya aktivitas HMG CoA reduktase. Dari sini tampak pula bahwa efek resin tergantung dari kemampuan sel hati dalam meningkatkan jumlah reseptor LDL fungsional sehingga tidak efektif untuk pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot dimana reseptor LDL fungsional tidak ada. Efek resin akan meningkat bila diberikan bersama penghambat HMG CoA reduktase (tetapi hati-hati efek samping, lihat Penghambat HMG CoA reduktase).

EFEK SAMPING. Obat ini mempunyai rasa tidak enak seperti pasir. Efek samping tersering ialah mual, muntah dan konstipasi yang berkurang setelah beberapa waktu. Konstipasi dapat dikurangi dengan makanan berserat. Klorida yang diabsorpsi dapat menyebabkan terjadinya asidosis hiperkloremik terutama pada pasien muda yang menerima dosis besar. Di samping meningkatkan trigliserida plasma, resin juga meningkatkan aktivitas fosfatase alkali dan transaminase sementara. Akibat ganggu-

an absorpsi lemak atau steatore dapat terjadi gangguan absorpsi vitamin A, D dan K serta hipoproteinemia.

Obat ini **mengganggu absorpsi** klorotiazid, tiroksin, digitalis, besi, fenilbutazon dan warfarin sehingga obat-obat ini harus diberikan 1 jam sebelum atau 4 jam setelah pemberian kolestiramin. Pemberian bersama antikoagulan harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat terjadi perpanjangan masa protrombin.

Dosis yang dianjurkan adalah 12-16 g sehari dibagi 2-4 bagian dan dapat ditingkatkan sampai maksimum 3 kali 8 g. Ditelan sebagai larutan atau dalam sari buah untuk mengurangi iritasi, bau dan rasa yang mengganggu. Resin tidak bermanfaat dalam keadaan hiperkilomikronemia, peninggian VLDL atau IDL, dan bahkan dapat meningkatkan kadar trigliserida. Untuk pasien hiperlipoproteinemik dengan peningkatan VLDL (tipe IIb atau IV), perlu tambahan obat lain (mis. asam nikotinat dan asam fibrat).

KOLESTIPOL

Kolestipol adalah kopolimer dari dietilpentamin dan epiklorohidrin, juga suatu resin. Penggunaannya serupa dengan kolestiramin dengan dosis 20-30g sehari. Obat ini tidak memberikan bau dan rasa yang mengganggu, sehingga lebih memudahkan kepatuhan minum obat dibandingkan dengan kolestiramin. Efek sampingnya berupa konstipasi dan gangguan gastrointestinal ringan.

2.3. PENGHAMBAT HMGCoA REDUKTASE

Suatu kemajuan dalam pengobatan hiperkolesterolemia dengan ditemukannya kelompok baru

zat yang didapat dari jamur yang bersifat kompetitor yang kuat terhadap HMGCoA reduktase suatu enzim yang mengontrol biosintesis kolesterol.

Obat-obat ini sangat efektif dalam menurunkan kadar LDL kolesterol plasma. Empat penghambat HMGCoA reduktase yang telah dipelajari pada manusia : mevastatin, lovastatin, pravastatin dan simvastatin.

Rumus bangun penghambat HMGCoA reduktase tertera di bawah ini.

EFEK TERHADAP LIPID DAN LIPOPROTEIN PLASMA

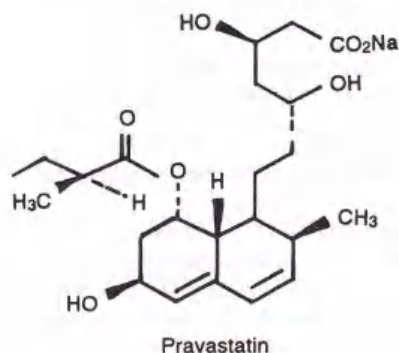
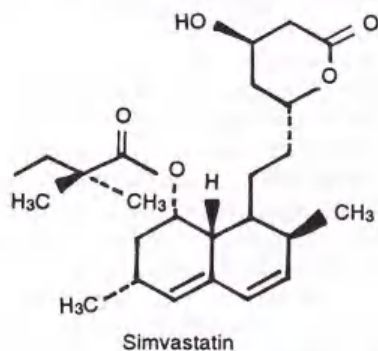
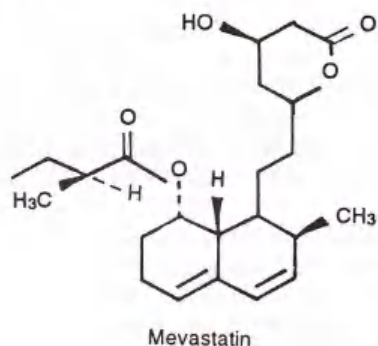
Semua penghambat HMGCoA reduktase memperlihatkan efek yang sama terhadap lipid plasma, tetapi dari semuanya data yang terbanyak adalah mengenai lovastatin. Bila diberikan pada penderita yang mengkonsumsi diet rendah kolesterol sebagai obat tunggal, lovastatin akan menurunkan LDL kolesterol plasma yang berhubungan dengan dosis. Penurunan 20 %, pada dosis 10 mg

sampai 40 %, pada dosis 80 mg per hari. Perubahan ini terutama karena penurunan total LDL partikel, juga didapat penurunan sedikit untuk setiap partikel LDL. Jumlah kolesterol dalam VLDL menurun dan kadar trigliserida menurun sampai 25 % sedangkan kadar HDL kolesterol meningkat 10 sampai 13 %. Obat ini juga efektif pada hiperkolesterolemia karena diabetes melitus atau sindrom nefrotik. Lovastatin menunjukkan efek aditif dengan kolestiramin dan kolestipol.

Penderita dengan hiperkolesterolemia type familial heterozygot (type II) yang diberi 20 g kolestipol dan 80 mg lovastatin per hari menunjukkan penurunan kolesterol total dan kolesterol LDL hampir 50 %. Efek tersebut dapat dicapai dengan kombinasi asam nikotinat dan resin pengikat asam empedu yang kurang diterima.

CARA KERJA

Penghambat HMGCoA reduktase menghambat sintesis kolesterol di hati dan hal ini akan menu-



RUMUS BANGUN PENGHAMBAT HMG CoA REDUKTASE

runkan kadar LDL plasma. Menurunnya kadar kolesterol akan menimbulkan perubahan-perubahan yang berkaitan dengan potensi obat ini.

Kolesterol menekan transkripsi 3 jenis gen yang mengatur sintesis HMGCoA sintase, HMGCoA reduktase dan reseptor LDL. Menurunnya sintesis kolesterol oleh penghambat HMGCoA reduktase akan menghilangkan hambatan ekspresi 3 jenis gen tersebut diatas, sehingga aktivitas sintesis kolesterol meningkat secara kompensatoir. Hal ini menyebabkan penurunan sintesis kolesterol oleh penghambat HMGCoA reduktase tidak besar. Rupa-rupanya obat ini melangsungkan efeknya dalam menurunkan kolesterol dengan cara meningkatkan jumlah reseptor LDL, sehingga katabolisme kolesterol terjadi semakin banyak. Dengan demikian maka obat ini dapat menurunkan kadar kolesterol (LDL). Oleh karena itu pula obat ini tidak efektif untuk penderita hiperkolesterolemia familial homozigot, karena jumlah reseptor LDL pada penderita ini sangat sedikit sekali.

ABSORPSI, NASIB DAN EKSRESI

Pada hewan dan diduga juga pada manusia lovastatin yang diberikan per oral diabsorpsi sebanyak kira-kira 30 %. Sesudah lintasan pertama melalui hati, obat ditemukan dalam bentuk plasma asal metabolit aktif atau inaktif. Sembilan puluh lima persen obat ini dan metabolitnya terikat protein plasma.

Sebagian besar produk degradasi diekskresi melalui feses dan kurang dari 10 % dalam urin. Kadar puncak lovastatin dalam plasma terlihat 2-4 jam sesudah pemberian oral tunggal. Sesudah 3 hari dengan pemberian 1 x sehari, mantap akan tercapai dan kadar plasma 1 1/2 x kadar puncak pada pemberian tunggal. Kadar lebih tinggi bisa didapat bila lovastatin diberikan bersama makanan. Lovastatin agaknya tidak menginduksi sitokrom P₄₅₀.

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

Lovastatin sudah digunakan secara luas di AS mulai 1987. Sejauh ini, lovastatin dapat diterima secara baik dan belum ada efek toksik yang dilaporkan. Kurang dari 10 % penderita menunjukkan gangguan saluran cerna, sakit kepala, "rash" (ke-merahan), tetapi gangguan ini tidak sampai perlu menghentikan pemberian obat.

Peningkatan serum transaminase asimtomatik terjadi pada 2 % pasien, untuk hal ini perlu kontrol tiap 4-6 minggu selama 15 bulan pertama pengobatan, kemudian kontrol secara periodik sesudahnya. Obat harus dihentikan jika didapatkan kadar transaminase yang tetap tinggi atau bertambah tinggi.

Kenaikan kadar kreatin fosfokinase (CPK) pada plasma yang asimtomatik terjadi pada lebih dari 11 % penderita yang menggunakan lovastatin. Secara umum ini tidak merupakan alasan untuk penghentian penggunaan lovastatin, kecuali CPK naik sampai 3 x normal, persisten dan timbul gejala miopati.

Pada penderita yang menggunakan lovastatin sebagai obat tunggal, kejadian miopati hanya kurang dari 0.2 %; tetapi pada penderita yang juga menggunakan obat lain misalnya imunosupresan (siklosporin), asam nikotinat atau gemfibrozil miopati ini dapat terjadi lebih sering dan berat. Beberapa pasien menderita rhabdomyolisis dengan myoglobinuria dan gagal ginjal. Lovastatin harus digunakan secara berhati-hati pada keadaan ini dan dosis harian dibatasi sampai 20 mg. Belum tersedia data klinik mengenai penghambat HMGCoA reduktase lain.

Lovastatin dosis tinggi menimbulkan katarak pada lensa mata anjing, walaupun hal ini belum terbukti pada manusia, perlu dilakukan pemeriksaan mata (slit lamp) pada penggunaan obat.

POSOLOGI DAN INDIKASI

Lovastatin tersedia dalam bentuk tablet 20 dan 40 mg. Dosis dimulai dari 20-40 mg per hari diberikan bersama makanan. Bila perlu sesudah 4 minggu dosis dapat ditingkatkan sampai maksimum 80 mg per hari. Obat ini sedikit lebih efektif bila diberikan dengan dosis terbagi. Bila diberikan dengan dosis tunggal, sebaiknya malam hari, sehubungan dengan ritme diurnal sintesis kolesterol.

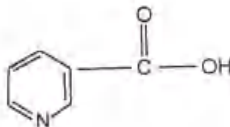
Kombinasi lovastatin dengan gemfibrozil sangat efektif pada penderita tertentu, tetapi harus hati-hati dengan kemungkinan terjadinya miopati. Lovastatin seperti obat penurun kolesterol lainnya hanya dianjurkan diberikan bila diet rendah kolesterol dan lemak jenuh telah gagal. Lovastatin merupakan terapi utama untuk penderita dengan resiko tinggi infark miokard karena hiperkolesterolemia, termasuk pasien dengan total kolesterol lebih dari 300 mg/dl atau lebih dari 240 mg/dl yang juga men-

derita penyakit koroner atau ada faktor-faktor risiko lain. Obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil karena mempunyai efek teratogenik pada hewan.

2.4. ASAM NIKOTINAT

Asam nikotinat (niasin) adalah salah satu dari komponen vitamin B kompleks yang hingga kini masih dipakai secara luas (di Amerika Serikat) untuk pengobatan hiperkolesterolemia (tipe IIa) dan tipe kombinasi (IIb dan IV). Efek ini tidak dimiliki oleh nikotinamid. Efek fisiologik asam nikotinat dibahas dalam Bab 50.

Rumus bangun asam nikotinat adalah sebagai berikut :



RUMUS BANGUN ASAM NIKOTINAT

FARMAKODINAMIK. Asam nikotinat menurunkan produksi VLDL, sehingga kadar IDL dan LDL menurun. Bagaimana jelasnya penurunan VLDL ini belum diketahui secara pasti, tetapi mungkin berhubungan dengan penghambatan lipolisis pada jaringan lemak sehingga asam lemak bebas (yang diperlukan untuk sintesis VLDL di hati menurun) dan meningkatnya aktivitas lipoprotein lipase. Akibat dari hal diatas kadar LDL akan menurun. Kadar HDL meningkat sedikit sampai sedang karena menurunnya katabolisme Apo AI oleh mekanisme yang belum diketahui.

Obat ini tidak mempengaruhi katabolisme VLDL, sintesis kolesterol total atau ekskresi asam empedu.

EFEK SAMPING. Efek samping asam nikotinat pada pengobatan hiperlipidemia yang paling mengganggu adalah gatal dan kemerahan kulit terutama di daerah wajah dan tengkuk, yang timbul dalam beberapa menit hingga beberapa jam. Efek ini agaknya dilangsungkan lewat jalur prostaglandin,

karena pemberian aspirin dapat mencegah timbulnya gangguan ini. Tetapi efek ini akan cepat menghilang bila obat diteruskan (takifilaksis).

Efek samping yang paling berbahaya adalah gangguan fungsi hati ditandai dengan kenaikan kadar fosfatase alkali dan transaminase terutama pada dosis tinggi (di atas 3 gram). Gangguan faal hati ini diduga disebabkan karena penghambatan sintesis NAD.

Efek samping lain adalah gangguan saluran cerna (muntah, diare, ulkus lambung karena sekresi asam lambung meningkat, dsb.). Juga dapat terjadi *acanthosis nigricans* dan pandangan kabur pada pemakaian jangka lama, hiperurisemia dan hiperglikemia. Gangguan faal hati, hiperurisemia dan hiperglikemia bersifat reversibel dan menghilang jika obat dihentikan. Karena banyaknya efek samping asam nikotinat ini, maka banyak pasien menghentikan pengobatan dan mengganti dengan obat lain. Kombinasi niasin dengan kolestipol menurunkan kadar "thyroxin binding globulin" sehingga tiroksin total menurun.

POSOLOGI DAN INDIKASI. Asam nikotinat berguna sebagai obat pilihan pertama untuk pengobatan semua jenis hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia, kecuali tipe I. Asam nikotinat terutama bermanfaat pada pasien hiperlipoproteinemia tipe IV yang tidak berhasil diobati dengan resin.

Pada suatu studi (the Coronary Drug Project, 1975), pemberian asam nikotinat menurunkan kadar kolesterol (10 %) dan trigliserida serum (26 %) pada pasien infark jantung. Pada penelitian ini ditemukan penurunan infark jantung non fatal (27 %) tetapi angka kematian total tidak berbeda dengan plasebo setelah pengobatan 5 tahun. Tetapi pada penelitian lanjutan (15 tahun kemudian) ditemukan penurunan angka kematian total sebanyak 11 %.

Asam nikotinat biasanya diberikan per oral 2-6g sehari terbagi dalam 3 dosis bersama makanan; mula-mula dalam dosis rendah (3 kali 100-200 mg sehari) lalu dinaikkan setelah 1-3 minggu.

ASIPIMOKS

Asipimoks merupakan analog sintetis asam nikotinat yang juga menghambat lipolisis pada jaringan lemak. Obat ini menurunkan lemak darah dan meningkatkan HDL pada pasien hiperlipidemia tipe II, III, dan IV. Dibandingkan dengan asam nikotinat, asipimoks kurang mengganggu toleransi glukosa

dan saluran cerna serta kurang menimbulkan vasodilatasi di muka (flushing).

2.5. PROBUKOL

Probukol menurunkan kadar kolesterol serum dengan menurunkan kadar LDL. Obat ini tidak menurunkan kadar trigliserid serum pada kebanyakan penderita. Kadar HDL menurun lebih banyak daripada kadar LDL sehingga menimbulkan rasio LDL: HDL yang kurang menguntungkan. Penyelidikan menunjukkan probukol meningkatkan kecepatan katabolisme fraksi LDL pada pasien hiperkolesterolemia familial heterozigot dan homozigot lewat jalur non-reseptor.

Akhir-akhir ini probukol mendapat perhatian kembali karena kemungkinan bermanfaat dalam menghambat proses aterosklerosis berdasarkan efek antioksidansnya. Agaknya efek antiaterogenik probukol ini terlepas dari efek hipolipidemiknya.

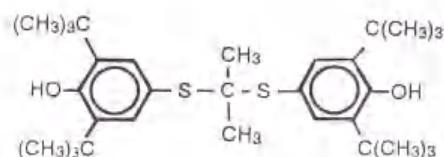
INDIKASI. Probukol dianggap sebagai obat pilihan kedua pada pengobatan hiperkolesterolemia dengan peninggian LDL. Obat ini menurunkan kadar LDL dan HDL tanpa perubahan kadar trigliserid. Efek penurunan LDL karena obat ini kurang kuat dibandingkan resin. Probukol menurunkan LDL dan mengecilkan xanthoma pada penderita hiperkolesterolemia familial homozigot.

Obat ini dapat dikombinasi dengan hipolipidemik lainnya. Pemberian bersama resin meningkatkan efek hipolipidemiknya; probukol menimbulkan konsistensi tinja yang lunak sehingga memperbaiki efek samping resin yang menimbulkan konstipasi. Kombinasi probukol dengan klofibrat tidak boleh dilakukan karena kadar HDL akan lebih rendah.

FARMAKOKINETIK. Walaupun probukol larut lemak, obat ini diabsorpsi terbatas lewat saluran cerna (< 10 %), tetapi kadar darah yang tinggi dapat dicapai bila obat ini diberikan bersama makanan. Waktu paruh eliminasi adalah 23 hari, tetapi akan memanjang pada pemberian kronik. Obat ini perlahan-lahan berkumpul dalam jaringan lemak dan bertahan selama 6 bulan atau lebih setelah dosis terakhir dimakan. Tidak ada korelasi antara kadar dalam darah dengan efek hipokolesterolemiknya. Metabolismenya tidak diketahui dan jalan ekskresi yang utama adalah melalui feses.

EFEK NONTERAPI. Probukol ditoleransi dengan baik. Reaksi yang sering terjadi berupa gangguan gastrointestinal ringan (diare, flatus, nyeri perut dan mual). Kadang-kadang terjadi eosinofilia, parestesia dan edema angioneurotik. Pada wanita yang merencanakan untuk hamil dianjurkan agar menghentikan probukol 6 bulan sebelumnya. Keamanan pada anak belum diketahui. Selama makan probukol dianjurkan agar pasien memeriksakan EKG (permanjangan interval QT) sebelum terapi, 6 bulan kemudian dan tiap tahun setelahnya. Probukol tidak boleh diberikan pada pasien infark jantung baru atau dengan kelainan EKG.

POSOLOGI. Dosis dewasa 250-500 mg sebaiknya ditelan bersama makanan, 2 kali sehari. Biasanya dikombinasi dengan obat hipolipidemik yang lain (mis. resin atau penghambat HMGCoA reduktase).



RUMUS BANGUN PROBUKOL

2.6. LAIN-LAIN

NEOMISIN SULFAT

Neomisin sulfat yang diberikan per oral dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara mirip resin yaitu membentuk kompleks tidak larut dalam asam empedu. Efek penurunan kolesterol neomisin bersifat sedang; pada pemberian 2 g/hari dalam dosis terbagi menurunkan LDL dan kolesterol total sebanyak 10-30 %, tanpa mengubah kadar trigliserid. Obat ini dapat diberikan tunggal atau bersama obat lain dengan indikasi serupa dengan resin, sebaiknya bagi pasien yang tidak cocok dengan obat hipolipidemik lainnya.

Efek samping neomisin meliputi gangguan saluran cerna, ototoksitas, nefrotoksitas (terutama pada pasien gangguan fungsi ginjal), gangguan absorpsi obat lain (digoxin) dsb.

BETA SITOSTEROL

Beta sitosterol adalah gabungan sterol tanaman yang tidak diabsorpsi saluran cerna manusia. Mekanisme kerjanya diduga menghambat absorpsi kolesterol eksogen dan diindikasikan hanya untuk pasien hiperkolesterolemia poligenik yang amat sensitif dengan penambahan kolesterol dari luar (makanan).

Efek sampingnya berupa gangguan saluran cerna (efek laksatif, mual, muntah). Dosis yang dianjurkan berkisar antara 3-6 g/hari. Mengingat khasiat terapinya yang minimal dan efek samping yang mengganggu, maka saat ini beta sitosterol tidak dianjurkan penggunaannya.

DEKSTROTIROKซิน

Merupakan isomer optik hormon tiroid yang dahulu digunakan untuk pengobatan hiperkolesterolemia. Mekanisme kerjanya dalam menurunkan kadar lipid darah diduga karena efek tiromimetiknya (kemampuan menurunkan kadar lipid yang lebih besar daripada peningkatan kecepatan metabolisme).

Metabolisme LDL meningkat karena tiroksin meningkatkan jumlah reseptor LDL. Dekstrotiroksin termasuk obat hipolipidemik yang tidak direkomendasi penggunaannya saat ini. Dekstrotiroksin lebih banyak menimbulkan gangguan jantung (infark jantung, angina, aritmia) dan meningkatkan mortalitas dibandingkan plasebo (The Coronary Drug Project Research Group, 1972). Menurut sejumlah peneliti, obat ini mungkin bermanfaat untuk pengobatan hiperkolesterolemia pada anak atau orang dewasa yang tidak disertai kelainan koroner.

BEKATUL

Bekatul (Bran) populer di masyarakat baik di luar negeri maupun di Indonesia untuk mencegah arteriosklerosis. Dugaan pada permulaan adalah bahwa bekatul dapat menurunkan kadar lipid plasma. Suatu penelitian klinik menyimpulkan bahwa bekatul sampai 50 g/hari selama 12 minggu tidak menurunkan kadar lipid darah. Dugaan lain adalah serat dalam bekatul dapat memperlancar ekskresi empedu. Juga dikemukakan bahwa efek penurunan kolesterol tergantung dari kadar silikat yang kandungannya. Kegunaan bekatul dalam pencegahan arteriosklerosis masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

Obat-obat misalnya etinil estradiol, noretindron asetat, oksandrolon, halofenat dan klofikol dahulu digunakan untuk hiperlipoproteinemia tetapi sekarang tidak digunakan lagi karena tidak menguntungkan ditinjau dari pertimbangan untung-rugi risk dan benefit ratio.

3. PENGOBATAN HIPERLIPO-PROTEINEMIA

Penyakit aterosklerosis (koroner) merupakan penyakit multifaktorial, dimana kadar kolesterol tinggi merupakan salah satu faktor resiko utama. Banyak penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol total atau LDL berperan dalam pembentukan lesi aterosklerosis, sedangkan peninggian HDL dianggap protektif.

Pengobatan hiperlipoproteinemia meliputi penanganan sebab-sebab penyakit sekunder (diabetes melitus, hipotiroid, sindrom nefrotik, dsb.), pengaturan diet dan obat. Pengaturan diet dilakukan meliputi pengurangan konsumsi lemak total (terutama yang mengandung lemak jenuh), kolesterol dan kalori (untuk obesitas). Kadar kolesterol dianggap normal jika kurang dari 200 mg/dl, "borderline" jika antara 200-239 mg/dl dan hiperkolesterolemia jika diatas 240 mg/dl.

Pemberian obat dilakukan jika diet telah dilakukan selama 3-6 bulan, tanpa hasil yang memadai. Terapi dengan obat hipolipidemik dianggap penting karena mempengaruhi dan mencegah komplikasi aterosklerosis. Sekalipun demikian, karena upaya penanganan penyakit ini berlangsung untuk waktu yang lama, maka perlu ditimbang "risk-benefit" pada pemberian suatu obat hipolipidemik.

Penggunaan obat untuk hiperkolesterolemia meliputi pemberian resin atau "trial" dengan asam nikotinat, penghambat HMGCoA reduktase, derivat asam fibrat (gemfibrozil) atau probukol. Keadaan hipertrigliseridemia diobati dengan gemfibrozil dan asam nikotinat dengan kemungkinan penggunaan penghambat HMGCoA reduktase (lihat juga Tabel 2). Saat ini terdapat pemikiran penggunaan kombinasi obat hipolipidemik yang bersifat sinergistik misalnya asam nikotinat dengan resin untuk menurunkan kadar LDL pada pasien hiperkolesterolemia familial heterozigot. Contoh lain adalah probukol atau lovastatin digabung dengan resin. Perlu diingat bahwa kombinasi obat-obat tertentu dapat meningkatkan resiko timbulnya efek samping.

VII. OBAT YANG MEMPENGARUHI METABOLISME ELEKTROLIT DAN KONSERVASI AIR

25. DIURETIK DAN ANTIDIURETIK

Sunaryo

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">1. Diuretik<ul style="list-style-type: none">1.1. Diuretik osmotik1.2. Penghambat karbonik anhidrase1.3. Benzotiadiazid1.4. Diuretik hemat kalium1.5. Diuretik kuat1.6. Xantin | <ul style="list-style-type: none">1.7. Pengobatan dengan diuretik2. Obat yang mempengaruhi konservasi air<ul style="list-style-type: none">2.1. ADH2.2. Benzotiadiazid2.3. Penghambat sintesis prostaglandin |
|---|---|

1. DIURETIK

Diuretik ialah obat yang dapat menambah kecepatan pembentukan urin. Istilah diuresis mempunyai dua pengertian, pertama menunjukkan adanya penambahan volume urin yang diproduksi dan yang kedua menunjukkan jumlah pengeluaran (kehilangan) zat-zat terlarut dan air. Fungsi utama diuretik adalah untuk memobilisasi cairan udem, yang berarti mengubah keseimbangan cairan sedemikian rupa sehingga volume cairan ekstrasel kembali menjadi normal.

Pengaruh diuretik terhadap ekskresi zat terlarut penting artinya untuk menentukan tempat kerja diuretik dan sekaligus untuk meramalkan akibat penggunaan suatu diuretik. Secara umum diuretik dapat dibagi menjadi **dua golongan besar** yaitu : (1) diuretik osmotik; (2) penghambat mekanisme transport elektrolit di dalam tubuli ginjal.

Obat yang dapat menghambat transport elektrolit di tubuli ginjal ialah : (1) penghambat karbonik anhidrase; (2) benzotiadiazid; (3) diuretik hemat kalium; dan (4) diuretik kuat. Xantin yang juga ber-epek diuretik tidak dibahas di sini karena kegunaannya sebagai diuretik telah terdesak oleh diuretik yang lebih kuat. Uraian mengenai xantin dapat dilihat pada Bab 16. Tempat dan cara kerja diuretik dapat dilihat pada Gambar 25-1 dan Tabel 25-1.

1.1. DIURETIK OSMOTIK

Istilah diuretik osmotik biasanya dipakai untuk **zat bukan elektrolit** yang mudah dan cepat diekskresi oleh ginjal. Suatu zat dapat bertindak sebagai **diuretik osmotik** apabila memenuhi 4 syarat : (1) difiltrasi secara bebas oleh glomerulus; (2) tidak atau hanya sedikit direabsorpsi sel tubuli ginjal; (3) secara farmakologis merupakan zat yang *inert*; dan (4) umumnya resisten terhadap perubahan-perubahan metabolik. Dengan sifat-sifat ini, maka diuretik osmotik dapat diberikan dalam jumlah cukup besar sehingga turut menentukan derajat osmolaritas plasma, filtrat glomerulus dan cairan tubuli. Contoh golongan obat ini adalah manitol, urea, gliserin, isosorbid. Adanya zat tersebut dalam cairan tubuli, meningkatkan tekanan osmotik, sehingga jumlah air dan elektrolit yang diekskresi bertambah besar. Tetapi untuk menimbulkan diuresis yang cukup besar, diperlukan dosis diuretik osmotik yang tinggi.

Manitol paling sering digunakan diantara obat ini, karena manitol tidak mengalami metabolisme dalam badan dan hanya sedikit sekali direabsorpsi tubuli bahkan praktis dianggap tidak direabsorpsi. Manitol harus diberikan secara IV, jadi obat ini tidak praktis untuk pengobatan udem kronik. Pada penderita payah jantung pemberian manitol berbahaya,

Tabel 25-1. TEMPAT DAN CARA KERJA DIURETIK

Obat	Tempat kerja utama	Cara kerja
Diuretik osmotik	(1) Tubuli proksimal (2) Ansa Henle (3) Duktus Koligentes	Penghambatan reabsorpsi natrium dan air melalui daya osmotiknya. Penghambatan reabsorpsi natrium dan air oleh karena hipertonisitas daerah medula menurun. Penghambatan reabsorpsi natrium dan air akibat adanya papillary wash out, kecepatan aliran filtrat yang tinggi, atau adanya faktor lain.
Penghambat enzim karbonik anhidrase	Tubuli Proksimal	Penghambatan terhadap reabsorpsi bikarbonat.
Tiazid	Hulu tubuli distal	Penghambatan terhadap reabsorpsi natrium klorida.
Diuretik hemat kalium	Hilir tubuli distal dan duktus koligentes daerah korteks	Penghambatan reabsorpsi natrium dan sekresi kalium dengan jalan antagonisme kompetitif (spironolakton) atau secara langsung (triamteren dan amilorid).
Diuretik kuat	Ansa Henle bagian asenden pada bagian dengan epitel tebal	Penghambatan terhadap transport elektrolit Natrium, Kalium, Klorida.

karena volume darah yang beredar meningkat sehingga memperberat kerja jantung yang telah gagal.

Diuretik osmotik terutama bermanfaat pada pasien oliguria akut akibat syok hipovolemik yang telah dikoreksi, reaksi transfusi atau sebab lain yang menimbulkan nekrosis tubuli, karena dalam keadaan ini obat yang kerjanya mempengaruhi fungsi tubuli tidak efektif.

Manitol digunakan misalnya untuk : (1) profilaksis gagal ginjal akut, suatu keadaan yang dapat timbul akibat operasi jantung, luka traumatik berat, atau tindakan operatif dengan penderita yang juga menderita ikterus berat; (2) menurunkan tekanan maupun volume cairan intraokuler atau cairan serebrospinal. Dengan meninggikan tekanan osmotik plasma, maka air dari kedua macam cairan di atas akan berdifusi kembali ke plasma dan ke dalam ruangan ekstrasel.

EFEK NONTERAPI

Manitol didistribusi ke cairan ekstrasel, oleh karena itu pemberian larutan manitol hipertonis yang berlebihan akan meningkatkan osmolaritas

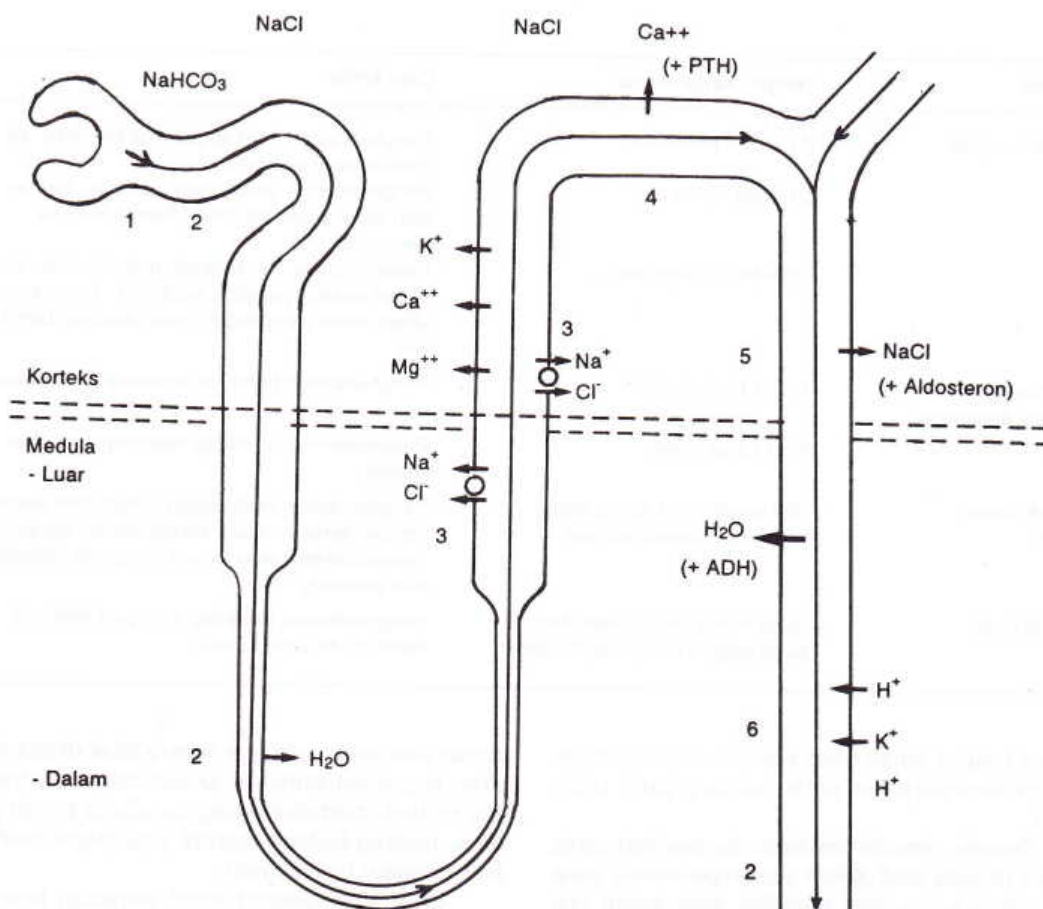
cairan ekstrasel, sehingga secara tidak diharapkan akan terjadi penambahan jumlah cairan ekstrasel. Hal ini tentu berbahaya bagi penderita payah jantung. Kadang-kadang manitol juga dapat menimbulkan reaksi hipersensitif.

Urea lebih bersifat iritatif terhadap jaringan dan dapat menimbulkan trombosis atau nyeri bila terjadi ekstrasvasasi.

Gliserin dimetabolisme dalam tubuh dan dapat menyebabkan hiperglikemia dan glukosuria. Pemberian diuretik osmotik sering menimbulkan sakit kepala, mual dan muntah.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Manitol. Untuk suntikan intravena digunakan larutan 5-25% dengan volume antara 50-1.000 ml. Dosis untuk menimbulkan diuresis ialah 50-200 g yang diberikan dalam cairan infus selama 24 jam dengan kecepatan infus sedemikian, sehingga diperoleh diuresis sebanyak 30-50 ml per jam. Untuk penderita dengan oliguria hebat diberikan dosis percobaan yaitu 200 mg/kgBB yang diberikan melalui infus selama 3-5 menit. Bila dengan 1-2 kali dosis percobaan diuresis masih kurang dari 30 ml per jam



1. Asetazolamid
2. Diuretik osmotik
3. Diuretik kuat
4. Tiazid
5. Diuretik hemat K
6. Antagonis ADH.

ADH = Hormon antidiuretik
PTH = Hormon paratiroid

Gambar 25-1. Tempat kerja diuretik pada tubulus ginjal

dalam 2-3 jam, maka status pasien harus dievaluasi kembali sebelum pengobatan dilanjutkan.

Untuk mencegah gagal ginjal akut pada tindakan operasi atau untuk mengatasi oliguria, dosis total manitol untuk orang dewasa ialah 50-100 g.

Untuk menurunkan tekanan intrakranial yang meninggi, menurunkan tekanan intraokuler pada serangan akut glaukoma kongestif atau sebelum operasi mata, digunakan manitol 1,5-2 g/kgBB sebagai larutan 15-20%, yang diberikan melalui infus selama 30-60 menit.

Manitol dikontraindikasikan pada penyakit ginjal dengan anuria; kongesti atau udem paru yang berat, dehidrasi hebat dan perdarahan intrakranial kecuali bila akan dilakukan kraniotomi. Infus manitol harus segera dihentikan bila terdapat tanda-tanda gangguan fungsi ginjal yang progresif, payah jantung atau kongesti paru.

Urea. Suatu kristal putih dengan rasa agak pahit dan mudah larut dalam air. Sediaan intravena mengandung urea sampai 30% dalam dekstrose 5% (iso-osmotik) sebab larutan urea murni dapat menimbulkan hemolisis. Pada tindakan bedah saraf, urea diberikan intravena dengan dosis 1-1,5 g/kgBB. Sebagai diuretik, urea potensinya lebih lemah dibandingkan dengan manitol, karena hampir 50% senyawa urea ini akan direabsorpsi oleh tubuli ginjal.

Gliserin. Diberikan per oral sebelum suatu tindakan optalmologi dengan tujuan menurunkan tekanan intraokuler. Efek maksimal terlihat 1 jam sesudah pemberian obat dan menghilang sesudah 5 jam. Dosis untuk orang dewasa yaitu 1-1,5 g/kgBB dalam larutan 50 atau 75%. Gliserin ini cepat dimetabolisme, sehingga efek diuresisnya relatif kecil.

Isosorbid. Diberikan secara oral untuk indikasi yang sama dengan gliserin. Efeknya juga sama, hanya isosorbid menimbulkan diuresis yang lebih besar daripada gliserin, tanpa menimbulkan hiperglikemia. Dosis berkisar antara 1-3 g/kgBB, dan dapat diberikan 2-4 kali sehari.

1.2. PENGHAMBAT KARBONIK ANHIDRASE

Karbonik anhidrase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$. Enzim ini terdapat antara lain dalam sel korteks renalis,

pankreas, mukosa lambung, mata, eritrosit dan SSP, tetapi tidak terdapat dalam plasma.

Dalam tubuh, H_2CO_3 berada dalam keseimbangan dengan ion H^+ dan HCO_3^- yang sangat penting dalam sistem bufer darah. Ion ini juga penting pada proses reabsorpsi ion tetap dalam tubuli ginjal, sekresi asam lambung dan beberapa proses lain dalam tubuh. Sebenarnya, tanpa enzim tersebut reaksi di atas dapat berjalan, tetapi sangat lambat.

Karbonik anhidrase merupakan protein dengan berat molekul kira-kira 30.000 dan mengandung satu atom Zn dalam setiap molekul. Enzim ini dapat dihambat aktivitasnya oleh sianida, azida, dan sulfida. Derivat sulfonamid yang juga dapat menghambat kerja enzim ini adalah asetazolamid dan diklorofenamid. Yang akan dibicarakan di sini hanyalah asetazolamid, karena banyak digunakan dalam klinik.

FARMAKODINAMIK. Efek farmakodinamik yang utama dari asetazolamid adalah penghambatan karbonik anhidrase secara nonkompetitif. Akibatnya terjadi perubahan sistemik dan perubahan terbatas pada organ tempat enzim tersebut berada.

Ginjal. Untuk menimbulkan penghambatan efek fisiologis yang nyata, lebih dari 99% aktivitas enzim tersebut harus dihambat. Sekresi H^+ oleh sel tubuli berkurang karena pembentukan H^+ dan HCO_3^- yang berkurang dalam sel tubuli, sehingga pertukaran Na^+ oleh H^+ terhambat. Hal ini mengakibatkan meningkatnya ekskresi bikarbonat, natrium dan kalium melalui urin sehingga urin menjadi alkalis. Bertambahnya ekskresi kalium disebabkan oleh pertukaran Na^+ dengan K^+ menjadi lebih aktif, menggantikan pertukaran dengan H^+ . Meningkatnya ekskresi elektrolit menyebabkan bertambahnya ekskresi air.

Susunan cairan plasma. Dengan bertambahnya ekskresi bikarbonat dan ion tetap (*fixed ion*) dalam urin, terutama Na^+ , maka kadar ion-ion ini dalam cairan ekstrasel menurun, sehingga terjadi asidosis metabolik. Karena kerjanya melalui peningkatan ekskresi bikarbonat dan kation, maka besarnya efek diuresis tergantung dari kadar ion tersebut dalam plasma. Pada alkalosis metabolik, kadar ion bikarbonat dalam plasma meninggi dan ion klorida menurun (karena adanya *chloride shift*), dalam keadaan ini efek diuresis asetazolamid makin kuat. Hal yang sebaliknya terjadi dalam keadaan asidosis metabolik.

Bila pada penderita dengan udem diberikan asetazolamid jangka lama, maka dapat terjadi asidosis metabolik sehingga efek asetazolamid makin lemah. Selain ion bikarbonat agaknya kadar kalium juga penting dalam menentukan efek diuresis asetazolamid, karena pada alkalosis ekstrasel yang sudah disertai hipokalemia, efek diuresis obat ini juga kurang.

Asetazolamid memperbesar ekskresi K^+ , tetapi efek ini hanya nyata pada permulaan terapi saja, sehingga pengaruhnya terhadap keseimbangan kalium tidak sebesar pengaruh tiazid.

Mata. Dalam cairan bola mata banyak sekali terdapat enzim karbonik anhidrase dan bikarbonat. Pemberian asetazolamid baik secara oral maupun parenteral, mengurangi pembentukan cairan bola mata disertai penurunan tekanan intraokuler sehingga asetazolamid berguna dalam pengobatan glaukoma. Efek ini mungkin disebabkan oleh penghambatan terhadap karbonik anhidrase.

Susunan saraf pusat. Telah lama diketahui bahwa keadaan asidosis dapat mengurangi timbulnya serangan epilepsi, dalam klinik keadaan ini dicapai dengan memberikan diet ketogenik pada penderita. Karena asetazolamid dapat menimbulkan asidosis dan SSP banyak mengandung karbonik anhidrase, maka diduga bahwa obat ini dapat dipakai mengobati penyakit epilepsi. Dugaan ini ternyata benar, tetapi rupanya efek pengurangan serangan epilepsi tersebut bukan hanya disebabkan penghambatan karbonik anhidrase tetapi juga oleh adanya efek langsung pada SSP. Gejala susunan saraf pusat yang sering timbul pada penggunaan asetazolamid adalah somnolen dan parestesia.

Pernapasan. Asetazolamid kurang mempengaruhi aktivitas karbonik anhidrase di eritrosit sehingga pengaruh langsung terhadap pernapasan tidak ada.

FARMAKOKINETIK. Asetazolamid mudah diserap melalui saluran cerna, kadar maksimal dalam darah dicapai dalam 2 jam dan ekskresi melalui ginjal sudah sempurna dalam 24 jam. Obat ini mengalami proses sekresi aktif oleh tubuli dan sebagian direabsorpsi secara pasif. Asetazolamid terikat kuat pada karbonik anhidrase, sehingga terakumulasi dalam sel yang banyak mengandung enzim ini, terutama sel eritrosit dan korteks ginjal. Obat penghambat karbonik anhidrase tidak dapat masuk ke dalam eritrosit, jadi efeknya hanya terbatas pada ginjal saja. Distribusi penghambat karbonik anhidrase dalam

tubuh ditentukan oleh ada tidaknya enzim karbonik anhidrase dalam sel yang bersangkutan dan dapat tidaknya obat itu masuk ke dalam sel. Asetazolamid tidak dimetabolisme dan diekskresi dalam bentuk utuh melalui urin.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Intoksikasi asetazolamid jarang terjadi. Pada dosis tinggi dapat timbul parestesia dan kantuk yang terus-menerus. Asetazolamid mempermudah pembentukan batu ginjal karena berkurangnya ekskresi sitrat; kadar kalsium dalam urin tidak berubah atau meningkat.

Reaksi alergi yang jarang terjadi berupa demam, reaksi kulit, depresi sumsum tulang dan lesi renal mirip reaksi terhadap sulfonamid.

Seperti tiazid, obat ini dapat menyebabkan disorientasi mental pada penderita sirosis hepatis. Hal ini mungkin disebabkan oleh amoniak yang biasanya disekresi ke dalam urin masuk ke darah karena tidak adanya H^+ yang terbentuk dalam sel tubuli. Biasanya H^+ tersebut bergabung dengan NH_3 membentuk NH_4^+ yang berguna untuk menukar ion tetap dalam cairan tubuli. Hati tidak mampu mengubah amoniak yang terlalu banyak menjadi urea dan amoniak inilah yang menyebabkan disorientasi mental. Karena itu asetazolamid dikontraindikasikan pada sirosis hepatis.

Asetazolamid sebaiknya tidak diberikan selama kehamilan, karena pada hewan coba obat ini dapat menimbulkan efek teratogenik.

INDIKASI. Penggunaan asetazolamid yang utama ialah untuk menurunkan tekanan intraokuler pada **penyakit glaukoma**. Asetazolamid berguna mengatasi **paralisis periodik** bahkan yang disertai hipokalemia. Diduga asidosis yang timbul setelah pemberian asetazolamid, akan meningkatkan kadar K^+ ekstrasel setempat pada mikrosirkulasi otot. Asetazolamid juga efektif untuk mengurangi gejala *acute mountain sickness*.

Asetazolamid jarang digunakan sebagai diuretik, tetapi dapat bermanfaat untuk alkalinisasi urin sehingga mempermudah ekskresi zat organik yang bersifat asam lemah. Walaupun asam salisilat merupakan zat organik yang bersifat asam lemah, asetazolamid tidak dianjurkan untuk mengatasi intoksikasi asam salisilat, sebab kedua obat ini menyebabkan asidosis. Sedangkan obat gangliolitik yang bersifat basa lemah organik akan dihambat ekskresinya, sehingga akan terjadi potensiasi bila diberikan bersama dengan asetazolamid pada penderita hipertensi.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Asetazolamid tersedia dalam bentuk tablet 125 mg dan 250 mg untuk pemberian oral. Dosis antara 250-500 mg per kali, dosis untuk *chronic simple glaucoma* yaitu 250-1.000 mg per hari. Natrium asetazolamid untuk pemberian parenteral hendaknya diberikan satu kali sehari, kecuali bila dimaksudkan untuk menimbulkan asidosis metabolik maka obat ini diberikan setiap 8 jam. Tetapi sediaan ini tidak terdapat di Indonesia, demikian juga sediaan yang berbentuk sirup.

Dosis dewasa untuk *acute mountain sickness* yaitu 2 kali sehari 250 mg, dimulai 3-4 hari sebelum mencapai ketinggian 3.000 m atau lebih, dan dilanjutkan untuk beberapa waktu sesudah dicapai ketinggian tersebut.

Dosis untuk paralisis periodik yang bersifat familial (*familial periodic paralysis*) yaitu 250-750 mg sehari dibagi dalam 2 atau 3 dosis; sedangkan untuk anak-anak 2 atau 3 kali sehari 125 mg.

Diklorofenamid dalam tablet 50 mg, efek optimal dapat dicapai dengan dosis awal 200 mg sehari, serta **metazolamid** dalam tablet 25 mg dan 50 mg dan dosis 100-300 mg sehari, tidak terdapat dipasaran.

1.3. BENZOTIAZIDIAZID

SEJARAH

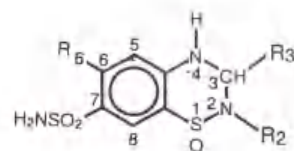
Sintesis golongan ini merupakan hasil dari penelitian zat penghambat enzim karbonik anhidrase. Komposisi yang terbentuk setelah pemberian obat ini ternyata mengandung banyak ion klorida, efek sangat berbeda dengan senyawa induknya yaitu benzen disulfonamid. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa benzotiazidiazid ber-efek langsung terhadap transport Na^+ dan Cl^- di tubuli ginjal, lepas dari efek penghambatannya terhadap enzim karbonik anhidrase.

Prototipe golongan benzotiazidiazid ialah klorotiazid, yang merupakan obat tandingan pertama golongan Hg-organik, yang telah mendominasi diuretik selama lebih dari 30 tahun. Farmakologi diuretik golongan Hg organik ini dapat dilihat pada edisi 2.

KIMIA DAN HUBUNGAN ANTARA STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Sebagian besar senyawa benzotiazidiazid merupakan analog dari 1,2,4-benzo-tiadiazin-1,1-diok-

sida. Golongan ini biasa disebut sebagai **benzotiazidiazid** atau **tiazid** saja, dengan rumus kimia sebagai tertera pada Gambar 25-2. Perubahan pada R_2 , R_3 dan R_6 akan membentuk berbagai senyawa tiazid. Hubungan antara struktur dan aktivitasnya ternyata amat kompleks dan dipengaruhi berbagai faktor fisiologik maupun farmakokinetik. Beberapa senyawa ternyata dapat menimbulkan hiperglikemia dan efek ini ditentukan oleh struktur yang berbeda dari struktur yang menentukan daya diuresisnya.



Gambar 25-2. Benzotiazidiazid

Senyawa tiazid menunjukkan kurva dosis-efek yang sejajar dan daya kloruretik maksimal yang sebanding. Ini menunjukkan bahwa cara kerjanya sama. Jadi perbedaan hanya dalam dosis dan bukan dalam efek diuretik maksimalnya. Beberapa diuretik sulfonamid yang strukturnya sama sekali berbeda dengan tiazid, menunjukkan efek farmakologi yang sama dengan tiazid. Senyawa-senyawa tersebut ialah klortalidon, kuinetazon dan indapamid.

FARMAKODINAMIK

Efek farmakodinamik tiazid yang utama ialah meningkatkan ekskresi natrium, klorida dan sejumlah air. Efek natriuresis dan kloruresis ini disebabkan oleh penghambatan mekanisme reabsorpsi elektrolit pada hulu tubuli distal (*early distal tubule*). Berbeda dengan diuretik penghambat karbonik anhidrase, perubahan keseimbangan asam-basa dalam tubuh tidak mempengaruhi efek diuretik tiazid.

Derivat tiazid memperlihatkan efek penghambatan karbonik anhidrase dengan potensi yang berbeda-beda. Zat yang aktif sebagai penghambat karbonik anhidrase, dalam dosis yang mencukupi,

memperlihatkan efek sama seperti asetazolamid dalam ekskresi bikarbonat (lihat efek asetazolamid). Agaknya efek penghambatan karbonik anhidrase ini tidak berarti secara klinis. Efek penghambatan enzim karbonik anhidrase di luar ginjal praktis tidak terlihat karena tiazid tidak ditimbun di sel lain.

Pada penderita hipertensi, tiazid menurunkan tekanan darah bukan saja karena efek diuretiknya, tetapi juga karena efek langsung terhadap arteriol sehingga terjadi vasodilatasi.

Pada penderita **diabetes insipidus**, tiazid justru mengurangi diuresis. Mekanisme antidiuretiknya belum diketahui dengan jelas dan efek ini kita jumpai baik pada diabetes insipidus nefrogen, maupun yang disebabkan oleh kerusakan hipofisis posterior.

FUNGSI GINJAL. Tiazid dapat mengurangi kecepatan filtrasi glomerulus, terutama bila diberikan secara intravena. Efek ini mungkin disebabkan oleh pengurangan aliran darah ginjal. Namun berkurangnya filtrasi ini sedikit sekali pengaruhnya terhadap efek diuretik tiazid, dan hanya mempunyai arti klinis bila fungsi ginjal memang sudah kurang. Seperti kebanyakan asam organik lain, tiazid disekresi secara aktif oleh tubuli ginjal bagian proksimal. Sekresi ini dapat berkurang dengan adanya antagonis kompetitif misalnya probenesid. Dalam keadaan tertentu, probenesid dapat menghambat efek diuresis tiazid; hal ini menandakan bahwa untuk menimbulkan efek diuresis tiazid harus ada di dalam cairan tubuli.

Tempat kerja utama tiazid adalah dibagian hulu tubuli (*early distal tubules*) distal. Seperti diketahui mekanisme reabsorpsi Na^+ di tubuli distal masih belum jelas benar, maka demikian pula cara kerja tiazid. Laju ekskresi Na^+ maksimal yang ditimbulkan oleh tiazid relatif lebih rendah dibandingkan dengan apa yang dicapai oleh beberapa diuretik lain, hal ini disebabkan 90% Na^+ dalam cairan filtrat telah direabsorpsi lebih dahulu sebelum ia mencapai tempat kerja tiazid.

Efek kaliuresis disebabkan oleh bertambahnya natriuresis sehingga pertukaran antara Na^+ dan K^+ yang menjadi lebih aktif pada tubuli distal. Harus diingat bahwa pada penderita dengan udem pertukaran Na^+ dengan K^+ menjadi lebih aktif karena sekresi aldosteron bertambah.

Pada manusia tiazid menghambat ekskresi asam urat sehingga kadarnya dalam darah meningkat. Ada 2 mekanisme yang terlibat dalam hal ini : (1) tiazid meninggikan reabsorpsi asam urat di

tubuli proksimal; (2) tiazid mungkin sekali menghambat ekskresi asam urat oleh tubuli. Peninggian kadar asam urat ini kurang begitu berarti karena insidens serangan akut gout terutama berhubungan dengan kadar asam urat dalam plasma sebelum pengobatan dengan tiazid.

Ekskresi yodida dan bromida secara kualitatif sama dengan ekskresi klorida. Diuretik yang menyebabkan kloruresis juga akan meningkatkan ekskresi kedua ion halogen yang lain. Dengan demikian semua obat yang bersifat kloruresis dapat digunakan untuk menanggulangi keracunan bromida. Selain itu, penggunaan diuretik yang berkepanjangan dapat meningkatkan ekskresi yodida dengan akibat dapat terjadinya deplesi yodida yang ringan. Berbeda dengan natriuretik lain, tiazid menurunkan ekskresi kalsium sampai 40%, karena tiazid tidak dapat menghambat reabsorpsi kalsium oleh sel tubuli distal. Ekskresi Mg^{++} meningkat, sehingga dapat menyebabkan hipomagnesemia.

CAIRAN EKSTRASEL. Tiazid dapat meninggikan ekskresi ion K^+ terutama pada pemberian jangka pendek, dan mungkin efek ini menjadi kecil bila penggunaannya berlangsung dalam jangka panjang. Ekskresi natrium yang berlebihan tanpa disertai jumlah air yang sebanding, dapat menyebabkan hiponatremia dan hipokloremia, terutama bila penderita tersebut mendapat diet rendah garam. Namun demikian secara keseluruhan golongan tiazid cenderung menimbulkan gangguan komposisi cairan ekstrasel yang lebih ringan dibandingkan dengan diuretik kuat, karena intensitas diuresis yang ditimbulkannya relatif lebih rendah.

FARMAKOKINETIK

Absorpsi tiazid melalui saluran cerna baik sekali. Umumnya efek obat tampak setelah satu jam. Klorotiazid didistribusi ke seluruh ruang ekstrasel dan dapat melewati sawar uri, tetapi obat ini hanya ditimbun dalam jaringan ginjal saja. Dengan suatu proses aktif, tiazid diekskresi oleh sel tubuli proksimal ke dalam cairan tubuli. Jadi bersihan ginjal obat ini besar sekali, biasanya dalam 3-6 jam sudah diekskresi dari badan. Bendroflumetiazid, politiazid, dan klortalidon mempunyai masa kerja yang lebih panjang karena ekskresinya lebih lambat.

Klorotiazid dalam badan tidak mengalami perubahan metabolik, sedang politiazid sebagian dimetabolisme dalam badan.

EFEK SAMPING

Intoksikasi dalam klinik jarang terjadi, biasanya reaksi yang timbul disebabkan oleh reaksi alergi atau karena penyakitnya sendiri. Telah dibuktikan pada hewan coba bahwa besarnya dosis toksik beberapa kali dosis terapi. Reaksi yang telah dilaporkan adalah berupa kelainan kulit, purpura, dermatitis disertai fotosensitivitas dan kelainan darah.

Pada penggunaan lama dapat timbul **hiperglikemia**, terutama pada penderita diabetes yang laten. Ada 3 faktor yang menyebabkan hal ini dan telah dapat dibuktikan pada tikus yaitu berkurangnya sekresi insulin terhadap peninggian kadar glukosa plasma, meningkatnya glikogenolisis, dan berkurangnya glikogenesis.

Tiazid dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dan trigliserid plasma dengan mekanisme yang tidak diketahui, tetapi tidak jelas apakah ini meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis.

Kadar natrium, kalium, klorida dan bikarbonat plasma sebaiknya diperiksa secara berkala pada penggunaan tiazid jangka lama walaupun perubahannya tidak menonjol. **Kehilangan kalium** lebih lanjut misalnya pada keadaan diare, muntah-muntah atau anoreksia harus segera diatasi karena dapat memperbesar bahaya intoksikasi digitalis, memungkinkan terjadinya koma hepatikum pada penderita sirosis hepatitis dan parese atau paralisis otot skelet. Kombinasi tetap tiazid dengan KCl tidak digunakan lagi karena menimbulkan iritasi lokal di usus halus. Suplemen KCl sebagai sediaan terpisah atau pemberian tiazid bersama diuretik hemat kalium dapat mencegah hipokalemia.

Gejala insufisiensi ginjal dapat diperberat oleh tiazid, mungkin karena tiazid langsung mengurangi aliran darah ginjal. Gangguan pembentukan H^+ menyebabkan amoniak tidak dapat diubah menjadi ion amonium dan memasuki darah, ini merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya depresi mental dan koma pada penderita sirosis hepatitis. Suatu reaksi idiosinkrasi yang jarang sekali timbul seperti hepatitis kolestatik, telah dilaporkan.

INDIKASI

Tiazid merupakan diuretik terpilih untuk pengobatan udem akibat payah jantung ringan sampai sedang. Ada baiknya bila dikombinasi dengan diu-

retik hemat kalium pada penderita yang juga mendapat pengobatan digitalis untuk mencegah timbulnya hipokalemia yang memudahkan terjadinya intoksikasi digitalis. Hasil yang baik juga didapat pada pengobatan tiazid untuk udem akibat penyakit hati dan ginjal kronis.

Tiazid merupakan salah satu obat penting pada pengobatan hipertensi, baik sebagai obat tunggal atau dalam kombinasi dengan obat hipertensi lain (lihat Bab 22).

Pemberian tiazid pada **penderita gagal jantung atau hipertensi yang disertai gangguan fungsi ginjal** harus dilakukan dengan hati-hati sekali, karena obat ini dapat memperhebat gangguan tersebut akibat penurunan kecepatan filtrasi glomerulus dan hilangnya natrium, klorida dan kalium yang terlalu banyak. Pengobatan lama udem kronik dengan obat ini, hendaknya diberikan dalam dosis yang cukup untuk mempertahankan berat badan tanpa udem. Penderita jangan terlalu dibatasi makan garam.

Penderita yang tidak responsif terhadap suatu jenis tiazid, kadang-kadang dapat diobati dengan jenis tiazid lain. Hal ini umumnya disebabkan karena potensi antar jenis tiazid berbeda-beda. Ada baiknya sesekali pengobatan diseling dengan diuretik lain, misalnya diuretik antagonis aldosteron.

Golongan tiazid juga digunakan untuk pengobatan diabetes insipidus terutama yang **bersifat nefrogen** dan **hiperkalsiuria** pada penderita dengan batu kalsium pada saluran kemih.

POSOLOGI

Sediaan dan dosis golongan tiazid dapat dilihat pada Tabel 25-2.

1.4. DIURETIK HEMAT KALIUM

Yang tergolong dalam kelompok ini ialah antagonis aldosteron, triamteren dan amilorid. Efek diuretiknya tidak sekuat golongan diuretik kuat.

ANTAGONIS ALDOSTERON

Aldosteron adalah mineralokortikoid endogen yang paling kuat. Peranan utama aldosteron ialah memperbesar reabsorpsi natrium dan klorida di tubuli serta memperbesar ekskresi kalium. Jadi pada hiperaldosteronisme, akan terjadi penurunan

Tabel 25-2. SEDIAAN DAN DOSIS TIAZID DAN SENYAWA SEJENIS

Obat	Sediaan	Dosis (mg/hari)	Lama kerja (jam)
Klorotiazid	tablet 250 dan 500 mg	500 - 2000	6 - 12
Hidroklorotiazid	tablet 25 dan 50 mg	25 - 100	6 - 12
Hidroflumetiazid	tablet 50 mg	25 - 200	6 - 12
Bendroflumetiazid	tablet 2,5; 5 dan 10 mg	5 - 20	6 - 12
Politiazid	tablet 1, 2 dan 4 mg	1 - 4	24 - 48
Benzotiazid	tablet 50 mg	50 - 200	6 - 12
Siklotiazid	tablet 2 mg	1 - 2	18 - 24
Metiklotiazid	tablet 2,5 dan 5 mg	2,5 - 10	24
Klortalidon	tablet 25, 50 dan 100 mg	25 - 100	24 - 72
Kuinetazon	tablet 50 mg	50 - 200	18 - 24
Indapamid	tablet 2,5 mg	2,5 - 5	24 - 36

kadar kalium dan alkalosis metabolik karena reabsorpsi HCO_3^- dan sekresi H^+ yang bertambah.

Keadaan dan tindakan yang dapat menyebabkan bertambahnya sekresi aldosteron oleh korteks adrenal adalah sekresi glukokortikoid yang tinggi misalnya pembedahan, rasa takut, trauma fisik dan perdarahan, asupan kalium yang tinggi, asupan natrium yang rendah, bendungan pada vena kava inferior, sirosis hepatitis, nefrosis dan payah jantung akan meningkatkan sekresi aldosteron tanpa peningkatan sekresi glukokortikoid. Keadaan tersebut di atas sering disertai adanya udem, sehingga pemberian antagonis aldosteron yaitu spironolakton sebagai diuretik sangat bermanfaat.

Mekanisme kerja antagonis aldosteron adalah penghambatan kompetitif terhadap aldosteron. Ini terbukti dari kenyataan bahwa obat ini hanya efektif bila terdapat aldosteron baik endogen ataupun eksogen dalam tubuh dan efeknya dapat dihilangkan dengan meninggikan kadar aldosteron. Jadi dengan pemberian antagonis aldosteron, reabsorpsi Na^+ di hilir tubuli distal dan duktus koligentes dikurangi, dengan demikian ekskresi K^+ juga berkurang.

FARMAKOKINETIK. Tujuh puluh persen spironolakton oral diserap di saluran cerna, mengalami

sirkulasi enterohepatik dan metabolisme lintas pertama. Ikatan dengan protein cukup tinggi. Metabolit utamanya, kanrenon, memperlihatkan aktivitas antagonis aldosteron dan turut berperan dalam aktivitas biologik spironolakton. Kanrenon mengalami interkonversi enzimatis menjadi kanrenoat yang tidak aktif.

EFEK SAMPING. Efek toksik yang utama dari spironolakton adalah hiperkalemia yang sering terjadi bila obat ini diberikan bersama-sama dengan asupan kalium yang berlebihan. Tetapi efek toksik ini dapat pula terjadi bila dosis yang biasa diberikan bersama dengan tiazid pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal yang berat.

Efek samping lain yang ringan dan reversibel diantaranya **ginekomastia**, efek samping mirip androgen dan gejala saluran cerna.

INDIKASI. Antagonis aldosteron digunakan secara luas untuk pengobatan hipertensi dan udem yang refrakter. Biasanya obat ini dipakai bersama diuretik lain dengan maksud mengurangi ekskresi kalium, di samping memperbesar diuresis.

Hasilnya pada pengobatan payah jantung, sirosis hepatitis dan sindrom nefrotik sukar diperkirakan karena interaksi yang terlalu kompleks dari

penyakit primernya, hiperaldosteronisme sekunder dan efek diuretik lain yang diberikan bersamaan.

SEDIAAN DAN DOSIS. Spironolakton terdapat dalam bentuk tablet 25, 50 dan 100 mg. Dosis dewasa berkisar antara 25-200 mg, tetapi dosis efektif sehari rata-rata 100 mg dalam dosis tunggal atau terbagi. Terdapat pula sediaan kombinasi tetap antara spironolakton 25 mg dan hidroklorotiazid 25 mg, serta antara spironolakton 25 mg dan tiabutazid 2,5 mg.

TRIAMTEREN DAN AMILORID

Kedua obat ini terutama memperbesar ekskresi natrium dan klorida, sedangkan ekskresi kalium berkurang dan ekskresi bikarbonat tidak mengalami perubahan. Efek penghambatan reabsorpsi natrium dan klorida oleh triamteren agaknya suatu efek langsung, tidak melalui penghambatan aldosteron, karena obat ini memperlihatkan efek yang sama baik pada keadaan normal, maupun setelah adrenalectomi. Triamteren menurunkan ekskresi K^+ dengan menghambat sekresi kalium di sel tubuli distal. Berkurangnya reabsorpsi natrium di tempat tersebut mengakibatkan turunnya perbedaan potensial listrik transtubular, sedangkan adanya perbedaan potensial listrik transtubular ini diperlukan untuk berlangsungnya proses sekresi K^+ oleh sel tubuli distal. Secara eksperimental, obat ini efektif dalam keadaan asidosis maupun alkalosis.

Beberapa pengalaman klinik menunjukkan bahwa kedua obat ini terutama bermanfaat bila diberikan bersama diuretik lain, misalnya hidroklorotiazid. Dengan kombinasi ini efek natriuresisnya lebih besar dan ekskresi kalium oleh tiazid dikurangi.

Dibandingkan dengan triamteren, amilorid jauh lebih mudah larut dalam air sehingga lebih banyak diteliti. Pengalaman klinik dengan triamteren pun masih sangat kurang sehingga masih banyak hal-hal yang belum diketahui mengenai obat ini.

Absorpsi triamteren melalui saluran cerna baik sekali, obat ini hanya diberikan oral. Efek diuresisnya biasanya mulai tampak setelah 1 jam. Amilorid dan triamteren per oral diserap kira-kira 50% dan efek diuresisnya terlihat dalam 6 jam dan berakhir sesudah 24 jam.

EFEK SAMPING. Efek toksik yang paling berbahaya dari kedua obat ini yaitu hiperkalemia. Triamteren juga dapat menimbulkan efek samping yang berupa mual, muntah, kejang kaki dan pusing.

Azotemia yang ringan sampai sedang sering terjadi dan bersifat reversibel. Pada penderita dengan sirosis hati akibat alkohol yang mendapat triamteren pernah dilaporkan terjadi anemia megaloblastik, tetapi hubungan sebab-akibat belum pasti. Hal ini mungkin akibat terjadinya penghambatan terhadap enzim dihidrofolat reduktase, terutama pada penderita dengan penurunan cadangan dan masukan asam folat.

Efek samping amilorid yang paling sering selain hiperkalemia yaitu mual, muntah, diare dan sakit kepala.

INDIKASI

Diuretik hemat kalium ternyata bermanfaat untuk pengobatan beberapa pasien dengan udem. Tetapi obat golongan ini akan lebih bermanfaat bila diberikan bersama dengan diuretik golongan lain, misalnya dari golongan tiazid. Mengingat kemungkinan dapat terjadinya efek samping hiperkalemia yang membahayakan, maka pasien-pasien yang sedang mendapat pengobatan dengan diuretik hemat K^+ sekali-kali jangan diberikan suplemen K^+ . Juga harus waspada bila memberikan diuretik ini bersama dengan obat penghambat ACE, karena obat ini mengurangi sekresi aldosteron, sehingga bahaya terjadinya hipovolemia dan hiperkalemia menjadi lebih besar. Selain itu perlu diingat pula bahwa triamteren atau amilorid sekali-kali jangan diberikan bersama spironolakton mengingat bahaya terjadinya hiperkalemia.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Triamteren tersedia sebagai kapsul dari 100 mg. Dosisnya 100-300 mg sehari. Untuk tiap penderita harus ditetapkan dosis penunjang tersendiri.

Amilorid terdapat dalam bentuk tablet 5 mg. Dosis sehari sebesar 5-10 mg.

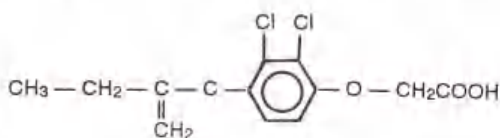
Sediaan kombinasi tetap antara amilorid 5 mg dan hidroklorotiazid 50 mg terdapat dalam bentuk tablet dengan dosis sehari antara 1 - 2 tablet.

1.5. DIURETIK KUAT

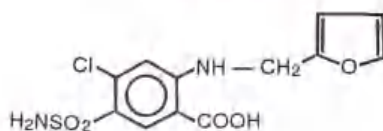
Diuretik kuat (*High-ceiling diuretics*) mencakup sekelompok diuretik yang efeknya sangat kuat dibandingkan dengan diuretik lain. Tempat kerja utamanya di bagian epitel tebal ansa Henle bagian asenden, karena itu kelompok ini disebut juga sebagai *loop diuretics*. Termasuk dalam kelompok ini

adalah **asam etakrinat**, **furosemid** dan **bumetanid**.

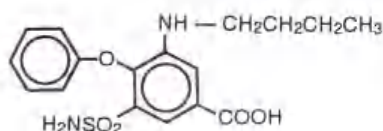
Asam etakrinat termasuk diuretik yang dapat diberikan secara oral maupun parenteral dengan hasil yang memuaskan. Furosemid, atau asam 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoiil antranilat masih tergolong derivat sulfonamid. Bumetanid merupakan derivat asam 3-aminobenzoat yang lebih poten daripada furosemid, tetapi dalam hal lain kedua senyawa ini mirip satu dengan yang lain. Struktur kimia ketiga obat ini terlihat di Gambar 25-3.



Asam etakrinat



Furosemid



Bumetanid

Gambar 25-3. Struktur kimia asam etakrinat, furosemid dan bumetanid

CARA KERJA

Secara umum dapat dikatakan bahwa diuretik kuat mempunyai mula kerja dan lama kerja yang lebih pendek dari tiazid. Hal ini sebagian besar ditentukan oleh faktor farmakokinetik dan adanya mekanisme kompensasi.

Diuretik kuat terutama bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi elektrolit di ansa Henle asendens bagian epitel tebal; tempat kerjanya di permukaan sel epitel bagian luminal (yang menghadap ke lumen tubuli). Pada pemberian secara IV obat ini cenderung meningkatkan aliran darah ginjal tanpa disertai peningkatan filtrasi glomerulus. Per-

bahan hemodinamik ginjal ini mengakibatkan menurunnya reabsorpsi cairan dan elektrolit di tubuli proksimal serta meningkatnya efek awal diuresis. Peningkatan aliran darah ginjal ini relatif hanya berlangsung sebentar. Dengan berkurangnya cairan ekstrasel akibat diuresis, maka aliran darah ginjal menurun dan hal ini akan mengakibatkan meningkatnya reabsorpsi cairan dan elektrolit di tubuli proksimal. Hal yang terakhir ini agaknya merupakan suatu mekanisme kompensasi yang membatasi jumlah zat terlarut yang mencapai bagian epitel tebal Henle asendens, dengan demikian akan mengurangi diuresis.

Masih dipertentangkan apakah diuretik kuat juga bekerja di tubuli proksimal. Furosemid dan bumetanid mempunyai **daya hambat enzim karbonik anhidrase** karena keduanya merupakan derivat sulfonamid, seperti juga tiazid dan asetazolamid, tetapi aktivitasnya terlalu lemah untuk menyebabkan diuresis di tubuli proksimal. Asam etakrinat tidak menghambat enzim karbonik anhidrase. Efek diuretik kuat terhadap segmen yang lebih distal dari ansa Henle asendens epitel tebal, belum dapat dipastikan, tetapi dari besarnya diuresis yang terjadi, diduga obat ini bekerja juga di segmen tubuli lain.

Ketiga obat ini juga menyebabkan meningkatnya ekskresi K^+ dan kadar asam urat plasma, mekanismenya kemungkinan besar sama dengan tiazid. Ekskresi Ca^{++} dan Mg^{++} juga ditingkatkan sebanding dengan peninggian ekskresi Na^+ . Berbeda dengan tiazid, golongan ini tidak meningkatkan re-absorpsi Ca^{++} di tubuli distal. Berdasarkan atas efek kalsiuria ini, golongan diuretik kuat digunakan untuk pengobatan simptomatik hiperkalsemia.

Diuretik kuat meningkatkan ekskresi asam yang dapat dititrasi (*titratable acid*) dan amonia. Fenomena yang diduga terjadi karena efeknya di nefron distal ini merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya alkalosis metabolik.

Bila mobilisasi cairan udem terlalu cepat, alkalosis metabolik oleh diuretik kuat ini terutama terjadi akibat penyusutan volume cairan ekstrasel. Sebaliknya pada penggunaan yang kronik, faktor utama penyebab alkalosis ialah besarnya asupan garam dan ekskresi H^+ dan K^+ . Alkalosis ini seringkali disertai dengan hiponatremia, tetapi masing-masing disebabkan oleh mekanisme yang berbeda.

FARMAKOKINETIK

Ketiga obat mudah diserap melalui saluran cerna, dengan derajat yang agak berbeda-beda.

Bioavailabilitas furosemid 65% sedangkan bumetanid hampir 100%. Diuretik kuat terikat pada protein plasma secara ekstensif, sehingga tidak difiltrasi di glomerulus tetapi cepat sekali disekresi melalui sistem transport asam organik di tubuli proksimal. Dengan cara ini obat terakumulasi di cairan tubuli dan mungkin sekali di tempat kerja di daerah yang lebih distal lagi. Probenesid dapat menghambat sekresi furosemid, dan interaksi antara keduanya ini hanya terbatas pada tingkat sekresi tubuli, dan tidak pada tempat kerja diuretik.

Kira-kira 2/3 dari asam etakrinat yang diberikan secara IV diekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh dan dalam konjugasi dengan senyawa sulfhidril terutama sistein dan N-asetil sistein. Sebagian lagi diekskresi melalui hati. Sebagian besar furosemid diekskresi dengan cara yang sama, hanya sebagian kecil dalam bentuk glukuronid. Kira-kira 50% bumetanid diekskresi dalam bentuk asal, selebihnya sebagai metabolit.

EFEK SAMPING

Efek samping asam etakrinat dan furosemid dapat dibedakan atas: (1) reaksi toksik berupa gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit yang sering terjadi, dan (2) efek samping yang tidak berhubungan dengan kerja utamanya jarang terjadi. Hiperurisemia relatif sering terjadi, namun pada kebanyakan penderita hal ini hanya merupakan kelainan biokimia. Dapat pula terjadi reaksi berupa gangguan saluran cerna, depresi elemen darah, *rash* kulit, parestesia dan disfungsi hati. Gangguan saluran cerna lebih sering terjadi dengan asam etakrinat daripada furosemid. Sensitivitas silang mungkin terjadi antara furosemid dan sulfonamid yang lain. Furosemid dan tiazid diduga dapat menyebabkan **nefritis interstisialis alergik** yang menyebabkan gagal ginjal reversibel. Juga terjadi penurunan toleransi karbohidrat, tetapi lebih ringan daripada tiazid. Pada dosis yang berlebihan, pernah dilaporkan terjadinya hipoglikemia akut dengan mekanisme yang tidak diketahui. Berdasarkan efeknya pada janin hewan coba, maka diuretik kuat ini tidak dianjurkan pada wanita hamil, kecuali bila mutlak diperlukan.

Asam etakrinat dapat menyebabkan **ketulian** sementara maupun menetap, dan hal ini merupakan efek samping yang serius. Ketulian sementara juga dapat terjadi pada furosemid dan lebih jarang pada bumetanid. Ketulian ini mungkin sekali di-

sebabkan oleh perubahan komposisi elektrolit cairan endolimfe. Ototoksitas merupakan suatu efek samping unik kelompok obat ini. Bila karena suatu hal diperlukan pemberian obat yang juga bersifat ototoksik, misalnya aminoglikosid, maka sebaiknya dipilih diuretik yang lain, misalnya tiazid.

Diuretik kuat dapat berinteraksi dengan warfarin dan klofibrat melalui penggeseran ikatannya dengan protein. Pada penggunaan kronis, diuretik kuat ini dapat menurunkan bersihan litium. Penggunaan bersama dengan sefalosporin dapat meningkatkan nefrotoksitas sefalosporin. Antiinflamasi nonsteroid terutama indometasin dan kortikosteroid melawan kerja furosemid.

PENGUNAAN KLINIK

Furosemid lebih banyak digunakan daripada asam etakrinat, karena gangguan saluran cerna yang lebih ringan dan kurva dosis responsnya kurang curam. Diuretik kuat merupakan obat efektif untuk pengobatan udem akibat gangguan jantung, hati atau ginjal. Sebaiknya diberikan secara oral, kecuali bila diperlukan diuresis yang segera, maka dapat diberikan secara IV atau IM. Pemberian parenteral ini diperlukan untuk mengatasi udem paru akut. Pada keadaan ini perbaikan klinik dicapai karena terjadi perubahan hemodinamik dan penurunan volume cairan ekstrasel dengan cepat, sehingga alir balik vena dan curah ventrikel kanan berkurang. Untuk mengatasi udem refrakter, diuretik kuat biasanya diberikan bersama diuretik lain, misalnya tiazid atau diuretik hemat K^+ . Pemakaian dua macam obat diuretik kuat secara bersamaan merupakan tindakan yang tidak rasional.

Bila ada nefrosis atau gagal ginjal kronik, maka diperlukan dosis furosemid jauh lebih besar daripada dosis biasa. Diduga hal ini disebabkan oleh banyaknya protein dalam cairan tubuli yang akan mengikat furosemid sehingga menghambat diuresis. Pada penderita dengan uremia, sekresi furosemid melalui tubuli menurun. Diuretik kuat juga digunakan pada penderita gagal ginjal akut yang masih awal (baru terjadi), namun hasilnya tidak konsisten. Diuretik kuat dikontraindikasikan pada keadaan gagal ginjal yang disertai anuria. Diuretik kuat dapat menurunkan kadar kalsium plasma pada penderita hiperkalsemia simptomatik dengan cara meningkatkan ekskresi kalsium melalui urin. Bila digunakan untuk tujuan ini, maka perlu pula diberikan suplemen Na^+ dan Cl^- untuk menggantikan kehilangan Na^+ dan Cl^- melalui urin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Asam etakrinat. Tablet 25 dan 50 mg digunakan dengan dosis 50-200 mg per hari. Sediaan IV berupa Na-etakrinat, dosisnya 50 mg, atau 0,5-1 mg/kgBB.

Furosemid. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet 20, 40, 80 mg dan preparat suntikan. Umumnya pasien membutuhkan kurang dari 600 mg/hari. Dosis anak 2 mg/kgBB, bila perlu dapat ditingkatkan menjadi 6 mg/kgBB.

Bumetanid. Tablet 0,5 dan 1 mg digunakan dengan dosis dewasa 0,5-2 mg sehari. Dosis maksimal per hari 10 mg. Obat ini tersedia juga dalam bentuk bubuk injeksi dengan dosis IV atau IM dosis awal antara 0,5-1 mg; dosis diulang 2-3 jam maksimum 10 mg/hari.

1.6. XANTIN

Xantin ternyata juga mempunyai efek diuresis. Efek stimulasinya pada fungsi jantung, menimbulkan dugaan bahwa diuresis sebagian disebabkan oleh meningkatnya aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Namun, semua derivat xantin ini rupanya juga berefek langsung pada tubuli ginjal, yaitu menyebabkan peningkatan ekskresi Na^+ dan Cl^- tanpa disertai perubahan yang nyata pada pengasaman urin. Efek diuresis ini hanya sedikit dipengaruhi oleh keseimbangan asam basa, tetapi mengalami potensiasi bila diberikan bersama penghambat karbonik anhidrase.

Di antara kelompok xantin, **teofilin** memperlihatkan **efek diuresis yang paling kuat**. Xantin sangat jarang digunakan sebagai diuretik utama, namun bila digunakan untuk tujuan lain terutama sebagai bronkodilator, adanya efek diuresis harus tetap diingat. Uraian lebih lengkap tentang xantin dapat dilihat pada Bab 16.

1.7. PENGOBATAN DENGAN DIURETIK

INDIKASI

Diuretik digunakan untuk menurunkan volume darah dan cairan interstisial dengan cara meningkatkan ekskresi natrium klorida dan air. Bila diuretik diberikan secara akut, akan terjadi kehilangan

natrium lebih banyak daripada jumlah natrium yang masuk dan makanan. Tetapi pada penggunaan kronis akan dicapai keseimbangan, sehingga natrium yang keluar sama dengan natrium yang masuk. Diuretik dapat menurunkan jumlah natrium dalam tubuh, dan harus diingat bahwa efek ini pun dapat dicapai dengan diet rendah garam. Beberapa keadaan klinik yang memerlukan penggunaan diuretik dapat dilihat pada Tabel 25-3.

KEADAAN YANG MEMERLUKAN DIURESIS CEPAT. Pada udem paru, pemberian furosemid atau asam etakrinat IV dapat menyebabkan diuresis cepat. Perbaikan yang terjadi sebagian mungkin disebabkan oleh adanya perubahan hemodinamik yaitu perubahan pada daya tampung vena (*venous capacitance*); tetapi efek diuresisnya tetap diperlukan untuk mempertahankan hasil tersebut.

UDEM. Semua diuretik dapat digunakan untuk keadaan udem. Seringkali udem ini disertai hiperaldosteronisme dan karena itu penggunaan diuretik cenderung disertai kehilangan kalium. Penyebab utama udem ialah payah jantung; penyebab lainnya antara lain penyakit hati dan sindrom nefrotik. Pada semua keadaan ini harus diusahakan meningkatkan kadar kalium dalam serum dengan pemberian suplemen kalium atau dengan penggunaan bersama diuretik hemat kalium. Pada penderita sirosis hati yang disertai asites dan udem, sebaiknya digunakan dahulu diuretik hemat kalium, kemudian disusul dengan diuretik yang lebih kuat.

Pada udem yang disertai gagal ginjal, penggunaan tiazid kurang bermanfaat, sebaliknya diuretik kuat sangat bermanfaat. Dalam hal ini perlu dosis besar untuk mendapatkan efek pada tubuli proksimal; furosemid lebih disukai dibandingkan dengan asam etakrinat karena asam etakrinat lebih besar ototoksitasnya. **Diuretik hemat kalium sama sekali tidak boleh diberikan pada gagal ginjal**, karena ada bahaya terjadi hiperkalemia yang fatal.

HIPERTENSI. Dasar penggunaan diuretik pada hipertensi terutama karena efeknya terhadap keseimbangan natrium dan terhadap resistensi perifer.

Furosemid dan asam etakrinat mempunyai natriuresis lebih kuat dibandingkan dengan tiazid; tetapi keduanya tidak mempunyai efek vasodilatasi arteriol langsung seperti tiazid. Oleh karena itu tiazid terpilih untuk pengobatan hipertensi berdasarkan pertimbangan efektivitas maupun besarnya biaya.

Tabel 25-3. PENGGUNAAN KLINIK DIURETIK

Penyakit	Obat	Komentar/keterangan
Hipertensi	Tiazid	Merupakan pilihan utama step 1, pada sebagian besar penderita.
	Diuretik kuat (biasanya Furosemid)	Digunakan bila terdapat gangguan fungsi ginjal atau bila diperlukan efek diuretik yang segera.
	Diuretik hemat kalium	Digunakan bersama tiazid atau diuretik kuat, bila ada bahaya hipokalemia.
Payah jantung kronik kongestif	Tiazid	Digunakan bila fungsi ginjal normal.
	Diuretik kuat (Furosemid)	Terutama bermanfaat pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal.
	Diuretik hemat kalium	Digunakan bersama tiazid atau diuretik kuat bila ada bahaya hipokalemia.
Udem paru akut	Diuretik kuat (Furosemid)	
Sindrom nefrotik	Tiazid atau diuretik kuat bersama dengan spironolakton	
Payah ginjal akut	Manitol dan/atau furosemid	Bila diuresis berhasil, volume cairan tubuh yang hilang harus diganti dengan hati-hati.
Penyakit hati kronik	Spironolakton (sendiri atau bersama tiazid atau diuretik kuat)	Diuretik kuat harus digunakan dengan hati-hati. Bila ada gangguan fungsi ginjal, jangan menggunakan spironolakton.
Udem otak	Diuretik osmotik	
Hiperkalsemia	Furosemid	Diberikan bersama infus NaCl hipertonis.
Batu ginjal	Tiazid	
Diabetes insipidus	Tiazid	Disertai diet rendah garam
<i>Open Angle Glaucoma</i>	Asetazolamid	Penggunaan jangka panjang
<i>Acute Angle Closure Glaucoma</i>	Diuretik osmotik atau asetazolamid	Prabedah

DIABETES INSIPIDUS. Diuretik tiazid dapat mengurangi ekskresi air pada penderita diabetes insipidus mungkin sekali melalui mekanisme kompensasi intrarenal.

BATU GINJAL. Tiazid menurunkan ekskresi kalsium dalam urin. Hal ini mungkin sebagai akibat adanya kompensasi intrarenal yang menyebabkan reabsorpsi kalsium di tubuli proksimal bertambah

atau akibat adanya penghambatan langsung sekresi kalsium.

HIPERKALSEMIA. Furosemid dosis tinggi yang diberikan secara IV (100 mg) dalam infus larutan garam faal dapat menghambat reabsorpsi natrium klorida, air dan kalsium di tubuli proksimal sehingga digunakan untuk pengobatan hiperkalsemia.

EFEK SAMPING

Hipokalemia. Diuretik dengan tempat kerja di segmen dilusi distal, ansa Henle bagian asendens dan tubuli proksimal dapat menyebabkan kehilangan kalium. Rasio kehilangan kalium dan natrium lebih besar pada penggunaan tiazid daripada furosemid, mungkin karena furosemid tidak mempunyai aktivitas penghambat karbonik anhidrase. Tetapi furosemid mempunyai efek natriuresis lebih kuat, sehingga biasanya akan diikuti deplesi kalium.

Penggunaan tiazid dosis kecil pada hipertensi, misalnya dengan klorotiazid 500 mg/hari atau klorotalidon 25 mg/hari tidak akan banyak mempengaruhi kadar kalium atau asam urat plasma. Tetapi dengan dosis lebih besar pada pengobatan udem, perlu diadakan pemantauan kadar kalium dalam serum.

Hiperurisemia. Hampir semua diuretik menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam serum melalui pengaruh langsung terhadap sekresi asam urat, dan efek ini berbanding lurus dengan dosis diuretik yang digunakan. Pada penggunaan diuretik dapat terjadi penyakit pirai, baik pada orang normal maupun mereka yang rentan terhadap gout. **Hiperurisemia** ini dapat diperbaiki dengan pemberian **alopurinol** atau **probenesid**.

Gangguan toleransi glukosa dan diabetes. Tiazid dan furosemid dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa terutama pada penderita diabetes laten, sehingga terjadi manifestasi diabetes. Mekanisme pasti penyebab keadaan ini belum jelas karena menyangkut berbagai macam faktor, antara lain

berkurangnya sekresi insulin dari pankreas, meningkatnya glikogenolisis dan berkurangnya glikogenesis. Bila keadaan ini terjadi maka penggunaan diuretik harus dihentikan.

Hiperkalsemia. Tiazid dapat mengakibatkan peningkatan kadar kalsium serum.

Hiperkalemia. Diuretik hemat kalium dapat mengakibatkan hiperkalemia yang dapat merupakan komplikasi yang fatal. Oleh karena itu obat golongan ini tidak boleh diberikan dengan dosis berlebihan dan juga tidak boleh diberikan pada penderita gagal ginjal.

Sindrom udem idiopatik. Penggunaan diuretik kuat pada keadaan ini kadang-kadang justru menyebabkan retensi garam dan air. Dengan menghentikan pemberian diuretik, biasanya dalam waktu 5-10 hari akan timbul diuresis.

Volume depletion. Pemberian diuretik kuat pada penderita gagal jantung berat dapat mengakibatkan berkurangnya volume darah yang beredar secara akut. Dan hal ini ditandai dengan turunnya tekanan darah, rasa lelah dan lemah. Biasanya diuresis justru akan terjadi setelah pemberian diuretik dihentikan.

Hiponatremia. Hiponatremia ringan yang seringkali terjadi tidak menimbulkan masalah. **Hiponatremia** mudah terjadi pada penggunaan furosemid dosis besar bersama diuretik lain yang bekerja di tubuli distal; keadaan ini akan lebih berat bila penderita juga dianjurkan pantang garam tetapi bebas minum air (Lihat Tabel 25-4).

Tabel 25-4. PERUBAHAN BIOKIMIA SEBAGAI EFEK SAMPING DIURETIK

Efek samping	Tiazid	Furosemid	Asam etakrinat	Bumetanid	Spironolakton	Triamteren	Amilorid
Hipokalemia dan Alkalosis hipokloremik	+	+	+	+	0	0	0
Hiperkalemia	0	0	0	0	+	+	+
Hiperglikemia	+	jarang	jarang	jarang	0	jarang	jarang
Azotemia	+	+	+	+	+	+	+
Hiperurisemia	+	+	+	+	+	+	+
Hiponatremia	+	jarang	jarang	jarang	jarang	jarang	?
Hiperkalsemia	+	0	0	0	0	0	0
Hipertrigliseridemia	+	?	?	?	?	?	?

Tabel 25-5. INTERAKSI KLINIS YANG PENTING PADA PENGGUNAAN DIURETIK

Obat	Diuretik	Efek
Kortikosteroid	Tiazid Diuretik kuat	Meningkatkan hipokalemia
Aminoglikosid	Diuretik kuat	Menambah ototoksisitas
Aminoglikosid sefalosporin	Diuretik kuat	Menambah nefrotoksisitas?
Antikonvulsan	Furosemid	Menurunkan efek natriuretik
Diazoksid	Tiazid Furosemid	Hiperglikemia
Digitalis	Tiazid Diuretik kuat	Meningkatkan intoksikasi digitalis, bila terjadi hipokalemia
Indometasin	Triamteren, Amilorid	Payah ginjal akut
Indometasin dan penghambat prostaglandin yang lain	Tiazid Diuretik kuat	Menurunkan efek natriuretik dan atau efek antihipertensinya.
Litium	Tiazid	Meningkatkan kadar litium dalam serum.
Antikoagulan oral	Tiazid (kemungkinan diuretik yang lain)	Menurunkan efek antikoagulan akibat konsentrasi faktor-faktor pembekuan.
Suplemen Kalium	Diuretik hemat kalium	Hiperkalemia
Suksinilkolin	Diuretik kuat	Efek blokade saraf-otot meningkat.
Tetrasiklin	Kemungkinan semua diuretik	Meningkatkan azotemia pada penderita gagal ginjal
Tubokurarin	Tiazid Diuretik kuat	Blokade di lempeng saraf meningkat
Vitamin D dan produk-produk kalsium	Tiazid	Hiperkalsemia

INTERAKSI

Pada penggunaan diuretik bersama obat-obat lain, harus selalu dipikirkan adanya interaksi yang mungkin terjadi. Beberapa contoh penting tertera dalam Tabel 25-5.

2. OBAT-OBAT YANG MEMPENGARUHI KONSERVASI AIR

2.1. ADH

KIMIA. ADH (hormon anti diuretik) disebut juga **vasopresin** merupakan suatu oktapeptid yang di-

produksi oleh sel saraf dalam nukleus supraoptikus dan paraventricularis di hipotalamus. Melalui serabut saraf, ADH ditransport ke sel-sel pituitari hipofisis posterior. Di hipofisis posterior, vasopresin ini terikat pada suatu protein spesifik yang disebut **neurofisin**; ikatan ini dapat dilepaskan dengan perangsangan listrik atau pemberian asetilkolin.

Di alam, dikenal dua macam ADH yaitu 8-Arginin vasopresin yang terdapat pada mamalia, kecuali babi dan 8-Lisin vasopresin yang terdapat pada babi. In vivo, kedua polipeptida ini mudah sekali mengalami degradasi enzimatis sehingga efeknya singkat. Kemudian dibuat suatu polipeptid sintetis yang lebih tahan terhadap degradasi enzimatis yaitu **desmopresin** (1-deamino 8-D-arginin vasopresin = dDAVP). Desmopresin ini merupakan

obat yang terpilih untuk pengobatan penyakit **diabetes insipidus** yang sensitif terhadap ADH. Rumus kimia dan kekuatan relatif ketiga polipeptid tersebut terlihat pada Tabel 25-6.

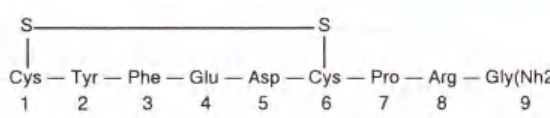
PENGATURAN. Sekresi vasopresin diatur oleh beberapa mekanisme, yaitu: (1) Konsep **osmoreseptor** yang diduga terletak di daerah nukleus hipotalamus; bila osmolalitas plasma bertambah akibat dehidrasi, maka sekresi ADH bertambah. Sebaliknya pada keadaan hidrasi, sekresi ADH akan berkurang sehingga kadarnya dalam plasma maupun dalam urin tidak dapat diukur. (2) Konsep **reseptor volume**, yang terletak di atrium kiri dan vena pulmonalis. Bila terjadi penurunan volume darah yang beredar, misalnya akibat perdarahan hebat akan terjadi perangsangan sekresi ADH; sebaliknya bila volume darah yang beredar bertambah banyak maka sekresi ADH ditekan. (3) Selain kedua macam mekanisme di atas, sekresi vasopresin meningkat

akibat **stres emosional** atau **fisik**, atau obat seperti nikotin, klofibrat, siklofosamid, antidepresan trisiklik, karbamazepin, dan diuretik. Sebaliknya sekresi ADH dihambat oleh alkohol dan fenitoin.

Kekurangan atau tidak adanya ADH akan menyebabkan diabetes insipidus, suatu kelainan yang ditandai dengan adanya poliuria yang hebat. Sedangkan kelebihan ADH menyebabkan retensi air dan **hiponatremia dilusional**. Kelainan ini dapat terjadi oleh berbagai sebab diantaranya penyakit paru, meningitis atau ensefalitis dan lain-lain.

EFEK ADH PADA GINJAL. Setelah dilepas (*release*) oleh kelenjar hipofisis posterior ADH akan disirkulasi dalam pembuluh darah dan pada individu dewasa ADH mempunyai waktu paruh sekitar 17-35 menit. Ada beberapa faktor yang terlibat dalam eliminasi hormon dan darah yang paling penting yaitu pemutusan rantai peptida oleh enzim peptidase.

Tabel 25-6. STRUKTUR KIMIA DAN AKTIVITAS RELATIF SEDIAAN ADH

Jenis peptid	aktivitas relatif*)	
	antidiuretik	presor
 8-Arginin vasopresin (ADH, AVP)	100	100
 8-Lisin vasopresin (Lypressin, LVP).	80	60
 1-deamino-8-D-Arginine vasopresin (desmopressin, d DAVP)	1.200	0,39

* Aktivitas relatif dibandingkan dengan aktivitas 8-arginin vasopresin.

Efek seluler ADH terjadi melalui adanya interaksi antara ADH dengan reseptor V_1 dan V_2 . Reseptor V_1 letaknya di dalam sel otot polos vaskular, hepatosit, trombosit dan beberapa sel di ginjal. Reseptor ini bergabung (*coupled*) dengan fosfolipase C yang menghidrolisis fosfatidilinositol-4-5-bisfat menjadi inositol 1,4,5 trifosfat dan diasil-glisserol. Reseptor V_2 , yang terletak di dalam sel duktus koligentes dan sel ansa Henle asendens yang berepitel tebal, berafinitas besar terhadap ADH. Perangsangan reseptor V_2 oleh ADH akan merangsang aktivitas enzim adenilat siklase, mengakibatkan akumulasi siklik AMP didalam kedua jenis sel tersebut di atas. Selanjutnya siklik AMP ini akan memicu serangkaian kejadian dan akhirnya membran luminal menjadi permeabel terhadap air.

ADH mempunyai beberapa tempat kerja di ginjal, dan kedua reseptor V_1 dan V_2 berpartisipasi dalam terjadinya respons renal. Reseptor V_1 yang terdapat di dalam sel mesangial glomerulus, vasa rekta dan sel-sel interstisial di medula ginjal, berturut-turut terlibat dalam pengaturan filtrasi glomerulus aliran darah di medula ginjal dan sintesis prostaglandin. Reseptor V_1 mungkin juga berperan dalam pengaturan vasokonstriksi pembuluh darah arteriol eferen glomerulus. Tetapi efek ADH yang paling menonjol yaitu di duktus koligentes, dan seperti telah disebutkan di atas, diperantarai oleh reseptor V_2 .

Duktus koligentes. Bagian ini berperan amat penting dalam konservasi air di dalam tubuh.

Pada saat cairan tubuli mencapai daerah segmen kortikal duktus koligentes, cairan ini cenderung menjadi hipotonik sebagai akibat efek pompa klorida yang bekerja di daerah ansa Henle asendens epitel tebal. Dalam keadaan normal dimana kadar ADH juga rendah, seluruh sel duktus koligentes relatif impermeabel terhadap air, sehingga urin yang terbentuk tetap encer. Sebaliknya dalam keadaan dehidrasi atau adanya deplesi volume cairan tubuh, kadar ADH akan meningkat secara bermakna, akibatnya sel-sel duktus koligentes baik segmen kortikal maupun segmen medular menjadi permeabel terhadap air. Ada perbedaan osmotik antara urin yang encer di dalam tubuli dengan cairan interstisial daerah peritubular dan perbedaan ini semakin meningkat di daerah medula dan di daerah (segmen) papila ginjal. Air akan bergerak secara pasif sepanjang daerah yang berbeda osmotiknya ini dan akan direabsorpsi dari tubuli, dan hal ini akan mengakibatkan osmolaritas urin makin meningkat, dapat mencapai 1.200 mOsm/kg pada manusia.

Dengan demikian akan terjadi proses penghematan pengeluaran air bersama urin.

Peningkatan permeabilitas sel duktus koligentes ini terhadap air terjadi akibat terikatnya ADH pada reseptor V_2 yang terletak dipermukaan basolateral sel duktus koligentes.

Selain itu di dalam ginjal masih ada modulator endogen yang ikut berperan pada efek ADH di ginjal. Misalnya, melalui reseptor V_1 , ADH merangsang biosintesis prostaglandin E (PG_E) di dalam sel interstisial medula, dan ini akan menghambat efek ADH. Stimulator reseptor V_1 oleh ADH juga akan mengaktifkan protein kinase C, yang juga akan menambah penghambatan terhadap efek ADH. Selain itu, suatu peptida yang berefek natriuretik yang dihasilkan atrium menurunkan efek ADH baik di daerah kortikal maupun daerah medula ginjal.

OBAT-OBAT YANG DAPAT MEMODIFIKASI EFEK ADH

Klorpromazin, parasetamol, dan indometasin meningkatkan kerja ADH, artinya obat-obat ini men-"sensitisasi" ginjal terhadap ADH yang sebenarnya terlalu rendah untuk merangsang reabsorpsi air. Hal ini sebagian mungkin dapat diterangkan melalui adanya penghambatan biosintesis PG di ginjal.

Sebaliknya ada pula obat misalnya litium, obat manik depresif, yang dapat menghambat efek anti-diuretik ADH sedemikian rupa sehingga dapat menimbulkan poliuria akibat ginjal resisten terhadap ADH. Keadaan ini disebut diabetes insipidus nefrogen. Saat ADH kadarnya sebenarnya tidak cukup untuk menimbulkan efek obat. Poliuria disini biasanya bersifat reversibel dengan menghentikan pemberian Li^+ . Dalam hal ini Li^+ menghambat kerja enzim adenilat siklase yang sensitif terhadap ADH, sehingga tidak terjadi penumpukan siklik AMP. Pasien-pasien yang mendapat pengobatan Li^+ yang kemudian mengalami diabetes insipidus nefrogen mungkin dapat diobati dengan pemberian amilorid yang akan memblokir masuknya Li^+ dari cairan tubuli ke dalam sel epitel duktus koligentes. Indometasin mungkin juga dapat mengurangi poliuria. Demeklosiklin dapat mengganggu kemampuan ginjal untuk memproduksi urin yang pekat pada sebagian besar pasien, dan menyebabkan poliuria dan polidipsia.

Atas dasar mekanisme tersebut demeklosiklin dimanfaatkan pada pasien yang menderita kera-

cunan air akibat produksi ADH yang berlebihan, dan hasilnya ternyata sangat memuaskan.

EFEK ADH DI LUAR GINJAL

SISTEM KARDIOVASKULAR. Efek presor ADH hanya akan terjadi pada dosis jauh lebih tinggi daripada dosis yang diperlukan untuk menimbulkan antidiuresis maksimal. Vasokonstriksi terjadi hampir pada semua pembuluh darah. Sirkulasi di kulit, saluran cerna akan sangat berkurang, juga sirkulasi koroner. Tekanan arteri di paru akan meningkat. ADH juga berperan amat penting dalam mempertahankan tonus vaskular. Efek vasokonstriksi ini rupanya melalui reseptor V_1 , sebaliknya ADH juga berefek vasodilatasi melalui reseptor V_2 di dalam pembuluh darah.

Efek ADH terhadap jantung merupakan efek tidak langsung, yaitu akibat adanya vasokonstriksi pembuluh darah koroner, penurunan aliran darah koroner dan adanya perubahan tonus vagal dan tonus simpatis secara refleks.

Terhadap otot polos saluran cerna, efek ADH baru terjadi pada dosis yang besar. Dalam dosis besar, ADH dapat merangsang kontraksi uterus pada semua fase siklus menstruasi ataupun semua fase kehamilan.

FARMAKOKINETIK. Pemberian ADH, lipresin, atau kongenernya secara oral tidak efektif karena segera akan mengalami inaktivasi oleh tripsin yang memutuskan rantai peptida pada ikatan 8-9.

Sediaan ADH dalam larutan diberikan IV, IM atau SK dan dalam bentuk bubuk untuk insufflasi nasal atau juga sebagai semprotan. Pada pemberian IV efeknya hanya berlangsung sebentar akibat ADH cepat mengalami inaktivasi, kecuali bila sediaan tersebut diberikan sebagai infus.

Desmopresin dapat bertahan lama dalam sirkulasi setelah diabsorpsi dari mukosa hidung. Sediaan kerja panjang, misalnya vasopresin tanat dalam minyak, yang disuntikkan secara IM efeknya dapat bertahan lebih lama, sekitar 48 sampai 96 jam.

MASA PARUH. ADH di dalam sirkulasi hanya 17-35 menit, terutama akibat inaktivasi oleh peptidase di dalam berbagai jaringan. ADH akan cepat menghilang dari sirkulasi setelah mengalami metabolisme di dalam ginjal dan hati, namun pada manusia bersihan melalui urin hanya sedikit.

EFEK SAMPING

Suntikan ADH dosis besar menyebabkan vasokonstriksi, tekanan darah naik dan kulit jadi pucat. Peristalsis usus meningkat, menyebabkan rasa mual dan kolik usus. Pada wanita ADH menyebabkan spasme uterus.

Pembuluh darah koroner menyempit sehingga pada pasien dengan insufisiensi koroner, ADH dalam dosis kecil, yang dapat mengendalikan diabetes insipidus, ternyata dapat menimbulkan serangan angina. Iskemia miokard akibat ADH dapat berakibat fatal. Hal ini perlu dipertimbangkan pada penggunaan ADH untuk mengontrol perdarahan di saluran cerna. Gejala efek samping di atas hampir-hampir tidak ditemukan dengan desmopresin, kecuali pada dosis besar (40 mg). Pada penggunaan sediaan antidiuretik juga ada kemungkinan terjadinya efek samping keracunan air.

PENGUNAAN KLINIK

Vasopresin terutama digunakan untuk pengobatan **diabetes insipidus** akibat kekurangan hormon tersebut. Untuk penggunaan kronis, digunakan sediaan suntikan vasopresin tanat dengan dosis 0,25-1 unit atau lebih per hari. Diabetes insipidus yang disebabkan oleh defek anomali fungsi sel tubuli distal tidak dapat diobati dengan ADH. Pemberian vasopresin secara inhalasi tidak dianjurkan karena sangat iritatif dan absorpsinya tidak teratur.

Untuk orang yang alergi terhadap vasopresin hewan yaitu arginin vasotosin, dapat diberikan senyawa sintetikanya yaitu lisin vasopresin yang dapat diberikan dalam bentuk semprotan hidung tanpa menimbulkan efek samping.

Vasopresin dosis tinggi sebesar 10-20 unit bersama dengan tindakan lain, digunakan untuk mengatasi perdarahan varises esofagus; dalam hal ini vasopresin menyebabkan penurunan tekanan darah dan aliran darah portal. Dengan dosis besar ini dapat terjadi peninggian tekanan darah sistemik.

Desmopresin intranasal merupakan obat terpilih untuk sebagian terbesar pasien-pasien dengan diabetes insipidus.

SEDIAAN

ADH tersedia dalam bentuk injeksi dan untuk pemberian intranasal, yaitu **vasopresin (Pitresin)** suntikan 20 U/ml terdapat dalam ampul 0,5 dan 1

ml untuk penggunaan subkutan atau IM. **Vasopresin tanat** 5 U/ml untuk suntikan IM. **Bubuk hipofisis posterior** untuk insuflasi hidung.

Lipresin (Lisine-vasopresin) semprot hidung; 50 Unit/ml dalam botol semprot hidung; setiap semprotan mengandung 2 unit.

Desmopresin asetat (dDAVP), dalam bentuk larutan bening yang berisi 0,1 mg/ml desmopresin dalam botol yang berisi 2,5 ml untuk penggunaan intranasal. Terdapat juga sediaan larutan untuk suntikan.

2.2. BENZOTIAZID

Klorotiazid dan tiazid yang lain ternyata juga dapat menyebabkan berkurangnya poliuria pada penderita diabetes insipidus, dan sekarang telah mantap digunakan untuk pengobatan diabetes insipidus terutama yang resisten terhadap ADH atau yang disebut sebagai diabetes insipidus nefrogen. Dengan tiazid, poliuria yang hebat akan berkurang, volume urin lebih sedikit, sehingga kegiatan penderita sehari-hari tidak terganggu. Pada bayi dan anak dengan diabetes insipidus yang resisten terhadap ADH, efek antidiuretik ini menjadi sangat penting sebab poliuria yang tidak terkontrol karena kemampuan pasien untuk minum maupun mengabsorpsi cairan mengakibatkan dehidrasi.

Mekanisme antidiuretik tiazid belum dimengerti secara tuntas. Sebagian besar peneliti berpendapat bahwa efek natriuretik tiazid memegang peranan yang sangat penting, dan adanya deplesi natrium merupakan hal yang esensial untuk efek antidiuretik. Dalam keadaan ini akan terjadi reabsorpsi NaCl yang berlebihan di tubuli proksimal, sehingga volume filtrat yang mengalir ke tubuli distal menurun. Sebagai akibatnya yaitu berkurangnya pembentukan air dan keadaan poliuria berkurang.

PENGUNAAN KLINIK. Untuk pengobatan *Pituitary diabetes insipidus*, klorotiazid dan kelompoknya kurang efektif dibandingkan dengan ADH; namun tiazid bermanfaat untuk penderita diabetes insipidus nefrogen dan yang tidak tahan atau alergi terhadap ADH. Karena efek antidiuretiknya sejajar dengan efek natriuresis, maka besarnya dosis yang diberikan sama dengan dosis yang digunakan untuk tujuan mobilisasi cairan udem. Yang biasa digunakan yaitu klorotiazid 1-1,5 g/hari atau hidroklortiazid 50-150 mg/hari dalam dosis terbagi. Penurunan volume urin sampai 50% sudah dianggap sebagai hasil yang memuaskan. Dengan membatasi masukan NaCl, efek antidiuretiknya meningkat. Efek samping yang biasa terjadi ialah deplesi kalium.

2.3. PENGHAMBAT SINTESIS PROSTAGLANDIN

Indometasin ternyata juga efektif untuk pengobatan kasus diabetes insipidus nefrogen yang herediter, sedangkan penghambat sintesis Pg yang lain misalnya ibuprofen kurang efektif dibandingkan indometasin. Cara kerjanya belum jelas, mungkin sekali menyangkut beberapa cara, misalnya adanya penurunan filtrasi glomerulus, peninggian kadar zat terlarut di daerah medula ginjal, atau adanya peningkatan reabsorpsi cairan di tubuli proksimal.

Bersihkan kreatinin sebaiknya diperiksa secara teratur mengingat indometasin dapat menurunkan filtrasi glomerulus. Suatu laporan kasus mengemukakan bahwa indometasin memperbaiki poliuria oleh litium. Hal ini mempunyai arti yang penting, karena dengan demikian indometasin mungkin bermanfaat untuk pengobatan poliuria fase akut yang timbul pada pasien yang sedang diobati dengan litium.

VIII. OKSITOSIK

26. OKSITOSIK

Amir Syarif dan Armen Muchtar

-
- | | |
|-----------------------------|--|
| 1. Pendahuluan | 3. Oksitosin dan ekstrak hipofisis posterior |
| 2. Ergot dan alkaloid ergot | 3.1. Fisiologi |
| 2.1. Asal dan sejarah | 3.2. Farmakologi |
| 2.2. Kimia | 3.3. Farmakokinetik |
| 2.3. Farmakokinetik | 3.4. Sediaan |
| 2.4. Farmakodinamik | 4. Prostaglandin |
| 2.5. Efek samping | 4.1. Farmakologi |
| 2.6. Indikasi | 4.2. Posologi dan sediaan |
| 2.7. Kontraindikasi | 5. Indikasi |
| 2.8. Sediaan | |
-

1. PENDAHULUAN

Oksitosik ialah obat yang merangsang kontraksi uterus. Banyak obat memperlihatkan efek oksitosik, tetapi hanya beberapa saja yang kerjanya cukup selektif dan dapat berguna dalam praktek kebidanan. Obat yang bermanfaat itu ialah oksitosin dan derivatnya, alkaloid ergot dan derivatnya, dan beberapa prostaglandin semisintetik. Obat-obat tersebut memperlihatkan respons bertingkat (*graded-response*) pada kehamilan, mulai dari kontraksi uterus spontan, ritmis sampai kontraksi tetani. Meskipun obat ini mempunyai efek farmakodinamik lain, tetapi manfaat dan bahayanya terutama terhadap uterus. Derivat prostaglandin merupakan obat yang baru dikembangkan tahun tujuh puluhan. Pembicaraan di sini terbatas pada efek prostaglandin E dan F terhadap uterus serta penggunaannya sebagai abortivum, dan oksitosin untuk induksi partus.

Anatomi dan fisiologi.

Uterus dipersarafi oleh saraf kolinergik dari saraf pelvik dan saraf adrenergik dari ganglion mesenterik inferior dan ganglion hipogastrik. Apabila terjadi perangsangan terhadap saraf atau pemberi-

an obat otonom, respons uterus berbeda pada tiap spesies dan berbeda pula pada keadaan hamil dan tidak. Pada manusia, peranan sistem otonom terhadap uterus cukup rumit, karena dipengaruhi siklus haid dan regulasi neurohumor.

Miometrium merupakan alat kontraksi. Kontraksi terjadi spontan dan teratur sejak masa pubertas. Kontraksi lebih nyata bila uterus sudah berkembang sempurna, terutama pada masa menstruasi. Kontraktilitas uterus paling nyata pada kehamilan terutama pada kehamilan aterm, dan memegang peranan penting dalam persalinan. Sampai sekarang belum diketahui faktor utama yang mengendalikan kontraksi. Percobaan *in vitro* menunjukkan bahwa ion Na berperan penting dalam proses depolarisasi, sedangkan ion Ca diperlukan untuk proses *excitation contraction coupling*.

2. ALKALOID ERGOT

2.1. SUMBER DAN SEJARAH

Sumber alkaloid ergot ialah *Claviceps purpurea* suatu jamur yang hidup sebagai parasit dalam butir *rye* dan gandum, banyak terdapat di

Eropa dan Amerika. Penyebaran penularan terjadi melalui perantara serangga dan angin yang memindahkan spora ke kepala putik yang sudah di-buahi. Selanjutnya spora mengeluarkan miselium yang akan menembus putik, kemudian membentuk jaringan padat berwarna ungu dan menjadi keras. Substansi ini dinamai sklerosium. Sklerosium inilah yang merupakan sumber ergot.

Zat-zat dalam ergot. Ergot mengandung zat yang penting yaitu alkaloid ergot dan zat lain seperti zat organik, karbohidrat, gliserida, steroid, asam amino, amin dan basa amonium kuaterner. Beberapa amin dan basa memiliki efek farmakologi penting, misalnya histamin, tiramin, kolin dan asetilkolin. Jamur *Claviceps purpurea* dibiak in vitro, seperti jamur penghasil antibiotik.

Sejarah. Keracunan ergot sudah dikenal sejak 600 tahun sebelum Masehi, ketika orang Assyria makan gandum yang terkontaminasi dan mengakibatkan keguguran. Sesudah itu banyak dilaporkan kejadian serupa akibat makan gandum dan rye, bahkan dilaporkan adanya epidemi. Baru pada tahun 1670 ditemukan penyebab keracunan ialah ergot. Walaupun etiologi dan pencegahan keracunan ergot telah diketahui, epidemi keracunan ergot masih terjadi, antara lain di Rusia (1926), Irlandia (1929), Perancis (1953). Penggunaan dalam klinik kebidanan dimulai oleh Desgranges (1818). Sekarang dipersyaratkan bahwa batas kontaminasi jamur butir-butir gandum/rye tidak boleh lebih dari 0,3%.

2.2. KIMIA

Alkaloid ergot terdapat sebagai isomer l dan d. Isomer l merupakan zat aktif (penamaan dengan akhiran -in), sedangkan isomer d tidak aktif sama sekali (penamaan dengan akhiran -inin). Yang pertama merupakan alkaloid alam, sedangkan yang kedua merupakan hasil perubahan oleh pengaruh zat kimia sewaktu isolasi.

Alkaloid pertama yang berhasil diisolasi dalam bentuk kristal dan aktif ialah ergotoksin, yang waktu itu dianggap sebagai alkaloid murni. Sekarang terbukti bahwa ergotoksin merupakan campuran 4 zat, yaitu ergokristin, ergokornin, α -ergokriptin dan β -ergokriptin.

Ergotamin. Ergotamin yang paling kuat dari kelompok alkaloid asam amino yang aktif, dan **ergotaminin** yang tidak aktif merupakan alkaloid ergot murni yang pertama ditemukan. Kemudian

ditemukan zat uterotonik larut air dinamakan **ergonovin** (ergometrin). Ergonovin dan turunannya menghasilkan asam lisergat dan amin pada hidrolisis, maka disebut juga **alkaloid amin**. Alkaloid dengan berat molekul tinggi yang mengandung asam lisergat, amonia, asam piruvat, prolin dan asam amino lainnya dikenal juga sebagai **alkaloid asam amino** atau **ergopeptin**. Salah satu derivat ergopeptin adalah bromokriptin.

Dihidroergotamin dan dihidroergokristin merupakan hasil hidrogenisasi atom C9 dan C10, yang berlainan sifat dengan zat asalnya. Selain itu senyawa baru dapat dihasilkan dari penggabungan asam lisergat dengan berbagai amin; hasil penggabungan ini adalah asam dietilamid lisergat (LSD) dan asam hidroksibutilamid lisergat (metilergonovin). Metisergid merupakan hasil metilasi pada gugus nitrogen indol pada metilergonovin.

2.3. FARMAKOKINETIK

Alkaloid asam amino, yaitu ergotamin diabsorpsi secara lambat dan tidak sempurna melalui saluran cerna. Obat ini mengalami metabolisme lintas pertama, sehingga kadarnya dalam darah sangat rendah. Kadar puncak plasma dicapai dalam 2 jam. Pemberian 1 mg ergotamin bersama 100 mg kafein akan meningkatkan kecepatan absorpsi dan kadar puncak plasma ergotamin sebesar dua kali, namun bioavailabilitasnya tetap dibawah 1%.

Dosis ergotamin yang efektif untuk pemberian intramuskular adalah sepersepuluh dosis oral, tetapi absorpsinya dari tempat suntikan lambat, sehingga untuk memperoleh respons uterus diperlukan waktu 20 menit. Dosis yang diperlukan untuk pemberian IV adalah setengah dosis IM, dan efek perangsangan uterus sudah diperoleh dalam waktu 5 menit.

Bersihan ergotamin hati kira-kira sama dengan alir darah hati, ini menjelaskan rendahnya bioavailabilitas oral. Sembilan puluh persen metabolit diekskresi melalui empedu. Sebagian kecil obat yang tidak dimetabolisme, ditemukan di urin dan tinja. Keadaan ini yang menyebabkan ergotamin memperlihatkan efek terapeutik dan efek toksik yang lebih lama meskipun waktu paruhnya di plasma kira-kira 2 jam.

Pada pemberian oral, bromokriptin diabsorpsi lebih sempurna dan dieliminasi lebih lambat dari ergotamin. Dihidroergotamin dan dihidroergotoksin diabsorpsi kurang sempurna dan dieliminasi lebih cepat dari ergotamin. Alkaloid amin diabsorpsi

secara cepat dan sempurna pada pemberian oral. Kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 60-90 menit, 10 kali lebih besar daripada kadar puncak ergotamin pada pemberian dosis yang sebanding. Kontraksi uterus sudah terlihat dalam 10 menit setelah pemberian 0,2 mg ergonovin per oral pada wanita pasca persalinan. Metabolisme dan ekskresi ergonovin dan metil ergonovin berlangsung lebih cepat daripada ergotamin.

2.4. FARMAKODINAMIK

Berdasarkan efek dan struktur kimianya alkaloid ergot dibagi menjadi 3 kelompok : (1) Alkaloid asam amino dengan prototip ergotamin; (2) Derivat dihidro alkaloid asam amino dengan prototip dihidroergotamin; dan (3) Alkaloid amin dengan prototip ergonovin.

Yang terutama akan dibicarakan ialah efek terhadap uterus dan pembuluh darah. Efek adrenolitik dan efek terhadap SSP dibicarakan pada bab adrenolitik. Secara ringkas efeknya terlihat pada Tabel 26-1.

UTERUS. Semua alkaloid ergot alam meningkatkan kontraksi uterus dengan nyata. Efeknya sebanding dengan besarnya dosis yang diberikan. Dosis kecil menyebabkan peninggian amplitudo dan frekuensi, kemudian diikuti relaksasi. Dosis besar menimbulkan kontraksi tetanik, dan peninggian tonus otot dalam keadaan istirahat. Dosis yang sangat besar menimbulkan kontraktur yang berlangsung lama. Kepekaan uterus terhadap alkaloid ergot sangat bervariasi, tergantung pada maturitas dan umur kehamilan. Sungguhpun demikian, uterus yang belum matur dapat juga bereaksi terhadap alkaloid ergot.

Sediaan ergot alam yang paling kuat adalah ergonovin.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Ergotamin dan alkaloid yang sejenis menimbulkan vasokonstriksi perifer dan merusak endotel kapiler. Pembendungan aliran darah, trombosis dan gangren dapat terjadi sebagai akibat vasokonstriksi pada keracunan ergot. Toksisitasnya berbeda pada tiap spesies, dalam hal ini manusia cukup sensitif.

Terhadap sistem kardiovaskular, ergotamin mempunyai efek paling kuat, dibandingkan dengan sediaan ergot lainnya. Dihidroergotamin mempunyai efek sedikit, sedangkan dihidroergotoksin boleh dikatakan tidak berefek. Alkaloid amin pada dosis terapi hanya menyebabkan pengurangan aliran darah ke ekstremitas.

RESPONS VASKULAR DAN MIGREN. Ergotamin efektif menghilangkan gejala migren. Efek ini tidak berdasarkan efek sedatif atau analgetik.

Nyeri migren antara lain dihubungkan dengan peningkatan amplitudo pulsasi arteri kranial, terutama cabang a. karotis eksterna. Alkaloid ergot mengurangi amplitudo pulsasi a. karotis eksterna melalui pengurangan aliran darah a. basilar tanpa mengurangi aliran ke hemisfer otak.

2.5. EFEK SAMPING

Alkaloid ergot sangat toksik, dan dapat menimbulkan keracunan akut dan kronik. Ergotamin merupakan alkaloid yang paling toksik. Berdasarkan hal ini, maka ergonovin dan turunannya (metilergonovin) telah menggantikan ergotamin sebagai oksitosik. Keracunan akut terjadi pada percobaan

Tabel 26-1. EFEK BERBAGAI SENYAWA ALKALOID ERGOT

Golongan	Vasokonstriksi dan kerusakan endotel	Oksitosik	Penghambat adrenoseptor- α
1. Alkaloid asam amino	sangat aktif, terutama ergotamin	sangat aktif, bekerja lambat dan tidak efektif per oral.	aktif
2. Dihidrogenasi alkaloid asam amino	kurang aktif daripada golongan I	aktif terhadap uterus wanita hamil	lebih aktif daripada golongan I
3. Alkaloid amin	sangat kurang aktif	sangat aktif, bekerja cepat, efektif pada pemberian oral	tidak aktif

menggugurkan kandungan dengan dosis besar. Gejala-gejalanya ialah mual, muntah, diare, gatal, kulit dingin, nadi lemah dan cepat, *tingling*, bingung dan tidak sadar. Pada umumnya preparat alkaloid asam amino lebih toksik daripada bentuk dihidro.

Keracunan fatal alkaloid asam amino (ergotamin) dapat terjadi dengan dosis 26 mg per oral selama beberapa hari, atau dosis tunggal 0,5-1,5 mg parenteral. Toksisitas ergonovin seperempat kali toksisitas alkaloid asam amino.

Dewasa ini, keracunan kronik dan epidemi sebagai akibat makan gandum yang terkontaminasi ergot jarang terjadi. Tetapi karena pemakaiannya yang luas sebagai obat, keracunan tidak jarang terjadi akibat takar lajak atau peningkatan sensitivitas pada keadaan demam, sepsis dan penyakit hati. Keracunan dilaporkan terjadi pada *febris puerpuralis* dan terapi ergotamin untuk pruritus pada penyakit hati disertai komplikasi gangren yang fatal. Yang sering menderita komplikasi vaskular ialah mereka yang pernah mengalami penyakit penyumbatan pembuluh darah perifer.

Pada ergotisme kronik, baik yang disebabkan takar lajak maupun sensitivitas yang meningkat, jelas terlihat perubahan peredaran darah. Tungkai bawah, paha, kadang-kadang lengan dan tangan menjadi pucat, dingin dan kebas. Nyeri otot timbul selama berjalan dan bila berat timbul pada keadaan istirahat. Denyut nadi ditungkaikan melemah atau tidak teraba. Akhirnya terjadi gangren biasanya di jari kaki, kadang-kadang jari tangan. Ada dua faktor yang menyebabkan gangren ini, yaitu vasokonstriksi dan yang lebih penting adalah kerusakan intima pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya trombosis dan emboli arteri kecil. Pada keracunan kronik juga terdapat gejala angina pectoris, takikardia, bradikardia, peninggian atau penurunan tekanan darah.

Selain gangguan sirkulasi timbul pula gejala sakit kepala, pusing, mual, muntah, diare. Dapat pula terjadi rasa lemah, kesemutan, gatal dan dingin di ekstremitas. Gejala yang berhubungan dengan SSP ialah bingung, depresi, mengantuk, kejang, hemiplegia, gejala tabes dan miosis yang menetap.

Bila digunakan secara cermat dengan memperhatikan kontraindikasinya, ergotamin merupakan obat yang bermanfaat dan cukup aman. Efek samping berat diduga hanya terjadi pada 0,01% pemakai ergotamin. Komplikasi berat tidak sering dilaporkan sehubungan penggunaan ergotamin pada migren. Mual dan muntah terjadi pada 10% penderita yang diberi obat per oral, dan 20% paren-

teral. Selalu ada rasa lemah pada kaki dan rasa sakit pada otot yang kadang-kadang sangat hebat. Rasa tertekan substernal menyerupai angina pectoris disertai takikardia atau bradikardia, dan kadang-kadang timbul pula udem lokal. Umumnya efek samping yang disebut di atas tidak berbahaya dan terapi tidak perlu dihentikan.

Terapi ergotisme. Terapi berupa penghentian pengobatan dan pemberian terapi simptomatis. Terapi simptomatis meliputi usaha mempertahankan aliran darah ke jaringan. Obat yang pernah digunakan ialah antikoagulan, dekstran dengan berat molekul rendah dan vasodilator kuat. Natrium nitroprusid merupakan vasodilator kuat yang dapat mengatasi gejala seorang penderita ergotisme berat. Mual dan muntah dapat dihilangkan dengan atropin atau obat antiemetik golongan fenotiazin. Penyuntikan kalsium glukonat (10 ml larutan 10%) dapat menghilangkan nyeri otot.

2.6. INDIKASI

Sediaan ergot terutama digunakan dalam kebidanan yang akan dibicarakan bersama-sama dengan indikasi oksitosik dan untuk mengobati migren. Bromokriptin digunakan untuk mengobati penyakit Parkinson (lihat Bab 13).

MIGREN. Etiologi migren sangat kompleks, dan bila hendak mengobati migren sebaiknya faktor emosi, stres fisik, diet, hormonal serta pemberian obat dinilai dahulu, karena dapat mempengaruhi terjadinya serta beratnya serangan. Tindakan simptomatik dengan pemberian analgesik untuk mengatasi migren dicoba dulu sebelum menggunakan ergotamin yang relatif lebih toksik.

Ergotamin dapat mengatasi migren pada 90% penderita, dan pada 15% penderita sakit kepala lainnya. Jika diberikan parenteral, sakit kepala menghilang dalam 15 menit. Pada pemberian oral efek terapi terlihat rata-rata setelah 5 jam, dan tidak efektif untuk serangan migren berat. Obat ini tidak bermanfaat untuk mencegah serangan. Bila obat diberikan sebelum stadium prodromal akan mempercepat timbulnya serangan, dan hal ini mungkin karena terjadinya vasokonstriksi arteri yang bersangkutan. Pengamatan terhadap dosis maksimal per minggu penting untuk dapat mengurangi reaksi yang tidak diharapkan, termasuk kemungkinan terjadinya ketergantungan obat. Toleransi dapat timbul akibat pemberian ergotamin tiap hari dalam

ngan migren bisa timbul bila terapi ergotamin tersebut dihentikan. Ergotamin dengan dosis 0,25-0,5 mg biasanya diberikan secara SK atau IM. Dosis ini dapat diulang bila migren tidak berkurang atau timbul kembali, tetapi dosis jangan melebihi 1 mg/24 jam; 2 mg ergotamin dapat diberikan per oral atau sublingual segera setelah sakit kepala timbul. Dosis ini dapat diulang tiap 30 menit, bila perlu dosis boleh sampai 6 mg, jangan lebih dari 10 mg/minggu. Karena takar lajak merupakan penyebab utama efek nonterapi gunakanlah dosis terkecil yang efektif. Sesudah pemberian obat sebaiknya penderita segera diasingkan di tempat gelap dan tenang selama 2 jam. Hasil pengobatan tergantung pada cepatnya pengobatan dimulailah. Waktu terbaik untuk memulai pengobatan ialah pada waktu stadium prodromal. Bila serangan sudah sampai puncak mula kerja ergot lambat dan dosis yang diperlukan lebih besar.

Metisergid tidak berguna mengatasi serangan akut migren, digunakan sebagai profilaktik dan merupakan obat pertama yang efektif untuk maksud tersebut. Efek tersebut dikaitkan dengan efek anti-serotoninnya; serotonin dianggap sebagai salah satu zat yang berperan dalam menimbulkan migren.

Propranolol dan adrenergik antagonis lainnya (kecuali yang memiliki aktivitas simpatomimetik intrinsik), serta antidepresan trisiklik, obat mirip aspirin dan antagonis kalsium juga efektif digunakan sebagai profilaktik.

Kombinasi dengan obat lain. Kafein memperkuat kerja alkaloid ergot terhadap migren. Pemberian ergotamin dan kafein secara terpisah lebih dianjurkan daripada penggunaan kombinasi tetap, karena dosis ergotamin yang diperlukan bervariasi.

Pada penderita yang tidak responsif terhadap ergotamin, penambahan metoklopramid akan mempercepat absorpsi ergotamin karena mempercepat pengosongan lambung. Selain itu meringankan mual dan muntah akibat ergotamin.

2.7. KONTRAINDIKASI

Berdasarkan timbulnya gangren, ergotamin tidak boleh diberikan pada penderita dengan sepsis, penyakit pembuluh darah seperti arteritis sifilitika, arteriosklerosis, penyakit pembuluh darah koroner, tromboflebitis dan sindroma Raynaud atau Buerger. Penyakit hati dan ginjal juga merupakan kontraindi-

kasi. Keracunan yang berat ditemukan pada pengobatan pruritus, terutama pruritus yang disebabkan penyakit hati. Juga tidak boleh diberikan pada wanita hamil. Untung sekali migren jarang timbul pada waktu hamil.

2.8. SEDIAAN

Ergotamin tartrat, merupakan kristal yang larut dalam air dan alkohol. Terdapat dalam bentuk tablet oral 1 mg, tablet sublingual 2 mg dan dalam bentuk larutan obat suntik 0,5 mg/ml dalam ampul 1 ml.

Ergonovin maleat, merupakan kristal berwarna putih atau kuning, tidak berbau, sensitif terhadap cahaya dan mudah larut dalam air. Terdapat dalam bentuk suntikan ergonovin maleat berisi 0,2 mg/ml dan dalam bentuk tablet berisi 0,2 mg. Sebaiknya disimpan pada suhu antara 0-12°C dan dilindungi terhadap cahaya.

Metilergonovin maleat (Methergin), terdapat dalam ampul 0,2 mg/ml dan tablet oral 0,2 mg.

Metisergid maleat, tersedia dalam bentuk tablet oral 2 mg.

Ergotamin tartrat, 1 atau 2 mg dengan 100 mg kafein untuk supositori rektal. Dihidroergotamin mesilat tersedia dalam bentuk larutan 1 mg/ml untuk suntikan. Bromokriptin mesilat tersedia dalam bentuk tablet 2,5 mg.

3. OKSITOSIN DAN EKSTRAK HIPOFISIS POSTERIOR

Hipofisis posterior menyimpan dan melepaskan oksitosin dan hormon anti diuretik (ADH, vasopresin). Yang akan dibicarakan di sini ialah fisiologi dan farmakologi oksitosin. Hormon adenohipofisis lainnya dapat dibaca di Bab 27,

3.1. FISIOLOGI

Oksitosin merangsang otot polos uterus dan kelenjar mama. Fungsi perangsangan ini bersifat selektif dan cukup kuat.

Stimulus sensoris pada serviks, vagina dan payudara secara refleksi melepaskan oksitosin dari hipofisis posterior. Walaupun kadar oksitosin dalam plasma dan jumlah reseptor oksitosin di miometrium meningkat selama kehamilan, kadar oksitosin dalam plasma tidak meningkat nyata sesaat

sebelum partus. Sensitivitas uterus terhadap oksitosin meninggi bersamaan dengan bertambahnya umur kehamilan. Pada kehamilan tua dan persalinan spontan, pemberian oksitosin meningkatkan kontraksi fundus uteri meliputi peningkatan frekuensi, amplitudo dan lamanya kontraksi. Partus dan laktasi masih tetap berlangsung meskipun tidak ada oksitosin, tetapi persalinan menjadi lebih lama dan refleks ejeksi susu (*milk ejection* atau *milk let down*) menghilang. Oksitosin dianggap memberikan kemudahan dalam persalinan serta memegang peranan penting dalam refleks ejeksi susu.

3.2. FARMAKOLOGI

UTERUS. Oksitosin merangsang frekuensi dan kekuatan kontraksi otot polos uterus. Efek ini tergantung pada konsentrasi estrogen. Pada konsentrasi estrogen yang rendah, efek oksitosin terhadap uterus juga berkurang. Uterus imatur kurang peka terhadap oksitosin. Pada percobaan *in vitro*, progesteron dapat mengantagonisasi efek perangsangan oksitosin terhadap uterus, namun pengaruh ini sulit diperlihatkan pada uterus wanita hamil. Progestin digunakan secara luas di klinik untuk mengurangi aktivitas uterus pada kasus **abortus habitualis** meskipun efektivitasnya tidak jelas. Pada kehamilan trimester I dan II aktivitas motorik uterus sangat rendah, dan aktivitas ini secara spontan akan meningkat dengan cepat pada trimester III dan mencapai puncaknya pada saat persalinan. Respons uterus terhadap oksitosin sejalan dengan peningkatan aktivitas motoriknya. Oksitosin dapat memulai atau meningkatkan ritme kontraksi uterus pada setiap saat, namun pada kehamilan muda diperlukan dosis yang tinggi. Pemberian infus oksitosin, perlu disertai pengamatan yang sungguh-sungguh terhadap frekuensi, lama dan kekuatan kontraksi uterus. Caldeyro-Barcia dan Posiero (1959) mendapatkan bahwa respons uterus terhadap oksitosin meningkat 8 kali pada kehamilan 39 minggu dibandingkan dengan pada kehamilan 20 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian infus secara lambat dengan beberapa unit oksitosin saja, sudah cukup efektif dan aman untuk induksi persalinan aterm. Meskipun ada perbedaan antar individu, umumnya persalinan berlangsung setelah infus oksitosin 25 mili unit (0,05 µg). Soloff dkk (1977) telah memperlihatkan bahwa reseptor oksitosin terletak dalam miometrium. Reseptor ini berlokasi pada membran plasma sel otot polos dan secara fisio-

logis merupakan reseptor yang spesifik untuk oksitosin. Oksitosin menyebabkan pelepasan prostaglandin pada beberapa spesies, tetapi tidak jelas apakah ini merupakan efek primernya atau berhubungan dengan kontraksi uterus.

Efek ADH. Berlawanan dengan oksitosin, ADH lebih nyata efeknya pada uterus tidak hamil. Hanya pada trimester terakhir kehamilan, efek oksitosin lebih nyata dari ADH. Beberapa peneliti berpendapat bahwa nyeri haid berhubungan dengan peningkatan tonus dan tekanan intrauterin timbul secara konsisten oleh ADH, bukan oleh oksitosin.

KELENJAR MAMA. Bagian alveolar kelenjar mama dikelilingi oleh jaringan otot polos, yaitu mioepitel. Kontraksi mioepitel menyebabkan susu mengalir dari saluran alveolar ke dalam sinus yang besar, sehingga mudah dihisap bayi. Fungsi ini dinamakan ejeksi susu. Mioepitel sangat peka terhadap oksitosin. Walaupun katekolamin dapat menghambat ejeksi susu, kontraksi mioepitel tidak tergantung pada saraf otonom, tetapi dikontrol oleh oksitosin. Sediaan oksitosin berguna untuk memperlancar ejeksi susu, bila oksitosin endogen tidak mencukupi. Juga berguna untuk mengurangi pembengkakan payudara pascapersalinan.

SISTEM KARDIOVASKULAR. Apabila oksitosin diberikan dalam dosis besar akan terlihat relaksasi otot polos pembuluh darah secara langsung. Terjadi penurunan tekanan sistolik dan terutama penurunan tekanan diastolik, warna kulit menjadi merah dan aliran darah ke ekstremitas bertambah. Secara refleks akan timbul takikardia dan peninggian curah jantung. Bila dosis besar diberikan terus menerus secara infus, maka penurunan tekanan darah akan diikuti sedikit peninggian tekanan darah tetapi menetap. Bila mekanisme refleks kompensasi menurun, misalnya pada penggunaan bersamaan obat penghambat ganglion atau penghambat simpatik, maka penurunan tekanan darah akan lebih nyata. Dosis oksitosin untuk indikasi obstetrik, tidak jelas menimbulkan penurunan tekanan darah. Penurunan tekanan darah jelas terjadi pada penderita yang mendapat dosis besar, yang diberikan selama anestesia dalam. Otot polos pembuluh darah burung merupakan organ yang paling sensitif terhadap efek vasodilatasi, karena itu digunakan untuk peneraan hayati oksitosin. Efek vasodilatasi oksitosin disangka tidak melalui reseptor saraf otonom dan efek ini mudah dihambat oleh ADH dalam jumlah kecil.

Otot polos yang sensitif terhadap oksitosin hanyalah uterus, pembuluh darah dan mioepitel kelenjar payudara. Pada konsentrasi tinggi, otot polos lainnya mungkin saja memberikan reaksi, tetapi nampaknya bukan karena aktivitas primer hormon tersebut.

EFEK LAIN. Pada hewan coba, oksitosin meningkatkan ekskresi Na walaupun efek ini tergantung adanya ADH disirkulasi. Pada manusia perubahan ekskresi elektrolit oleh ginjal tidak berarti. Dosis besar oksitosin mungkin menimbulkan intoksikasi air terutama pada penderita yang mendapat cairan infus dalam jumlah besar. Oksitosin dapat menekan sekresi ACTH.

3.3. FARMAKOKINETIK

Oksitosin memberikan hasil baik pada pemberian parenteral. Pemberian oksitosin intranasal, meskipun kurang efisien lebih disukai daripada pemberian parenteral. Oksitosin diabsorpsi dengan cepat melalui mukosa mulut dan bukal, sehingga memungkinkan oksitosin diberikan sebagai tablet isap. Cara pemberian nasal atau tablet isap dicadangkan untuk penggunaan pasca-persalinan. Selama kehamilan, kadar aminopeptidase dalam plasma (oksitosinase atau *sistol aminopeptidase*) meningkat sepuluh kali dan menurun setelah persalinan. Enzim ini menginaktivkan oksitosin dan ADH melalui pemecahan ikatan peptida. Enzim ini diduga meregulasi konsentrasi oksitosin lokal di uterus tetapi sedikit pengaruhnya terhadap eliminasi kadar oksitosin dalam plasma. Diduga sumber oksitosinase ini adalah plasenta. Waktu paruh oksitosin sangat singkat, antara 12-17 menit. Penurunan kadar plasma sebagian besar disebabkan ekskresi oleh ginjal dan hati.

PENERAAN HAYATI. Ekstrak posterior tidak ditera kekuatannya sebagai oksitosik, tetapi kekuatan vasodepresornya. Peneraan ini umumnya dilakukan pada unggas. Hasilnya sejalan dengan kekuatan sebagai oksitosik. Aktivitas ekstrak hipofisis dan oksitosin sintetis dinyatakan dalam Unit USP. Satu unit setara dengan 2 µg hormon murni.

3.4. SEDIAAN

Suntikan oksitosin (Pitocin) berisi 10 unit USP/ml, dapat diberikan IM atau IV. Semua sediaan yang beredar sekarang adalah sediaan sintetis. Sediaan

alam sudah ditinggalkan karena secara komersial tidak menguntungkan. Oksitosin juga terdapat dalam bentuk semprot hidung berisi 40 unit USP/ml. Di samping itu terdapat pula sediaan sublingual yang berisi 200 unit USP per tablet.

4. PROSTAGLANDIN

Di dalam tubuh terdapat berbagai jenis prostaglandin (PG) dan tempat kerjanya berbeda-beda, serta saling mengadakan interaksi dengan autakoid lain, neurotransmiter, hormon serta obat-obatan. Prostaglandin ditemukan pada ovarium, miometrium dan cairan menstrual dengan konsentrasi berbeda selama siklus haid. Sesudah sanggama, ditemukan PG yang berasal dari semen dalam sistem reproduksi wanita. PG ini diserap dari vagina dan cukup untuk menghasilkan kadar dalam darah, yang menimbulkan efek fisiologis. Pada kehamilan aterm/sewaktu persalinan, kadar PG meningkat dalam cairan amnion dan pembuluh umbilikus serta dijumpai pula di dalam peredaran darah ibu. Walaupun PG ini sudah dipastikan sebagai oksitosik, namun status peranan fisiologiknya pada saat menstruasi dan kehamilan masih diperdebatkan. Dalam hal ini haruslah dibedakan antara efek fisiologik dan efek farmakologik PG; dosis farmakologik relatif tinggi dan efeknya lebih nyata. Dalam menilai efek fisiologik, secara tidak langsung umum digunakan aspirin dan indometasin, yang pada dosis terapi menghambat sintesis dan pelepasan PG, tetapi ternyata tidak mempengaruhi proses menstruasi dan reproduksi. Fakta ini mencerminkan kesulitan menilai kerja fisiologik PG. Pada hewan coba, PG berfungsi dalam proses ovulasi dan luteolisis, serta mempengaruhi efek beberapa hormon reproduksi misalnya LH, yang berasal dari hipofisis anterior. Pada manusia PG berperan penting dalam peristiwa persalinan. Berbeda dengan oksitosin, PG dapat merangsang terjadinya persalinan, pada setiap usia kehamilan. Pada saat persalinan spontan, konsentrasi PG dalam darah perifer dan cairan amnion meningkat. Penghambat sintesis PG dapat memperlambat atau memperpanjang masa persalinan spontan tersebut.

4.1. FARMAKOLOGI

Prostaglandin dapat dianggap sebagai hormon lokal, karena kerjanya terbatas pada organ penghasil dan segera dinaktifkan di tempat yang sama. Prostaglandin yang terdapat pada uterus, cairan menstrual dan cairan amnion ialah PGE dan PGF. Di bagian kebidanan penggunaan PG terbatas pada PGE₂ dan PGF_{2α}. Semua PGF merangsang kontraksi uterus baik hamil maupun tidak. Sebaliknya PGE₂ merelaksasi jaringan uterus tidak hamil in vitro, tetapi memperlihatkan efek oksitosik lebih kuat dari PGF_{2α} pada kehamilan trimester kedua dan ketiga. Untuk memulai persalinan aterm, PGE₂ sama efektifnya dengan PGF_{2α} atau oksitosin. Pada hamil tua respons fisiologik uterus terhadap PG mirip oksitosin. Prostaglandin memperlihatkan kisaran dosis-respons yang sempit dalam menimbulkan kontraksi fisiologik, dan ini memudahkan terjadinya hipertonik uterus yang membahayakan. Bahaya ini dapat dicegah dengan pengamatan yang cermat dan meningkatkan kecepatan infus secara sedikit demi sedikit. Untuk mengakhiri kehamilan pada trimester II pemberian PGE₂ dan PGF_{2α} ke dalam rongga uterus dengan menggunakan kateter atau suntikan memberikan hasil yang baik, disertai efek samping yang ringan. Sebaliknya untuk menghentikan kehamilan muda (menstruasi yang terlambat beberapa minggu); diperlukan dosis sangat besar, sehingga menyebabkan efek samping yang berat, dan derajat keberhasilan yang rendah. Efek samping yang menyertai penggunaan PG pada kehamilan trimester II, III dan aterm, terjadi akibat perangsangan otot polos saluran cerna berupa mual, muntah dan diare.

PGE₂ dan 15-metil PGF_{2α} meningkatkan suhu tubuh sekilas dan diduga kerjanya melalui pusat pengatur suhu di hipotalamus. Dosis besar PGF_{2α} menyebabkan hipertensi melalui kontraksi pembuluh darah, sebaliknya PGE₂ menimbulkan vasodilatasi.

Prostaglandin terdapat merata di dalam miometrium dan bekerja secara sinergis dengan oksitosin terhadap kontraksi uterus. Sediaan kombinasi PG dan oksitosin tidak dianjurkan, karena dapat meningkatkan risiko terjadinya ruptura uterus. Pemberian prostaglandin lokal pada serviks, menyebabkan serviks matang tanpa mempengaruhi motilitas uterus; mekanisme kerjanya belum diketahui.

4.2. POSOLOGI DAN SEDIAAN

Saat ini di Indonesia obat-obat ini belum beredar secara resmi.

KARBOPROS TROMETAMIN adalah 15-metil PGF_{2α} yang tersedia dalam bentuk suntikan 250 µg/ml. Suntikan awal 1 ml IM yang dalam, ulangi setelah 1,5 - 3,5 jam. Dosis boleh ditingkatkan sampai 500 µg bila kontraktilitas uterus tidak adekuat tetapi dosis total tidak melebihi 12 mg.

DINOPROSTON ialah PGE₂, dapat menginduksi kontraksi uterus pada setiap tahap kehamilan. Obat ini dipilih bila induksi partus diperlukan sedang serviks belum terbuka misalnya pada kematian janin atau ketuban pecah dini. Juga digunakan untuk menangani *missed abortion* serta mola hidatiform benigna. Penggunaan obat ini hanya boleh dilakukan oleh seorang ahli di rumah sakit yang memiliki fasilitas bedah dan fasilitas perawatan obstetrik yang intensif. Pemberian IV disertai insidens efek samping tinggi terhadap saluran cerna, dan kardiovaskular. Stimulasi uterus berlebihan dapat menyebabkan kegawatan janin dan ruptur uteri. Dinoprostion tersedia dalam bentuk supositoria vaginal 20 mg. Tablet ini harus disimpan pada suhu 20°C. Obat harus ditaruh pada suhu kamar sebelum digunakan.

Gemeprost. Gemeprost merupakan analog alprostadil yang berefek oksitosik. Obat ini digunakan untuk melunakkan rahim dan mendilatasi serviks sebelum tindakan bedah untuk terminasi kehamilan. Biasa diberikan dalam kombinasi dengan mifepriston untuk terminasi kehamilan. Pesari berisi 1 mg diberikan 3 jam sebelum tindakan. Efek samping serupa prostaglandin lain terutama mual dan muntah, nyeri abdominal dan gangguan kardiovaskular, dispnoe, palpitasi, nyeri dada, pusing dan sakit kepala.

Sulproston, derivat dinoprostion, digunakan untuk indikasi yang sama dengan prostaglandin yang berefek oksitosik. Diberikan IM, IV atau lokal. Suntikan IM 3-4 kali 500 mg atau extra-amniotik 25, 50 atau 100 µg.

5. INDIKASI

Indikasi oksitosik adalah : (1) Induksi partus aterm dan mempercepat persalinan pada kasus-kasus tertentu; (2) Mengontrol perdarahan dan ato-

niuteri pasca persalinan; (3) Merangsang kontraksi uterus setelah operasi caesar maupun operasi uterus lainnya; (4) Induksi abortus terapeutik; (5) Uji oksitosin; dan (6) menghilangkan pembengkakan payudara.

INDUKSI PARTUS ATERM. Dalam hal ini oksitosin merupakan obat terpilih; 10 unit oksitosin dilarutkan dalam satu liter dekstrosa 5% sehingga diperoleh larutan dengan kekuatan 10 miliunit/ml. Cara pemberiannya ialah secara infus. Infus dimulai dengan lambat, yaitu 0,2 ml/menit. Jika tidak ada respons selama 15 menit, tetesan dapat ditingkatkan perlahan 0,1-0,2 ml/menit sampai maksimum 2 ml/menit. Dosis total yang diperlukan untuk induksi partus berkisar antara 600-12000 miliunit dengan rata-rata 4000 miliunit. Selama pemberian berlangsung, keadaan uterus harus diawasi dengan cermat. Kadang-kadang dapat terjadi kontraksi tetanik yang menetap, dan akan mengganggu sirkulasi plasenta. Untuk mengatasi kontraksi tetani uterus, infus oksitosin segera dihentikan dan diberikan obat anestesi umum. Apabila partus sudah mulai, infus dihentikan atau dosisnya diturunkan sesuai dengan kebutuhan untuk mempertahankan proses persalinan yang adekuat. Bila digunakan pada kehamilan aterm, oksitosin dapat menginduksi partus pada sebagian besar kasus. Jika ketuban dipecahkan, hasilnya mencapai 80-90%.

PGE₂ dan PGF_{2α} telah dicoba sebagai oksitosik pada kehamilan aterm. Ternyata respons penderita sangat berbeda secara individual, dan tenggang waktu sebelum timbulnya efek lebih lama daripada oksitosin. Guna mencegah timbulnya efek toksik kumulatif maka penambahan kecepatan infus harus dikerjakan dengan sangat hati-hati. Telah dikemukakan di atas bahwa efektivitas PGE₂ dan PGF_{2α} sukar dibedakan dengan efektivitas oksitosin. Kadang-kadang dengan PGF_{2α} terjadi hipertoni uterus. Prostaglandin harus digunakan dengan kewaspadaan yang sama dengan oksitosin. Kelebihannya ialah PG dapat merangsang kontraksi uterus pada setiap umur kehamilan.

PG telah digunakan pada banyak kasus dalam mengakhiri kehamilan dengan *missed abortion*, kematian intrauterin, ketuban pecah dini dan kehamilan mola.

Oksitosin tidak boleh digunakan selama stadium I dan II bila persalinan dapat berlangsung meskipun lambat. Jika oksitosin diberikan, kontraksi uterus akan bertambah kuat dan lama, ini dapat mengganggu keselamatan ibu dan anak. Pada sta-

dium I terjadi pembukaan serviks. Jika diberi oksitosin akan terjadi hal-hal berikut: (1) bagian tubuh bayi akan terdorong ke luar lewat serviks yang belum sempurna membuka, sehingga timbul bahaya laserasi serviks dan trauma terhadap bayi; (2) dapat terjadi ruptura uteri; dan (3) kontraksi tetanik yang terlalu kuat akan menyebabkan asfiksia bayi.

Di tangan dokter ahli yang berpengalaman oksitosin dapat digunakan untuk mengatasi inersia uteri. Biasanya tindakan ini diambil sebagai pengganti tindakan operatif yang lebih besar risikonya. Oksitosin diindikasikan pada partus lama dan partus tidak maju, tanpa adanya kontraindikasi untuk tindakan tersebut seperti disproporsi sefalo-pelvik, kelainan letak dan plasenta praevia sempurna. Pada multipara (anak 4 atau lebih) oksitosin tidak boleh diberikan selama stadium I dan II karena mudah terjadi ruptura uteri. Untuk menginduksi persalinan, oksitosin merupakan obat pilihan utama, sedangkan PG merupakan pilihan alternatif.

Prostaglandin juga diindikasikan sebagai terapi tambahan, untuk mematangkan serviks.

MENGONTROL PERDARAHAN PASCAPERSALINAN. Penggunaan rutin oksitosik setelah partus, dewasa ini sudah tidak dibenarkan lagi. Apabila diputuskan untuk memberikan oksitosik untuk mengontrol perdarahan pasca persalinan, maka harus dipastikan bahwa tidak ada kehamilan ganda dan baru diberikan setelah plasenta keluar.

Sekarang untuk mengontrol perdarahan pascapersalinan tidak lagi digunakan oksitosin. Ergonovin atau metilergonovin lebih disukai daripada oksitosin, karena toksisitasnya rendah, mula kerjanya cepat dan masa kerjanya lama. Dosisnya 0,2-0,3 mg IM, atau dapat pula diberikan IV dengan dosis 0,2 mg, untuk mendapatkan efek lebih cepat. Pilihan lain dapat digunakan PGF_{2α} 250 µg IM. Bila diperlukan, dosis dapat ditambah setiap 15-90 menit, sampai dosis total tidak melebihi 2 mg.

Pada individu normal, proses involusi berlangsung 8 sampai 10 minggu dan proses ini terjadi secara cepat pada 10 hari pertama. Para ahli kebidanan memberikan ergonovin per oral dengan dosis 0,2 mg 3 kali sehari selama 7 hari, untuk mengurangi kemungkinan perdarahan pascapersalinan dan infeksi. Pada involusi lambat, yang biasanya karena atoni uteri, pemberian ergonovin jelas menolong. Ergonovin diberikan 0,2-0,4 mg 3 kali sehari per oral atau sublingual sehingga terjadi efek yang

diinginkan. Jika involusi lambat ini disertai infeksi, pemberian ergonovin akan mengurangi bahaya penyebaran infeksi. Ergonovin maupun metil ergonovin pada dosis tersebut di atas dapat menurunkan konsentrasi prolaktin di dalam peredaran darah, karena itu perlu dipertimbangkan untuk ibu yang akan menyusui.

ABORTUS TERAPEUTIK. Abortus terapeutik pada kehamilan trimester I, biasanya dilakukan dengan *suction curetage*. Belum ada obat yang efektif untuk menginduksi abortus pada stadium ini. Pada kehamilan trimester ke II abortus dilakukan dengan menyuntikan larutan NaCl hipertonik 20%, ke dalam amnion. Namun kegagalan serta komplikasi sering terjadi. Oksitosin 20-30 unit, tidak efektif untuk terminasi kehamilan muda. Prostaglandin cukup efektif untuk menimbulkan abortus pada trimester ke II ini.

Pemberian 250 µg 15 metil PGF_{2α} IM dalam, memperlihatkan hasil yang cukup efektif. Seandainya belum memberikan respons yang adekuat, dapat diulang tiap 1,5-3,5 jam, dengan dosis 250 µg atau 500 µg setiap pengulangan. Dosis totalnya jangan melebihi 12 mg.

Pemberian PGE₂ 20 mg dalam bentuk vaginal suppositoria yang dimasukkan sedalam-dalamnya ke dalam vagina, juga telah memberikan hasil yang efektif. Penderita harus berbaring terlentang selama 10 menit, setelah suppositoria dimasukkan. Pemberian suppositoria diulang setiap 3-5 jam sampai terjadi abortus. Selama proses ini, kontraksi uterus, dan toleransi pasien diperhatikan. Bila terjadi abortus yang tak lengkap, pemberian dapat diteruskan sampai terjadi abortus lengkap, jika perdarahan dan reaksi sampingnya tidak berat.

Untuk kasus yang disertai dengan penyakit jantung, paru-paru, ginjal, hati, asma, hipertensi, anemia dan epilepsi, pemberian PG perlu dipertimbangkan. Pada kasus yang disertai penyakit radang pelvis akut, terdapatnya jaringan parut pada uterus, dan hipersensitivitas terhadap obat, pemberian PG tidak dianjurkan. Karena pada hewan PG memperlihatkan efek teratogenik, pengakhiran kehamilan

tetap harus dilaksanakan dengan cara lain bila penggunaan PG gagal.

UJI OKSITOSIN (CHALLENGE TEST). Oksitosin digunakan untuk menentukan ada tidaknya insufisiensi utero-plasenta. Uji ini dilakukan terutama pada kehamilan dengan risiko tinggi misalnya diabetes melitus dan pre-eklampsia; dan biasanya dilaksanakan pada minggu terakhir sebelum persalinan dan penderita harus dirawat. Oksitosin diberikan per infus dengan kecepatan mula-mula 0,5 miliunit/menit, kemudian dosis ditingkatkan perlahan-lahan sampai tercapai kontraksi uterus tiap 3-4 menit. *Fetal distress* kronik ditegakkan (hasil positif) bila terjadi pengurangan denyut jantung janin yang terlambat (*late deceleration*) pada setiap kontraksi dengan kekuatan sama. Hasil negatif biasanya benar tetapi hasil positif salah pada sepertiganya. Jadi sebelum tindakan diambil harus dipertimbangkan faktor-faktor lain.

MENGHILANGKAN PEMBENGKAKAN PAYUDARA. Pada gangguan ejeksi air susu, oksitosin dapat menolong. Biasanya diberikan intranasal 2-3 menit sebelum anak menyusui. Hasil pada tiap penderita tidak sama. Bila efektif rasa nyeri akan hilang. Oksitosin tidak berefek galaktopoetik oleh karena itu tidak berguna bagi penderita yang produksi air susunya kurang.

PENGHAMBAT MOTILITAS UTERUS. Beberapa indikasi klinik penggunaan toksolitik adalah : (1) mencegah persalinan prematur pada kasus-kasus tertentu; dan (2) memperlambat atau menghentikan persalinan untuk sesaat guna memperoleh terapi yang sesuai; antara lain mengurangi kemungkinan terjadinya *fetal distress* selama transportasi ibu ke rumah sakit, atau persiapan operasi karena adanya komplikasi tertentu seperti prolapsus tali pusat, pelepasan sebagian plasenta, adanya posisi bokong.

Obat-obat yang biasa digunakan untuk maksud ini adalah agonis β₂ adrenergik (Ritodrine, terbutalin, fenoterol, albuterol), magnesium sulfat.

X. OBAT LOKAL

34. OBAT LOKAL

Azalia Arif dan Udin Sjamsudin

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Antasid dan digestan<ol style="list-style-type: none">1.1. Antasid1.2. Obat penghambat sekresi asam lambung1.3. Digestan2. Pencahar | <ol style="list-style-type: none">2.1. Patofisiologi konstipasi2.2. Pilihan obat pencahar2.3. Penggunaan, penyalahgunaan dan bahaya pencahar <ol style="list-style-type: none">3. Obat lokal lain |
|---|---|

Obat lokal ialah zat yang kerjanya berdasarkan aktivitas lokal secara fisik atau kimia. Banyak obat dalam kelompok ini digunakan dalam klinik.

Dalam seksi ini akan dibicarakan antasid, digestan, pencahar dan obat lain yang bekerja pada kulit dan mukosa.

1. ANTASID DAN DIGESTAN

1.1. ANTASID

ASAM LAMBUNG DAN TUKAK PEPTIK

Mukosa lambung, pilorus dan kardia, mengeluarkan mukus, sehingga mukosanya tahan asam lambung. Sel parietal di fundus dan korpus mengeluarkan HCl dan *chief cell* mengeluarkan pepsinogen. Pepsinogen dikatalisis oleh HCl menjadi pepsin, suatu enzim proteolitik.

Bila produksi asam lambung dan pepsin yang bersifat korosif tidak berimbang dengan sistem pertahanan gastroduodenal maka akan terjadi tukak peptik di esofagus, lambung dan/atau duodenum. Pada tukak lambung produksi asam lambung normal atau menurun; ini menimbulkan dugaan bahwa faktor primer ialah menurunnya resistensi mukosa.

Pada tukak duodenum produksi asam rupanya memegang peranan penting.

Etiologi tukak peptik tidak jelas tetapi berbagai faktor di bawah ini diduga ikut berperan.

Pengaturan sekresi asam lambung. Pada perangsangan saraf parasimpatik akan dilepaskan asetilkolin yang meninggikan sekresi asam lambung dan pepsin, tetapi peran histamin dalam merangsang sekresi asam lambung jauh lebih kuat daripada asetilkolin. Sedangkan perangsangan saraf simpatik mengurangi sekresi zat tersebut.

Gastrin merupakan perangsang sekresi asam lambung dan pepsin. Sekresi gastrin sendiri akan meninggi pada keadaan distensi antrum, dan pH lambung yang tinggi. Sekresi gastrin ini akan dihambat pada distensi antrum yang berlebihan dan bila pH lambung mencapai 1,2-1,5. Jumlah gastrin pada pasien tukak duodenum lebih banyak bila dibandingkan dengan pasien tukak lambung atau orang sehat.

Etiologi tukak peptik. Katekolamin akan mengurangi sekresi asam lambung dan pepsin, sedangkan insulin, alkohol dan kopi meninggikan. Antiinflamasi nonsteroid dan kortikosteroid menurunkan sistem pertahanan gastroduodenal sehingga meningkatkan sifat korosif pepsin dan HCl. Dugaan peran kortikosteroid sebagai salah satu etiologi diperkuat oleh kenyataan bahwa tukak peptik tidak ditemukan pada pasien Addison.

Tukak peptik sering terjadi pada keluarga tingkat pertama (*first degree relatives*). Peningkatan kadar pepsinogen I dalam serum terlihat pada 50% pasien tukak duodenum. Hal ini diduga diturunkan sebagai sifat bawaan.

Ulkus peptik lebih sering terjadi pada pria daripada wanita, diduga karena jumlah sel parietal pada wanita lebih sedikit daripada jumlahnya pada pria.

Pada pasien sirosis hepatis mungkin terjadi gangguan metabolisme histamin sehingga kadarnya dalam darah meningkat yang mengakibatkan hipersekresi asam lambung.

Peran faktor psikis dalam etiologi tukak duodenum masih kontroversial. Bertentangan dengan pendapat terdahulu tidak ada kepribadian yang merupakan predisposisi tukak duodenum. Ansietas kronik dan stress psikis dapat merupakan faktor kekambuhan penyakit ini.

Resistensi mukosa usus dan daya regenerasi mukosa gastro duodenal menurun antara lain karena menurunnya sirkulasi berhubungan dengan aktivitas simpatik yang meningkat. Berbagai stres fisik dan mental, misalnya pada pembedahan, penyakit berat dan luka bakar, juga disertai frekuensi kejadian tukak peptik yang meningkat.

FARMAKOLOGI

Antasid ialah obat yang menetralkan asam lambung sehingga berguna untuk menghilangkan nyeri tukak peptik. Antasid tidak mengurangi volume HCl yang dikeluarkan lambung, tetapi peningkatan pH akan menurunkan aktivitas pepsin. Beberapa antasid, misalnya aluminium hidroksida, diduga menghambat pepsin secara langsung. Kapasitas menetralkan asam dari berbagai antasid pada dosis terapi bervariasi, tetapi umumnya pH lambung tidak sampai di atas 4, yaitu keadaan yang jelas menurunkan aktivitas pepsin; kecuali bila pemberiannya sering dan terus menerus. Mula kerja antasid sangat bergantung pada kelarutan dan kecepatan netralisasi asam; sedangkan kecepatan pengosongan lambung sangat menentukan masa kerjanya.

Umumnya antasid merupakan basa lemah. Senyawa oksid-aluminium (basa lemah) sukar untuk meninggikan pH lambung lebih dari 4, sedangkan basa yang lebih kuat seperti magnesium hidroksida secara teoritis dapat meninggikan pH sampai 9, tetapi kenyataannya tidak terjadi. Semua antasid meningkatkan produksi HCl berdasarkan kenaikan pH yang meningkatkan aktivitas gastrin.

Antasid dibagi dalam dua golongan yaitu antasid sistemik dan antasid nonsistemik. Antasid sistemik, misalnya natrium bikarbonat, diabsorpsi dalam usus halus sehingga menyebabkan urin bersifat alkalis. Pada pasien dengan kelainan ginjal, dapat terjadi alkalosis metabolik. Penggunaan kronik natrium bikarbonat memudahkan nefrolitiasis fosfat.

Antasid nonsistemik hampir tidak diabsorpsi dalam usus sehingga tidak menimbulkan alkalosis metabolik. Contoh antasid nonsistemik ialah sediaan magnesium, aluminium, dan kalsium.

ANTASID SISTEMIK

NATRIUM BIKARBONAT. Natrium bikarbonat cepat menetralkan HCl lambung karena daya larutnya tinggi; reaksi kimianya ialah sebagai berikut :



Karbon dioksida (CO_2) yang terbentuk dalam lambung akan menimbulkan efek *carminative* yang menyebabkan sendawa. Distensi lambung dapat terjadi, dan dapat menimbulkan perforasi. Selain menimbulkan alkalosis metabolik obat ini dapat menyebabkan retensi natrium dan udem.

Natrium bikarbonat sudah jarang digunakan sebagai antasid. Obat ini digunakan untuk mengatasi asidosis metabolik, alkalinisasi urin dan pengobatan lokal pruritus.

Natrium bikarbonat tersedia dalam bentuk tablet 500-1000 mg. Satu gram natrium bikarbonat dapat menetralkan 12 mEq asam. Dosis yang dianjurkan 1-4 gram.

Pemberian dosis besar NaHCO_3 atau CaCO_3 bersama-sama susu atau krim pada pengobatan tukak peptik dapat menimbulkan sindrom alkali susu (*milk alkali syndrome*).

ANTASID NONSISTEMIK

ALUMINIUM HIDROKSIDA ($\text{Al}(\text{OH})_3$). Reaksi yang terjadi di dalam lambung ialah sebagai berikut:



Daya menetralkan asam lambungnya lambat, tetapi masa kerjanya lebih panjang. $\text{Al}(\text{OH})_3$ bukan merupakan obat yang unggul dibandingkan dengan

obat yang tidak larut lainnya. $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan sediaan Al lainnya bereaksi dengan fosfat membentuk aluminium fosfat yang sukar diabsorpsi di usus kecil, sehingga ekskresi fosfat melalui urin berkurang sedangkan melalui tinja bertambah. Ion aluminium dapat bereaksi dengan protein sehingga bersifat astringen. Antasid ini mengadsorpsi pepsin dan menginaktivasi. Absorpsi makanan setelah pemberian Al tidak banyak dipengaruhi dan komposisi tinja tidak berubah. Aluminium juga bersifat demulsen dan adsorben.

Efek samping $\text{Al}(\text{OH})_3$ yang utama ialah konstipasi. Ini dapat diatasi dengan memberikan antasid garam Mg. Mual dan muntah dapat terjadi. Gangguan absorpsi fosfat dapat terjadi sehingga menimbulkan sindrom defisiensi fosfat disertai osteomalasia. $\text{Al}(\text{OH})_3$ dapat mengurangi absorpsi bermacam-macam vitamin dan tetrasiklin. $\text{Al}(\text{OH})_3$ lebih sering menyebabkan konstipasi pada usia lanjut.

Aluminium hidroksida digunakan untuk mengobati tukak peptik, nefrolitiasis fosfat dan sebagai adsorben pada keracunan.

Antasid Al tersedia dalam bentuk suspensi $\text{Al}(\text{OH})_3$ gel yang mengandung 3,6-4,4% Al_2O_3 . Dosis yang dianjurkan 8 ml. Tersedia pula dalam bentuk tablet Al $(\text{OH})_3$ yang mengandung 50% Al_2O_3 . Satu gram Al $(\text{OH})_3$ dapat menetralkan 25 mEq asam. Dosis tunggal yang dianjurkan 0,6 gram.

KALSIMUM KARBONAT. Kalsium karbonat merupakan antasid yang efektif, karena mula kerjanya cepat, masa kerjanya lama dan daya menetralkan asamnya cukup tinggi.

Kalsium karbonat dapat menyebabkan konstipasi, mual, muntah, perdarahan saluran cerna dan disfungsi ginjal dan fenomena *acid rebound*. Fenomena tersebut bukan berdasar daya netralisasi asam, tetapi merupakan kerja langsung kalsium di antrum yang mensekresi gastrin yang merangsang sel parietal yang mengeluarkan HCl (H^+). Sebagai akibatnya, sekresi asam pada malam hari akan sangat tinggi yang akan mengurangi efek netralisasi obat ini. Efek serius yang dapat terjadi ialah hiperkalsemia, kalsifikasi metastatik, alkalosis, azotemia, terutama terjadi pada penggunaan kronik kalsium karbonat bersama susu dan antasid lain (*milk alkali syndrome*). Pemberian 4 g kalsium karbonat dapat menyebabkan hiperkalsemia ringan,

sedangkan pemberian 8 g dapat menyebabkan hiperkalsemia sedang.

Kalsium karbonat tersedia dalam bentuk tablet 600 dan 1000 mg. Satu gram kalsium karbonat dapat menetralkan 21 mEq asam.

Dosis yang dianjurkan 1-2 gram.

MAGNESIUM HIDROKSIDA ($\text{Mg}(\text{OH})_2$). Magnesium hidroksida digunakan sebagai katartik dan antasid. Obat ini praktis tidak larut dan tidak efektif sebelum obat ini bereaksi dengan HCl membentuk MgCl_2 . Magnesium hidroksida yang tidak bereaksi akan tetap berada dalam lambung dan akan menetralkan HCl yang disekresi belakangan sehingga masa kerjanya lama. Antasid ini dan natrium bikarbonat sama efektif dalam hal menetralkan HCl.

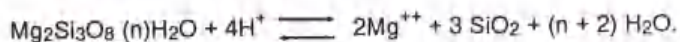
Ion magnesium dalam usus akan diabsorpsi dan cepat diekskresi melalui ginjal, hal ini akan membahayakan pasien yang fungsi ginjalnya kurang baik. Ion magnesium yang diabsorpsi akan bersifat sebagai antasid sistemik sehingga menimbulkan alkaliuria, tetapi jarang terjadi alkalosis.

Pemberian kronik magnesium hidroksida akan menyebabkan diare akibat efek katartiknya, sebab magnesium yang larut tidak diabsorpsi, tetap berada dalam usus dan akan menarik air. Sebanyak 5-10% magnesium diabsorpsi dan dapat menimbulkan kelainan neurologik, neuromuskular dan kardiovaskular.

Sediaan susu magnesium (*milk of magnesia*) berupa suspensi yang berisi 7-8,5% $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Satu ml susu magnesium dapat menetralkan 2,7 mEq asam. Dosis yang dianjurkan 5-30 ml. Bentuk lain ialah tablet *susu magnesium* berisi 325 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$ yang dapat menetralkan 11,1 mEq asam.

MAGNESIUM TRISILIKAT. Magnesium trisilikat ($\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) sebagai antasid nonsistemik bereaksi dalam lambung sebagai berikut :

Silikon dioksida berupa gel yang terbentuk dalam lambung diduga berfungsi menutup tukak. Sebanyak 7% silika dari magnesium trisilikat akan diabsorpsi melalui usus dan diekskresi dalam urin. Silika gel dan magnesium trisilikat merupakan adsorben yang baik; tidak hanya mengadsorpsi pepsin tetapi juga protein dan besi dalam makanan. Mula kerja magnesium trisilikat lambat, untuk menetralkan 30% HCl 0,1 N diperlukan waktu 15 menit,



sedangkan untuk menetralkan 60% HCl 0,1 N diperlukan waktu satu jam. Dosis tinggi magnesium trisilikat menyebabkan diare. Banyak dilaporkan terjadinya batu silikat setelah penggunaan kronik magnesium trisilikat. Ditinjau dari efektivitasnya yang rendah dan potensinya untuk menimbulkan toksisitas yang khas, kurang beralasan untuk menggunakan obat ini sebagai antasid.

Magnesium trisilikat tersedia dalam bentuk tablet 500 mg; dosis yang dianjurkan 1-4 gram. Tersedia pula sebagai bubuk magnesium trisilikat yang mengandung sekurang-kurangnya 20% MgO dan 45% silikon dioksida. Satu gram magnesium trisilikat dapat menetralkan 13-17 mEq asam.

Sediaan antasid lain dan posologinya dapat dilihat pada Tabel 34-1.

EFEK SAMPING. Tidak ada antasid yang bebas efek samping, terutama pada penggunaan dosis besar jangka lama. Efek samping yang timbul antara lain :

Sindroma susu alkali. Sindroma ini hanya timbul pada pasien yang memakai/menggunakan antasida sistemik atau kalsium karbonat dan minum susu dalam jumlah besar untuk jangka lama. Gejalanya a.l. sakit kepala, iritabel, lemah, mual dan muntah. Sindroma ini ditandai dengan hiperkalsemia, alkalosis ringan, kalsifikasi dan terbentuknya batu ginjal serta gagal ginjal kronik. Keadaan ini diduga disebabkan protein dalam susu yang meningkatkan absorpsi kalsium. Hiperkalsemia yang timbul mungkin menekan sekresi hormon paratiroid yang selanjutnya meningkatkan ekskresi kalsium urin, dan dapat membentuk batu kalsium karena pengendapan di saluran kemih.

Batu ginjal, osteomalasia dan osteoporosis. Aluminium hidroksida dan fosfat dapat membentuk senyawa yang sukar larut dalam usus halus, sehingga mengurangi absorpsi fosfat dan diikuti penurunan ekskresi fosfat urin. Penurunan absorpsi ini berakibat resorpsi tulang yang selanjutnya menyebabkan hiperkalsiuria dan meningkatnya absorpsi kalsium dari usus halus. Perubahan metabolisme kalsium ini dapat berakibat batu kalsium saluran kemih, osteomalasia dan osteoporosis.

Neurotoksisitas. Aluminium yang diabsorpsi dalam jumlah kecil dapat tertimbun dalam otak, dan diduga mendasari sindroma ensefalopati yang terjadi pada pasien gagal ginjal kronik dan pasien penyakit Alzheimer.

Saluran cerna. Penggunaan antasid yang mengandung magnesium dapat menimbulkan diare dan yang mengandung aluminium menimbulkan obstruksi terutama berbahaya pada orang tua dengan perdarahan usus.

Asupan natrium. Hampir semua antasid mengandung natrium, sehingga perlu diperhatikan penggunaannya pada pasien yang harus diet rendah natrium, misalnya pada penyakit kardiovaskular.

Interaksi dengan obat lain. Antasid dapat mengurangi absorpsi berbagai obat misalnya INH, penisilin, tetrasiklin, nitrofurantoin, asam nalidiksik, sulfonamid, fenilbutazon, digoksin dan klorpromazin. Antasid sistemik dapat meningkatkan pH urin, sehingga menurunkan ekskresi amin misalnya kina dan amfetamin serta meningkatkan ekskresi salisilat.

ANTASID DALAM TERAPI TUKAK PEPTIK

Seringkali antasid digunakan dalam pengobatan sendiri (*self medication*) untuk berbagai keluhan lambung. Akibat iklan yang berlebihan maka masyarakat dan sebagian dokter percaya bahwa setiap keluhan di bagian lambung akan sembuh dengan antasid, sehingga terjadi penggunaan antasid yang berlebihan.

Dalam pengobatan tukak peptik antasid memegang peranan penting di samping berbagai cara pengobatan lain. Dengan pemberian antasid, nyeri lambung pasien tukak peptik akan hilang, tetapi tidak berarti pasien dalam taraf penyembuhan, jadi bahaya perforasi tetap ada.

Kegagalan pengobatan simtomatik tukak peptik dengan antasid disebabkan karena : frekuensi pengobatan yang tidak adekuat, dosis yang diberikan tidak cukup, pemilihan sediaan yang tidak tepat, sekresi asam lambung diwaktu tidur tidak terkontrol. Regimen dosis antasid bervariasi tergantung dari beratnya gejala. Untuk tukak peptik tanpa komplikasi pemberian pada 1 dan 3 jam setelah makan dan menjelang tidur malam umumnya memadai. Bentuk tablet maupun suspensi menunjukkan efektivitas yang sama.

Hal-hal berikut dapat digunakan sebagai pedoman untuk penggunaan antasid : (1) penggunaan antasid sistemik jangka panjang sebaiknya dihindarkan; (2) bentuk suspensi mula kerjanya lebih cepat daripada bentuk tablet; (3) urutan daya netralisasi asam oleh antasid dari yang tinggi ke yang

Tabel 34-1. SEDIAAN ANTASID

Nama Obat	Bentuk sediaan dan dosis	Toksisitas	Keterangan
Natrium bikarbonat	Tablet 500 mg Dosis : 1-4 g/hari	Alkalosis sistemik, udem, perforasi lambung	Digunakan untuk mengobati asidosis sistemik. Untuk membuat urin alkali. Untuk mengatasi pruritus pada penggunaan lokal.
Aluminium hidroksida	Tablet Suspensi 4% Dosis tunggal 0,6 g	Ekskresi Al-fosfat melalui tinja meningkat, menimbulkan sindroma depleksi fosfat. Menyebabkan konstipasi, mual, muntah dan obstruksi usus.	Masa kerja sebagai antasid lama. Mempunyai sifat astringen dan demulsen. Dapat digunakan untuk mengobati nefrolitiasis fosfat.
Aluminium fosfat	Suspensi 4-5% Dosis : 15-45 ml	Konstipasi	
Al-karbonat basa	Suspensi berisi 5% Al_2O_3 dan 2,4 % CO_2 Dosis : 8 ml	Konstipasi	Sifat farmakologis sama seperti aluminium hidroksida. Satu ml suspensi dapat menetralkan 1,2-1,5 mEq asam.
Al-natrium dihidroksi-karbonat	Tablet : 300 mg Dosis : 300-600 mg	Konstipasi	Kombinasi antara NaHCO_3 dan Aluminium hidroksida
Kalsium karbonat	Dosis 2-3 g/hari tablet 0,5-0,6 g	Fenomen <i>acid rebound</i> ; tinja menjadi keras, konstipasi, kerusakan ginjal, hiperkalsemia, alkalosis, <i>milk alkali syndrome</i>	Mula kerja cepat, masa kerja panjang.
Magnesium karbonat	Dosis 0,6-2 g/hari	Diare	Efeknya lebih lambat dari pada kalsium karbonat. Kebutuhannya lebih besar daripada kalsium karbonat.
Magnesium hidroksida	Suspensi susu magnesium 7-8% Dosis 5-30 ml Tablet 325 mg	Diare (bersifat katartik), ion magnesium yang diserap akan menyebabkan kelainan neuromuskular.	Kerjanya lama, efek netralisasinya lengkap. Ion magnesium yang diabsorpsi akan menyebabkan efek sistemik. Urin menjadi alkalis.
Magnesium trisilikat	Tablet 500 mg Dosis 1-4 g/hari	Diare, <i>siliceous nephroliths</i>	SiO_2 yang terjadi dapat melapisi dan melindungi ulkus. Kerjanya lambat. Sebagai adsorben pada keracunan oral.

rendah ialah sebagai berikut : kalsium karbonat, magnesium karbonat, magnesium oksida dan magnesium hidroksida, dihidroksi aluminium natrium karbonat atau dihidroksi aluminium asetat; (4) campuran dua atau lebih antasid tidak lebih baik daripada satu macam sediaan antasid. Untuk menghilangkan konstipasi atau diare lebih baik diberikan dua preparat yang terpisah daripada sebagai campuran; (5) jangan menilai biaya pengobatan menurut harga satuan (unit), tetapi berdasarkan biaya sehari untuk mempertahankan netralnya asam lambung.

Pada pasien tukak peptik yang berat pengobatan dengan antasid perlu dilakukan bersamaan segala usaha pengobatan lainnya yaitu diet, istirahat, psikoterapi, pemberian antikolinergik. Pemberian obat sedatif nyatanya tidak lebih baik dari plasebo.

1.2. OBAT PENGHAMBAT SEKRESI ASAM LAMBUNG

Selain antasid, juga digunakan obat berikut pada tukak peptik yaitu antihistamin H_2 (lihat Bab 18), antikolinergik (dibahas di Bab 3), sukralfat, omeprazol, dan misoprostol. Hanya tiga obat yang disebut terakhir akan dibahas di sini. Omeprazol dapat dikatakan bekerja lokal. Misoprostol kerjanya lebih luas tetapi dibahas di sini atas dasar penggunaannya yang sama.

OMEPRAZOL

Omeprazol merupakan penghambat sekresi asam lambung lebih kuat dari AH_2 . Obat ini bekerja di proses terakhir produksi asam lambung, lebih distal dari AMP.

Farmakodinami. Omeprazol merupakan basa lemah yang terkumpul di kanalikuli sekretoar dan mengalami aktivasi disitu. Bentuk aktifnya berikatan dengan gugus sulfhidril enzim H^+ , K^+ , ATPase (enzim ini dikenal sebagai pompa proton) dan berada di membran apikal sel parietal. Ikatan ini menyebabkan terjadinya penghambatan enzim tersebut. Produksi asam lambung praktis terhenti (> 90%) setelah penghambatan pompa proton tersebut.

Omeprazol menurunkan sekresi asam lambung basal dan akibat stimulasi, lepas dari jenis perangsangnya histamin, asetilkolin atau gastrin.

Penghambatan maksimal bertahan selama 4 jam, tetapi produksi asam lambut kembali ke nilai normal.

Penghambatan berlangsung lama dan produksi baru kembali ke nilai normal 3-5 hari setelah dosis tunggal. Plasma gastrin meningkat setelah pengobatan 7 hari atau lebih dan baru kembali normal 7-14 hari setelah obat dihentikan. Plasma gastrin meningkat akibat hipoasiditas, jadi bukan efek primer obat ini. Omeprazol tidak mempengaruhi sekresi pepsin.

Farmakokinetik. Omeprazol sebaiknya diberikan sebagai tablet salut enterik. Sediaan ini tidak mengalami aktivasi di lambung sehingga bioavailabilitasnya lebih baik. Tablet yang pecah di lambung mengalami aktivasi lalu terikat pada berbagai gugus sulfhidril mukus dan makanan.

Obat ini mempunyai masalah bioavailabilitas, formulasi berbeda memperlihatkan presentasi jumlah absorpsi yang bervariasi luas. Bioavailabilitas tablet yang bukan salut enterik meningkat dalam 5-7 hari, ini dapat dijelaskan dengan berkurangnya produksi asam lambung setelah obat bekerja.

Omeprazol mengalami metabolisme lengkap. Tidak ditemukan omeprazol dalam bentuk asal di urin, 20% dari obat radioaktif yang ditelan ditemukan dalam tinja.

Indikasi. Indikasi omeprazol sama dengan AH_2 yaitu pada penyakit peptik. Terhadap sindrom Zollinger-Ellison, obat ini dapat menekan produksi asam lambung lebih baik dari AH_2 pada dosis yang efek sampingnya tidak terlalu mengganggu. Efektivitas dan dosis obat ini untuk mencegah kambuhnya tukak peptik sedang diteliti.

Efek Samping. Pada uji klinik, efek samping obat ini tidak berbeda dengan plasebo. Pemberian 200 mg IV selama 24 jam tidak menimbulkan masalah. Setelah pengobatan selama 4 tahun tidak didapatkan peninggian insidens tumor karsinoid lambung. Kekhawatiran terjadinya tumor tersebut didasarkan peningkatan insidens pada hewan coba yang diberi omeprazol dosis besar secara kronis.

Interaksi Obat. Omeprazol tidak berinteraksi dengan obat lain seluas AH_2 . Interaksi dengan teofilin dan propranolol tidak terjadi. Peningkatan kadar diazepam dan memanjangnya waktu tidur oleh barbiturat pada eksperimen hewan dilaporkan terjadi.

Dosis : 20 mg sehari, kecuali untuk pasien sindrom Zollinger- Ellison yang memerlukan 60-70 mg/hari.

Pepsin ialah enzim proteolitik yang kurang penting dibanding dengan enzim pankreas. Pada defisiensi pepsin, tidak ditemukan gejala yang serius. Defisiensi pepsin total ditemukan pada pasien aklorhidria. Kegagalan lambung untuk mensekresi pepsin dan asam dengan rangsangan yang adekuat disebut akilia gastrika, sering terjadi pada pasien anemia pernisiiosa dan karsinoma lambung.

Empedu. Empedu mengandung asam empedu dan konjugatnya. Zat empedu yang penting untuk manusia ialah garam natrium asam kolat dan asam kenodeoksikolat. Selain penting untuk penyerapan lemak, empedu juga penting untuk absorpsi zat larut lemak misalnya vitamin A, D, E dan K. Dalam jumlah besar, garam empedu dapat menetralkan asam lambung yang masuk ke duodenum. Pada keadaan normal hati mensekresi ± 24 g garam empedu atau 700-1000 ml cairan empedu/hari. Kira-kira 85% empedu direabsorpsi pada usus kecil bagian bawah (sirkulasi enterohepatik), sehingga hanya 800 mg garam empedu yang harus disintesis per harinya.

Asam-asam empedu meningkatkan sekresi empedu dan disebut zat koleretik, garam empedu kurang memperlihatkan aktivitas koleretik. Asam dehidrokolat suatu kolat semisintetik terutama aktif untuk merangsang empedu dengan BM rendah

karena itu dinamakan zat hidrokoleretik. Zat ini hanya merangsang pengeluaran empedu dan bukan produksi empedu.

Berbeda dengan asam kolat, **asam kenodeoksikolat** menurunkan kadar kolesterol dalam empedu. Obat ini berguna untuk mengatasi batu kolesterol kandung empedu pada pasien tertentu. Obat ini bekerja dengan menurunkan absorpsi kolesterol dari usus (mungkin karena sekresi garam empedu kurang) dan menurunkan sintesis kolesterol sehubungan dengan hambatan terhadap hidroksi-metil glutamil-KoA reduktase. Bila kadar asam kenodeoksikolat mencapai 70% empedu total, maka larutan empedu yang tadinya jenuh kolesterol menjadi tidak jenuh. Obat ini tidak mempengaruhi batu kalsium atau batu pigmen empedu yang radiolusen.

Pengobatan jangka panjang dengan obat ini menyebabkan atrofi mikrovili saluran empedu dan meningkatnya liposit sinusoidal. Hepatotoksisitas juga dilaporkan terjadi, yang dihubungkan dengan metabolitnya yaitu asam litokolat. Diare dapat juga terjadi. Garam empedu menurunkan resistensi mukosa saluran cerna terhadap HCl. Kenyataan ini diduga mempunyai implikasi terhadap terjadinya gastritis, tukak peptik dan refluks esofagitis.

Dalam Tabel 34-2 dapat dilihat sediaan enzim dan penggunaannya.

Tabel 34-2. DIGESTAN DAN ENZIM LAINNYA

Nama obat	Bentuk sediaan dan dosis	Penggunaan	Keterangan
Asam glutamat	Kapsul 340 mg Dosis : 0,35-1 g		
Pepsin	Eliksir 5,5% Dosis : 2-4 ml	Membantu pemecahan protein menjadi proteosa dan pepton. Terapi tambahan pada akilia gastrika	Asal dari mukosa lambung berbagai jenis hewan yang biasa dimakan. Pada suasana asam, pepsin menghancurkan pankreatin, sedangkan pada suasana basa atau netral, pepsin dihancurkan oleh pankreatin.
Pankreatin	Tablet bersalut enteral Dosis 0,3-1 g/kg BB/hr	Membantu pencernaan karbohidrat dan protein pada defisiensi pankreas seperti pada pankreatitis dan pankreas fibrokistik.	Asal ekstrak pankreas dari berbagai hewan, mengandung tripsin, lipase, dan amilase. Menyebabkan reaksi alergi, serta iritasi bukal dan perianal.

Tabel 34-2. DIGESTAN DAN ENZIM LAINNYA (Sambungan)

Nama obat	Bentuk sediaan dan dosis	Penggunaan	Keterangan
Diastase Papain	Dosis : 60-300 mg Dosis 120-600 mg	<i>Amylaceous dyspepsia</i> Membantu pencernaan protein pada dispepsia kronik dan gastritis	Enzim proteolitik atau campuran enzim-enzim asal <i>Carica papaya</i> . Bisa menyebabkan reaksi alergi dan menghancurkan dinding esofagus sehingga dapat menyebabkan perforasi
Asam dehidrokolat	Tablet 250 mg Dosis 3 kali 250 mg/hari	Merangsang sekresi empedu (volume) tanpa meningkatnya garam dan pigmen empedu.	Tidak boleh diberikan pada penderita obstruksi biliar, dan hepatitis berat.
Natrium dehidrokolat	500 mg dalam 10 ml air, 600 mg dalam 3 ml air, 1 g dalam 1 ml air, 2 g dalam 10 ml air, Dosis IV 0,1-1 g	Seperti asam dehidrokolat	Efek toksik berupa hipotensi, bradikardi, otot hiperaktif, dan reaksi alergi. Pemberian IV cepat bisa menyebabkan kematian. Bila pemberian IV bocor menyebabkan reaksi lokal (ekstravasasi).

2. PENCAHAR

2.1. PATOFISIOLOGI KONSTIPASI

Konstipasi ialah kesulitan defekasi karena tinja yang mengeras, otot polos usus yang lumpuh misalnya pada megakolon kongenital dan gangguan refleks defekasi (konstipasi habitual); sedangkan obstipasi ialah kesulitan defekasi karena adanya obstruksi intral atau ekstralumen usus, misalnya pada karsinoma kolon sigmoid.

Faktor penyebab konstipasi lainnya ialah: (1) psikis, misalnya akibat perubahan kondisi kaku, perubahan kebiasaan defekasi pada anak, perubahan situasi misalnya dalam perjalanan, atau gangguan emosi misalnya pada keadaan depresi mental; (2) penyakit, misalnya hemoroid sebagai akibat kegagalan relaksasi sfingter ani karena nyeri, miksudem dan skleroderma, kelemahan otot punggung atau abdomen pada kehamilan multipara; dan

(3) obat, misalnya opium, antikolinergik, penghambat ganglion, klonidin, verapamil atau antasid aluminium dan kalsium.

Mekanisme kerja pencahar yang sesungguhnya masih belum dapat dijelaskan, karena kompleksnya faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kolon, transport air dan elektrolit. Secara umum dapat dijelaskan a.l. sebagai berikut: (1) sifat hidrofilik atau osmotiknya sehingga terjadi penarikan air dengan akibat masa, konsistensi dan transit tinja bertambah; (2) pencahar bekerja langsung ataupun tidak langsung terhadap mukosa kolon dalam menurunkan (absorpsi) air dan NaCl, mungkin dengan mekanisme seperti pada (1); (3) pencahar dapat meningkatkan motilitas usus dengan akibat menurunnya absorpsi garam dan air dan selanjutnya mengurangi waktu transit.

Pembicaraan tiap obat pencahar disederhanakan dengan mengemukakan efek samping, bentuk dan dosis obat dalam Tabel 34-3.

Tabel 34-3. OBAT PENCAHAR

Nama Obat	Bentuk Sediaan dan Dosis	Efek samping/toksisitas	Keterangan
PENCAHAR RANGSANG Minyak jarak	Dewasa : 15-60 ml Anak : 5-15 ml		Dianjurkan untuk diberikan pagi hari waktu perut kosong. Dosis lebih besar tidak menambah efek pencahar. Efek pencahar terlihat setelah 3 jam
Difenilmetan Fenolftalein	Tablet 125 mg Dosis : 60-100 mg	Elektrolit banyak keluar Urin & tinja warna merah. Reaksi alergi.	Efek pencahar terlihat setelah 6-8 jam.
Bisakodil	Tablet bersalut enteral 5 & 10 mg Supositoria 10 mg Dosis dewasa 10-15 mg Dosis anak 5-10 mg	Kolik usus Perasaan terbakar pada penggunaan rektal	Efek pencahar terlihat setelah 6-12 jam. Pada pemberian rektal efek pencahar terlihat setelah 1/4-1 jam.
Oksifenisatin	Tablet 5 mg, sirup 5 mg/ 5 ml Supositoria 10 mg Dewasa, oral 4-5 mg, per- rektal 10 mg Anak, oral 1-2 mg	Ikterus, hepatitis dan reaksi hipersensitivitas	Jarang digunakan. Efek pencahar terlihat setelah 6-12 jam
Antrakinon Kaskara sagrada	Sirup & Elikzir & tablet 125 mg Dosis 2-5 ml atau 100-300 mg.	Pigmentasi mukosa kolon	Zat aktif ditemukan pada air susu ibu. Efek pencahar terlihat setelah 8-12 jam
Sena	Sirup & Elikzir, dosis 2-4 ml. Tablet 280 mg, dosis 0,5-2 g	Penggunaan lama menyebabkan kerusakan neuron mesenterik	Efek pencahar terlihat setelah 6 jam.
Dantron	Tablet 75 mg, dosis 75-150 mg		Efek pencahar terlihat setelah 6-8 jam.
PENCAHAR GARAM Magnesium sulfat	Bubuk, dosis dewasa 15-30 g	Mual, dehidrasi, dekompen- sasi ginjal, hipotensi paralisis pernapasan	Pemberian oral dapat diabsorpsi 20%. Efek pencahar terlihat setelah 3-6 jam.
Susu magnesium	Suspensi, dosis dewasa. 15-30 ml	sda	sda
Magnesium oksida	Dosis dewasa 2-4 gram		Efek pencahar terlihat setelah 6 jam.
Magnesium sitrat	Dosis dewasa 200 ml.		Harga mahal
Natrium fosfat	Dosis dewasa 4-8 g	diuresis, dehidrasi	
Natrium sulfat	Dosis dewasa 15 g		
Natrium fosfat	Dosis dewasa 4 g		

Tabel 34-3.. OBAT PENCAHAR (Sambungan)

Nama Obat	Bentuk Sediaan dan Dosis	Efek samping/toksisitas	Keterangan
PENCAHAR PEMBENTUK MASSA			
Semisintetik :			
Metilselulosa	Bubuk/granula 500 mg Tablet/kapsul 500 mg Dosis anak 3-4 kali 500 mg/hari Dosis dewasa 2-4 kali 1,5 g/hari	Obstruksi usus dan esofagus	Efek pencahar terlihat setelah 12-24 jam.
Natriumkarboksimetilselulosa	Tablet 0,5 dan 1 g Kapsul 650 mg Dosis dewasa 3-6 g	sda	Sifat-sifatnya sama seperti metilselulosa, kecuali tidak larut dalam cairan lambung.
Kalsium polikarbollit	1-2 x 1.000 mg sehari, maksimum 6 g/hari disertai air minum 250 ml		
Zat Alami :			
Agar	Dosis dewasa 4-16 g		Kaya akan hemiselulosa
PENCAHAR EMOLIEN			
Dioktilnatrium sulfosuksinat	Tablet 50-300 mg Suspensi 4 mg/ml Dosis anak 10-40 mg/hari Dosis dewasa 50-500 mg/hari	Pada hewan coba menyebabkan muntah dan diare	Efek pencahar terlihat setelah 24-28 jam
Dioktilkalsiumsulfosuksinat	Kapsul 50 dan 240 mg Dosis dewasa 50-240 mg/hari	Kolik usus	Sifat-sifatnya mirip dengan dioktilnatrium-sulfosuksinat
Parafin cair	Dosis dewasa 15-30 ml/hari	Mengganggu absorpsi zat-zat larut lemak. <i>Lipid pneumonia.</i> Hipoprotrombinemia dan pruritus ani.	
Minyak zaitun	Dosis 30 mg		

2.2. PILAHAN PENCAHAR

PENCAHAR RANGSANG

Pencahar rangsang (*stimulant cathartics*) merangsang mukosa, saraf intramural atau otot polos usus sehingga meningkatkan peristalsis dan sekresi lendir usus. Pencahar rangsang dapat menghambat Na^+ , K^+ ATPase yang mungkin merupakan sebagian dari kerjanya sebagai pencahar. Banyak diantara pencahar rangsang juga meningkatkan sintesis prostaglandin dan siklik AMP, dan kerja ini meningkatkan sekresi air dan elektrolit. Penghambatan sintesis prostaglandin dengan indometasin

menurunkan efek berbagai obat ini terhadap jumlah sekresi air. Difenilmetan dan antraknon kerjanya terbatas pada usus besar sehingga terdapat masa laten 6 jam sebelum timbul efeknya. Minyak jarak, yang kerjanya pada usus halus, mempunyai masa laten 3 jam.

MINYAK JARAK (*Castor oil = oleum ricini*), berasal dari biji *Ricinus communis*, suatu trigliserid asam risinoleat dan asam lemak tidak jenuh. Di dalam usus halus minyak jarak dihidrolisis oleh enzim lipase menjadi gliserol dan asam risinoleat. Asam risinoleat inilah yang merupakan bahan aktif. Minyak jarak juga bersifat emolien. Sebagai pencahar obat ini tidak banyak digunakan lagi karena banyak obat

lain yang lebih aman. Minyak jarang menyebabkan kolik, dehidrasi yang disertai gangguan elektrolit. Obat ini merupakan bahan induksi diare pada penelitian diare secara eksperimental pada tikus.

DIFENILMETAN. Fenolftalein diberikan per oral dan mengalami absorpsi kira-kira 15% di usus halus. Efek fenolftalein dapat bertahan lama karena mengalami sirkulasi enterohepatik. Sebagian besar fenolftalein diekskresi melalui tinja. Sebagian lagi diekskresi melalui ginjal dalam bentuk metabolitnya. Pemberian dosis besar fenolftalein menyebabkan bentuk utuh ditemukan dalam urin; pada suasana alkali menyebabkan urin dan tinja berwarna merah. Ekskresi bersama ASI jumlahnya kecil sehingga tidak mempengaruhi bayi yang disusui.

Fenolftalein relatif tidak toksik untuk pengobatan jangka pendek, tetapi dosis berlebihan meningkatkan kehilangan elektrolit. Fenolftalein dapat menimbulkan reaksi alergi berupa erupsi, sindrom Stevens-Johnson, urtikaria dan pigmentasi kulit. Kadang-kadang menimbulkan albuminuria dan adanya hemoglobin bebas dalam urin.

Bisakodil. Penelitian pada tikus, bisakodil secara oral mengalami hidrolisis menjadi difenol di usus bagian atas. Difenol yang diabsorpsi mengalami konjugasi di hati dan dinding usus. Metabolit ini diekskresi melalui empedu, selanjutnya mengalami rehidrolisis menjadi difenol kembali yang akan merangsang motilitas usus besar.

Efek pencahar timbul 6-12 jam setelah pemberian oral, dan seperempat sampai satu jam setelah pemberian rektal. Pada pemberian oral, bisakodil diabsorpsi kira-kira 5%, dan diekskresi bersama urin dalam bentuk glukuronid. Ekskresi bisakodil terutama dalam tinja.

Dosis oral dewasa 10-15 mg dan anak 5-10 mg (0,8 mg/kgBB). Untuk menghindari iritasi lambung tablet bisakodil harus ditelan langsung, jangan diisap atau dihancurkan. Bisakodil jangan dimakan bersama susu atau antasid.

Efek sistemik bisakodil belum pernah dilaporkan. Bisakodil dapat menimbulkan perasaan terbakar pada rektum dan menimbulkan proktitis pada penggunaan selama beberapa minggu.

Oksifenisatin asetat. Farmakodinamik oksifenisatin asetat mirip dengan bisakodil. Efek pencaharnya tidak melebihi bisakodil. Obat ini jarang digunakan karena dapat menimbulkan hepatitis dan ikterus.

ANTRAKINON. Termasuk golongan ini ialah kaskara sagrada, sena dan dantron. Efek pencahar

golongan ini bergantung pada antrakinon yang dilepaskan dari ikatan glikosidanya. Efek pencahar antrakinon timbul setelah 6 jam. Setelah pemberian oral sebagian akan diabsorpsi dalam bentuk glikosidanya. Sebagian glikosida dihidrolisis oleh enzim flora usus menjadi antrakinon dan bekerja sebagai pencahar di dalam kolon.

Efek antrakinon yang tidak diinginkan ialah efek pencahar yang berlebihan. Zat aktif bisa ditemukan pada ASI sehingga bisa mempengaruhi bayi yang disusui. Melanosis kolon (pigmentasi kolon) dapat terjadi dan menghilang setelah obat dihentikan 4-12 bulan.

Kaskara Sagrada. Kaskara sagrada diperoleh dari kulit pohon *Rhamnus purshiana*, yang mengandung 6-9% antrakinon. Pemberian kaskara sagrada per oral menyebabkan tinja menjadi lembek setelah 8-12 jam.

Dilaporkan bahwa seorang pasien wanita 55 tahun yang mendapat kaskara sagrada 2-3 kali/minggu selama 5 tahun mengalami hipokalemia.

Sena. Sena, berasal dari daun atau buah *Cassia acutifolia* dan *Cassia angustifolia*, mengandung zat aktif senosida A dan B.

Sebagian antrakinon yang diabsorpsi akan diekskresi melalui ginjal dengan warna kuning sampai merah bila suasana urin alkali. Sena banyak digunakan dalam campuran obat tradisional yang diindikasikan sebagai obat pelangsing tubuh.

Dantron. Dantron (dihidroksiantrakinon) lebih banyak mengandung bentuk antrakinon bebas daripada bentuk glikosidanya. Tinja menjadi lembek 6-8 jam setelah pemberian.

PENCAHAR GARAM DAN PENCAHAR OSMOTIK

Contoh obat dari golongan ini ialah garam magnesium, garam natrium dan laktulosa. Peristaltis usus meningkat disebabkan pengaruh tidak langsung karena daya osmotiknya. Air ditarik ke dalam lumen usus dan tinja menjadi lembek setelah 3-6 jam. Absorpsi pencahar garam melalui usus berlangsung lambat dan tidak sempurna.

Garam magnesium ($MgSO_4$ = garam Epsom, garam Inggris) diabsorpsi melalui usus kira-kira 20% dan diekskresi melalui ginjal. Bila fungsi ginjal terganggu, garam magnesium berefek sistemik menyebabkan dehidrasi, kegagalan fungsi ginjal, hipotensi dan paralisis pernapasan. Pengobatan dalam keadaan ini ialah dengan memberikan kalsium IV

dan melakukan napas buatan. Garam magnesium tidak boleh diberikan pada pasien dengan gagal ginjal.

Laktulosa, merupakan disakarida semisintetik yang tidak dipecah oleh enzim usus dan tidak diabsorpsi di usus halus. Laktulosa tersedia dalam bentuk sirup. Obat ini diminum bersama sari buah, atau air dalam jumlah cukup banyak.

Dosis penunjang harian untuk mengatasi konstipasi sangat bervariasi, biasanya 7-10 g dosis tunggal, maupun terbagi. Kadang-kadang dibutuhkan dosis awal yang lebih besar (40 g), dan efek maksimum laktulosa mungkin baru terlihat setelah beberapa hari. Untuk keadaan hipertensi portal kronis dan ensefalopati hepar dosis penunjang biasanya 3-4 kali 20-30 g (30-45 ml) laktulosa sehari; dosis ini disesuaikan agar defekasi 2-3 kali sehari dan tinja lunak, serta pH 5,5. Laktulosa juga dapat diberikan per rektal.

PENCAHAR PEMBENTUK MASSA

Obat golongan ini berasal dari alam atau dibuat secara semisintetik. Golongan ini bekerja dengan mengikat air dan ion dalam lumen kolon, dengan demikian tinja akan menjadi lebih banyak dan lunak. Sebagian dari komponennya misalnya pektin akan dicerna bakteri kolon dan metabolitnya akan meningkatkan efek pencahar melalui peningkatan osmotik cairan lumen. Contoh sediaan alam ialah agar-agar dan psilium sedangkan sediaan semisintetik ialah metilselulosa dan natrium karboksimetilselulosa.

Metilselulosa. Obat ini diberikan secara oral, tidak diabsorpsi melalui saluran cerna sehingga diekskresi melalui tinja. Dalam cairan usus, metilselulosa akan mengembang membentuk gel emolien atau larutan kental, yang dapat melunakkan tinja. Mungkin residu yang tidak dicerna merangsang peristalsis usus secara refleksi. Efek pencahar diperoleh setelah 12-24 jam, dan efek maksimal dalam beberapa hari pengobatan. Obat ini tidak menimbulkan efek sistemik. Tetapi pada beberapa pasien bisa terjadi obstruksi usus atau esofagus, oleh karena itu metilselulosa tidak boleh diberikan pada pasien dengan kelainan mengunyah.

Metilselulosa digunakan untuk melembekkan tinja pada pasien yang tidak boleh mengejan, umpamanya pada hemoroid. Penggunaan untuk menurunkan berat badan pada obesitas mungkin berdasarkan efek rasa kenyang.

Natriumkarboksimetilselulosa. Obat ini tidak larut dalam cairan lambung dan juga digunakan sebagai antasid.

Psilium (plantago). Psilium sekarang telah digantikan dengan preparat yang lebih murni dan ditambahkan dengan musiloid (*mucilloid*), suatu substansi hidrofilik yang membentuk gelatin bila bercampur dengan air; dosis yang dianjurkan 1-3 kali 3-3,6 g sehari dalam 250 ml air atau sari buah. Pada penggunaan kronik, psilium dikatakan dapat menurunkan kadar kolesterol darah, karena mengganggu absorpsi asam empedu.

Agar-agar. Merupakan koloid hidrofil, kaya akan hemiselulosa yang tidak dicerna dan tidak diabsorpsi. Dosis yang dianjurkan ialah 4-16 g. Agar-agar yang biasa dibuat penganan merupakan pencahar massa yang mudah didapat, dan diterima baik karena rasa dapat disesuaikan secara individual.

Polikarbofil dan kalsium polikarbofil merupakan poliakrilik resin hidrofilik yang tidak diabsorpsi, lebih banyak mengikat air dari pencahar pembentuk massa lainnya. Polikarbofil dapat mengikat air 60-100 kali dari beratnya sehingga memperbanyak massa tinja. Preparat ini mengandung natrium dalam jumlah kecil. Dalam saluran cerna kalsium polikarbofil dilepaskan ion Ca^{++} , sehingga jangan digunakan pada pasien yang asupan kalsium dibatasi.

PENCAHAR EMOLIEN

Obat yang termasuk golongan ini memudahkan defekasi dengan jalan melunakkan tinja tanpa merangsang peristalsis usus, baik langsung maupun tidak langsung.

ZAT PENURUN TEGANGAN PERMUKAAN (SURFACE ACTIVE AGENT). Obat yang termasuk golongan ini ialah dioktilnatrium sulfosuksinat dan parafin. Cara kerja dioktilnatrium sulfosuksinat ialah dengan menurunkan tegangan permukaan, sehingga mempermudah penetrasi air dan lemak ke dalam masa tinja. Tinja menjadi lunak setelah 24-48 jam.

Penggunaan dioktilnatrium sulfosuksinat pada manusia sesekali menyebabkan kolik usus. Pada hewan coba, dosis besar dioktilnatrium sulfosuksinat menyebabkan muntah dan diare. Dioktilnatrium sulfosuksinat bersifat hepatotoksik; ia juga dapat meningkatkan risiko hepatotoksik obat-obat lain yang juga toksik terhadap hati.

Parafin cair. Parafin (*mineral oil*) ialah campuran cairan hidrokarbon yang diperoleh dari minyak bumi. Setelah minum obat ini tinja lunak, disebabkan berkurangnya reabsorpsi air dari tinja.

Parafin cair tidak dicerna di dalam usus dan hanya sedikit diabsorpsi. Yang diabsorpsi ditemukan pada limfonodus mesenterik, hati dan limpa.

Kebiasaan menggunakan parafin cair akan mengganggu absorpsi zat larut lemak misalnya absorpsi karoten menurun 50%, juga absorpsi vitamin A dan D akan menurun. Absorpsi vitamin K menurun dengan akibat hipoprotrombinemia; dan juga dilaporkan terjadinya pneumonia lipid. Obat ini menyebabkan pruritus ani; menyulitkan penyembuhan pasca bedah daerah anorektal dan menyebabkan perdarahan. Jadi untuk penggunaan kronik jelas obat ini tidak aman.

Minyak zaitun. Minyak zaitun yang dicerna akan menurunkan sekresi dan motilitas lambung dan merupakan sumber energi (Tabel 34-3).

2.3. PENGGUNAAN, PENYALAHGUNAAN DAN BAHAYA PENCAHAR

Pencahar terutama digunakan untuk mengobati konstipasi fungsional dan tidak dapat mengatasi konstipasi yang disebabkan keadaan patologis usus. Banyak penyebab konstipasi fungsional dapat diatasi secara sederhana tanpa obat, misalnya dengan makanan berserat, minum adekuat, dan olah raga. Bila tindakan di atas tidak berhasil maka boleh ditambahkan obat pencahar pembentuk massa atau pencahar garam. Pencahar emolien kadang-kadang menolong, tetapi sering tidak berhasil. Sebaiknya obat pencahar digunakan dengan dosis efektif yang paling rendah, **jangan terlalu sering**, dan pengobatan dihentikan secepatnya. Konstipasi akibat opium, antimuskarinik dan beberapa obat antihipertensi yang diberikan secara kronik, diatasi terlebih dahulu dengan mengatur dosis obat tersebut atau menggantikannya dengan obat lain, sebelum menggunakan pencahar. Sebaiknya obat antimuskarinik mungkin berguna untuk mengatasi konstipasi yang berkaitan dengan spasme usus.

Pencahar emolien misalnya dioktilnatrium sulfosuksinat diindikasikan pada penyakit bila menses dan/atau tinja keras dapat membahayakan misalnya penyakit wasir, hernia, gagal jantung, penyakit koroner, hipertensi berat dan peninggian tekanan intrakranial, ataupun intraokular.

Untuk membersihkan isi usus sebelum pemeriksaan radiologi, pemeriksaan rektum dan operasi usus sebaiknya digunakan garam Inggris, bisakodil atau minyak jarak.

Untuk menghilangkan racun pada pasien keracunan sebaiknya digunakan garam Inggris atau pencahar yang mudah didapat misalnya minyak goreng.

Penyalahgunaan pencahar yang banyak terjadi di masyarakat dengan alasan menjaga kesehatan, sama sekali tidak rasional karena akan menurunkan sensitivitas mukosa sehingga usus gagal bereaksi terhadap rangsang fisiologik.

Penggunaan pencahar secara kronik dapat menyebabkan diare dengan akibat kehilangan air dan gangguan keseimbangan elektrolit. Gangguan keseimbangan elektrolit akan mengakibatkan hipokalemia melalui terjadinya aldosteronisme sekunder, bila depleksi volum plasma jelas. Steatore dan gastroenteropati disertai kehilangan protein dengan akibat hipoproteinuria. Di samping itu dapat pula terjadi kelemahan otot rangka, berat badan menurun dan paralisis otot polos. Pengeluaran kalsium yang terlalu banyak dapat menimbulkan osteomalasia.

KONTRAINDIKASI. Penggunaan pencahar pada pasien dengan dugaan apendiksitis, obstruksi usus atau sakit perut yang tidak diketahui sebabnya, dapat membahayakan.

Semua pencahar tidak boleh diberikan pada pasien dengan mual, muntah, spasme, kolik atau berbagai gangguan abdomen lainnya.

3. OBAT LOKAL LAIN

DEMULSEN

Obat ini merupakan senyawa dengan berat molekul tinggi, misalnya gom Arab, tragakan dan gliserin. Pada pemakaian lokal bentuk larutan zat ini menghilangkan iritasi, dan secara fisik melindungi sel di bawahnya terhadap kontak dengan iritan dari luar. Demulsen ini digunakan dalam bentuk larutan dan obat kompres, salep, dan losion untuk kulit; dalam bentuk sirup dan enema untuk keperluan saluran cerna; dalam bentuk tablet isap untuk kerongkongan dan dalam bentuk larutan untuk pemasangan lensa kontak.

Di bidang farmasi bahan ini dipakai sebagai vehikulum, bahan penstabil emulsi dan suspensi.

Akasia (gom Arab) ialah getah dari *Acacia senegal*, **tragakan** ialah getah dari *Astragalus gum-mifer*, kedua zat tersebut tersedia sebagai bubuk. **Gliserin** banyak dipakai sebagai vehikulum untuk obat kulit. Kadar tinggi gliserin dapat menyebabkan dehidrasi dan iritasi jaringan. Secara oral dan parenteral juga diindikasikan pada udem serebral, dan untuk menurunkan tekanan intrakranial yang tinggi. Efek toksik pada pemakaian sistemik berupa hemolisis, hemoglobinuria dan gagal ginjal.

EMOLIEN

Emolien ialah lemak dan minyak yang digunakan lokal pada kulit dan mukosa. Emolien digunakan sebagai protektif dan penghalus kulit, karena membentuk lapisan minyak pada stratum korneum sehingga mencegah penguapan air. Emolien juga digunakan sebagai vehikulum.

Minyak tumbuh-tumbuhan, misalnya minyak zaitun, minyak katun, minyak amandel, pada pemakaian oral bersifat emolien dan protektif terhadap saluran cerna. Sediaan ini digunakan untuk terapi simptomatik keracunan zat korosif. **Lemak domba** misalnya lanolin dan sediaan **hidrokarbon** misalnya vaselin digunakan sebagai bahan dasar salep.

PROTEKTIF

Demulsen dan emolien bersifat protektif, tetapi yang dimaksud dengan **protektif** disini ialah zat berbentuk bedak halus yang tidak larut dalam air dan inaktif secara kimiawi. Protektif digunakan untuk menutup kulit atau membran mukosa dan untuk mencegah kontak dengan iritan.

Zat yang juga digunakan sebagai protektif ialah bubuk Zn oksida, Zn stearat, asam borat dan Mg stearat.

Talk, terutama mengandung $MgSi_2O_3$, dapat menimbulkan reaksi granulomatus jika dipakai pada luka atau pada daerah pembedahan. Oleh karena itu talk jangan digunakan untuk melicinkan sarung tangan.

PENJERAP (ADSORBEN)

Pemberian oral obat ini dapat menyerap bakteri, toksin dan gas, akan tetapi adsorpsi ini tidak

spesifik, sehingga obat-obatan, nutrisi dan enzim dalam saluran cerna akan diserap juga.

Mg trisilikat $Al(OH)_3$ dan karbon aktif (Norit) berspektrum kerja luas dan masa kerja cepat sehingga berguna pada keadaan darurat untuk mengobati keracunan obat. Karbon aktif ternyata menghambat absorpsi teofilin dan berguna untuk mengatasi keracunan. Penelitian terbatas mendapatkan bahwa pemberian 3×8 g karbon aktif dapat menurunkan kadar kolesterol tanpa efek samping yang berarti. Perlu diteliti lebih jauh apakah tidak terjadi gangguan absorpsi zat penting setelah pengobatan jangka panjang.

Kaolin dipakai pada kolitis ulseratif kronik untuk menyerap bakteri dan toksin pada kolon. Pektin sering dipakai dalam pengobatan diare biasanya dalam kombinasi dengan kaolin.

Simetikon ialah kombinasi senyawa dimetil polisiloksan dan silika gel, yang tersedia sebagai sediaan tunggal atau dalam kombinasi dengan antasid. Simetikon, berdasarkan penurunan tegangan permukaan bersifat antibusa (*anti foaming*). Digunakan untuk mengatasi meteorisme yang sering terjadi pascabedah abdomen atau akibat aerofagia. Bukti ilmiah mengenai efektivitas klinisnya belum mapan. Tidak dilaporkan efek samping dengan obat ini. Aktivitas antibusa berkurang oleh antasid sehingga dalam tablet kombinasi harus dipisahkan satu sama lain.

SKLEROSAN

Sklerosan ialah zat yang menyebabkan sklerosis. Pemberian secara lokal pada varises dan pada hemoroid menyebabkan sklerosis vena. Berbagai iritan dipakai sebagai sklerosan.

Na-morhuat 5%, disuntikkan pada vena bersangkutan, kira-kira 1-5 ml. Na-morhuat dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas dan emboli paru.

Natrium tetradeksil sulfat 1-3% disuntikkan ke dalam vena untuk menimbulkan sklerosis pada varises; dosis lazim 0,5-2 ml, jangan melebihi 10 ml. Na-tetradeksil sulfat dapat menimbulkan reaksi alergi termasuk anafilaksis. Sebaiknya tidak diberikan pada wanita hamil.

OBAT KERINGAT (ANTI PERSPIRANT)

Biasanya kelompok obat ini dipakai dalam bentuk aerosol, batang (*stick*), krem atau cairan,

dimaksudkan untuk mengurangi pengeluaran keringat yang berlebihan. Sebagai astringen obat ini mengurangi sekret kulit. Penggunaan obat keringat ini dapat mengurangi keringat 20-40% tergantung zat dan cara pemberian; bentuk aerosol efektivitas paling kecil. Zat yang sering digunakan ialah : aluminium klorida, aluminium klorhidrat, aluminium fenol sulfonat, aluminium sulfat dan seng fensulfonat.

DEODORAN

Deodoran mengurangi bau keringat yang biasanya disebabkan dekomposisi keringat secara spontan atau oleh bakteri. Sebenarnya untuk mengatasi keadaan ini yang esensial ialah higiene kulit. Deodoran ditujukan untuk mencegah dekomposisi tersebut.

Deodoran yang biasa digunakan ialah benzalkoniumklorida, neomisin sulfat dan metilbenzetonium klorida. Obat-obat ini dapat menimbulkan reaksi alergi.

ASTRINGEN

Astringen ialah obat lokal yang dapat menimbulkan presipitasi protein pada permukaan sel, dengan daya penetrasi yang kecil sehingga hanya permeabilitas membran sel yang dipengaruhi.

Ion-ion logam, misalnya Zn dan Al, bersifat astringen. Zn sulfat 0,25% merupakan astringen yang dianjurkan untuk penggunaan topikal pada mata.

Asam tanat juga suatu astringen, tetapi penggunaannya kini sangat terbatas karena efektivitasnya diragukan sedang yang diserap melalui mukosa dapat menimbulkan nekrosis hati.

COUNTER IRRITANT

Bahan iritan yang digunakan bukan untuk tujuan efek lokal disebut *counter irritant*. Penjelasan cara kerjanya berdasarkan kenyataan adanya persyarafan segmental yang sama antara organ-viseral dengan kulit. *Counter irritant* yang digosokkan dikulit diduga akan merangsang refleksi akson dengan akibat relaksasi/vasodilatasi di organ visceral dengan persyarafan segmental yang sama.

Obat yang sering digunakan ialah kamfer, minyak kayu putih, metil-salisilat (minyak gendapura), campuran kayu putih, gandapura dan Baume Bengue.

ENZIM

Pembicaraan ini terbatas pada enzim yang bekerja lokal setelah pemberian topikal maupun suntikan hipodermis.

HIALURONIDASE. Hialuronidase suatu enzim yang mudah larut, pertama-tama ditemukan pada testis mamalia.

Farmakodinamik & Intoksikasi. Hialuronidase menghidrolisis mukopolisakarida dari asam hialuronat yang merupakan suatu komponen jaringan antarsel. Keadaan ini akan menurunkan viskositas cairan antarsel dan akan meningkatkan difusi serta absorpsi bahan ekstrasel.

Hialuronidase relatif tidak toksik, tetapi dapat menyebarkan proses infeksi. Hialuronidase jangan disuntikkan pada jaringan tumor atau jaringan terinfeksi, sebab kemungkinan memperluas metastasis atau infeksi. Reaksi alergi dapat terjadi.

Indikasi. Hialuronidase digunakan untuk meningkatkan dispersi dan absorpsi obat suntik, dan untuk meningkatkan resorpsi zat radio opak. Hialuronidase digunakan juga untuk meningkatkan difusi darah dan transudat umpamanya pascatrauma dan pascabedah.

Sediaan. Beberapa salep mengandung hialuronidase dan heparin. Dioleskan di kulit pada hematoma, agar penyerapan hematoma lebih cepat. Hialuronidase untuk suntikan, mengandung 150 U per ml.

EKSPEKTORAN

Ekspektoran ialah obat yang dapat merangsang pengeluaran dahak dari saluran napas (ekspektorasi). Penggunaan ekspektoran didasarkan pengalaman empiris. Belum ada data yang membuktikan efektivitas ekspektoran dengan dosis yang umum digunakan. Mekanisme kerjanya diduga berdasarkan stimulasi mukosa lambung dan selanjutnya secara refleksi merangsang sekresi kelenjar saluran napas lewat N.vagus, sehingga menurunkan viskositas dan mempermudah pengeluaran dahak. Obat yang termasuk golongan ini ialah : amonium klorida dan gliseril guaiakolat.

Amonium Klorida. Amonium klorida jarang digunakan sendiri sebagai ekspektoran, tetapi biasanya dalam bentuk campuran dengan ekspektoran lain atau antitusif. Amonium klorida dosis besar dapat

menimbulkan asidosis metabolik, dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan insufisiensi hati, ginjal dan paru-paru.

Dosis amonium klorida sebagai ekspektoran untuk orang dewasa ialah 300 mg (5 ml) tiap 2-4 jam.

Amonium klorida hampir tidak lagi digunakan untuk pengasaman urin pada keracunan sebab berpotensi membebani fungsi ginjal dan menyebabkan gangguan imbang elektrolit.

Gliseril guaiakolat. Penggunaan obat ini hanya didasarkan tradisi dan kesan subyektif pasien dan dokter. Belum ada bukti bahwa obat bermanfaat pada dosis yang diberikan. Efek samping yang mungkin timbul dengan dosis besar, berupa kantuk, mual, dan muntah.

Gliseril guaiakolat tersedia dalam bentuk sirup 100 mg/5 ml. Dosis dewasa yang dianjurkan 2-4 kali 200-400 mg sehari.

Sirup ipekak dan kalium yodida sebaiknya tidak digunakan sebagai ekspektorans karena tidak jelas kebutuhannya dan dapat menyebabkan efek samping yang serius.

MUKOLITIK

Mukolitik ialah obat yang dapat mengencerkan sekret saluran napas dengan jalan memecah benang-benang mukoprotein dan mukopolisakarida dari sputum. Contoh mukolitik ialah bromheksin, asetilsistein dan ambroksol.

Bromheksin. Bromheksin ialah derivat sintetik dari *vasicine*, suatu zat aktif dari *Adhatoda vasica*. Obat ini digunakan sebagai mukolitik pada bronkitis atau kelainan saluran napas yang lain. Selain itu obat ini digunakan secara lokal di bronkus untuk memudahkan pengeluaran dahak pasien yang dirawat di Unit Gawat Darurat. Data efektivitas klinik obat ini sangat terbatas.

Efek samping pada pemberian oral berupa mual dan peninggian transaminase serum. Bromheksin harus hati-hati digunakan pada pasien tukak lambung.

Dosis oral untuk dewasa yang dianjurkan 3 kali 4-8 mg sehari. Obat ini rasanya pahit sekali.

Ambroksol suatu metabolit bromheksin diduga sama cara kerja dan penggunaannya. Ambroksol sedang diteliti tentang kemungkinan manfaatnya pada *keratokonjungtivitis sika* dan sebagai perangsang produksi surfaktan pada anak lahir prematur dengan sindrom pernapasan.

Asetilsistein. Asetilsistein diberikan secara semprotan (*nebulization*) atau obat tetes hidung. Asetilsistein, menurunkan viskositas sekret paru pada pasien radang paru. Aktivitas mukolitik zat ini langsung terhadap mukoprotein dengan melepaskan ikatan disulfidanya, sehingga menurunkan viskositas sputum. Aktivitas mukolitik terbesar pada pH 7-9. Setelah inhalasi sputum menjadi encer dalam waktu 1 menit, dan efek maksimal dicapai dalam waktu 5-10 menit. Obat ini juga diberikan langsung pada trakea waktu trakeotomi. Efek samping yang mungkin timbul berupa spasme bronkus, terutama pada pasien asma. Dapat juga timbul mual, muntah, stomatitis, pilek, hemoptisis dan terbentuknya sekret berlebihan sehingga perlu disedot (*suction*). Obat ini tidak boleh diberikan bila tidak tersedia alat penyedot lendir napas. Larutan yang biasa digunakan ialah asetilsistein 10-20%.

ANTISEPTIK DAN DESINFEKTAN

Antiseptik ialah obat yang dapat meniadakan atau mencegah keadaan sepsis. Antiseptik ialah zat yang digunakan untuk membunuh atau mencegah pertumbuhan mikroorganisme, biasanya merupakan sediaan yang digunakan pada jaringan hidup. **Desinfektan** ialah zat yang digunakan untuk mencegah infeksi dengan mematikan mikroba misalnya sterilisasi alat kedokteran. **Sterilisasi** ditujukan untuk membunuh semua mikroorganisme. Obat ini dapat bersifat bakterisid atau bakteristatik. Berdasarkan sifat kimia, antiseptik digolongkan dalam golongan fenol, alkohol, aldehyd asam, halogen, peroksidan dan logam berat.

Akan dibicarakan juga zat-zat yang mempunyai daya antiseptik permukaan dan zat warna.

GOLONGAN FENOL. Yang termasuk golongan fenol ini ialah : fenol, timol, resorsinol dan heksaklorofen.

Fenol merupakan zat pembaku daya antiseptik obat lain sehingga daya antiseptik dinyatakan dengan koefisien fenol. Obat ini bukan antiseptik yang kuat. Banyak obat lain yang mempunyai daya antiseptik lebih kuat.

Dalam kadar 0,01-1 %, fenol bersifat bakteristatik. Larutan 1,6% bersifat bakterisid, yang dapat mengadakan koagulasi protein. Ikatan fenol dengan protein mudah lepas, sehingga fenol dapat berpenetrasi ke dalam kulit utuh. Larutan 1,3% bersifat fungisid, berguna untuk sterilisasi ekskreta dan alat

kedokteran. Dalam toksikologi senyawa ini penting, karena sering digunakan pada percobaan bunuh diri. Terhadap mukosa saluran cerna dan mulut, bahan ini bersifat kaustik dan korosif. Terhadap SSP menyebabkan eksitasi disusul depresi.

Intoksikasi fenol menyebabkan tremor dan eksitasi. Kematian biasanya disebabkan perforasi atau depresi pusat vital, sehingga terjadi syok. Urin berwarna kehitam-hitaman, karena hasil oksidasi fenol. Juga terlihat silinder hialin dan sel epitel. Pengobatan intoksikasi ini ialah segera melakukan bilas lambung dan pemberian demulsen.

Timol. Obat ini mempunyai koefisien fenol 30, bersifat bakterisid, antelmintik dan fungisid, terutama efektif untuk infeksi jamur (aktinomikosis, blastomikosis, koksidiodomikosis dan kandidosis). Sediaan timol terdapat dalam bentuk lingtur (larutan dalam alkohol) 1% dan salep 10% (*unguentum Whitfieldi*).

Resorsinol. Sifat obat ini mirip fenol, berefek bakterisid dan fungisid. Dalam klinik digunakan untuk mengobati infeksi jamur di kulit, ekzema, psoriasis dan dermatitis seboroik. Resorsinol bersifat keratolitik dan iritan ringan.

Heksaklorofen. Heksaklorofen ialah senyawa bis-fenol yang mengandung klor. Heksaklorofen kadar rendah dapat mengganggu transport elektron kuman dan menghambat enzim yang terikat pada membran. Konsentrasi tinggi dapat menyebabkan pecahnya membran kuman. Heksaklorofen lebih aktif terhadap kuman gram-positif daripada gram-negatif, efek bakteriostatiknya tinggi tetapi dibutuhkan waktu kontak yang cukup, hampir tidak efektif terhadap spora. Larutan heksaklorofen 3% dapat membunuh *Staph. aureus* dalam 20-30 detik tetapi untuk membunuh kuman gram-negatif dibutuhkan waktu 24 jam. *E. coli*, *Klebsiella* dan *P. aeruginosa* sering ditemukan sebagai kontaminan dalam heksaklorofen dan dapat menimbulkan epidemi di rumah sakit.

Penggunaan obat ini secara berulang kali dapat menimbulkan superinfeksi kuman gram-negatif. Biasanya dikombinasi dengan paraklorometoksifenol atau paraklorometokresol, walaupun demikian dibutuhkan waktu 3 jam untuk membunuh kuman gram-negatif. Nanah dan serum menurunkan aktivitas heksaklorofen. Toksisitas sistemik dapat timbul pada anak setelah penggunaan topikal berupa bingung, diplopia, letargi, kejang, henti nafas dan kematian. Karena itu penggunaan heksaklorofen untuk memandikan bayi tidak dianjurkan.

Obat ini juga bersifat teratogenik. Heksaklorofen digunakan untuk membersihkan kulit sebelum pembedahan.

Heksaklorofen terdapat dalam bentuk emulsi, larutan dan *sponge* 3%.

GOLONGAN ALKOHOL. Etanol 70% berpotensi antiseptik yang optimal. Pembahasan mengenai alkohol ada di bab 10. Bila kadar alkohol ditinggikan akan menyebabkan presipitasi protein dan tidak efektif sebagai antiseptik, karena spora tidak dimatikan. Alkohol meningkatkan aktivitas antiseptik lain misalnya klorheksidin, yodium, yodoform, heksaklorofen bila diberikan dalam kombinasi.

Glikol dipakai untuk membunuh kuman penyebab penyakit yang ditularkan melalui udara (desinfektan udara). Bakteri ditularkan melalui udara dalam titik-titik air yang halus, uap glikol akan larut dalam titik-titik air dan mematikan bakteri tersebut.

GOLONGAN ALDEHID. Prototip golongan ini ialah formaldehid. Larutan formalin 1% bersifat bakterisid, tetapi perlu kontak lama. Formaldehid efektif terhadap kuman, jamur dan virus, tetapi kerjanya lambat. Dalam kadar 0,5% diperlukan waktu 6-12 jam untuk membunuh kuman, dan 2-4 hari untuk membunuh spora; bahkan dalam kadar 8% diperlukan waktu 18 jam untuk membunuh spora. Efektivitas formaldehid akan menurun bila terdapat zat organik, misalnya protein. Kadar 8% digunakan untuk sterilisasi alat-alat kedokteran dan untuk sterilisasi sputum pasien tuberkulosis dibuat formaldehid 8% dalam larutan alkohol 70%. Formaldehid digunakan sebagai desinfektan alat-alat hemodialisis dan endoskopi karena sifat non korosifnya. Formalin digunakan untuk mengawetkan mayat dan spesimen penelitian.

Sifat merusak jaringan formaldehid dapat menimbulkan efek toksik lokal dan menimbulkan reaksi alergi. Kontak berulang dapat menimbulkan dermatitis eksematoid. Bahan ini penting dalam imunologi untuk membuat toksoid.

Formalin ialah larutan gas formaldehid 37% dalam air. Glutaraldehid sebagai bahan sterilisasi lebih baik dari formaldehid. Dalam larutan 2% dengan pH 8 efektif terhadap kuman gram-positif dan negatif, *M. tuberculosis*, jamur, dan beberapa virus misalnya HIV dan hepatitis B. Bau dan sifat iritannya kurang dibanding formaldehid.

Untuk desinfeksi alat bersih, rendaman dalam larutan selama 20 menit mencukupi tetapi untuk sterilisasi dibutuhkan 10 jam.

Zat pengemulsi netral, misalnya polietilenglikol dan poloksamer menstabilkan dan meningkatkan aktivitas larutan glutaraldehid yang bersifat asam maupun alkalis. Larutan asam maupun alkalisnya tidak merusak alat-alat bedah dan endoskopi. Karena itu digunakan untuk mensterilkan alat kedokteran yang rusak pada pemanasan. Sterilisasi alat glutaraldehid lebih baik dibanding jodoform dan klorheksidin. Bentuk aerosol efektif terhadap kuman di udara dan dipermukaan.

GOLONGAN HALOGEN. Klorheksidin. Klorheksidin ialah suatu bisbi-guanid, mempunyai aktivitas antiseptik yang cukup kuat. Obat ini merupakan salah satu antiseptik pada operasi terutama banyak digunakan di kedokteran gigi. Obat ini bersifat bakteriostatik untuk kuman gram-positif maupun gram-negatif, walaupun ada beberapa kuman gram-negatif yang resisten. Klorheksidin tetap efektif walaupun ada sabun, nanah dan darah. Indeks tera-peutik obat ini sangat tinggi, toksisitasnya rendah. Pada penggunaan berulang dan jangka lama dapat menyebabkan dermatitis kontak dan fotosensitivitas. Terdapat sebagai emulsi klorheksidin glukuronat 4% untuk penggunaan antiseptik secara umum maupun dalam bidang kedokteran gigi-mulut. Penggunaannya sebagai dental gel dan obat kumur dapat mengubah warna lidah dan gigi.

Yodium, ialah suatu zat yang bersifat bakteriostatik non selektif. Sediaan yang mengandung zat ini ialah yodium tingtur dan lugol. Yodium tingtur berwarna coklat, dapat menyebabkan iritasi, vesikulasi kulit, kadang-kadang kulit dapat mengelupas. Karena toksik dan mudah diperoleh, zat ini sering dipakai untuk percobaan bunuh diri. Bila terjadi intoksikasi, akan timbul iritasi saluran cerna, kolik, muntah, diare, syok dan kematian. Sifat korosif hilang, bila dalam saluran cerna terdapat banyak karbohidrat. Kematian disebabkan syok, udem glotis, sehingga pernapasan terganggu. Pengobatan keracunan dapat dilihat di Bab Dasar Toksikologi.

Dalam klinik yodium dipakai untuk desinfeksi kulit pada pembedahan. Segera sesudah itu kulit harus dibersihkan dengan alkohol 70%, bila tidak, akan terjadi deskuamasi. Juga dipakai sebagai fungisid dan mengobati luka lecet.

Povidon yodium. Povidon yodium ialah suatu iodoform suatu kompleks yodium dengan polivinil piro-lidon. Obat ini di klinik digunakan sebagai pengganti merkurokrom dan yodium tingtur karena tidak iritatif.

Yodium yang dilepas, bekerja sebagai anti-septik berspektrum luas. Tersedia sebagai berbagai obat topikal yaitu: salep 10%, larutan 10% shampo dan obat kumur (1%). Sebagai pencuci tangan sebelum operasi, larutan 10% dapat mengurangi populasi kuman sampai 85%, efektif untuk satu jam dan kembali ke populasi normal setelah 8 jam.

Warna coklat gelap dan baunya merupakan sifat obat ini yang kurang menguntungkan.

Yodoform. Zat ini bila kontak dengan tubuh melepaskan yodium secara berangsur dan yodium inilah yang diharapkan bersifat bakterisid. Bukti manfaat obat ini tidak ada, obat ini sudah hampir tidak digunakan lagi.

GOLONGAN PEROKSIDAN. Peroksidan ialah kelompok zat yang dapat melepaskan O_2 . Proses oksidasi ini menimbulkan sifat bakterisid.

Larutan H_2O_2 3% yang bersentuhan dengan tubuh, terutama pada jaringan yang terluka atau mukosa akan melepaskan O_2 . Pengelepasan O_2 disebabkan adanya enzim katalase dalam sel. H_2O_2 juga berguna sebagai bahan pencuci luka dan obat kumur.

Kalium permanganat, berupa kristal ungu, mudah larut dalam air. Dalam larutan encer merupakan peroksidan. Pengelepasan O_2 terjadi bila zat ini bersentuhan dengan zat organik. Inaktivasi menyebabkan perubahan warna larutan dari ungu menjadi biru. Zat ini bekerja sebagai iritan, deodoran dan astringen.

Dalam klinik zat ini digunakan untuk: (1) kompres luka dan segala macam infeksi kulit; (2) sebagai antidotum pada intoksikasi bahan-bahan yang mudah teroksidasi, misalnya alkaloid, kloralhidrat dan barbiturat; (3) irigasi kandung kemih yang terinfeksi; dan (4) pencuci perineum pasca persalinan.

Natrium perborat. Zat yang berbentuk kristal putih dan tidak berbau. Dalam keadaan kering stabil. Larutan dalam air, mudah terurai dan melepaskan O_2 . Dalam klinik dipakai sebagai obat kumur, pada stomatitis, glositis dan gingivitis. Larutan 2% digunakan untuk berkumur. Setelah itu obat harus dibuang, tidak boleh ditelan.

Kalium perklorat. Zat ini juga dipakai sebagai obat kumur, terdapat dalam gargarisma Khan, juga tidak boleh ditelan.

LOGAM BERAT DAN GARAMNYA. Sublimat. Zat ini dapat dipakai untuk mensterilkan alat kedokteran dan tangan sebelum operasi. Sublimat menimbulkan

kan iritasi pada jaringan luka dan bersifat bakterisid terhadap kuman yang tidak membentuk spora.

Senyawa Hg organik. Contoh obat ini ialah larutan 2% merkurokrom (merbromin). Obat ini sedikit mengiritasi kulit yang luka dan mukosa. Masa kerja dan mula kerja antiseptik ini lama. Intoksikasi terjadi karena ion Hg, sebagai antiseptik kulit obat ini telah digantikan oleh povidon yodium.

Garam perak. Larutan encer garam ini dipakai sebagai astringen dan antiseptik. Larutan pekat bersifat korosif dan dapat menimbulkan intoksikasi.

Perak nitrat, berbentuk kristal putih, mudah larut dalam air. Warna perak nitrat berubah menjadi hitam bila kena sinar matahari, karena itu harus disimpan dalam botol inaktinis. Larutan perak nitrat 1% dipakai untuk mencegah terjadinya optalmia neonatorum (tindakan *Crede*). Larutan pekat digunakan untuk menghilangkan kutul dan mata ikan.

Protargol ialah ion Ag yang berikatan dengan protein. Ion Ag dilepaskan berangsur-angsur, yang bersifat bakterisid. Zat ini tidak begitu korosif, dan bersifat sebagai astringen.

PENURUN TEGANGAN PERMUKAAN (*SURFACE ACTIVE AGENTS*). Bahan ini bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan. Dalam lapangan industri, dipakai secara luas sebagai *wetting agent*, detergen dan untuk membuat emulsi. Beberapa senyawa dapat mengadakan denaturasi protein dan membunuh bakteri. Dalam klinik digunakan secara luas sebagai bakterisid.

Kimia. Bahan yang memperlihatkan aktivitas permukaan meliputi senyawa yang mempunyai sifat karena adanya struktur berimbang antara satu atau lebih gugus hidrofil (yang menarik air) dengan gugus hidrofob (yang menolak air). Termasuk dalam golongan ini ialah bahan yang bersifat kationik, anionik, nonionik, dan amfoterik.

Bakterisid yang paling penting ialah bahan-bahan yang bersifat kationik, dengan residu hidrofob (rantai parafin, benzen, cincin naftalen) berada dalam keseimbangan dengan gugus hidrofil yang bermuatan positif (biasanya inti amonium kuartener).

Farmakodinamik. Dalam kadar rendah bahan yang bersifat kationik dapat mematikan berbagai kuman gram-positif dan negatif. Beberapa jenis jamur dan virus juga dipengaruhi. Bahan yang bersifat anionik terutama efektif terhadap kuman gram-positif.

Daya antibakteri tidak ada hubungannya dengan kemampuan bahan ini mengadakan denaturasi protein atau menurunkan tegangan permukaan. Tempat kerja zat ini yang penting ialah pada membran sel, sehingga dapat menghilangkan aktivitas enzim, koenzim dan zat perantara metabolisme.

Penurunan tegangan permukaan yang bersifat kationik dinetralkan oleh bahan yang bersifat anionik. Jadi bahan yang bersifat anionik tidak dapat dicampur dengan sabun. Daya germisid senyawa kationik berkurang, bila ada bahan jaringan rusak misalnya nanah. Bahan yang mempunyai keaktifan permukaan diserap dalam jumlah cukup besar oleh kapas dan zat-zat berpori sehingga aktivitas germisid menurun.

Sediaan. Benzalkonium klorida. Bubuk kristal berwarna putih atau putih kekuningan, sangat mudah larut dalam air, alkohol atau aseton. Larutan bersifat sedikit alkalis. Sediaan lain ialah benzetonium, setilpiridinium klorida, dan metilbenzetonium klorida.

Indikasi. Obat ini dipakai sebagai antiseptik jaringan, kulit, mukosa. Pada kadar efektif iritasi jaringan relatif ringan. Mula kerja obat ini cepat. Obat ini bersifat detergen, keratolitik, mengemulsi, membasahi dan menembus permukaan kulit. Toksisitas sistemik relatif rendah. Bahan ini dipakai untuk desinfektan alat bedah, seperti sarung tangan, kapas dan sebagainya.

ZAT WARNA. Zat warna organik sintetik atau yang disebut *coal tar dyes* dipakai sebagai antiseptik, kemoterapi terhadap protozoa dan sebagai perangsang penyembuhan luka. Zat warna juga berguna untuk diagnostik. Kegunaan zat warna diketahui sejak ditemukannya efektivitas gentian violet untuk membunuh organisme gram-positif dan akridin sebagai tripanosid.

Setiap zat warna mempunyai perbedaan besar dalam cara kerja, keaktifan bakterisid, kekuatan germisid, toksisitas terhadap jaringan dan sifat-sifat lain. Penggolongan zat warna berdasar struktur kimia sebagai berikut : (1) zat warna azo; (2) zat warna akridin; (3) zat warna fluoresin (pironin); (4) zat warna fenoltalein; (5) zat warna trifenilmetan (rosanilin) dan (6) zat warna yang lain.

Azo. Biru Evans, zat warna ini dipakai untuk menentukan perkiraan volume darah.

Piridium. (3-fenil-2,6 diaminopiridin), sesekali masih dipakai sebagai antiseptik saluran kemih,

tetapi hasilnya tidak memuaskan. Sekarang masih digunakan sebagai analgesik saluran kemih (lihat Bab 40).

Akridin. Senyawa ini memberi warna kuning disebut *flavine*. Akriflavin, senyawa pertama yang diperkenalkan dan diselidiki. Senyawa yang digunakan sebagai obat kompres ialah proflavin (3,6-diaminoakridin) dan akriflavin (campuran dari 3,6-diamino-10-metil-akridiniumklorida dan 3,6-diaminoakridin).

Rivanol ialah etakridin laktat dengan sifat-sifat sama seperti derivat akridin lainnya, bersifat bakteriostatik terhadap banyak kuman gram-positif tetapi kurang efektif terhadap kuman gram-negatif, dan tidak efektif terhadap spora. Aktivitasnya meningkat dalam larutan alkali dan tidak dipengaruhi oleh cairan jaringan (*tissue fluid*).

Fluoresein. Fluoresein digunakan untuk diagnosis dalam oftalmologi.

Secara kimia fluoresein mempunyai persamaan dengan fenoltalein yakni suatu kombinasi antara resorsinol dengan anhidrid asam ftalat. Dalam larutan alkali terbentuk garam natrium berstruktur kinoid sebagai pembawa warna.

Natrium fluoresein merupakan bubuk warna oranye kemerahan, mudah larut dalam air. Larutan dalam air berwarna merah berfluoresensi hijau.

Dasar penggunaan terapi senyawa ini karena fluoresein menyebabkan fluoresensi yang kuat, mudah masuk ke dalam cairan ekstrasel dan hanya masuk ke dalam sel hidup.

Pemakaian klinis fluoresein semula hanya terbatas dalam lapangan oftalmologi. Larutan fluoresein 1% atau 2% diteteskan pada mata untuk mendeteksi adanya lesi kornea, hanya bagian yang tidak berepitel saja yang diwarnai atau benda asing. Harus hati-hati kemungkinan kontaminasi kuman. Ulserasi berwarna hijau dan luka di konjungtiva berwarna kuning.

Fluoresin juga diindikasikan untuk menentukan waktu sirkulasi darah. Tiga sampai empat ml larutan fluoresin 20% (dosis anak 0,7 ml larutan fluoresin 5%/pon BB) diberikan IV dengan cepat. Titik akhir ditentukan pada waktu lampainya fluoresensi pada bibir, mata dan lain-lain. Penentuan *arm to lip*, *arm to arm*, dan *arm to leg*, dapat dilakukan berturut-turut.

Fluoresein dalam bentuk tetes mata juga digunakan untuk membantu melekatkan lensa kontak keras (*hard lens*). Larutan 10%-25% dengan dosis

500 mg diberikan secara IV cepat, untuk pemeriksaan *ophthalmic vasculature*. Fluoresensi pada kulit menetap selama beberapa jam.

Efek samping fluoresein yang tidak diinginkan praktis tidak ada. Bila disuntikkan IV, Na-fluoresein dapat menimbulkan mual dan muntah, ekstrasvasi menimbulkan nyeri hebat. Reaksi alergi berupa urtikaria yang kadang-kadang dapat berat. Pernah dilaporkan henti jantung dan kematian.

Natrium sulfobromoftalein. Terdapat sebagai garam natrium, dipakai untuk menentukan fungsi ekskresi hati. Larutan Na sulfobromoftalein 5% disuntikkan IV, dengan dosis 2-5 mg/kg BB, 30 menit kemudian diukur kadar zat warna tersebut dalam darah vena. Bila fungsi hati normal sebagian besar zat ini akan dikeluarkan dalam waktu 30 menit. Obat ini dapat menimbulkan reaksi anafilaktik yang menyebabkan kematian.

Fenolsulfonftalein (phenol red). Perbedaan senyawa ini dengan fenoltalein ialah, senyawa ini mempunyai gugus SO_2 yang menggantikan CO pada bagian anhidrida ftalat. Senyawa ini terdapat sebagai garam monosodium. Obat ini terutama mengalami sekresi tubuli dan filtrasi glomerulus. Untuk memeriksa fungsi ginjal, 6 mg fenolsulfonftalein diberikan secara IV atau IM, urin pasien ditampung dengan interval tertentu, dan kadar zat warna dalam urin ditentukan. Bila fungsi ginjal normal, zat warna dikeluarkan dengan kecepatan 35-45% dalam 15 menit, 50-60% dalam 30 menit, 65-80% dalam 60 menit pada pemberian IV. Bila obat diberikan IM, 60-80% zat ini ditemukan dalam urin dalam waktu 120 menit.

Gentian violet (kristal violet, metil violet) ialah campuran rosanilin terutama heksametil rosanilin, juga penta dan tetra metil rosanilin. Kekuatan didasarkan jumlah heksa metil pararosanilin. Terdapat sebagai bubuk yang berwarna hijau gelap dan mengkilap seperti logam, larut sedang dalam air, alkohol dan gliserin.

Gentian violet toksik untuk bakteri gram-positif dan beberapa jamur. Gentian violet juga efektif sebagai antelmintik, tetapi resisten terhadap bakteri gram-negatif dan bakteri tahan asam.

Gentian violet dalam kadar 0,5 dan 1% bersifat iritatif terhadap mukosa maupun kulit yang cedera. Karena itu jangan memberikan pada kulit yang tidak utuh.

In vitro gentian violet berinteraksi dengan DNA sehingga dikhawatirkan berpotensi karsinogenik.

Biru metilen (tetrametiltionin klorida) ialah zat warna pertama yang digunakan dalam dunia kedokteran. Sebelum tahun 1890 senyawa ini dipakai sebagai antiseptik intestinal.

Dalam dosis terapi biru metilen dapat menurunkan kadar methemoglobin pada pasien methemoglobinemia. Obat ini mengaktivasi enzim reduktase yang mereduksi biru metilen menjadi zat yang tidak aktif. Tetapi dalam dosis tinggi obat ini justru menyebabkan methemoglobinemia, sehingga kadar methemoglobin sebaiknya dimonitor. Efek ini merupakan dasar penggunaan dalam keracunan sianida. Biru metilen ini tidak efektif untuk meng-

atasi methemoglobinemia pada pasien dengan defisiensi enzim glukosa-6 fosfat dehidrogenase, karena pasien ini mempunyai kemampuan kurang untuk mereduksi biru metilen, dan juga berbahaya karena pasien dengan defisiensi enzim tersebut cenderung mengalami anemia hemolitik karena biru metilen.

Untuk mengatasi methemoglobinemia oleh obat, misalnya pada keracunan nitrit, obat ini diberikan dengan dosis 1-2 mg/kgBB IV selama beberapa menit, boleh diulang setelah satu jam bila perlu. Pada methemoglobinemia idiopatik dosis sampai 300 mg/hari per oral pernah diberikan.

XI. KEMOTERAPI PARASIT

35. ANTELMINTIK

Sukarno Sukarban dan Sardjono O. Santoso

1. Pendahuluan
 2. Obat-obat penyakit cacing
 2. 1. Befenium hidroksinaftoat
 2. 2. Dietilkarbamazin
 2. 3. Diklorofen
 2. 4. Levamisol
 2. 5. Mebendazol
 2. 6. Niklosamid
 2. 7. Niridazol
 2. 8. Oksamnikuin
 2. 9. Piperazin
 - 2.10. Pirantel pamoat
 - 2.11. Prazikuantel
 - 2.12. Tetrakloretilen
 - 2.13. Tiabendazol
 - 2.14. Albendazole
 - 2.15. Ivermektin
 3. Pemilihan preparat
-

1. PENDAHULUAN

Antelmintik atau obat cacing ialah obat yang digunakan untuk memberantas atau mengurangi cacing dalam lumen usus atau jaringan tubuh. Kebanyakan obat cacing efektif terhadap satu macam cacing, sehingga diperlukan diagnosis tepat sebelum menggunakan obat tertentu. Diagnosis ditegakkan dengan menemukan cacing, telur cacing dan larva dalam tinja, urin, sputum, darah atau jaringan lain penderita. Kebanyakan obat cacing diberikan secara oral, pada saat makan atau sesudah makan. Beberapa obat cacing perlu diberikan bersama pencahar. Obat cacing baru umumnya lebih aman dan efektif dibanding dengan yang lama, efektif untuk beberapa macam cacing, rasanya tidak mengganggu, pemberiannya tidak memerlukan pencahar dan beberapa dapat diberikan secara oral sebagai dosis tunggal.

Obat cacing yang pada saat ini telah tergeser oleh obat baru adalah karbon tetraklorida, minyak kenopodium dan timol untuk mengobati infestasi cacing tambang (ankilostomiasis); gentian violet untuk mengobati infestasi cacing kremi (enterobiasis) dan *S. stercoralis*; santonin kalomel untuk mengo-

bati infestasi cacing gelang (askariasis) dan aspidium oleoresin untuk mengobati infestasi cacing pita (taeniasis). Dibandingkan dengan antelmintik baru senyawa antimon lebih toksik dan cara pemberiannya lebih sulit, maka obat ini juga tidak digunakan lagi; farmakologinya dapat dilihat pada edisi 2 buku ini. Daya antelmintik heksilresorsinol lebih lemah dibandingkan dengan obat-obat yang lebih baru, sedangkan hikanton metansulfonat dilaporkan memperlihatkan efek mutagenik dan karsinogenik. Kuinakrin selain dikenal sebagai antimalaria, memperlihatkan juga efek antelmintik terhadap *T. saginata*, *T. solium* dan *D. latum*. Pembahasan ketiga obat ini dapat dilihat pada edisi 2 buku ini.

2. OBAT-OBAT PENYAKIT CACING

2.1. BEFENIUM HIDROKSINAFTOAT

Befenium hidroksinaftoat adalah senyawa amonium kuarterner berbentuk kristal berwarna kuning pucat, rasa pahit dan sedikit larut dalam air.

Obat ini menyebabkan paralisis otot cacing karena kepekaannya terhadap asetilkolin hilang dan efek ini tidak reversibel. Penyerapannya di usus hanya sedikit dan dalam waktu 24 jam tidak lebih dari 0,5 % yang dikeluarkan bersama urin.

Obat ini tidak menunjukkan efek samping yang serius. Mual dan muntah mungkin disebabkan karena rasanya yang pahit. Untuk mengurangi ini, obat dilarutkan dalam gula supaya manis. Defekasi lembek sementara mungkin timbul. Informasi tentang keamanannya pada wanita hamil tidak ada, maka risiko terhadap fetus harus dipertimbangkan.

Obat ini sangat efektif dengan dosis tunggal terhadap infestasi cacing tambang terutama *A. duodenale*, tetapi penggunaannya telah digeser oleh obat baru yang lebih efektif dan aman. Juga efektif terhadap cacing gelang dan *Trichostrongylus orientalis*, karena itu cukup bermanfaat pada infestasi campuran cacing tambang dan cacing gelang. Terhadap *T. trichiura* obat ini memperlihatkan efektivitas yang lumayan.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Obat ini tersedia dalam kantong berisi 5 gram bubuk yang ekuivalen dengan 2,5 gram bifenium basa untuk dosis tunggal. Diberikan secara oral waktu perut kosong, sesudahnya penderita tidak boleh makan paling sedikit selama 2 jam.

Dosis optimal untuk orang dewasa ialah 5 gram. Untuk anak-anak dengan berat badan kurang dari 22 kg diberikan 2,5 gram. Pada infestasi *N. americanus* mungkin diperlukan pengobatan 3 hari berturut-turut. Bila terdapat diare yang menyertai infestasi cacing tambang, pengobatan perlu diberikan selama 4-7 hari. Pencakar tidak diperlukan baik sebelum maupun sesudah pemberian obat, bahkan pencakar dapat mengurangi efektivitas obat.

2.2. DIETILKARBAMAZIN

Dietilkarbamazin ditemukan tahun 1974 dan merupakan obat pilihan pertama untuk filariasis. Obat ini dipasarkan sebagai garam sitrat, berbentuk kristal, tidak berwarna, rasanya tidak enak dan mudah larut dalam air.

AKTIVITAS ANTELMINTIK. Dietilkarbamazin menyebabkan hilangnya mikrofilaria *W. bancrofti*, *B. malayi* dan *Loa loa* dari peredaran darah dengan cepat. Mikrofilaria *O. volvulus* hilang dari kulit, tetapi mikrofilaria dan cacing dewasa (betina) yang terdapat di nodulus tidak dimatikan. Juga mikrofilaria

W. bancrofti dalam hidrokel tidak dipengaruhi. Ada 2 cara kerja obat ini terhadap mikrofilaria; pertama, dengan cara menurunkan aktivitas otot, akibatnya parasit seakan-akan mengalami paralisis, dan mudah terusir dari tempatnya yang normal dalam tubuh hospes; kedua, menyebabkan perubahan pada permukaan membran mikrofilaria sehingga lebih mudah dihancurkan oleh daya pertahanan tubuh hospes. Cacing dewasa *W. bancrofti*, *B. malayi* dan *Loa loa* dimatikan tetapi *O. volvulus* tidak. Mekanisme filarisidal ini belum diketahui.

FARMAKOKINETIK. Dietilkarbamazin cepat diabsorpsi dari usus. Setelah pemberian dosis tunggal oral sebanyak 200-400 mg, kadar puncak dalam darah dicapai dalam waktu 1-2 jam. Konsentrasi efektif dietilkarbamazin dalam darah berkisar antara 0,8-1 mcg/ml. Distribusi obat ini merata ke seluruh jaringan, kecuali jaringan lemak. Dalam waktu 30 jam obat diekskresi bersama urin, 70 % dalam bentuk metabolitnya. Pada pemakaian berulang dapat menimbulkan sedikit akumulasi.

EFEK SAMPING. Dietilkarbamazin relatif aman pada dosis terapi. Efek samping seperti pusing, malaise, nyeri sendi, anoreksia dan muntah, hilang bila pengobatan dihentikan. Sakit kepala, muntah dan gelisah yang terjadi pada pengobatan dengan dietilkarbamazin, mungkin karena obat ini merangsang SSP. Dietilkarbamazin dapat diserap oleh konjungtiva pada pemberian topikal, sehingga dapat membunuh mikrofilaria dalam cairan akuosa. Tetapi pada infeksi yang berat, dapat timbul uveitis anterior yang berat.

Reaksi alergi dapat timbul akibat langsung dari matinya parasit atau substansi yang dilepaskan oleh mikrofilaria yang hancur. Manifestasi reaksi alergi ini dapat ringan sampai berat. Yang ringan biasa timbul pada infeksi *W. bancrofti* dan *B. malayi*, sedangkan yang berat biasa timbul pada infeksi *Loa loa* dan *O. volvulus*. Gejalanya berupa sakit kepala, malaise, udem kulit, gatal yang hebat, *papular rash*, pembesaran dan nyeri pada kelenjar inguinal, hiperpireksia, sakit-sakit sendi, takikardia. Gejala ini berlangsung 3-7 hari, setelah itu dosis besar dapat diberikan dengan aman. Untuk mengurangi gejala alergi dapat diberikan antihistamin atau kortikosteroid, terutama bila terjadi komplikasi pada mata. Walaupun jarang, ensefalitis karena alergi dilaporkan dapat terjadi pada loiasis dan onkosersiasis. Pada kedua penyakit ini pengobatan sebaiknya dimulai dengan dosis awal yang rendah untuk meredakan gejala alergi.

Pemberian dosis oral 100-200 mg/kgBB pada tikus dan kelinci hamil dilaporkan tidak menimbulkan efek teratogenik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Dietilkarbamazin tersedia dalam bentuk tablet 50, 200 dan 400 mg. Dosis oral untuk dewasa dan anak yang terkena infestasi *W. bancrofti*, *B. Malayi* dan *Loa-loa* adalah 2 mg/kgBB 3 kali sehari setelah makan selama 10-30 hari (umumnya 14 hari). Untuk *O. volvulus* dianjurkan dosis awal 25 mg sehari selama 3 hari, dosis ditingkatkan dengan 1 mg/kgBB sehari dalam dosis terbagi sampai mencapai dosis maksimum 2 mg/kgBB yang dipertahankan selama 21 hari. Dosis oral pada bayi dan anak yang kecil : 0,5 mg/kgBB 3 kali sehari (maksimum 25 mg/hari) selama 3 hari, dilanjutkan dengan 1 mg/kgBB 3 kali sehari (maksimum 50 mg/hari) selama 3 hari; 1,5 mg/kgBB 3 kali sehari (maksimum 100 mg/hari) selama 3 hari dan 2 mg/kgBB 3 kali sehari (maksimum 150 mg/hari) selama 2-3 minggu. Beberapa ahli menganjurkan agar terapi pada infestasi *Loa-loa* hendaknya dilakukan seperti pada *O. volvulus*, sebab reaksi yang timbul akibat terapi sama.

Salah satu penggunaan penting dietilkarbamazin adalah untuk pengobatan masal pada infestasi *W. bancrofti*. Untuk ini digunakan 5-6 mg/kgBB oral, cukup 1 hari per minggu atau per bulan sebanyak 6-12 dosis.

2.3. DIKLOROFEN

Obat ini dulu dipakai untuk taeniasis pada kucing dan anjing. Kemudian ternyata bahwa obat ini berguna untuk infestasi *T. saginata* dan *T. solium* pada manusia. Berbentuk bubuk warna krem dengan bau dan rasa mirip fenol, hampir tidak larut dalam air.

DAYA ANTELMINTIK. Obat ini efektif untuk cacing pita besar yang terdapat pada manusia dan hewan piaraan seperti kucing dan anjing. Cara kerjanya belum diketahui dengan jelas. Segera setelah obat diberikan maka skoleks terlepas dari mukosa usus, mati dan dicerna oleh usus, sehingga segmen cacing yang matang susah atau sedikit ditemukan dalam tinja. Oleh karena itu hasil terapi sukar ditentukan.

Perlu diadakan pengobatan lebih lanjut pada penderita. Untuk *T. solium* perlu diperhatikan kemungkinan terjadinya autoinfeksi dari telur yang dibebaskan oleh segmen yang hancur, yang me-

nyebabkan sistiserkosis. Untuk *D. latum* dan *H. nana* obat ini juga efektif.

POSOLOGI. Diklorofen tablet mengandung 0,5 g zat aktif yang diberi per oral tanpa persiapan sebelumnya. Dengan 3 kali 2-3 gram tiap 8 jam (anak 1-2 g), diperoleh hasil yang memuaskan. Cara lain dengan dosis tunggal 6 g (anak 2-4 g) dua hari berturut-turut. Untuk pengobatan masal pada orang dewasa, dapat diberikan dosis tunggal 6-9 g. Dilaporkan bahwa pemberian 6 g tiap hari selama 2 hari dan 3 g pada hari ke 3, dapat menyembuhkan 18 dari 30 kasus yang telah gagal diobati dengan taeniasid lain. Sesudah terapi tidak diperlukan pencacah, karena metabolit obat ini memberikan efek pencacah yang adekuat, selain metabolit obat ini memberikan efek pencacah yang adekuat, selain itu pemberian pencacah justru mengurangi waktu kontak obat dengan skoleks.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Sebagian penderita yang mendapatkan obat ini mengalami efek samping kolik, mual, muntah, diare yang berlangsung 4-6 jam. Kadang-kadang timbul urtikaria, tetapi dapat hilang sesudah obat ini dihentikan selama 24 jam. Obat ini dikontraindikasikan pada penderita penyakit hepar dan bila efek pencacah tidak diinginkan seperti pada kehamilan tua, penyakit yang disertai demam dan penyakit jantung berat.

Diklorofen hanya digunakan untuk pengobatan infestasi cacing *T. saginata*, *T. solium*, *D. latum* dan *H. nana*. Efek samping dan reaksi toksik yang ringan, dan cara pemberian yang sederhana menyebabkan diklorofen dapat dipakai untuk menggantikan taeniasid lain yang lebih toksik, terutama untuk penderita dengan gizi buruk dan keadaan umum yang lemah.

2.4. LEVAMISOL

Levamisol adalah isomer dari tetramisol yang memiliki efek antelmintik sedangkan tetramisol merupakan derivat sintetik dari imidazotiazol.

EFEK ANTELMINTIK. Dengan dosis tunggal levamisol memperlihatkan efektivitas yang tinggi terhadap *Ascaris* dan *Trichostrongylus*; efektivitas sedang terhadap *A. duodenale* dan efektivitas rendah terhadap *N. americanus*. Obat ini meningkatkan frekuensi aksi potensial dan menghambat transmisi neuromuskular cacing, sehingga cacing berkontraksi diikuti dengan paralisis tonik, kemudian mati.

Levamisol terbukti sebagai imunostimulan pada hewan coba dan manusia; dan digunakan sebagai terapi ajuvan penyakit-penyakit imunologik termasuk keganasan. Dalam hal ini levamisol tampaknya bekerja dengan memperbaiki mekanisme pertahanan seluler dan memacu pematangan limfosit T.

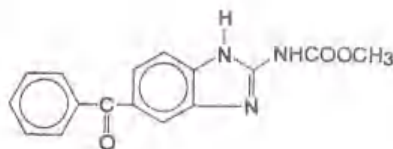
FARMAKOKINETIK. Pada pemberian oral, levamisol diserap dengan cepat dan lengkap. Kadar puncak tercapai dalam waktu 1-2 jam sesudah pemberian dosis tunggal. Distribusinya luas ke berbagai jaringan dan metabolismenya ekstensif di hati. Metabolit utama levamisol mungkin berperan dalam efek imunofarmakologinya. Waktu paruh levamisol kira-kira 4 jam dan metabolitnya 16 jam. Dalam waktu 24 jam, 60 % obat diekskresi bersama urin sebagai metabolit dan ekskresi seluruh obat memerlukan waktu 2 hari.

EFEK SAMPING. Dengan dosis rendah pada pengobatan askariasis levamisol hanya menyebabkan efek samping ringan pada saluran cerna dan SSP. Efek samping lebih jelas bila levamisol digunakan dengan dosis tinggi untuk imunoterapi misalnya berupa *Flu-like syndrome* dan agranulositosis yang reversibel.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Levamisol tersedia sebagai levamisol hidroklorit dalam tablet 25, 40 dan 50 mg serta sirup 40 mg/5 ml. Untuk askariasis dosis tunggal 50-150 mg pada orang dewasa dan 3 mg/kgBB pada anak dapat memusnahkan 90-100 % parasit, sedangkan untuk cacing tambang masih belum ditemukan dosis yang optimal.

2.5. MEBENDAZOL

Mebendazol merupakan antelmintik yang paling luas spektrumnya. Nama kimianya ialah N-(5-benzoil-2-benzimidazolil) karbamat dengan rumus kimia sebagai berikut :



Mebendazol

Mebendazol berupa bubuk berwarna putih kekuningan, tidak larut dalam air, tidak bersifat higroskopis sehingga stabil dalam keadaan terbuka dan rasanya enak.

EFEK ANTELMINTIK. Mebendazol sangat efektif untuk mengobati infestasi cacing gelang, cacing kremi, cacing tambang dan *T. trichiura*, maka berguna untuk mengobati infestasi campuran cacing-cacing tersebut. Mebendazol juga efektif untuk cacing pita, sedangkan untuk *S. stercoralis* efeknya bervariasi.

Mebendazol menyebabkan kerusakan struktur subseluler dan menghambat sekresi asetilkolinesterase cacing. Obat ini juga menghambat ambilan glukosa secara ireversibel sehingga terjadi pengosongan (depleksi) glikogen pada cacing. Cacing akan mati secara perlahan-lahan dan hasil terapi yang memuaskan baru nampak sesudah 3 hari pemberian obat. Obat ini juga menimbulkan sterilitas pada telur cacing *T. trichiura*, cacing tambang, dan askaris sehingga telur ini gagal berkembang menjadi larva. Tetapi larva yang sudah matang tidak dapat dipengaruhi oleh mebendazol.

FARMAKOKINETIK. Mebendazol hampir tidak larut dalam air dan rasanya enak. Pada pemberian oral absorpsinya buruk. Obat ini memiliki bioavailabilitas sistemik yang rendah, disebabkan absorpsinya yang buruk dan mengalami *first pass hepatic metabolism* yang cepat. Diekskresi terutama lewat urin dalam bentuk utuh dan metabolit sebagai hasil dekarboksilasi dalam tempo 48 jam. Dua metabolit utama yakni methyl-5-(alfa-hydroxybenzyl)-2-benzimidazole carbamate dan 2-amino-5-benzoylbenzimidazole, memiliki kecepatan "*clearance*" yang lebih lambat dibanding mebendazole. Juga ditemukan metabolit dalam bentuk konjugasi yang diekskresi bersama empedu. Absorpsi mebendazole akan meningkat bila diberikan bersama dengan makanan berlemak.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Mebendazol tidak menyebabkan efek toksik sistemik mungkin karena absorpsinya yang buruk sehingga aman diberikan pada penderita dengan anemia maupun malnutrisi. Efek samping yang kadang-kadang timbul adalah diare dan sakit perut ringan yang bersifat sementara. Gejala-gejala ini biasanya terjadi pada infestasi askaris yang berat yang disertai ekspulsi atau keluarnya cacing lewat mulut (*oral passage of ascarids; erratic migration*).

Dari studi toksikologi terbukti obat ini memiliki batas keamanan yang lebar. Tetapi pemberian dosis tunggal sebesar 10 mg/kgBB pada tikus hamil memperlihatkan efek *embryotoxic* dan teratogenik, karena itu mebendazol tidak dianjurkan pada wanita hamil trimester pertama; juga penderita yang alergi mebendazol. Percobaan klinik pada anak usia kurang dari 2 tahun masih sedikit, karena itu penggunaan pada golongan umur ini harus dipertimbangkan benar.

INDIKASI. Mebendazol merupakan obat terpilih untuk enterobiasis dan *trichuriasis* dengan angka penyembuhan 90-100 % untuk enterobiasis pada dosis tunggal. Untuk *trichuriasis* angka penyembuhan sampai 94 % dengan dosis ganda, terutama pada anak-anak. Juga merupakan obat terpilih untuk infestasi *A. duodenale*, sedangkan untuk infestasi *N. americanus* dan askariasis mebendazol merupakan alternatif terpilih setelah pirantel pamoat. Pada cacing tambang dan askariasis ini diperlukan dosis ganda. Mebendazol dosis tinggi tampaknya efektif untuk kista hidatid dan *intestinal capillariasis*.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Mebendazol tersedia dalam bentuk tablet 100 mg dan sirup 10 mg/ml. Dosis pada anak dan dewasa sama yaitu 2 x 100 mg sehari selama 3 hari berturut-turut untuk askariasis, trikuris dan infestasi cacing tambang. Bila perlu pengobatan ulang dapat diberikan 3 minggu kemudian. Untuk *T. solium*, dosis 2 kali sehari 300 mg selama 3-4 hari menghasilkan efek penyembuhan 73-100 %. Proglotid keluar bersama tinja dalam keadaan utuh sehingga memperkecil timbulnya sistiserkosis. Efek mebendazol terhadap *T. saginata* hasilnya bervariasi, karenanya diperlukan penelitian lebih lanjut. Untuk terapi kista hidatid diperlukan dosis 50 mg/kgBB per hari yang terbagi dalam 3 dosis selama 3 bulan dan terapi dilakukan kalau tindakan operasi tak memungkinkan atau kista sudah pecah. Beberapa keluhan efek samping yang muncul pada terapi kista hidatid ini, dapat disebabkan karena pecahnya kista. Pada terapi ini pernah dilaporkan 3 pasien mengalami agranulositosis dan seorang di antaranya meninggal. Carbamazepine dapat menurunkan konsentrasi mebendazole dalam darah. Sebaliknya cimetidine meningkatkan untuk terapi intestinal capillariasis, mebendazole merupakan obat terpilih yang dapat diberikan dengan dosis 400 mg sehari dalam dosis terbagi selama paling sedikit 21 hari.

Untuk terapi *visceral larva migrans*, mebendazole dapat dicobakan pada dosis 200-400 mg

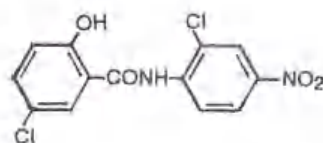
sehari selama 5 hari. Mebendazole juga sedang diuji untuk terapi : filariasis, loiasis dan onchocerciasis.

Untuk terapi strongyloidosis dengan dosis standard selama 3 hari memberikan *cure rate* kurang dari 50 %. Untuk terapi cacing kremi dosisnya 100 mg sebagai dosis tunggal. Terapi dapat diulangi sesudah 2 minggu. *Cure rate* untuk cacing kremi 90 %, untuk askaris dan trikuris 90-100 %, sedang untuk cacing tambang 70-95 %.

2.6. NIKLOSAMID

Obat yang mulai diperkenalkan tahun 1960 ini telah bertahun-tahun digunakan sebagai obat terpilih untuk mengobati cacing pita pada manusia dan hewan. Efektivitas niklosamid sebagai taenisid terbukti pada tikus yang mengalami infestasi *Hymenolepis diminuta*. Niklosamid atau N (2'-kloro-4'-nitrofenil)-5-klorosalisilamid merupakan bubuk yang berwarna putih kekuningan, tidak merasa, tidak berbau dan tidak larut dalam air.

Rumus kimia niklosamid sebagai berikut :



Niklosamid

EFEK ANTELMINTIK. Niklosamid terutama efektif terhadap cacing pita (*Cestoda*). Obat ini efektif terhadap *E. granulosus* pada anjing dan manusia; *E. vermicularis* juga dipengaruhi oleh obat ini.

Pada percobaan in vitro sedikit sekali obat yang diserap oleh *H. diminuta*, kecuali bila ke dalam media ditambahkan homogenat usus tikus. Pada konsentrasi rendah niklosamid merangsang ambilan oksigen oleh *H. diminuta*, sedang pada kadar yang lebih tinggi menghambat respirasi dan ambilan glukosa. Efek niklosamid mungkin terjadi dengan cara menghambat fosforilasi anaerobik ADP yang merupakan proses pembentukan energi pada

cacing. Cacing yang dipengaruhi akan dirusak sehingga sebagian skoleks dan segmen dicerna dan tidak dapat ditemukan lagi dalam tinja.

EFEK NONTERAPI. Niklosamid sedikit sekali diserap dan hampir bebas dari efek samping, kecuali sedikit keluhan sakit perut. Bahkan cukup aman untuk penderita hamil dan penderita yang dengan keadaan umum buruk (*debilitated*). Niklosamid tidak mengganggu fungsi hati, ginjal dan darah, juga tidak mengiritasi lambung.

INDIKASI. Niklosamid merupakan obat terpilih untuk *T. saginata*, *D. latum* dan *H. nana*. Sebagai taenid, perlu diperhatikan kemungkinan terjadinya sistiserkosis pada penggunaan untuk *T. solium* sebab niklosamid tidak merusak telur yang ada dalam segmen sehingga telur-telur yang masih hidup ini dilepas dalam lumen usus dari segmen cacing. Untuk mencegah ini perlu diberikan pencahar 1-2 jam sesudah menelan obat yang terakhir, agar sisa-sisa cacing keluar sebelum dicerna. Untuk *T. saginata* tidak diperlukan pencahar, karena bahaya sistiserkosis tidak ada. Bahaya sistiserkosis ini mengurangi manfaat niklosamid pada infeksi *T. solium*.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Niklosamid tersedia dalam bentuk tablet kunyah 500 mg yang harus dimakan dalam keadaan perut kosong. Untuk orang dewasa diperlukan dosis tunggal 2 gram, sedangkan untuk anak dengan berat badan lebih dari 34 kg: 1,5 gram dan anak dengan berat badan antara 11-34 kg: 1 gram.

2.7. NIRIDAZOL

Niridazol suatu derivat nitrotiazol, merupakan bubuk kristal berwarna kuning, tidak berbau dan tidak berasa, larut dalam air dan larutan organik.

EFEK ANTIPARASIT. Niridazol sangat efektif pada *S. haematobium*, sehingga merupakan obat terpilih untuk infestasi cacing ini. Obat ini merupakan alternatif untuk infestasi *S. mansoni*, setelah ditemukan oksamnikuin. Efek niridazol terlihat pertama sebagai kerusakan gonad *schistosoma*; cacing betina lebih peka dibanding cacing jantan. Efek terhadap cacing ini memerlukan reduksi gugus nitro dari niridazol dan obat yang reaktif ini kemudian membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul *S. mansoni*. Obat ini juga mengurangi respons radang terhadap infeksi *D. medinensis* dan deposit telur *S. mansoni* di jaringan. Efek ini mungkin disebabkan

oleh terbentuknya metabolit niridazol yang menekan reaksi imun selular.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian oral, niridazol hampir diabsorpsi seluruhnya beberapa jam, mengalami metabolisme lintas awal di hati sehingga kadarnya dalam plasma rendah. Kadar puncak plasma tercapai sesudah 6 jam. Ekskresinya terutama dalam bentuk metabolit melalui urin dan tinja, yang menimbulkan warna kehitaman dan berbau.

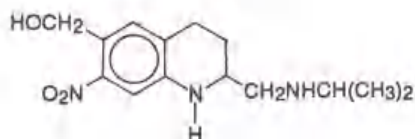
EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Efek samping lebih sering terjadi pada orang dewasa. Biasanya berupa keluhan saluran cerna seperti anoreksi, sakit perut, diare. Keluhan ini akan hilang bila pengobatan dihentikan. Berbagai gejala pada SSP dan gangguan neuropsikiatri pernah dilaporkan terjadi. Anemia hemolitik dapat terjadi pada penderita dengan defisiensi G6PD.

Niridazol dikontraindikasikan pada penderita dengan penyakit hati, gagal jantung dan gangguan faal ginjal. Demikian pula pada penderita epilepsi, psikosis dan neurosis berat. Karena adanya kemungkinan bersifat mutagenik niridazol tidak dianjurkan pada wanita hamil.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Dosis untuk sistosomiasis pada orang dewasa dan anak adalah 25 mg/kgBB terbagi dalam 2 pemberian, selama 5-7 hari. Obat ini belum terdapat di pasaran Indonesia

2.8. OKSAMNIKUIN

Oksamnikuin merupakan derivat tetrahidrokuinolin dengan rumus kimia sebagai berikut:



Oksamnikuin

EFEK ANTELMINTIK. Cara kerja obat ini belum diketahui, tetapi pada pengobatan dengan oksamniquin cacing akan berpindah dari pembuluh mesenterika ke hati dalam beberapa hari. Kemudian cacing betina yang berhasil tetap hidup akan kembali ke pembuluh mesenterika tanpa jantannya dan tidak bertelur. Cacing jantan menetap di hati, sebagian besar akan mati. Obat ini memperlihatkan efek terhadap cacing dewasa dan larva dan merupakan obat terpilih untuk *S. mansoni*, sedangkan untuk *S. haematobium* atau *S. japonicum* kurang efektif. Pada pemberian dosis tunggal menimbulkan efek penyembuhan 90-100 %. Obat ini dapat digunakan secara oral maupun suntikan IM dan lama pengobatan relatif pendek.

FARMAKOKINETIK. Oksamniquin segera diserap setelah pemberian oral. Adanya makanan dapat menghambat absorpsi sehingga mengurangi kadar yang dicapai dalam plasma. Metabolisme terjadi secara intensif, sehingga sebagian besar obat diekskresi dalam bentuk metabolit bersama urin. Metabolisme ini sudah terjadi selama penyerapan sehingga kadar metabolitnya jauh lebih tinggi tetapi tidak bersifat sistosomisidal.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Pusing dan kantuk merupakan efek samping yang paling sering dilaporkan. Kejang terjadi pada beberapa penderita terutama yang mempunyai riwayat epilepsi karena itu obat ini dikontraindikasikan pada penderita epilepsi. Oksamniquin juga tidak dianjurkan pada penderita gagal jantung, gagal ginjal dan wanita hamil.

POSOLOGI. Karena nyeri lokal bila disuntikan IM maka oksamniquin diberikan per oral, lebih baik sesudah makan. Dosis untuk infeksi *S. mansoni* bervariasi secara geografik tergantung dari strain penyebab. Di Brasil dianjurkan dosis tunggal 12-15 mg/kgBB; untuk anak dengan berat badan kurang dari 30 kg dosisnya 20 mg/kgBB diberikan dalam 2 kali dengan interval 2-8 jam. Di Afrika dianjurkan dosis total 15-60 mg/kgBB yang diberikan dalam 1-3 hari.

2.9. PIPERAZIN

Piperazin pertama kali digunakan sebagai antelmintik oleh Fayard (1949). Pengalaman klinik menunjukkan bahwa piperazin efektif sekali terhadap

A. lumbricoides dan *E. vermicularis*. Sebelumnya pernah dipakai untuk penyakit pirai.

Piperazin terdapat sebagai heksahidrat yang mengandung 44 % basa. Juga didapat sebagai garam sitrat, kalsium edetat dan tartrat. Garam-garam ini bersifat stabil nonhigroskopik, berupa kristal putih yang sangat larut dalam air, larutannya bersifat sedikit asam. Struktur kimia piperazin adalah sebagai berikut :

EFEK ANTELMINTIK. Piperazin menyebabkan blokade respons otot cacing terhadap asetilkolin sehingga terjadi paralisis dan cacing mudah dikeluarkan oleh peristaltik usus. Cacing biasanya keluar 1-3 hari setelah pengobatan dan tidak diperlukan pencahar untuk mengeluarkan cacing itu. Cacing yang telah terkena obat dapat menjadi normal kembali bila ditaruh dalam larutan garam faal pada suhu 37°C.

Diduga cara kerja piperazin pada otot cacing dengan mengganggu permeabilitas membran sel terhadap ion-ion yang berperan dalam mempertahankan potensial istirahat, sehingga menyebabkan hiperpolarisasi dan supresi impuls spontan, disertai paralisis.

Pada suatu studi yang dilakukan terhadap sukarelawan yang diberi piperazin ternyata dalam urin dan isi lambungnya ditemukan suatu derivat nitrosamine yakni N-mononitrosopiperazine dan arti klinis dari penemuan ini belum diketahui.

FARMAKOKINETIK. Penyerapan piperazin melalui saluran cerna, baik. Sebagian obat yang diserap mengalami metabolisme, sisanya diekskresi melalui urin. Menurut Rogers (1958) tidak ada perbedaan yang berarti antara garam sitrat, fosfat dan adipat dalam kecepatan ekskresinya melalui urin. Tetapi ditemukan variasi yang besar pada kecepatan ekskresi antar individu. Yang diekskresi lewat urin sebanyak 20 % dan dalam bentuk utuh. Obat yang diekskresi lewat urin ini berlangsung selama 24 jam.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Piperazin memiliki batas keamanan yang lebar. Pada dosis terapi umumnya tidak menyebabkan efek samping, kecuali kadang-kadang mual, muntah, diare dan alergi. Pemberian IV menyebabkan penurunan tekanan darah selintas. Dosis lehal menyebabkan konvulsi dan depresi pernapasan. Pada takar lajak atau pada akumulasi obat karena gangguan faal ginjal dapat terjadi inkoordinasi otot atau kelemahan otot, vertigo, kesulitan bicara, bin-

gung yang akan hilang setelah pengobatan dihentikan. Piperazin dapat memperkuat efek kejang pada penderita epilepsi. Karena itu piperazin tidak boleh diberikan pada penderita epilepsi dan gangguan faal hati dan ginjal. Pemberian obat ini pada penderita malnutrisi dan anemia berat, perlu mendapatkan pengawasan ekstra. Karena piperazin menghasilkan nitrosamin, penggunaannya untuk wanita hamil hanya kalau benar-benar perlu atau kalau tak tersedia obat alternatif.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Piperazin sitrat tersedia dalam bentuk tablet 250 mg dan sirup 500 mg/5 ml, sedangkan piperazin tartrat dalam tablet 250 mg dan 500 mg. Dosis dewasa pada askariasis adalah 3,5 g sekali sehari. Dosis pada anak 75 mg/kgBB (maksimum 3,5 g) sekali sehari. Obat diberikan 2 hari berturut-turut.

Untuk cacing kremi (enterobiasis) dosis dewasa dan anak adalah 65 mg/kgBB (maksimum 2,5 g) sekali sehari selama 7 hari. Terapi hendaknya diulangi sesudah 1-2 minggu.

2.10. PIRANTEL PAMOAT

Mula-mula pirantel pamoat digunakan untuk memberantas cacing kremi, cacing gelang dan cacing tambang pada hewan. Ternyata pirantel cukup efektif dan kurang toksik sehingga sekarang digunakan pada manusia untuk mengobati infestasi cacing-cacing tersebut di atas dan *T. orientalis*. Pirantel dipasarkan sebagai garam pamoat yang berbentuk kristal putih, tidak larut dalam alkohol maupun air, tidak berasa dan bersifat stabil. Oksantel pamoat merupakan analog m-oksifenol dari pirantel yang efektif dalam dosis tunggal untuk *T. trichiura*.

EFEK ANTELMINTIK. Pirantel pamoat terutama digunakan untuk memberantas cacing gelang, cacing kremi dan cacing tambang. Pirantel pamoat dan analognya menimbulkan depolarisasi pada otot cacing dan meningkatkan frekuensi impuls, sehingga cacing mati dalam keadaan spastis. Pirantel pamoat juga berefek menghambat enzim kolinesterase, terbukti pada askaris meningkatkan kontraksi ototnya.

FARMAKOKINETIK. Absorpsinya melalui usus tidak baik dan sifat ini memperkuat efeknya yang selektif pada cacing. Ekskresi pirantel pamoat sebagian besar bersama tinja, dan kurang dari 15 %

diekskresi bersama urin dalam bentuk utuh dan metabolitnya.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Efek samping pirantel pamoat jarang, ringan dan bersifat sementara, misalnya keluhan saluran cerna, demam dan sakit kepala. Penggunaan obat ini pada wanita hamil dan anak usia dibawah 2 tahun tidak dianjurkan, karena studi untuk ini belum ada. Karena kerjanya berlawanan dengan piperazin maka pirantel pamoat tidak boleh digunakan bersama piperazin. Penggunaannya harus hati-hati pada penderita dengan riwayat penyakit hati, karena obat ini dapat meningkatkan SGOT pada beberapa penderita.

INDIKASI. Pirantel pamoat merupakan obat terpilih untuk askariasis, ankilostomiasis, enterobiasis dan strongiloidiasis. Dengan dosis tunggal angka penyembuhannya cukup tinggi. Untuk infestasi campuran dengan *T. trichiura* perlu dikombinasikan dengan oksantel pamoat.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Pirantel pamoat tersedia dalam bentuk sirup berisi 50 mg pirantel basa/ml serta tablet 125 mg dan 250 mg. Dosis tunggal yang dianjurkan 10 mg/kgBB, dapat diberikan setiap saat tanpa dipengaruhi oleh makanan atau minuman. Untuk enterobiasis (infestasi cacing kremi) dianjurkan mengulang dosis setelah 2 minggu. Pada infeksi *N. americanus* yang sedang dan berat diperlukan pemberian 3 hari berturut-turut.

2.11. PRAZIKUANTEL

Prazikuantel merupakan derivat pirazinoisokuinolin, yang dikembangkan sejak tahun 1972 setelah diketahui memiliki efek antelmintik. Obat ini merupakan antelmintik berspektrum lebar dan efektif pada cestoda dan trematoda pada hewan dan manusia. Prazikuantel berbentuk kristal tidak berwarna dan rasanya pahit. Rumus kimia prazikuantel sebagai berikut :

EFEK ANTELMINTIK. In vitro, prazikuantel diambil secara cepat dan reversibel oleh cacing, tetapi tidak dimetabolisme. Kerjanya cepat melalui 2 cara : (1) pada kadar efektif terendah menimbulkan peningkatan aktivitas otot cacing, karena hilangnya Ca ion intrasel sehingga timbul kontraktur dan paralisis spastik yang sifatnya reversibel, yang mungkin mengakibatkan terlepasnya cacing dari tempatnya

yang normal pada hospes, misalnya terlepasnya cacing *S. mansoni* dan *S. japonicum* dari vena mesenterika dan masuk ke hati; (2) pada dosis terapi yang lebih tinggi prazikuantel mengakibatkan vakuolisasi dan vesikulasi tegumen cacing, sehingga isi cacing keluar, mekanisme pertahanan tubuh hospes dipacu dan terjadi kehancuran cacing. Mekanisme yang mendasari efek ini masih belum jelas. Pada hewan yang terinfeksi cacing skistosoma, prazikuantel efektif terhadap cacing dewasa jantan dan betina, juga efektif terhadap bentuk imatur. Dosis tinggi tunggal yang diberikan bersama dosis serkaria, mematikan semua bentuk imatur, jadi prazikuantel berefek profilaksis.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian oral absorpsinya baik. Kadar maksimal dalam darah tercapai dalam waktu 1-2 jam. Metabolisme obat berlangsung cepat melalui proses hidroksilasi dan konjugasi sehingga kadar metabolit dalam plasma kira-kira 100 kali kadar prazikuantel dan waktu paruhnya 1,5 jam. Metabolitnya sebagian besar telah diekskresi bersama urin dalam tempo 24 jam. Hanya sedikit yang diekskresi dalam bentuk utuh.

Konsentrasi obat ini dalam cairan serbrospinal mencapai 20 % dari konsentrasinya dalam plasma.

Ada beberapa laporan yang mengemukakan bahwa prazikuantel atau metabolitnya dalam urin mungkin berpotensi sebagai mutagen atau co-mutagen pada *S. typhimurium* dan pada *mammalian cell test system* dan arti dari penemuan ini masih belum dapat ditentukan.

EFEK SAMPING. Sakit perut, anoreksia, sakit kepala dan pusing dapat timbul segera setelah pemberian obat; efek samping ini ringan dan sementara, dan timbulnya berhubungan dengan besar dosis. Walaupun pada pengujian tidak ditemukan efek teratogenik, sebaiknya jangan diberikan pada wanita hamil trimester I dan wanita menyusui. Karena itu hati-hati memberikan obat ini pada penderita yang memerlukan kewaspadaan untuk tugas sehari-hari. Bila terjadi sistiserkosis pengobatan harus dilakukan di rumah sakit. Efek samping yang paling sering oleh pemberian obat ini adalah : *headache*, *dizziness*, *drowsiness* and *lassitude*. Untuk terapi *neurocysticercosis* efek samping muncul karena penggunaan dosis tinggi obat dan karena matinya parasit. Juga jangan digunakan untuk hal-hal sebagai berikut : (1) *ocular cysticercosis* sebab kehancuran parasit di mata dapat menimbulkan cacat menetap (*irreparable damage*); (2) umur kurang dari 4 tahun,

sebab keamanan obat untuk usia ini datanya belum mendukung.

POSOLOGI. Dosis dewasa dan anak di atas umur 4 tahun. Untuk infestasi *S. haematobium* dan *S. mansoni* diberikan dosis tunggal 40 mg/kgBB; atau dosis tunggal 20 mg/kgBB yang diulangi lagi sesudah 4-6 jam. Untuk infeksi *S. japonicum* diberikan dosis tunggal 30 mg/kgBB yang diulangi lagi sesudah 4-6 jam. Untuk *D. latum* dan *H. nana* diberikan dosis tunggal 15-25 mg/kgBB, sedangkan untuk *T. saginata* dan *T. solium* diberikan dosis tunggal 10-20 mg/kgBB. Khusus untuk *T. solium*, untuk mengurangi kemungkinan timbulnya sistiserkosis, dianjurkan pemberian pencakar 2 jam sesudah pengobatan. Untuk *Paragonimus westermani fascioliasis*, *clonorchiasis*, *opisthorchiasis* dosisnya 3 kali sehari 25 mg/kgBB selama 1-3 hari.

Prazikuantel harus diminum dengan air sesudah makan dan tidak boleh dikunyah karena rasanya pahit.

Prazikuantel merupakan obat terpilih untuk 3 jenis skistosoma. Dosis yang dianjurkan adalah 3 x sehari 20 mg/kgBB selama 1 hari. Atau ada dosis lain yang dianjurkan yakni untuk infestasi *S. haematobium* dan *S. mansoni* diberikan dosis tunggal sebanyak 40 mg/kgBB dan dosis untuk *S. japonicum* yakni 2 x 30 mg/kgBB selama 1 hari.

Taenia. Untuk *S. saginata* dosisnya 10 mg/kgBB. Terapi ini memberi hasil yang baik bila dalam tempo 3-5 bulan sehabis makan obat, tak ditemukan lagi proglotid pada feses. Untuk *T. solium* diberi dosis tunggal 10 mg/kgBB dan 2 jam sehabis minum obat diberikan pencakar untuk mencegah cysticercosis.

Neurocysticercosis, suatu infeksi oleh larva *T. solium* ke otak. Sebaiknya pengobatan dilakukan di rumah sakit. Dosis yang dianjurkan 50 mg/kgBB sehari yang terbagi dalam 2-3 dosis selama 15 hari dan disertai pemberian steroid untuk meringankan reaksi inflamasi di otak. Bila perlu terapi dapat diulangi sesudah 3-6 bulan.

H. nana, merupakan obat terpilih dan juga menjadi obat pertama yang memiliki efektivitas tinggi untuk infestasi cacing ini. Dosis yang dianjurkan 25 mg/kgBB sebagai dosis tunggal. Kalau perlu terapi ulangan dapat diberikan.

Untuk *clonorchiasis* dosis yang dianjurkan adalah 3 x sehari 25mg/kgBB selama 1 hari dan untuk *opisthorchiasis* dosis yang dianjurkan adalah 3 x sehari 25 mg/kgBB selama 2 hari.

Untuk paragonimiasis, dosis yang dianjurkan adalah 3 x sehari 25 mg/kgBB selama 1-3 hari.

2.12. TETRAKLORETILEN

Tetrakloretilen ialah suatu hidrokarbon yang tidak jenuh yang mengalami halogenasi. Senyawa ini merupakan zat cair, tidak berwarna dan berbau eteris. Kelarutan dalam air 1 : 10000 dan larut dalam pelarut organik. Obat ini mudah rusak karena panas dan harus disimpan dalam tempat gelap dan dingin.

EFEK ANTELMINTIK. Tetrakloretilen menyebabkan kelumpuhan pada cacing sedemikian sehingga dapat terlepas dari tempat menempelnya di mukosa usus dan kemudian dikeluarkan dengan pencakar dalam keadaan hidup sebelum sempat melekat kembali pada usus. Pengalaman menunjukkan bahwa pemberian pencakar tidak perlu dan hasilnya lebih efektif serta meringankan penderita. Oleh karena itu mungkin kerja obat ini tidak hanya menyebabkan paralisis yang reversibel dari otot-otot cacing saja. Kerja obat ini pada SSP seperti kloroform, tetapi karena menguapnya lambat dan titik didihnya tinggi, maka obat ini tidak praktis sebagai anestetik umum.

FARMAKOKINETIK. Penyerapan melalui usus sedikit sekali tetapi dapat meningkat bila terdapat banyak lemak dalam usus. Ekskresi sebagian besar terjadi melalui paru.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Obat ini dapat menyebabkan perasaan panas dalam lambung, enek dan muntah. Efek sentral dapat menimbulkan gejala seperti sakit kepala, vertigo, *inebriation*, sampai koma. Oleh karena itu penderita harus istirahat selama 4 jam sesudah pemberian obat. Penderita dengan anemia hebat dapat mengalami kolaps selama pengobatan, terutama yang diberikan pencakar. Bila ini terjadi pertama-tama harus diusahakan lebih dulu perbaikan keseimbangan cairan dan elektrolit serta anemianya. Setelah itu, biasanya obat ini akan diterima baik oleh sebagian penderita. Obat ini lebih baik tidak diberikan pada anak kecil yang sakit keras dan pada penderita penyakit hati (degenerasi lemak).

INDIKASI. Satu-satunya indikasi tetrakloretilen adalah infestasi cacing tambang, terutama *N. americanus*. *Ankylostoma duodenale* lebih resisten dan mungkin hanya 25 % penderita sembuh pada pengobatan tunggal. Pada infeksi campuran de-

ngan askaris sebaiknya diberikan obat askariasis yang selektif sebelum pengobatan dengan tetrakloretilen sebab tetrakloretilen merangsang keaktifan dan migrasi askaris. Pilihan lain adalah pemberian befenium hidroksinaftoat yang sekaligus mempengaruhi kedua cacing tersebut.

POSOLOGI. Obat ini diberikan oral dengan dosis tunggal 0,12 ml/kgBB dengan maksimum 5 ml. Sebaiknya diberikan diet tinggi karbohidrat, protein dan rendah lemak sebelum pemberian obat. Malam hari sebelum makan obat, diberikan diet lunak. Pada pagi hari berikutnya obat diberikan pada waktu perut kosong. Pada umumnya dosis tunggal dapat mengeluarkan sebagian besar cacing, tetapi terapi ulangan dua kali atau lebih dengan interval 4 hari biasanya diperlukan untuk pembasmian total.

2.13. TIABENDAZOL

Tiabendazol merupakan antelmintik berspektrum lebar dan efektif untuk mengobati infestasi berbagai nematoda pada manusia. Obat ini berupa kristal putih, tidak larut dalam air. Daya larutnya tergantung pH. Bila suasana sedikit asam atau basa, senyawa ini mudah larut. Dalam bentuk padat dan cairan (larutan) senyawa ini stabil, dan membentuk kompleks yang berwarna dengan logam, misalnya dengan besi.

EFEK ANTELMINTIK. Tiabendazol mempunyai daya antelmintik yang luas, efektivitasnya tinggi terhadap strongiloidiasis, askariasis, oksiuriasis dan larva migrans kulit; berguna untuk mengobati trikuriasis dan trikinosis akut. Cara kerjanya belum jelas, mungkin dengan menghambat enzim fumarate reduktase cacing. Pada cacing *Strongyloides* obat ini menghambat enzim asetilkolinesterase cacing dan menyebabkan kematian cacing. Yang menarik adalah obat ini dapat membunuh larva yang berada dalam otot hewan coba yang diinfeksi dengan *Trichinella spiralis*. Seperti levamisol, tiabendazol juga memiliki efek immunosupresi. Efek antinflamasi obat ini turut berperan dalam meringankan gejala-gejala penyakit cacing.

FARMAKOKINETIK. Tiabendazol cepat diserap melalui usus dan kadar puncak obat ini dalam darah dicapai dalam waktu 1 jam. Dalam waktu 1 hari, 90 % obat ini telah diekskresi bersama urin dalam bentuk hidroksi dan terkonyugasi. Obat ini juga dapat diserap oleh kulit.

EFEK NONTERAPI. Obat ini memberikan efek samping anoreksia, mual, muntah dan pusing. Dalam frekuensi yang lebih rendah juga terjadi diare, nyeri epigastrium, sakit kepala, pusing, lelah dan kantuk. Karena itu dalam pengobatan dengan tiabendazol dianjurkan tidak melakukan kegiatan yang memerlukan kewaspadaan mental. Perubahan fungsi hati yang selintas dapat terjadi, maka penggunaannya harus hati-hati pada penderita dengan gangguan fungsi hati. Telah dilaporkan terjadinya kristaluria tanpa hematuria yang akan hilang bila pengobatan dihentikan. Kemungkinan terjadinya efek samping ini harus diingat, meskipun peranan tiabendazol dalam hal timbulnya kristaluria tersebut belum jelas. Walaupun jarang, selama pengobatan dengan tiabendazol dilaporkan terjadinya hiperglikemi, *jaundice* dan kelainan fungsi hati.

INDIKASI. Tiabendazol merupakan obat terpilih untuk *S. stercoralis* dan *cutaneous larva migrans* dari *A. braziliensis* dan *A. caninum*. Obat ini sebaiknya tidak digunakan lagi untuk mengobati askaris, trikuris, cacing tambang dan cacing kremi, sebab obat alternatif yang lebih aman sudah ada, kecuali bila obat tersebut tidak tersedia. Beberapa laporan pada manusia memperlihatkan efektivitas tiabendazole pada trikinosis, tetapi obat ini hanya menghancurkan sebagian saja dari larva yang bermigrasi ke otot.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Dosis standar yang dianjurkan 2 x 25 mg/kgBB (maksimum 1 1/2 gram). Pemberian obat sehabis makan dan preparat berbentuk tablet, hendaknya dikunyah dengan baik.

Untuk *S. stercoralis* dosis yang dianjurkan 2 x 25 mg/kgBB selama 2 hari. Untuk pasien dengan sindrom hiperinfeksi dosis yang dianjurkan 2 x 25 mg/kgBB selama 5-7 hari.

Untuk *cutaneous larva migrans* dosis yang dianjurkan 2 x 25 mg/kgBB selama 2-5 hari. Bila masih ditemukan adanya lesi aktif, selang 2 hari kemudian dapat diberikan lagi satu kuur pengobatan. Hasil yang bagus juga dapat diperoleh lewat pemberian topikal salep tiabendazole 15 % selama 5 hari.

Untuk trikinosis dosis yang dianjurkan 2 x 25 mg/kgBB selama 2-5 hari.

Untuk *visceral larva migrans* dosis yang dianjurkan 2 x 25 mg/kgBB selama 7 hari.

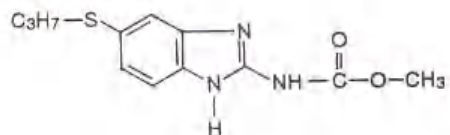
Tiabendazol tersedia sebagai tablet 500 mg dan sirop berisi 100 mg/ml.

KONTRAINDIKASI. Anak-anak dengan berat badan kurang dari 15 kg; Aktivitas yang memerlukan kewaspadaan; Hati pada gangguan fungsi hati atau ginjal, sebaiknya pakailah obat alternatif; Hipersensitif.

2.14. ALBENDAZOL

Suatu obat cacing berspektrum lebar yang dapat diberikan per oral dan digunakan sejak 1979. Dosis tunggal efektif untuk infeksi cacing kremi, cacing gelang, cacing trikuris, cacing *S. stercoralis* dan cacing tambang. Dilaporkan juga efektif untuk *cysticercosis*. Sekarang sedang diteliti khasiatnya untuk pengobatan penyakit *hydatid*.

Struktur kimianya adalah sebagai berikut :



Albendazol

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian per oral, obat ini diserap dengan cepat oleh usus. Obat ini dimetabolisir terutama menjadi albendazol sulfoksida dalam urin dapat dimonitor dan menjadi pegangan untuk menentukan dosis obat.

Waktu paruh : 8-9 jam. Metabolitnya terutama dikeluarkan lewat urin dan sedikit saja yang lewat feses.

FARMAKODINAMIK. Obat ini bekerja dengan cara memblokir pengambilan glukosa oleh larva maupun cacing dewasa, sehingga persediaan glikogen menurun dan pembentukan ATP berkurang, akibatnya parasit (cacing) akan mati. Obat ini memiliki khasiat membunuh larva *N. americanus* dan juga dapat merusak telur cacing gelang, tambang dan trikuris.

Dosis terapi pada orang sebesar 5 mg/kgBB, berdasarkan uji keamanan pada hewan coba, tidak merugikan.

INDIKASI. Untuk infeksi cacing kremi, cacing tambang dan cacing askaris atau trikuris. Dosis dewasa dan anak umur di atas 2 tahun adalah 400 mg dosis tunggal bersama makan. Untuk cacing kremi, terapi hendaknya diulangi sesudah 2 minggu. Untuk *N. americanus* dan cacing trikuris lama pengobatan yang dianjurkan ialah 2-3 hari.

Untuk infeksi cacing *S. stercoralis* dosis terapi 400 mg per hari selama 3 hari. Bila perlu, pengobatan dapat diulang setelah 2 minggu.

Untuk penyakit hydatid : dosis terapi yang dianjurkan 800 mg per hari selama 30 hari; kuur pengobatan ini dapat diulangi 2 sampai 3 kali, dengan interval 2 minggu. Selama pengobatan kadar albendazol sulfoksida dalam darah hendaknya dimonitor.

Untuk neuro-cysticercosis : dosis efektif yang dilaporkan adalah 15 mg/kgBB per hari selama 1 bulan.

Lain-lain. Untuk *T. saginata*, dosis terapi 400 mg/hari selama 3 hari. Untuk *cutaneous larva migrans* dosis terapinya 400 mg/hari selama 5 hari.

EFEK SAMPING. Untuk penggunaan 1-3 hari, aman. Efek samping berupa nyeri ulu hati, diare, sakit kepala, mual, lemah, dizziness, insomnia, frekuensinya sebanyak 6 %. Tetapi pada salah satu penelitian dilaporkan, bahwa insidens efek samping ini untuk golongan plasebo dibanding golongan obat, sama.

Pada pengobatan penyakit hydatid, dilaporkan timbulnya efek samping berupa : alopecia, leukemia yang reversibel, peningkatan transaminase yang reversibel, seorang mengalami reaksi anafilaksis.

Pada studi toksisitas kronik dengan hewan coba ditemukan adanya : diare, anemia, hipotensi, depresi SST, kelainan fungsi hati, *fetal toxicity*.

KONTRAINDIKASI. Anak umur kurang dari 2 tahun, wanita hamil dan sirosis hati.

2.15. IVERMEKTIN

Obat ini sekarang terbukti merupakan obat terpilih untuk mengobati *onchocerciasis*.

FARMAKOKINETIK. Ivermectin dihasilkan lewat proses fermentasi dari *streptomyces avermitilis*.

Pada orang pemberiannya per oral dan memiliki *half life* 10-12 jam. Ekskresinya sebagian besar bersama feses dan hanya 2 % lewat urin. Obat ini tak dapat melewati sawar otak (BBB).

FARMAKODINAMIK. Cara kerja obat ini yakni memperkuat peranan GABA pada proses transmisi di saraf tepi, sehingga cacing mati pada keadaan paralisis. Obat berefek terhadap mikrofilaria di jaringan dan embriogenesis pada cacing betina. Mikrofilaria mengalami paralisis, sehingga mudah dihanjurkan oleh sistem retikulo-endotelial. Karena obat ini tak melewati BBB, maka tak menyebabkan paralisis pada hospes. Obat ini memiliki *margin of safety* yang lebar. Ivermectin juga efektif terhadap strongyloidosis dan merupakan obat alternatif untuk pasien yang tak tahan atau tak mempan dengan thiabendazole.

PENGUNAAN. Dosis tunggal sebesar 200 mcg/kgBB, obat ini efektivitasnya setara dengan dietilkarbamazin dalam hal memberantas mikrofilaria di jaringan kulit dan rongga mata bagian depan (*anterior chamber*), tetapi ivermectin kerjanya lebih lambat dan menyebabkan reaksi sistemik dan reaksi terhadap mata yang lebih ringan. Dari salah satu studi perbandingan bahkan dilaporkan bahwa kelainan pada bola mata timbul pada golongan yang diobati dengan dietilkarbamazin, dan tidak ditemukan pada golongan yang diobati dengan ivermectin.

EFEK SAMPING. Pada dosis tunggal 50-200 mcg/kgBB efek samping yang timbul umumnya ringan, sebentar dan dapat ditolerir. Biasanya berupa : demam, pruritus, sakit otot dan sendi, sakit kepala, hipotensi, nyeri di kelenjar limfe. Gejala efek samping ini tak separah seperti diethyl-carbamazine, biasanya cukup disembuhkan dengan pemberian antihistamin dan antipiretik. Pada dosis 1 1/2 mg/kg tak menyebabkan efek teratogenik maupun fetotoksik pada kelinci dan tikus. Timbulnya "*cleft palate*" pada mencit pernah dilaporkan.

KONTRAINDIKASI. Pada wanita hamil. Jangan diberikan bersama-sama barbiturat, benzo-diazepin, asam valproat.

3. PEMILIHAN PREPARAT

Resume pengobatan penyakit cacing dan dosisnya dapat dilihat dalam tabel 35-1.

Tabel 35-1. OBAT-OBAT UNTUK INFESTASI CACING

Jenis Infeksi	Obat pilihan I	Obat pilihan II	Dosis
1. Askaris	Pirantel pamoat Mebendazol Levamisol	Piperazin sitrat	Pirantel : dosis tunggal 10 mg/kgBB basa. Mebendazol : 2 kali sehari 100 mg selama 3 hari. Levamisol: 50-150 mg sebagai dosis tunggal. Piperazin : dewasa 3,5 g sebagai dosis tunggal selama 2 hari. Anak 75 mg/kgBB sebagai dosis tunggal selama 2 hari.
2. Cacing kremi	Mebendazol Pirantel pamoat		Mebendazol : dosis tunggal 100 mg. Pirantel pamoat : dosis tunggal 10 mg/kgBB (maksimum 1 g) sebagai pirantel basa.
3. Cacing tambang	Mebendazol Pirantel pamoat		Mebendazol : 2 kali 100 mg selama 3 hari. Pirantel : untuk <i>A. duodenale</i> , dosis tunggal pirantel basa 10 mg/kgBB (maksimum 1 g) selama 3 hari.
4. <i>T. trichiura</i>	Mebendazol Tiabendazol		Mebendazol : 2 kali 100 mg selama 3-4 hari. Tiabendazol : 2 x sehari 25 mg/kgBB selama 2 hari.
5. <i>Strongiloides stercoralis</i>	Tiabendazol	Mebendazol	Tiabendazol : 2 x sehari 25 mg/kgBB selama 2-3 hari berturut-turut Mebendazol : 2 x sehari 100 mg selama 3 hari berturut-turut
6. <i>T. saginata</i> dan <i>T. solium</i>	Prazikuantel	Niklosamid	Prazikuantel : dosis tunggal 10 mg/kgBB. Khusus untuk <i>T. solium</i> dianjurkan pencakar 2 jam sesudah terapi. Niklosamid : untuk orang dewasa dan anak diatas 8 tahun diberikan 2 dosis @ 1 gram dengan selang waktu 1 jam. Untuk anak-anak 1/2 dosis dewasa.
7. Filaria	Dietilkarbamazin		Untuk <i>W. bancrofti</i> , <i>B. malayi</i> dan <i>Loa-loa</i> : 3 kali sehari 2 mg/kgBB bersama makan selama 10-30 hari. Untuk <i>O. volvulus</i> : dosis awal 25 mg sehari selama 3 hari, dosis ditingkatkan dengan 1-2 mg/kgBB 3 x sehari sebagai dosis terbagi, selama 21 hari. Untuk bayi dan anak kecil : dosis oral 0,5 mg/kgBB 3 x sehari (maksimum 25 mg/hari) selama 3 hari; 1 mg/kgBB 3 x sehari (maksimum 50 mg/hari) selama 3 hari; 1,5 mg/kgBB 3 x sehari (maksimum 100 mg/hari) selama 3 hari; dan 2 mg/kg BB 3 x sehari (maksimum 150 mg/hari) selama 2-3 minggu.

Tabel 35-1. OBAT-OBAT UNTUK INFESTASI CACING (sambungan)

Jenis infeksi	Obat pilihan I	Obat pilihan II	Dosis
8. <i>S. haematobium</i>	Prazikuantel		Dosis tunggal sebanyak 40 mg/kgBB atau dosis tunggal 20 mg/kgBB yang diulangi lagi sesudah 4-6 jam.
9. <i>S. mansoni</i>	Prazikuantel		Prazikuantel : dosis tunggal sebanyak 40 mg/kg BB atau 3 kali 20 mg/kgBB selang 4-6 jam Oksamnikuin : dewasa, dosis tunggal 15 mg/kgBB. Anak, 20 mg/kgBB dibagi dua dosis dengan jarak 2-8 jam.
10. <i>S. japonicum</i>	Prazikuantel	Niridazol	Prazikuantel : 2 kali 30 mg/kgBB yang selang 4-6 jam Niridazol : dosis anak dan dewasa 25 mg/kgBB per hari (maksimum 1 1/2 g) selama 5-10 hari

36. AMUBISID

Amir Sjarif

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Emetin | 3.1. Farmakologi |
| 1.1. Farmakologi | 3.2. Efek samping dan kontraindikasi |
| 1.2. Efek samping dan kontraindikasi | 3.3. Indikasi |
| 1.3. Indikasi | 3.4. Sediaan dan posologi |
| 1.4. Sediaan posologi | |
| 2. Derivat 8-hidroksikuinolin | 4. Klorokuin |
| 2.1. Farmakologi | 5. Amubisid lain |
| 2.2. Efek samping dan kontraindikasi | 5.1. Senyawa arsen |
| 2.3. Indikasi | 5.2. Diloksanid furoat |
| 2.4. Sediaan dan posologi | 5.3. Antibiotik |
| | 5.4. Klefamid (klorfenoksamid) |
| 3. Metronidazol & Tinidazol | 6. Pemilihan obat amubiasis |

Berdasarkan tempat kerjanya, amubisid dibagi atas tiga golongan: (1) **amubisid jaringan**, yaitu obat yang bekerja terutama pada dinding usus, hati dan jaringan ekstra intestinal lainnya; yang termasuk dalam golongan ini ialah dehidroemetin, emetin dan klorokuin; (2) **amubisid luminal**, yaitu yang bekerja dalam usus dan disebut juga amubisid kontak; yang termasuk golongan ini ialah diyodohidroksikuin, yodoklorhidroksikuin, kiniofon, glikobiarsol, karbarson, emetin bismut yodida, klefamid, diloksanid furoat dan beberapa antibiotik misalnya tetrasiklin dan paromomisin; dan (3) **amubisid yang bekerja pada lumen usus dan jaringan** contohnya antara lain metronidazol.

1. EMETIN

Pemakaian emetin secara rasional untuk pengobatan amubiasis dimulai tahun 1912, yaitu sejak dibuktikan bahwa obat ini dapat membunuh amuba in vitro. Mulai saat itu emetin digunakan secara luas untuk pengobatan amubiasis.

Emetin hidroklorid merupakan kristal putih kekuning-kuningan, mudah larut dalam air dan

alkohol. Obat ini sangat iritatif terhadap selaput lendir. Derivatnya **dehidroemetin**, kurang toksik dibanding emetin.

1.1. FARMAKOLOGI

CARA KERJA. Emetin membunuh *E. histolytica* secara langsung, dan lebih efektif terhadap bentuk motil daripada terhadap bentuk kista. In vitro, dosis terapi emetin akan segera membunuh trofozoit. Untuk membunuh kista diperlukan dosis besar, yang sering menimbulkan efek samping. Emetin menghambat sintesis protein sel-sel eukariotik (parasit dan mamalia) dengan jalan menghambat perpindahan ribosom sepanjang m-RNA.

FARMAKOKINETIK. Emetin diserap baik dari tempat suntikan, kemudian dimetabolisme dan diekskresi secara lambat. Sehingga emetin sudah ditemukan di urin 20-40 menit setelah suntikan, dan masih dapat ditemukan 40-60 hari setelah pengobatan dihentikan. Oleh karena itu, efek toksik kumulatif merupakan bahaya yang selalu ada. Kadar tertinggi didapat dalam hati, dan ini sangat penting artinya bagi pengobatan amubiasis hati. Emetin di-

temukan juga di paru-paru, ginjal dan limpa dalam kadar efektif.

1.2. EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI

Reaksi lokal. Sesudah suntikan emetin IM maupun SK sering timbul rasa sakit, nyeri tekan, kekakuan dan kelemahan otot setempat akibat terjadinya miositis. Pada suntikan SK kadang-kadang terjadi eksem lokal, urtikaria umum atau purpura pada kulit. Emetin tidak diberikan secara oral karena sangat merangsang saluran cerna.

Reaksi sistemik. Reaksi ini merupakan efek toksik yang terjadi karena akumulasi obat pada penggunaan berulang dengan selang waktu terlalu pendek. Reaksi ini terutama mengenai saluran cerna, otot rangka dan sistem kardiovaskular.

Manifestasi pada saluran cerna berupa diare, mual dan muntah. Diare dapat terjadi pada 50% penderita, biasanya disertai spasme usus dan kadang-kadang bercampur darah, lendir dan nanah. Keadaan ini dapat diikuti kelemahan yang hebat. Diare ini sering disalahtafsirkan sebagai eksaserbasi disentri amuba, perbedaannya ialah pada eksaserbasi terdapat periode perbaikan sebelum timbul diare. Mual dan muntah disebabkan oleh rangsangan sentral. Gejala saluran cerna ini dapat hilang sendiri walaupun pengobatan diteruskan, tetapi adakalanya gejala menghebat sehingga pengobatan harus dihentikan.

Manifestasi pada sistem neuromuskular berupa kelemahan, nyeri dan kekakuan otot rangka, terutama otot leher dan anggota gerak. Mungkin timbul pula gangguan sensoris ringan dan tremor. Kelemahan dan nyeri otot dapat menetap sampai pengobatan dihentikan; biasanya gejala ini akan timbul lebih dini daripada gejala lain yang lebih berat sehingga merupakan petunjuk untuk menghindari pemberian dosis yang berlebihan.

Manifestasi pada sistem kardiovaskular yang penting berupa hipotensi, nyeri prekordial, takikardi yang akan kembali normal walaupun pengobatan diteruskan, serta adanya kelainan EKG dan sesak napas yang cenderung menetap sampai pengobatan dihentikan. Frekuensi gangguan ini dapat mencapai $\pm 80\%$. Hipotensi yang timbul biasanya tidak hebat dan sebabnya belum jelas. Nyeri prekordial dapat menyerupai trombosis koroner. Takikardi

yang biasanya mendahului kelainan EKG, terutama terjadi pada penderita berobat jalan dan ini mungkin disebabkan pengaruh obat terhadap nodus SA. Sesak napas pada beberapa penderita kebanyakan bukanlah karena efek emetin pada jantung, tetapi karena kelelahan yang menyeluruh. Pada manusia yang mendapat dosis terapi, perubahan EKG yang penting yaitu gelombang T mendatar atau terbalik pada semua hantaran, interval P-R dan Q-T memanjang dan keadaan ini mungkin menetap selama 2 bulan atau lebih sesudah obat dihentikan. Terapi harus segera dihentikan bila terjadi kelainan EKG yang berarti.

Emetin harus digunakan secara hati-hati pada penderita usia lanjut atau lemah, dan sebaiknya jangan digunakan pada wanita hamil. Emetin tidak boleh digunakan pada penderita penyakit jantung atau penyakit ginjal organik, kecuali bila penderita tersebut menderita amubiasis hati dan abses amuba; juga tidak boleh diberikan pada anak kecuali pada disentri berat yang tidak responsif terhadap obat lain.

1.3. INDIKASI

Penggunaan utama emetin dan dehidroemetin ialah untuk mengobati amubiasis. Kegagalan terapi infeksi amuba dengan emetin terjadi pada 10-15% kasus. Bila penderita disentri akut diobati dengan emetin maka perbaikan klinik terjadi dalam 1-3 hari. Pada pemeriksaan tinja tidak lagi ditemukan bentuk motil maupun kista. Akan tetapi pada pemeriksaan tinja yang dilakukan beberapa waktu setelah pengobatan dihentikan dapat ditemukan kembali kista, hal ini menandakan bahwa masih ada bentuk trofozoit dalam usus besar. Pemberian emetin lebih lanjut tidak akan dapat menghilangkan kista ini. Penderita demikian akan menjadi pembawa kista (*carrier*), yang membahayakan diri sendiri dan merupakan sumber infeksi untuk lingkungannya.

Penggunaan emetin pada amubiasis intestinal hanyalah untuk penderita dengan diare berat, penderita disentri amuba akut atau pada eksaserbasi akut disentri amuba kronik yang tidak responsif terhadap obat lain yang lebih aman. Emetin tidak bermanfaat untuk infeksi ringan, tetapi sangat berguna pada amubiasis hati dan abses amuba, dan efektivitasnya hanya tersaingi oleh klorokuin dan metronidazol. Emetin digunakan juga untuk balantidiasis dengan hasil baik walaupun obat terpilih untuk penyakit ini sekarang ialah oksitetrasiklin.

Selain itu emetin digunakan pada infeksi *Fasciola hepatica*.

1.4. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Emetin HCl tersedia dalam bentuk larutan yang mengandung 20, 30 dan 60 mg per ampul untuk pemberian IM. Obat ini tidak boleh diberikan secara IV karena sangat berbahaya dan tidak lebih efektif. Dosis emetin hidroklorid pada orang dewasa tidak boleh lebih dari 60 mg sehari yang diberikan dalam dosis tunggal atau terbagi dua. Satu rangkaian terapi emetin tidak boleh diberikan lebih dari 5 hari dengan dosis total tidak lebih dari 300 mg.

Dosis emetin pada anak sebaiknya diberikan berdasarkan berat badan, yaitu tidak lebih dari 1 mg/kg BB sehari selama 5 hari. Terapi ulangan emetin baru boleh diberikan 6-8 minggu setelah terapi pertama dihentikan. Dehidroemetin tersedia dalam ampul yang mengandung 60 mg dehidroemetin dihidroklorida. Dosis dewasa 1-1,5 mg/kg BB per hari dengan maksimum 90 mg per hari, selama lima hari. Dosis anak berdasarkan berat badan serupa dengan dosis dewasa, hanya pemberian per harinya terbagi dua. Pengobatan ulang boleh diberikan 2 minggu setelah rangkaian pengobatan pertama dihentikan.

2. DERIVAT 8-HIDROKSIKUINOLIN

Beberapa derivat 8-hidroksikuinolin yang berperan dalam pengobatan amubiasis ialah diyodohidroksikuin (*iodokuinol*), yodoklorhidroksikuin (*kl-iokuinol*), broksikuinolin, klorkuinadol dan kiniofon.

2.1. FARMAKOLOGI

Golongan obat ini memperlihatkan efek amubisid langsung, tetapi mekanisme kerjanya belum jelas. Derivat 8-hidroksikuinolin ini hanya bekerja terhadap amuba dalam lumen usus dan tidak efektif untuk abses amuba atau amubiasis hati. Golongan obat ini efektif terhadap bentuk motil maupun kista dan efektivitasnya terhadap kista mungkin berdasarkan atas efeknya terhadap trofozoit. Obat golongan ini efektif untuk penderita pembawa kista, tetapi untuk disentri amuba akut, efektivitasnya sangat rendah.

FARMAKOKINETIK. Setelah pemberian secara oral, sebagian obat akan diserap. Pada manusia, seperempat dari jumlah yodoklorhidroksikuin yang diberikan per oral ditemukan kembali di urin dalam bentuk glukuronidnya. Diyodohidroksikuin ialah derivat yang paling sedikit diserap, yaitu kira-kira sepertiga dari yodoklorhidroksikuin. Belum diketahui apakah efektivitas obat golongan ini untuk pengobatan amubiasis lumen usus hanya tergantung dari jumlah obat dalam lumen usus atau juga dipengaruhi oleh kadarnya dalam sirkulasi.

2.2. EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI

Efek samping terpenting dari kliokuinol ialah *subacute myelo-optic neuropathy (SMON)*. Kelainan ini banyak dijumpai di Jepang, tetapi di daerah lain relatif jarang. Setelah obat ini ditarik dari peredaran di Jepang pada awal tahun tujuh puluhan ternyata insidens SMON sangat menurun. Diduga faktor lingkungan juga turut berperan dalam timbulnya kelainan ini. SMON biasanya dimulai dengan nyeri perut dan diare persisten. Kemudian timbul gangguan sensorik bilateral seperti parestesia dan disestesia terutama pada bagian distal kaki. Gejala lain yang mungkin timbul ialah kelainan proprioseptif, kelemahan otot kaki dan gejala piramidal. Anggota gerak bagian atas jarang terkena. Kadang-kadang terjadi penurunan visus atau kebutaan, kelainan fungsi saraf otonom, kelainan psikologik dan lidah berwarna hijau. Juga dilaporkan atrofi optik dan kebutaan permanen pada anak yang mendapat diyodohidroksikuin untuk pengobatan diare kronik.

Selain SMON efek samping lain yang mungkin timbul ialah turunkulosis (toksikoderma yodium), menggigil, demam, dermatitis, rasa gatal, iritasi anus, gangguan saluran cerna dan sakit kepala. Obat ini dikontraindikasikan pada penderita dengan gangguan faal hati dan intoleransi yodium. Pada beberapa penderita, dapat terjadi pembesaran kelenjar tiroid. Ada dugaan bahwa iodokuinol kurang toksik dibandingkan dengan kliokuinol, mungkin karena penyerapan yang lebih sedikit. Namun demikian penggunaan golongan obat ini secara rutin tidak dianjurkan sebab telah tersedia obat lain yang lebih aman.

2.3. INDIKASI

Derivat 8-hidroksikuinolin merupakan obat yang baik untuk pengobatan pembawa amuba dan dapat pula digunakan untuk pengobatan ambulator dan terapi masal. Penggunaan pada anak untuk diare kronik yang tidak jelas, tidak dianjurkan, karena dapat menimbulkan neurotoksisitas yang berat. Selain untuk amubiasis intestinal, iodokuinol juga merupakan obat pilihan utama untuk *carrier* amubiasis. Obat ini juga efektif pada pengobatan infeksi *Dientamoeba fragilis*, balantidiasis dan lambliasis yang telah resisten terhadap pengobatan kuinakrin. Iodokuinol dan klorokuinol juga digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit kulit secara topikal.

2.4. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Klorokuinol umumnya terdapat dalam kombinasi dengan kortikosteroid, sulfonamid dan zat lain sebagai sediaan krem salep dan tablet vagina. Sediaan tunggal klorokuinol berupa bubuk dan tablet 250 mg.

Di Indonesia klorokuinol yang semula sangat populer sebagai antidiare (pil Ciba), telah ditarik dari peredaran pada tahun 1989, karena efektivitasnya pada diare akut tidak ada padahal obat ini berpotensi menimbulkan SMON (*subacute myelo-optic neuropathy*).

Dosis iodokuinol yang dianjurkan pada pengobatan amubiasis ialah 3 x 650 mg selama 20 hari untuk dewasa, atau 30-40 mg/kgBB/hari untuk anak, yang terbagi dalam tiga dosis.

3. METRONIDAZOL

Metronidazol ialah (1 β -hidroksi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol yang berbentuk kristal kuning muda dan sedikit larut dalam air atau alkohol. Selain memiliki efek trikomoniasid, metronidazol juga berefek amubisid dan efektif terhadap *Giardia lamblia*. Obat lain yang memiliki struktur dan aktivitas mirip dengan metronidazol dan telah digunakan di banyak negara ialah tinidazol, nimorazol, dan ornidazol.

3.1. FARMAKOLOGI

Metronidazol memperlihatkan daya amubisid langsung. Pada biakan *E. histolytica* dengan kadar metronidazol 1-2 μ g/ml, semua parasit musnah dalam 24 jam. Sampai saat ini belum ditemukan amuba yang resisten terhadap metronidazol. Metronidazol juga memperlihatkan daya trikomoniasid langsung. Pada biakan *Trichomonas vaginalis*, kadar metronidazol 2,5 μ g/ml dapat menghancurkan 99% parasit dalam waktu 24 jam. Trofozoit *Giardia lamblia* juga dipengaruhi langsung pada kadar antara 1-50 μ g/ml.

Tinidazol memperlihatkan spektrum antimikroba yang sama dengan metronidazol. Perbedaannya dengan metronidazol ialah masa paruhnya yang lebih panjang sehingga dapat diberikan sebagai dosis tunggal per hari.

FARMAKOKINETIK. Absorpsi metronidazol berlangsung dengan baik sesudah pemberian oral. Satu jam setelah pemberian dosis tunggal 500 mg per oral diperoleh kadar plasma kira-kira 10 μ g/ml. Umumnya untuk kebanyakan protozoa dan bakteri yang sensitif, rata-rata diperlukan kadar tidak lebih dari 8 μ g/ml.

Waktu paruhnya berkisar antara 8-10 jam. Pada beberapa kasus terjadi kegagalan karena rendahnya kadar sistemik. Ini mungkin disebabkan oleh absorpsi yang buruk atau metabolisme yang terlalu cepat. Obat ini diekskresi melalui urin dalam bentuk asal dan bentuk metabolit hasil oksidasi dan glukuronidasi. Urin mungkin berwarna gelap karena mengandung pigmen yang larut air. Metronidazol juga diekskresi melalui air liur, air susu, cairan vagina, dan cairan seminal dalam kadar yang rendah.

Masa paruh tinidazol 12-14 jam. Kadar plasma setelah 24 jam, 10 μ g/ml.

3.2. EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI

Efek samping hebat yang memerlukan penghentian pengobatan jarang ditemukan. Efek samping yang paling sering dikeluhkan ialah sakit kepala, mual, mulut kering dan rasa kecap logam. Muntah, diare dan spasma usus jarang dialami. Lidah berselaput, glossitis dan stomatitis dapat terjadi selama pengobatan dan ini mungkin berkaitan dengan moniliasis. Efek samping lain dapat berupa

pusing, vertigo, ataksia, parestesia pada ekstremitas, urtikaria, *flushing*, pruritus, disuria, sistitis, rasa tekan pada pelvik, juga kering pada mulut vagina dan vulva.

Metronidazol ialah suatu nitroimidazol, sehingga ada kemungkinan dapat menimbulkan gangguan darah. Walaupun sampai saat ini belum pernah dilaporkan adanya gangguan darah yang berat, pemberian metronidazol untuk jangka lebih dari 7 hari hendaknya disertai dengan pemeriksaan leukosit secara berkala, terutama pada penderita usia muda atau penderita dengan daya tahan rendah. Neutropenia dapat terjadi selama pengobatan dan akan kembali normal setelah pengobatan dihentikan. Pada penderita dengan riwayat penyakit darah atau dengan gangguan SSP, pemberian obat ini tidak dianjurkan. Bila ditemukan ataksia, kejang atau gejala susunan saraf pusat yang lain, maka pemberian obat harus segera dihentikan. Metronidazol telah diberikan pada berbagai tingkat kehamilan tanpa peningkatan kejadian teratogenik, prematuritas dan kelainan pada bayi yang dilahirkan. Namun penggunaan pada trimester pertama kehamilan tidak dianjurkan, bahkan bila mungkin untuk semua tingkat kehamilan, sampai diperoleh data keamanan yang lebih lengkap.

Efek serupa disulfiram dilaporkan terjadi pada beberapa penderita yang minum alkohol dan mendapat metronidazol. Akan tetapi metronidazol tidak diindikasikan untuk mengobati alkoholisme.

Dosis metronidazol perlu dikurangi pada pasien dengan penyakit obstruksi hati yang berat, sirosis hepatitis dan gangguan fungsi ginjal yang berat.

Efek samping tinidazol serupa metronidazol.

3.3. INDIKASI

Metronidazol dan tinidazol terutama digunakan untuk amubiasis, trikomoniasis dan infeksi bakteri anaerob. Metronidazol efektif untuk amubiasis intestinal maupun ekstraintestinal. Namun efeknya lebih jelas pada jaringan, sebab sebagian besar metronidazol mengalami penyerapan di usus halus. Karena itu pemberian metronidazol sebagai obat tunggal pada amubiasis intestinal sering disertai frekuensi relaps yang cukup tinggi. Untuk amubiasis intestinal dianjurkan pemberian amubisid intestinal lain setelah pemberian metronidazol.

Pada abses hati, dosis yang digunakan sama besar dengan dosis yang digunakan untuk disentri amuba, bahkan dengan dosis yang lebih kecil telah

dapat diperoleh respons yang baik. Meskipun metronidazol efektif untuk abses hati, namun aspirasi abses tetap diperlukan. Belum ada keseragaman pendapat tentang penggunaan obat ini untuk pembawa amuba.

Selain untuk amubiasis dan trikomoniasis, metronidazol juga diindikasikan untuk drakunkuliasis sebagai alternatif niridazol dan untuk giardiasis. Metronidazol telah digunakan untuk profilaksis pascabedah daerah abdomen, infeksi pelvik dan pengobatan endokarditis yang disebabkan oleh *B. fragilis*. Untuk maksud ini metronidazol merupakan obat pilihan selain klindamisin, antibiotik β -laktam, dan kloramfenikol.

Metronidazol juga digunakan untuk kolitis pseudomembranosa yang disebabkan oleh *Clostridium difficile* tetapi vankomisin merupakan obat terpilih.

3.4. SEDIAAN DAN POSOLOGI

METRONIDAZOL. Tersedia dalam bentuk tablet 250 dan 500 mg; suspensi 125 mg/5 ml dan tablet vagina 500 mg. Untuk amubiasis, dosis oral yang digunakan ialah 3 x 750 mg/hari selama 5-10 hari. Sedangkan untuk anak ialah 35-50 mg/kg BB/hari terbagi dalam tiga dosis

Untuk trikomoniasis pada wanita dianjurkan 3 kali 250 mg/hari selama 7-10 hari; bila perlu, pengobatan ulang baru boleh diberikan dengan selang waktu 4-6 minggu. Pada terapi ulang diperlukan pemeriksaan jumlah leukosit sebelum, selama dan sesudah pengobatan. Tablet vaginal sehari sekali dapat diberikan bersama-sama dengan tablet oral 3 kali 250 mg selama 7-10 hari. Hasil yang tidak memuaskan merupakan petunjuk perlunya dilakukan tindakan pembedahan untuk menghilangkan fokus yang terdapat di kelenjar serviks atau dalam kelenjar Skene dan Bartolini. Kegagalan pengobatan juga dapat terjadi bila ada reinfeksi dari pasangannya. Dalam hal demikian, pihak laki-laki harus diobati juga dengan metronidazol 3 kali 250 mg/hari selama 7 hari dalam waktu bersamaan. Untuk penderita yang toleran dapat diberikan pengobatan sehari saja dengan dosis tunggal 2 gram atau 2 kali 1 g sehari. Untuk anak pre pubertas diberikan 15 mg/kgBB per hari dalam dosis terbagi tiga selama 7-10 hari.

Dosis untuk giardiasis adalah 3 x 250 mg/hari selama 7 hari.

TINIDAZOL. Tersedia sebagai tablet 500 mg.

Giardiasis. Dosis tunggal 1,5 g diminum sewaktu makan.

Disentri amuba/abses hati amuba. Dosis tunggal sehari 2 g selama 3 hari, diberikan sewaktu makan. Anak, 60 mg/kgBB.

Trikomoniasis : dosis tunggal 2 g. Pasangan seksual harus diobati dengan dosis yang sama.

Kemoprofilaksis infeksi anaerobik pada bedah pelvik/bedah abdominal.

Bedah abdominal. Pada operasi lambung, empedu, usus, tinidazol 1.600 mg IV + 400 mg doksisisiklin yang diberikan 1 jam sebelum pembedahan efektif mencegah infeksi pasca bedah. Doksisisiklin ditambahkan untuk mencegah infeksi kuman gram-negatif yang aerobik.

Pada bedah kolorektal 2 g tinidazol oral diberikan 12 jam sebelum pembedahan. Tambahan pemberian beberapa hari sebelum dan/atau sesudahnya tidak membawa tambahan manfaat. **Bedah pelvik.** Untuk pencegahan infeksi diberikan 2 g tinidazol oral 12 jam sebelum dan 48 jam pasca-bedah. Regimen ini efektif mencegah endometritis dan sepsis luka operasi pada bedah sesaria maupun histerektomi.

Pengobatan infeksi anaerobik. Tinidazol merupakan alternatif penisilin untuk pengobatan infeksi anaerobik : peritonitis, abses abdominal dan abses otak. Dosis 500 mg, setiap 12 jam IV, lama pengobatan sesuai respons terapi.

4. KLOOROKUIN

In vitro, klorokuin menunjukkan daya amubisid lebih besar terhadap trofozoid dibandingkan dengan golongan oksikuinolin berhalogen dan karbason, tetapi lebih kecil daripada emetin. Berdasarkan kenyataan ini dan pengetahuan bahwa klorokuin banyak ditimbun dalam hati hewan coba dengan kadar beberapa ratus kali kadar dalam plasma, maka klorokuin digunakan untuk pengobatan amubiasis hati. Beberapa hari setelah pengobatan dengan klorokuin keluhan dan gejala amubiasis hati hilang; penyakit tersebut dapat dikendalikan secara baik bahkan sering dapat disembuhkan.

Klorokuin tidak bermanfaat untuk amubiasis intestinal, karena penyerapannya hampir sempurna sehingga kadar yang terdapat di kolon sangat rendah.

Dalam pengobatan amubiasis hati, selain klorokuin, harus pula diberikan obat amubiasis intestinal untuk mencegah relaps. Sebaliknya dalam pengobatan amubiasis intestinal, selain obat yang efektif untuk amubiasis intestinal perlu pula disertai dengan klorokuin untuk mencegah kemungkinan infeksi hati. Infeksi *E. histolytica* di kolon selalu merupakan sumber amubiasis ekstraintestinal.

Dosis klorokuin yang biasa untuk orang dewasa dengan amubiasis ekstraintestinal ialah 4 x 250 mg/hari pada dua hari pertama dan dilanjutkan dengan 2x250 mg/hari selama dua atau tiga minggu. Karena toksisitasnya rendah, dosis dapat dinaikkan bila perlu. Beberapa peneliti menganjurkan agar klorokuin diberikan setelah terapi emetin, sedangkan peneliti lain lebih menyukai pemberian kedua macam obat tersebut bersama-sama. Hasil pengobatan dengan klorokuin seringkali sama cepat dan lengkap seperti emetin, bahkan kadang-kadang klorokuin memberikan hasil yang baik pada kasus yang gagal dengan emetin. Seperti halnya emetin, klorokuin tidak selalu bersifat kuratif pada abses hati, karena itu perlu terapi tambahan dan kadang-kadang perlu pembedahan. Belum ada laporan tentang resistensi amuba terhadap klorokuin.

Pemakaian lain dari klorokuin yang berharga ialah untuk diagnosis *ex juvantibus* pada penderita yang disangka menderita amubiasis hati. Apabila kelainan hati disebabkan oleh amuba maka dengan pemberian klorokuin segala keluhan dan gejala yang berhubungan dengan hati cepat hilang. Pengobatan abses paru akibat amuba dengan klorokuin juga memberi hasil baik.

Klorokuin digunakan untuk amubiasis hanya bila metronidazol tak berhasil atau ada kontraindikasi dalam penggunaannya.

Sifat-sifat farmakologi klorokuin dibahas secara lengkap dalam Bab 37.

5. AMUBISID LAINNYA

5.1. SENYAWA ARSEN

Obat golongan arsen yang terdiri dari karbason dan glikobiarsol merupakan amubisid luminal yang telah lama dikenal. Obat ini digunakan untuk amubiasis intestinal akut maupun kronik, tetapi tidak efektif untuk disentri yang berat. Namun de-

ngan ditemukannya obat lain yang lebih efektif dan lebih aman, sediaan arsen ini hampir tidak digunakan lagi.

Pembahasan lebih lengkap tentang kedua obat ini dapat dilihat pada edisi terdahulu buku ini.

5.2. DILOKSANID FUROAT

Diloksanid furoat adalah derivat dikloro-asetamid, merupakan bubuk kristal putih yang hampir tidak larut air. Di dalam lumen atau mukosa usus sebagian besar ester ini dihidrolisis menjadi diloksanid yang bersifat amubisid, dan asam furoat sehingga dalam sirkulasi sistemik terdapat sebagai diloksanid.

FARMAKOLOGI. Diloksanid merupakan hasil substitusi asetanilid. Baik diloksanid maupun esternya ternyata memiliki daya antibakteri. *In vitro*, diloksanid memperlihatkan sifat amubisid langsung dengan mekanisme yang belum diketahui. Pada percobaan klinik, obat ini efektif untuk mengobati penderita dengan kista, tetapi relatif tidak efektif untuk pengobatan amubiasis intestinal akut karena rendahnya kadar obat di tempat infeksi. Ternyata ester furoatnya lebih aktif daripada senyawa asal, sehingga diloksanid furoat digunakan untuk mengobati amubiasis intestinal akut.

Teklozan dan etofamid adalah derivat dikloro-asetamid yang lain yang telah memberikan hasil yang baik terhadap amubiasis luminal.

Farmakokinetik. Pada hewan coba absorpsi melalui saluran cerna berlangsung cepat. Kadar puncak dalam darah dicapai dalam waktu satu jam dan menurun sesudah 6 jam. Ekskresi melalui urin dalam waktu 48 jam sebanyak 60-90% dan sebagian yaitu 4-9% melalui feses. Diloksanid diekskresi dalam bentuk glukuronidnya.

Efek samping. Efek samping yang berat belum atau tidak ditemukan. Sering timbul keluhan saluran cerna yang ringan misalnya meteorismus, flatus dan muntah. Pruritus dan urtikaria kadang-kadang terjadi.

Indikasi. Beberapa peneliti beranggapan bahwa diloksanid furoat merupakan obat terpilih untuk pengobatan pembawa amuba dan bila diberikan bersama obat lain yang tepat, merupakan obat terpilih untuk amubiasis ekstraintestinal. Bila hanya diberikan diloksanid furoat saja terapi tidak efektif.

Masih terdapat silang pendapat tentang efektivitasnya untuk amubiasis akut yang disertai gejala disentri.

Sediaan dan posologi. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet 500 mg dan diberikan secara oral dengan dosis 3 kali sehari 1 tablet selama 10 hari. Jika diperlukan, rangkaian terapi kedua diberikan segera sesudah rangkaian pertama selesai. Dosis untuk anak ialah 20 mg/kgBB/hari, dalam dosis terbagi tiga selama 10 hari.

5.3. ANTIBIOTIK

Beberapa antibiotik berguna untuk pengobatan amubiasis intestinal, misalnya **eritromisin**, **paromomisin** dan beberapa jenis **tetrasiklin**. Paromomisin ialah satu-satunya antibiotik yang memiliki efek amubisid langsung. Antibiotik lain tidak langsung bersifat amubisid dan bekerja dengan mempengaruhi flora usus yang penting untuk kehidupan amuba patogen.

Derivat tetrasiklin yang paling sering digunakan ialah **tetrasiklin**, **klortetrasiklin** dan **oksitetrasiklin**. Efektivitasnya tergantung dari jumlah obat yang tidak diabsorpsi di dalam usus; hal ini terbukti pada demetilklorotetrasiklin dan metasetiklin yang absorpsinya baik yang ternyata memperlihatkan daya amubisid rendah. Penggunaan tetrasiklin, sebaiknya bersamaan dengan obat lain yang tepat, untuk amubiasis intestinal maupun ekstraintestinal.

Paromomisin termasuk golongan aminoglikosid yang berasal dari *Streptomyces rimosus* dan bersifat amubisid secara *in vitro* maupun *in vivo*. Obat ini bekerja langsung terhadap amuba, tetapi juga bersifat antibakteri terhadap organisme normal maupun patogen dalam usus. Setelah pemberian oral, hanya sedikit yang diabsorpsi. Efek sampingnya terbatas pada keluhan saluran cerna termasuk diare. Seperti aminoglikosid lain paromomisin sangat toksik terhadap ginjal. Pengalaman dengan paromomisin menunjukkan bahwa obat ini cukup efektif untuk pengobatan amubiasis intestinal yang akut maupun kronik, tetapi tidak efektif untuk amubiasis ekstraintestinal. Paromomisin juga efektif untuk pengobatan taeniasis. Paromomisin sulfat yang diberikan per oral disebut juga **humatin**. Dosis paromomisin ialah 25-35 mg/kgBB/hari yang dibagi dalam 3 dosis dan diberikan pada waktu makan, selama 5-10 hari. Beberapa peneliti menggunakan dosis yang lebih tinggi yaitu sampai 66 mg/kgBB.

5.4. KLEFAMID (KLORFENOKSAMID)

Obat ini digunakan untuk pengobatan amubiasis intestinal akut atau kronik. Sediaannya berupa tablet 250 mg dan dosis 1,5 g/hari yang diberikan selama 40 hari. Dosis dapat ditingkatkan menjadi 2,25 g/hari. Efek samping biasanya berupa keluhan ringan pada saluran cerna, misalnya rasa kembung, mual, nyeri perut dan diare.

6. PEMILIHAN OBAT AMUBIASIS

Pengobatan amubiasis dinyatakan berhasil bila pada pemeriksaan laboratorium berkala selama 6 bulan tidak ditemukan lagi adanya amuba bentuk *histolytica* dan kista. Hilangnya gejala klinik belum merupakan jaminan penderita sembuh dari penyakit amubiasis. Untuk memperoleh keadaan tersebut perlu dicegah terjadinya infeksi ulang dan ini dapat dilaksanakan dengan pemberian amubisid yang bekerja sekaligus di jaringan dan lumen usus disertai dengan peningkatan higiene perorangan dan kesehatan lingkungan. Secara epidemiologi, pengobatan terhadap pembawa kista juga penting, sebab individu ini dapat menjadi sumber penularan bagi orang lain dan dirinya sendiri. Pembawa kista ini merupakan indikasi bagi amubisid luminal, namun pada penggunaan amubisid yang hanya bekerja di lumen usus, tidak dapat mencegah terjadinya amu-

biasis hati. Rekomendasi *AMA Drug Evaluations* tahun 1991 untuk pengobatan amubiasis terlihat pada Tabel 36-1.

Tabel 36-1. PENGOBATAN AMUBIASIS

Jenis infeksi	Obat terpilih	Obat pilihan lain
1. Pembawa kista (asimtomatis)	iodokuinol	paromomisin atau dioksand furoat
2. Infeksi usus ringan s/d sedang	metronidazol diikuti dengan yodokuinol	metronidazol diikuti paromomisin
3. Infeksi usus berat	metronidazol diikuti dengan yodokuinol	dehidroemetin atau emetin diikuti iodo-kuinol
4. Abses jaringan (biasanya hati)	metronidazol diikuti dengan yodokuinol	dehidroemetin atau emetin dan iodo-kuinol, dengan atau tanpa klorokuin

Selain pemberian amubisid, juga diperlukan tindakan lain yang sifatnya menguntungkan penderita misalnya diet yang rendah residu serta karbohidrat dan protein yang mudah dicerna; pemberian obat yang bersifat simtomatik; dan kadang-kadang diperlukan pula antimikroba untuk mengendalikan infeksi yang menyertai amubiasis.

37. OBAT MALARIA

Sukarno Sukarban dan Zunilda SB

1. Pendahuluan
2. Klorokuin dan turunannya
 - 2.1. Farmakodinamik
 - 2.2. Farmakokinetik
 - 2.3. Efek nonterapi dan kontraindikasi
 - 2.4. Sediaan dan posologi
3. Pirimetamin
 - 3.1. Kimia
 - 3.2. Farmakodinamik
 - 3.3. Farmakokinetik
 - 3.4. Efek nonterapi
 - 3.5. Sediaan dan posologi
4. Primakuin
 - 4.1. Sejarah dan kimia
 - 4.2. Farmakodinamik
 - 4.3. Farmakokinetik
 - 4.4. Efek nonterapi dan kontraindikasi
 - 4.5. Posologi
5. Kuinin dan alkaloid sinkona
 - 5.1. Sejarah dan kimia
 - 5.2. Farmakodinamik
 - 5.3. Farmakokinetik
 - 5.4. Efek samping
 - 5.5. Indikasi
 - 5.6. Sediaan dan posologi
6. Obat malaria lain
 - 6.1. Proguanil
 - 6.2. Meflokuin
 - 6.3. Halofantrin
 - 6.4. Tetrasiklin
 - 6.5. Kombinasi pirimetamin sulfadoksin
 - 6.6. Artemisinin
7. Kemoprofilaksis dan terapi malaria
 - 7.1. Terapi malaria
 - 7.2. Kemoprofilaksis malaria

1. PENDAHULUAN

Untuk dapat mengerti kerja dan penggunaan obat malaria, perlu dimengerti dasar-dasar biologi plasmodium, diagnosis penyakit malaria, tujuan pengobatannya, dan masalah resistensi dalam pengobatan malaria. Obat malaria yang akan dibahas: klorokuin dan turunannya, pirimetamin, primakuin, kina, meflokuin, halofantrin dan artemisinin. Obat semacam sulfonamid, sulfon, dan tetrasiklin yang digunakan dalam bentuk kombinasi dengan salah satu obat di atas dibahas pada bagian lain dari buku ini.

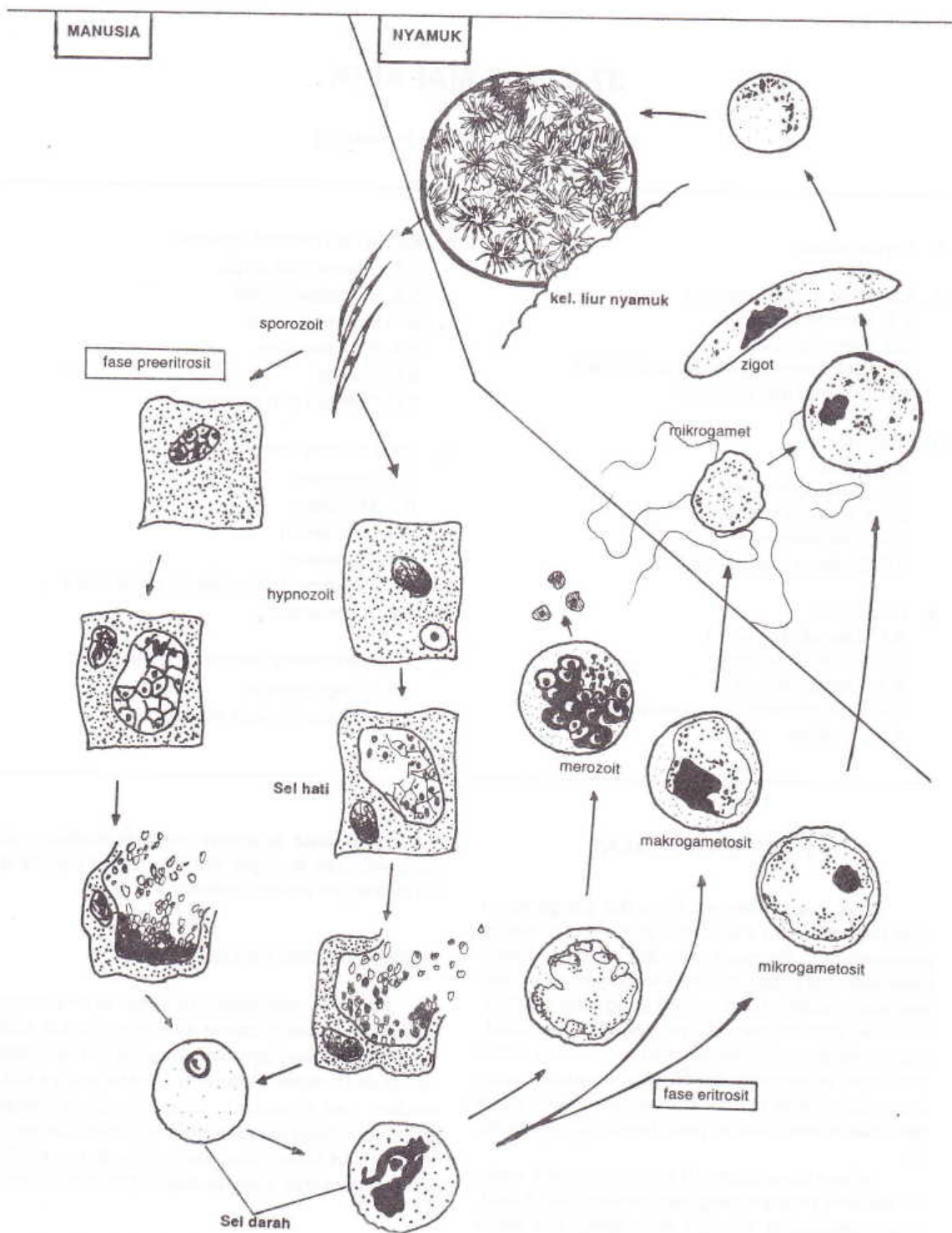
Secara klinis dikenal 3 macam penyakit malaria. **Malaria tropika** yang disebabkan oleh *P. falciparum* cenderung menjadi akut, tetapi bila cepat diobati, hasil pengobatan memuaskan. **Malaria tertiana** yang penyebabnya *P. vivax* cenderung menjadi kronis karena memiliki fase eritrosit dan ekso-

eritrosit. **Malaria kuartana** yang disebabkan oleh *P. malaria* dan terdapat di Afrika Barat banyak disertai dengan sindrom nefrotik.

DASAR BIOLOGI INFEKSI

Manusia merupakan **hospes antara** tempat plasmodium mengadakan skizogoni (siklus aseksual), sedangkan nyamuk *Anopheles* merupakan vektor dan **hospes definitif** tempat terjadinya siklus seksual dan reproduksi yang dilengkapi dengan sporogoni. Pada manusia parasit ini hidup dalam sel tubuh (*fixed tissue cells*) dan sel darah merah. Siklus hidup parasit malaria dapat dilihat di Gambar 37-1.

SIKLUS ASEKSUAL. Infeksi malaria alami terjadi dengan masuknya sporozoit melalui gigitan nyamuk anofeles betina yang terinfeksi parasit. Selain itu,



Gambar 37-1. Siklus malaria

infeksi dapat terjadi melalui transfusi darah yang tercemar parasit. Dengan masuknya sporozoit ini dimulailah siklus aseksual plasmodium.

Sporozoit ini segera hilang dari sirkulasi darah dan menetap di sel parenkim hati untuk bermultiplikasi dan berkembang menjadi skizon jaringan. Bagian siklus ini dikenal sebagai **fase preeritrosit** atau **eksoeritrosit**, dan berlangsung selama 5-16 hari tergantung dari jenis plasmodium. Pada fase ini pasien belum memperlihatkan gejala.

Setelah perkembangan beberapa generasi, skizon jaringan ini akan pecah dan melepaskan beribu-ribu merozoid ke sirkulasi darah. Bentuk merozoid ini akan memasuki eritrosit dan memulai **fase eritrosit**. Pada infeksi *P.falciparum* dan *P.malariae* skizon pecah serentak, sedangkan pada infeksi *P.vivax* dan *P.ovale* beberapa skizon tetap dalam keadaan laten untuk kemudian menimbulkan relaps. Parasit dalam eritrosit memperbanyak diri membentuk trofozoit dan akhirnya skizon yang matang. Eritrosit yang mengandung skizon ini kemudian pecah melepaskan 6-24 merozoid ke sirkulasi. Merozoid ini memasuki eritrosit lain dan mengulangi lagi fase skizogoni. Penghancuran eritrosit yang terjadi secara periodik inilah yang menimbulkan gejala khas malaria, yaitu demam yang diikuti menggigil.

SIKLUS SEKSUAL. Sebagian merozoid berdiferensiasi menjadi gamet jantan dan betina yang bila berpindah ke nyamuk pada saat nyamuk menggigit pasien. Dengan demikian siklus seksual dimulai. Gametosit berdiferensiasi lebih lanjut menjadi gamet jantan dan betina. Pembuahan terjadi dalam usus nyamuk. Zigot yang terjadi berkembang menjadi sporozoit, berpindah ke kelenjar ludah nyamuk, dan menginfeksi manusia lain melalui gigitan nyamuk.

KLASIFIKASI ANTIMALARIA

Berdasarkan kerjanya pada tahapan perkembangan plasmodium, antimalaria dibedakan atas **skizontosid jaringan dan darah**; **gametosid** dan **sporontosid**. Dengan klasifikasi ini antimalaria dipilih sesuai dengan tujuan pengobatan.

Untuk mengendalikan serangan klinik digunakan skizontosid darah yang bekerja terhadap merozoid di eritrosit (fase eritrosit). Dengan demikian tidak terbentuk skizon baru dan tidak terjadi penghancuran eritrosit yang menimbulkan gejala klinik. Contoh golongan obat ini ialah klorokuin, kuinin, dan meflokuin.

Pengobatan supresi ditujukan untuk menyingkirkan semua parasit dari tubuh pasien dengan memberikan skizontosid darah dalam waktu lama, lebih lama dari masa hidup parasit.

Pada **pencegahan kausal** digunakan skizontosid jaringan yang bekerja pada skizon yang baru memasuki jaringan hati. Dengan demikian tahap infeksi eritrosit dapat dicegah dan transmisi lebih lanjut dihambat. Pirimetamin dan primakuin efektif untuk tujuan ini, tetapi primakuin tidak digunakan untuk profilaksis karena masa paruhnya yang pendek. Relaps juga dapat dicegah dengan skizontosid jaringan ini, misalnya pada infeksi *P.vivax*.

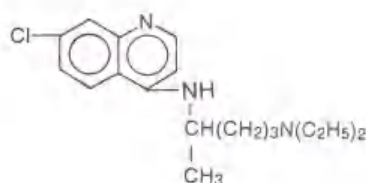
Pengobatan radikal dimaksudkan untuk memusnahkan parasit dalam fase eritrosit dan eksoeritrosit. Untuk ini digunakan kombinasi skizontosid darah dan jaringan. Bila telah dicapai penyembuhan radikal maka individu ini diperbolehkan menjadi donor darah. Tetapi sulit untuk mencapai penyembuhan radikal karena adanya *late tissue stage*, kecuali pada infeksi *P.falciparum*. Pengobatan untuk mengatasi serangan klinik infeksi *P.falciparum* merupakan juga pengobatan radikal. Individu yang tinggal di daerah endemik tidak cocok untuk mendapat pengobatan radikal karena kemungkinan reinfeksi besar. Pengobatan seperti ini ditujukan pada pasien yang kambuh setelah meninggalkan daerah endemik.

Gametositosid membunuh gametosit yang berada dalam eritrosit sehingga transmisinya ke nyamuk dihambat. Klorokuin dan kuinin memperlihatkan efek gametosidal pada *P.vivax* dan *P.malariae*, sedangkan gametosid *P.falciparum* dapat dibunuh oleh primakuin. **Sporontosid** menghambat perkembangan gametosit lebih lanjut di tubuh nyamuk yang mengisap darah pasien, dengan demikian rantai penularan terputus. Kerja seperti ini terlihat dengan primakuin dan kloroguanid.

2. KLOROKUIN DAN TURUNANNYA

Klorokuin (7-kloro-4-(4 dietilamino-1-metil-butil-amino) kuinolin ialah turunan 4-aminokuinolin yang ditemukan dalam usaha mencari antimalaria yang kurang toksik dibandingkan dengan kuinakrin. Zat ini merupakan senyawa difosfat berupa kristal putih yang pahit, larut baik dalam pH asam tetapi kurang pada pH netral atau basa. Klorokuin mem-

punyai gugus aktif yang sama dengan kuinakrin, tetapi inti klorokuin ialah kuinolin dan obat ini tidak mengandung gugus metoksi. Amodiaquin dan hidroksiklorokuin merupakan turunan klorokuin yang sifatnya mirip klorokuin. Walaupun *in vitro* dan *in vivo* amodiaquin lebih aktif terhadap *P. falciparum* yang mulai resisten terhadap klorokuin, obat ini tidak digunakan rutin karena efek samping agranulositosis yang fatal. Rumus bangun klorokuin.



KLOROKUIN

2.1. FARMAKODINAMIK

Selain sebagai antimalaria, klorokuin juga memperlihatkan efek antiradang. Efek ini dimanfaatkan dalam pengobatan artritis reumatoid dan lupus eritematosus diskoid. Obat ini juga berguna untuk mengobati reaksi *photo-allergic*. Untuk pengobatan penyakit tersebut, dibutuhkan dosis yang jauh lebih tinggi daripada dosis untuk malaria sehingga kemungkinan intoksikasi harus dipertimbangkan.

Seperti kuinidin, obat ini memperlihatkan peningkatan ambang rangsang otot papilaris kucing, tetapi klorokuin hanya sedikit memperlambat kecepatan konduksi. Dikemukakan pula bahwa klorokuin berefek anestetik lokal dan dengan dosis tinggi juga berefek antikoagulan.

Aktivitas antimalaria. Klorokuin hanya efektif terhadap parasit dalam fase eritrosit, sama sekali tidak efektif terhadap parasit di jaringan. Efektivitasnya sangat tinggi terhadap *P. vivax* dan *P. falciparum*. Selain itu, klorokuin juga efektif terhadap gamet *P. vivax*. Efek supresi terhadap *P. vivax* lebih kuat dibandingkan dengan kina dan kuinakrin. Gejala klinik serangan akut malaria menghilang 24-48 jam setelah pengobatan, sedangkan parasit umumnya

tidak ditemukan lagi di apus darah tepi setelah 48-72 jam. Klorokuin menyembuhkan infeksi *P. falciparum* dengan sempurna. Tetapi kambuhnya infeksi *P. vivax* tidak dapat dihindari, hanya interval relapsnya yang diperpanjang.

Mekanisme kerja obat ini diduga berhubungan dengan sintesis asam nukleat dan nukleoprotein yaitu dengan menghambat DNA polimerase dan RNA polimerase. Secara fisik terjadi interkalasi klorokuin dengan guanin rantai DNA. Hal ini terjadi juga dengan primaquin dan kuinin, tetapi tidak dengan meflokuin. Parasit yang menginfeksi eritrosit akan segera mengambil dan mengakumulasi obat tersebut di dalam badannya. Parasit ini juga akan menggumpalkan pigmen yang dihasilkan dari penghancuran hemoglobin. Kepekaan plasmodia intra-eritrosit terhadap klorokuin berhubungan dengan kemampuannya untuk menumpuk di dalam eritrosit. Proses ambilan obat dan pengumpulan pigmen oleh parasit dihambat secara bersaing oleh amodiaquin, kuinin, dan meflokuin. Ambilan klorokuin oleh plasmodia ini bersifat butuh energi (*energy dependent*), terjenuhkan (*saturable*), dan berlangsung dengan bantuan *carrier*. Ada dugaan bahwa pigmen yang dilepaskan dari degradasi Hb bertindak sebagai reseptor untuk klorokuin dan turunannya. Pigmen ini atau kompleksnya dengan klorokuin dapat menyebabkan lisis parasit.

2.2. FARMAKOKINETIK

Absorpsi klorokuin setelah pemberian oral terjadi lengkap dan cepat, dan makanan mempercepat absorpsi ini. Kadar puncak dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Kira-kira 55% dari jumlah obat dalam plasma diikat pada *nondiffusible plasma constituent*. Klorokuin lebih banyak diikat di jaringan, pada hewan coba ditemukan klorokuin dalam hati, limpa, ginjal, paru, dan jaringan bermelanin sebanyak 200-700 kali kadarnya dalam plasma. Sebaliknya, otak dan medula spinalis hanya mengandung klorokuin 10-30 kali kadarnya dalam plasma.

Metabolisme klorokuin dalam tubuh berlangsung lambat sekali dan metabolitnya, monodesetil-klorokuin dan bisdesetil-klorokuin, diekskresi melalui urin. Sejumlah kecil klorokuin masih ditemukan dalam urin bertahun-tahun setelah pemberian dihentikan. Dosis harian 300 mg menyebabkan kadar mantap kira-kira 125 µg/l, sedangkan dengan dosis oral 0,5 gram tiap minggu dicapai kadar plasma antara 150-250 µg/l dengan kadar lembah antara

20-40 $\mu\text{g/l}$. Jumlah ini berada dalam batas kadar terapi untuk *P.falciparum* yang sensitif dan *P.vivax*, yaitu 30 dan 15 $\mu\text{g/l}$. Metabolisme klorokuin dihambat oleh SKF 525-A, amodiakuin, hidroksiklorokuin, dan pamakuin.

2.3. EFEK SAMPING DAN KONTRA-INDIKASI

Dibandingkan dengan kuinakrin, klorokuin kurang toksik. Efek samping yang mungkin ditemukan pada pemberian klorokuin ialah sakit kepala ringan, gangguan pencernaan, gangguan penglihatan, dan gatal-gatal. Pengobatan kronik sebagai terapi supresi jarang sekali menimbulkan gangguan yang memerlukan penghentian terapi. Gangguan yang paling sering didapat ialah gangguan saluran cerna dan gatal-gatal.

Penggunaan dosis besar selama satu tahun dapat mengganggu daya akomodasi mata, menyebabkan rambut memutih, dan gelombang T pada EKG merendah tanpa gangguan faal kardiovaskular, tetapi gangguan ini reversibel. Pemberian lebih dari 250 mg/hari selama beberapa tahun dapat menyebabkan retinopati yang menetap. Ini diduga berhubungan dengan akumulasi klorokuin di jaringan yang kaya melanin.

Klorokuin dikontraindikasikan pada penyakit hepar. Penggunaannya harus hati-hati pada gangguan gastrointestinal, gangguan darah, dan gangguan neurologik yang berat, atau harus dihentikan penggunaannya bila menimbulkan kelainan-kelainan tersebut. Obat ini sebaiknya tidak digunakan bersama-sama dengan sediaan Au dan fenilbutazon karena sama-sama menyebabkan dermatitis. Bila digunakan dalam jangka lama dan dosis besar harus dilakukan pemeriksaan optalmologi sebelumnya dan secara periodik selama pengobatan.

2.4. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Klorokuin tersedia sebagai garam difosfat dan sulfat. Keduanya dalam bentuk tablet yang setara dengan 150 mg dan 100 mg klorokuin basa serta dalam bentuk sirup yang mengandung 50 dan 25 mg/5 ml zat aktif. Klorokuin difosfat tersedia juga untuk penggunaan parenteral, 100 mg/ml injeksi. Obat ini tersedia juga dalam kombinasi dengan antimalaria lain, misalnya dengan pirimetamin atau kloroproguanil.

Klorokuin digunakan sebagai terapi supresi dan pengendalian serangan klinik malaria, tetapi beberapa *P.falciparum* resisten terhadap obat ini. Penggunaannya untuk amubiasis ekstraintestinal dapat dilihat pada Bab 36.

Untuk terapi supresi diberikan klorokuin difosfat 0,5-1 gram sekali seminggu pada hari yang tetap, sejak 1 minggu sebelum seseorang menuju ke daerah endemik dan diteruskan sampai paling sedikit 6 minggu setelah meninggalkan tempat tersebut. Pada anak-anak diberikan dosis 5 mg/kgBB dengan cara yang sama.

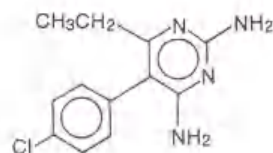
Serangan klinik diatasi dengan dosis awal 1 gram disusul dengan 0,5 gram setelah 6 jam dan pada 2 hari berikutnya sehingga total 2,5 gram dalam 3 hari. Bila diperlukan pemberian parenteral, misalnya pada keadaan koma, maka diberikan dosis 200 mg klorokuin basa IM, setengah dosis pada setiap bokong. Dosis boleh diulang setiap 6 jam dengan syarat dalam 24 jam tidak melebihi 800 mg klorokuin basa. Pengobatan parenteral harus segera dihentikan bila obat telah dapat diberikan per oral.

3. PIRIMETAMIN

3.1. KIMIA

Pirimetamin ialah turunan pirimidin yang berbentuk bubuk putih, tidak berasa, tidak larut dalam air dan hanya sedikit larut dalam asam klorida.

Khasiat antimalaria ditemukan pada turunan yang mempunyai gugus metil atau alkoksi pada posisi 5 dalam inti pirimidin. Khasiat ini lebih jelas lagi bila pada posisi tersebut terdapat gugus aromatik. Substitusi gugus benzen dengan suatu gugus penarik elektron misalnya nitro atau halogen akan menambah kekuatan antimalariannya. Nama kimia pirimetamin ialah 2,4-diamino-5-p-klorofenil-6-etil-pirimidin dengan rumus bangun di bawah ini:



Pirimetamin

3.2. FARMAKODINAMIK

Efek antimalaria pirimetamin mirip dengan efek kloroguanid, tetapi lebih kuat karena bekerja langsung; waktu paruhnya pun lebih panjang. Manfaat utama pirimetamin ialah dalam pencegahan dan terapi supresi. Selain itu kombinasi pirimetamin dengan sulfonamid dan kuinin merupakan regimen terpilih untuk serangan akut malaria oleh plasmodia yang resisten terhadap klorokuin. Pengobatan supresi terhadap malaria tersiana diperoleh bila terapi diteruskan selama 10 minggu setelah pasien meninggalkan daerah endemik.

MEKANISME KERJA. Pirimetamin menghambat enzim dihidrofolat reduktase plasmodia pada kadar yang jauh lebih rendah daripada yang diperlukan untuk menghambat enzim yang sama pada manusia. Enzim ini bekerja dalam rangkaian reaksi sintesis purin, sehingga penghambatannya menyebabkan gagalnya pembelahan inti pada pertumbuhan skizon dalam hati. Kombinasi dengan sulfonamid memperlihatkan sinergisme karena keduanya mengganggu sintesis purin pada tahap yang berurutan. Dalam kombinasi ini hanya diperlukan dosis yang jauh lebih kecil untuk kedua komponen. Berkembangnya galur yang resisten terhadap kedua obat pun akan dicegah atau diperlambat dengan kombinasi ini.

3.3. FARMAKOKINETIK

Penyerapan pirimetamin di saluran cerna berlangsung lambat tetapi lengkap. Obat ini ditimbun terutama di ginjal, paru, hati, dan limpa, kemudian diekskresi lambat dengan waktu paruh kira-kira 4 hari. Metabolitnya diekskresi melalui urin. Pirimetamin diekskresi cukup banyak melalui air susu ibu sehingga dapat dicapai kadar supresi dalam darah bayi yang sepenuhnya mendapat air susu ibu.

3.4. EFEK NONTERAPI

Dengan dosis besar dapat terjadi anemia makrositik yang serupa dengan yang terjadi pada defisiensi asam folat. Gejala ini akan hilang bila pengobatan dihentikan, atau dengan pemberian asam folinat (leukovorin; lihat Bab 48). Untuk mencegah anemia, trombositopenia, dan leukopenia, leukovorin ini dapat pula diberikan bersamaan dengan pirimetamin.

Karena efek antifolatnya dan karena bersifat teratogenik pada hewan, pirimetamin tidak dianjurkan pada wanita hamil, kecuali bila sangat diperlukan.

3.5. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Pirimetamin tersedia sebagai tablet 25 mg, selain itu terdapat juga sediaan kombinasi tetap dengan sulfadoksin 500 mg yang dikenal dengan nama Fansidar.

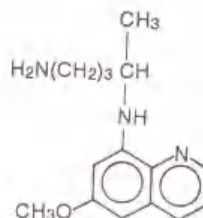
Untuk profilaksis diberikan 1 tablet 1 hari sebelum seseorang memasuki daerah endemik dan dilanjutkan sampai 6 minggu setelah meninggalkan daerah tersebut.

Untuk serangan akut malaria oleh *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin, pirimetamin 25 mg diberikan 2 x sehari selama 3 hari bersamaan dengan sulfadiazin 4 x 500 mg selama 5 hari. Atau digunakan sediaan kombinasi tetap (Fansidar) dalam dosis tunggal dengan dosis 2-3 tablet untuk dewasa; 2 tablet untuk anak 9-14 tahun, 1 tablet untuk anak 4-8 tahun, dan 1/2 tablet untuk anak di bawah 4 tahun.

4. PRIMAKUIN

4.1. SEJARAH DAN KIMIA

Primakuin atau 8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metokuinolin ialah turunan 8-aminokuinolin dengan rumus bangun sebagai berikut:



Primakuin

Garam difosfat yang tersedia di pasar larut dalam air dan relatif stabil sebagai larutan, sedikit mengalami dekomposisi bila terkena sinar atau udara.

Pamakuin ialah turunan 8-aminokuinolin yang pertama dipakai, tetapi karena indeks terapinya rendah, maka dicari turunan yang toksisitas lebih rendah tetapi daya antimalarianya sama kuat. Kemudian ditemukan primakuin yang paling aktif, disusul oleh pentakuin dan isopentakuin. Toksisitas golongan 8-aminokuinolin ini ternyata berhubungan dengan derajat substitusi pada gugus amino terminal. Pamakuin yang paling toksik memiliki amin terminal tersier, sedangkan primakuin yang paling tidak toksik memiliki amin terminal primer.

4.2. FARMAKODINAMIK

Berbeda dengan kina, primakuin dosis terapi tidak memiliki efek lain selain efek antimalaria. Efek toksiknya terutama terlihat pada darah.

AKTIVITAS ANTIMALARIA

Primakuin merupakan obat yang berharga ditinjau dari potensi maupun rendahnya toksisitas, dan telah dicoba secara ekstensif pada tentara Amerika di Korea. Manfaat kliniknya yang utama ialah dalam penyembuhan radikal malaria vivaks dan ovale, karena *late tissue stage form* plasmodia ini dapat dihancurkan oleh primakuin. Maka primakuin merupakan obat terpilih untuk maksud ini. Golongan 8-aminokuinolin memperlihatkan efek gametosidal terhadap ke 4 jenis plasmodium, terutama *P.falciparum*. Primakuin juga sangat aktif terhadap bentuk preeritrosit primer *P.falciparum*, tetapi secara praktis efek ini tidak berharga karena mula kerjanya lambat dan waktu paruhnya singkat.

Mekanisme antimalaria. Tidak banyak yang diketahui tentang cara kerja 8-aminokuinolin sebagai antimalaria, lebih-lebih tentang aktivitasnya yang lebih menonjol terhadap skizon jaringan. Yang jelas pentakuin tidak menghambat inkorporasi fosfat pada DNA atau RNA. Yang berperan sebagai antimalaria ialah primakuin, sedangkan yang menyebabkan hemolisis lebih kuat ialah metabolitnya.

Interaksi Obat. Telah lama diketahui bahwa kuinakrin meninggikan toksisitas 8-aminokuinolin. Dalam kombinasi, kadar 8-aminokuinolin dalam plasma meningkat 5-10 kali, mungkin karena kuinakrin mengganggu biotransformasi 8-aminokuinolin. Dengan dosis kuinakrin 10 mg pun efek ini masih terlihat jelas. Karena ekskresi kuinakrin sangat lam-

bat, pemberian 8-aminokuinolin selama 3 bulan sesudah dosis kuinakrin yang terakhir, tetap memperlihatkan fenomena di atas. Kadar kuinakrin dalam plasma tidak dipengaruhi dengan kombinasi ini.

Kina dan klorokuin tidak mempengaruhi kadar primakuin dalam plasma. Pemberian kina dan primakuin bersama-sama merendahkan frekuensi kejadian dan intensitas methemoglobinemia yang seringkali terjadi pada pemberian dosis tinggi 8-aminokuinolin. Untuk terapi profilaksis di daerah endemik malaria, primakuin sering dikombinasi dengan klorokuin atau amodiakuin.

Resistensi. Resistensi terhadap 8-aminokuinolin terjadi pada hewan coba, tetapi resistensi *P.vivax* terhadap primakuin belum menimbulkan persoalan di klinik. Walaupun demikian, harus dijaga agar tidak terjadi penyalahgunaan, karena primakuin merupakan satu-satunya obat yang efektif terhadap *late tissue stages* yang menyebabkan relaps.

4.3. FARMAKOKINETIK

Setelah pemberian per oral, primakuin segera diabsorpsi, tetapi metabolisme juga berlangsung cepat sehingga hanya sebagian kecil yang diekskresi dalam bentuk utuh. Setelah dosis tunggal kadar maksimum dalam plasma dicapai dalam 1-2 jam, kemudian cepat menurun dengan waktu paruh 3-6 jam. Metabolisme oksidatif primakuin menghasilkan 3 metabolit; turunan karboksil merupakan metabolit utama pada manusia. Ketiga metabolit ini tidak berefek antimalaria, tetapi efek hemolitiknya lebih kuat daripada primakuin.

4.4. EFEK NONTERAPI DAN KONTRA-INDIKASI

Efek samping yang paling berat dari primakuin ialah anemia hemolitik akut pada pasien yang mengalami defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD). Beratnya hemolisis beragam tergantung dari besarnya dosis dan beratnya defisiensi. Ternyata terdapat variasi beratnya gangguan antara berbagai ras dalam defisiensi G6PD ini; berdasarkan variasi tersebut hemolisis yang terjadi akibat primakuin dapat ringan dan asimtomatis tetapi dapat juga berat walaupun pada penggunaan dosis terapi. Karena itu, pada individu dari kelompok etnik yang cenderung mengalami defisiensi G6PD,

penggunaan primakuin harus disertai pemeriksaan Hb, hitung retikulosit, dan pemeriksaan bilirubin darah.

Hemolisis kadang-kadang juga terjadi pada pasien yang mengalami hemoglobinopati tertentu atau gangguan metabolisme glukosa dalam eritrosit.

Dengan dosis yang lebih tinggi dapat timbul spasme usus dan gangguan lambung. Dosis yang lebih tinggi lagi akan memperberat gangguan di perut dan menyebabkan methemoglobinemia dan sianosis pada kebanyakan subyek. Gangguan saluran cerna dapat dikurangi dengan pemberian obat sewaktu makan. Granulositopenia dan agranulositosis merupakan komplikasi yang jarang sekali terjadi dan biasanya berhubungan dengan takar lajak.

Primakuin dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit sistemik yang berat yang cenderung mengalami granulositopenia misalnya artritis reumatoid dan lupus eritematosus. Primakuin juga tidak dianjurkan diberikan bersamaan dengan obat lain yang dapat menimbulkan hemolisis, dan obat yang dapat menyebabkan depresi sumsum tulang. Walaupun belum ada data yang pasti tentang efek teratogeniknya, primakuin tidak dianjurkan digunakan pada wanita hamil.

4.5. POSOLOGI

Primakuin hanya diindikasikan untuk penyembuhan radikal malaria vivaks (malaria tersiana) dan malaria lain yang menimbulkan relaps. Penggunaan selama serangan klinik akut dapat mencegah relaps. Untuk mencegah timbulnya galur yang resisten, sebaiknya primakuin diberikan bersama dengan skizontosid 4-aminokuinolin dalam dosis penuh, terutama dengan klorokuin.

Primakuin fosfat tersedia sebagai tablet 26,3 mg garam setara dengan 15 mg basa. Dosis pada pembahasan ini dinyatakan dalam mg basa.

Dosis optimal untuk pengobatan radikal malaria vivaks atau ovale ialah 15 mg/hari untuk orang dewasa dan 0,3 mg/kgBB/hari untuk anak selama 14 hari, dikombinasi dengan pengobatan klorokuin basa 1,5 g dalam 3 hari. Pengobatan dapat diberikan selama serangan akut atau selama stadium lanjut suatu serangan klinik. Dengan cara pengobatan ini toksisitas relatif rendah dan relaps terjadi kurang dari 3%. Pengobatan radikal juga dicapai dengan dosis yang sama, bila obat ini diberikan

selama masa laten yang panjang (*longterm latent period*) suatu infeksi. Rencana pengobatan di atas disusun untuk pengobatan malaria vivaks di daerah subtropis.

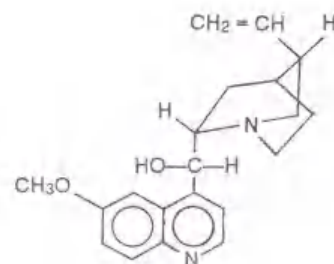
Penderita yang terinfeksi oleh galur Chesson harus diobati dengan dosis 3 kali lebih besar, yaitu 30-45 mg primakuin basa. Dosis ini tidak menyebabkan hemolisis pada eritrosit yang sensitif. Dengan demikian dosis yang dianjurkan untuk infeksi dengan strain ini, ialah 600 mg klorokuin sebagai dosis awal diikuti dengan 300 mg klorokuin bersama 45 mg primakuin basa 6 jam kemudian. Selanjutnya 300 mg klorokuin dan 45 mg primakuin basa diberikan sebagai dosis tunggal tiap minggu pada hari yang tetap selama 7 minggu berikutnya.

5. KUININ DAN ALKALOID SINKONA

5.1. SEJARAH DAN KIMIA

Kuinin (kina) ialah alkaloid penting yang diperoleh dari kulit pohon sinkona. Alkaloid ini telah berabad-abad digunakan oleh penduduk asli di Amerika Selatan sebagai obat tradisional. Penggunaannya secara ilmiah berkembang dengan pesat sejak kina dan sinkonin berhasil diisolasi. Saat ini kina sudah dapat disintesis, tetapi cara pembuatannya demikian sulit dan mahal sehingga sumber alam masih tetap dipertahankan.

Pohon sinkona mengandung lebih dari 20 alkaloid, tetapi yang bermanfaat di klinik hanya 2 pasang isomer, kina dan kuinidin serta sinkona dan sinkonidin. Kina dan sinkonidin merupakan bentuk



Kina

Kina mengandung gugus kuinolin yang terikat pada cincin kuinoklidin melalui ikatan alkohol sekunder, juga mengandung rantai samping -metoksi dan -vinil. Struktur kuinidin sama dengan kina, kecuali konfigurasi sterik alkohol sekundernya, sedangkan sinkonidin dan sinkonin tidak memiliki gugus metoksi.

Semua alkaloid sinkona dan turunannya memiliki sifat farmakologi yang sama, tetapi berbeda secara kuantitatif. Atas dasar kebutuhan sehari untuk mendapatkan kadar efektif dalam darah masing-masing alkaloid, potensi ialah sebagai berikut: kuinidin 2 kali lebih kuat dari kina, sedangkan kekuatan dua alkaloid lainnya hanya setengah dari kina.

5.2. FARMAKODINAMIK

Khasiat khusus sinkona sebagian besar tergantung dari kadar kina yang terkandung di dalamnya. Maka yang akan dibahas di sini adalah farmakologi kina dan perbedaan penting dengan alkaloid lainnya.

EFEK LOKAL. Kina mempengaruhi fungsi biologi sedemikian luasnya sehingga dinamakan **racun protoplasma**. Dengan beberapa pengecualian, pendapat ini benar. Seperti banyak racun lainnya, kina dalam dosis kecil menyebabkan perangsangan, sedangkan dosis besar menyebabkan penghambatan. Kina toksik terhadap berbagai bakteri dan organisme bersel tunggal lain seperti tripanosoma, plasmodium, ragi, dan spermatozoa. Meskipun demikian kina mempunyai spesifisitas terhadap beberapa protoplasma. Contohnya, fungus dapat tumbuh dalam larutan kina, dan hanya dengan dosis besar kina bersifat toksik terhadap bakteri dan spermatozoa.

Efek anestesi lokal. Efek toksik kina terhadap sel juga terlihat pada sel saraf. Mula-mula terjadi perangsangan pada serabut sensoris yang kemudian disusul dengan kelumpuhan. Efek ini berbanding lurus dengan toksisitasnya. Kadar sedikit lebih tinggi dari kadar untuk anestesi menyebabkan nyeri, udem, dan reaksi fibrosis. Anestesi yang terjadi dapat berlangsung beberapa jam sampai beberapa hari, berlainan sekali dengan efek anestesi oleh prokain.

Iritasi. Kina memiliki daya iritasi yang kuat. Bila diberikan oral dapat menyebabkan nyeri di lambung, mual, dan muntah. Pemberian SK atau IM menyebabkan nyeri karena iritasi pada serabut sensoris. Abses steril dapat terjadi akibat kerusakan jaringan setempat. Pemberian IV dapat menyebabkan trombosis karena kerusakan intima. Kerusakan pembuluh darah merupakan dasar penggunaan kina sebagai obat untuk menimbulkan sklerosis. Akibat daya iritasi ini dapat terjadi kerusakan ginjal bila kadarnya tinggi dalam ginjal.

EFEK ANTIMALARIA. Untuk terapi supresi dan pengobatan serangan klinis, kedudukan kina sudah tergeser oleh antimalaria lain yang lebih aman dan efektif misalnya klorokuin. Walaupun demikian, kina bersama pirimetamin dan sulfonamid masih merupakan regimen terpilih untuk *P.falciparum* yang resisten terhadap klorokuin.

Kina terutama berefek skizontosid, dan terhadap *P.vivax* dan *P.malariae*, juga berefek gametositid. Akan tetapi, untuk terapi supresi dan pengobatan serangan klinis, obat ini lebih toksik dan kurang efektif dibandingkan dengan klorokuin.

EFEK SENTRAL. Dengan dosis terapi, efek terhadap SSP hanya berupa efek analgesik dan antipiretik. Turunnya panas pada pasien malaria membuat kina digunakan sebagai terapi simptomatik demam, namun hilangnya demam pada pasien malaria ini terutama disebabkan oleh efek langsung terhadap plasmodium dan bukan karena efek antipiretiknya. Dibandingkan dengan turunan salisilat, pirazolon, dan para-aminofenol, efek antipiretik kina lemah.

Kina memperlihatkan efek analgesik berdasarkan efek sentral mirip efek salisilat dan terutama jelas terhadap nyeri sendi dan otot. Terhadap nyeri hebat kina tidak efektif. Dengan dosis toksik terjadi perangsangan terhadap SSP sehingga timbul konvulsi yang disusul dengan koma dan depresi napas.

EFEK KARDIOVASKULAR. Efek kina terhadap sistem kardiovaskular kualitatif sangat mirip kuinidin (lihat Bab 21). Dengan dosis terapi, efek terhadap jantung dan tekanan darah tidak jelas. Pemberian IV menyebabkan hipotensi yang kadang-kadang berbahaya, terutama bila disuntikkan terlalu cepat.

EFEK LAIN. Efek oksitosik. Kina dengan dosis yang lebih besar dari dosis lazim menyebabkan kontraksi uterus, terutama pada hamil tua.

Efek terhadap otot rangka. Kina dan alkaloid sinkona lain meningkatkan respons terhadap rangsang tunggal maksimal yang diberikan langsung atau, melalui saraf, tetapi juga menyebabkan perpanjangan masa refrakter sehingga mencegah terjadinya tetani. Kina menurunkan kepekaan lempeng saraf sehingga respons terhadap rangsang berulang berkurang. Jadi, kina melawan efek fisostigmin seperti halnya kurare. Efek kurariform ini mempunyai arti klinis yang penting yaitu mengurangi gejala klinis pada pasien *myotonia congenital*. Penyakit ini merupakan *pharmacological antithesis* bagi miastenia gravis, artinya obat yang meringankan gejalanya akan memperberat gejala miastenia gravis.

5.3. FARMAKOKINETIK

Kina dan turunannya diserap baik terutama melalui usus halus bagian atas. Kadar puncaknya dalam plasma dicapai dalam 1-3 jam setelah suatu dosis tunggal. Kira-kira 70% dari kina dalam plasma terikat pada protein, dan ini menjelaskan rendahnya kadar kina dalam CSS yaitu kira-kira 2-5% kadarnya dalam plasma. Distribusinya luas, terutama ke hati, tetapi kurang ke paru, ginjal, dan limpa; kina juga melalui sawar uri.

Sebagian besar alkaloid sinkona dimetabolisme dalam hati, sehingga hanya kira-kira 5% yang diekskresi dalam bentuk utuh di urin. Karena perombakan dan ekskresi yang cepat, tidak terjadi kumulasi dalam badan. Kina harus diberikan tiap hari untuk terapi supresi atau tiap 4 jam untuk terapi serangan klinis akut agar dapat dipertahankan kadar yang cukup tinggi dalam plasma.

Alkaloid sinkona diekskresi terutama melalui urin dalam bentuk metabolit hidroksi, dan sebagian kecil melalui tinja, getah lambung, empedu, dan liur. Ekskresi lengkap dalam 24 jam. Ekskresi dalam urin yang asam 2 kali lebih cepat dibandingkan dalam urin alkali.

5.4. EFEK SAMPING

Dosis terapi kina sering menyebabkan sinkonisme yang tidak selalu memerlukan penghentian pengobatan. Gejalanya mirip salisilismus yaitu tinjitus, sakit kepala, gangguan pendengaran, pandangan kabur, diare, dan mual. Gejala yang ringan, lebih dahulu tampak di sistem pendengaran dan

penglihatan. Pada keracunan yang lebih berat terlihat gangguan gastrointestinal, saraf, kardiovaskular, dan kulit. Lebih lanjut lagi terjadi perangsangan SSP, seperti bingung, gelisah, dan delirium. Pernapasan mula-mula dirangsang, lalu dihambat; kulit menjadi dingin dan sianotis; suhu kulit dan tekanan darah menurun; akhirnya pasien meninggal karena henti napas. Keracunan yang berat ini biasanya disebabkan oleh takar lajak atau reaksi kepekaan. Dosis fatal kina untuk orang dewasa kira-kira 8 g, dan kematian bisa terjadi dalam beberapa jam atau setelah 1-2 hari.

Pada orang yang hiperreaktif, sinkonisme terjadi setelah dosis pertama, tetapi biasanya ringan berupa rona (*flushing*), gatal-gatal, dan terjadinya bercak merah (*rash*), demam, gangguan lambung, sesak napas, gangguan pendengaran dan penglihatan. Keadaan ini kadang-kadang sukar dibedakan dengan reaksi keracunan. Kadang-kadang timbul idiosinkrasi berupa hemoglobinemia dan asma.

Hemolisis berat, hemoglobinemia, dan hemoglobinuria kadang-kadang terjadi pada pasien malaria dan wanita hamil. Kina juga dapat menyebabkan gangguan ginjal, hipoprotrombinemia, dan agranulositosis. Abortus dapat terjadi pada takar lajak, tetapi tampaknya bukan akibat efek oksitosiknya.

5.5. INDIKASI

Kina digunakan dalam terapi malaria oleh *P. falciparum* yang resisten. Untuk pemberian oral dikenal 2 regimen dosis yakni: (1) garam kina, 3 x sehari 650 mg selama 7-10 hari bersama 3 tablet Fansidar dosis tunggal; (2) garam kina, 3 x sehari 650 mg selama 7-10 hari bersama tetrasiklin 4 x sehari 250 mg selama 7 hari atau doksisisiklin 100 mg/hari selama 7 hari.

Dosis kina untuk anak ialah 25 mg/kgBB/hari yang diberikan sebagai dosis terbagi seperti pada dewasa.

Dosis suntikan/infus pada dewasa 10-20 mg/kgBB garam kina, dilarutkan dalam 500 ml garam faal atau larutan glukosa 5% dan diinfuskan perlahan-lahan selama 4 jam. Bila perlu, dosis diulangi sebanyak 10 mg/kgBB dan diinfuskan selama 8 jam (dosis maksimum per hari 1800 mg).

Dosis untuk anak ialah 12,5 mg/kgBB/hari (maksimum per hari 25 mg/kgBB).

5.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Kina sulfat tersedia sebagai tablet 0,222 g untuk penggunaan oral. Selain itu terdapat pula sediaan kombinasi tetap 150 mg kina sulfat dengan prima-kuin 3 g. Sedapat mungkin obat ini digunakan per oral, dan sediaan parenteral, yaitu garam hidroklorid atau glukonat, dicadangkan untuk pengobatan kasus gawat misalnya malaria serebral.

Kuinin dianjurkan digunakan bersama antimalaria lain karena obat ini kurang efektif dan lebih toksik daripada antimalaria sintetis. Untuk pengobatan radikal dan mengatasi kambuhnya malaria tersiana, kuinin diberikan bersama primaquin. Dosisnya pada orang dewasa ialah 3 kali 600 mg (10 mg/kgBB) sehari selama 10-14 hari, sedangkan pada anak 25 mg/kgBB/hari dalam dosis terbagi. Sebaiknya obat diberikan setelah makan untuk mengurangi iritasi lambung.

Untuk pengobatan malaria tropika yang resisten terhadap klorokuin, dosis yang sama digunakan dalam kombinasi dengan pirimetamin dan sulfo-namid.

PENGUNAAN LAIN. Nocturnal leg cramps. Kina dalam dosis 200-300 mg sebelum tidur efektif mengatasi spasme otot kaki yang timbul malam hari. Walaupun demikian, pada beberapa individu dosis besar sekalipun tidak efektif.

6. OBAT MALARIA LAIN

6.1. PROGUANIL

Proguanil atau kloroguanid ialah turunan biguanid yang dalam tubuh diubah menjadi **metabolit triazin** yang berefek skizontosid melalui mekanisme antifolat. Obat ini mudah penggunaannya dan hampir tanpa efek samping. Dahulu digunakan terutama untuk terapi profilaksis dan supresi jangka panjang terhadap malaria tropika. Sayangnya, mudah sekali timbul resistensi terhadapnya sehingga penggunaan proguanil telah tergeser oleh antifolat lain yang lebih efektif. Obat ini masih tersedia di pasar Indonesia dalam bentuk tablet 100 mg. Pembahasan lebih lengkap tentang obat ini dapat dilihat dalam edisi terdahulu buku ini.

6.2. MEFLOKUIN

Meflokuin ialah salah satu dari turunan 4 kuinolin-metanol yang diteliti dalam usaha menemukan antimalaria untuk galur *P.falciparum* yang resisten terhadap beberapa obat. Galur resisten ini banyak terdapat di daerah Asia Tenggara.

Dengan dosis tunggal yang lazim, meflokuin dapat menghilangkan demam dan parasitemia pada pasien yang terinfeksi *P.falciparum* strain resisten di daerah endemik. Obat ini juga menyebabkan penyembuhan supresi terhadap malaria oleh berbagai strain *P.falciparum*. Demikian juga terhadap *P.vivax*. Walaupun demikian, relaps sering terjadi beberapa waktu setelah pengobatan dihentikan. Mekanisme antimalarianya belum diketahui dengan jelas, tetapi dalam beberapa hal meflokuin mirip dengan kuinin. Meflokuin juga bersaing dengan klorokuin untuk berakumulasi dalam parasit.

Meflokuin diserap baik di saluran cerna dan banyak terikat pada protein plasma. Saluran cerna merupakan reservoir untuk meflokuin karena obat ini mengalami sirkulasi enterohepatik dan entero-gastrik. Kadar puncak dicapai beberapa jam setelah pemberian, kemudian menurun sedikit demi sedikit selama beberapa hari dengan waktu paruh kira-kira 17 hari. Kadar dalam jaringan, terutama hati dan paru, bertahan tinggi untuk beberapa lama. Ekskresinya dalam bentuk berbagai metabolit terjadi terutama melalui feses dan hanya sedikit yang melalui urin.

Dengan dosis tunggal sampai 1500 mg atau dosis mingguan 500 mg untuk 1 tahun, meflokuin cukup diterima. Obat ini dapat menimbulkan gangguan neuropsikiatri, sedangkan efek mutagenik, karsinogenik, dan teratogenik belum ada datanya sampai saat ini. Karena itu obat ini tidak dianjurkan untuk wanita hamil dan bayi.

Obat ini belum tersedia di pasar Indonesia, sedangkan di negara lain obat ini tersedia dalam bentuk tablet 250 mg.

6.3. HALOFANTRIN

Obat baru yang diindikasikan pada malaria oleh *P.falciparum* yang sudah resisten terhadap obat lain ini termasuk skizontosid darah kerja cepat (*Rapidly-acting blood schizontocides*). Uji klinik untuk obat ini sudah banyak dilakukan.

Dosis 3 kali 500 mg dengan selang waktu 6 jam memberi hasil pengobatan : bersihan parasit (*parasite clearance*) dalam 50-60 jam dan meredanya demam setelah kira-kira 48 jam; angka penyembuhan kira-kira 98%.

FARMAKOKINETIK. Pemberian oral absorpsinya bervariasi. Metabolitnya, desbutil halofantrin, bersifat aktif dan potensinya setara dengan halofantrin.

EFEK SAMPING. Keluhan saluran cerna merupakan efek samping yang umum. Pada hewan coba tidak ditemukan adanya efek teratogenik maupun genotoksik. Tetapi pada hewan coba yang hamil ditemukan adanya efek embriotoksik.

KONTRAINDIKASI. Wanita hamil.

INDIKASI. Serangan akut malaria oleh *P.falciparum* yang sudah resisten obat.

6.4. TETRASIKLIN

Tetrasiklin dan oksitetrasiklin berguna untuk mengobati penyakit malaria oleh *P.falciparum* yang sudah resisten terhadap klorokuin maupun kombinasi pirimetamin sulfadoksin. Dosis dewasa yang dianjurkan ialah 4 kali sehari 250 mg selama 7-10 hari.

Untuk tujuan kemoprofilaksis malaria oleh *P.falciparum* yang sudah resisten obat, dianjurkan dosis dewasa 100 mg/hari dan anak-anak 2 mg/kgBB/hari. Lama kemoprofilaksis yang tidak melebihi 6 minggu. Sediaan yang dianjurkan ialah doksisisiklin.

6.5. KOMBINASI PIRIMETAMIN SULFADOKSIN

Obat ini sangat efektif untuk mengobati penderita malaria oleh *P.falciparum* yang sudah resisten klorokuin. Namun penggunaan rutin untuk keperluan kemoprofilaksis malaria tidak dianjurkan sebab obat ini relatif toksik.

Obat ini bekerja dengan cara mencegah pembentukan asam folinat (asam tetrahidrofoliat) dari PABA. Menurut laporan frekuensi timbulnya efek samping yang bersifat fatal berkisar 1 : 11.000 sampai 1 : 25.000.

Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal maupun hati, juga bila ada diskrasia darah, sebaiknya tidak digunakan obat ini untuk keperluan kemoprofilaksis malaria.

INDIKASI. Terapi Malaria Falsiparum yang Resisten Klorokuin. Dosis dewasa ialah 3 tablet sebagai dosis tunggal, untuk anak 9-14 th : 2 tablet; anak 4-8 th : 1 tablet dan anak < 4 th : 1/2 tablet.

Pada kemoprofilaksis malaria falsiparum yang resisten obat klorokuin digunakan dosis dewasa 1 tablet/minggu, diteruskan sampai 4 minggu sesudah keluar dari daerah endemik. Dosis anak 9-14 th : 3/4 tablet/minggu; anak 4-8 th : 1/2 tablet/minggu; anak 1-3 th : 1/4 tablet/minggu; anak 6-11 bulan : 1/8 tablet/minggu.

Fansidar dianjurkan untuk kemoprofilaksis *P.falciparum* hanya bila seseorang memiliki risiko tinggi untuk terkena malaria selama ia berada di daerah endemik untuk jangka waktu lebih dari 3 minggu.

6.6. ARTEMISININ

Obat ini merupakan senyawa trioksan yang diekstrak dari tanaman *Artemisia annua* (qinghao-su). Sebagai tanaman obat, penggunaannya pada malaria telah lama diuji di Cina dan akhir-akhir ini juga di Birma, Gambia, Vietnam, dan Nigeria. Tanaman ini terdapat juga di beberapa daerah di Indonesia.

Senyawa ini menunjukkan sifat skizontosid yang cepat in-vitro maupun in-vivo sehingga digunakan untuk malaria yang berat. Agaknya ikatan endoperoxida dalam senyawa ini berperan dalam penghambatan sintesis protein yang diduga merupakan mekanisme kerja antiparasit ini. Artesunat adalah garam suksinil natrium artemisinin yang larut baik dalam air tetapi tidak stabil dalam larutan. Sedangkan artemeter adalah metil eter artemisinin yang larut dalam lemak.

Dari beberapa uji klinik terlihat bahwa artemeter cepat sekali mengatasi parasitemia pada malaria yang ringan maupun berat. Suatu uji pendahuluan pada anak-anak di Gambia yang menderita malaria sedang sampai berat memperlihatkan bahwa darah dibersihkan dari *P.falciparum* lebih cepat oleh artemeter IM daripada oleh klorokuin IM. Walaupun demikian, manfaat kliniknya tidak banyak berbeda. Ini pun terlihat dalam penelitian di Malawi yang membandingkannya dengan kuinin. Manfaat-

nya mungkin ada pada infeksi oleh *P.falciparum* yang resisten terhadap klorokuin.

Artemeter oral segera diserap dan mencapai kadar puncak dalam 2-3 jam, sedangkan artemeter IM mencapai kadar puncak dalam 4-9 jam. Obat ini mengalami demetilasi di hati menjadi dihidroartemisinin. Waktu paruh eliminasi artemeter sekitar 4 jam, sedangkan dihidroartemisinin sekitar 10 jam. Ikatan protein plasma beragam antar spesies; pada manusia sekitar 77% terikat pada protein. Kadar plasma artemeter pada penelitian dengan zat radioaktif sama dengan dalam eritrosit, menunjukkan bahwa distribusi ke eritrosit sangat baik.

Dari penelitian yang cukup luas di Cina pada malaria falsiparum yang tak berkomplikasi maupun yang berat terlihat bahwa ekstrak qinghousu ini efeknya cepat dan relatif aman, walaupun angka relapsnya cukup tinggi. Sedangkan penelitian lain pada malaria berat (*cerebral malaria*) memperlihatkan mortalitas yang lebih rendah pada kelompok yang mendapat artemeter maupun artesunat. Maka obat ini mungkin cukup bermanfaat pada malaria serebral oleh *P.falciparum*.

7. KEMOPROFILAKSIS DAN TERAPI MALARIA

Malaria merupakan salah satu penyakit endemis di daerah tropis maupun subtropis. Majunya sarana perhubungan memudahkan terjadinya penyebaran malaria dari daerah endemis ke daerah lain. Kemoprofilaksis malaria pada orang sehat yang memasuki daerah endemis malaria penting bagi si pendatang dan bagi upaya pencegahan penyebaran penyakit malaria dari daerah endemis.

Masalah profilaksis dan terapi malaria kini semakin kompleks dengan timbulnya berbagai galur resisten terhadap antimalaria di berbagai daerah endemis. Bahkan resistensi terhadap kombinasi pirimetamin-sulfadoksin (Fansidar) telah mulai timbul di daerah-daerah yang menggunakannya. Karena itu pengobatan yang dianjurkan cepat sekali berubah tergantung dari pola kepekaan parasit terhadap antimalaria. Berikut ini akan dibahas kemoterapi dan kemoprofilaksis malaria secara umum.

7.1. TERAPI MALARIA

Obat yang dipilih untuk mengatasi serangan akut malaria tergantung dari (1) geografi daerah kontak (daerah dengan galur yang resisten terhadap klorokuin atau bukan); (2) adanya bentuk eksoeritrosit (*P.vivax* dan *P.ovale*); (3) adanya kehamilan; dan (4) adanya intoleransi terhadap obat. Obat terpilih untuk serangan akut oleh keempat plasmodium umumnya sama yaitu **klorokuin** yang bersifat skizontosid, sedangkan untuk *P.falciparum* yang resisten terhadap klorokuin digunakan kuinin.

Serangan akut oleh plasmodium yang sensitif terhadap klorokuin umumnya teratasi dengan 3 hari pengobatan, tetapi untuk mencegah kambuh dan untuk mencapai penyembuhan radikal pada infeksi *P.vivax* dan *P.ovale*, perlu penambahan primakuin selama 2 minggu. Bila tidak dapat diberikan per oral, klorokuin diberikan secara IM sampai dapat digantikan dengan sediaan oral. Pada infeksi yang berat mungkin diperlukan pengobatan dengan kuinin IV.

Infeksi oleh *P.falciparum* yang resisten terhadap klorokuin diatasi dengan kuinin sulfat, sedapat mungkin per oral, yang dikombinasi dengan skizontosid kerja lama misalnya Fansidar. Pengobatan ini harus segera dimulai bila telah ada kecurigaan infeksi tanpa menunggu diagnosis yang pasti tentang resistensinya, sebab keadaan umum pasien dengan malaria tropika ini akan cepat menurun.

Kambuhnya serangan akut dapat terjadi pada infeksi *P.vivax*, *P.ovale* dan *P.malariae*. Keadaan ini dapat diatasi dengan mengulang terapi klorokuin, yang pada malaria vivaks dan ovale harus dikombinasi dengan primakuin. Kambuhnya malaria tropika menunjukkan bahwa terjadi infeksi oleh galur yang resisten, dalam hal ini pengobatan dengan kuinin dan Fansidar harus segera dimulai.

Beberapa alternatif kemoterapi pada infeksi oleh berbagai galur malaria dapat dilihat pada Tabel 37-1 (dapat dilihat pada halaman berikut).

7.2. KEMOPROFILAKSIS MALARIA

Kemoprofilaksis jelas dapat menurunkan angka kesakitan dan angka kematian oleh malaria. Sayangnya, sekarang ini kemoprofilaksis seolah-olah mendapat tantangan dengan timbulnya *P.falciparum* yang resisten obat. Walaupun kemoprofilaksis belum memberi jaminan aman dan efektif untuk proteksi malaria, kemoprofilaksis malaria ma-

Tabel 37-1. PILIHAN OBAT PADA MALARIA

Tindakan	Obat terpilih	Obat alternatif
PENGOBATAN		
Infeksi ringan - sedang		
<i>P.falciparum</i> (sensitif)	Klorokuin fosfat	Kuinin sulfat
<i>P.vivax</i>	Primakuin fosfat*	Pirimetamin
<i>P.ovale</i>		
<i>P.malariae</i>		
<i>P.falciparum</i> (resisten)	Kuinin Sulfat + Fansidar atau Pirimetamin-sulfadiazin	Kuinin sulfat + tetrasiklin Pirimetamin-dapson Meflokuin
Infeksi berat		
<i>P.falciparum</i> (sensitif)	Kuinin dihidroklorid	Kuinin glukonat
<i>P.vivax</i>		Klorokuin HCl
<i>P.ovale</i>		
<i>P.malariae</i>		
<i>P.falciparum</i> (resisten)	Kuinin dihidroklorid + Fansidar atau Pirimetamin + sulfadiazin	Kuinin dehidroklorid atau Kuinidin glukonat + tetrasiklin
PROFILAKSIS		
<i>P.falciparum</i> (area dengan galur sensitif)	Klorokuin fosfat	Pirimetamin
<i>P.vivax</i>	Primakuin fosfat*	Amodiakuin HCl
<i>P.ovale</i>		Proguanil HCl
<i>P.malariae</i>		
<i>P.falciparum</i> (area dengan galur resisten)	Klorokuin fosfat + Fansidar	Doksisiklin (untuk kunjungan > 3 minggu atau Amodiakuin + Fansidar (untuk kunjungan > 3 minggu)

Dimodifikasi dari AMA Drug Evaluations. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986

* Primakuin diberikan setelah penggunaan klorokuin atau obat lain dengan tujuan eradikasi bentuk laten *P.vivax* dan *P.ovale*, terutama pada pajanan yang lama.

sih penting peranannya untuk proteksi diri, khususnya untuk pasien yang non-imun.

INDIKASI. Kemoprofilaksis terutama untuk mencegah timbulnya komplikasi yang mematikan oleh *P.falciparum*. Kemoprofilaksis dianjurkan bila risiko terkena malaria lebih besar dibandingkan risiko efek samping obat.

KONTRAINDIKASI. Wanita hamil. Obat yang aman untuk wanita hamil adalah klorokuin dan proguanil.

Umur. Untuk anak usia kurang dari satu tahun, obat yang aman adalah klorokuin dan proguanil. Doksisiklin tidak boleh diberikan untuk anak kurang dari 8 tahun.

Penderita dengan defisiensi enzim G6PD. Pada penderita ini penggunaan obat seperti kombinasi pirimetamin-sulfadoksin dan kombinasi pirimetamin-dapson dapat menimbulkan hemolisis intravaskuler.

DOSIS OBAT. Dosis obat yang dianjurkan tergantung dari prevalensi *P.falciparum* yang resisten obat di masing-masing daerah yang akan dikunjungi.

1. Untuk kunjungan singkat ke daerah endemis tanpa resistensi obat, dianjurkan obat klorokuin base 300 mg/minggu yang diberikan pada hari yang sama tiap minggu. Untuk anak dosisnya 5 mg klorokuin base/kgBB/minggu (maksimum 300 mg).
2. Untuk kunjungan singkat ke daerah endemis dengan resistensi rendah, obat yang dianjurkan adalah klorokuin base 300 mg/minggu, diberikan pada hari yang sama, dengan catatan harus disediakan 3 tablet Fansidar yang diberikan sebagai dosis tunggal untuk tujuan *presumptive therapy*.
Dosis *presumptive therapy* untuk anak :
umur 2 - 11 bulan : 1/4 tablet
1 - 3 tahun : 1/2 tablet
4 - 8 tahun : 1 tablet
9 - 14 tahun : 3 tablet
> 14 tahun : 3 tablet, dosis tunggal.
3. Untuk kunjungan singkat ke daerah endemis dengan resistensi klorokuin yang tinggi dan juga sudah resisten terhadap kombinasi pirimetamin-sulfadoksin, maka ada beberapa obat yang dapat dipilih.

Doksisiklin 100 mg/hari, mulai diberikan 1-2 hari sebelum memasuki daerah endemis, diteruskan selama tinggal di daerah endemis dan diakhiri dengan pemberian selama 4 minggu sesudah keluar dari daerah endemis. Dosis anak 2 mg/kgBB/hari. Sebaiknya penggunaan doksisiklin tidak melebihi jangka waktu 6 minggu.

Maloprim (100 mg dapson + 12,5 mg pirimetamin). Dosis yang dianjurkan 2 tablet/minggu.

Pada profilaksis melebihi jangka waktu 6 bulan, diperlukan pemeriksaan darah tepi setiap 6 bulan.

Meflokuin 250 mg/minggu. Sebaiknya meflokuin digunakan untuk keadaan yang khusus dan jangan untuk profilaksis rutin. Penggunaannya jangan melebihi 6 minggu. Meflokuin lebih diutamakan untuk *presumptive therapy*.

Fansidar (25 mg pirimetamin + 500 mg sulfadoksin). Sebaiknya juga tidak digunakan untuk profilaksis rutin karena dikawatirkan terjadi resistensi. Fansidar lebih diutamakan untuk *presumptive therapy*.

38. OBAT JAMUR

Bahroelim Bahry dan R. Setiabudy

1. Antijamur untuk infeksi sistemik
 - 1.1. Amfoterisin B
 - 1.2. Flusitosin
 - 1.3. Ketokonazol dan triazol
 - 1.4. Kalium iodida
2. Pengobatan infeksi jamur sistemik
3. Antijamur untuk infeksi dermatofit dan mukokutan.
 - 3.1. Griseofulvin
 - 3.2. Imidazol dan triazol
 - 3.3. Tolnaftat dan tolsiklat
 - 3.4. Nistatin
 - 3.5. Antijamur topikal lainnya
4. Pemilihan preparat.

Secara umum infeksi jamur dibedakan atas infeksi jamur sistemik dan infeksi jamur topikal (dermatofit dan mukokutan). Oleh karena itu pembahasan obat antijamur dalam bab ini juga mengikuti sistematika di atas. Namun disadari bahwa sistematika ini tidak sepenuhnya memuaskan karena ada obat jamur yang dapat digunakan baik untuk infeksi sistemik maupun untuk infeksi lokal. Sementara itu ada pula infeksi lokal yang dapat diobati secara topikal maupun sistemik.

1. ANTIJAMUR UNTUK INFeksi SISTEMIK

1.1. AMFOTERISIN B

ASAL DAN KIMIA. Amfoterisin A dan B merupakan hasil fermentasi *Streptomyces nodosus*. Sembilan puluh delapan persen campuran ini terdiri dari amfoterisin B yang mempunyai aktivitas antijamur. Kristal seperti jarum atau prisma berwarna kuning jingga, tidak berbau dan tidak berasa ini merupakan antibiotik polien yang bersifat basa amfoter lemah, tidak larut dalam air, tidak stabil, tidak tahan suhu di atas 37°C, tetapi dapat bertahan sampai berminggu-minggu pada suhu 4°C.

AKTIVITAS ANTIJAMUR. Amfoterisin B menyerang sel yang sedang tumbuh dan sel matang. Aktivitas antijamur nyata pada pH 6,0 - 7,5; berkurang pada pH yang lebih rendah. Antibiotik ini bersifat fungistatik atau fungisidal tergantung dari dosis dan sensitivitas jamur yang dipengaruhi. Dengan kadar 0,3-1,0 ug/ml antibiotik ini dapat menghambat aktivitas *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, beberapa spesies *Candida*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoc. braziliensis*, beberapa strain *Aspergillus*, *Sporotrichum schenckii*, *Microsporum audouinii* dan spesies *Trichophyton*. Secara in vitro bila rifampisin dan minosiklin diberikan bersama amfoterisin B terjadi sinergisme terhadap beberapa jamur tertentu.

Mekanisme kerja. Amfoterisin B berikatan kuat dengan sterol yang terdapat pada membran sel jamur. Ikatan ini akan menyebabkan membran sel bocor, sehingga terjadi kehilangan beberapa bahan intrasel dan mengakibatkan kerusakan yang tetap pada sel. Bakteri, virus dan riketsia tidak dipengaruhi oleh antibiotik ini karena jasad renik ini tidak mempunyai gugus sterol pada membran selnya. Pengikatan kolesterol pada membran sel hewan dan manusia oleh antibiotik ini diduga merupakan salah satu penyebab efek toksiknya. Resistensi terhadap amfoterisin B ini mungkin disebabkan oleh terjadinya perubahan reseptor sterol pada membran sel.

FARMAKOKINETIK. Amfoterisin B sedikit sekali diserap melalui saluran cerna. Suntikan IV dengan dosis 0,6 mg/kgBB/hari akan memberikan kadar antara 0,3-1 ug/ml. Waktu paruh obat ini kira-kira 24-48 jam pada dosis awal yang diikuti oleh eliminasi fase kedua dengan waktu paruh kira-kira 15 hari, sehingga kadar mantapnya (*steady state concentration*) baru akan tercapai setelah beberapa bulan pemberian. Penyebaran ke jaringan dan biotransformasi obat belum diketahui seluruhnya. Kira-kira 95% obat beredar dalam plasma terikat pada lipoprotein. Kadar amfoterisin B dalam cairan pleura, peritoneal, sinovial dan akusosa yang mengalami peradangan hanya kira-kira 2/3 dari kadar lembah dalam plasma. Amfoterisin B mungkin dapat menembus sawar uri; sebagian kecil mencapai CSS, humor vitreus dan cairan amnion. Ekskresi obat ini melalui ginjal berlangsung lambat sekali, hanya 3% dari jumlah yang diberikan pada 24 jam sebelumnya ditemukan dalam urin.

EFEK NONTERAPI. Infus amfoterisin B seringkali menimbulkan kulit panas, keringatan, sakit kepala, demam, menggigil, lesu, anoreksia, nyeri otot, flebitis, kejang dan penurunan faal ginjal. Lima puluh persen penderita yang mendapat dosis awal secara IV akan mengalami demam dan menggigil. Keadaan ini hampir selalu terjadi pada penyuntikan amfoterisin B, tetapi akan berkurang pada pemberian berikutnya. Reaksi ini dapat ditekan dengan hidrokortison 25-50 mg. Flebitis dapat dikurangi dengan menambahkan heparin 1000 unit ke dalam infus.

Belum ada data yang jelas mengenai efek hepatotoksik amfoterisin B. Penurunan faal ginjal terjadi pada lebih dari 80% penderita yang menerima pengobatan amfoterisin B. Keadaan ini akan kembali normal bila terapi dihentikan, tetapi pada kebanyakan penderita yang mendapat dosis penuh, penurunan filtrasi glomerulus menetap. Derajat kerusakan yang terjadi tergantung dari jumlah dosis amfoterisin B yang diterima, bukan dari kadar kreatinin darah, walaupun peningkatan kadar kreatinin darah sampai 3,5 mg/dl merupakan tanda perlunya pengurangan dosis amfoterisin B untuk mencegah timbulnya uremia. Asidosis tubuler ringan dan hipokalemia sering dijumpai dan keadaan ini dapat diatasi dengan pemberian kalium. Efek toksik terhadap ginjal dapat ditekan bila amfoterisin B diberikan bersama flusitosin. Anemia normositik normokrom hampir selalu ditemukan pada pemakaian jangka panjang.

INDIKASI. Amfoterisin B dapat digunakan untuk pengobatan infeksi jamur seperti koksidioidomiko-

sis, parakoksidioidomikosis, aspergilosis, kromoblastomikosis dan kandidosis. Obat ini mungkin juga efektif terhadap maduromikosis (misetoma), dan mukormikosis (fikomikosis). Amfoterisin B merupakan obat terpilih untuk blastomikosis selain hidroksistilbamidin yang cukup efektif untuk sebagian besar penderita dengan lesi kulit yang tidak progresif. Toksisitas hidroksistilbamidin diduga lebih rendah daripada amfoterisin B. Histoplasmosis, kriptokokosis sistemik juga responsif terhadap obat ini, demikian pula leishmaniasis mukokutan yang disebabkan oleh *Leishmania braziliensis*.

Amfoterisin B secara topikal juga efektif terhadap keratitis mikolik. Untuk endoftalmitis karena jamur, obat ini harus disuntikkan intraorbital, tetapi kelainan visus yang telah terjadi biasanya menetap.

Penderita yang diobati amfoterisin B harus dirawat di rumah sakit, karena diperlukan pengamatan yang ketat selama pemberian obat. Analisis urin, gambaran darah dan pemeriksaan kalium, magnesium, ureum serta kreatinin plasma perlu dilakukan terutama menjelang tercapainya dosis optimal. Bila perlu pemeriksaan laboratorium ini dilakukan dua atau tiga kali seminggu, dan bila terjadi insufisiensi ginjal sebaiknya pemberian amfoterisin B dihentikan sementara, sampai faal ginjal normal kembali.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Amfoterisin B injeksi tersedia dalam vial yang mengandung 50 mg bubuk liofilik. Sediaan ini dapat dilarutkan dalam 10 ml akuades steril untuk kemudian diencerkan dengan larutan dekstrosa 5% dalam air, sehingga didapatkan kadar 0,1 mg/ml larutan. Larutan elektrolit, asam atau larutan yang mengandung bahan pengawet tidak boleh digunakan sebagai pelarut, karena dapat mengendapkan antibiotik ini. Pelarut harus selalu segar dan baru untuk setiap kali penyuntikan. Banyak pendapat tentang cara pemberian obat ini. Pada umumnya dimulai dengan dosis kecil (kurang dari 0,25 mg/kgBB) yang dilarutkan dalam dekstrose 5% dan ditingkatkan bertahap sampai 0,4-0,6 mg/kgBB sebagai dosis pemeliharaan. Dosis lebih besar (misalnya 1-1,5 mg/kgBB/hari) dapat diberikan tapi belum ada catatan tentang efek terapi yang dicapai dengan dosis ini, sebaliknya kejadian toksitas pada ginjal nyata meningkat. Secara umum dosis 0,3-0,5 mg/kgBB cukup efektif untuk berbagai infeksi jamur, pemberian dilakukan selama 6 minggu dan bila perlu dapat dilanjutkan sampai 3-4 bulan.

Infus intratekal amfoterisin B mungkin sangat bermanfaat pada penderita meningitis yang disebabkan *coccidioides*; 0,05-0,1 mg yang ditingkatkan hingga 0,5 mg. Obat diberikan 2-3 kali seminggu yang kemudian dikurangi menjadi 2 kali seminggu. Demam dan sakit kepala biasanya dapat dikurangi dengan memberikan 10-15 mg hidrokortison.

Selain sediaan untuk pemakaian parenteral tersedia juga bentuk krem, losion dan salep yang mengandung 3% amfoterisin B.

1.2. FLUSITOSIN

AKTIVITAS ANTIJAMUR. Flusitosin memperlihatkan spektrum antijamur yang agak sempit. Obat ini efektif untuk pengobatan kriptokokosis, kandidosis, kromomikosis, torulopsis dan aspergilosis.

Cryptococcus dan *Candida* dapat menjadi resisten selama pengobatan dengan flusitosin.

Mekanisme kerja. Flusitosin masuk ke dalam sel jamur dengan bantuan **sitosin deaminase** dan dalam sitoplasma akan bergabung dengan RNA setelah mengalami deaminasi menjadi 5-fluorourasil. Sintesis protein sel jamur terganggu akibat penghambatan langsung sintesis DNA oleh metabolit fluorourasil. Keadaan ini tidak terjadi pada sel mamalia karena dalam tubuh mamalia, flusitosin tidak diubah menjadi fluorourasil.

FARMAKOKINETIK. Flusitosin diserap dengan cepat dan baik melalui saluran cerna. Pemberian bersama makanan memperlambat penyerapan tapi jumlah yang diserap tidak berkurang. Penyerapan juga diperlambat pada pemberian bersama suspensi aluminium hidroksida/magnesium hidroksida dan dengan neomisin. Kadar puncak dalam darah setelah pemberian per oral dicapai 1-2 jam. Kadar ini lebih tinggi pada penderita insufisiensi ginjal. Setelah diserap, flusitosin akan didistribusikan dengan baik ke seluruh jaringan dengan volume distribusi mendekati volume total cairan tubuh. Kadar dalam cairan otak 60-90% kadar dalam plasma. Flusitosin dapat memasuki cairan akuosa. Dalam saliva, kadar flusitosin kira-kira separuh kadarnya dalam darah. Sembilan puluh persen flusitosin akan dikeluarkan bersama melalui filtrasi glomerulus dalam bentuk utuh, kadar dalam urin berkisar antara 200-500 ug/ml. Masa paruh obat ini dalam serum pada orang normal antara 2,4-4,8 jam dan sedikit memanjang pada bayi prematur tetapi dapat sangat memanjang pada penderita insufisiensi ginjal. Pada

orang normal bersihan ginjal dari flusitosin adalah 75% dari bersihan kreatinin. Karena itu bersihan kreatinin dapat dijadikan patokan untuk penyesuaian dosis. Flusitosin dapat dikeluarkan melalui hemodialisis atau peritoneal dialisis.

EFEK NONTERAPI. Flusitosin kurang toksik dibandingkan dengan amfoterisin B. Namun dapat menimbulkan anemia, leukopenia dan trombositopenia, terutama pada penderita dengan kelainan hematologik, yang sedang mendapat pengobatan radiasi atau obat yang menekan fungsi tulang, dan penderita dengan riwayat pemakaian obat tersebut. **Efek samping lainnya** adalah mual, muntah, diare dan enterokolitis yang hebat; kira-kira 5% penderita mengalami peninggian enzim SGOT dan SGPT, hepatomegali dapat pula terjadi. Efek samping ini akan hilang sendiri bila pengobatan dihentikan, lebih sering terjadi pada penderita azotemia dan jelas meningkat bila kadar flusitosin plasma melampaui 100 - 125 µg/ml. Kadang-kadang dapat pula terjadi sakit kepala, kebingungan, pusing, mengantuk dan halusinasi. Flusitosin tidak bersifat nefrotoksik. Keamanan obat ini pada kehamilan belum terbukti, sebaiknya flusitosin tidak diberikan pada wanita hamil.

INDIKASI. Flusitosin merupakan obat jamur yang berharga di samping amfoterisin B untuk infeksi sistemik, karena selain kurang toksik obat ini dapat diberikan per oral. Akhir-akhir ini akibat cepatnya perkembangan resistensi jamur terhadap flusitosin, obat ini umumnya dikombinasi dengan amfoterisin B. Penggunaannya sebagai obat tunggal hanya diindikasikan pada kromoblastomikosis.

Khusus untuk meningitis yang disebabkan *Cryptococcus*, kombinasi 100-150 mg/kgBB/hari flusitosin dengan 0,3 mg/kgBB/hari amfoterisin B, merupakan obat terpilih.

POSOLOGI. Flusitosin tersedia dalam bentuk kapsul 250 dan 500 mg. Dosis yang biasa digunakan ialah 50-150 mg/kgBB sehari yang dibagi dalam 4 dosis. Dosis ini harus disesuaikan pada penderita insufisiensi ginjal.

1.3. KETOKONAZOL

AKTIVITAS ANTIJAMUR. Sebagai turunan imidazol, ketokonazol mempunyai aktivitas antijamur baik sistemik maupun nonsistemik, efektif terhadap *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neo-*

formans, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Aspergillus* dan *Sporothrix* spp.

FARMAKOKINETIK. Ketokonazol merupakan anti-jamur sistemik per oral yang diserap baik melalui saluran cerna dan menghasilkan kadar plasma yang cukup untuk menekan aktivitas berbagai jenis jamur. Penyerapan melalui saluran cerna akan berkurang pada penderita dengan pH lambung yang tinggi, pada pemberian bersama antagonis- H_2 atau bersama antasida. Pengaruh makanan tidak begitu nyata terhadap penyerapan ketokonazol. Distribusi ketokonazol setelah diserap belum banyak diketahui.

Setelah pemberian per oral, obat ini ditemukan dalam urin, kelenjar lemak, air ludah, juga pada kulit yang mengalami infeksi, tendon dan cairan sinovial. Kadar ketokonazol dalam cairan otak sangat kecil dan hanya ditemukan pada infeksi selaput otak. Dalam plasma, 84% ketokonazol berikatan dengan protein plasma terutama albumin. Lima belas persen berikatan dengan sel darah dan 1% dalam bentuk bebas. Sebagian besar dari obat ini mengalami metabolisme lintas pertama. Diduga ketokonazol diekskresikan bersama cairan empedu ke lumen usus dan hanya sebagian kecil saja yang dikeluarkan bersama urin, semuanya dalam bentuk metabolit yang tidak aktif. Gangguan ginjal dan hati yang ringan tidak mempengaruhi kadarnya dalam plasma.

EFEK NONTERAPI. Efek toksik ketokonazol lebih ringan daripada amfoterisin B. Mual dan pruritus adalah efek samping yang paling sering dijumpai, keadaan ini akan lebih ringan bila obat ditelan bersama makanan, sebelum tidur, atau dibagi dalam beberapa dosis. Efek samping yang lebih jarang ialah sakit kepala, vertigo, nyeri epigastrik, fotofobia, parestesia, gusi berdarah, erupsi kulit dan trombositopenia. Obat ini dapat meningkatkan aktivitas enzim hati untuk sementara waktu dan kadang-kadang dapat menimbulkan kerusakan hati. Frekuensi kerusakan hati yang berat ialah sekitar 1 : 10000 - 15000. Hepatotoksisitas yang berat sering dijumpai pada wanita berumur lebih dari 40 tahun yang menggunakan obat ini untuk onikomikosis atau penggunaan lama. Nekrosis hati yang masif telah menimbulkan kematian pada beberapa penderita. Sebaiknya dilakukan pemantauan faal hati pada terapi jangka panjang.

Ginekomastia, infertilitas, penurunan libido atau oligospermia dapat terjadi pada pria, terutama

bila diberikan dosis lebih dari 600 mg sehari. Karena ketokonazol menghambat aktivitas sitokrom P-450, maka sintesis testosteron gonad dan androgen adrenal juga dapat terhambat. Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar LH dan FSH dalam serum. Dosis 600-800 mg sehari menghambat steroidogenesis adrenal pada tahap 11-hidroksilasi proses sintesisnya. Ketokonazol juga menghambat deposisi metilprednisolon, prednison, dan prednisolon dengan menghambat 6-hidroksilase. Akibatnya efek supresi adrenal kortikosteroid ini memanjang. Ketokonazol juga menghambat sintesis kortisol endogen.

Obat ini sebaiknya dihindarkan pada wanita hamil, karena pada tikus, dosis 80 mg/kgBB/hari menimbulkan cacat pada jari fetus hewan coba tersebut.

INDIKASI. Ketokonazol terutama efektif untuk histoplasmosis paru, tulang, sendi dan jaringan lemak. Ketokonazol tidak dianjurkan untuk meningitis kriptokokus karena penetrasinya kurang baik, tetapi obat ini efektif untuk kriptokokus nonmeningeal, dan terbukti bermanfaat pula pada parakoksidioidomikosis, beberapa bentuk koksidioidomikosis, dermatomikosis dan kandidosis (mukokutan, vaginal dan oral).

ITRAKONAZOL, anti jamur sistemik turunan triazol yang erat hubungannya dengan ketokonazol juga dapat diberikan per oral. Aktivitas anti jamurnya diduga lebih lebar sedangkan efek samping yang ditimbulkan lebih kecil dibandingkan dengan ketokonazol. Itrakonazol akan diserap lebih sempurna melalui saluran cerna, bila diberikan bersama makanan. Dosis 100 mg/hari selama 15 hari akan menghasilkan kadar puncak sebesar 0,5 μ g/ml. Kadar ini lebih rendah dari kadar ketokonazol dengan dosis sama, tapi kadar itrakonazol dalam jaringan lebih tinggi. Waktu paruh eliminasi obat ini 36 jam (setelah 15 hari pemakaian). Rifampin dapat mengurangi kadar plasma itrakonazol. Itrakonazol tersedia dalam kapsul 100 mg. Untuk dermatofitosis diberikan dosis 1 x 100 mg/hari selama 2-8 minggu tergantung dari letak lesi. Kandidiasis vaginal diobati dengan dosis 1 x 200 mg/hari selama 3 hari. Pitiriasis versikolor memerlukan dosis 1 x 200 mg/hari selama 5 hari. Infeksi berat mungkin memerlukan dosis hingga 400 mg sehari.

Sepuluh-15% penderita mengeluh mual atau muntah tapi pengobatan tak perlu dihentikan. Kemerahan, pruritus, lesu, pusing, pedal edema, parestesia dan kehilangan libido pernah dilaporkan.

Itrakonazol memberikan hasil memuaskan untuk indikasi yang sama dengan ketokonazol antara lain terhadap blastomikosis, histoplasmosis, koksidiodomikosis, parakoksidiodomikosis, kandidiasis mulut dan tenggorokan serta tinea Versikolor. Berbeda dari ketokonazol, itrakonazol mungkin bermanfaat pada terapi terhadap sporotrikosis limfokutan dan beberapa aspergilosis.

FLUKONAZOL. Obat ini diserap sempurna melalui saluran cerna tanpa dipengaruhi adanya makanan ataupun keasaman lambung. Kadar plasma setelah pemberian per oral sama dengan kadar plasma setelah pemberian IV.

Flukonazol tersebar rata ke dalam cairan tubuh juga dalam sputum dan saliva. Kadarnya dalam cairan serebro spinal 50-90% kadar plasma. Kadar puncak 4-8 µg dicapai setelah beberapa kali pemberian 100 mg. Waktu paruh eliminasi 25 jam sedangkan ekskresi melalui ginjal melebihi 90% bersihan ginjal.

Flukonazol tersedia untuk pemakaian per oral dalam kapsul yang mengandung 50 dan 150 mg. Dosis yang disarankan 100-400 mg per hari. Kandidiasis vaginal dapat diobati dengan dosis tunggal 150 mg. Sediaan untuk pemberian IV belum tersedia di Indonesia pada saat ini.

Flukonazol umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Gangguan saluran cerna merupakan efek samping yang paling banyak ditemukan. Reaksi alergi pada kulit, eosinofilia, sindrom Stevens-Johnson, gangguan faal hati sementara dan trombositopenia dijumpai pada penderita AIDS. Kadar plasma fenitoin dan sulfonilurea dapat meningkat pada pemakaian bersama flukonazol. Dalam derajat yang lebih ringan, fenomena ini juga dapat dijumpai bila warfarin dan siklosporin diberikan bersama flukonazol.

Flukonazol berguna untuk mencegah relaps meningitis oleh kriptokokus pada penderita AIDS setelah pengobatan dengan amfoterisin B. Obat ini juga efektif untuk pengobatan kandidiasis mulut dan tenggorokan pada penderita AIDS.

1.4. KALIUM IODIDA

Kalium iodida adalah obat terpilih untuk *cutaneous lymphatic sporotrichosis*. Amfoterisin B merupakan obat terpilih untuk sporotrikosis yang me-

nyerang organ lain selain kulit atau yang menyebar ke berbagai organ tubuh.

Efek samping dapat berupa mual, rinitis, salivasi, lakrimasi, rasa terbakar pada mulut dan tenggorok, iritasi pada mata, sialadenitis dan akne pustularis pada bagian atas bahu.

Kalium iodida diberikan dengan dosis 3 kali sehari 1 ml larutan penuh (1 g/ml). Dosis ditingkatkan 1 ml sehari sampai maksimal 12-15 ml. Penyembuhan terjadi dalam 6-8 minggu, namun terapi masih dilanjutkan sampai sedikitnya 4 minggu setelah lesi menghilang atau tidak aktif lagi.

2. PENGOBATAN INFEKSI JAMUR SISTEMIK

Infeksi oleh jamur patogen yang terinhalasi dapat sembuh spontan. Infeksi akut histoplasmosis, koksidiodomikosis, blastomikosis dan infeksi subakut kriptokokosis pada paru yang sehat mungkin tidak membutuhkan pengobatan. Dibutuhkan bila pneumonia ini berat, cenderung menjadi kronis, juga bila ada kecurigaan terjadinya penyebaran atau adanya risiko penyakit akan menyebar. Bila penderita AIDS atau penyakit immunosupresi lain, biasanya membutuhkan pengobatan untuk mengatasi pneumonia karena jamur apapun.

ASPERGILOSIS. Aspergilosis paru sering terjadi pada penderita penyakit immunosupresi yang berat dan tidak memberi respon yang memuaskan terhadap pengobatan dengan anti jamur. Obat pilihan adalah amfoterisin B secara IV dengan dosis 0,5 - 1,0 mg/kg BB setiap hari. Bila penyakit menjadi progresif maka dosis obat dapat ditingkatkan.

BLASTOMIKOSIS. Obat terpilih untuk ini adalah ketokonazol per oral 400 mg sehari selama 6-12 bulan. Itakonazol dengan dosis 200 - 400 mg sekali sehari juga efektif pada beberapa kasus. Amfoterisin B dicadangkan untuk penderita yang tidak dapat menerima ketokonazol, infeksi yang sangat progresif atau infeksi menyerang SSP. Dosis yang dianjurkan 0,4 mg/kg per hari selama 10 minggu. Terkadang dibutuhkan tindakan operatif untuk mengalirkan nanah dari sekitar lesi pada tulang.

KANDIDIASIS. Kateterisasi atau manipulasi instrumental lainnya dapat menimbulkan kandidiasis saluran kemih dan mungkin memerlukan peng-

obatan bila ada batu ginjal, sumbatan pada saluran kemih, transplantasi ginjal, dan diabetes melitus yang tidak terkontrol. Bila invasi tidak mengenai parenkim ginjal pengobatan cukup dengan bilasan amfoterisin B 50 µg/ml dalam air steril selama 5-7 hari. Bila ada kelainan parenkim, penderita harus diobati dengan amfoterisin B IV seperti mengobati kandidiasis berat pada organ lain. Flusitosin diberikan bersama amfoterisin B untuk meningitis, endoftalmitis, artritis oleh kandida. Di samping penyebarannya yang lebih baik ke dalam jaringan sakit, flusitosin diduga bekerja aditif dengan amfoterisin B, sehingga dosis amfoterisin B dapat dikurangi.

KOKSIDIOIDOMIKOSIS. Adanya kavitas tunggal di paru atau adanya infiltrasi fibrokavitas yang tidak responsif terhadap kemoterapi merupakan ciri khas penyakit kronis koksidioidomikosis; yang membutuhkan tindakan reseksi. Bila terdapat penyebaran ekstrapulmoner, amfoterisin B IV bermanfaat untuk penderita yang sakit berat atau dengan immunosupresi, termasuk yang disebabkan oleh AIDS. Ketokonazol bermanfaat untuk supresi jangka panjang pada lesi kulit, tulang dan jaringan lunak pada penderita dengan fungsi imunologik normal. Hasil serupa juga diperoleh dengan memberikan itrakonazol 200-400 mg sekali sehari.

KRIPTOKOKOSIS. Obat terpilih adalah amfoterin B dengan dosis 0,4 - 0,5 mg/kg per hari secara IV. Pengobatan dilanjutkan sampai hasil pemeriksaan kultur negatif. Penambahan flusitosin dapat mengurangi pemakaian amfoterisin B (0,3 mg/kg). Flukonazol bermanfaat untuk terapi supresi pada penderita AIDS.

HISTOPLASMOSIS. Penderita histoplasmosis paru kronis sebagian besar dapat diobati dengan ketokonazol 400 mg per hari selama 6-12 bulan. Itrakonazol 200-400 mg sekali sehari juga cukup efektif. Amfoterisin B IV juga dapat diberikan selama 10 minggu. Untuk mencegah kambuhnya penyebaran histoplasmosis pada penderita AIDS yang sudah mendapat terapi awal dengan amfoterisin B, dapat ditambahkan pemberian obat ini IV sekali seminggu.

MUKORMIKOSIS. Amfoterisin B merupakan obat pilihan untuk mukormikosis paru kronis. *Craniofacial mucormycosis* juga diobati dengan amfoterisin B IV. Selain itu, dilakukan *surgical debridement* dan pengobatan diabetes melitus yang sering menyertainya.

PARAKOKSIDIOIDOMIKOSIS. Ketokonazol 400 mg per hari merupakan obat pilihan yang diberikan selama 6-12 bulan. Pada keadaan yang berat diberikan terapi awal amfoterisin B.

SPOROTRIKOSIS. Obat terpilih untuk keadaan ini ialah pemberian oral larutan jenuh kalium iodida (1 g/ml) dengan dosis 3 kali 40 tetes sehari yang dicampur dengan air sedikit. Pengobatan diberikan sampai sebulan setelah radang mereda. Obat terpilih untuk sporotrikosis yang menyerang paru, tulang atau sendi ialah amfoterisin B.

3. ANTI JAMUR UNTUK INFEKSI DERMATOFIT DAN MUKOKUTAN

3.1. GRISEOFULVIN

ASAL DAN KIMIA. Pada tahun 1946, ditemukan bahan yang menyebabkan susut dan mengecilnya hife yang disebut sebagai *curling factor*. Ternyata bahan yang diisolasi dari *Penicillium janczewski* ini adalah griseofulvin. Baru pada tahun 1958 diketahui bahwa griseofulvin efektif terhadap mikosis pada hewan coba.

Griseofulvin berwarna krem pucat, tidak berbau dan tidak berasa, praktis sukar larut dalam air, tetapi sangat stabil terhadap panas.

AKTIVITAS ANTIJAMUR. Griseofulvin in vitro efektif terhadap berbagai jenis jamur dermatofit seperti *Trichophyton*, *Epidermophyton*, dan *Microsporum*. Terhadap sel muda yang sedang berkembang griseofulvin bersifat fungisidal. Obat ini tidak efektif terhadap bakteri, jamur lain dan ragi, *Actinomyces* dan *Nocardia*.

Griseofulvin bekerja dengan menghambat mitosis jamur dengan mengikat protein mikrotubuler dalam sel.

FARMAKOKINETIK. Griseofulvin kurang baik penyerapannya pada saluran cerna bagian atas karena obat ini tidak larut dalam air. Dosis oral 0,5 g hanya akan menghasilkan kadar puncak dalam plasma kira-kira 1 µg/ml setelah 4 jam. Penyerapan lebih mudah bila griseofulvin diberikan bersama makanan berlemak. Preparat dalam bentuk partikel yang lebih kecil (*microsized*) atau *ultramicrosized* diserap lebih baik.

Obat ini mengalami metabolisme di hati dan metabolit utamanya adalah 6-metilgriseofulvin. Waktu paruh obat ini kira-kira 24 jam, 50% dari dosis oral yang diberikan dikeluarkan bersama urin dalam bentuk metabolit selama 5 hari. Kulit yang sakit mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap obat ini. Obat ini akan dihimpun dalam sel pembentuk keratin, lalu muncul bersama sel yang baru berdiferensiasi, terikat kuat dengan keratin, sehingga sel baru ini resisten terhadap serangan jamur. Keratin yang mengandung jamur akan terkelupas dan diganti oleh sel yang normal. Antibiotik ini dapat ditemukan dalam lapisan tanduk pada kulit 4-8 jam, setelah pemberian per oral. Keringat dan hilangnya cairan transepidermal memegang peranan penting dalam penyebaran obat ini pada stratum korneum. Sedikit sekali obat yang ditemukan dalam cairan dan jaringan tubuh lainnya.

EFEK NONTERAPI. Efek samping yang berat jarang timbul akibat pemakaian griseofulvin. Leukopenia dan granulositopenia dapat terjadi namun sering menghilang bila terapi dilanjutkan. Sakit kepala merupakan keluhan utama, terjadi pada kira-kira 15% penderita, yang biasanya hilang sendiri sekalipun pemakaian obat dilanjutkan. Efek samping lainnya seperti artralgia, neuritis perifer, demam, pandangan mengabur, insomnia, berkurangnya kecakapan, pusing dan sinkop; pada saluran cerna dapat terjadi rasa kering mulut, mual, muntah, diare dan flatulensi. Mungkin pula ditemukan albuminuria dan silinderuria tanpa kelainan ginjal. Pada kulit dapat terjadi urtikaria, reaksi fotosensitivitas, eritema multiform, vesikula dan erupsi menyerupai morbilli. Pada anak dapat timbul reaksi menyerupai efek estrogen. Griseofulvin menginduksi enzim mikrosom hati, sehingga terjadi peningkatan metabolisme warfarin yang terkadang memerlukan modifikasi dosis. Beberapa obat kontrasepsi oral juga mengalami keadaan serupa. Sebaliknya, griseofulvin akan dihambat penyerapannya dari saluran cerna oleh barbiturat.

INDIKASI. Griseofulvin efektif untuk infeksi jamur di kulit, rambut dan kuku yang disebabkan oleh jamur *Microsporum*, *Trichophyton* dan *Epidermophyton*. Gejala pada kulit akan berkurang 48-96 jam setelah pengobatan dengan griseofulvin, sedangkan penyembuhan sempurna baru terjadi setelah beberapa minggu. Biakan jamur menjadi negatif dalam 1-2 minggu, sehingga pengobatan sebaiknya dilanjutkan sampai 3-4 minggu. Infeksi pada telapak tangan dan telapak kaki lebih lambat bereaksi, biak-

an disini baru negatif setelah 2-4 minggu dan pengobatan membutuhkan waktu sekitar 4-8 minggu. Infeksi kuku tangan membutuhkan waktu 4-6 bulan, sedangkan infeksi kuku kaki membutuhkan waktu 6-12 bulan. *Trichophyton rubrum* dan *Trichophyton mentagrophytes* membutuhkan dosis yang lebih tinggi daripada dosis biasa. Pada keadaan yang disertai hiperkeratosis perlu penambahan zat keratolitik. Kandidiasis maupun tinea versikolor tidak dapat diobati dengan griseofulvin. Dosis sangat tinggi griseofulvin bersifat **karsinogenik** dan **teratogenik**, sehingga untuk dermatofitosis ringan tidak perlu diberikan griseofulvin, tetapi cukup dengan pemberian sediaan topikal.

POSOLOGI. Di Indonesia griseofulvin mikrokristal tersedia dalam bentuk tablet berisi 125 dan 500 mg; dan suspensi mengandung 125 mg/ml. Pada anak, griseofulvin diberikan 10 mg/kgBB/hari, sedangkan untuk dewasa 500-1000 mg/hari dalam dosis tunggal. Bila dosis tunggal tidak dapat ditoleransi maka dibagi dalam beberapa dosis. Dosis yang lebih besar (1,5-2,0 g/hari) dapat diberikan pada infeksi berat untuk waktu yang singkat, kemudian harus diturunkan kembali menjadi 0,5-1,0 g/hari setelah lesi mengalami perbaikan.

Hasil memuaskan akan tercapai bila dosis yang dibutuhkan dibagi empat dan diberikan setiap 6 jam. Lamanya pengobatan sangat bervariasi tergantung dari tempat infeksi. Tablet yang mengandung partikel ultramikrokristal tersedia dengan takaran 330 mg yang setara dengan 500 mg griseofulvin basa.

3.2. IMIDAZOL DAN TRIAZOL

Antijamur golongan imidazol mempunyai spektrum yang luas. Yang termasuk kelompok ini ialah mikonazol, klotrimazol, ekonazol, isokonazol, tiokonazol dan bifonazol. Karena sifat dan penggunaannya praktis tidak berbeda, maka hanya mikonazol dan klotrimazol yang akan dibahas. Ketokonazol (golongan imidazol) dan itraconazol (golongan triazol) telah dibahas pada pembicaraan mengenai antijamur untuk infeksi sistemik. Resistensi terhadap imidazol dan triazol sangat jarang terjadi dari jamur penyebab dermatofitosis ini.

MIKONAZOL

ASAL DAN KIMIA. Mikonazol merupakan turunan imidazol sintetik yang relatif stabil, mempunyai

spektrum antijamur yang lebar baik terhadap jamur sistemik maupun jamur dermatofit. Obat ini berbentuk kristal putih, tidak berwarna dan berbau, sebagian kecil larut dalam air tetapi lebih larut dalam pelarut organik.

AKTIVITAS ANTIJAMUR. Mikonazol menghambat aktivitas jamur *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida*, dan *Malassezia furfur*.

Mekanisme kerja obat ini belum diketahui sepenuhnya. Mikonazol menghambat sintesis ergosterol yang menyebabkan permeabilitas membran sel jamur meningkat. Mungkin pula terjadi gangguan sintesis asam nukleat atau penimbunan peroksida dalam sel jamur yang akan menimbulkan kerusakan. Obat yang sudah menembus ke dalam lapisan tanduk kulit akan menetap di sana sampai 4 hari.

Mikonazol topikal diindikasikan untuk dermatofitosis, tinea versikolor dan kandidiasis mukokutan. Untuk dermatofitosis sedang atau berat yang mengenai kulit kepala, telapak dan kuku sebaiknya dipakai griseofulvin.

EFEK NONTERAPI. Efek samping berupa iritasi, rasa terbakar dan maserasi memerlukan penghentian terapi. Sejumlah kecil mikonazol diserap melalui mukosa vagina, tetapi belum ada laporan efek samping pada bayi yang ibunya mendapat mikonazol intravaginal pada waktu hamil.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Obat ini tersedia dalam bentuk krem 2% dan bedak tabur yang digunakan dua kali sehari selama 2-4 minggu. Krem 2% untuk penggunaan intravaginal diberikan sekali sehari pada malam hari untuk mendapatkan retensi selama 7 hari. Gel 2% tersedia pula untuk kandidiasis oral. Mikonazol tidak boleh dibubuhkan pada mata.

Di luar negeri, mikonazol juga tersedia dalam bentuk larutan 10 mg/ml untuk pemberian IV dan digunakan untuk pengobatan parakoksidioidomikosis dan koksidioidomikosis. Efek sampingnya ialah tromboflebitis, pruritus, takipnea, takikardi ventrikuler dan mual.

KLOTRIMAZOL

Klotrimazol berbentuk bubuk tidak berwarna yang praktis tidak larut dalam air, larut dalam alkohol dan kloroform, sedikit larut dalam eter.

Klotrimazol mempunyai efek antijamur dan anti bakteri dengan mekanisme kerja mirip mikonazol. Secara topikal digunakan untuk pengobatan tinea pedis, kruris dan korporis yang disebabkan oleh *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* dan *M. canis*, dan untuk tinea versikolor. Juga untuk infeksi kulit dan vulvovaginitis yang disebabkan oleh *C. albicans*.

Obat ini tersedia dalam bentuk krem dan larutan dengan kadar 1% untuk dioleskan dua kali sehari. Krem vaginal 1% atau tablet vaginal digunakan sekali sehari pada malam hari selama 7 hari. Pada pemakaian topikal dapat terjadi rasa terbakar, eritema, edema, gatal dan urtikaria.

3.3. TOLNAFTAT

Tolnaftat adalah suatu tiokarbamat yang efektif untuk pengobatan sebagian besar dermatofitosis yang disebabkan *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. audouinii*, dan *P. orbiculare* tapi tidak efektif terhadap kandida.

Angka penyembuhan tolinaftat pada tinea pedis 80%, sedangkan angka penyembuhan mikonazol ialah 95%. Reaksi alergi ataupun toksik dari tolinaftat belum ada dilaporkan. Obat ini tersedia dalam bentuk krem, gel, bubuk, cairan erosol atau larutan topikal dengan kadar 1%. Tolinaftat diberikan topikal 2-3 sehari. Rasa gatal akan hilang dalam 24-72 jam. Lesi interdigital oleh jamur yang rentan dapat sembuh antara 7-21 hari. Pada lesi dengan hiperkeratosis tolinaftat sebaiknya diberikan bergantian dengan salep asam salisilat 10%. Beberapa kasus membutuhkan waktu pengobatan 4-6 minggu, tapi jarang melebihi 10 minggu.

Tolsiklat aktif terhadap *Epidermophyton*, *Microsporum*, dan *Trichophyton*. Indikasi penggunaannya sama dengan tolinaftat.

3.4. NISTATIN

ASAL DAN KIMIA. Nistatin merupakan suatu antibiotik polien yang dihasilkan oleh *Streptomyces noursei*. Obat yang berupa bubuk warna kuning kemerahan ini bersifat higroskopis, berbau khas, sukar larut dalam kloroform dan eter. Larutannya

mudah terurai dalam air atau plasma. Sekalipun nistatin mempunyai struktur kimia dan mekanisme kerja mirip dengan amfoterisin B, nistatin lebih toksik sehingga tidak digunakan sebagai obat sistemik. Nistatin tidak diserap melalui saluran cerna, kulit ataupun vagina.

AKTIVITAS ANTIJAMUR. Nistatin menghambat pertumbuhan berbagai jamur dan ragi, tetapi tidak aktif terhadap bakteri, protozoa dan virus. Jadi tidak menimbulkan masalah superinfeksi.

Mekanisme kerja. Nistatin hanya akan diikat oleh jamur atau ragi yang sensitif. Aktivitas antijamur tergantung dari adanya ikatan dengan sterol pada membran sel jamur atau ragi terutama sekali ergosterol. Akibat terbentuknya ikatan antara sterol dengan antibiotik ini akan terjadi perubahan permeabilitas membran sel sehingga sel akan kehilangan berbagai molekul kecil. *Candida albicans* hampir tidak memperlihatkan resistensi terhadap nistatin.

Nistatin tidak dipakai secara parenteral. Obat ini tidak diserap melalui saluran cerna, kulit atau selaput lendir. Nistatin dikeluarkan bersama tinja.

POSOLOGI. Dosis nistatin dinyatakan dalam unit, tiap 1 mg obat ini mengandung tidak kurang dari 200 unit nistatin. Untuk pemakaian klinik tersedia dalam bentuk krem, salep, tablet vagina yang mengandung 100.000 unit/tablet, suspensi obat tetes oral yang mengandung 100.000 unit/ml, dan tablet oral yang mengandung 500.000 unit nistatin, tablet vagina mengandung 100.000 unit nistatin. Untuk kandidiasis mulut dan esofagus pada orang dewasa diberikan dosis 500.000 - 1.000.000 unit 3 atau 4 kali sehari. Pada anak dan bayi diberikan bentuk suspensi masing-masing 400.000 dan 200.000 unit empat kali sehari. Obat tidak langsung ditelan tetapi ditahan dulu dalam rongga mulut. Pemakaian pada kulit disarankan 2-3 kali sehari, sedangkan untuk pemakaian tablet vagina 1-2 kali sehari selama 14 hari.

EFEK NONTERAPI. Jarang ditemukan efek samping pada pemakaian nistatin. Mual, muntah, dan diare ringan mungkin didapatkan setelah pemakaian per oral. Iritasi kulit maupun selaput lendir pada pemakaian topikal belum pernah dilaporkan.

INDIKASI. Nistatin terutama digunakan untuk infeksi kandida di kulit, selaput lendir dan saluran cerna. Obat ini tidak efektif untuk kandidiasis pada kuku dan kulit yang mengalami hiperkeratinisasi atau

berkrusta. Kandidiasis di mulut, esofagus dan lambung biasanya merupakan komplikasi dari penyakit darah yang ganas terutama pada penderita yang mendapat pengobatan imunosupresif. Sebagian besar infeksi ini memberikan respons yang baik terhadap nistatin. Namun demikian, bila disfagia tidak menunjukkan perbaikan setelah beberapa hari pengobatan atau bila penderita dalam keadaan sakit berat sebaiknya diberikan ketokonazol.

Kandidiasis saluran cerna jarang ditemukan, tetapi keadaan ini dapat merupakan penyebab timbulnya nyeri perut dan diare.

3.5. ANTIJAMUR TOPIKAL LAINNYA

KANDISIDIN

Kandisidin merupakan campuran antibiotik polien yang berasal dari kelompok *Actinomyces* seperti *Streptomyces griseus* dan spesies lainnya. Obat ini berupa bubuk kuning kemerahan, berbau tajam, sukar larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol dan aseton.

Kandisidin hanya digunakan untuk kandidosis vaginal dan tersedia dalam bentuk tablet vaginal 3 mg dan salep vaginal 0,06 % yang dilengkapi dengan aplikatornya. Diberikan 2 kali sehari selama 2 minggu. Jarang ditemukan efek samping yang serius, kadang-kadang dapat timbul iritasi vulva dan vagina yang ringan.

ASAM BENZOAT DAN ASAM SALISILAT

Kombinasi asam benzoat dan asam salisilat dalam perbandingan 2 : 1 (biasanya 6 % dan 3 %) ini dikenal sebagai salep *Whitfield*. Asam benzoat memberikan efek fungistatik, sedangkan asam salisilat memberikan efek keratolitik. Karena asam benzoat hanya bersifat fungistatik, maka penyembuhan baru tercapai setelah lapisan tanduk yang menderita infeksi terkelupas seluruhnya, sehingga pemakaian obat ini membutuhkan waktu beberapa minggu sampai bulan. Salep ini banyak digunakan untuk pengobatan tinea pedis dan kadang-kadang juga untuk tinea kapitis. Dapat terjadi iritasi ringan pada tempat pemakaian, juga ada keluhan kurang menyenangkan dari para pemakainya karena salep ini berlemak.

ASAM UNDESILENAT

Asam undesilenat merupakan cairan kuning dengan bau khas yang tajam. Dosis biasa dari asam ini hanya menimbulkan efek fungistatik, tetapi dalam dosis tinggi dan pemakaian yang lama dapat memberikan efek fungisidal. Obat ini aktif terhadap *Epidermophyton*, *Trichopyton*, dan *Microsporum*. Tersedia dalam bentuk salep campuran mengandung 5% undesilenat dan 20% seng undesilenat. Bentuk bedak dan aerosol mengandung 2% undesilenat dengan 20% seng undesilenat. Dalam hal ini seng berperan untuk menekan luasnya peradangan.

Pemakaian pada mukosa dapat menyebabkan iritasi, bila kadarnya lebih dari 1%. Iritasi dan sensitivitas jarang terjadi pada pemakaian topikal. Pada tinea kapitis, efektivitasnya tidak nyata sehingga tidak digunakan lagi. Obat ini dapat menghambat pertumbuhan jamur pada tinea pedis, tetapi efektivitasnya tidak sebaik mikonazol, haloprogin atau tolnaftat.

HALOPROGIN

Haloprogin merupakan suatu antijamur sintetis, berbentuk kristal putih kekuningan, sukar larut dalam air, tetapi larut dalam alkohol. Obat ini bersifat fungisidal terhadap *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Malassezia furfur*, dan kandida. Haloprogin sedikit sekali diserap melalui kulit, dalam tubuh akan terurai menjadi triklorofenol.

Selama pemakaian obat ini dapat timbul iritasi lokal, rasa terbakar, vesikulasi, meluasnya mase-rasi dan sensitisasi. Sensitisasi mungkin merupakan pertanda cepatnya respons pengobatan sebab toksin yang dilepaskan kadang-kadang memperburuk lesi.

Haloprogin tersedia dalam bentuk krem dan larutan dengan kadar 1%. Terhadap tinea pedis, efektivitasnya mendekati tolnaftat. Di samping itu obat ini juga digunakan untuk tinea versikolor.

NATAMISIN

Antijamur ini jarang sekali menimbulkan iritasi pada mata sehingga digunakan untuk keratitis yang disebabkan jamur. Obat ini merupakan **obat terpilih** untuk infeksi yang disebabkan *Fusarium solani*, tetapi daya penetrasinya ke kornea kurang memadai. Natamisin tersedia dalam bentuk suspensi 5% dan salep 1% untuk mata.

SIKLOPIROKS OLAMIN

Obat ini merupakan antijamur topikal berspektrum luas. Penggunaan kliniknya ialah untuk dermatofitosis, kandidiasis dan tinea versikolor. Siklopiroks olamin tersedia dalam bentuk krem 1% yang dioleskan pada lesi 2 kali sehari. Reaksi iritatif dapat terjadi walaupun jarang.

4. PEMILIHAN PREPARAT

Infeksi jamur yang paling sering dijumpai ialah infeksi nonsistemik. Dermatofitosis dapat diatasi dengan obat bebas (dapat dibeli tanpa resep dokter), misalnya tolnaftat dan asam undesilenat. Obat topikal dengan efektivitas sedang yang digunakan untuk kelainan ini ialah haloprogin. Infeksi yang lebih berat biasanya dapat diatasi dengan golongan imidazol misalnya mikonazol, klotrimazol, dll.

Lesi hiperkeratosis pada kuku dan telapak memerlukan kombinasi antijamur topikal yang poten dengan zat keratolitik, misalnya asam salisilat. Infeksi berat pada kepala, telapak dan kuku biasanya memerlukan pemberian griseofulvin selama beberapa bulan. Ketokonazol sedang dievaluasi manfaat dan keamanannya untuk dermatofitosis berat yang karena sesuatu sebab tidak dapat diobati dengan griseofulvin.

Asam salisilat hanya mempunyai makna klinik karena efek keratolitiknya. Untuk lesi yang sangat superfisial asam salisilat mungkin sudah cukup efektif, tetapi untuk lesi yang lebih dalam, asam salisilat mempermudah penetrasi antijamur lain yang lebih poten.

Untuk pengobatan tinea versikolor dapat digunakan selenium sulfid, natrium tiosulfat 25% dengan asam salisilat 1%. Bila tidak berhasil, haloprogin dan golongan imidazol seringkali berhasil. Kambuhan berulang seringkali disebabkan kebersihan diri yang tidak terjaga.

Kandida adalah flora normal yang dapat menjadi patogen pada penderita yang daya tahannya menurun. Daerah yang diserang ialah kulit yang lembab dan mukosa (rongga mulut, saluran cerna, perianal, vulvovaginal dan daerah lipatan kulit). Keadaan ini dapat diatasi dengan pengobatan topikal haloprogin, nistatin, amfoterisin B, mikonazol, klotrimazol dan imidazol lainnya. Bila tidak didapatkan hasil yang memuaskan, dapat diberikan ketoko-

nazol per oral. Pemberian gentian violet 1-2% secara topikal kurang efektif dibandingkan nistatin atau imidazol topikal, selain itu noda biru yang ditimbulkannya agak mengganggu dari sudut kosmetik.

Pemakaian kombinasi kortikosteroid dan antijamur topikal hanya untuk jangka waktu pendek pada infeksi dengan tanda peradangan yang jelas. Bila peradangan telah reda dan rasa gatal sudah berkurang, maka pengobatan dilanjutkan dengan menggunakan preparat antijamur saja, karena pemakaian kortikosteroid dalam waktu berbulan-bulan dapat menyebabkan atrofi kulit.

Mikosis sistemik agak jarang dijumpai, tetapi berbahaya dan sifatnya kronis. Amfoterisin B merupakan antijamur yang efektif untuk infeksi sistemik yang berat. Tetapi karena toksisitasnya, obat ini harus diberikan dengan infus di rumah sakit oleh tenaga yang kompeten.

Dewasa ini telah dipasarkan ketokonazol, suatu antijamur untuk infeksi sistemik yang spektrumnya luas. Diberikan per oral dan toksisitasnya secara umum relatif rendah. Pada saat ini data uji komparatif masih terbatas, sehingga perbandingan efektivitasnya dengan amfoterisin B sebagai obat mikosis sistemik belum jelas.

bermakna dalam penggunaan di klinik. Sering absorpsi ampisilin oral tidak cukup memuaskan sehingga perlu meningkatkan dosis. Ester ampisilin misalnya pivampisilin, bakampisilin dan hetasilin diabsorpsi lebih baik daripada ampisilin. Berbagai enzim dalam mukosa saluran cerna, serum dan jaringan lain menghidrolisis ester-ester ini dan membebaskan ampisilin.

Absorpsi amoksisilin di saluran cerna jauh lebih baik daripada ampisilin. Dengan dosis oral yang sama, amoksisilin mencapai kadar dalam darah yang tingginya kira-kira 2 kali lebih tinggi daripada yang dicapai oleh ampisilin, sedang masa paruh eliminasi kedua obat ini hampir sama. Penyerapan ampisilin terhambat oleh adanya makanan di lambung, sedang amoksisilin tidak.

Metisilin dan nafsilin tidak diberikan per oral sebab cepat dirusak oleh asam lambung dan absorpsinya buruk. Karbenisilin tidak diabsorpsi di saluran cerna. Dalam bentuk ester, indanil karbenisilin sangat tahan asam dan dapat diberikan oral. Pada pemberian 1 g IM, kadar puncak karbenisilin dalam plasma mencapai 15 sampai 20 µg/ml dalam 0,5 sampai 2 jam. Aktivitasnya hilang sekitar 6 jam sesudah pemberian. Waktu paruh eliminasi pada individu dengan fungsi ginjal normal, sekitar 1 jam dan dapat memanjang hingga 2 jam bila ada kelainan fungsi hati. Sekitar 50% obat ini terikat pada protein plasma.

Tikarsilin, suatu bentuk ester lain dari karbenisilin, tidak stabil pada pH asam sehingga harus diberikan parenteral. Sulbenisilin, azlosilin, mezlosilin dan piperasilin juga diberikan parenteral.

DISTRIBUSI. Penisilin G didistribusi luas dalam tubuh. Ikatan proteinnya ialah 65%. Kadar obat yang memadai dapat tercapai dalam hati, empedu, ginjal, usus, limfe dan semen, tetapi dalam CSS sukar dicapai. Bila meningen dalam keadaan normal, sukar sekali dicapai kadar 0,5 U/ml dalam CSS walaupun kadar plasmanya 50 U/ml. Adanya radang meningen lebih memudahkan penetrasi penisilin G ke CSS tetapi tercapai tidaknya kadar efektif tetap sukar diramalkan. Pemberian intratekal jarang dikerjakan karena risiko yang lebih tinggi dan efektivitasnya tidak lebih memuaskan.

Distribusi fenoksimetil penisilin, fenetisilin, penisilin isoksazolil dan metisilin pada umumnya sama dengan penisilin G. Dengan dosis yang sama, kadar puncak dalam serum tertinggi dicapai oleh diklosasilin, sedangkan kadar tertinggi obat bebas dalam serum dicapai oleh flukloksasilin. Perbedaan nyata yang terlihat antara lain adalah dalam hal pengikatan oleh protein plasma. Penisilin isoksazolil memiliki angka ikatan protein tertinggi (Tabel 43-2). Dengan dosis yang sama, dikloksasilin oral maupun IV menghasilkan kadar dalam darah lebih tinggi daripada oksasilin ataupun kloksasilin karena adanya perbedaan distribusi dan eliminasi.

Tabel 43-2. PARAMETER FARMAKOKINETIK BEBERAPA PENISILIN

Jenis Penisilin	Cara Pemberian	Dosis	Bioavailabilitas oral (% dosis)	Kadar puncak plasma (µg/ml)	Ikatan protein plasma (%)	t _{1/2} plasma (menit)
Penisilin G	IM	300.000 U	-	8 U	65	30
Penisilin V	oral	-	49	-	75	-
Metisilin	IM	1 g	-	10	40	-
Oksasilin	oral	1 g	30 - 50	5 - 10	90 - 95	30 - 60
Kloksasilin	oral	1 g	37	5 - 10	94	33
Dikloksasilin	oral	0,5 g	49	15	97	37
Flukloksasilin	oral	0,5 g	-	11	93	30 - 60
Ampisilin	oral	0,5 g	49	3	20	60 - 90
Hetasilin	oral	0,45 g	32	2,5	20	60 - 90
Pivampisilin	oral	0,5 g	65	5,7	20	60 - 90
Amoksisilin	oral	0,5 g	65 - 78	6,75	20	60 - 90
Karbenisilin	IM	1 g	-	15 - 20	50	60
Sulbenisilin	IV	4 g	-	157	-	70
Tikarsilin	IM	2 g	-	60	45	70
Azlosilin	IV	5 g	-	236,5	20 - 40	60
Mezlosilin	IM	3 g	-	100	16 - 42	60

XII. ANTIMIKROBA

39. PENGANTAR ANTIMIKROBA

R. Setiabudy dan Vincent H.S. Gan

1. Definisi
2. Aktivitas dan spektrum
3. Mekanisme kerja
4. Resistensi
5. Efek samping
6. Faktor pasien yang mempengaruhi farmakodinamik dan farmakokinetik
7. Sebab kegagalan terapi
8. Penggunaan antimikroba di klinik
 - 8.1. Indikasi
 - 8.2. Pilihan antimikroba dan posologi
 - 8.3. Kombinasi antimikroba
 - 8.4. Kemoprofilaksis antimikroba

1. DEFINISI

Antimikroba (AM) ialah obat pembasmi mikroba, khususnya mikroba yang merugikan manusia. Dalam pembicaraan di sini, yang dimaksudkan dengan mikroba terbatas pada jasad renik yang tidak termasuk kelompok parasit.

Antibiotik ialah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotik dewasa ini dibuat secara semisintetik atau sintetik penuh. Namun dalam praktek sehari-hari AM sintetik yang tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya sulfonamid dan kuinolon) juga sering digolongkan sebagai antibiotik.

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

2. AKTIVITAS DAN SPEKTRUM ANTIMIKROBA.

Berdasarkan sifat toksitas selektif, ada antimikroba yang bersifat menghambat pertumbuhan mikroba, dikenal sebagai **aktivitas bakteriostatik**; dan ada yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai **aktivitas bakterisid**. Kadar minimal yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba atau membunuhnya, masing-masing dikenal sebagai **kadar hambat minimal (KHM)** dan **kadar bunuh minimal (KBM)**. Antimikroba tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi KHM.

Sifat antimikroba dapat berbeda satu dengan lainnya. Umpamanya, penisilin G bersifat aktif terutama terhadap bakteri gram-positif, sedangkan bakteri gram-negatif pada umumnya tidak peka (resisten) terhadap penisilin G; streptomisin memiliki sifat yang sebaliknya; tetrasiklin aktif terhadap beberapa bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif, dan juga terhadap *Rickettsia* dan

Chlamydia. Berdasarkan perbedaan sifat ini antimikroba dibagi menjadi dua kelompok, yaitu berspektrum sempit (umpamanya; benzil penisilin dan streptomisin), dan berspektrum luas (umpamanya tetrasiklin dan kloramfenikol). Batas antara kedua jenis spektrum ini terkadang tidak jelas.

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

3. MEKANISME KERJA ANTIMIKROBA

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

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

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

Mikroba membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya. Berbeda dengan mamalia yang mendapatkan asam folat dari luar, kuman patogen harus mensintesis sendiri asam folat dari asam para amino benzoat (PABA) untuk kebutuhan hidupnya. Apabila sulfonamid atau sulfon menang bersaing dengan PABA untuk diikutsertakan dalam pembentukan asam folat, maka terbentuk analog

asam folat yang nonfungsional. Akibatnya, kehidupan mikroba akan terganggu. Berdasarkan sifat kompetisi, efek sulfonamid dapat diatasi dengan meningkatkan kadar PABA.

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

PAS merupakan analog PABA, dan bekerja dengan menghambat sintesis asam folat pada *M. tuberculosis*. Sulfonamid tidak efektif terhadap *M. tuberculosis* dan sebaliknya PAS tidak efektif terhadap bakteri yang sensitif terhadap sulfonamid. Perbedaan ini mungkin disebabkan perbedaan enzim untuk sintesis asam folat yang bersifat sangat khusus bagi masing-masing jenis mikroba.

Antimikroba yang menghambat sintesis dinding sel mikroba. Obat yang termasuk dalam kelompok ini ialah penisilin, sefalosporin, basitrasin, vankomisin, dan sikloserin. Dinding sel bakteri, terdiri dari polipeptidoglikan yaitu suatu kompleks polimer mukopeptida (glikopeptida). Sikloserin menghambat reaksi yang paling dini dalam proses sintesis dinding sel; diikuti berturut-turut oleh basitrasin, vankomisin dan diakhiri oleh penisilin dan sefalosporin, yang menghambat reaksi terakhir (transpeptidasi) dalam rangkaian reaksi tersebut. Oleh karena tekanan osmotik dalam sel kuman lebih tinggi daripada di luar sel maka kerusakan dinding sel kuman akan menyebabkan terjadinya lisis, yang merupakan dasar efek bakterisidal pada kuman yang peka.

Antimikroba yang mengganggu keutuhan membran sel mikroba. Obat yang termasuk dalam kelompok ini ialah polimiksin, golongan polien serta berbagai antimikroba kemoterapeutik, umpamanya antiseptik *surface active agents*. Polimiksin sebagai senyawa amonium-kuaterner dapat merusak membran sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel mikroba. Polimiksin tidak efektif terhadap kuman gram-positif karena jumlah fosfor bakteri ini rendah. Kuman gram-negatif yang menjadi resisten terhadap polimiksin, ternyata jumlah fosfornya menurun. Antibiotik polien bereaksi dengan struktur sterol yang terdapat pada membran sel fungus sehingga mempengaruhi permeabilitas selektif membran tersebut. Bakteri tidak sensitif terhadap antibiotik polien, karena tidak memiliki struk-

tur sterol pada membran selnya. Antiseptik yang mengubah tegangan permukaan (*surface-active agents*), dapat merusak permeabilitas selektif dari membran sel mikroba. Kerusakan membran sel menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroba yaitu protein, asam nukleat, nukleotida dan lain-lain.

Antimikroba yang menghambat sintesis protein sel mikroba. Obat yang termasuk dalam kelompok ini ialah golongan aminoglikosid, makrolid, linkomisin, tetrasiklin dan kloramfenikol. Untuk kehidupannya, sel mikroba perlu mensintesis berbagai protein. Sintesis protein berlangsung di ribosom, dengan bantuan mRNA dan tRNA. Pada bakteri, ribosom terdiri atas dua sub unit, yang berdasarkan konstanta sedimentasi dinyatakan sebagai ribosom 30S dan 50S. Untuk berfungsi pada sintesis protein, kedua komponen ini akan bersatu pada pangkal rantai mRNA menjadi ribosom 70S. Penghambatan sintesis protein terjadi dengan berbagai cara.

Streptomisin berikatan dengan komponen ribosom 30S dan menyebabkan kode pada mRNA salah dibaca oleh tRNA pada waktu sintesis protein. Akibatnya akan terbentuk protein yang abnormal dan nonfungsional bagi sel mikroba. Antibiotik aminoglikosid lainnya yaitu gentamisin, kanamisin, dan neomisin memiliki mekanisme kerja yang sama, namun potensinya berbeda.

Eritromisin berikatan dengan ribosom 50S dan menghambat translokasi kompleks tRNA-peptida dari lokasi asam amino ke lokasi peptida. Akibatnya, rantai polipeptida tidak dapat diperpanjang karena lokasi asam amino tidak dapat menerima kompleks tRNA-asam amino yang baru.

Linkomisin juga berikatan dengan ribosom 50S dan menghambat sintesis protein.

Tetrasiklin berikatan dengan ribosom 30S dan menghalangi masuknya kompleks tRNA-asam amino pada lokasi asam amino.

Kloramfenikol berikatan dengan ribosom 50S dan menghambat pengikatan asam amino baru pada rantai polipeptida oleh enzim peptidil transferase.

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

mukakan di sini hanya mekanisme kerja obat yang berguna sebagai antimikroba, yaitu rifampisin dan golongan kuinolon.

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

4. RESISTENSI

Resistensi sel mikroba ialah suatu sifat tidak terganggunya kehidupan sel mikroba oleh antimikroba. Sifat ini dapat merupakan suatu mekanisme alamiah untuk bertahan hidup. Dikenal tiga pola resistensi dan sensitivitas mikroba terhadap antimikroba. **Pola I** : belum pernah terjadi resistensi bermakna yang menimbulkan kesulitan di klinik. Contoh untuk ini: *Streptococcus pyogenes* grup A terhadap penisilin G. **Pola II** : pergeseran dari sifat peka menjadi kurang peka, tetapi tidak sampai terjadi resistensi sepenuhnya. Contoh: gonokokus bukan penghasil penisilinase; sebagian besar galur (*strain*) masih peka terhadap penisilin 0,06 µg/ml, tetapi jumlah galur yang memerlukan kadar 1 µg/ml, terus bertambah. Untunglah kadar penisilin 1 µg/ml dalam darah masih dapat dicapai dengan mudah, sehingga belum ada masalah sifat resistensi klinis. **Pola III** : sifat resistensi pada taraf yang cukup tinggi, sehingga menimbulkan masalah di klinik. Contoh : galur tertentu dari *Staphylococcus* yang menghasilkan β-laktamase dapat berubah menjadi resisten terhadap penisilin G.

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

Mikroba yang semula peka terhadap suatu antimikroba, dapat berubah sifat genetiknya menjadi tidak atau kurang peka. Perubahan sifat genetik terjadi karena kuman memperoleh elemen genetik yang membawa sifat resisten; keadaan ini dikenal

sebagai resistensi didapat (*acquired resistance*). Elemen resistensi ini dapat diperoleh dari luar dan disebut resistensi yang dipindahkan (*transferred resistance*), dapat pula terjadi akibat adanya mutasi genetik spontan atau akibat rangsang AM (*induced resistance*).

Pembahasan resistensi dibagi dalam kelompok resistensi genetik, resistensi nongenetik dan resistensi silang, serta mekanisme peristiwa resistensi.

RESISTENSI GENETIK. Mutasi spontan. Dengan mutasi spontan gen mikroba berubah, sehingga mikroba yang sensitif terhadap suatu antimikroba menjadi resisten. Kejadian ini dinamakan mutasi spontan karena terjadi tanpa pengaruh ada-tidaknya antimikroba tersebut. Dengan adanya anti mikroba tersebut terjadi seleksi, galur yang telah resisten bermultiplikasi sedangkan galur yang masih sensitif terbasmi, sehingga berakhir dengan terbentuknya populasi resisten.

Resistensi dipindahkan. Mikroba dapat berubah menjadi resisten akibat memperoleh suatu elemen pembawa faktor resisten. Faktor ini mungkin didapat dengan cara transformasi, transduksi atau konjugasi. Dengan transformasi, mikroba menginkorporasi faktor resistensi langsung dari media di sekitarnya (lingkungannya). Pada transduksi, faktor resistensi dipindahkan dari suatu mikroba resisten ke mikroba sensitif dengan perantaraan bakteriofag. Dalam hal ini, yang dipindahkan ialah suatu komponen DNA dari kromosom yang mengandung faktor resistensi tersebut. Walaupun tidak berjenis kelamin, mikroba sering kali memperlihatkan suatu peristiwa yang mirip dengan kopulasi yang dikenal sebagai peristiwa konjugasi. Potensi untuk mengadakan konjugasi ditentukan oleh suatu faktor genetik, dikenal sebagai faktor seks. Faktor seks ini terdapat dalam sel kuman tertentu. Dengan konjugasi terbentuklah hubungan langsung (= "saluran") antara isi sel kuman yang saling berkonyugasi, sehingga memungkinkan perpindahan berbagai komponen antar kuman khususnya komponen pembawa faktor resistensi. Faktor resistensi yang dipindahkan terdapat dalam dua bentuk: plasmid dan episom. Plasmid merupakan suatu elemen genetik (DNA-plasmid) yang terpisah dari DNA-kromosom; jadi merupakan suatu DNA nonkromosom. Tidak setiap plasmid dapat dipindahkan. Yang dapat dipindahkan ialah plasmid faktor R, disebut juga plasmid penular (*infectious plasmids*).

Faktor R sendiri terdiri atas dua unit: Segmen RTF (*resistance transfer factor*) dan determinan-r (*unit-r*). Segmen RTF memungkinkan terjadinya perpindahan faktor R. Masing-masing unit-r membawa sifat resistensi terhadap satu antimikroba. Dengan demikian berbagai unit-r pada 1 plasmid faktor R membawa sifat resistensi terhadap berbagai antimikroba sekaligus, misalnya sulfonamid, penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin dan sebagainya. Faktor R ini ditularkan terutama di antara enterobakteria, antara lain *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Vibrio* dan lain-lain.

Gen yang membawa sifat resisten juga dapat dipindahkan oleh segmen DNA yang disebut *transposable elements*. Ada 2 bentuk *transposable elements* yang dikenal yaitu *insertion sequence* dan transposon. *Insertion sequence* hanya mengandung gen untuk proses transposisi sedangkan transposon mengandung gen yang membawa sifat resisten. Transposon dapat berpindah dari plasmid ke kromosom dan sebaliknya. Transposon menimbulkan masalah karena berbeda dengan plasmid (yang selalu bersifat ekstra kromosom), ia bersifat sangat stabil. Bahkan dalam keadaan di mana tidak ada tekanan selektif sekalipun sifat resistensi ini bertahan lama atau permanen.

RESISTENSI NONGENETIK. Bakteri dalam keadaan istirahat (inaktivitas metabolik) biasanya tidak dipengaruhi oleh antimikroba. Keadaan ini dikenal sebagai resistensi nongenetik. Mikroba tersebut dikenal sebagai *persisters*. Bila berubah menjadi aktif kembali, mikroba kembali bersifat sensitif, dan keturunannya juga tetap bersifat sensitif terhadap antimikroba seperti semula. Ini merupakan masalah pada pengobatan lepra dan tuberkulosis.

RESISTENSI SILANG. Resistensi silang, ialah keadaan resistensi terhadap antimikroba tertentu yang juga memperlihatkan sifat resistensi terhadap antimikroba yang lain.

Keadaan ini harus dibedakan dengan *multiple-drug resistance*. Pada resistensi silang, sifat resistensi ditentukan oleh satu lokus genetik; sedangkan pada *multiple-drug resistance* oleh lebih dari satu lokus, yang biasanya berada dalam elemen ekstrakromosom (plasmid faktor R). Resistensi silang biasanya terjadi antara antimikroba dengan struktur kimia yang hampir sama, umpamanya antara berbagai derivat tetrasiklin, atau antara antimikroba dengan struktur kimia yang agak berbeda tetapi mekanisme kerjanya hampir sama, misalnya linkomisin dan eritromisin.

MEKANISME RESISTENSI. Ada 5 mekanisme resistensi kuman terhadap antimikroba yaitu : (1) perubahan tempat kerja (*target site*) obat pada mikroba; (2) mikroba menurunkan permeabilitasnya sehingga obat sulit masuk ke dalam sel; (3) inaktivasi obat oleh mikroba; (4) mikroba membentuk jalan pintas untuk menghindari tahap yang dihambat oleh antimikroba; (5) meningkatkan produksi enzim yang dihambat oleh antimikroba.

5. EFEK SAMPING

Efek samping penggunaan AM dapat dikelompokkan menurut reaksi alergi, reaksi idiosinkrasi, reaksi toksik, serta perubahan biologik dan metabolik pada hospes.

REAKSI ALERGI. Reaksi alergi dapat ditimbulkan oleh semua antibiotik dengan melibatkan sistem imun tubuh hospes; terjadinya tidak bergantung pada besarnya dosis obat. Manifestasi gejala dan derajat beratnya reaksi dapat bervariasi.

Prognosis reaksi seringkali sukar diramalkan walaupun didasarkan atas riwayat reaksi alergi pasien. Orang yang pernah mengalami reaksi alergi, umpamanya oleh penisilin, tidak selalu mengalami reaksi itu kembali ketika diberikan obat yang sama. Sebaliknya orang tanpa riwayat alergi dapat mengalami reaksi alergi pada penggunaan ulang penisilin. Reaksi alergi pada kulit akibat penggunaan penisilin dapat menghilang sendiri, walaupun terapi diteruskan. Peristiwa ini mungkin berdasarkan pada desensitisasi. Tetapi pada kejadian reaksi alergi yang lebih berat daripada eksantem kulit, tidaklah bijaksana untuk meneruskan terapi; sebab makin berat sifat reaksi pertama makin besar kemungkinan timbulnya reaksi yang lebih berat pada pemberian ulang, berupa anafilaksis, dermatitis eksfoliativa, angiodema, dan lain-lain.

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

REAKSI TOKSIK. AM pada umumnya bersifat toksik-selektif, tetapi sifat ini relatif. Efek toksik pada hospes dapat ditimbulkan oleh semua jenis AM. Yang mungkin dapat dianggap relatif tidak toksik

sampai kini ialah golongan penisilin. Dalam menimbulkan efek toksik, masing-masing AM dapat memiliki predileksi terhadap organ atau sistem tertentu pada tubuh hospes.

Golongan aminoglikosida pada umumnya bersifat toksik terutama terhadap *Nervus octavus*. Golongan tetrasiklin cukup terkenal dalam mengganggu pertumbuhan jaringan tulang, termasuk gigi, akibat deposisi kompleks tetrasiklin kalsium-ortofosfat. Dalam dosis besar obat ini bersifat hepatotoksik, terutama pada pasien pielonefritis dan pada wanita hamil. Yang dikemukakan di atas ini, hanya merupakan beberapa contoh saja. Pembahasan lebih lanjut terdapat dalam masing-masing bab antimikroba yang bersangkutan.

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

PERUBAHAN BIOLOGIK DAN METABOLIK. Pada tubuh hospes, baik yang sehat maupun yang menderita infeksi, terdapat populasi mikroflora normal. Dengan keseimbangan ekologi, populasi mikroflora tersebut biasanya tidak menunjukkan sifat patogen. Penggunaan AM, terutama yang berspektrum lebar, dapat mengganggu keseimbangan ekologi mikroflora sehingga jenis mikroba yang meningkat jumlah populasinya dapat menjadi patogen. Gangguan keseimbangan ekologi mikroflora normal tubuh dapat terjadi di saluran cerna, napas dan kelamin, dan pada kulit. Pada beberapa keadaan perubahan ini dapat menimbulkan **superinfeksi** yaitu suatu infeksi baru yang terjadi akibat terapi infeksi primer dengan suatu AM. Mikroba penyebab superinfeksi biasanya ialah jenis mikroba yang menjadi dominan pertumbuhannya akibat penggunaan AM, umpamanya kandidiasis sering timbul sebagai akibat penggunaan antibiotik berspektrum lebar, khususnya tetrasiklin.

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

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

Jika terjadi superinfeksi, tindakan yang perlu diambil untuk mengatasinya ialah; (1) menghentikan terapi dengan AM yang sedang digunakan; (2) melakukan biakan mikroba penyebab superinfeksi; dan (3) memberikan suatu AM yang efektif terhadap mikroba tersebut.

Selain menimbulkan perubahan biologik tersebut, penggunaan AM tertentu dapat pula menimbulkan gangguan nutrisi atau metabolik, umpamanya gangguan absorpsi zat makanan oleh neomisin.

6. FAKTOR PENDERITA YANG MEMENGARUHI FARMAKODINAMIK DAN FARMAKOKINETIK

Selain dipengaruhi oleh aktivitas antimikroba, efek farmakodinamik dan sifat farmakokinetiknya, efektivitas AM dipengaruhi juga oleh berbagai faktor yang terdapat pada pasien.

Umur. Neonatus pada umumnya memiliki organ atau sistem tubuh yang belum berkembang sepenuhnya. Umpamanya fungsi glukuronidasi oleh hepar belum cukup lancar, sehingga memudahkan terjadinya efek toksik oleh kloramfenikol. Fungsi ginjal sebagai alat ekskresi, juga belum lancar sehingga memudahkan terjadinya efek toksik oleh obat yang eliminasinya terutama melalui ginjal. Orang yang berusia lanjut seringkali mengalami kemunduran fungsi organ atau sistem tertentu, sehingga reaksi tubuh terhadap pemberian obat berubah, baik dalam segi farmakodinamik maupun segi farmakokinetik. Untuk kedua golongan umur tersebut di atas, posologi obat, termasuk AM, harus disesuaikan dengan keadaannya masing-masing.

Kehamilan. Pemberian obat pada ibu hamil harus disertai pertimbangan kemungkinan terjadinya efek

samping pada ibu maupun pada janin. Ibu hamil pada umumnya lebih peka terhadap pengaruh obat tertentu, termasuk AM. Sedangkan kemungkinan timbulnya efek pada fetus, tergantung pada daya obat menembus sawar uri serta usia janin. Pemberian streptomisin pada ibu yang hamil tua dapat menimbulkan ketulian pada bayi yang dilahirkan, sedangkan pemberian AM pada kehamilan trimester pertama harus diingat bahaya teratogenesisnya.

Genetik. Adanya perbedaan genetik antar ras dapat menimbulkan perbedaan reaksi terhadap obat. Sebagai contoh defisiensi enzim G6PD dapat menimbulkan hemolisis akibat pemberian sulfonamid, kloramfenikol, dapson, atau nitrofurantoin. Selanjutnya, sifat atopik yang terdapat pada seseorang, umumnya lebih memudahkan terjadinya reaksi alergi terhadap suatu obat, walaupun sebelumnya orang tersebut belum pernah mendapatkan obat yang bersangkutan.

Keadaan patologi tubuh hospes. Keadaan patologi tubuh hospes dapat mengubah farmakodinamik dan farmakokinetik AM tertentu. Keadaan fungsi hati dan ginjal penting diketahui dalam pemberian obat, termasuk pemberian AM, sebab kedua organ tersebut berpengaruh besar pada farmakokinetik obat. Sirosis hati atau gangguan faal hati yang berat dapat meningkatkan toksisitas tetrasiklin, memperpanjang waktu paruh eliminasi linkomisin, meningkatkan kadar kloramfenikol dalam darah sehingga menimbulkan bahaya toksik. Gangguan pada hepar dapat menyebabkan gangguan pada biotransformasi maupun pada ekskresi obat melalui empedu.

Antimikroba yang terutama diekskresi melalui ginjal akan mengalami kumulasi dalam tubuh hospes yang menderita gangguan fungsi ginjal. Streptomisin, kanamisin, penisilin dieliminasi dari tubuh terutama dengan ekskresi melalui ginjal. Gangguan fungsi ekskresi ginjal hanya sedikit sekali menimbulkan bahaya intoksikasi dengan penisilin, tetapi sebaliknya streptomisin, kanamisin (dan aminoglikosida lainnya) sangat potensial menimbulkan intoksikasi.

Jadi, sama dengan pemberian obat lain, pada pemberian AM sebaiknya selalu diperhatikan kemungkinan adanya gangguan fungsi organ atau sistem tubuh, khususnya hati dan ginjal, guna mendapatkan efek terapi yang optimal.

Keadaan fungsi organ/sistem lain, tetap perlu dipertimbangkan walaupun tidak dirinci di sini; umpamanya pengaruh keasaman lambung yang ke-

ungkinan besar merusak eritromisin strearat sebelum sempat diserap.

7. SEBAB KEGAGALAN TERAPI

Kepekaan kuman terhadap AM tertentu tidak menjamin efektivitas klinis. Faktor berikut dapat menjadi penyebab kegagalan terapi :

1. Dosis yang kurang : dosis suatu AM seringkali tergantung dari tempat infeksi, walaupun kuman penyebabnya sama. Sebagai contoh dosis penisilin G yang diperlukan untuk mengobati meningitis oleh pneumokokus jauh lebih tinggi daripada dosis yang diperlukan untuk pengobatan infeksi saluran nafas bawah yang disebabkan oleh kuman yang sama.
2. Masa terapi yang kurang : konsep lama yang menyatakan bahwa untuk tiap jenis infeksi perlu diberikan AM tertentu selama jangka waktu tertentu kini telah ditinggalkan. Pada umumnya para ahli cenderung melakukan individualisasi masa terapi, yang sesuai dengan tercapainya respons klinik yang memuaskan. Namun untuk penyakit tertentu seperti faringitis oleh *Str. pyogenes*, osteomielitis, endokarditis, lepra dan tuberkulosis paru tetap dipertahankan masa terapi yang cukup walaupun perbaikan klinis cepat terlihat.
3. Adanya faktor mekanik : abses, benda asing, jaringan nekrotik, sekuuster tulang, batu saluran kemih, mukus yang banyak, dan lain-lain, merupakan faktor-faktor yang dapat menggagalkan terapi dengan AM. Tindakan mengatasi faktor mekanik tersebut yaitu pencucian luka, debridemen, insisi, dan lain-lain, sangat menentukan keberhasilan mengatasi infeksi.
4. Kesalahan dalam menetapkan etiologi : Demam tidak selalu disebabkan oleh kuman. Virus, jamur, parasit, reaksi obat, dan lain-lain dapat meningkatkan suhu badan. Pemberian AM yang lazim diberikan dalam keadaan ini tidak bermanfaat.
5. Faktor farmakokinetik : Tidak semua bagian tubuh dapat ditembus dengan mudah oleh AM. Jaringan prostat ialah contoh organ yang sulit dicapai oleh kebanyakan obat dengan kadar yang adekuat. Antiseptik traktus urinarius (misalnya nitrofurantoin, asam nalidiksik, dan lain-

lain) hanya efektif untuk infeksi saluran kemih yang terlokalisasi. Obat-obat ini tidak dapat mencapai kadar terapeutik untuk infeksi di organ tubuh lain.

6. Pilihan AM yang kurang tepat : Suatu daftar AM yang dinyatakan efektif dalam uji kepekaan tidak dengan sendirinya menyatakan bahwa setiap AM yang tercantum itu akan memberi efektivitas klinik yang sama. Di sini klinikus harus dapat mengenali dan memilih AM yang secara klinik merupakan obat terpilih untuk suatu kuman tertentu. Sebagai contoh obat terpilih untuk infeksi oleh *Str. faecalis* ialah ampicilin, walaupun secara in vitro kuman tersebut juga dinyatakan sensitif terhadap sefamandol atau gentamisin.
7. Faktor pasien : Keadaan umum yang buruk dan gangguan mekanisme pertahanan badan (seluler dan humoral) merupakan faktor penting yang menyebabkan gagalnya terapi AM. Sebagai contoh obat sitostatik, immunosupresan, penyakit agamaglobulinemia kongenital, AIDS, dan lain-lain, menyebabkan gangguan mekanisme pertahanan badan.

8. PENGGUNAAN ANTIMIKROBA DI KLINIK

8.1. INDIKASI

Penggunaan terapeutik AM di klinik bertujuan membasmi mikroba penyebab infeksi. Penggunaan AM ditentukan berdasarkan indikasi dengan mempertimbangkan faktor-faktor berikut : (1) Gambaran klinik penyakit infeksi, yakni efek yang ditimbulkan oleh adanya mikroba dalam tubuh hospes, dan bukan berdasarkan atas kehadiran mikroba tersebut semata-mata; (2) Efek terapi AM pada penyakit infeksi diperoleh hanya sebagai akibat kerja AM terhadap biomekanisme mikroba, dan tidak terhadap biomekanisme tubuh hospes; (3) Antimikroba dapat dikatakan bukan merupakan "obat penyembuh" penyakit infeksi dalam arti kata sebenarnya. Antimikroba hanyalah menyingkatkan waktu yang diperlukan tubuh hospes untuk sembuh dari suatu penyakit infeksi. Seperti telah dikemukakan di atas, dengan adanya invasi oleh mikroba, tubuh hospes akan bereaksi dengan mengaktifkan meka-

nisme daya tahan tubuhnya. Sebagian besar infeksi yang terjadi pada hospes dapat sembuh dengan sendiri, tanpa memerlukan AM.

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

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

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

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

Karena AM hanya mempercepat penyembuhan penyakit infeksi, maka AM hanya diperlukan bila infeksi berlangsung lebih dari beberapa hari dan dapat menimbulkan akibat cukup berat, misalnya pada tifus abdominalis, faringitis oleh *Str. pyogenes* dengan kemungkinan komplikasi penyakit jantung reumatik di kemudian hari.

Kesimpulannya, indikasi untuk memberikan AM pada seorang pasien haruslah dipertimbangkan dengan seksama, dan sangat tergantung pada pengalaman pengamatan klinik dokter yang mengobati pasien.

8.2. PILIHAN ANTIMIKROBA DAN POSOLOGI

PILIHAN ANTIMIKROBA

Setelah dokter menetapkan perlu diberikan AM pada pasien, langkah berikutnya ialah memilih jenis AM yang tepat, serta menentukan dosis dan cara pemberiannya. Dalam memilih jenis AM yang tepat harus dipertimbangkan faktor sensitivitas mikroba terhadap AM, keadaan tubuh hospes, dan faktor biaya pengobatan.

Untuk mengetahui kepekaan mikroba terhadap AM secara pasti perlu dilakukan pembiakan kuman penyebab infeksi, yang diikuti dengan uji kepekaan. Bahan biologik dari hospes untuk pembiakan, diambil sebelum pemberian AM. Setelah pengambilan bahan tersebut, terutama dalam keadaan penyakit infeksi berat, terapi dengan AM dapat dimulai dengan memilih AM yang paling tepat berdasarkan gambaran klinik pasien. Dalam praktek sehari-hari tidak mungkin melakukan pemeriksaan biakan pada setiap terapi penyakit infeksi. Bila dapat dibuat perkiraan kuman penyebab dan pola kekekaannya, dapat dipilih AM yang tepat (Tabel 2.1).

Bila dari hasil uji kepekaan ternyata pilihan AM semula tadi tepat serta gejala klinik jelas membaik, terapi dapat dilanjutkan terus dengan AM tersebut. Dalam hal hasil uji sensitivitas menunjukkan ada AM lain yang lebih efektif, sedangkan dengan AM semula gejala klinik penyakit menunjukkan perbaikan-perbaikan yang meyakinkan, AM semula tersebut sebaiknya diteruskan. Tetapi bila hasil perbaikan klinik kurang memuaskan, AM yang diberikan semula dapat diganti dengan yang lebih tepat, sesuai dengan hasil uji sensitivitas.

Hasil uji sensitivitas umumnya berkorelasi yang baik dengan efek klinik. Dalam keadaan tertentu dapat terjadi ketidaksesuaian, umpamanya karena adanya benda asing, jaringan nekrotik, atau adanya hambatan farmakokinetik, kuman dinyatakan sensitif tetapi infeksi tidak dapat diatasi.

Bila AM hanya bersifat bakteristatik, pemusnahan mikroba masih tergantung pada daya tahan tubuh hospes, tidak demikian halnya dengan AM bakterisid. Suatu AM yang bersifat bakterisid dapat lebih pasti menghasilkan efek terapi, apalagi bila diketahui bahwa daya tahan tubuh hospes telah menurun, umpamanya pada penyakit defisiensi-

imun, leukemia akut, dan lain-lain. Pada keadaan-keadaan ini, sebaiknya digunakan AM bakterisid.

Memilih AM yang didasarkan atas luas spektrum antimikrobanya, tidak dibenarkan karena hasil terapi tidak lebih unggul daripada hasil terapi dengan AM berspektrum sempit, sedangkan superinfeksi lebih sering terjadi dengan AM berspektrum lebar.

Antimikroba yang mutakhir misalnya sefalosporin generasi III, fluorokuinolon, aminoglikosida yang baru dll, seyogyanya tidak terlalu sering digunakan untuk keperluan rutin. Tindakan ini perlu untuk menjaga supaya tetap tersedia AM efektif bila timbul masalah resistensi dalam kurun waktu tertentu.

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

Dalam menilai ongkos pengobatan, tidak cukup hanya diperhatikan harga satuan obatnya, tetapi harus pula dipertimbangkan waktu yang diperlukan untuk menyembuhkan suatu penyakit antara lain sehubungan dengan jumlah obat yang diperlukan. Biaya pengobatan merupakan salah satu aspek ekonomi suatu penyakit.

Pada infeksi berat seringkali harus segera diberikan antimikroba sementara sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologik. Pemilihan ini harus didasarkan pada pengalaman empiris yang rasional berdasarkan perkiraan etiologi yang paling mungkin serta antimikroba terbaik untuk infeksi tersebut (*educated guess*) (Tabel 2.1). Selain itu tabel ini juga dapat dimanfaatkan bila pemeriksaan mikrobiologik tidak dapat dikerjakan karena alasan tertentu.

POSOLOGI ANTIMIKROBA

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

Sebaiknya AM diberikan oral karena mudah, aman dan tidak invasif. Untuk infeksi berat AM harus diberikan secara parenteral. Cara pemberian topikal seringkali tidak memberikan efek terapi yang memuaskan, dapat menimbulkan sensitisasi dan masalah resistensi.

8.3. KOMBINASI ANTIMIKROBA

Kombinasi AM yang digunakan menurut indikasi yang tepat dapat memberi manfaat klinik yang besar. Terapi kombinasi AM yang tidak terarah akan meningkatkan biaya dan efek samping, menyeleksi galur kuman yang resisten terhadap banyak antimikroba, dan tidak meningkatkan efektivitas terapi.

INDIKASI PENGGUNAAN KOMBINASI

Dalam garis besarnya, ada empat indikasi penggunaan kombinasi tidak tetap, yaitu :

(1) **Pengobatan infeksi campuran.** Beberapa infeksi tertentu dapat disebabkan oleh lebih dari satu jenis mikroba yang peka terhadap AM yang berbeda. Dalam hal ini diperlukan pemberian kombinasi AM sesuai dengan kepekaan kuman-kuman penyebab infeksi campuran tersebut. Sebagai contoh infeksi pascabedah abdominal sering disebabkan oleh kuman anaerob (*B. fragilis*) dan kuman aerob gram- negatif yang peka terhadap AM yang berbeda. Kuman anaerob peka terhadap AM anaerobisid misalnya metronidazol, klindamisin, sefoksitin, dll., sedang yang aerob peka terhadap gentamisin, dll. Karena itu kombinasi AM untuk kuman aerob dan anaerob diindikasikan untuk keadaan ini, misalnya gentamisin dengan metronidazol.

(2) **Pengobatan awal pada infeksi berat yang etiologinya belum jelas.** Beberapa infeksi berat misalnya septisemia, meningitis purulenta dan infeksi berat lainnya memerlukan kombinasi AM, karena keterlambatan pengobatan dapat membahayakan jiwa pasien, sedangkan kuman penyebab belum diketahui. Kombinasi AM di sini diberikan dalam dosis penuh. Bila hasil pemeriksaan mikrobiologi telah diperoleh maka AM yang tidak diperlukan dapat dihentikan pemberiannya. Sebagai contoh kombinasi ampicilin dan kloramfenikol diindikasikan untuk terapi awal meningitis purulenta.

(3) **Mendapatkan efek sinergi.** Sinergisme terjadi bila kombinasi AM menghasilkan efek yang lebih besar daripada sekedar efek aditif saja terhadap kuman tertentu. Kombinasi seperti ini bermanfaat untuk infeksi *Pseudomonas* pada pasien neutropenia. Secara *in vitro*, kombinasi karbenisilin atau tikarsilin dengan aminoglikosid menghasilkan efek sinergisme. Dengan aminoglikosid saja misalnya gentamisin, infeksi seringkali tidak dapat diatasi. Penambahan karbenisilin sangat mempertinggi angka penyembuhan.

Meskipun banyak data *in vitro* yang memperlihatkan efek sinergi, secara klinis manfaat ini hanya terlihat pada pengobatan endokarditis bakterial dan pada infeksi yang dialami pasien dengan neutropenia.

(4) **Memperlambat timbulnya resistensi.** Bila mutasi merupakan mekanisme timbulnya resistensi terhadap suatu AM maka secara teoritis kombinasi AM merupakan cara efektif untuk memperlambat resistensi. Sebagai contoh bila frekuensi mutasi yang menimbulkan resistensi terhadap obat A ialah 10^{-7} dan terhadap obat B ialah 10^{-6} , maka kemungkinan mutasi yang resisten terhadap kedua obat tersebut bersama ialah 10^{-13} . Dengan demikian secara statistik kemungkinan ini dapat dikatakan kecil sekali. Tetapi ternyata penerapannya hanya terlihat pada pengobatan tuberkulosis di mana penggunaan 2 atau lebih tuberkulostatik secara nyata memperlambat timbulnya resistensi oleh kuman tuberkulosis.

Kombinasi tetap AM hanya dibenarkan bila komponen-komponen yang membentuk kombinasi itu selalu dibutuhkan bersama. Dewasa ini hanya ada sedikit sekali kombinasi tetap AM yang dianggap rasional yaitu sulfonamid-trimetoprim (misalnya kotrimoksazol), sulfadoksin-pirimetamin, asam klavulanat-amoksisilin dan sulbaktam-ampisilin.

8.4. PROFILAKSIS ANTIMIKROBA

Di Amerika sekitar 30-50 % antibiotik diberikan untuk tujuan profilaksis. Seringkali pemberian profilaksis ini merupakan penggunaan AM yang berlebihan. Uji klinik telah membuktikan bahwa pemberian profilaksis sangat bermanfaat untuk beberapa indikasi tertentu, sedangkan untuk indikasi lain sama sekali tidak bermanfaat atau kontroversial.

Secara umum dapat dikatakan bahwa bila suatu AM digunakan untuk mencegah infeksi kuman tertentu (yang peka terhadap AM tersebut) sebelum terjadinya kolonisasi dan multiplikasi, maka profilaksis ini seringkali berhasil. Tetapi bila profilaksis dimaksudkan untuk mencegah kemungkinan infeksi oleh segala macam mikroba yang ada di sekitar pasien, maka profilaksis ini biasanya gagal.

Secara garis besar profilaksis AM untuk kasus bukan bedah diberikan untuk 3 tujuan :

1. melindungi seseorang yang terpajan (*exposed*) kuman tertentu. Penisilin G mencegah infeksi streptokokus Grup A. Kotrimoksazol efektif untuk mencegah kambuhnya infeksi saluran kemih.

2. mencegah infeksi bakterial sekunder pada seseorang yang sedang menderita penyakit lain. Misalnya mencegah infeksi bakterial pada pasien koma, pasien dengan alat bantu napas, kateter dan sebagainya. Pencegahan yang bersifat "total" ini biasanya tidak berhasil. Mikroba yang resisten terutama *Enterobacteriaceae* dan jamur seringkali timbul sebagai patogen bila profilaksis diteruskan. Flora normal tubuh pasien merupakan salah satu mekanisme penting untuk mencegah kolonisasi dan infeksi oleh kuman patogen ini disebut resistensi koloni. Profilaksis tidak terarah akan mengganggu mekanisme pertahanan ini.

3. mencegah endokarditis pada pasien kelainan katup atau struktur jantung lain yang akan menempuh prosedur yang sering menimbulkan bakteremia, misalnya ekstraksi gigi, tindakan pembedahan dan lain-lain. Endokarditis terjadi karena kolonisasi kuman pada katup jantung yang rusak. Profilaksis juga perlu diberikan untuk pasien dengan lesi jantung lainnya karena deposit fibrin dan trombosit yang menjadi tempat kolonisasi sering berhubungan dengan tempat terjadinya arus darah turbulen pada jantung. Setiap tindakan yang melukai mukosa yang kaya bakteri misalnya mulut dan saluran cerna akan menyebabkan bakteremia selintas. Profilaksis ini diberikan segera sebelum tindakan.

Untuk profilaksis kasus bedah berlaku prinsip sebagai berikut : (1) Penggunaan AM untuk profilaksis selalu harus dibedakan dari penggunaan untuk terapi pada kasus-kasus bedah; (2) Pemberian profilaksis AM hanya diindikasikan untuk tindakan bedah tertentu yang sering disertai infeksi pascabedah, atau yang membawa akibat berat bila terjadi

infeksi pascabedah; (3) AM yang dipakai harus sesuai dengan jenis kuman yang potensial menimbulkan infeksi pascabedah; (4) Cara pemberian biasanya IV atau IM; (5) Pemberian dilakukan pada saat induksi anestesi, tidak dibenarkan pemberian yang lebih dini dan biasanya hanya diberikan 1-2 dosis. Pemberian profilaksis lebih dari 24 jam tidak dibenarkan.

Profilaksis untuk bedah hanya dibenarkan untuk kasus dengan resiko infeksi pasca bedah yang tinggi yaitu yang tergolong *clean-contaminated* dan *contaminated*.

Tindakan-tindakan bedah yang bersih (*clean*) tidak memerlukan profilaksis AM, kecuali bila di khawatirkan akan terjadi infeksi pasca bedah yang berat sekali.

Tabel 2.1. PILIHAN ANTIMIKROBA BERDASARKAN *EDUCATED GUESS*

JENIS INFEKSI	PENYEBAB TERSEKING	PILIHAN ANTIMIKROBA
I. SALURAN NAFAS		
- Faringitis	- virus - Str. pyogenes - C. diphtheriae	- -- - penisilin V, eritromisin, penisilin G - penisilin G, eritromisin
- Otitis media dan sinusitis	- Str. pneumoniae, H. influenzae, - S. aureus, kuman anaerob	- amoksisilin/ampisilin, eritromisin, kotrimoksazol - amoksisilin - asam klavulanat
- Bronkitis akut	- virus - Str. pneumoniae, H. influenzae - M. pneumoniae	- -- - amoksisilin/ampisilin, eritromisin - eritromisin
- Eksaserbasi akut bronkitis kronis	- Str. pneumoniae, H. influenzae, - M. pneumoniae - B. catarrhalis (jarang)	- amoksisilin/ampisilin, eritromisin, kotrimoksazol, - doksisisiklin - amoksisilin-asam klavulanat, kotrimoksazol, eritromisin
- Influenza	- virus influenza A atau B	- --
- Pneumonia bakterial	- Str. pneumoniae - H. influenzae - M. pneumoniae - S. aureus - kuman enterik gram-negatif	- penisilin G prokain, penisilin V, eritromisin, sefalosporin generasi I - amoksisilin/ampisilin, kotrimoksazol, ampicilin-sulbaktam, kloramfenikol, fluorokuinolon - eritromisin, doksisisiklin - kloksasilin, sefalosporin generasi I - sefalosporin generasi III dengan/tanpa aminoglikosid
- Tuberkulosis paru	- M. tuberculosis	- isoniazid + rifampisin + pirazinamid/etambutol
II. INFEKSI SALURAN KEMIH		
- Sistitis akut	- E. coli, S. saprophyticus, kuman gram-negatif lainnya	- nitrofurantoin, ampisilin, trimetoprim
- Pielonefritis akut	- E. coli, kuman gram-negatif lainnya, Streptococcus	- untuk pasien rawat : gentamisin (atau aminoglikosid lainnya), kotrimoksazol parenteral, sefalosporin generasi III, aztreonam - untuk pasien berobat jalan : kotrimoksazol oral, fluorokuinolon, amoksisilin-asam klavulanat
- Prostatitis akut	- E. coli, kuman gram-negatif lainnya, E. faecalis	- kotrimoksazol atau fluorokuinolon atau aminoglikosid + ampisilin parenteral
- Prostatitis kronis	- E. coli, kuman gram-negatif lainnya, E. faecalis	- kotrimoksazol, fluorokuinolon atau trimetoprim

Tabel 2.1. PILIHAN ANTIMIKROBA BERDASARKAN EDUCATED GUESS (Sambungan)

JENIS INFEKSI	PENYEBAB TERSERING	PILIHAN ANTIMIKROBA
III. INFEKSI YANG DITULARKAN MELALUI HUBUNGAN KELAMIN		
- uretritis	- N. gonorrhoeae (bukan penghasil penisilinase) - N. gonorrhoeae (penghasil penisilinase) - C. trachomatis - Ureaplasma urealyticum	- ampisilin/amoksisilin/penisilin G + probenesid, seftriakson, tetrasiklin - seftriakson, fluorokuinolon
- Herpes genital	- virus herpes simpleks	- doksisisiklin/tetrasiklin, eritromisin
- Sifilis	- T. pallidum	- doksisisiklin/tetrasiklin
- Ulkus mole	- H. ducreyi	- asiklovir - penisilin G prokain, seftriakson, tetrasiklin kotrimoksazol, eritromisin, seftriakson, tetrasiklin
IV. SALURAN CERNA		
✓ - Gingivitis dan abses gigi	- infeksi campuran kuman aerob + anaerob	- penisilin G prokain/penisilin V
✓ - Kandidiasis oral	- C. albicans	- nistatin
- Enteritis infeksiosa	- virus - Shigella - V. cholerae - E. histolytica - C. jejuni	- --- - kotrimoksazol/fluorokuinolon/ampisilin - tetrasiklin, kotrimoksazol - metronidazol
- Kolesistitis akut	- berbagai kuman enterik gram	- eritromisin/fluorokuinolon, tetrasiklin
- Peritonitis karena perforasi usus	- E. coli, berbagai kuman enterik gram-negatif, B. fragilis - E. coli, berbagai kuman enterik gram-negatif, kuman anaerob	- umumnya tidak memerlukan antimikroba - negatif lainnya - ampisilin + gentamisin, ampisilin-sulbaktam, sefazolin - ampisilin + gentamisin + metronidazol/klindamisin, gentamisin + metronidazol/klindamisin, sefoksitin
V. KARDIOVASKULAR		
- Endokarditis	- streptokokus - stafilokokus - stafilokokus yang toleran terhadap metisilin (MRSA) - kuman gram-negatif	- penisilin G + gentamisin - kloksasilin + gentamisin - vankomisin - sefotaksim + gentamisin
VI. KULIT, OTOT, TULANG		
- Impetigo, furunkel, selulitis, dll.	- Str. pyogenes, S. aureus	- kloksasilin/eritromisin, sefalosporin generasi I
✓ - Gas gangren	- Cl. perfringens	- penisilin G
- Osteomyelitis akut	- S. aureus	- kloksasilin
VII. SUSUNAN SARAF PUSAT		
- Meningitis bakterial anak/dewasa	- Str. pneumoniae, stafilokokus, H. influenzae - meningokokus	- ampisilin + kloramfenikol (sebagai terapi awal) - Penisilin G, kloramfenikol

Tabel 2.1. PILIHAN ANTIMIKROBA BERDASARKAN *EDUCATED GUESS* (Sambungan)

JENIS INFEKSI	PENYEBAB TERSEKING	PILIHAN ANTIMIKROBA
- Meningitis pada neonatus	- Berbagai kuman enterik gram-negatif	- sefalosporin generasi III
- abses otak	- Streptokokus, <i>S. aureus</i> , Enterobacteriaceae, berbagai kuman anaerob	- Penisilin G + kloramfenikol/metronidazol + sefalosporin generasi III
VIII. SEPSIS		
- neonatus	- Str. agalactiae, streptokokus lain, kuman enterik gram-negatif	- ampisilin + aminoglikosid
- anak < 5 tahun	- Str. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, <i>S. aureus</i>	- kloksasilin/ampisilin + kloramfenikol atau ampisilin + kloramfenikol
- anak > 5 tahun dan dewasa	- Kuman enterik gram-negatif, <i>S. aureus</i> , streptokokus	- kloksasilin/sefalosporin generasi I + aminoglikosida atau sefalosporin generasi III/ampisilin-sulbaktam dengan atau tanpa aminoglikosida

Keterangan :

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

40. SULFONAMID, KOTRIMOKSAZOL DAN ANTISEPTIK SALURAN KEMIH

Yanti Mariana dan R.Setiabudy

1. Sulfonamid dan kotrimoksazol
 - 1.1. Sulfonamid
 - 1.2. Kotrimoksazol

2. Antiseptik saluran kemih
 - 2.1. Metenamin
 - 2.2. Asam nalidiksat
 - 2.3. Nitrofurantoin

1.1. SULFONAMID

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

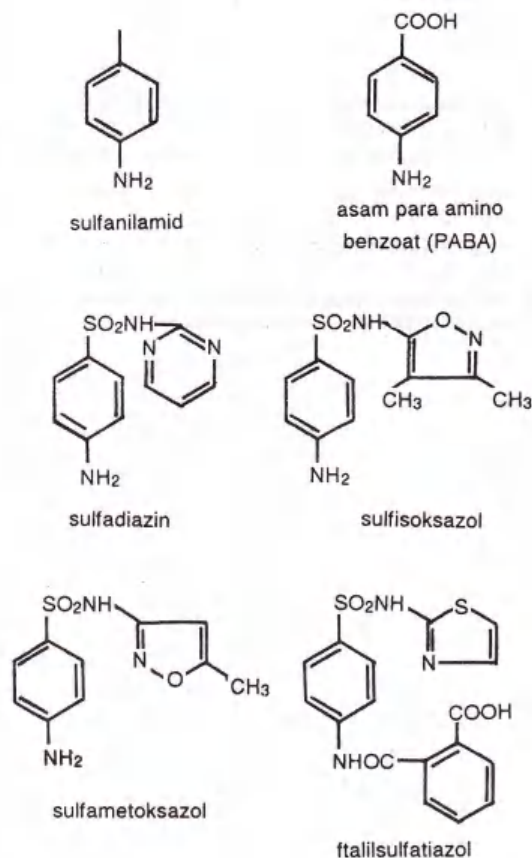
KIMIA

Sulfonamid berupa kristal putih yang umumnya sukar larut dalam air, tetapi garam natriumnya mudah larut. Rumus dasarnya adalah sulfanilamid (Gambar 40-1).

Berbagai variasi radikal R pada gugus amida ($-\text{SO}_2\text{NHR}$) dan substitusi gugus amino (NH_2) menyebabkan perubahan sifat fisik, kimia dan daya antibakteri sulfonamid.

AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Sulfonamid mempunyai spektrum antibakteri yang luas, meskipun kurang kuat dibandingkan dengan antibiotik dan strain mikroba yang resisten makin meningkat. Golongan obat ini umumnya hanya bersifat bakteriostatik, namun pada kadar yang tinggi dalam urin, sulfonamid dapat bersifat bakterisid.

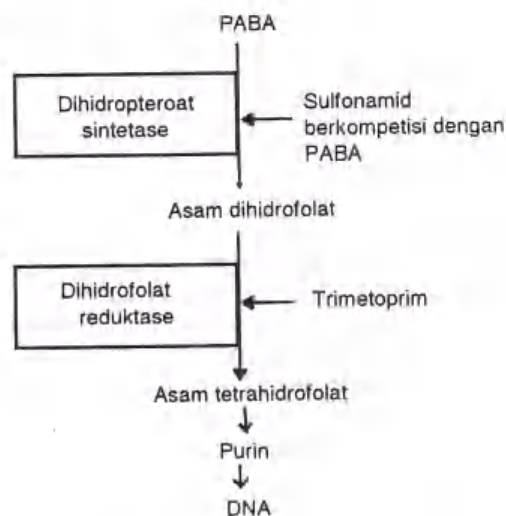


Gambar 40-1. Struktur beberapa sulfonamid dan asam para amino benzoat

SPEKTRUM ANTIBAKTERI. Kuman yang sensitif terhadap sulfa secara *in vitro* ialah *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, beberapa galur *Bacillus anthracis* dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia trachomatis* dan beberapa protozoa. Beberapa kuman enterik juga dihambat. *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* dan kuman-kuman multiresisten tidak peka terhadap obat ini. Beberapa strain *E. coli* penyebab infeksi saluran kemih telah resisten terhadap sulfonamid, karena itu sulfonamid bukan obat pilihan lagi untuk penyakit infeksi tersebut.

Banyak galur meningokokus, pneumokokus, streptokokus, stafilokokus dan gonokokus yang sekarang telah resisten terhadap sulfonamid.

MEKANISME KERJA. Kuman memerlukan PABA (*p-aminobenzoic acid*) untuk membentuk asam folat (Gambar 40-2) yang digunakan untuk sintesis purin dan asam-asam nukleat. Sulfonamid merupakan penghambat bersaing PABA.



Gambar 40-2. Mekanisme kerja sulfonamid dan trimetoprim

Efek antibakteri sulfonamid dihambat oleh adanya darah, nanah dan jaringan nekrotik, karena kebutuhan mikroba akan asam folat berkurang dalam media yang mengandung basa purin dan timidin.

Sel-sel mamalia tidak dipengaruhi oleh sulfonamid karena menggunakan folat jadi yang terdapat dalam makanan (tidak mensintesis sendiri senyawa tersebut).

Dalam proses sintesis asam folat, bila PABA digantikan oleh sulfonamid, maka akan terbentuk analog asam folat yang tidak fungsional.

KOMBINASI DENGAN TRIMETOPRIM. Senyawa yang memperlihatkan efek sinergistik paling kuat bila digunakan bersama sulfonamid ialah trimetoprim. Senyawa ini merupakan penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif. Enzim ini berfungsi mereduksi asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat, jadi pemberian sulfonamid bersama trimetoprim menyebabkan hambatan berangkal dalam reaksi pembentukan asam tetrahidrofolat (Gambar 40-2). Kombinasi kedua obat ini akan dibahas lebih lanjut pada bagian lain dari bab ini.

RESISTENSI BAKTERI. Bakteri yang semula sensitif terhadap sulfonamid dapat menjadi resisten secara *in vitro* maupun *in vivo*. Resistensi ini biasanya bersifat ireversibel, tetapi tidak disertai resistensi silang terhadap kemoterapeutik lain. Resistensi ini mungkin disebabkan oleh mutasi yang meningkatkan produksi PABA atau mengubah struktur molekul enzim yang berperan dalam sintesis folat sedemikian rupa sehingga afinitasnya terhadap sulfonamid menurun.

Timbulnya resistensi merupakan faktor yang membatasi manfaat sulfonamid dalam pengobatan penyakit infeksi, terutama infeksi yang disebabkan oleh gonokokus, stafilokokus, meningokokus, streptokokus dan beberapa galur *Shigella*.

FARMAKOKINETIK

ABSORPSI. Absorpsi melalui saluran cerna mudah dan cepat, kecuali beberapa macam sulfonamid yang khusus digunakan untuk infeksi lokal pada usus. Kira-kira 70-100 % dosis oral sulfonamid diabsorpsi melalui saluran cerna dan dapat ditemukan dalam urin 30 menit setelah pemberian. Absorpsi terutama terjadi pada usus halus, tetapi beberapa jenis sulfa dapat diabsorpsi melalui lambung.

Absorpsi melalui tempat-tempat lain, misalnya vagina, saluran nafas, kulit yang terluka, pada umumnya kurang baik, tetapi cukup menyebabkan reaksi toksik atau reaksi hipersensitivitas.

DISTRIBUSI. Semua sulfonamid terikat pada protein plasma terutama albumin dalam derajat yang berbeda-beda. Obat ini tersebar ke seluruh jaringan tubuh, karena itu berguna untuk infeksi sistemik. Dalam cairan tubuh kadar obat bentuk bebas mencapai 50-80 % kadar dalam darah. Pemberian sulfadiazin dan sulfisoksazol secara sistemik dengan dosis adekuat dapat mencapai kadar efektif dalam CSS (cairan serebrospinal) otak. Kadar taraf mantap di dalam CSS mencapai 10-80 % dari kadarnya dalam darah; pada meningitis kadar ini lebih tinggi lagi. Namun oleh karena timbulnya resistensi mikroba terhadap sulfonamid, obat ini jarang lagi digunakan untuk pengobatan meningitis. Obat dapat melalui sawar uri dan menimbulkan efek antimikroba dan efek toksik pada janin.

METABOLISME. Dalam tubuh, sulfa mengalami asetilasi dan oksidasi. Hasil oksidasi inilah yang sering menyebabkan reaksi toksik sistemik berupa lesi pada kulit dan gejala hipersensitivitas, sedangkan hasil asetilasi menyebabkan hilangnya aktivitas obat. Bentuk asetil pada N-4 merupakan metabolit utama, dan beberapa sulfonamid yang terasetilasi lebih sukar larut dalam air sehingga sering menyebabkan kristaluria atau komplikasi ginjal lain. Bentuk asetil ini lebih banyak terikat protein plasma daripada bentuk asalnya. Kadar bentuk terkonyugasi ini tergantung terutama pada besarnya dosis, lama pemberian, keadaan fungsi hati dan ginjal penderita.

EKSRESI. Hampir semua diekskresi melalui ginjal, baik dalam bentuk asetil maupun bentuk bebas. Masa paruh sulfonamid tergantung pada keadaan fungsi ginjal. Sebagian kecil diekskresi melalui tinja, empedu dan air susu ibu.

FARMAKOLOGI, SEDIAAN DAN POSOLOGI

Cara pemberian yang paling aman dan mudah ialah per oral, absorpsinya cepat dan kadar yang cukup dalam darah segera tercapai. Bila pemberian per oral tidak mungkin dilakukan maka dapat diberikan parenteral (IM atau IV). Penggunaan topikal sulfonamid umumnya telah ditinggalkan kecuali sulfasetamid untuk mata, mafenid asetat dan sulfadiazin perak untuk luka bakar, serta sulfasalazin untuk kolitis ulseratif.

Dosis obat tergantung dari umur penderita, macam dan hebatnya penyakit, cara pemberian, jenis sulfa dan keadaan fungsi ginjal; dan ini akan

diterangkan lebih lanjut pada pembicaraan masing-masing golongan sulfa.

Berdasarkan kecepatan absorpsi dan ekskresinya, sulfonamid dibagi dalam 3 golongan besar : (1) sulfonamid dengan absorpsi dan ekskresi cepat, antara lain sulfadiazin dan sulfisoksazol; (2) sulfonamid yang hanya diabsorpsi sedikit bila diberikan per oral dan karena itu kerjanya dalam lumen usus, antara lain ftalilsulfatiazol dan sulfasalazin; (3) sulfonamid yang terutama digunakan untuk pemberian topikal, antara lain sulfasetamid, mafenid, dan Ag-sulfadiazin; (4) sulfonamid dengan masa kerja panjang, seperti sulfadoksin, absorpsinya cepat dan ekskresinya lambat.

SULFONAMID DENGAN ABSORPSI DAN EKSRESI CEPAT. Sulfisoksazol.

Merupakan prototip golongan ini dengan efek antibakteri kuat. Sulfisoksazol hanya didistribusikan ke dalam cairan ekstrasel dan sebagian besar terikat pada protein plasma. Kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2-4 jam setelah pemberian dosis oral 2-4 g. Hampir 95 % obat diekskresi melalui urin dalam 24 jam sesudah pemberian dosis tunggal. Kadar obat ini dalam urin jauh melebihi kadarnya dalam darah sehingga mungkin bersifat bakterisid. Kadarnya dalam CSS hanya 1/3 dari kadar dalam darah.

Kelarutan sulfisoksazol dalam urin jauh lebih tinggi daripada sulfadiazin sehingga jarang menyebabkan hematuria atau kristaluria (0,2-0,3%). Sulfa ini dapat menggantikan golongan sulfa yang sukar larut dan toksik terhadap ginjal. Dosis permulaan untuk dewasa 2-4 g dilanjutkan dengan 1 g setiap 4-6 jam, sedangkan untuk anak 150 mg/kg berat badan sehari. Mula-mula diberikan setengah dosis tersebut, kemudian dilanjutkan dengan 1/6 dosis per hari setiap 4 jam (maksimal 6 g sehari). Sulfisoksazol dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang kadang-kadang bersifat letal. Sediaan sulfisoksazol tersedia dalam bentuk tablet 500 mg untuk pemberian oral.

Sulfametoksazol. Obat ini merupakan derivat sulfisoksazol dengan absorpsi dan ekskresi yang lebih lambat. Dapat diberikan pada penderita dengan infeksi saluran kemih dan infeksi sistemik. Kristaluria lebih sering timbul karena persentase asetilasinya tinggi.

Sulfametoksazol umumnya digunakan dalam bentuk kombinasi tetap dengan trimetoprim (di luar negeri ada sediaan tablet sulfametoksazol saja yang mengandung 500 mg zat aktif).

Sulfadiazin. Absorpsi di usus terjadi cepat dan kadar maksimal dalam darah dicapai dalam waktu 3-6 jam sesudah pemberian dosis tunggal.

Kira-kira 15-40% dari obat yang diberikan diekskresi dalam bentuk asetil yang lebih mudah diekskresi. Hampir 70% obat ini mengalami reabsorpsi di tubuli ginjal dan pemberian alkali memperbesar pembersihan ginjal dengan mengurangi reabsorpsi tubuli. Karena beberapa macam sulfa sukar larut dalam urin yang asam, maka sering timbul kristaluria dan komplikasi ginjal lainnya. Untuk mencegah ini penderita dianjurkan minum banyak air agar produksi urin tidak kurang dari 1200 ml/hari atau diberikan sediaan alkalis seperti Na-bikarbonat untuk menaikkan pH urin.

Dosis permulaan oral pada orang dewasa 2-4 g, dilanjutkan dengan 2-4 g dalam 3-6 kali pemberian; lamanya pemberian tergantung dari keadaan penyakit. Anak-anak berumur lebih dari dua bulan diberikan dosis awal setengah dosis per hari kemudian dilanjutkan dengan 60-150 mg/kg BB (maksimum 6 g/hari) dalam 4-6 kali pemberian. Sediaan biasanya terdapat dalam bentuk tablet 500 mg.

Sulfasitin (Sulfacytin) adalah sulfonamid yang ekskresinya cepat untuk penggunaan per oral pada infeksi saluran kemih. Masa paruhnya dalam darah lebih pendek daripada sulfisoksazol (4 jam vs 7 jam). Kadarnya dalam darah lebih rendah daripada kadar sulfisoksazol, oleh karena itu hanya digunakan untuk infeksi saluran kemih. Pemberian dimulai dengan dosis awal 500 mg, dilanjutkan dengan dosis 250 mg empat kali sehari. Sulfasitin tersedia dalam bentuk tablet 250 mg (tidak dipasarkan di Indonesia).

Sulfametizol. Sulfametizol termasuk golongan sulfonamid yang ekskresinya cepat, sehingga kadarnya dalam darah rendah setelah pemberian dosis biasa. Digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih dengan dosis 500-1000 mg dalam 3-4 kali pemberian sehari. Sulfametizol tersedia dalam bentuk tablet 250 atau 500 mg.

Kombinasi sulfa. Untuk mengurangi atau mencegah terjadinya kristaluria dibuat sediaan kombinasi tetap beberapa macam sulfa, misalnya sulfadiazin, sulfamerazin dan sulfametazin yang dikenal sebagai trisulfapirimidin. Kombinasi ini hanya tersedia dalam bentuk tablet atau suspensi oral. Kombinasi sulfa ini tidak menghasilkan potensi atau perluasan spektrum antibakteri.

SULFONAMID YANG HANYA DIABSORPSI SEDIKIT OLEH SALURAN Cerna.

Sulfasalazin. Obat ini digunakan untuk pengobatan kolitis ulseratif dan enteritis regional dan reumatoid arthritis. Sulfasalazin dalam usus diuraikan menjadi sulfapiridin yang diabsorpsi dan diekskresi melalui urin, dan 5-aminosalisilat yang mempunyai efek antiinflamasi. Reaksi toksik yang terjadi antara lain *Heinz-body anemia*, hemolisis akut pada penderita defisiensi G6PD, dan agranulositosis. Mual, demam, artralgia serta ruam kulit terjadi pada 20% penderita dan desensitisasi dapat mengurangi angka kejadian. Dosis awal ialah 0,5 g sehari yang ditingkatkan sampai 2-6 g sehari. Sulfasalazin tersedia dalam bentuk tablet 500 mg dan bentuk suspensi 50 mg/ml.

Suksinilsulfatiazol dan ftalisulfatiazol. Dalam kolon, kedua sulfa ini dihidrolisis oleh bakteri usus menjadi sulfatiazol yang berkhasiat antibakteri dan hampir tidak diabsorpsi oleh usus. Kedua obat ini tidak lagi dianjurkan penggunaannya karena terbukti tidak efektif untuk enteritis.

SULFONAMID UNTUK PENGGUNAAN TOPIKAL.

Sulfasetamid. Natrium sulfasetamid digunakan secara topikal untuk infeksi mata. Kadar tinggi dalam larutan 30% tidak mengiritasi jaringan mata, karena pHnya netral (7,4), dan bersifat bakterisid. Obat ini dapat menembus ke dalam cairan dan jaringan mata mencapai kadar yang tinggi, sehingga sangat baik untuk konjungtivitis akut maupun kronik.

Meskipun jarang menimbulkan reaksi sensitivasi, obat ini tidak boleh diberikan pada penderita yang hipersensitif terhadap sulfonamid.

Obat ini tersedia dalam bentuk salep mata 10% atau tetes mata 30%. Pada infeksi kronik diberikan 1-2 tetes setiap 2 jam untuk infeksi yang berat atau 3-4 kali sehari untuk penyakit kronik.

Ag-Sulfadiazin (sulfadiazin-perak). In vitro obat ini menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur, termasuk spesies yang telah resisten terhadap sulfonamid. Sulfadiazin-perak digunakan untuk mengurangi jumlah koloni mikroba dan mencegah infeksi luka bakar. Obat tidak dianjurkan untuk pengobatan luka yang besar dan dalam. Ag dilepaskan secara perlahan-lahan sampai mencapai kadar toksik yang selektif untuk mikroba. Namun mikroba dapat menjadi resisten terhadap obat ini. Ag hanya sedikit diserap tetapi sulfadiazin dapat mencapai kadar terapi bila permukaan yang diolesi cukup

luas. Walaupun jarang terjadi, efek samping dapat timbul dalam bentuk rasa terbakar, gatal dan erupsi kulit. Sulfadiazin-perak merupakan obat pilihan untuk pencegahan infeksi pada luka bakar. Obat ini tersedia dalam bentuk krem (10 mg/g) yang diberikan 1-2 kali sehari.

Mafenid (mafenid asetat) mengandung alfa-amino-p-toluen sulfonamid, digunakan secara topikal dalam bentuk krem (85 mg/g) untuk mengurangi jumlah koloni bakteri dan mencegah infeksi luka bakar oleh mikroba gram positif dan gram negatif. Obat ini tidak dianjurkan untuk pengobatan luka infeksi yang dalam. Kadang-kadang dapat terjadi superinfeksi oleh kandida. Pemberian krem 1-2 kali sehari dengan ketebalan 1-2 mm pada permukaan luka bakar. Sebelum pemberian obat, luka harus dibersihkan. Pengobatan dilanjutkan sampai dapat dilakukan pencangkokan kulit.

Mafenid cepat diabsorpsi melalui permukaan luka bakar, kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2-4 jam setelah pemberian. Efek samping berupa nyeri pada tempat pemberian, reaksi alergi dan kekeringan jaringan karena luka tidak dibalut dan metabolit obat menghambat enzim karbonat anhidrase. Urin dapat menjadi alkalis dan dapat terjadi asidosis metabolik yang berakibat sesak napas dan hiperventilasi.

SULFONAMID DENGAN MASAKERJA PANJANG. Sulfadoksin adalah sulfonamid dengan masa kerja 7 sampai 9 hari. Obat ini digunakan dalam bentuk kombinasi tetap dengan pirimetamin (500 mg sulfadoksin dan 25 mg pirimetamin) untuk pencegahan dan pengobatan malaria akibat *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin. Namun karena efek samping hebat seperti gejala Stevens-Johnson yang kadang-kadang sampai menimbulkan kematian, obat hanya digunakan untuk pencegahan bila resiko resistensi malaria cukup tinggi. Kombinasi ini juga digunakan untuk pencegahan *pneumonia pneumocystis carinii* pada penderita AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), meskipun penggunaannya belum luas dan efek sampingnya mungkin hebat.

EFEK NONTERAPI

Efek nonterapi sering timbul (sekitar 5%) pada penderita yang mendapat sulfonamid. Reaksi ini dapat hebat dan kadang-kadang bersifat fatal. Karena itu pemakaiannya harus berhati-hati. Bila mulai terlihat adanya gejala reaksi toksik atau sensitisasi,

pemakaiannya secepat mungkin dihentikan. Mereka yang pernah menunjukkan reaksi tersebut, untuk seterusnya tidak boleh diberi sulfonamid.

GANGGUAN SISTEM HEMATOPOETIK. Anemia hemolitik akut dapat disebabkan oleh reaksi alergi atau karena defisiensi aktivitas G6PD. Sulfadiazin jarang menimbulkan reaksi ini (0,05%). Agranulositosis terjadi pada sekitar 0,1% penderita yang mendapat sulfadiazin. Kebanyakan penderita sembuh kembali dalam beberapa minggu atau bulan setelah pemberian sulfonamid dihentikan. Anemia aplastik, sangat jarang terjadi dan dapat bersifat fatal. Hal ini diduga berdasarkan efek mielotoksik langsung.

Trombositopenia berat, jarang terjadi pada pemakaian sulfonamid. Trombositopenia ringan selintas lebih sering terjadi. Mekanisme terjadinya tidak diketahui.

Eosinofilia, dapat terjadi dan bersifat reversibel. Kadang-kadang disertai dengan gejala hipersensitivitas terhadap sulfonamid.

Pada penderita dengan gangguan sumsum tulang penderita AIDS atau yang mendapat kemoterapi dengan mielosupresan sering menimbulkan hambatan sumsum tulang yang bersifat reversibel.

GANGGUAN SALURAN KEMIH. Pemakaian sistemik dapat menimbulkan komplikasi pada saluran kemih, meskipun sekarang jarang terjadi karena telah banyak ditemukan sulfa yang lebih mudah larut seperti sulfisoksazol. Penyebab utama ialah pembentukan dan penumpukan kristal dalam ginjal, kaliks, pelvis, ureter, atau kandung kemih, yang menyebabkan iritasi dan obstruksi. Anuria dan kematian dapat terjadi tanpa kristaluria atau hematuria; pada autopsi ditemukan nekrosis tubular dan angiotik nekrotikans.

Bahaya kristaluria dapat dikurangi dengan membasakan (alkalinisasi) urin atau minum air yang banyak sehingga produksi urin mencapai 1000-1500 ml sehari. Kombinasi beberapa jenis sulfa dapat pula mengurangi terjadinya kristaluria seperti telah diterangkan di atas. Presipitasi sulfadiazin atau sulfamerazin tidak akan terjadi pada pH urin 7,15 atau lebih.

REAKSI ALERGI. Gambaran hipersensitivitas pada kulit dan mukosa bervariasi, berupa kelainan morbiliform, skarlatiniform, urtikariform, erisipeloid, pemfigoid, purpura, petekia, juga dapat timbul eritema nodosum, eritema multiformis tipe Stevens-Johnson, sindrom Behcet, dermatitis eksfoliativa

dan fotosensitivitas. Kontak dermatitis sekarang jarang terjadi. Gejala umumnya timbul setelah minggu pertama pengobatan tetapi mungkin lebih dini pada penderita yang telah tersensitisasi. Kecepatan terjadinya reaksi kulit 1,5% dengan sulfadiazin dan 2% dengan sulfisoksazol. Suatu sindrom yang menyerupai penyakit serum (*serum sickness*) dapat terjadi beberapa hari setelah pengobatan dengan sulfonamid. Hipersensitivitas sistemik difus kadang-kadang dapat pula terjadi. Sensitivitas silang dapat terjadi antara bermacam-macam sulfa.

Demam obat terjadi pada pemakaian sulfonamid dan mungkin juga disebabkan oleh sensitisasi; terjadi pada 3% kasus yang mendapat sulfisoksazol. Timbulnya demam tiba-tiba pada hari ketujuh sampai kesepuluh pengobatan, dan dapat disertai sakit kepala, menggigil, rasa lemah, pruritus dan erupsi kulit, yang semuanya bersifat reversibel. Demam obat ini perlu dibedakan dari demam yang menandai reaksi toksik berat misalnya agranulositosis dan anemia hemolitik akut.

Hepatitis yang terjadi pada 0,1% pasien dapat merupakan efek toksik atau akibat sensitisasi. Tanda-tanda seperti sakit kepala, mual, muntah, demam, hepatomegali, ikterus dan gangguan sel hati tampak 3-5 hari setelah pengobatan, dapat berlanjut menjadi atrofi kuning akut dan kematian. Kerusakan pada hepar dapat memburuk walaupun obat dihentikan.

LAIN-LAIN. Satu sampai 2% penderita mengeluh mual dan muntah yang mungkin bersifat sentral karena meski diberikan parenteral efek ini kadang-kadang juga timbul. Pemberian obat pada bayi dapat menyebabkan penggeseran ikatan bilirubin dengan albumin. Sulfonamid tidak boleh diberikan pada wanita hamil aterm.

INTERAKSI OBAT. Sulfonamid dapat berinteraksi dengan antikoagulan oral, antidiabetik sulfonilurea dan fenitoin. Dalam hal tersebut sulfa dapat memperkuat efek obat lain dengan cara hambatan metabolisme atau penggeseran ikatan dengan albumin. Pada pemberian bersama sulfonamid dosis obat-obat tersebut perlu disesuaikan.

PENGUNAAN KLINIK

Penggunaan sulfonamid sebagai obat pilihan pertama dan untuk pengobatan penyakit infeksi tertentu makin terdesak oleh perkembangan obat antimikroba lain yang lebih efektif serta meningkatnya jumlah mikroba yang resisten terhadap sulfa. Na-

mun peranannya meningkat kembali dengan ditemukannya kotrimoksazol.

Penggunaan topikal tidak dianjurkan karena kurang/tidak efektif, sedangkan resiko terjadinya reaksi sensitisasi tinggi, kecuali pemakaian lokal dari Na-sulfasetamid pada infeksi mata.

Infeksi saluran kemih. Sulfonamid pada saat ini bukan lagi obat pilihan pertama untuk infeksi saluran kemih, karena jumlah mikroba yang resisten makin meningkat. Namun demikian sulfisoksazol masih efektif untuk pengobatan infeksi saluran kemih dimana prevalensi resistensi mikroba masih rendah atau mikroba masih peka. Obat pilihan lain untuk infeksi saluran kemih antara lain trimetoprim-sulfametoksazol, antiseptik saluran kemih, derivat kuinolon dan ampisilin.

Kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol sangat berguna untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Masalah ini akan dibahas pada judul kotrimoksazol.

Disentri basiler. Sulfonamid tidak lagi merupakan obat terpilih, karena banyak strain yang telah resisten. Obat terpilih sekarang adalah ampisilin atau kloramfenikol. Trimetoprim-sulfametoksazol agaknya masih efektif pada pemberian per oral, meskipun di beberapa tempat telah terjadi resistensi. Dosis dewasa ialah 160 mg trimetoprim dan 800 mg sulfametoksazol setiap 12 jam selama 5 hari.

Meningitis oleh meningokokus. Banyak strain telah resisten terhadap sulfonamid, sehingga obat terpilih adalah penisilin G, ampisilin, sefalosporin generasi ketiga, atau kloramfenikol. Kemoprofilaksis perlu dipertimbangkan diberikan pada subyek yang berkontak langsung dengan penderita yang terinfeksi meningokokus. Rifampisin merupakan obat terpilih untuk profilaksis. Bila strain penyebabnya sensitif diberikan sulfisoksazol dengan dosis 1 gram setiap 12 jam sebanyak 4 dosis.

Nokardiosis. Sulfonamid sangat berguna untuk pengobatan infeksi oleh *Nocardia asteroides*. Sulfisoksazol atau sulfadiazin dapat diberikan 6-8 g/hari sampai beberapa bulan setelah semua gejala hilang. Untuk infeksi yang berat sulfonamid diberikan bersama ampisilin, eritromisin, dan streptomisin.

Trakoma dan inclusion conjunctivitis. Walaupun bukan merupakan obat terpilih, pemberian sulfonamid secara oral selama 3 minggu efektif untuk trakoma. Walaupun pemberian topikal mensupresi gejala infeksi, eradikasi mikroorganisme tidak terca-

pai. Infeksi sekunder dengan bakteri piogenik dapat diobati dengan tetrasiklin topikal. Dalam beberapa hari gejala-gejala lokal akan menghilang. Untuk *inclusion conjunctivitis (inclusion blenorrea)* diberikan salep sulfasetamid 10 % topikal selama 10 hari; dapat juga dipergunakan tetrasiklin.

Toksoplasmosis. Infeksi *Toxoplasmosis gondii* paling baik diobati dengan pirimetamin. Tetapi menurut pengalaman, lebih baik bila obat tersebut dikombinasi dengan sulfadiazin, sulfisoksazol atau trisulfapirimidin dosis penuh. Bila terjadi korioetinitis sebaiknya juga diberikan kortikosteroid.

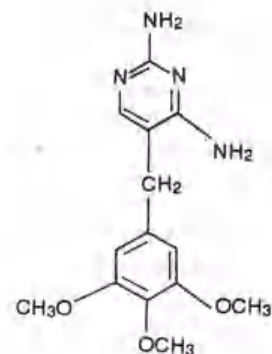
Kemoprofilaksis dengan sulfonamid. Sulfonamid juga digunakan sebagai kemoprofilaksis terutama untuk infeksi spesifik dengan bakteri-bakteri yang masih sensitif terhadap sulfa. Untuk mencegah infeksi maupun kambuhnya demam reumatik oleh *Streptococcus-hemolyticus group A*, sulfa sama efektifnya dengan penisilin oral. Sulfa tidak dapat membasmi *carrier streptokokus*, tetapi dapat mencegah timbulnya faringitis dan demam reumatik. Tetapi karena toksisitas sulfa dan kemungkinan infeksi oleh streptokokus yang resisten terhadap sulfa, maka penisilin lebih disukai untuk maksud ini. Sulfisoksazol dengan dosis 1 g, 2 kali sehari digunakan pada penderita yang hipersensitif terhadap penisilin. Dosis untuk anak setengah dari dosis orang dewasa. Bila timbul efek samping yang umumnya terjadi pada 8 minggu pertama pengobatan, maka perlu dilakukan pemeriksaan hitung leukosit setiap minggu selama 8 minggu. Untuk kemoprofilaksis disenteri basiler dengan penyebab *Shigella*, kecuali strain yang telah resisten, dapat digunakan sulfadiazin atau sulfisoksazol 1-2 gram sehari selama 7 hari. Beberapa penulis menyatakan bahwa infeksi oleh meningokokus yang sensitif dapat dicegah dengan sulfadiazin atau sulfisoksazol. Namun, resistensi terhadap obat ini sekarang sangat meningkat. Profilaksis infeksi dengan sulfonamid sewaktu manipulasi saluran kemih, misalnya kateterisasi, diragukan kegunaannya.

1.2. KOTRIMOKSAZOL

Trimetoprim dan sulfametoksazol menghambat reaksi enzimatis obligat pada dua tahap yang berurutan pada mikroba, sehingga kombinasi kedua obat memberikan efek sinergi. Penemuan sediaan kombinasi ini merupakan kemajuan penting

dalam usaha meningkatkan efektivitas klinik antimikroba. Kombinasi ini lebih dikenal dengan nama **kotrimoksazol**.

KIMIA. Sifat kimia sulfametoksazol telah dibicarakan di atas dan struktur kimianya dapat dilihat pada Gambar 40-3. Trimetoprim adalah suatu diamino-pirimidin yang bersifat basa lemah dengan pKa 7,3 dan sedikit larut dalam air. Struktur kimianya adalah sebagai berikut:



Gambar 40-3. Struktur kimia trimetoprim

EFEK TERHADAP MIKROBA

Spektrum Antibakteri. Spektrum antibakteri trimetoprim sama dengan sulfametoksazol, meskipun daya antibakterinya 20-100 kali lebih kuat daripada sulfametoksazol.

Mikroba yang peka terhadap kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol ialah: *Str. pneumoniae*, *C. diphtheriae*, dan *N. meningitis*, 50-95% strain *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pyogenes*, *Str. viridans*, *Str. faecalis*, *E. Coli*, *Pr. mirabilis*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Enterobacter*, *Aerobacter* spesies, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia* dan *Alcaligenes* spesies dan *Klebsiella* spesies. Juga beberapa strain stafilokokus yang resisten terhadap metisilin, trimetoprim atau sulfametoksazol sendiri, peka terhadap kombinasi tersebut. Kedua komponen memperlihatkan interaksi sinergistik. Kombinasi ini mungkin efektif walaupun mikroba telah resisten terhadap sulfonamid dan agak resisten terhadap trimetoprim. Sinergisme maksimum akan terjadi bila mikroba peka terhadap kedua komponen.

MEKANISME KERJA. Aktivitas antibakteri kotrimoksazol berdasarkan atas kerjanya pada dua tahap yang berurutan dalam reaksi enzimatis untuk membentuk asam tetrahidrofolat. Sulfonamid menghambat masuknya molekul PABA ke dalam molekul asam folat dan trimetoprim menghambat terjadinya reaksi reduksi dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Tetrahidrofolat penting untuk reaksi-reaksi pemindahan satu atom C, seperti pembentukan basa purin (adenin, guanin, dan timidin) dan beberapa asam amino (metionin, glisin). Sel-sel mamalia menggunakan folat jadi yang terdapat dalam makanan dan tidak mensintesis senyawa tersebut. Trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase mikroba secara sangat selektif. Hal ini penting, karena enzim tersebut juga terdapat pada sel mamalia.

Untuk mendapatkan efek sinergi diperlukan perbandingan kadar yang optimal dari kedua obat. Untuk kebanyakan kuman, rasio kadar sulfametoksazol : trimetoprim yang optimal ialah 20 : 1. Sifat farmakokinetik sulfonamid yang dipilih untuk kombinasi dengan trimetoprim sangat penting mengingat diperlukannya kadar yang relatif tetap dari kedua obat tersebut dalam tubuh. Trimetoprim pada umumnya 20-100 kali lebih poten daripada sulfametoksazol, sehingga sediaan kombinasi diformulasikan untuk mendapatkan kadar sulfametoksazol *in vivo* 20 kali lebih besar daripada trimetoprim.

RESISTENSI BAKTERI. Frekuensi terjadinya resistensi terhadap kotrimoksazol lebih rendah daripada terhadap masing-masing obat, karena mikroba yang resisten terhadap salah satu komponen masih peka terhadap komponen lainnya. Resistensi mikroba terhadap trimetoprim dapat terjadi karena mutasi. Resistensi yang terjadi pada bakteri gram negatif disebabkan oleh adanya plasmid yang membawa sifat menghambat kerja obat terhadap enzim dihidrofolat reduktase. Resistensi *S. aureus* terhadap trimetoprim ditentukan oleh gen kromosom, bukan oleh plasmid. Resistensi terhadap bentuk kombinasi juga terjadi *in vivo*. Prevalensi resistensi *E. coli* dan *S. aureus* terhadap kotrimoksazol meningkat pada penderita yang diberi pengobatan dengan sediaan kombinasi tersebut. Selama lima tahun penggunaan resistensi *S. aureus* meningkat dari 0,4% menjadi 12,6%. Dilaporkan pula terjadi-

nya resistensi pada beberapa jenis mikroba Gram negatif.

FARMAKOKINETIK

Rasio kadar sulfametoksazol dan trimetoprim yang ingin dicapai dalam darah ialah sekitar 20 : 1. Karena sifatnya yang lipofilik, trimetoprim mempunyai volume distribusi yang lebih besar dari pada sulfametoksazol. Dengan memberikan sulfametoksazol 800 mg dan trimetoprim 160 mg per oral (rasio sulfametoksazol : trimetoprim = 5 : 1) dapat diperoleh rasio kadar kedua obat tersebut dalam darah kurang lebih 20 : 1.

Trimetoprim cepat didistribusi ke dalam jaringan dan kira-kira 40 % terikat pada protein plasma dengan adanya sulfametoksazol. Volume distribusi trimetoprim hampir 9 kali lebih besar daripada sulfametoksazol. Obat masuk ke CSS dan saliva dengan mudah. Masing-masing komponen juga ditemukan dalam kadar tinggi di dalam empedu. Kira-kira 65% sulfametoksazol terikat pada protein plasma. Sampai 60% trimetoprim dan 25-50% sulfametoksazol diekskresi melalui urin dalam 24 jam setelah pemberian. Dua-pertiga dari sulfonamid tidak mengalami konjugasi. Metabolit trimetoprim ditemukan juga di urin. Pada penderita uremia, kecepatan ekskresi dan kadar urin kedua obat jelas menurun.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Kotrimoksazol tersedia dalam bentuk tablet oral, mengandung 400 mg sulfametoksazol dan 80 mg trimetoprim atau 800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim. Untuk anak tersedia juga bentuk suspensi oral yang mengandung 200 mg sulfametoksazol dan 40 mg trimetoprim/5 ml, serta tablet pediatrik yang mengandung 100 mg sulfametoksazol dan 20 mg trimetoprim. Untuk pemberian intravena tersedia sediaan infus yang mengandung 400 mg sulfametoksazol dan 80 mg trimetoprim per 5 ml. Dosis dewasa pada umumnya ialah 800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim setiap 12 jam. Pada infeksi yang berat diberikan dosis lebih besar. Pada penderita dengan gagal ginjal, diberikan dosis biasa bila bersih kreatinin lebih dari 30 ml/menit; bila bersih kreatinin 15-30 ml/menit, dosis 2 tablet diberikan setiap 24 jam dan bila bersih kreatinin kurang dari 15 ml/menit, obat ini tidak boleh diberikan.

Dosis yang dianjurkan pada anak ialah trimetoprim 8 mg/kgBB/hari dan sulfametoksazol 40 mg/kgBB/hari yang diberikan dalam 2 dosis. Pemberian pada anak dibawah usia 2 tahun dan pada ibu hamil atau menyusui tidak dianjurkan.

Trimetoprim juga terdapat sebagai sediaan tunggal dalam bentuk tablet 100 dan 200 mg.

EFEK NONTERAPI

Pada dosis yang dianjurkan tidak terbukti bahwa kotrimoksazol menimbulkan defisiensi folat pada orang normal. Namun batas antara toksisitas untuk bakteri dan untuk manusia relatif sempit bila sel tubuh mengalami defisiensi folat. Dalam keadaan demikian obat ini mungkin menimbulkan megaloblastosis, leukopenia, atau trombositopenia. Kirakira 75% efek samping terjadi pada kulit, berupa reaksi yang khas ditimbulkan oleh sulfonamid. Namun demikian kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol dilaporkan dapat menimbulkan reaksi kulit sampai tiga kali lebih sering dibandingkan sulfisoksazol pada pemberian tunggal (5,9% vs 1,7%). Dermatitis eksfoliatif, sindrom Stevens-Johnson dan *toxic epidermal necrolysis* jarang terjadi. Gejala-gejala saluran cerna terutama berupa mual dan muntah; diare jarang terjadi. Glositis dan stomatitis relatif sering. Ikterus terutama terjadi pada penderita yang sebelumnya telah mengalami hepatitis kolestatik alergik. Reaksi susunan saraf pusat berupa sakit kepala, depresi dan halusinasi, disebabkan oleh sulfonamid. Reaksi hematologik lainnya ialah berbagai macam anemia (aplastik, hemolitik dan makrositik), gangguan koagulasi, granulositopenia, agranulositosis, purpura, purpura Henoch-Schönlein dan sulfhemoglobinemia. Pemberian diuretik sebelumnya atau bersamaan dengan kotrimoksazol dapat mempermudah timbulnya trombositopenia, terutama pada penderita usia lanjut dengan payah jantung; kematian dapat terjadi. Pada penderita AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*) yang diberi pengobatan kotrimoksazol untuk infeksi oleh *Pneumocystis carinii*, sering terjadi efek samping demam, lemah, erupsi kulit, dan/atau pansitopenia.

PENGUNAAN KLINIK

INFEKSI SALURAN KEMIH. Sulfonamid masih berguna untuk infeksi ringan saluran kemih bagian

bawah. Tetapi timbulnya resistensi makin meningkat terutama pada bakteri Gram negatif, sehingga sulfonamid tidak dapat diandalkan untuk pengobatan infeksi yang lebih berat pada saluran kemih bagian atas. Penting untuk membedakan infeksi pada ginjal dan infeksi pada saluran kemih bagian bawah. Pada keadaan pielonefritis akut yang disertai demam hebat dan bila ada kemungkinan timbulnya bakteremi dan syok, sebaiknya jangan diberi pengobatan dengan sulfonamid; tetapi dianjurkan pemberian suatu antimikroba yang bakterisid secara parenteral yang dipilih berdasarkan uji sensitivitas mikroba dari hasil kultur urin. Sulfonamid digunakan untuk pengobatan sistitis akut maupun kronik, infeksi kronik saluran kemih bagian atas dan bakteriuria yang asimtomatik. Sulfonamid efektif untuk sistitis akut tanpa penyulit pada wanita. Pengobatan infeksi ringan saluran kemih bagian bawah, dengan kotrimoksazol ternyata sangat efektif, bahkan untuk infeksi oleh mikroba yang telah resisten terhadap sulfonamid sendiri. Dosis 160 mg trimetoprim dan 800 mg sulfametoksazol setiap 12 jam selama 10 hari menyembuhkan sebagian besar penderita. Efek terapi sediaan kombinasi lebih baik daripada masing-masing komponennya terutama bila mikroba penyebabnya golongan *enterobacteriaceae*. Pemberian dosis tunggal (320 mg trimetoprim dengan 1600 sulfametoksazol) selama 3 hari, juga efektif untuk pengobatan infeksi akut saluran kemih yang ringan. Sediaan kombinasi ini terutama efektif untuk infeksi kronik dan berulang saluran kemih. Pada wanita, efektivitasnya mungkin disebabkan oleh tercapainya kadar terapi dalam sekret vaginal. Jumlah mikroba di sekitar *orificium urethrae* menurun sehingga kemungkinan terjadinya infeksi ulang pada saluran kemih bagian bawah berkurang. Trimetoprim juga ditemukan dalam kadar terapi pada sekret prostat dan efektif untuk pengobatan infeksi prostat. Dosis kecil (200 mg sulfametoksazol dan 40 mg trimetoprim per hari atau 2-4 kali dosis tersebut yang diberikan satu atau dua kali per minggu) efektif untuk mengurangi frekuensi kambuhnya infeksi saluran kemih pada wanita. Harus diingat bahwa trimetoprim saja juga cukup efektif untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Dosis dewasa yang umum digunakan ialah 100 mg setiap 12 jam. Untuk memberikan pengobatan dengan sediaan kombinasi tersebut perlu dipertimbangkan hasil pemeriksaan sensitivitas mikroba.

Infeksi berulang saluran kemih lebih sukar ditanggulangi daripada infeksi akut; infeksi kronik ini

pengobatan dengan sediaan kombinasi tersebut perlu dipertimbangkan hasil pemeriksaan sensitivitas mikroba.

Infeksi berulang saluran kemih lebih sukar ditanggulangi daripada infeksi akut; infeksi kronik ini mungkin disebabkan infeksi ulang oleh mikroba lain atau karena persistensi mikroba yang sama. Infeksi ulang biasanya dapat diatasi dengan antimikroba seperti sulfisoksazol, sedangkan kambuh oleh mikroba yang sama biasanya lebih sukar diatasi dan menunjukkan adanya sumber infeksi yang persisten di saluran kemih bagian atas yang sukar dibasmi. Sebab persistensi ini antara lain: (1) obstruksi yang bersifat fungsional atau mekanik yang menghambat pengosongan kandung kemih; (2) resistensi mikroba terhadap antibiotik yang biasa digunakan; (3) gangguan daya tahan tubuh seperti pada penderita diabetes melitus; (4) kombinasi dari ketiga hal di atas. Mikroba penyebabnya antara lain *Escherichia*, *Enterobacter* (*Aerobacter*), *Alcaligenes*, *Klebsiella*, *Proteus*, kokus gram positif (termasuk enterokokus) dan mikroba campuran. Laju penyembuhan infeksi kronik saluran kemih relatif rendah, apapun antimikroba yang digunakan, dan terapi supresif kronik atau pengobatan intermiten terhadap kambuhnya gejala merupakan tujuan pengobatan yang paling baik. Pengobatan dengan antibiotik pada kasus demikian ternyata tidak memberikan hasil yang lebih baik dan pemberian antibiotik jangka lama sering menimbulkan efek samping.

INFEKSI SALURAN NAFAS. Kotrimoksazol tidak dianjurkan untuk mengobati faringitis akut oleh *Str. pyogenes*, karena tidak dapat membasmi mikroba. Preparat kombinasi ini efektif untuk pengobatan bronkitis kronis dengan eksaserbasi akut. Preparat kombinasi ini juga efektif untuk pengobatan otitis media akut pada anak dan sinusitis maksilaris akut pada orang dewasa yang disebabkan oleh strain *H. influenzae* dan *Str. pneumoniae* yang masih sensitif. Beberapa galur pneumokokus penyebab bakteremia dilaporkan telah resisten terhadap obat ini.

INFEKSI SALURAN CERNA. Sediaan kombinasi ini berguna untuk pengobatan *shigellosis* karena beberapa strain mikroba penyebabnya telah resisten terhadap ampicilin. Namun demikian akhir-akhir ini dilaporkan terjadinya resistensi mikroba terhadap kotrimoksazol. Obat ini juga efektif untuk demam tifoid. Kloramfenikol tetap merupakan obat terpilih untuk demam tifoid, karena prevalensi resis-

tensi mikroba penyebabnya terhadap obat ini masih rendah.

Kotrimoksazol efektif untuk *carrier S. typhi* dan *Salmonella* spesies lain. Dosis yang dianjurkan: 160 mg trimetoprim – 800 mg sulfametoksazol dua kali sehari selama 3 bulan, tetapi dengan dosis ini penyakit masih dapat kambuh. Terjadinya penyakit kronik pada kandung empedu diduga karena kegagalan menghilangkan *carrier state* ini. Diare akut karena *E. coli* dapat dicegah atau diobati dengan pemberian trimetoprim tunggal atau kotrimoksazol.

INFEKSI OLEH PNEUMOCYSTIS CARINII. Pengobatan dengan dosis tinggi (trimetoprim 20 mg/kgBB per hari dengan sulfametoksazol 100 mg/kgBB per hari, dalam 3-4 kali pemberian) efektif untuk penderita infeksi yang berat pada penderita AIDS. Beberapa hasil penelitian telah memperlihatkan bahwa pengobatan dengan dosis kecil efektif untuk pencegahan infeksi *Pneumocystis carinii* pada penderita neutropeni.

INFEKSI GENITALIA. Karena resistensi mikroba kotrimoksazol tidak dianjurkan lagi untuk pengobatan gonore. Pemberian eritromisin 500 mg 4 kali sehari selama 10 hari atau 160 mg trimetoprim dan 800 mg sulfametoksazol per oral dua kali sehari selama 10 hari efektif untuk pengobatan *chancroid*.

INFEKSI LAINNYA. Infeksi oleh jamur nokardia dapat diobati dengan kombinasi ini. Banyak laporan mengemukakan bahwa sulfametoksazol mungkin efektif untuk pengobatan bruselosis bahkan bila ada lesi lokal seperti artritis, endokarditis atau epididimo-orkitis. Dosis yang diberikan berkisar antara 2 tablet (800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim) tiga kali sehari selama 1 minggu diikuti dengan 2 tablet per hari selama 2 minggu sampai 4-8 tablet per hari selama 2 bulan. Sebagian besar penderita sembuh terutama setelah pemberian rangkaian dosis yang disebut terakhir, namun 4% penderita kambuh dengan rangkaian dosis tersebut. Pemberian kotrimoksazol secara IV dengan karbenisilin ternyata efektif untuk pengobatan infeksi pada penderita neutropenia. Trimetoprim-sulfametoksazol juga berguna untuk pengobatan berbagai penyakit infeksi berat pada anak. Strain *S. aureus* yang telah resisten terhadap metisilin mungkin masih peka terhadap kotrimoksazol, tetapi vankomisin masih tetap merupakan obat pilihan untuk infeksi berat yang disebabkan oleh *S. aureus* yang telah resisten terhadap metisilin.

2. ANTISEPTIK SALURAN KEMIH

Beberapa obat antimikroba tidak dapat digunakan untuk mengobati infeksi sistemik yang berasal dari saluran kemih karena bioavailabilitasnya dalam plasma tidak mencukupi. Tetapi pada tubuli renalis, obat-obat ini akan mengalami pemekatan dan berdifusi kembali ke parenkim ginjal sehingga bermanfaat untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Oleh karena kadarnya hanya cukup tinggi pada saluran kemih saja, maka antimikroba seperti ini sering dianggap sebagai antiseptik lokal untuk infeksi saluran kemih.

Untuk infeksi akut saluran kemih yang disertai tanda-tanda sistemik seperti demam, menggigil, hipotensi dan lain-lain, obat antiseptik saluran kemih tidak dapat digunakan karena pada keadaan tersebut diperlukan obat dengan kadar efektif dalam plasma. Pengobatan rasional pada keadaan ini harus berdasarkan atas hasil biakan dan uji kepekaan kuman. Sementara menunggu hasil laboratorium, dapat diberikan obat golongan aminoglikosid misalnya gentamisin, atau sulfonamid, kotrimoksazol, ampicilin, sefalosporin, fluorokuinolon, dan lain-lain. Dengan pemberian selama 5-10 hari, biasanya infeksi akut dapat diredakan dan selanjutnya diberikan antiseptik saluran kemih sebagai pengobatan profilaksis atau supresif.

Infeksi saluran kemih yang sering kambuh pada pria usia lanjut seringkali disebabkan oleh adanya prostatitis kronis. Keadaan ini sulit diatasi karena obat sulit mencapai kelenjar prostat. Semua penderita dengan infeksi saluran kemih berulang harus diperiksa dengan teliti apakah disertai kelainan anatomis saluran kemih.

Perlu diingat bahwa pada gagal ginjal, hasil pengobatan seringkali tidak memuaskan karena hanya sedikit sekali obat yang dapat diekskresikan melalui ginjal. Selain itu beberapa obat mengalami akumulasi dalam badan sehingga perlu diperpanjang interval pemberiannya atau dikurangi dosisnya berdasarkan hasil pantauan kadar obat dalam plasma. Bila belum tersedia fasilitas untuk memantau kadar obat dalam plasma, bersihkan kreatinin dapat digunakan sebagai pegangan.

Antimikroba untuk infeksi akut dan sistemik saluran kemih telah dikemukakan pada bagian lain dalam buku ini, sehingga selanjutnya akan dibahas tentang antiseptik saluran kemih saja.

2.1. METENAMIN

KIMIA Metenamin atau heksamin adalah heksametilentetramin. Dalam suasana asam, metenamin terurai dan membebaskan formaldehid yang bekerja sebagai antiseptik saluran kemih. Formaldehid mematikan kuman dengan jalan menimbulkan denaturasi protein.

Reaksi ini berlangsung baik pada pH urin yang rendah. Pada pH lebih dari 7,4 obat ini tidak efektif.

EFEK ANTIMIKROBA. Metenamin aktif terhadap berbagai jenis mikroba. Kuman Gram negatif umumnya dapat pula dihambat dengan metenamin, kecuali *Proteus* karena kuman ini dapat mengubah urea menjadi amonium hidroksid yang menaikkan pH sehingga menghambat perubahan metenamin menjadi formaldehid.

Karena tidak terjadi resistensi kuman terhadap formaldehid, efektivitas metenamin tetap baik.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Metenamin dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati karena dalam lambung obat ini membebaskan amonia. Iritasi lambung sering terjadi bila diberikan dosis lebih dari 500 mg per kali.

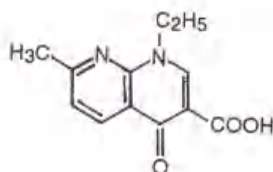
Dosis 4-8 g sehari selama lebih dari 3 minggu mungkin menimbulkan iritasi kandung kemih, proteinuria, hematuria dan erupsi kulit. Oleh karena itu dosis harus segera diturunkan bila urin telah steril. Sebenarnya metenamin tidak merupakan kontraindikasi untuk gagal ginjal, tetapi asamnya dapat memperburuk keadaan. Oleh karena itu metenamin mandelat misalnya, tidak boleh diberikan pada keadaan ini. Metenamin jangan diberikan bersama sulfonamid karena dapat menimbulkan kristaluria. Selama pengobatan dengan metenamin, penderita harus menghindari diri dari makanan/obat yang dapat meningkatkan pH urin misalnya susu, antasid.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Metenamin dan metenamin mandelat tersedia dalam bentuk tablet 0,5 g. Dosis untuk orang dewasa ialah 4 kali 1 gram/hari, diberikan setelah makan. Dosis untuk anak kurang dari 6 tahun ialah 50 mg/kgBB/hari yang dibagi dalam beberapa dosis.

INDIKASI. Obat ini digunakan untuk profilaksis terhadap infeksi saluran kemih berulang, khususnya bila ada residu kemih. Metenamin tidak diindikasikan untuk infeksi akut saluran kemih.

2.2. ASAM NALIDIKSAT

KIMIA. Kristal asam nalidiksate berupa bubuk putih atau kuning muda. Kelarutan dalam air rendah sekali, tetapi mudah larut dalam hidroksida alkali dan karbonat. Struktur molekulnya dapat dilihat pada Gambar 40-4.



Gambar 40-4. Struktur asam nalidiksate

SPEKTRUM ANTIMIKROBA. Asam nalidiksate bekerja dengan menghambat enzim DNA girase bakteri dan biasanya bersifat bakterisid terhadap kebanyakan kuman patogen penyebab infeksi saluran kemih. Obat ini menghambat *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* dan kuman-kuman koliform lainnya. *Pseudomonas spp.* biasanya resisten.

Resistensi terhadap asam nalidiksate tidak dipindahkan melalui plasmid (faktor R), tetapi dengan mekanisme lain. Resistensi terhadap asam nalidiksate telah menimbulkan masalah klinik.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian per oral, 96% obat akan diserap. Konsentrasinya dalam plasma kira-kira 20-50 µg/ml, tetapi 95% terikat dengan protein plasma. Dalam tubuh, sebagian dari obat ini akan diubah menjadi asam hidroksinalidiksate yang juga mempunyai daya antimikroba. Konyugasi terjadi sebagian besar dalam hepar. Masa paruh obat ini adalah 1 1/2-2 jam, tetapi dapat memanjang sampai 20 jam pada gagal ginjal.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Pemberian asam nalidiksate per oral kadang-kadang menimbulkan mual, muntah, ruam kulit dan urtikaria. Diare, demam, eosinofilia dan fotosensitivitas kadang-kadang timbul. Anemia hemolitik dapat juga timbul, walaupun hal ini jarang terjadi dan diduga berdasarkan defisiensi enzim G6PD.

Gejala SSP dapat berupa sakit kepala, vertigo dan kantuk. Pada anak dan bayi yang mendapat asam nalidiksate dosis tinggi, dapat timbul kejang yang mungkin disebabkan oleh peninggian tekanan intrakranial. Efek samping ini dapat pula timbul bila obat diberikan kepada penderita parkinsonisme, epilepsi dan gangguan sirkulasi darah pada otak. Asam nalidiksate tidak boleh diberikan pada bayi berumur kurang dari 3 bulan dan juga pada trimester pertama kehamilan.

Asam nalidiksate memberikan reaksi positif semua pada pemeriksaan reduksi urin menurut cara Benedict. Pada penderita dengan gangguan faal hati atau ginjal, terjadi akumulasi dalam tubuh sehingga obat ini harus diberikan hati-hati sekali.

Daya antibakterinya akan berkurang bila diberikan bersama nitrofurantoin. Oleh karena itu pemberian kombinasi asam nalidiksate dan nitrofurantoin dikontraindikasikan pada pengobatan infeksi saluran kemih.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Asam nalidiksate tersedia dalam bentuk tablet 500 mg. Dosis untuk orang dewasa ialah 4 kali 500 mg/hari. Obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil trimester pertama dan juga anak prapuber.

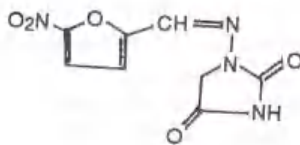
INDIKASI. Asam nalidiksate digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih bawah tanpa penyulit (misalnya sistitis akut). Obat ini tidak efektif untuk infeksi saluran kemih bagian atas, misalnya pielonefritis.

Dengan ditemukannya fluorokuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, dll.) yang mempunyai daya antibakteri dan sifat farmakokinetik yang lebih baik, tampaknya asam nalidiksate tidak akan banyak digunakan lagi di masa yang akan datang.

Asam pipemidat mempunyai indikasi klinik sama dengan asam nalidiksate. Dosisnya ialah 2 kali 400 mg/hari.

2.3. NITROFURANTOIN

KIMIA DAN EFEK ANTIMIKROBA. Nitrofurantoin adalah antiseptik saluran kemih derivat furan. Struktur molekulnya dapat dilihat pada Gambar 40-5. (lihat halaman berikut).



Gambar 40-5. Struktur nitrofurantoin

Obat ini efektif untuk kebanyakan kuman penyebab infeksi saluran kemih seperti *E. coli*, *Proteus species*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Clostridia* dan *B. subtilis*. Untuk *Proteus mirabilis* dan *Pseudomonas* obat ini kurang efektif. Resistensi dapat berkembang melalui pemindahan plasmid.

FARMAKOKINETIK. Nitrofurantoin diserap dengan cepat dan lengkap melalui saluran cerna. Pemberian obat bersama makanan bukan hanya mengurangi kemungkinan terjadinya iritasi lambung tapi juga mempertinggi bioavailabilitasnya.

Setelah diserap, obat ini terikat kuat dengan protein plasma dan cepat diekskresi melalui ginjal sehingga kadar obat bebas dalam darah tidak dapat mencapai kadar terapi. Masa paruhnya dalam serum hanya 20 menit dan kira-kira 40% obat ini diekskresi dalam bentuk asalnya, sehingga didapatkan kadar yang cukup tinggi dalam urin bila faal ginjal cukup baik.

Bila bersihan kreatinin kurang dari 40 ml/menit maka kadar obat dalam urin tidak cukup tinggi, sebaliknya terjadi akumulasi dalam darah sehingga kemungkinan terjadinya intoksikasi juga lebih besar. Dengan demikian nitrofurantoin tidak boleh diberikan pada penderita gagal ginjal.

Nitrofurantoin menyebabkan urin berwarna agak coklat.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Efek samping yang paling sering dijumpai ialah mual, muntah dan diare. Keluhan-keluhan ini dapat dikurangi dengan pemberian bersama makanan atau susu. Reaksi hipersensitivitas mungkin timbul berupa demam, leukopeni, granulositopeni, anemia hemolitik (pada penderita defisiensi enzim G6PD), ikterus kolestatik dan kerusakan hepatoseluler. Selain itu dapat timbul pneumonitis akibat reaksi alergi dan fibrosis pulmonus interstisial (jarang sekali terjadi).

Efek samping lain yang mungkin timbul ialah kelainan neurologik seperti sakit kepala, vertigo, kantuk, nistagmus, dan nyeri otot. Kelainan-kelainan lain bersifat sementara. Polineuropati lebih mudah terjadi pada penderita dengan gangguan faal ginjal, anemia, diabetes, defisiensi vitamin B kompleks atau gangguan keseimbangan elektrolit.

Nitrofurantoin dikontraindikasikan pada gangguan faal ginjal dengan bersihan kreatinin kurang dari 40 ml/menit. Obat ini juga dikontraindikasikan bagi wanita hamil aterm dan bayi berumur kurang dari 3 bulan, karena dapat menimbulkan anemia hemolitik.

Nitrofurantoin melawan efek anti bakteri asam nalidiksat di saluran kemih.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Nitrofurantoin tersedia dalam bentuk kapsul atau tablet 50 dan 100 mg. Dosis untuk orang dewasa ialah 3-4 kali 50-100 mg/hari. Untuk anak diberikan dosis 5-7 mg/kgBB/hari yang dibagi dalam beberapa dosis.

PENGUNAAN KLINIK. Nitrofurantoin efektif untuk mengobati bakteriuria yang disebabkan oleh infeksi saluran kemih bagian bawah. Penggunaannya terbatas untuk tujuan profilaksis atau pengobatan supresif infeksi saluran kemih menahun, yaitu setelah kuman penyebabnya dibasmi atau dikurangi dengan antimikroba lain yang lebih efektif.

Hidroksimetilnitrofurantoin digunakan dengan indikasi yang sama dengan nitrofurantoin. Dosisnya 4 kali 40 mg sehari per oral.

41. TUBERKULOSTATIK DAN LEPROSTATIK

Yusuf Zubaidi

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Tuberkulostatik<ol style="list-style-type: none">1. 1. Streptomisin1. 2. Isoniazid1. 3. Rifampisin1. 4. Etambutol1. 5. Pirazinamid1. 6. Asam paraamino salisilat1. 7. Sikloserin1. 8. Kanamisin1. 9. Kapreomisin | <ol style="list-style-type: none">1.10. Etionamid1.11. Pengobatan Tuberkulosis <ol style="list-style-type: none">2. Leprostatik<ol style="list-style-type: none">2.1. Sulfon2.2. Rifampisin2.3. Klofazimin2.4. Amitiozon2.5. Obat-obat lain2.6. Kemoterapi lepra |
|---|--|

Tuberkulosis dan lepra disebabkan oleh kuman tahan asam yang sifatnya berbeda dengan kuman lain. Walaupun perkembangan penemuan obat baru untuk kedua penyakit ini tidak semarak seperti penemuan antibiotik baru untuk infeksi lain, pengenalan sifat mikobakteria lebih mendalam menyebabkan masa pengobatan dapat dipersingkat dan angka kekambuhan lebih kecil. Resistensi dan efek samping masih merupakan masalah utama dalam pengobatan tuberkulosis. Paduan obat mana yang paling baik juga masih diperdebatkan.

Pengobatan infeksi kuman tahan asam masih merupakan persoalan dan tantangan dalam bidang kemoterapi. Faktor yang mempersulit pengobatan ialah (1) kurangnya daya tahan hospes terhadap mikobakteria, (2) kurangnya daya bakterisid obat yang ada, (3) timbulnya resistensi kuman terhadap obat, dan (4) masalah efek samping obat. Tantangan ini lebih berat lagi dengan munculnya masa AIDS yang berkaitan erat dengan meningkatnya kejadian tuberkulosis.

1. TUBERKULOSTATIK

Obat yang digunakan untuk tuberkulosis digolongkan atas dua kelompok yaitu kelompok obat primer dan obat sekunder. Kelompok obat primer,

yaitu isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid, memperlihatkan efektivitas yang tinggi dengan toksisitas yang dapat diterima. Sebagian besar penderita dapat disembuhkan dengan obat-obat ini. Walaupun demikian, kadang terpaksa digunakan obat lain yang kurang efektif karena pertimbangan resistensi atau kontraindikasi pada penderita. Antituberkulosis sekunder adalah etionamid, paraaminosalisilat, sikloserin, amikasin, kapreomisin, dan kanamisin.

1.1. STREPTOMISIN

Dalam bab ini hanya akan dibicarakan penggunaan streptomisin pada tuberkulosis. Streptomisin ialah antituberkulosis pertama yang secara klinik dinilai efektif. Namun sebagai obat tunggal, bukan obat yang ideal.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Streptomisin *in vitro* bersifat bakteriostatik dan bakterisid terhadap kuman tuberkulosis. Kadar serendah 0,4 µg/ml dapat menghambat pertumbuhan kuman. Sebagian besar *M. tuberculosis strain human* dan *bovin* dihambat dengan kadar 10 µg/ml. Mikobakterium atipik fotokromatogen, skotokromatogen, nonkromatogen, dan spesies yang tumbuh cepat tidak peka terhadap streptomisin. Adanya mikroorganisme yang hidup

dalam abses atau kelenjar limfe regional serta hilangnya pengaruh obat setelah beberapa bulan pengobatan, mendukung konsep bahwa kerja streptomisin *in vivo* ialah **supresi**, bukan eradikasi kuman tuberkulosis. Obat ini dapat mencapai kavitas, tetapi relatif sukar berdifusi ke cairan intrasel.

RESISTENSI. Dalam populasi yang besar selalu terdapat kuman yang resisten terhadap streptomisin. Resistensi ini mungkin disebabkan oleh mutasi yang terjadi secara kebetulan. Kemungkinan terjadi resistensi *in vitro* dan *in vivo* sama besar. Secara umum dikatakan bahwa makin lama terapi dengan streptomisin berlangsung, makin meningkat resistensinya. Pada beberapa penderita resistensi ini terjadi dalam satu bulan. Setelah 4 bulan, 80% kuman tuberkulosis tidak sensitif lagi. Setengahnya tidak dapat dihambat dengan kadar 1000 µg/ml. Bila kavitas tidak menutup atau sputum tidak menjadi steril dalam waktu 2-3 bulan, bakteri yang tertinggal telah resisten dan pengobatan tidak efektif lagi. Penggunaan streptomisin bersama antituberkulosis lain menghambat terjadinya resistensi. Tetapi hal ini tidak mutlak, pada pengobatan jangka lama dapat juga terjadi resistensi kuman terhadap kedua obat itu.

FARMAKOKINETIK. Setelah diserap dari tempat suntikan, hampir semua streptomisin berada dalam plasma. Hanya sedikit sekali yang masuk ke dalam eritrosit. Streptomisin kemudian menyebar ke seluruh cairan ekstrasel. Kira-kira sepertiga streptomisin yang berada dalam plasma, terikat protein plasma. Streptomisin diekskresi melalui filtrasi glomerulus. Kira-kira 50-60% dosis streptomisin yang diberikan secara parenteral diekskresi dalam bentuk utuh dalam waktu 24 jam pertama. Sebagian besar jumlah ini diekskresi dalam waktu 12 jam. Masa paruh obat ini pada orang dewasa normal antara 2-3 jam, dan dapat sangat memanjang pada gagal ginjal. Ototoksitas lebih sering terjadi pada penderita yang fungsi ginjalnya terganggu.

EFEK NONTERAPI. Umumnya streptomisin dapat diterima dengan baik. Kadang-kadang terjadi sakit kepala sebentar atau malaise. Parestesi di muka terutama di sekitar mulut serta rasa kesemutan di tangan tidak mempunyai arti klinis yang penting. Reaksi hipersensitivitas biasanya terjadi dalam minggu-minggu pertama pengobatan. Streptomisin bersifat neurotoksik pada saraf kranial ke VIII, bila diberikan dalam dosis besar dan jangka lama. Walaupun demikian beberapa penderita yang baru

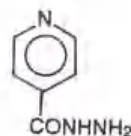
mendapat dosis total 10-12 gram dapat mengalami gangguan tersebut. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan audiometri basal dan berkala pada mereka yang mendapat streptomisin. Seperti aminoglikosida lainnya, obat ini juga **bersifat nefrotoksik**. Ototoksitas dan nefrotoksitas ini sangat tinggi kejadiannya pada kelompok usia di atas 65 tahun, oleh karena itu obat tidak boleh diberikan pada kelompok usia tersebut. Efek samping lain ialah reaksi anafilaktik, agranulositosis, anemia aplastik, dan demam obat. Belum ada data tentang efek teratogenik, tetapi pemberian obat pada trimester pertama kehamilan tidak dianjurkan. Selain itu dosis total tidak boleh melebihi 20 gram dalam 5 bulan terakhir kehamilan untuk mencegah ketulian pada bayi.

INTERAKSI OBAT. Interaksi dapat terjadi dengan obat penghambat neuromuskular berupa potensiasi penghambatan. Selain itu interaksi juga terjadi dengan obat lain yang juga bersifat ototoksik (misalnya asam etakrinat dan furosemid) dan yang bersifat nefrotoksik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Streptomisin terdapat dalam bentuk bubuk injeksi dalam vial 1 dan 5 gram. Dosisnya 20 mg/kgBB secara IM, maksimum 1 gram/hari selama 2 sampai 3 minggu. Kemudian frekuensi pemberian dikurangi menjadi 2-3 kali seminggu. Penderita dengan fungsi ginjal normal dapat menerima paduan ini untuk beberapa bulan. Dosis harus dikurangi untuk penderita usia lanjut, anak-anak, orang dewasa yang badannya kecil, dan penderita dengan gangguan fungsi ginjal.

1.2. ISONIAZID

Isoniazid atau isonikotinil hidrazid yang sering disingkat dengan INH, mempunyai rumus bangun seperti gambar di bawah. Hanya satu derivatnya yang diketahui menghambat pembelahan kuman tuberkulosis, yakni iproniazid, tetapi obat ini terlalu toksik untuk manusia.



Isoniazid

EFEK ANTIBAKTERI. Isoniazid secara *in vitro* bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid dengan KHM (konsentrasi hambatan minimum) sekitar 0,025-0,05 µg/ml. Pembelahan kuman masih berlangsung 2 sampai 3 kali sebelum dihambat sama sekali. Efek bakterisidnya hanya terlihat pada kuman yang sedang tumbuh aktif. Mikroorganisme yang sedang "istirahat" mulai lagi dengan pembelahan biasa bila kontakannya dengan obat dihentikan. Di antara mikobakteria atipik biasanya hanya *M. kansasii* yang peka terhadap isoniazid, tetapi sensitivitasnya harus selalu diuji secara *in vitro* karena kuman ini memerlukan kadar hambat yang lebih tinggi. Pada uji hewan, ternyata aktivitas isoniazid lebih kuat dibandingkan streptomisin. Isoniazid dapat menembus ke dalam sel dengan mudah.

MEKANISME KERJA. Mekanisme kerja isoniazid belum diketahui, tetapi ada beberapa hipotesis yang diajukan, di antaranya efek pada lemak, biosintesis asam nukleat, dan glikolisis. Ada pendapat bahwa efek utamanya ialah menghambat biosintesis asam mikolat (*mycolic acid*) yang merupakan unsur penting dinding sel mikobakterium. Isoniazid kadar rendah mencegah perpanjangan rantai asam lemak yang sangat panjang yang merupakan bentuk awal molekul asam mikolat. Isoniazid menghilangkan sifat tahan asam dan menurunkan jumlah lemak yang terekstraksi oleh metanol dari mikobakterium. Hanya kuman peka yang menyerap obat ke dalam selnya, dan ambilan ini merupakan proses aktif.

RESISTENSI. Petunjuk yang ada memberikan kesan bahwa mekanisme terjadinya resistensi berhubungan dengan kegagalan obat mencapai kuman atau kuman tidak menyerap obat. Pengobatan dengan INH ini juga dapat menyebabkan timbulnya *strain* baru yang resisten. Perubahan sifat dari sensitif menjadi resisten biasanya terjadi dalam beberapa minggu setelah pengobatan dimulai. Waktu yang diperlukan untuk timbulnya resistensi berbeda pada kasus yang berlainan.

FARMAKOKINETIK. Isoniazid mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kadar puncak dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian oral. Di hati, isoniazid terutama mengalami asetilasi, dan pada manusia kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik yang secara bermakna mempengaruhi kadar obat dalam plasma dan masa paruhnya. Asetilator cepat didapatkan pada orang-orang Eskimo dan Jepang, ase-

tilator lambat terutama pada orang Skandavia, Yahudi, dan Afrika Utara. Asetilasi cepat merupakan fenotip yang dominan heterozigot atau homozigot. Pada penderita yang tergolong asetilator cepat, kadar isoniazid dalam sirkulasi berkisar antara 30-50% kadar pada penderita dengan asetilasi lambat. Masa paruhnya pada keseluruhan populasi antara 1 sampai 3 jam. Masa paruh rata-rata pada asetilator cepat hampir 80 menit, sedangkan nilai 3 jam adalah khas untuk asetilator lambat. Masa paruh obat ini dapat memanjang bila terjadi insufisiensi hati. Perlu ditekankan bahwa perbedaan kecepatan asetilasi ini tidak berpengaruh pada efektivitas atau toksisitas isoniazid bila obat ini diberikan setiap hari. Tetapi, bila penderita tergolong asetilator cepat dan mendapat isoniazid seminggu sekali maka penyembuhannya mungkin kurang baik.

Isoniazid mudah berdifusi ke dalam sel dan semua cairan tubuh. Obat terdapat dengan kadar yang cukup dalam cairan pleura dan cairan asites. Kadar dalam cairan serebrospinal kira-kira 20% kadar dalam cairan plasma. Isoniazid mudah mencapai material kaseosa. Kadar obat ini pada mulanya lebih tinggi dalam plasma dan otot daripada dalam jaringan yang terinfeksi, tetapi kemudian obat tertinggal lama di jaringan yang terinfeksi dalam jumlah yang lebih dari cukup sebagai bakteristatik.

Antara 75-95% isoniazid diekskresi melalui urin dalam waktu 24 jam dan seluruhnya dalam bentuk metabolit. Ekskresi terutama dalam bentuk asetil isoniazid yang merupakan metabolit proses asetilasi, dan asam nikotinat yang merupakan metabolit proses hidrolisis. Sejumlah kecil diekskresi dalam bentuk isonikotinil glisin dan isonikotinil hidrazon, dan dalam jumlah yang kecil sekali berupa N-metil isoniazid.

EFEK NONTERAPI. Reaksi hipersensitivitas mengakibatkan demam, berbagai kelainan kulit berbentuk morbiliform, makulopapular, dan urtikaria. Reaksi hematologik dapat juga terjadi seperti agranulositosis, trombositopenia, dan anemia. Vaskulitis yang berhubungan dengan antibodi antinuklear dapat terjadi selama pengobatan, tetapi menghilang bila pemberian obat dihentikan. Gejala artritis seperti sakit sendi juga dapat terjadi.

Neuritis perifer paling banyak terjadi dengan dosis isoniazid 6 mg/kgBB/hari. Bila penderita tidak diberi piridoksin frekuensinya mendekati 2%.

Perubahan neuropatologik yang berhubungan dengan efek samping antara lain menghilangnya vesikel sinaps, membengkaknya mitokondria dan pecahnya akson terminal. Biasanya juga terjadi perubahan pada ganglia di daerah lumbal dan sakrum. Pemberian piridoksin sangat bermanfaat untuk mencegah perubahan tersebut. Pada pemberian isoniazid, ekskresi piridoksin meningkat dan konsentrasinya dalam plasma menurun sehingga memberi gambaran seperti defisiensi piridoksin.

Isoniazid dapat mencetuskan terjadinya kejang pada pasien dengan riwayat kejang. Neuritis optik dengan atrofi dapat juga terjadi. Gambaran lain neurotoksisitas ialah kedut otot, vertigo, ataksia, parestesia, stupor, dan ensefalopati toksik yang dapat berakhir fatal. Kelainan mental dapat juga terjadi selama menggunakan obat ini di antaranya euforia, kurangnya daya ingat sementara, hilangnya pengendalian diri, dan psikosis. Sedasi yang berlebihan atau inkoordinasi dapat muncul bila isoniazid diberikan bersama fenitoin karena isoniazid menghambat parahidroksilasi antikonvulsan tersebut. Efek samping ini hanya terjadi pada penderita asetilator lambat.

Isoniazid dapat menimbulkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat terjadinya nekrosis multilobular. Penggunaan obat ini pada penderita yang menunjukkan adanya kelainan fungsi hati akan menyebabkan bertambah parahnya kerusakan hati. Mekanisme toksisitas isoniazid tidak diketahui, walaupun diketahui bahwa asetilhidrazin suatu metabolit isoniazid, dapat menyebabkan kerusakan hati. Peranan alkohol juga dipertanyakan. Umur merupakan faktor yang sangat penting untuk memperhitungkan risiko efek toksik isoniazid pada hati. Kerusakan hati jarang terjadi pada penderita yang berumur di bawah 35 tahun. Makin tinggi umur seseorang makin sering ditemui kelainan ini. Kelainan yang paling banyak ditemui ialah meningkatnya aktivitas enzim transaminase. Penderita yang mendapat INH hendaknya selalu diamati dan dinilai kemungkinan adanya gejala-gejala hepatitis, kalau perlu diperiksa aktivitas enzim serum *glutamic-oxalacetic transaminase* (SGOT). Hepatitis karena pemberian isoniazid ini terjadi antara 4-8 minggu setelah pengobatan dimulai. Pemberian isoniazid pada penderita dengan riwayat penyakit hati harus dilakukan dengan hati-hati.

Efek samping lain yang terjadi ialah mulut terasa kering, rasa tertekan pada ulu hati, metemoglobinemia, tinitus, dan retensi urin. Bila penderita sebelumnya telah mempunyai predisposisi defi-

siensi piridoksin, pemberian INH dapat menimbulkan anemia. Pengobatan dengan vitamin B₆ dosis besar, akan menyebabkan gambaran darah normal kembali.

Dosis isoniazid yang berlebih sebagai usaha bunuh diri menyebabkan koma, kejang-kejang, asidosis metabolik, dan hiperglikemia.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Isoniazid masih tetap merupakan obat yang sangat penting untuk mengobati semua tipe tuberkulosis. Efek nonterapi dapat dicegah dengan pemberian piridoksin dan pengawasan yang cermat pada penderita. Untuk tujuan terapi, obat ini harus digunakan bersama obat lain; untuk tujuan pencegahan dapat diberikan tunggal.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Isoniazid terdapat dalam bentuk tablet 50, 100, 300 dan 400 mg serta sirup 10 mg/ml. Dalam tablet kadang-kadang telah ditambahkan vitamin B₆. Isoniazid biasanya diberikan dalam dosis tunggal per oral tiap hari. Dosis umumnya 5 mg/kgBB, maksimum 300 mg/hari. Untuk tuberkulosis berat dapat diberikan 10 mg/kgBB, maksimum 600 mg/hari, tetapi tidak ada bukti bahwa dosis demikian besar ini lebih efektif. Anak di bawah 4 tahun dosisnya 10 mg/kgBB/hari. Isoniazid juga dapat diberikan secara intermiten 2 kali seminggu dengan dosis 15 mg/kgBB/hari. Piridoksin harus diberikan juga dengan dosis 10 mg/hari.

1.3. RIFAMPISIN

Rifampisin adalah derivat semisintetik rifamisin B yaitu salah satu anggota kelompok antibiotik makrosiklik yang disebut rifamisin. Kelompok zat ini dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Obat ini merupakan ion *zwitter*, larut dalam pelarut organik dan air yang pH nya asam.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Rifampisin menghambat pertumbuhan berbagai kuman gram-positif dan gram-negatif. Terhadap kuman gram-positif kerjanya tidak sekuat penisilin G, tetapi sedikit lebih kuat daripada eritromisin, linkomisin dan sefalotin. Terhadap kuman gram-negatif kerjanya lebih lemah daripada tetrasiklin, kloramfenikol, kanamisin, dan kolistin. Antibiotik ini sangat aktif terhadap *N. meningitidis*; kadar hambat minimalnya berkisar antara 0,1-0,8 µg/ml. Obat ini dapat menghambat pertumbuhan beberapa jenis virus.

In vitro, rifampisin dalam kadar 0,005-0,2 µg/ml dapat menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Di antara mikobakteria atipik, *M. kansasii* dihambat pertumbuhannya dengan kadar 0,25-1 µg/ml; sebagian besar turunan *M. serotuloceum* dan *M. Intracellulare* dihambat dengan kadar 4 µg/ml, tetapi beberapa galur baru dihambat bila kadar melebihi 16 µg/ml. *M. fortuitum* sangat resisten terhadap obat ini. In vivo, rifampisin meningkatkan aktivitas streptomisin dan isoniazid terhadap *M. tuberculosis*, tetapi tidak bersifat aditif terhadap etambutol.

Mekanisme kerja. Rifampisin terutama aktif terhadap sel yang sedang bertumbuh. Kerjanya menghambat DNA-dependent RNA polymerase dari mikobakteria dan mikroorganisme lain dengan menekan mula terbentuknya (bukan pemanjangan) rantai dalam sintesis RNA. Inti RNA Polymerase dari berbagai sel eukariotik tidak mengikat rifampisin dan sintesis RNANYa tidak dipengaruhi. Rifampisin dapat menghambat sintesis RNA mitokondria mamalia tetapi diperlukan kadar yang lebih tinggi daripada kadar untuk penghambatan pada kuman.

FARMAKOKINETIK. Pemberian rifampisin per oral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2-4 jam; dosis tunggal sebesar 600 mg menghasilkan kadar sekitar 7 µg/ml. Asam para-amino salisilat dapat memperlambat absorpsi rifampisin, sehingga kadar terapi rifampisin dalam plasma tidak tercapai. Bila rifampisin harus digunakan bersama asam para amino salisilat, maka pemberian kedua sediaan harus berjarak waktu 8-12 jam.

Setelah diserap dari saluran cerna, obat ini cepat diekskresi melalui empedu dan kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Penyerapannya dihambat oleh adanya makanan. Obat ini cepat mengalami deasetilasi, sehingga dalam waktu 6 jam hampir semua obat yang berada dalam empedu berbentuk deasetil rifampisin, yang mempunyai aktivitas antibakteri penuh. Rifampisin menyebabkan induksi metabolisme, sehingga walaupun bioavailabilitasnya tinggi, eliminasinya meningkat pada pemberian berulang. Masa paruh eliminasi rifampisin bervariasi antara 1,5 sampai 5 jam dan akan memanjang bila ada kelainan fungsi hepar. Pada pemberian berulang masa paruh ini memendek sampai kira-kira 40% dalam waktu 14 hari. Pada penderita asetilator lambat masa paruh memendek bila rifampisin diberikan bersama isoniazid. Sekitar 75% rifampisin terikat pada protein plasma. Obat ini ber-

difusi baik ke berbagai jaringan termasuk ke cairan otak. Luasnya distribusi ini tercermin dari warna merah pada urin, tinja, sputum, airmata, dan keringat penderita. Ekskresi melalui urin mencapai 30%, setengahnya merupakan rifampisin utuh sehingga penderita gangguan fungsi ginjal tidak memerlukan penyesuaian dosis. Obat ini juga dibuang lewat ASI.

Rifampisin didistribusi ke seluruh tubuh. Kadar efektif dicapai dalam berbagai organ dan cairan tubuh, termasuk cairan otak. Luasnya distribusi rifampisin tercermin dengan warna merah jingga pada urin, tinja, ludah, sputum, air mata dan keringat. Penderita harus diberi tahu akan hal pewarnaan ini.

EFEK NONTERAPI. Rifampisin jarang menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Dengan dosis biasa, kurang dari 4% penderita tuberkulosis mengalami efek toksik. Yang paling sering ialah ruam kulit, demam, mual dan muntah. Pada pemberian berselang dengan dosis lebih besar sering terjadi *flu like syndrome*, nefritis interstisial, nekrosis tubular akut, dan trombositopenia. Yang menjadi masalah ialah ikterus. Ada enam belas kematian dari 500.000 penderita yang diobati, yang dihubungkan dengan reaksi ini. Hepatitis jarang terjadi pada penderita dengan fungsi hepar normal. Pada penderita penyakit hati kronik, alkoholisme, dan usia lanjut insidens ikterus bertambah. Pemberian rifampisin intermiten dihubungkan dengan timbulnya sindrom hepatorenal. SGOT dan aktivitas fosfatase alkali yang meningkat akan menurun kembali bila pengobatan dihentikan. Angka kejadian hepatotoksitas rifampisin berbeda di tiap negara. Di India angka ini lebih tinggi daripada di Eropa atau AS, diduga karena pemberian obat di India tanpa melalui penapisan terhadap penyakit atau keadaan lain yang memudahkan terjadinya hepatitis, misalnya malnutrisi, infestasi parasit yang luas, infeksi virus, dan predisposisi genetik. Ekskresi rifampisin melalui empedu berkompetisi dengan media kontras yang digunakan untuk memeriksa fungsi kandung empedu dan dapat menyebabkan retensi BSP. Gangguan saluran cerna berupa rasa tidak enak di lambung, mual, muntah, kolik, dan diare kadang-kadang memerlukan penghentian terapi.

Berbagai keluhan yang berhubungan dengan sistem saraf seperti rasa lelah, mengantuk, sakit kepala, pusing, ataksia, bingung, sukar berkonsentrasi, sakit pada tangan dan kaki, dan melemahnya otot dapat juga terjadi.

Reaksi hipersensitivitas dapat berupa demam, pruritus, urtikaria, berbagai macam kelainan kulit, eosinofilia, dan rasa sakit pada mulut dan lidah. Hemolisis, hemoglobinuria, hematuria, insufisiensi ginjal dan gagal ginjal akut juga merupakan reaksi hipersensitivitas, tetapi jarang terjadi.

Trombositopenia, leukopenia sementara, dan anemia dapat terjadi selama terapi berlangsung. Efek teratogenik rifampisin tidak diketahui, tetapi lebih baik menghindari penggunaan obat ini selama kehamilan, karena obat ini dapat menembus sawar uri.

INTERAKSI OBAT. Pemberian PAS bersama rifampisin akan menghambat absorpsi rifampisin sehingga kadarnya dalam darah tidak cukup. Rifampisin merupakan pemacu metabolisme obat yang cukup kuat, sehingga berbagai obat hipoglikemik oral, kortikosteroid, dan kontrasepsi oral akan berkurang efektivitasnya bila diberikan bersama rifampisin. Mungkin dapat terjadi kehamilan pada pemberian bersama kontrasepsi oral. Rifampisin mungkin juga mengganggu metabolisme vitamin D sehingga dapat menimbulkan kelainan tulang berupa osteomalasia. Disulfiram dan probenesid dapat menghambat ekskresi rifampisin melalui ginjal. Rifampisin tampaknya meningkatkan hepatotoksitas INH terutama pada asetilator lambat.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Rifampisin merupakan obat yang sangat efektif untuk pengobatan tuberkulosis dan sering digunakan bersama isoniazid untuk terapi tuberkulosis jangka pendek. Efek sampingnya beraneka ragam, tetapi insidensnya rendah dan jarang sampai perlu menghentikan terapi.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Rifampisin di Indonesia terdapat dalam bentuk kapsul 150 mg dan 300 mg. Selain itu terdapat pula tablet 450 mg dan 600 mg serta suspensi yang mengandung 100 mg/5 ml rifampisin. Beberapa sediaan telah dikombinasi dengan isoniazid. Obat ini biasanya diberikan sehari sekali sebaiknya satu jam sebelum makan atau dua jam setelah makan. Dosis untuk orang dewasa dengan berat badan kurang dari 50 kg ialah 450 mg/hari dan untuk berat badan lebih dari 50 kg ialah 600 mg/hari. Untuk anak-anak dosisnya 10-20 mg/kgBB per hari dengan dosis maksimum 600 mg/hari.

1.4. ETAMIBUTOL

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Hampir semua galur *M. tuberculosis* dan *M. kansasii* sensitif terhadap etambutol. Etambutol tidak efektif untuk kuman lain. Obat ini tetap menekan pertumbuhan kuman tuberkulosis yang telah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin. Kerjanya menghambat sintesis metabolit sel sehingga metabolisme sel terhambat dan sel mati. Karena itu obat ini hanya aktif terhadap sel yang bertumbuh dengan khasiat tuberkulostatik.

Efektivitas pada hewan coba sama dengan isoniazid. In vivo, sukar menciptakan resistensi terhadap etambutol dan timbulnya pun lambat, tetapi resistensi ini timbul bila etambutol digunakan tunggal.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian oral sekitar 75-80% etambutol diserap dari saluran cerna. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian. Dosis tunggal 15 mg/kgBB menghasilkan kadar dalam plasma sekitar 5 µg/ml pada 2-4 jam. Masa paruh eliminasinya 3-4 jam. Kadar etambutol dalam eritrosit 1-2 kali kadar dalam plasma. Oleh karena itu eritrosit dapat berperan sebagai depot etambutol yang kemudian melepaskannya sedikit demi sedikit ke dalam plasma.

Dalam waktu 24 jam, 50% etambutol yang diberikan diekskresi dalam bentuk asal melalui urin, 10% sebagai metabolit, berupa derivat aldehid dan asam karboksilat. Bersihan ginjal untuk etambutol kira-kira 8,6 ml/menit/kg menandakan bahwa obat ini selain mengalami filtrasi glomerulus juga disekresi melalui tubuli. Etambutol tidak dapat menembus sawar darah otak, tetapi pada meningitis tuberkulosa dapat ditemukan kadar terapi dalam cairan otak.

EFEK NONTERAPI. Etambutol jarang menimbulkan efek samping. Dosis harian sebesar 15 mg/kgBB menimbulkan efek toksik yang minimal. Pada dosis ini kurang dari 2% penderita akan mengalami efek samping yaitu penurunan ketajaman penglihatan, ruam kulit, dan demam. Efek samping lain ialah pruritus, nyeri sendi, gangguan saluran cerna, malaise, sakit kepala, pening, bingung, disorientasi, dan mungkin juga halusinasi. Rasa kaku dan kesemutan di jari sering terjadi. Reaksi anafilaksis dan leukopenia jarang dijumpai.

Efek samping yang paling penting adalah gangguan penglihatan, biasanya bilateral, yang merupakan neuritis retrobulbar yaitu berupa turunnya

tajam penglihatan, hilangnya kemampuan membedakan warna, mengecilnya lapang pandangan, dan skotoma sentral maupun lateral. Insidens efek samping ini makin tinggi sesuai dengan peningkatan dosis, tetapi bersifat mampu pulih. Intensitas gangguan pun berhubungan dengan lamanya terapi. Dengan dosis 15 mg/kgBB tidak diperlukan pemeriksaan oftalmologi berkala, tetapi penderita harus diingatkan untuk melaporkan setiap perubahan penglihatan selama penggunaan etambutol. Bila ada keluhan penglihatan kabur, sebaiknya dilakukan pemeriksaan lengkap. Bila pasien sudah menderita kelainan mata sebelum menggunakan etambutol, perlu dilakukan pemeriksaan cermat sebelum terapi dengan etambutol dimulai.

Terapi dengan etambutol menyebabkan peningkatan kadar asam urat darah pada 50% penderita. Hal ini disebabkan oleh penurunan ekskresi asam urat melalui ginjal. Efek nonterapi ini mungkin diperkuat oleh isoniazid dan piridoksin.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Etambutol telah berhasil digunakan dalam pengobatan tuberkulosis dan menggantikan tempat asam para amino salisilat karena tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya serta dapat diterima dalam terapi. Manfaatnya yang utama dalam paduan terapi tuberkulosis ialah mencegah timbulnya resistensi kuman terhadap antituberkulosis lain.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Di Indonesia etambutol terdapat dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Ada pula sediaan yang telah dicampur dengan Isoniazid dalam bentuk kombinasi tetap. Dosis biasanya 15 mg/kgBB, diberikan sekali sehari. Ada pula yang menggunakan dosis 25 mg/kgBB selama 60 hari pertama, kemudian diturunkan menjadi 15 mg/kgBB. Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal dosisnya perlu disesuaikan karena etambutol terakumulasi dalam badan.

1.5. PIRAZINAMID

Pirazinamid adalah analog nikotinamid yang telah dibuat sintetiknya. Obat ini tidak larut dalam air.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Pirazinamid di dalam tubuh dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat yang aktif sebagai tuberkulostatik hanya pada media yang bersifat asam. *In vitro*, pertumbuhan kuman tuberkulosis dalam monosit

dihambat sempurna pada kadar pirazinamid 12,5 µg/ml. Mekanisme kerja obat ini belum diketahui.

FARMAKOKINETIK. Pirazinamid mudah diserap di usus dan tersebar luas ke seluruh tubuh. Dosis 1 gram menghasilkan kadar plasma sekitar 45 µg/ml pada dua jam setelah pemberian obat. Ekskresinya terutama melalui filtrasi glomerulus. Asam pirazinoat yang aktif kemudian mengalami hidroksilasi menjadi asam hidropirazinoat yang merupakan metabolit utama. Masa paruh eliminasi obat ini antara 10-16 jam.

EFEK NONTERAPI. Efek samping yang paling umum dan serius adalah kelainan hati. Bila pirazinamid diberikan dengan dosis 3 g per hari, gejala penyakit hati muncul pada kira-kira 15%, dengan ikterus pada 2-3% penderita dan kematian akibat nekrosis hati pada beberapa kasus. Gejala pertama adalah peningkatan SGOT dan SGPT. Oleh karena itu hendaknya dilakukan pemeriksaan fungsi hati sebelum pengobatan dengan pirazinamid dimulai, dan pemantauan terhadap transaminase serum dilakukan secara berkala selama pengobatan berlangsung. Jika jelas timbul kerusakan hati, terapi dengan pirazinamid harus dihentikan. Pirazinamid tidak boleh diberikan kepada penderita dengan kelainan fungsi hati. Obat ini menghambat ekskresi asam urat dan dapat menyebabkan kambuhnya pirai. Efek samping lain ialah artralgia, anoreksia, mual dan muntah, juga disuria, malaise, dan demam.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Pirazinamid terdapat dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Dosis oral ialah 20-35 mg/kgBB sehari (maksimum 3 g), diberikan dalam satu atau beberapa kali sehari.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Pirazinamid beberapa tahun yang lalu masih merupakan obat sekunder yang digunakan bila ada resistensi atau kontraindikasi terhadap obat primer. Sejak pengobatan tuberkulosis menggunakan paduan pengobatan jangka pendek, kedudukan pirazinamid berubah menjadi obat primer, obat ini lebih aktif pada suasana asam dan merupakan bakterisid yang kuat untuk bakteri tahan asam yang berada dalam sel makrofag. Kini, bersama INH dan rifampisin, pirazinamid merupakan obat yang penting untuk diberikan pada awal pengobatan tuberkulosis.

1.6. ASAM PARA AMINOSALISILAT

Sebelum ditemukan etambutol, para-amino salisilat (PAS) merupakan obat yang sering dikombinasikan dengan anti tuberkulosis lain.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Obat ini bersifat bakteriostatik. In vitro sebagian besar strain *M. tuberculosis* sensitif terhadap PAS dengan kadar 1 ug/ml. Aktivitas antimikroba PAS sangat spesifik terhadap *M. tuberculosis* saja. Sebagian besar mikobakterium atipik tidak dihambat oleh obat tersebut. Efektivitas obat ini kurang bila dibandingkan dengan streptomisin, isoniazid, dan rifampisin. Pengobatan dengan PAS saja manfaatnya sangat kecil.

MEKANISME KERJA. PAS mempunyai rumus molekul yang mirip dengan asam para aminobenzoat (PABA). Mekanisme kerjanya sangat mirip dengan sulfonamid. Karena sulfonamid tidak efektif terhadap *M. tuberculosis* dan PAS tidak efektif terhadap kuman yang sensitif terhadap sulfonamid, maka ada kemungkinan bahwa enzim yang bertanggung jawab untuk biosintesis folat pada berbagai macam mikroba bersifat spesifik.

RESISTENSI. Secara umum resistensi in vitro terhadap PAS lebih sukar terjadi dibandingkan terhadap streptomisin. Resistensi terhadap PAS juga terjadi pada penderita yang sedang dalam pengobatan, walaupun terjadinya lebih lambat ketimbang streptomisin.

FARMAKOKINETIK. PAS mudah diserap melalui saluran cerna. Obat ini mencapai kadar tinggi dalam berbagai cairan tubuh kecuali dalam cairan otak. Masa paruh obat sekitar satu jam. Delapan puluh persen PAS diekskresi melalui ginjal, 50% di antaranya dalam bentuk terasetilasi. Penderita dengan insufisiensi ginjal tidak dianjurkan menggunakan PAS karena ekskresinya terganggu.

EFEK NONTERAPI. Insidens efek samping pada pemberian PAS hampir mencapai 10%, gejala yang agak menonjol ialah mual dan gangguan saluran cerna lainnya. Penderita tukak peptik tidak dianjurkan menggunakan obat ini. Reaksi hipersensitivitas umumnya terjadi dengan gambaran seperti demam, kelainan kulit yang disertai demam ataupun sakit sendi. Kelainan darah seperti leukopenia, agranulositopenia, eosinofilia, limfositosis, sindrom mononukleosis atipik, dan trombositopenia pernah dilaporkan. Pada keadaan tertentu dapat timbul hemolisis.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. PAS terdapat dalam bentuk tablet 500 mg yang diberikan dengan dosis oral 8-12 g sehari, dibagi dalam beberapa dosis.

1.7. SIKLOSERIN

Sikloserin merupakan antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces orchidaceus*, dan sekarang dapat dibuat secara sintetik.

KIMIA. Sikloserin berupa bubuk putih atau kekuningan, agak pahit, dan higroskopis. Obat ini larut dalam air sampai 100 mg/ml pada 25°C, stabil dalam larutan alkalis, tetapi cepat dirusak dalam larutan netral atau asam.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. In vitro, sikloserin menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* pada kadar 5-20 ug/ml melalui penghambatan sintesis dinding sel. Jenis-jenis yang sudah resisten terhadap streptomisin, PAS, INH, pirazinamid, dan viomisin mungkin masih sensitif terhadap sikloserin.

In vivo terlihat bahwa khasiat sikloserin berbeda pada berbagai spesies, tetapi efeknya paling nyata pada manusia.

FARMAKOKINETIK. Setelah pemberian oral absorpsinya baik; kadar puncak dalam darah dicapai 4-8 jam setelah pemberian obat. Dengan dosis 20 mg/kgBB diperoleh kadar dalam darah sebesar 20-35 µg/ml pada anak-anak. Dengan dosis 750 mg tiap 6 jam pada orang dewasa akan diperoleh kadar lebih dari 50 µg/ml.

Distribusi dan difusi ke seluruh cairan dan jaringan tubuh baik sekali. Sawar darah otak dapat diintasi dengan baik. Karena obat ini terkonsentrasi di urin, tidak diperlukan dosis besar untuk mengobati tuberkulosis saluran kemih.

Ekskresi maksimal tercapai dalam 2-6 jam setelah pemberian obat dan 50% diekskresi melalui urin dalam bentuk utuh selama 12 jam pertama. Bila ada insufisiensi ginjal, terjadi akumulasi obat dalam tubuh sehingga memperbesar kemungkinan reaksi toksik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Sikloserin dalam bentuk kapsul 250 mg, diberikan 2 kali sehari. Dengan dosis ini kemungkinan reaksi toksik kecil. Jika keadaan lebih berat, dapat diberikan dosis lebih besar untuk jangka waktu yang lebih singkat. Hasil terapi paling baik bila dicapai kadar lembah dalam plasma sebesar 25-30 µg/ml. Oleh karena itu sebaiknya

kadar dalam plasma dipantau sewaktu-waktu selama pengobatan. Sikloserin dosis besar (250-500 mg tiap 6 jam) dapat digunakan dengan aman bila diberikan bersama piridoksin atau depresan SSP.

EFEK NONTERAPI. Efek samping yang paling sering timbul dalam penggunaan sikloserin ialah pada SSP dan biasanya terjadi dalam 2 minggu pertama pengobatan. Gejalanya ialah somnolen, sakit kepala, tremor, disartria, vertigo, gangguan tingkah laku, paresis, serangan psikosis akut, dan konvulsi. Serangan dapat menyerupai epilepsi *grand mal* atau epilepsi *petit mal*, dan insidensnya berhubungan dengan dosis yang digunakan. Dosis 2 gram sehari dapat menimbulkan konvulsi pada 5-10% penderita; dengan menurunkan dosis menjadi 500 mg sehari, insidensnya mencolok turun. Risiko konvulsi bertambah bila sikloserin diberikan bersama etilalkohol.

Karena efek pada SSP itu sikloserin dikontraindikasikan bagi penderita epilepsi, dan mungkin berbahaya pada orang yang sedang depresi atau yang mengalami ansietas.

INDIKASI. Sikloserin merupakan obat pilihan kedua untuk tuberkulosis. Obat ini hanya digunakan pada kegagalan terapi dengan obat primer atau bila kumannya resisten terhadap obat-obat itu. Penggunaannya harus bersama dengan obat lain yang efektif.

1.8. KANAMISIN.

Obat ini termasuk golongan aminoglikosida dan bersifat bakterisid dengan menghambat sintesis protein mikroba. Efeknya pada *M. tuberculosis* hanyalah bersifat supresif.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian IM obat ini diserap dengan cepat dan sempurna. Kanamisin sukar masuk ke cairan otak, tetapi pada peradangan kadarnya naik sampai 43% kadar dalam plasma. Metabolismenya dapat diabaikan, ekskresinya melalui ginjal kira-kira 90% dan dalam bentuk utuh. Masa paruh eliminasi obat ini sekitar 2 jam.

EFEK NONTERAPI. Kanamisin dapat menyebabkan gangguan pendengaran yang dihubungkan dengan hilangnya fungsi labirin. Kanamisin juga mempunyai efek nefrotoksik sedang. Reaksi hipersensitivitas seperti kemerahan kulit dan reaksi anafilaksis jarang terjadi. Belum ada data tentang efek teratogenik, tetapi obat ini tidak dianjurkan untuk

wanita hamil trimester pertama. Pemberian pada lima bulan terakhir masa kehamilan, dosis total tidak boleh lebih dari 20 gram untuk memperkecil kemungkinan terjadinya tuli kongenital. Hanya sejumlah kecil kanamisin masuk ke dalam air susu ibu. Interaksi obat dapat terjadi seperti yang terjadi pada streptomisin.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Obat ini pernah digunakan sebagai antituberkulosis sekunder, tetapi karena ototoksitasnya dan karena telah ada obat lain yang lebih baik, kini telah ditinggalkan.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Obat ini biasanya terdapat dalam bentuk bubuk injeksi 1 gram/vial. Kanamisin biasanya diberikan 3-5 kali seminggu dengan dosis 15 mg/kgBB, maksimum 1 gram per kali.

1.9. KAPREOMISIN

Kapreomisin adalah suatu antituberkulosis polipeptida yang dihasilkan juga oleh *Streptomyces* sp. Obat ini terutama digunakan pada infeksi paru oleh *M. tuberculosis* yang resisten terhadap antituberkulosis primer. Dibandingkan dengan kanamisin, kapreomisin kurang toksik dan efek bakteriostatiknya lebih besar. Efektivitasnya hampir sama dengan streptomisin, dan karena tak ada resistensi silang dengan streptomisin, obat ini dapat digunakan untuk kuman yang telah resisten terhadap streptomisin.

EFEK NONTERAPI. Pada hewan coba dan uji klinik, kapreomisin memperlihatkan nefrotoksitas dengan tanda antara lain naiknya BUN, menurunnya bersih kreatinin, dan albuminuria. Oleh karena itu obat ini tidak digunakan rutin sebagai pengganti streptomisin. Dan kalau ditemukan tanda-tanda tersebut di atas, harus dihentikan penggunaannya.

Kapreomisin juga merusak saraf otak VIII, oleh karena itu perlu dilakukan audiometri dan pemeriksaan fungsi vestibuler sebelum mulai pemberiannya. Efek samping lain adalah hipokalemia, memburuknya angka-angka uji fungsi hati, eosinofilia, leukositosis dan leukopenia, serta trombositopenia.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Kapreomisin hanya digunakan dalam kombinasi dengan antituberkulosis lain. Dalam kombinasi dengan etambutol dan INH, obat ini terbukti bermanfaat dalam terapi

tuberkulosis yang gagal diobati. Kapreomisin tidak tersedia di Indonesia.

1.10. ETIONAMID

Etionamid merupakan turunan tioisonikotinamid. Zat ini berwarna kuning dan tidak larut dalam air.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. In vitro, etionamid menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* jenis *human* pada kadar 0,6-2,5 µg/ml. Basil yang sudah resisten terhadap tuberkulostatik lain masih sensitif terhadap etionamid. Mikobakterium jenis lain kurang sensitif terhadap etionamid, atau memerlukan kadar yang lebih tinggi. Obat ini sama efektifnya terhadap basil intrasel maupun ekstrasel.

Resistensi mudah terjadi bila dosis kurang tinggi atau obat ini digunakan sendiri, dan timbul lebih lambat jika dikombinasi dengan streptomisin atau INH.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian per oral etionamid mudah diabsorpsi. Kadar puncak tercapai dalam 3 jam dan kadar terapi bertahan selama 12 jam. Distribusi cepat, luas, dan merata ke seluruh cairan dan jaringan tubuh. Ekskresi berlangsung cepat dan terutama dalam bentuk metabolitnya, hanya 1% dalam bentuk aktif.

EFEK NONTERAPI. Efek samping yang paling sering dijumpai adalah anoreksia, mual, dan muntah. Sering juga terjadi hipotensi postural yang hebat, depresi mental, mengantuk, dan astenia. Dapat pula terjadi rasa kecap metalik, sedangkan kejang dan neuropati primer jarang terjadi. Efek samping lain pada sistem saraf mencakup gangguan pada saraf olfaktorius, penglihatan kabur, diplopia, vertigo, parestesia, sakit kepala, rasa lelah, dan tremor. Kemerahan kulit, purpura, stomatitis, ginekomastia, impotensi, menoragi, akne, dan alopesia juga pernah dilaporkan.

Hepatitis terjadi pada sekitar 5% penderita yang menggunakan obat ini. Gejala hepatotoksik hilang bila pengobatan dihentikan. Fungsi hati penderita yang mendapat etionamid perlu diperiksa secara teratur dan penggunaannya dianjurkan bersama dengan piridoksin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Etionamid terdapat dalam bentuk tablet 250 mg. Dosis awal ialah dua kali 250 mg sehari, kemudian dinaikkan setiap lima

hari dengan 125 mg sampai maksimal 1 g/hari. Obat ini sebaiknya diberikan pada waktu makan untuk mengurangi iritasi lambung.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Etionamid merupakan antituberkulosis sekunder yang harus dikombinasi dengan antituberkulosis lain bila obat primer tidak efektif lagi atau dikontraindikasikan. Obat ini tidak beredar di Indonesia.

1.11. PENGOBATAN TUBERKULOSIS

Tuberkulosis dapat menyerang beberapa organ tubuh, di antaranya paru-paru, ginjal, tulang, dan usus. Pembahasan di sini diarahkan terutama terhadap pengobatan tuberkulosis paru.

Pengobatan tuberkulosis mengalami perubahan cukup besar dalam sejarahnya, mulai dari pengobatan sanatorium, terapi kolaps, kemudian terapi obat. Dengan tersedianya obat-obat yang efektif kini pengobatan tuberkulosis lebih banyak dilakukan dengan rawat jalan ketimbang rawat inap. Tidak diperlukan lagi istirahat baring yang berkepanjangan untuk mempercepat penyembuhan. Yang penting adalah menyadarkan penderita dan memberikan motivasi agar rajin makan obat dan mengunjungi Pusat Kesehatan secara teratur untuk pemantauan penyakitnya.

Tujuan pengobatan tuberkulosis ialah memusnahkan basil tuberkulosis dengan cepat dan mencegah kambuh. Idealnya pengobatan untuk menghasilkan pemeriksaan sputum negatif baik pada uji hapusan dahak maupun biakan kuman, dan hasil ini tetap negatif untuk selama-lamanya. Ada kesepakatan umum bahwa apa yang disebut sebagai paduan pengobatan yang efektif ialah paduan pengobatan yang gagal-kambuhnya kurang dari 5%. Pada bagian ini akan dibahas beberapa masalah yaitu: (1) pemilihan obat, (2) resistensi, (3) paduan terapi, (4) paduan terapi tuberkulosis pada penderita defisiensi imun, (5) efek samping, (6) pengobatan pencegahan, (7) terapi kortikosteroid pada tuberkulosis, dan (8) penilaian hasil pengobatan.

PEMILIHAN OBAT. Ada dua prinsip pengobatan tuberkulosis, yaitu a) paling sedikit menggunakan dua obat, dan b) pengobatan harus berlangsung setidaknya 3-6 bulan setelah sputum negatif untuk tujuan sterilisasi lesi dan mencegah kambuh.

Hanya basil yang sedang membelah yang dapat dibunuh oleh antituberkulosis. *Mycobacterium tuberculosis* bersifat aerob obligat, karenanya fre-

kuensi pembelahan dan aktivitas metabolismenya bervariasi tergantung kadar oksigen di tempat hidupnya. Selain itu, basil ini juga dipengaruhi oleh pH lingkungan sekitarnya. Ada hipotesis yang menyatakan bahwa kuman tuberkulosis yang berkembang dalam lesi dapat dibedakan atas 3 kelompok berdasarkan tempat basil berada. Pertama, basil yang berada dalam kavitas (lesi rongga) dan aktif membelah karena tekanan oksigen dalam kavitas ini tinggi dan suasananya netral atau agak basa. Kedua, basil yang berada dalam lesi berkiju tertutup dan membelah secara lambat atau intermiten (berselang) karena tekanan oksigen di sini rendah dan suasananya netral. Kelompok ketiga adalah basil yang berada dalam sel makrofag yang suasananya asam. Basil di sini relatif lambat membelah. Kemudian ada bukti bahwa efektivitas antituberkulosis berbeda tergantung dari kecepatan pembelahan populasi basil dan pH lingkungannya. Inilah yang mendasari pengobatan tuberkulosis dalam dua puluh tahun terakhir ini.

Pengobatan tuberkulosis paru-paru hampir selalu menggunakan tiga obat INH, rifampisin, dan pirazinamid pada dua bulan pertama selama tidak ada resistensi terhadap satu atau lebih antituberkulosis primer ini. Isoniazid dan rifampisin adalah dua obat yang sangat kuat dan bersifat bakterisid untuk basil ekstrasel, intrasel (dalam makrofag), dan basil dalam jaringan yang berkiju. Tetapi, rifampisin dan pirazinamid lebih aktif pada basil dalam sel (makrofag) dan dalam jaringan berkiju daripada isoniazid (lihat tabel 41-1).

Streptomisin bersifat bakterisid hanya pada sebagian besar basil ekstrasel yang membelah de-

ngan cepat di lesi rongga. Penggunaan obat ini terbatas, karena harus diberikan secara intramuskuler dan jelas bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Kini streptomisin digunakan untuk pengobatan tuberkulosis hanya bila terdapat resistensi terhadap salah satu dari obat yang digunakan dalam paduan pengobatan jangka pendek.

Etambutol dalam dosis 15 mg/kgBB bersifat bakteriostatik, tetapi dalam dosis 25 mg/kgBB bersifat bakterisid. Alasan penggunaan obat ini dalam paduan terapi adalah karena kemampuannya mencegah dan menghambat timbulnya resistensi terhadap obat lain dalam paduan itu. Biasanya etambutol tidak dimasukkan dalam paduan pengobatan baru, karena khasiatnya dalam dosis biasa hanya sebagai bakteriostatik, sedangkan harganya mahal. Dalam memilih obat, selain dipertimbangkan efektivitasnya harus dipertimbangkan juga efek samping atau efek toksiknya. Hal ini telah dibahas dalam uraian tentang masing-masing obat.

REGIMEN PENGOBATAN. Semula, sebelum ada hipotesis tentang populasi basil yang berbeda dalam kecepatan pembelahannya, pengobatan tuberkulosis masih memakan waktu 18 bulan atau lebih walaupun menggunakan rifampisin. Pengobatan selama 18 bulan tanpa rifampisin sekarang disebut sebagai "pengobatan jangka panjang", sedangkan pengobatan dengan rifampisin memakan waktu lebih pendek, antara 6-8 bulan, dan disebut sebagai "pengobatan jangka pendek". Kini semua pasien tuberkulosis diobati dalam jangka pendek, kecuali terdapat kontraindikasi bagi rifampisin. Paduan terapi jangka pendek ini sangat bervariasi dalam komponen dan lama pengobatan. Paduan terapi jangka pendek ini terus disempurnakan melalui penelitian untuk memperkecil biaya, mengurangi jumlah obat, dan memperpendek waktu tanpa mengurangi mutu hasil pengobatan. Beberapa paduan terapi untuk penderita dengan BTA (basil tahan asam) positif akan dibahas berikut ini :

(1) Paduan 9HR, artinya pengobatan dilakukan selama sembilan bulan dengan pemberian INH 300 mg dan rifampisin 600 mg setiap hari : selama 9 bulan.

(2) Paduan HR/8H2R2, artinya INH dan rifampisin diberikan setiap hari selama satu bulan dengan dosis INH 300 mg dan rifampisin 600 mg per hari, disusul pemberian INH 900 mg dan rifampisin 600 mg seminggu dua kali selama 8 bulan.

Kedua paduan terapi ini diterapkan di Amerika Serikat pada pasien yang tidak mengandung basil

Tabel 41-1. AKTIVITAS OBAT BERDASARKAN KECEPATAN PEMBELAHAN BASIL TUBERKULOSIS DAN pH LINGKUNGAN

Obat	membelah cepat pH netral/agak basa	membelah lambat	
		pH asam	pH netral
Streptomisin	+++	0	0
Isoniazid	++	+	±
Rifampisin	++	+	+
Pirazinamid	+ atau ±	++	0
Etambutol	±	±	0

Keterangan : 0 = tidak mempunyai aktivitas

± = aktivitasnya sebagai bakteriostatik

+, ++, dan +++ aktivitasnya sebagai bakterisid dengan peningkatan aktivitasnya

Sumber : AMA Drug Evaluation hal 1451.

resisten terhadap salah satu obat yang digunakan. Bila ada basil resisten, maka pengobatan ditambah dengan pirazinamid atau etambutol. Pasien diperiksa dahaknya untuk melihat perkembangan basil tahan asam setiap bulan sampai basil tahan asam negatif. Selanjutnya pemeriksaan dilakukan tiga bulan sekali. Pengobatan diteruskan sekurang-kurangnya 6 bulan setelah basil tahan asam negatif.

(3) Paduan 2HRZ/4HR terdiri dari dua bulan pertama diberikan INH 5 mg/kgBB (maksimum 300 mg), rifampisin 20 mg/kgBB (maksimum 600 mg) dan pirazinamid 5-25 mg/kgBB (maksimum 2 g) diberikan setiap hari pada dua bulan pertama disusul dengan pemberian INH dan rifampisin selama 4 bulan berikutnya dengan dosis yang sama. Paduan ini juga dilaksanakan di Amerika Serikat.

(4) Paduan 2HRZ/4H2R2. Selama dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid dengan dosis yang sama dengan dosis paduan (3), disusul pemberian INH 5 mg/kgBB (maksimum 300 mg) dan rifampisin 10 mg/kgBB (maksimum 600 mg) diberikan dua kali seminggu selama 4 bulan berikutnya. Paduan ini diterapkan di Amerika Serikat dan beberapa negara lain.

(5) Paduan 2HRZ/4H3R3. Dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid setiap hari disusul INH dan rifampisin 3 kali seminggu selama 4 bulan berikutnya. Paduan ini banyak digunakan di negara-negara yang sedang berkembang.

(6) Paduan 2H3R3Z3/4H3R3 artinya selama 6 bulan diberikan obat hanya 3 kali seminggu. Untuk dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid 3 kali seminggu disusul pemberian INH dan pirazinamid saja 3 kali seminggu selama 4 bulan berikutnya. Paduan ini sedang dalam penelitian lebih lanjut.

(7) Pada paduan 2HRZE/4H3R3, diberikan INH 300 mg, rifampisin 450 mg, etambutol 750 mg, dan pirazinamid 1500 mg setiap hari selama dua bulan pertama dilanjutkan dengan pemberian INH 600 mg dan rifampisin 450 mg tiga kali seminggu selama 4 bulan. Paduan ini diterapkan pada program pemberantasan tuberkulosis dengan BTA positif di Indonesia mulai tahun 1993. Paduan ini dibuat berdasarkan anjuran WHO dengan penyesuaian dosis berdasarkan pengalaman yang diperoleh dari program yang telah dilaksanakan sejak beberapa tahun.

(8) Paduan 2HRZ/2H3R3 berarti selama dua bulan diberikan setiap hari INH 300 mg, rifampisin 450 mg, dan pirazinamid 1500 mg, disusul kemudian INH 600 mg dan rifampisin 450 mg diberikan 3

kali seminggu selama dua bulan. Paduan ini diterapkan dalam program pemberantasan pada yang BTA-nya negatif, tetapi gambaran rontgen positif.

RESISTENSI. Resistensi kuman adalah salah satu masalah penting dalam pengobatan tuberkulosis. Walaupun pada pembahasan masing-masing obat masalah ini telah disinggung, tampaknya perlu dikemukakan lagi dalam kaitannya dengan pengobatan. Yang harus diingat adalah pada penggunaan obat tunggal akan cepat dan mudah terjadi resistensi. Atas dasar ini pengobatan tuberkulosis selalu mencakup dua obat atau lebih untuk mencegah dan memperlambat terjadinya resistensi. Adanya resistensi terhadap antituberkulosis pada penderita yang belum pernah diobati telah banyak dipublikasi. Namun, banyak ahli berpendapat masalah ini belum sampai mengancam penggunaan obat yang efektif. Banyak publikasi mengatakan bahwa angka kejadian resistensi basil tuberkulosis yang diisolasi dari pasien bergantung pada daerah geografik, etnik, dan sosioekonomi populasi yang diteliti. Dalam suatu studi, resistensi basil terhadap streptomisin, isoniazid, dan rifampisin pada pasien yang telah mendapat pengobatan di negara Amerika Latin, Asia atau Afrika lebih sering terjadi dibandingkan dengan di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa. Di negara-negara yang sedang berkembang, kasus tuberkulosis banyak dan insidensi resistensi terhadap isoniazid dan streptomisin atau kedua-duanya terus meningkat. Untuk *Mycobacterium tuberculosis* yang telah resisten terhadap salah satu obat harus digunakan antituberkulosis lain yang masih efektif terhadap kuman tersebut. *Mycobacterium atypic* biasanya resisten terhadap beberapa antituberkulosis, oleh karena itu sebelum pengobatan perlu dilakukan uji kepekaan in vitro. Sebenarnya pengujian ini bukan hanya perlu terhadap *Mycobacterium atypic* saja, tetapi juga pada pengobatan tuberkulosis paru-paru agar pemilihan obat lebih tepat sehingga hasil pengobatan lebih baik. Tetapi karena uji kepekaan ini cukup mahal dan menambah beban pasien, maka hal ini sering dilupakan.

EFEK NONTERAPI. Walaupun sebagian besar antituberkulosis dapat diterima dalam terapi, semuanya mempunyai efek toksik potensial. Kesalahan yang banyak dilakukan oleh para dokter ialah kegagalan mengenali efek toksik secara cepat. Kesalahan yang lebih umum ialah gagalannya membedakan antara efek nonterapi dengan gejala-gejala yang tidak ada hubungannya dengan obat, dan ini dapat

membatalkan penggantian satu obat dari paduan obat atau salah mengganti, sehingga pengobatan tidak berhasil. Reaksi hipersensitivitas seringkali terjadi antara minggu ketiga dan kedelapan setelah pengobatan dimulai. Jika satu atau sekelompok obat dapat diterima baik sekurang-kurangnya selama 4 bulan, biasanya masa pengobatan akan dilalui dengan baik. Reaksi hipersensitivitas awal umumnya berupa gejala demam, takikardi, anoreksia dan malaise. Pada saat itu hasil pemeriksaan laboratorium biasanya masih dalam batas normal, kecuali eosinofilia. Bila pemberian obat segera dihentikan maka gejala-gejala cepat hilang. Jika tidak segera dihentikan, reaksi akan memburuk dan sering disertai reaksi kulit seperti dermatitis eksfoliatif, hepatitis, kelainan ginjal dan diskrasia darah akut. Reaksi yang berat dapat bersifat fatal. Timbulnya reaksi hipersensitivitas terhadap satu antituberkulosis mengakibatkan risiko terhadap obat lainnya meningkat. Bila reaksi itu terjadi, maka semua antituberkulosis harus dihentikan kecuali bila penyakit mengancam hidup penderita. Setelah reaksi hipersensitivitas mereda, pengobatan dimulai lagi dengan satu obat yang didahului pemberian dosis uji. Penambahan antituberkulosis lain dilakukan segera bila penderita telah dapat menerimanya, sehingga terlaksana pengobatan yang adekuat. Desensitisasi terhadap streptomisin kini tidak dianjurkan lagi karena banyak obat lain yang efektif. Efek toksik antituberkulosis terutama yang berhubungan dengan dosis dapat dicegah dengan memperhitungkan lebih teliti umur, berat badan dan kesehatan umum penderita. Adanya gangguan fungsi ginjal akan menyebabkan kadar obat dalam darah meningkat dan dapat menyebabkan toksisitas. Dosis kecil pada usia lanjut mungkin sudah cukup untuk mencapai kadar terapi, demikian juga pada orang dewasa yang bertubuh kecil.

Pemberian INH bersama rifampisin menyebabkan meningkatnya insidens hepatotoksik yang ternyata berbeda di tiap negara. Studi di India menunjukkan kejadian hepatitis akibat pemberian INH bersama rifampisin antara 8-50%. Nilai ini lebih tinggi daripada angka kejadian di Eropa Barat dan Amerika Serikat yang hanya sekitar 2-3%. Perbedaan nilai persentase ini diduga karena pemberian obat di India dilakukan tanpa pemeriksaan terhadap adanya penyakit atau keadaan yang memudahkan terjadinya hepatitis, misalnya adanya malnutrisi, infeksi parasit, infeksi virus kronik, dan predisposisi genetik.

REGIMEN PENGOBATAN PADA PENDERITA DEFISIENSI IMUN. Infeksi tuberkulosis pada penderita defisiensi imun terutama penderita AIDS atau pengidap HIV biasanya lebih cepat berkembang dan sukar sembuh karena daya imunitasnya sangat menurun. Oleh karena itu mereka perlu mendapat pengobatan yang lebih intensif. The Centers for Disease Control (CDC) Amerika Serikat menganjurkan agar pengobatan pasien semacam ini sedikitnya diberikan selama 9 bulan. Dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid setiap hari, disusul pemberian INH dan rifampisin sekurang-kurangnya selama 7 bulan berikutnya. Etambutol ditambahkan pada awal pengobatan untuk pasien tuberkulosis susunan saraf pusat atau tuberkulosis yang meluas atau dicurigai adanya *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid. Pengobatan ini minimal harus berlangsung 6 bulan setelah 3 kali berturut-turut biakan basil tahan asam negatif. Pada pasien dengan HIV positif lebih sering terjadi efek samping. Bila INH atau rifampisin tidak dapat digunakan, maka pengobatan harus berlangsung sekurang-kurangnya 18 bulan (pengobatan jangka panjang).

PENILAIAN HASIL PENGOBATAN. Penilaian tentang hasil pengobatan tuberkulosis dengan BTA positif paling baik dilakukan setiap bulan sampai hasil pemeriksaan BTA negatif. Pada pengobatan jangka pendek biasanya 80% hasil pemeriksaan BTA akan negatif dalam waktu 3 bulan. Kalau tidak, harus dilakukan penilaian ulang. Uji resistensi perlu dilakukan dan kepatuhan dalam makan obat harus terus ditekankan. Bila terjadi resistensi, paduan terapi harus diubah dengan memasukkan paling sedikit dua obat yang masih efektif terhadap basil yang resisten. Pemeriksaan sputum dilakukan setiap bulan sampai hasil pemeriksaan BTA negatif. Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan dengan paduan pengobatan 6 bulan atau 9 bulan tidak perlu secara rutin diikuti terus. Secara individual pasien pengidap basil resisten perlu diamati lebih lanjut.

Pada pasien yang BTA-nya negatif pada awal pengobatan, penilaian yang praktis dilakukan dengan pemeriksaan radiologi toraks dan pemeriksaan klinik. Bila setelah tiga bulan gambaran radiologi tidak menunjukkan perbaikan, mungkin ada hal-hal yang luar biasa atau ada penyakit lain. Tetapi bila jelas uji tuberkulin positif, diberikan pengobatan dengan INH selama satu tahun atau INH bersama rifampisin selama 6 bulan.

Kegagalan pengobatan dapat terjadi karena mungkin paduan pengobatan tidak memadai, dosis tidak cukup, makan obat tidak teratur, masa pengobatan kurang lama, adanya kuman yang resisten atau menjadi resisten, putus berobat (*drop out*), adanya kerusakan jaringan yang luas, dan mungkin juga karena organisasi pelayanan kesehatan yang tidak memadai sehingga obat atau fasilitas lainnya tidak tersedia tepat pada waktunya.

PENGobatan ULANG. Pengobatan ulang dilakukan bila terjadi kegagalan dalam pengobatan atau penyakit kambuh setelah pengobatan selama 6 atau 9 bulan atau *drop out*. Pengobatan dinyatakan gagal bila setelah 6 bulan pengobatan hasil uji BTA tetap positif. Pada penderita ini perlu dilakukan uji kepekaan. Sambil menunggu hasil uji kepekaan, pengobatan dapat dilanjutkan dengan paduan terapi yang sama dengan menambahkan dua obat yang sebelumnya tidak pernah digunakan. Kepatuhan makan obat harus diyakini benar dengan observasi langsung pada pemberian obat. Kegagalan pada pengobatan awal biasanya disertai adanya basil yang resisten.

Kambuhan setelah pengobatan yang berhasil sering disebabkan oleh galur basil yang sama dengan basil yang diisolasi selama pengobatan. Pengobatan ulang dalam kasus ini juga menambahkan dua obat yang aktif terhadap basil tersebut. Bila basil resisten terhadap INH, maka pemberian rifampisin bersama etambutol biasanya akan memadai. Ada penulis yang mengajukan penambahan pirazinamid, ada pula yang menganjurkan penggunaan streptomisin 1 gram/hari (30 mg/kgBB per hari) selama 6-8 minggu pertama sebelum mendapatkan hasil uji kepekaan. Karena resistensi terhadap rifampisin relatif jarang, maka rifampisin merupakan salah satu obat yang harus diberikan. Bila terjadi resistensi multipel, harus ditangani secara individual.

PENGobatan Pencegahan. Profilaksis diberikan kepada 2 jenis penderita ini.

(1) Individu dengan kontak positif, tetapi uji Mantoux negatif. Tujuan profilaksis di sini ialah mencegah infeksi (*true chemoprophylaxis*). Obat yang diberikan isoniazid 300 mg/hari dengan piridoksin 15-50 mg/hari. Dosis isoniazid untuk anak ialah 10 mg/kgBB (maksimum 300 mg) sehari. Piridoksin jarang diperlukan untuk anak kecil. Uji kulit dilakukan lagi dalam 3 bulan. Bila negatif dan kontak telah terhenti, pemberian obat dihentikan. Bila

positif atau kontak masih berlangsung, obat diberikan selama 12 bulan.

(2) Individu yang telah terinfeksi tetapi tanpa gejala klinik (uji Mantoux positif, tetapi gambaran radiologik normal). Tujuan profilaksis di sini ialah mencegah timbulnya penyakit yang aktif (*chemoprophylaxis of subclinical infection*). Obat yang diberikan isoniazid 300 mg sehari dengan piridoksin 15-50 mg/hari selama 12 bulan. Dosis isoniazid untuk anak ialah 10 mg/kgBB (maksimum 300 mg) sehari.

Dewasa ini, *American Thoracic Society*, *American Lung Association*, dan *Centers for Disease Control* menganjurkan pemberian profilaksis untuk: (1) semua individu yang kontak dengan penderita tuberkulosis paru-paru aktif; (2) individu dengan uji Mantoux positif disertai kelainan gambaran radiologik paru-paru yang konsisten dengan penyakit tuberkulosis sebelumnya, termasuk mereka dengan riwayat tuberkulosis yang tidak mendapat terapi memadai; (3) individu yang mengalami konversi uji Mantoux menjadi positif dalam waktu dua tahun; (4) individu terinfeksi dengan risiko tinggi misalnya karena mendapat kortikosteroid atau obat immunosupresif; (5) penderita penyakit tertentu dengan daya tahan menurun misalnya leukemia, penyakit Hodgkin, diabetes, silikosis dan pasca-gastrektomi. Selain itu profilaksis harus diberikan pada anak di bawah 6 tahun dengan reaksi Mantoux positif dan dianjurkan pula untuk individu dengan reaksi Mantoux positif di bawah 35 tahun, kecuali wanita hamil.

TERAPI KORTIKOSTEROID PADA TUBERKULOSIS. Pada dasarnya tidak ada indikasi penggunaan kortikosteroid pada pengobatan rutin tuberkulosis. Kortikosteroid hanya diberikan pada penderita yang sangat parah seperti meningitis dan perikarditis tuberkulosis dengan syarat bahwa penderita sudah mendapat perlindungan cukup dengan tuberkulostatik; dan kemungkinan terjadinya efek samping steroid harus dinilai pada setiap individu.

Manfaat pemberian steroid ini hanya tampak pada bulan pertama sampai bulan ketiga berupa perbaikan klinis yang cepat. Perbaikan yang diharapkan ialah demam hilang, berat badan bertambah, dan tubuh segar kembali. Setelah pemberian kemoterapi selama 6-12 bulan, tidak ada perbedaan yang terlihat antara penderita yang menerima dan tidak menerima kortikosteroid.

Gambaran klinik dan radiologik penderita yang menerima steroid dapat cepat memburuk

selama pengobatan dengan kortikosteroid, sehingga kecurigaan akan timbulnya reaksi buruk itu harus selalu ada selama berlangsungnya pemberian steroid. Bila diperlukan, dosis kortikosteroid ialah dosis yang ekuivalen dengan 40 mg prednison sehari yang diberikan paling lama 6 minggu, kemudian diturunkan perlahan-lahan supaya tidak terjadi fenomena *rebound* akibat pemberian steroid dosis tinggi.

2. LEPROSTATIK

Penyakit lepra di Indonesia cukup banyak dan memerlukan perhatian yang serius. Dalam bab ini akan dibahas antilepra golongan sulfon, rifampisin, klofazimin, amitiozon dan obat-obat lain, serta masalah pengobatan lepra.

2.1. SULFON

Golongan sulfon merupakan derivat 4,4' di-amino difenil sulfon (DDS, dapson) yang memiliki sifat farmakologi yang sama. Banyak senyawa yang telah dikembangkan, tetapi secara klinis hanya dapson dan sulfokson yang bermanfaat.

AKTIVITAS IN VITRO DAN IN VIVO. Aktivitas sulfon terhadap basil lepra secara in vitro tidak dapat diukur mengingat basil ini belum dapat dibiakkan dalam media buatan. Terhadap basil tuberkulosis obat ini bersifat bakteristatik; dapson dapat menghambat pertumbuhan basil pada kadar 10 µg/ml. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa sulfon bersifat bakteristatik dengan KHM sebesar 0,02 µg/ml. Resistensi dapat terjadi selama pengobatan berlangsung.

Mekanisme kerja sulfon sama dengan sulfonamid. Kedua golongan obat ini mempunyai spektrum antibakteri yang sama, dan dapat dihambat aktivitasnya oleh PABA secara bersaing.

FARMAKOKINETIK. Dapson diserap lambat di saluran cerna, tetapi hampir sempurna. Sulfokson diserap kurang sempurna sehingga banyak terbuang bersama feses. Kadar puncak tercapai setelah 1-3 jam, yaitu 10-15 µg/ml setelah pemberian dosis yang dianjurkan. Kadar puncak cepat turun, tetapi masih dijumpai dalam jumlah cukup setelah 8 jam. Waktu paruh eliminasi berkisar antara 10-50 jam dengan rata-rata 28 jam. Pada dosis berulang,

sejumlah kecil obat masih ditemukan sampai 35 hari setelah pemberian obat dihentikan.

Golongan sulfon tersebar luas ke seluruh jaringan dan cairan tubuh. Obat ini cenderung tertahan dalam kulit dan otot, tetapi lebih banyak dalam hati dan ginjal. Obat terikat pada protein plasma sebanyak 50-70%, dan mengalami daur enterohepatik. Daurl ini yang menyebabkan obat masih ditemukan dalam darah lama setelah pemberiannya dihentikan. Sulfon mengalami metabolisme dalam hati dan kecepatan asetilasinya ditentukan oleh faktor genetik.

Ekskresi melalui urin berbeda jumlahnya bagi setiap sediaan sulfon. Dapson dosis tunggal diekskresi sebanyak 70-80 % terutama dalam bentuk metabolitnya. Probenesid dapat menghambat ekskresi dapson dan metabolitnya.

EFEK NONTERAPI. Efek samping sediaan sulfon yang paling sering terlihat ialah hemolisis yang berhubungan erat dengan besarnya dosis. Hemolisis dapat terjadi pada hampir setiap penderita yang menerima 200-300 mg dapson sehari. Dosis 100 mg pada orang normal atau dosis kurang dari 50 mg pada orang yang menderita kekurangan enzim G6PD tidak menimbulkan hemolisis. Methemoglobinemia sering pula terlihat, kadang-kadang disertai pembentukan *Heinz body*.

Walaupun sulfon menyebabkan hemolisis, anemia hemolisis jarang terjadi kecuali bila pasien juga menderita kelainan eritrosit atau sumsum tulang. Tanda hipoksia akan tampak bila hemolisis sudah demikian berat.

Anoreksia, mual dan muntah dapat terjadi pada pemberian sulfon. Gejala lain yang pernah dilaporkan ialah sakit kepala, gugup, sukar tidur, penglihatan kabur, parestesia, neuropati perifer yang mampu pulih, demam, hematuria, pruritus, psikosis, dan berbagai bentuk kelainan kulit. Gejala mirip mononukleosis infeksiiosa yang berakibat fatal pernah pula dilaporkan.

Sulfon dapat pula menimbulkan reaksi lepromatosis yang analog dengan reaksi Jarisch-Herxheimer. Sindrom yang disebut "sindrom sulfon" ini dapat timbul 5-6 minggu setelah awal terapi pada penderita yang bergizi buruk. Gejalanya dapat berupa demam, malaise, dermatitis eksfoliatif, ikterus yang disertai nekrosis hati, limfadenopati, methemoglobinemia, dan anemia.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Sulfon dapat digunakan dengan aman selama beberapa tahun bila pemberian dilakukan dengan seksama. Pengobatan

harus dimulai dengan dosis kecil, kemudian dinaikkan perlahan-lahan dengan pengawasan klinik dan laboratorium secara teratur. Reaksi lepromatosis berupa sindrom sulfon dapat demikian parah dan memerlukan penghentian terapi.

Dapson diberikan dalam bentuk tablet 25 dan 100 mg secara oral. Pengobatan dimulai dengan dosis 25 mg. Dalam 2 minggu pertama dosis ini diberikan sekali dalam seminggu; kemudian setiap 2 minggu frekuensi pemberian ditambahkan satu kali sampai tercapai pemberian 5 kali seminggu. Setelah itu dosis dinaikkan menjadi 50 mg, yang diberikan 3 kali seminggu selama bulan pertama, kemudian 4 kali seminggu selama bulan kedua, dan 5 kali seminggu dalam bulan ketiga. Selanjutnya dosis dinaikkan menjadi 100 mg yang diberikan 3 kali seminggu selama 1 bulan dan akhirnya dinaikkan 4 kali seminggu untuk waktu yang tidak terbatas. Pemberian dapson 100 mg dua kali seminggu mungkin cukup efektif untuk pengobatan jangka lama.

Natrium sulfokson diberikan pada pasien yang mengalami gangguan saluran cerna akibat dapson. Natrium sulfokson terdapat dalam bentuk tablet bersalut gula 165 mg. Dosis awal ialah 330 mg diberikan 2 kali seminggu selama 2 minggu pertama, kemudian pemberian ditingkatkan menjadi 4 kali seminggu untuk 2 minggu berikutnya. Akhirnya frekuensi pemberian dinaikkan lagi menjadi 6 kali seminggu. Dosis maksimum per hari ialah 660 mg.

2.2. RIFAMPISIN

Farmakologi obat ini telah ditinjau sebagai antituberkulosis. Pada hewan coba, antibiotik ini cepat mengadakan sterilisasi kaki mencit yang diinfeksi dengan *M. leprae* dan tampaknya mempunyai efek bakterisid. Walaupun obat ini mampu menembus sel dan saraf, dalam pengobatan yang berlangsung lama masih saja ditemukan kuman hidup. Beberapa pasien yang makan obat ini selama 10 tahun tidak timbul masalah, tetapi resistensi timbul dalam waktu 3-4 tahun. Atas dasar inilah penggunaan rifampisin pada penyakit lepra hanya dianjurkan dalam kombinasi dengan obat lain. Kini di beberapa negara sedang dicoba penggunaan rifampisin bersama dapson untuk *M. leprae* yang sensitif terhadap dapson, serta kombinasi rifampisin dengan klofazimin atau etionamid untuk *M. leprae* yang resisten terhadap dapson. Dosisnya untuk semua jenis lepra adalah 600 mg/hari. Kini juga sedang diteliti paduan

yang menggunakan rifampisin dosis 300 mg/hari atau untuk penggunaan intermiten dengan dosis 600 mg sampai 1500 mg.

2.3. KLOFAZIMIN

Klofazimin merupakan turunan fenazin yang efektif terhadap basil lepra. Kedudukan obat ini sekarang ialah sebagai pengganti dalam kombinasi dengan rifampisin bila basil lepra sudah resisten terhadap dapson.

Obat ini tidak saja efektif untuk lepra jenis lepromatosis, tetapi juga memiliki efek antiradang sehingga dapat mencegah timbulnya eritema nodosum. Akhir-akhir ini banyak bukti yang menunjukkan bahwa klofazimin dapat menekan eksaserbasi lepromatosis.

Pada pemberian oral, obat ini diserap dan ditimbun dalam jaringan tubuh. Keadaan ini memungkinkan pemberian obat secara berkala dengan jarak waktu antar dosis 2 minggu atau lebih. Efek bakterisid klofazimin baru terlihat setelah 50 hari terapi. Dosis klofazimin untuk segala bentuk lepra ialah 100 mg sehari. Untuk mengendalikan reaksi lepromatosis mungkin diperlukan dosis sampai 3 kali 100 mg sehari, yang harus segera dikurangi bila timbul keluhan saluran cerna. Kulit dapat mengalami pigmentasi merah dan hitam yang mengganggu bagi penderita berkulit putih. Klofazimin tersedia sebagai kapsul 100 mg.

2.4. AMITIOZON

Obat turunan tiosemikarbazon ini lebih efektif terhadap lepra jenis tuberkuloid dibandingkan terhadap jenis lepromatosis. Resistensi dapat terjadi selama pengobatan sehingga pada tahun kedua pengobatan perbaikan melambat dan pada tahun ketiga penyakit mungkin kambuh. Karena itu amitiozon dianjurkan penggunaannya bila dapson tidak dapat diterima penderita.

Efek samping yang paling sering terjadi ialah anoreksia, mual, dan muntah. Anemia karena depresi sumsum tulang terlihat pada sebagian besar pasien. Leukopenia dan agranulositosis dapat terjadi, tetapi yang berat keadaannya terdapat pada 0,5% pasien. Anemia hemolitik akut dapat terjadi dengan dosis tinggi. Ruam kulit dan albuminuria tidak jarang pula terlihat. Kejadian ikterus cukup tinggi dan gejala ini menandakan obat bersifat hepatotoksik tetapi sifatnya reversibel.

Amitiozon mudah diserap melalui saluran cerna dan ekskresinya melalui urin. Dosis permulaan ialah 50 mg setiap hari selama 1-2 minggu, kemudian dosis dapat dinaikkan perlahan-lahan sampai mencapai 200 mg. Obat ini sama efektif baik pada pemberian dosis tunggal maupun dosis terbagi.

2.5. OBAT-OBAT LAIN

Tiambutosin digunakan untuk penderita yang tidak tahan terhadap efek samping dapson. Obat ini tidak seefektif dapson. Resistensi cenderung timbul setelah penggunaan obat sekitar 2 tahun.

Talidomid yang dalam sejarah menimbulkan kelainan teratogenik berupa fokomelia telah dicoba dan tampaknya efektif untuk mengobati **eritema nodosum leprosum**. Dosis 100-300 mg per hari sudah efektif tetapi efek teratogenik membatasi penggunaannya.

2.6. PENGOBATAN LEpra

Pengobatan lepra juga mengalami perubahan setelah suksesnya pengobatan tuberkulosis de-

ngan paduan terapi jangka pendek. Di masa lalu pengobatan lepra biasanya dengan obat tunggal, kini banyak diusahakan pengobatan minimal dengan dua obat, dan rifampisin juga merupakan komponen yang penting. Untuk mengerti pengobatan lepra, perlu dipahami bentuk klinik penyakit tersebut. Dikenal dua macam pembagian penyakit lepra menurut bentuk kliniknya.

KLASIFIKASI. Madrid membagi penyakit ini menjadi 4 tipe yaitu tipe *indeterminate*, *tuberkuloid*, *borderline*, dan *lepromatosa*, sedangkan Ridley dan Jopling membaginya menjadi 6 tipe yaitu tipe *indeterminate* (tipe I), *tuberkuloid* (tipe TT), *borderline tuberkuloid* (tipe BT), *borderline* atau *midborderline* (tipe BB), *borderline lepromatosa* (tipe BL), dan *lepromatosa* (tipe LL). Lepra tipe *indeterminate* merupakan bentuk permulaan penyakit lepra yang memperlihatkan bermacam bentuk makula hipopigmentasi. Sekitar 75% lesi ini sembuh spontan, yang lain mungkin menetap sebagai tipe *indeterminate* atau berkembang menjadi bentuk-bentuk *tuberkuloid*, *borderline* untuk seterusnya menjadi bentuk *lepromatosa*. Tanda klinik bentuk *tuberkuloid* sampai bentuk *lepromatosa* dapat dilihat pada tabel 41-2.

Tabel 41-2. KLASIFIKASI PENYAKIT LEpra MENURUT RIDLEY DAN JOPLING

Tanda-tanda	TT	BT	BB-BL	LL
Jumlah lesi kulit	biasanya tunggal	tunggal/ sedikit	beberapa banyak	sangat banyak
Besar lesi	beragam	beragam	beragam	kecil
Permukaan lesi	sangat kering/ bersisik	kering	mengkilap	mengkilap
Pertumbuhan rambut pada lesi	tak ada	berkurang	agak berkurang	tak terpengaruh
Daya rasa pada lesi	hilang sama sekali	menurun jelas	menurun ringan	tidak hilang
BTA dari apus jaringan kulit	nol	nol/jarang	beberapa banyak	sangat banyak
BTA dari korekan hidung	nol	nol	nol/jarang	sangat banyak
Tes lepromin	+++	+ / ++	negatif	negatif

Keterangan : TT = lepra tipe tuberkuloid BT = borderline tuberculoid
 BB-BL = mid borderline-borderline lepromatous
 LL = lepra lepromatosa

Untuk kepentingan pengobatan penyakit lepra dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan ada tidaknya BTA dalam pemeriksaan bakteriologis yaitu bentuk pausibasiler (tipe PB) dan bentuk multibasiler (HB).

Yang tergolong bentuk BB ialah semua tipe pada pemeriksaan laboratorium tidak ditemukan BTA yang termasuk dalam kelompok ini ialah tipe *indeterminate* dan tipe *tuberkuloid*. Tetapi bila pada tipe ini ditemukan BTA positif, maka tipe ini tergolong dalam bentuk multibasiler (MB).

Bentuk multibasiler (MB) secara garis besar ialah semua tipe yang pada pemeriksaan laboratorium BTA-nya positif. Tipe *borderline* dan *lepromatosa* termasuk bentuk multibasiler walaupun BTA negatif.

PEMILIHAN OBAT. Dapson atau DDS merupakan obat terpilih untuk semua tipe penyakit lepra. Obat ini digunakan baik pada terapi obat tunggal maupun kombinasi. Bila terjadi resistensi terhadap DDS, atau reaksi alergi, baru digunakan obat lain. Klofazimin yang beberapa tahun lalu hanya digunakan untuk menggantikan DDS, kini digunakan bersama DDS untuk lepra tipe multibasiler dan rifampisin merupakan komponen penting dalam terapi kombinasi baik pada lepra tipe pausibasiler maupun multibasiler. Selain itu pada reaksi lepra juga digunakan kortikosteroid untuk efek anti inflamasi, juga digunakan klorokuin untuk efek anti inflamasi. Talidomid digunakan untuk reaksi eritema nodosum leprosum, untuk reaksi reversal obat ini tidak bermanfaat.

REGIMEN PENGobatan. Pengobatan lepra di Indonesia ada dua cara yaitu terapi kombinasi dan terapi obat tunggal. Terapi obat kombinasi yang dianjurkan di Indonesia sesuai dengan yang dianjurkan oleh WHO.

Paduan obat untuk kelompok pausibasiler adalah DDS 100 mg/hari selama 6-9 bulan dan rifampisin 600 mg sebulan sekali untuk 6 bulan. Penggunaan DDS diserahkan kepada pasien, tetapi untuk menjamin kepatuhan, pemberian rifampisin harus di bawah pengawasan dokter. Paduan obat untuk kelompok multibasiler adalah DDS 100 mg/hari, rifampisin 600 mg sebulan sekali, klofazimin 50 mg/hari, dan klofazimin 300 mg setiap bulan. Rifampisin dan klofazimin yang diberikan sebulan sekali juga harus diawasi pemberiannya. Lama pengobatan paling sedikit 2 tahun dan paling baik sampai hasil pemeriksaan BTA negatif.

Terapi obat tunggal. Di daerah-daerah yang belum terjangkau terapi obat kombinasi masih dilakukan terapi obat tunggal. Untuk tipe PB diberikan DDS 100 mg/hari yang lamanya paling sedikit 2-3 tahun, sedang untuk MB lama pengobatan tidak ditentukan. Kini pengobatan dengan obat tunggal tidak dianjurkan lagi. Oleh karena itu bila pasien yang sedang dalam terapi obat tunggal kemudian memperoleh kesempatan untuk mendapatkan obat kombinasi, maka pengobatan dimulai lagi seolah belum pernah mendapat pengobatan.

REAKSI LEpra. Reaksi lepra adalah kejadian atau episode dalam perjalanan penyakit lepra yang merupakan manifestasi reaksi imun (kekebalan) seluler maupun humoral. Reaksi ini dapat terjadi sebelum, selama, atau sesudah pengobatan. Yang sering terjadi ialah dalam pengobatan, biasanya antara 6 bulan - 1 tahun pertama. Ada dua jenis reaksi lepra :

(1) **Reaksi tipe I** atau tipe reaksi *reversal* yang terjadi pada tipe tuberkuloid biasanya dalam 6 bulan pertama masa pengobatan. Gejala yang menonjol ialah neuritis sampai hilangnya sensorimotor, kulit menjadi kemerahan dan berluka, serta udem di muka, tangan, dan kaki. Reaksi tipe ini merupakan reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang berhubungan dengan meningkatnya respons imun seluler.

Pada reaksi yang ringan diberikan klorokuin 3 kali 1 tablet selama 3-5 hari sementara antilepra tetap diteruskan kalau perlu dapat diberi analgesik dan sedatif. Pada reaksi yang berat perlu diberikan kortikosteroid.

(2) **Reaksi tipe II** atau eritema nodosum leprosum (ENL) biasanya timbul lebih lambat daripada reaksi tipe I. Gejala dan tandanya ialah timbulnya benjol-benjol kecil kemerahan di kulit (di mana saja), sering disertai neuritis, orchitis, iridosisiklitis, artritis, proteinuria, dan limfadenopati.

Pengobatan reaksi tipe II sama dengan tipe I hanya klorokuin diberikan 1 minggu. Pada reaksi yang berat diberikan kortikosteroid dan dosis klofazimin dinaikkan menjadi 3 x 100 mg/hari selama 1 minggu. Bila reaksi berkurang dosis klofazimin diturunkan menjadi 2 kali 100 mg/hari selama 3 minggu, selanjutnya diturunkan 100 mg/hari sampai reaksi hilang. Kemudian dosis dikembalikan menjadi 50 mg/hari.

Beberapa pusat pemberantasan penyakit lepra di luar negeri seperti Amerika Serikat menggunakan talidomid untuk mengobati reaksi lepra tipe II yang berat dengan dosis awal 400 mg, kemudian dilanjutkan dengan dosis rumat 100 mg/hari.

PENILAIAN HASIL PENGobatan. Kemajuan pengobatan dinilai dengan melihat perbaikan gejala dan tanda klinik maupun laboratorium, serta ketekunan berobat. Setelah memenuhi kriteria sembuh, pasien diberi surat pernyataan sembuh oleh petugas kusta setempat.

Pasien kelompok pausibasiler yang telah menjalani pengobatan selama 6-9 bulan dan memenuhi kriteria sembuh klinik dan laboratoris dinyatakan selesai menjalani pengobatan (*release from treatment/RFT*). Tetapi mereka masih harus diawasi dan diperiksa terus secara klinik dan laboratoris sedikitnya setahun sekali selama 2-3 tahun. Bila selama itu tidak terjadi perubahan klinik yang menuju kambuh, maka mereka dinyatakan bebas dari kontrol atau *release from control/RFC*. Bila se-

lama masa kontrol itu terjadi kambuh, maka pengobatan dimulai lagi dari permulaan.

Pasien kelompok multibasiler yang telah menjalani pengobatan selama 24-36 bulan dengan tekun dan memenuhi kriteria sembuh klinik dan laboratoris dinyatakan "telah selesai menjalani pengobatan" (*release from treatment/RFT*). Selanjutnya mereka masuk dalam masa pengawasan sedikitnya selama 5 tahun. Minimal setahun sekali mereka harus diperiksa secara klinik dan laboratoris untuk melihat perkembangan penyakitnya. Bila selama lima tahun itu tidak terjadi perkembangan menuju kambuh, maka mereka dinyatakan bebas dari kontrol (*release from control*). Tetapi bila dalam masa pengawasan itu terjadi perkembangan menuju kambuh, maka pengobatan dimulai lagi dari permulaan.

42. ANTI-VIRUS DAN INTERFERON

P. Freddy Wilmana

1. Pendahuluan
2. Pembahasan obat antivirus
 - 2.1. Amantadin
 - 2.2. Asiklovir
 - 2.3. Gansiklovir
 - 2.4. Ribavirin
 - 2.5. Zidovudin
 - 2.6. Idoksuridin
 - 2.7. Inosipleks (Metisoprinol)

3. Interferon

4. Pemilihan obat pada infeksi virus tertentu.
 - 4.1. Infeksi HIV atau AIDS
 - 4.2. Infeksi virus Herpes
 - 4.3. Infeksi virus Varicella-Zoster (VZV)
 - 4.4. Infeksi Cytomegalovirus (CMV)
 - 4.5. Infeksi Epstein-Barr Virus (EBV)
 - 4.6. Hepatitis

1. PENDAHULUAN

Pengembangan obat anti-virus baik sebagai profilaksis ataupun terapi belum mencapai hasil seperti apa yang diinginkan oleh umat manusia. Berbeda dengan anti-mikroba lainnya, antiviral yang dapat menghambat atau membunuh virus juga akan dapat merusak sel hospes dimana virus itu berada. Ini karena replikasi virus RNA maupun DNA berlangsung di dalam sel hospes dan membutuhkan enzim dan bahan lain dari hospes. Tantangan bagi penelitian ialah bagaimana menemukan suatu obat yang dapat menghambat secara spesifik salah satu proses replikasi virus seperti : pelekatan, un-coating dan replikasi. Analisis biokimiawi dari proses sintesis virus telah membuka tabir bagi terapi yang efektif untuk beberapa infeksi seperti : virus herpes, beberapa virus saluran napas dan *human immunodeficiency virus* (HIV).

Dengan mencuatnya masalah penyakit *acquired-immuno-deficiency-syndrome* (AIDS) maupun virus lainnya, maka kegiatan penelitian mencari obat antiviral telah mendapat dukungan yang lebih luas dari berbagai pihak baik swasta maupun pemerintah, terutama di negara yang maju.

Sejumlah obat antivirus yang dikembangkan di dekade 50 dan 60 saat ini memiliki pemanfaatan terbatas. Obat ini adalah idoksuridin, vidarabin dan sitarabin. Obat ini bersifat tidak selektif dalam menghambat replikasi virus sehingga banyak fungsi

sel hospes juga dihambat. Toksisitas misalnya supresi sumsum tulang telah menghalangi obat diatas digunakan secara parenteral kecuali vidarabin. Hanya idoksuridin dan vidarabin yang saat ini masih dapat digunakan secara topikal sebagai obat pilihan kedua dan ketiga pada *herpes simplex kerato conjunctivitis*. Obat antivirus generasi baru pada umumnya bekerja lebih selektif terutama asiklovir sehingga toksisitasnya lebih rendah.

Sejak tahun 1957, telah diketahui bahwa interferon dapat menghambat replikasi virus. Secara alamiah interferon dihasilkan oleh sel manusia dan mamalia yang terinfeksi virus atau distimulasi oleh zat alamiah atau sintetik lainnya. Berkat kemajuan teknologi rekayasa rekombinan DNA maka sekarang interferon mulai mendapat perhatian untuk pemanfaatan di dalam klinik.

2. PEMBAHASAN OBAT ANTIVIRUS

2.1. AMANTADIN

Obat ini larut dalam air dan merupakan aminotrisiklik. Amantadin diduga bekerja menghambat fase ujung dari proses perakitan virus influenza A, tetapi mekanisme secara rinci tidak diketahui. Proses pelekatan virus kepada sel hospes, penetrasi, aktivitas RNA-dependent RNA polimerase, semua

Ami bakterial → tak mempengaruhi sel manusia
" " " " " " " " " " " "

nya tidak dihambat oleh amantadin.

Absorpsi obat ini dari saluran cerna berlangsung secara baik. Pada manusia amantadin tidak dimetabolisme dan diekskresi melalui urin dalam bentuk tak diubah. Waktu paruh eliminasi sekitar 16 jam dan bertambah lama pada usia lanjut dan pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Efek samping amantadin berupa gangguan SSP seperti bingung, gelisah, halusinasi, kejang dan bahkan koma. Efek samping dapat dikurangi dengan memberikan obat ini dalam dosis terbagi yaitu 2 kali 100 mg per hari, yang dianjurkan yakni 1 kali 200 mg per hari pada orang dewasa. Untuk pasien usia di atas 65 tahun, dosis maksimal 100 mg per hari.

Penggunaan amantadin pada influenza A : Pada pasien yang jelas menunjukkan gejala influenza A akut, dosisnya 200 mg/hari selama 5 hari. Pada situasi epidemi influenza A, pasien dengan risiko tinggi untuk komplikasi akibat influenza, diberikan profilaksis selama epidemi. Tetapi profilaksis terbaik terhadap virus influenza A ialah dengan vaksinasi virus influenza A.

Rimantadin merupakan derivat baru dari amantadin yang mengalami biotransformasi ekstensif, sehingga ekskresi melalui ginjal dalam bentuk tak diubah hanya kurang dari 15 %. Efek samping terhadap SSP lebih ringan dari amantadin.

2.2. ASIKLOVIR

Herpes virus

Asiklovir [9-(2-hidroksietoksimetilguanin)] merupakan obat sintetik jenis analog nukleosida purin. Sifat antivirus asiklovir terbatas pada kelompok virus herpes.

MEKANISME KERJA. Asiklovir "diambil" secara selektif oleh sel yang terinfeksi virus herpes. Untuk mengaktifkan asiklovir, obat ini harus diubah dahulu ke bentuk monofosfat oleh timidin kinase milik virus tersebut. Afinitas asiklovir terhadap timidin kinase asal virus herpes ini 200 x lebih besar dari yang asal sel manusia atau mamalia. Setelah terbentuk asiklovir-monofosfat (asiklo-GMP), fosforilasi berikutnya dilakukan dengan enzim dari sel hospes menjadi asiklo-GDP dan terakhir asiklo-GTP. Bentuk akhir inilah yang secara selektif menghambat DNA-polimerase virus dengan berkompetisi terhadap desoksiguanosin-trifosfat. Selain itu asiklo-GTP

juga diinkorporasi ke dalam DNA virus yang sedang memanjang yang mengakibatkan terminasi biosintesis rantai DNA-virus. Resistensi alamiah terhadap beberapa strain dari virus herpes simpleks dan varisela-zoster jarang, tetapi dapat timbul bila strain itu merupakan mutan defisien timidin kinase. Virus herpes lainnya yakni CMV (cytomegalovirus) dan EBV (Epstein-Barr virus) tidak membutuhkan enzim timidin kinase untuk replikasi, dengan demikian hambatan oleh asiklovir hanya terbatas. Replikasi EBV dihambat sebagian karena DNA-polimerase EBV sangat sensitif terhadap asiklo-GTP.

FARMAKOKINETIK asiklovir bersifat konsisten mengikuti model dua-kompartemen; volume distribusi taraf mantap kira-kira sama dengan volume cairan tubuh. Kadar plasma taraf mantap setelah dosis oral ialah 0,5 ug/ml setelah dosis 200 mg dan 1,3 ug/ml setelah dosis 600 mg. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal, waktu paruh eliminasi kira-kira 2 1/2 jam pada orang dewasa dan 4 jam pada neonatus serta 20 jam pada pasien anuria. Kadar obat juga dapat diukur di saliva, cairan lesi dan sekret vagina. Kadar di cairan serebrospinal mencapai setengah kadar plasma. Di ASI kadarnya lebih tinggi. Lebih dari 80 % dosis obat dieliminasi melalui filtrasi glomerulus ginjal dan sebagian kecil melalui sekresi tubuli. Hanya sekitar 15 % dosis obat yang diberikan dapat ditemukan kembali di urin sebagai metabolit inaktif.

EFEK SAMPING. Beberapa pasien melaporkan mual, muntah dan pusing, tetapi efek samping ini jarang sampai memerlukan penghentian pengobatan. Asiklovir dapat mengendap di tubuli renal bila dosis yang diberikan sangat berlebihan atau pada pasien dehidrasi. Keadaan ini dapat menyebabkan penurunan bersihan kreatinin. Pada pasien dengan bersihan ginjal yang kurang, dapat timbul efek samping berikut ini : ensefalopati disertai letargi, tremor, halusinasi, kejang dan koma. Pemberian topikal dapat menimbulkan iritasi atau perasaan terbakar bila dioleskan pada lesi genital. Yang terakhir ini mungkin disebabkan bahan dasar sediaan topikal.

INDIKASI. Asiklovir efektif terhadap infeksi virus herpes simpleks (HSV) tipe 1 dan 2, termasuk herpes mukokutaneus jenis kronis dan rekuren pada pasien yang terganggu fungsi imunologiknya (*immunocompromised*), juga diindikasikan untuk HSV ensefalitis, neonatus dan VZV (virus varicella-zoster). Asiklovir topikal dapat mempersingkat lamanya

herpes genital primer tetapi tidak efektif untuk mencegah rekurensinya.

Asiklovir tidak efektif untuk infeksi CMV. Pemberian selama kehamilan tidak dianjurkan.

SEDIAAN DAN DOSIS. Untuk infeksi HSV, terapi awal 5 kali sehari 200 mg selama 10 hari (5 hari untuk rekurensi). Untuk menahan rekurensi herpes genital diberikan dosis 200 mg, 3 kali sehari sampai 6 bulan. Untuk herpes genital, salep asiklovir 5 % diberikan setiap 3 jam, 6 kali sehari selama 7 hari.

Dalam bentuk *prodrug* 6-deoxyacyclovir, obat ini diubah *in vivo* oleh xantin-oksidadase dan memberikan kadar plasma yang lebih tinggi; mungkin lebih efektif pada terapi oral infeksi VZV.

2.3. GANSIKLOVIR

Gansiklovir (9-(1,3 dihidroksi-2 propoksi-metil guanin), analog nukleosida asiklik dari guanin ini disintesis pada waktu mencari obat antivirus yang efektif terhadap CMV.

Seperti asiklovir, fosforilasi pertama dilakukan dengan timidin- kinase virus HSV-1 dan HSV-2 di sel hospes yang terinfeksi virus. Senyawa trifosfat yang terbentuk dengan enzim sel hospes, akan mengganggu replikasi virus karena masuk ke DNA virus, menghentikan replikasinya (secara *in vitro* replikasi VSV juga terhambat, mungkin dengan mekanisme diatas). Juga terlihat efek antivirus terhadap virus EBV dan CMV walaupun kedua virus ini tidak mempunyai timidin kinase. Mekanismenya tak jelas, diduga fosforilasi pertama terjadi melalui enzim deoksiguanosin kinase milik virus atau sel hospes. Bentuk trifosfat didapatkan dalam kadar jauh lebih tinggi pada sel yang terinfeksi CMV atau EBV daripada sel yang tidak terinfeksi.

FARMAKOKINETIK. Bioavailabilitas oral sangat rendah sehingga gansiklovir diberikan melalui infus intravena. Obat ini tersebar luas ke berbagai jaringan termasuk otak. Kadar di plasma mencapai diatas kadar hambat minimum (KHM) untuk isolat CMV yakni 0,02-3,0 ug/ml. Waktu paruh berkisar antara 3-4 jam tetapi menjadi sekitar 30 jam pada penderita gagal ginjal yang hebat. Penelitian pada hewan memperlihatkan bahwa gansiklovir diekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh.

EFEK SAMPING. Yang tersering dilaporkan adalah supresi sumsum tulang. Dapat terjadi neutropenia dengan $< 1000 \text{ sel/mm}^3$ pada 40 % pasien yang

diberikan obat ini. Selain ini dapat timbul trombositopenia, anemia, gejala gangguan gastrointestinal, bercak merah di kulit, gangguan fungsi hepar dan sindrom neurologik termasuk kejang, halusinasi dan perubahan mental. Neutropenia di atas biasa terjadi pada minggu ke-2 terapi dan kebanyakan bersifat reversibel.

INDIKASI. Karena toksisitas yang tinggi, gansiklovir hanya diindikasikan untuk kasus infeksi oleh CMV yang mengancam jiwa atau penglihatan pasien. Biasanya hal ini terdapat pada pasien penerima transplantasi organ atau sumsum tulang dan pasien AIDS akibat HIV. Indikasi gansiklovir saat ini hanya retinitis karena CMV.

SEDIAAN DAN DOSIS. Sediaan Intravena infus untuk indikasi retinitis karena CMV : fase induksi 5 mg/kg BB selama 1 jam, dilaksanakan setiap 12 jam untuk 14-21 hari. Terapi supresi : 5 mg/kg BB, sekali sehari, selama 1 jam atau 6 mg/kg BB untuk setiap 5 hari dari 7 hari.

2.4. RIBAVIRIN

Suatu analog dari nukleosida purin yang *in vitro* menghambat berbagai macam virus RNA dan DNA.

MEKANISME KERJA. Ribavirin difosforilasi di dalam sel oleh enzim sel hospes menjadi bentuk trifosfat. Ribavirin menghambat virus saluran napas seperti virus influenza A dan B.

Ribavirin dengan adenosin-kinase menjadi ribavirin-5-monofosfat (RMP) yang merupakan penghambat kuat terhadap inosin-monofosfat-dehidrogenase. Ini secara berantai akhirnya menghambat biosintesis dari nukleosida guanin. Sementara itu ribavirin-5'- trifosfat (RTP) menghambat polimerase-RNA dari virus dengan jalan kompetisi terhadap ATP dan GTP, untuk reseptor substrat enzim. Selain ini, RTP juga menghambat enzim virus yang *GTP-dependent* yang sebenarnya dibutuhkan untuk *capping* dari *messenger-RNA* milik virus. Jadi ribavirin mempunyai titik kerja yang multipel. Mungkin karena ini, resistensi terhadap ribavirin belum dijumpai baik secara klinis maupun eksperimental.

FARMAKOKINETIK. Bioavailabilitas oral sekitar 45 %. Kadar puncak di plasma dicapai 1-2 jam kemudian. Kadar plasma yang tinggi harus dicapai de-

ngan pemberian intravena. Ribavirin trifosfat diakumulasi di eritrosit dengan waktu paruh disini sekitar 40 hari. Ribavirin dapat diberikan secara aerosol.

EFEK SAMPING. Dapat terjadi anemia karena hemolysis ekstrasvaskuler dan supresi sumsum tulang. Ribavirin bersifat teratogenik dan mutagenik pada hewan percobaan yang kecil. Pemberian jangka lama menimbulkan gangguan gejala susunan saraf pusat dan saluran cerna.

INDIKASI. Untuk infeksi dengan demam-Lassa yang mengancam jiwa, diberikan sistemik dan sangat efektif. Untuk terapi penderita pneumonia karena RSV (*respiratory syncytical virus*) diberikan sebagai aerosol ke dalam *oxygen-hood*.

Untuk terapi oral, ribavirin *tidak* efektif pada penderita infeksi virus pernapasan.

PREPARAT DAN DOSIS. Sebagai aerosol dengan nebulizer khusus. Dosis 20 mg/ml ke reservoir nebulizer khusus itu atau sebanding dengan 1,4 mg/kg BB per jam. Lama terapi 12-18 jam/hari untuk 3-7 hari.

2.5. ZIDOVUDIN *for HIV*

Nama lainnya : azidotimidin. Obat ini pada awalnya di sintesis sebagai obat antitumor. Baru di tahun 1985 Mitsuya dan rekan berhasil memperlihatkan secara *in vitro* aktivitas obat ini terhadap HIV (Human Immunodeficiency Virus) type 1.

Nama kimia lengkapnya : 3'-azido-3'-deoxy-thymidine.

MEKANISME KERJA. Bentuk trifosfat zidovudin diperoleh dengan bantuan enzim sel hospes. Bentuk ini sangat aktif sebagai inhibitor kompetitif *reverse transcriptase* dari HIV dan retrovirus lainnya. DNA-polymerase sel manusia kurang sensitif terhadap bentuk zidovudin-trifosfat pada konsentrasi rendah, jadi toksisitas terhadap sel hospes minimal. Inkorporasi bentuk trifosfat ini akan menghentikan sintesis DNA.

FARMAKOKINETIK. Zidovudin diserap lebih dari 50 % pada pemberian oral. Kadar puncak dicapai dalam 30-90 menit. Waktu paruh eliminasi sekitar 1 jam. Zidovudin dimetabolisir dengan cepat ke metabolit 5-glukoronide yang tidak memiliki aktivitas antivirus. Ekskresi melalui ginjal.

EFEK SAMPING. Granulositopenia dan anemia dapat terjadi sampai pada 45 % jumlah penderita yang diobati dan biasanya timbul setelah 2-6 minggu pengobatan. Oleh karena itu, semua pasien yang menerima zidovudin harus diperiksa darah lengkap setiap 1-2 minggu. Sekitar 30 % penderita membutuhkan transfusi darah untuk mengatasi anemia. Efek samping lain diantaranya nyeri kepala, mual, insomnia dan mialgia.

INDIKASI. Untuk pengobatan infeksi HIV pada pasien dengan gejala infeksi HIV yang pernah mengalami pneumonia akibat *Pneumocystis carinii*, atau penderita HIV dengan jumlah absolut limfosit tipe CD4 kurang dari 200/mm³.

INTERAKSI OBAT. Semua obat yang mengganggu sumsum tulang atau fungsi ginjal akan dapat meningkatkan toksisitas zidovudin, contoh : dapson, interferon, zat kemoterapi kanker dan lainnya. Probenesid, asetaminofen, aspirin dan indometasin juga dapat menambah toksisitas zidovudin.

SEDIAAN DAN DOSIS. Kapsul 100 mg untuk pemberian oral. Dosisnya 200 mg tiap 4 jam terus-menerus. Dihentikan sementara bila ada anemia atau granulositopenia yang jelas. Juga ada sediaan intravena.

2.6. IDOKSURIDIN

Merupakan analog timidin. Mengalami fosforilisasi di dalam sel dan bentuk trifosfat akan masuk ke DNA sel mamalia maupun DNA virus. Jadi obat ini hanya efektif terhadap virus DNA, terutama virus herpes dan pox.

Indikasi obat ini sekarang hanya untuk terapi keratitis karena herpes simplex, dan diberikan secara topikal.

Efek samping yang dapat timbul : iritasi, nyeri dan rasa gatal lokal, fotofobia dan udem kelopak mata.

2.7. INOSIPLEKS

Inosipleks (metisoprinol atau inosine prano-bex) sekarang ini cenderung digolongkan sebagai suatu zat imunomodulator daripada sebagai anti-virus. Dikatakan selama infeksi dengan virus, fungsi imunologik yang mengalami depresi akan dikembalikan dengan inosipleks. Walau *in vitro* memper-

lihatkan efek antivirus, tetapi sayangnya hasil uji klinisnya tidak ada yang memperlihatkan hasil yang konsisten. Sekarang obat ini praktis tertinggal dibandingkan banyak obat antivirus baru yang lebih potensial dalam memberikan harapan penyembuhan an penyakit virus.

3. INTERFERON

Yang pertama kali melaporkan efek interferon in vitro terhadap replikasi virus adalah Isaacs dan Lindemann di tahun 1957.

Interferon (IFN) sebenarnya adalah cytokine kelompok glikoprotein yang dihasilkan oleh sel mamalia bila sel tersebut terpapar oleh virus, double-stranded RNA's dan banyak zat lain lagi seperti eksotoksin bakteri dan polianion. Interferon dapat dibagi dalam 3 tipe yang dinamakan alfa (α) beta (β) dan gamma (γ).

Alfa-interferon (α -IFN) dihasilkan terutama oleh lekosit, β -IFN oleh fibroblast dan sel epitel sedangkan γ -IFN oleh limfosit-T. Sekarang ini interferon berbagai tipe tersebut dihasilkan melalui proses rekayasa rekombinan DNA.

Interferon alamiah sebenarnya baru ada di lokasi infeksi pada saat titer virus dapat dideteksi dan sebelum timbulnya antibodi humoral. Timbulnya interferon yang berkorelasi dengan penurunan titer virus memberikan kesan bahwa interferon bersifat sebagai mekanisme pertahanan hospes yang penting. Tetapi ada juga kesan sebaliknya bahwa interferon berkaitan dengan timbulnya gejala-gejala umum infeksi virus seperti demam, malaise dan mialgia.

MEKANISME KERJA. Efek antivirus kemungkinan sekali akibat interferon mengikat pada reseptor khusus di permukaan sel yang kemudian reaksinya menghambat atau mengganggu proses *uncoating*, *RNA transcription*, *protein synthesis* dan *assembly* virus.

FARMAKOKINETIK. Interferon tidak dapat diserap secara oral. Setelah pemberian IM atau SK dari α -IFN, kadar puncak dicapai dalam 4-8 jam. Di cairan tubuh interferon cepat sekali di inaktivasi, mungkin sekali karena IFN di katabolisir oleh hati. Sebaliknya β -IFN dan γ -IFN tidak memperlihatkan kadar obatnya di plasma setelah pemberian IM atau SK, tetapi ada bukti bahwa kedua jenis interferon ini mempengaruhi leukosit di perifer.

EFEK SAMPING. Pemberian interferon dilaporkan menimbulkan demam, malaise dan rasa lelah. Pemberian jangka lama dapat menimbulkan rambut rontok. Leukopenia yang berkaitan dengan dosis dilaporkan timbul dengan interferon jenis rekombinan maupun yang alamiah.

INDIKASI. Interferon- α saat ini telah disetujui untuk digunakan untuk *hairy-cell leukemia*, *AIDS-related Kaposi's sarcoma* dan *condylomata acuminata*. Interferon- α tidak efektif untuk infeksi CMV. Saat ini interferon- α dilaporkan dapat mengurangi marker hepatitis B yang kronik, sedangkan indikasi untuk hepatitis C yang kronik aktif telah disetujui oleh FDA Amerika Serikat.

Mengingat harga interferon- α masih sangat mahal dan tidak bebas dari efek samping, penggunaannya tentu harus ada indikasi tepat dan selektif. Sementara ini kemajuan pengetahuan perihal sitokinesia akan dapat menambah wawasan kegunaan interferon. Perkembangan terakhir menunjukkan bahwa interferon bermanfaat optimal bila dikombinasikan dengan terapi lain seperti anti-virus atau anti-kanker lainnya.

4. PEMILIHAN OBAT PADA INFEKSI VIRUS TERTENTU

Berikut ini adalah ringkasan pemilihan obat antivirus,

4.1. INFEKSI HIV ATAU AIDS

Penderita dengan antibodi seropositif terhadap HIV dan hitung limfosit CD4 kurang dari 200 sel/mm³ di terapi jangka panjang dengan zidovudin 200 mg oral tiap 4 jam. Sebenarnya obat zidovudin ini hanya memperpanjang masa hidup pasien sampai 50 % mortalitas dari kurang 12 bulan menjadi kira-kira 24 bulan. Keuntungan lain adalah mengurangi kemungkinan infeksi oportunistik. Terapi kombinasi zidovudin dengan antivirus lainnya sedang diteliti.

4.2. INFEKSI VIRUS HERPES

Infeksi HSV tipe 1 : Asiklovir memberikan hasil yang baik untuk infeksi oral-labial. Pada HSV

ensefalitis, pemberian asiklovir IV maupun vidarabin IV dapat meningkatkan *survival rate*. Dalam hal ini asiklovir lebih unggul dari vidarabin.

Untuk HSV tipe 1 yang menimbulkan kerato-konjungtivitis, dapat diberikan antivirus topikal pada mata seperti vidarabin atau obat lama idoksuridin 0,1 %. Terakhir ada antivirus topikal trifluridin yang lebih baik dan kurang toksik.

Infeksi HSV tipe 2 : Tipe 2 ini biasanya menimbulkan herpes genitalis. Bentuk primer dari herpes genitalis dapat diobati dengan asiklovir yang menghasilkan penyembuhan dan hilangnya rasa nyeri lebih cepat. Obat asiklovir diberikan topikal 5 % dalam bentuk salep, dioleskan 5-6 kali/hari selama 10 hari. Sebagai terapi oral, 9 kali/hari 200 mg asiklovir.

Bentuk herpes genitalis yang rekuren tidak dapat dihambat oleh asiklovir. Pemberian topikal asiklovir sama sekali tidak efektif sedangkan pemberian oral memberikan efek yang sedang.

4.3. INFEKSI VIRUS VARICELLA-ZOSTER (VZV)

Bentuk lazim pada anak-anak biasanya ringan dan **tidak** membutuhkan obat antivirus. Ada kalanya penyakitnya memberat, terutama pada pasien yang disertai defisiensi imunologis. Untuk ini diberikan asiklovir atau vidarabin secara IV selama 5-7 hari.

Untuk herpes zoster pada satu dermatom, pemberian antivirus **tidak** dianjurkan. Tidak ada efek terhadap neuralgia pasca-herpes. Pemberian asiklovir atau vidarabin hanya pada pasien yang disertai defisiensi imunologis.

4.4. INFEKSI CYTOMEGALOVIRUS (CMV)

Retinitis karena CMV pada pasien AIDS diberi gansiklovir tetapi obat ini menimbulkan banyak efek samping.

4.5. INFEKSI EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)

Infeksi EBV sebenarnya bersifat "self-limited" sehingga tidak perlu terapi antivirus. Secara in vitro, asiklovir, vidarabin dan gansiklovir memiliki aktivitas menghambat EBV.

4.6. HEPATITIS

Hanya infeksi kronis aktif hepatitis C telah disetujui FDA Amerika Serikat untuk diterapi dengan interferon- α .

Untuk infeksi hepatitis-B, masih dalam penelitian pada saat tulisan ini dibuat.

43. PENISILIN, SEFALOSPORIN DAN ANTIBIOTIK BETALAKTAM LAINNYA

Yati H. Istiantoro dan Vincent H.S. Gan

-
- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">1. Penisilin<ul style="list-style-type: none">1.1. Sejarah dan sumber1.2. Kimia dan pemilahan1.3. Aktivitas antimikroba1.4. Farmakokinetik1.5. Efek samping1.6. Sediaan dan posologi1.7. Penggunaan klinik1.8. Pemilihan obat2. Sefalosporin | <ul style="list-style-type: none"><ul style="list-style-type: none">2.1. Kimia dan klasifikasi2.2. Aktivitas antimikroba2.3. Sifat umum2.4. Indikasi klinik2.5. Monografi3. Antibiotik betalaktam lainnya<ul style="list-style-type: none">3.1. Monobaktam3.2. Penghambat betalaktamase dengan kombinasinya3.3. Kombinasi karbapenem |
|--|---|
-

1. PENISILIN

1.1. SEJARAH DAN SUMBER

Pada tahun 1928 di London, Fleming menemukan antibiotik pertama yaitu penisilin yang satu dekade kemudian dikembangkan oleh Florey dari biakan *Penicillium notatum* untuk penggunaan sistemik. Kemudian digunakan *P. chrysogenum* yang menghasilkan penisilin lebih banyak.

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

1.2. KIMIA DAN PEMILAHAN

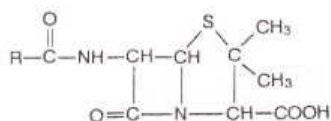
Penisilin dan sefalosporin merupakan kelompok antibiotik betalaktam yang telah lama dikenal. Pada permulaan tahun 1970 telah didapatkan kelompok ketiga antibiotik betalaktam yaitu kelompok

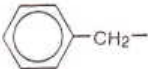
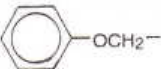
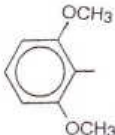
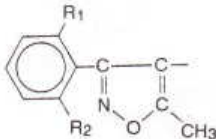
asam 6-amidinopenisilانات, dengan mesilnam sebagai antibiotik pertama dari kelompok ini.

Penisilin merupakan asam organik, terdiri dari satu inti siklik dengan satu rantai samping. Inti siklik terdiri dari cincin tiazolidin dan cincin betalaktam. Rantai samping merupakan gugus amino bebas yang dapat mengikat berbagai jenis radikal (Tabel 43-1). Dengan mengikat berbagai radikal pada gugus amino bebas tersebut akan diperoleh berbagai jenis penisilin, misalnya pada penisilin G, radikalnya adalah gugus benzil. Penisilin G untuk suntikan biasanya tersedia sebagai garam Na atau K. Bila atom H pada gugus karboksil diganti dengan prokain, diperoleh penisilin G prokain yang sukar larut dalam air, sehingga dengan suntikan IM akan didapatkan absorpsi yang lambat, dan masa kerja lama.

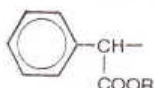
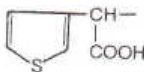
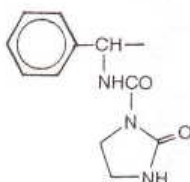
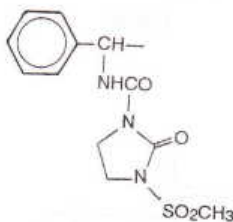
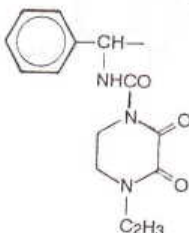
Beberapa penisilin akan berkurang aktivitas antimikrobanya dalam suasana asam sehingga penisilin kelompok ini harus diberikan secara parenteral. Penisilin lain hilang aktivitasnya bila dipengaruhi enzim betalaktamase (dalam hal ini, penisilinase) yang memecah cincin betalaktam (Gambar 43-1). Radikal tertentu pada gugus amino inti 6-APA dapat mengubah sifat kerentanan terhadap asam, penisilinase, dan spektrum sifat antimikroba. Beberapa bentuk ester penisilin, misalnya pivam-

Tabel 43-1. STRUKTUR KIMIA DAN SIFAT BEBERAPA PENISILIN



Jenis penisilin	Radikal pada gugus amino bebas (R)	Tahan		Spektrum antimikroba
		Penisilinase	Asam	
Penisilin alam				
Benzil penisilin (penisilin G)		-	-	sempit
Fenoksimetil penisilin (Penisilin V)		-	+	sempit
Penisilin antistafilokokus				
Metisilin		+	-	sempit
Nafsilin		+	-	sempit
Penisilin isoksazolid				
Oksasilin (R ₁ = R ₂ = H)		+	-	sempit
Kloksasilin (R ₁ = Cl; R ₂ = H)				
Dikloksasilin (R ₁ = R ₂ = Cl)				
Flukloksasilin (R ₁ = Cl; R ₂ = F)				

Tabel 43-1. STRUKTUR KIMIA DAN SIFAT BEBERAPA PENISILIN (Sambungan)

Jenis penisilin	Radikal pada gugus amino bebas (R)	Tahan		Spektrum antimikroba
		Penisilinase	Asam	
Aminopenisilin				
Ampisilin (R ₁ = H)		-	+	luas
Amoksisilin (R ₁ = OH)				
Penisilin antipseudomonas				
Karbenisilin		-	-	luas
Tikarsilin		-	-	luas
Azlosilin		-	-	luas
enisilin dengan spektrum diperluas				
Mezlosilin		-	-	luas
Piperasilin		-	-	luas

penisilin dan bakampisilin, mempunyai bioavailabilitas yang lebih baik. Sifat umum beberapa penisilin yang penting dan struktur kimianya dapat dilihat dalam Tabel 43-1.

1.3. AKTIVITAS ANTIMIKROBA

SATUAN DAYA AKTIVITAS KERJA POTENSI PENISILIN. Potensi penisilin dinyatakan dalam dua jenis satuan. Untuk penisilin G biasanya digunakan satuan aktivitas biologik yang dibandingkan terhadap suatu standar, dan dinyatakan dalam Unit Internasional (UI). Satu miligram natrium-penisilin G murni adalah ekuivalen dengan 1667 UI atau 1 UI = 0,6 ug. Satuan potensi penisilin lainnya pada umumnya dinyatakan dalam satuan berat.

AKTIVITAS DAN MEKANISME KERJA. Penisilin menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba (lihat Bab 39). Terhadap mikroba yang sensitif, penisilin akan menghasilkan efek bakterisid pada mikroba yang sedang aktif membelah. Mikroba dalam keadaan metabolik tidak aktif (tidak membelah), yang disebut juga sebagai *persisters*, praktis tidak dipengaruhi oleh penisilin; walaupun ada pengaruhnya hanya bakteriostatik.

Mekanisme kerja antibiotik betalaktam dapat diringkas dengan urutan sebagai berikut : (1) Obat bergabung dengan *penicillin-binding protein* (PBPs) pada kuman. (2) Terjadi hambatan sintesis dinding sel kuman karena proses transpeptidasi antar rantai peptidoglikan terganggu. (3) Kemudian terjadi aktivasi enzim proteolitik pada dinding sel. Di antara semua penisilin, penisilin G mempunyai **aktivitas terbaik terhadap kuman gram-positif yang sensitif**. Kelompok ampicilin, walaupun spektrum AMnya lebar, aktivitasnya terhadap mikroba gram-positif tidak sekuat penisilin G, tetapi efektif terhadap beberapa mikroba gram-negatif dan tahan asam, sehingga dapat diberikan per oral.

SPEKTRUM ANTIMIKROBA. Penisilin G efektif terutama terhadap mikroba gram-positif dan *Spirochaeta*; selain itu beberapa mikroba gram-negatif juga sangat sensitif terhadap penisilin G misalnya gonokokus yang tidak menghasilkan penisilinase.

Di antara kokus gram-positif, enterokokus yang terendah sensitivitasnya. Hampir semua infeksi oleh stafilocokus disebabkan oleh kuman penghasil penisilinase dan karena itu harus diobati dengan penisilin yang tahan penisilinase.

Stafilocokus yang resisten terhadap metisilin (*methicillin-resistant S. aureus* = MRSA) harus dibasmi dengan vankomisin atau siprofloksasin. Gonokokus yang dahulu sangat sensitif terhadap penisilin G, juga sudah banyak yang resisten. Obat terpilih sekarang adalah seftriakson. Meningokokus cukup sensitif terhadap penisilin G.

Dari kuman gram-positif, *C. diphtheriae* dan *B. anthracis* bersifat sensitif, sedangkan *Clostridia* dan *Listeria* sensitivitasnya cukup memadai. Di antara kuman gram-negatif hanya *Str. moniliformis* (*Haverhillia*) dan *P. multocida* yang cukup sensitif, sedangkan yang lain (*enterobacteriaceae*) kurang atau sama sekali tidak sensitif.

Treponema pallidum, *Leptospira*, serta *Act. israelii* juga sensitif terhadap penisilin G.

Penisilin V memiliki spektrum AM yang sama dengan penisilin G. Metisilin spektrumnya lebih sempit daripada penisilin G, karena tidak efektif sama sekali terhadap mikroba gram-negatif. Indikasinya hanyalah untuk mengatasi infeksi stafilocokus penghasil penisilinase. Aktivitasnya terhadap mikroba gram-positif lainnya juga kurang dari penisilin G. Sifat metisilin ini juga merupakan sifat umum penisilin isoksazolid. Secara in vitro, aktivitas dikloksasilin dan floksasilin (flukloksasilin) melebihi kloksasilin dan oksasilin, dan yang dua tersebut terakhir aktivitasnya melebihi metisilin. Tetapi di klinik, perbedaan ini tidak bermakna sebab tingkat aktivitas AM yang dikehendaki dapat dicapai dengan penyesuaian dosis. Terhadap stafilocokus yang tidak menghasilkan penisilinase, aktivitas penisilin isoksazolid, metisilin dan nafsilin umumnya kurang, bila dibandingkan dengan penisilin G.

Ampisilin merupakan prototip golongan aminopenisilin berspektrum luas, tetapi aktivitasnya terhadap kokus gram-positif kurang daripada penisilin G. Semua penisilin golongan ini dirusak oleh betalaktamase yang diproduksi kuman gram-positif maupun gram-negatif. Kuman meningokokus, pneumokokus, gonokokus dan *L. monocytogenes* sensitif terhadap obat ini. Selain itu *H. influenzae*, *E. coli* dan *Pr. mirabilis* merupakan kuman gram-negatif yang juga sensitif. Tetapi dewasa ini telah dilaporkan adanya kuman yang resisten di antara kuman yang semula sangat sensitif tersebut. Umumnya pseudomonas, klebsiela, *serratia*, asinobakter dan proteus indol positif resisten terhadap ampicilin dan aminopenisilin lainnya.

Bakampisilin dan hetasilin memiliki spektrum AM yang sama dengan ampicilin, karena dalam tubuh membebaskan ampicilin sebagai hasil

hidrolisis. Perbedaan amoksisilin dari ampisilin, ialah kurangnya efektivitas terhadap sigelosis.

Yang termasuk dalam kelompok penisilin anti-pseudomonas ialah golongan *karboksipenisilin* (*karbenisilin*, *natrium indanil karbenisilin* dan *tikarsilin*) dan *ureidopenisilin* (*azlosilin*, *mezlosilin* dan *piperasilin*). Karbenisilin efektif terhadap pseudomonas dan strain *proteus* yang resisten terhadap ampisilin; Batang gram-negatif yang paling sensitif adalah *Pr. mirabilis*. Resistensi terhadap karbenisilin cepat timbul, khususnya dalam percobaan *in vitro*. Tikarsilin memiliki sifat yang sama dengan karbenisilin, kecuali aktivitasnya terhadap pseudomonas lebih baik. Selain itu tikarsilin juga aktif terhadap *Bact. fragilis*. Sulbenisilin, mempunyai spektrum antibakteri seperti karbenisilin. Azlosilin mempunyai daya antipseudomonas 10 kali lebih kuat dari karbenisilin. Mezlosilin mempunyai daya antipseudomonas yang sebanding dengan tikarsilin. Obat ini juga lebih kuat daya antibakterinya terhadap klebsiela dibandingkan dengan karbenisilin. Piperasilin mempunyai daya antipseudomonas menyurupi azlosilin, sedangkan terhadap klebsiela aktivitasnya serupa dengan mezlosilin.

RESISTENSI. Sejak penisilin mulai digunakan, jenis mikroba yang tadinya sensitif makin banyak yang menjadi resisten.

Mekanisme resistensi terhadap penisilin ialah:

1. Pembentukan enzim betalaktamase misalnya pada kuman *S. aureus*, *H. influenzae*, gonokokus dan berbagai batang gram-negatif. Dewasa ini dikenal sekitar 50 jenis betalaktamase. Pada umumnya kuman gram-positif mensekresi betalaktamase ekstraseluler dalam jumlah relatif besar. Kuman gram-negatif hanya sedikit menghasilkan betalaktamase tetapi tempatnya strategis, yaitu di rongga periplasmik di antara membran sitoplasma dan dinding sel kuman. Kebanyakan jenis betalaktamase dihasilkan oleh kuman melalui kendali genetik oleh plasmid.
2. Enzim autolisin kuman tidak bekerja sehingga timbul sifat toleran kuman terhadap obat.
3. Kuman tidak mempunyai dinding sel (misalnya mikoplasma).
4. Perubahan PBP atau obat tidak dapat mencapai PBP.

Enzim penisilinase, selain bersifat konstitutif pada mikroba tertentu, dapat pula dirangsang pembentukannya justru dengan penggunaan penisilin yang pada dasarnya merupakan substrat yang

sukar dirusak oleh enzim tersebut, misalnya oksasilin, nafsilin dan metisilin.

1.4. FARMAKOKINETIK

ABSORPSI. Penisilin G mudah rusak dalam suasana asam (pH 2). Cairan lambung dengan pH 4 tidak terlalu merusak penisilin. Garam Na penisilin G yang diberikan oral, diabsorpsi terutama di duodenum. Absorpsi di duodenum ini cukup cepat, tetapi hanya 1/3 bagian dosis oral diserap. Adanya makanan akan menghambat absorpsi, yang mungkin disebabkan absorpsi penisilin pada makanan. Kadar maksimal dalam darah tercapai dalam 30 sampai 60 menit. Sisa 2/3 dari dosis oral diteruskan ke kolon. Di sini terjadi pemecahan oleh bakteri dan hanya sebagian kecil obat yang keluar bersama tinja.

Bila dibandingkan dosis oral terhadap IM, maka untuk mendapatkan kadar efektif dalam darah, dosis penisilin G oral haruslah 4 sampai 5 kali lebih besar daripada dosis IM. Oleh karena itu penisilin G tidak dianjurkan untuk diberikan oral.

Larutan garam Na-penisilin G 300 000 UI (= 180 mg) yang disuntikkan IM, cepat sekali diabsorpsi dan menghasilkan kadar puncak dalam plasma setinggi 8 UI (= 4,8 ug/ml) dalam waktu 15 sampai 30 menit. Untuk memperlambat absorpsinya, penisilin G dapat diberikan dalam bentuk repositori, umpamanya penisilin G benzatin, penisilin G prokain sebagai suspensi dalam air atau minyak.

Penisilin tahan asam pada umumnya dapat menghasilkan kadar obat yang dikehendaki dalam plasma dengan penyesuaian dosis oral yang tidak terlalu bervariasi; walaupun beberapa penisilin oral diabsorpsi dalam proporsi yang cukup kecil. Adanya makanan akan menghambat absorpsi; tetapi beberapa di antaranya dihambat secara tidak bermakna. Penisilin V walaupun relatif tahan asam, 30% mengalami pemecahan di saluran cerna bagian atas, sehingga tidak sempat diabsorpsi.

Jumlah ampisilin dan senyawa sejenisnya yang diabsorpsi pada pemberian oral dipengaruhi besarnya dosis dan ada tidaknya makanan dalam saluran cerna. Dengan dosis lebih kecil persentase yang diabsorpsi relatif lebih besar.

Absorpsi ampisilin oral tidak lebih baik daripada penisilin V atau fenetisilin. Adanya makanan dalam saluran cerna akan menghambat absorpsi obat. Perbedaan absorpsi ampisilin bentuk trihidrat dan bentuk anhidrat tidak memberikan perbedaan

Ampisilin juga didistribusi luas di dalam tubuh dan pengikatannya oleh protein plasma hanya 20%. Ampisilin yang masuk ke dalam empedu mengalami sirkulasi enterohepatik, tetapi yang diekskresi bersama tinja jumlahnya cukup tinggi. Penetrasi ke CSS dapat mencapai kadar yang efektif pada keadaan peradangan meningen. Pada bronkitis, atau pneumonia, ampicilin disekresi ke dalam sputum sekitar 10% kadar serum. Bila diberikan sesaat sebelum persalinan, dalam satu jam kadar darah fetus menyamai kadar darah ibunya. Pada bayi prematur dan neonatus, pemberian ampicilin menghasilkan kadar darah yang lebih tinggi dan bertahan lebih lama dalam darah.

Distribusi amoksisilin secara garis besar sama dengan ampicilin. Karbenisilin pada umumnya memperlihatkan sifat distribusi yang sama dengan penisilin lainnya termasuk distribusi ke dalam empedu, dan dapat mencapai CSS pada meningitis.

BIOTRANSFORMASI DAN EKSRESI. Biotransformasi penisilin umumnya dilakukan oleh mikroba. Proses biotransformasi oleh hospes tidak bermakna berdasarkan pengaruh enzim penisilinase dan amidase. Akibat pengaruh penisilinase terjadi pemecahan cincin betalaktam, dengan kehilangan seluruh aktivitas antimikroba. Amidase memecah rantai samping (radikal ekor), dengan akibat penurunan potensi antimikroba yang sangat mencolok.

Di antara semua penisilin, hanya penisilin isoksazolil, metisilin dan nafsilin yang tahan terhadap pengaruh penisilinase; sedangkan amidase dapat mempengaruhi semua penisilin tanpa kecuali. Untungnya tidak banyak mikroba yang menghasilkan enzim amidase.

Penisilin umumnya diekskresi melalui proses sekresi di tubuli ginjal yang dapat dihambat oleh probenesid. Masa paruh eliminasi penisilin dalam darah diperpanjang oleh probenesid menjadi 2-3 kali lebih lama. Selain probenesid, beberapa obat lain juga meningkatkan masa paruh eliminasi penisilin dalam darah, antara lain fenilbutazon, sulfonpirazon, asetosal dan indometasin. Kegagalan fungsi ginjal sangat memperlambat ekskresi penisilin. Sebagai contoh, masa paruh eliminasi karbenisilin yang pada ginjal sehat sekitar satu jam dapat memanjang menjadi 15 jam. Kumulasi umumnya tidak terjadi karena peningkatan biotransformasi di hepar.

Sebanyak 75-85% dari dosis karbenisilin didapatkan di urin dalam bentuk aktif setelah 9 jam pemberian.

Data farmakokinetik beberapa jenis penisilin tercantum di Tabel 43-2.

1.5. EFEK SAMPING

Efek samping dari penisilin alam maupun sintetis dapat terjadi pada semua cara pemberian, dapat melibatkan berbagai organ dan jaringan secara terpisah maupun bersama-sama dan dapat muncul dalam bentuk yang ringan sampai fatal.

Frekuensi kejadian efek samping bervariasi, tergantung dari sediaan dan cara pemberian. Pada umumnya pemberian oral lebih jarang menimbulkan efek samping daripada pemberian parenteral.

REAKSI ALERGI. Reaksi alergi merupakan bentuk efek samping yang tersering dijumpai pada golongan penisilin bahkan penisilin G khususnya merupakan salah satu obat yang tersering menimbulkan reaksi alergi. Terjadinya reaksi alergi didahului oleh adanya sensitisasi. Namun mereka yang belum pernah diobati dengan penisilin dapat juga mengalami reaksi alergi. Dalam hal ini diduga sensitisasi terjadi akibat pencemaran lingkungan oleh penisilin.

Berdasarkan penelitian reaksi alergi obat dengan penisilin G, diketahui bahwa determinan antigenik penisilin terbagi dalam dua kelompok yaitu determinan major dan determinan minor. Pembagian ini didasarkan atas kadar hapten yang terbentuk. Determinan major terdiri dari benzilpenisilin polilisil, sedangkan determinan minor merupakan suatu kelompok yang terdiri dari campuran benzil penisilin, benzil penisilolat, dan alfa-benzil penisilolamin. Antibodi terhadap determinan major dan minor bersifat *skin-sensitizing*, sehingga dengan uji kulit sukar membedakan masing-masing determinan tersebut. Reaksi alergi *immediate* dan sindrom artralgia rekuren biasanya berhubungan dengan hapten determinan-minor. Reaksi alergi *accelerated*, *late urticarial*, beberapa reaksi makulopapular dan eritema berhubungan dengan hapten determinan major. Tidak semua orang yang memiliki antibodi-antipenisilin akan mengalami reaksi alergi jika diberi obat ini. Tetapi sudah nyata bahwa mereka yang bersifat atopik lebih besar kemungkinannya untuk mengalami reaksi alergi penisilin.

Manifestasi klinik reaksi alergi penisilin yang terberat adalah reaksi anafilaksis yang termasuk dalam kelompok reaksi alergi *immediate*. Reaksi ini lebih banyak terjadi pada pemberian parenteral, tetapi pemberian oral dan pemberian uji kulit intra-

dermal dapat pula menimbulkan reaksi anafilaksis yang fatal. Reaksi alergi yang lain yang sifatnya berat adalah angioedema, penyakit serum, dan fenomena *Arthus*.

Nefropati oleh penisilin (penisilin G, metisilin dan ampicilin), berupa nefritis interstitium, diperkirakan terjadi berdasarkan mekanisme reaksi imun yang tidak tergantung dari dosis dan lamanya terapi, khususnya pada penisilin G dan metisilin; sedangkan ampicilin menimbulkan nefropati yang ada hubungannya dengan kadar obat yang tinggi dalam serum. Walaupun nefropati penisilin lebih didasarkan atas mekanisme reaksi imun, tidak dapat disingkirkan kemungkinan adanya efek nefrotoksik langsung oleh penisilin yang diberikan dalam dosis yang sangat tinggi dan untuk masa yang lama. Di antara ketiga penisilin tersebut, metisilin yang tersering menyebabkan nefritis interstitium; bahkan telah dikemukakan bahwa frekuensi kejadian efek samping lebih tinggi dari yang disangka selama ini.

Anemia hemolitik oleh penisilin juga terjadi berdasarkan mekanisme reaksi imun dengan zat anti IgG atau IgM, atau kedua-duanya terlibat dalam kejadian ini.

Gangguan fungsi hati oleh penisilin diperkirakan berdasarkan mekanisme reaksi imun pula dan dapat berkembang sampai menjadi **hepatitis anikterik** dengan nekrosis sel hati tanpa kolestasis. SGPT, SGOT, CPK dan fosfatase alkali meningkat cukup tinggi. Selain oleh karbenisilin, efek samping ini dapat pula ditimbulkan oleh ampicilin dan oksasilin. Reaksi alergi yang sifatnya ringan sampai sedang berupa berbagai bentuk kemerahan kulit, dermatitis kontak, glositis, serta gangguan lain pada mulut, demam yang kadang-kadang disertai menggigil. Yang paling sering terjadi di antara semuanya, adalah kemerahan kulit.

Tindakan yang diambil terhadap reaksi alergi ialah menghentikan pemberian obat dan memberi terapi simptomatik dengan adrenalin. Bila perlu diberikan tambahan antihistamin dan kortikosteroid sesuai dengan kebutuhan. Pemberian antihistamin sebelum atau bersama-sama dengan pemberian penisilin tidak bermanfaat untuk mencegah reaksi alergi yang berat (anafilaksis), sebab reaksi ini dipantarai oleh berbagai zat, termasuk histamin, serotonin dan bradikinin.

Syok anafilaksis. Untuk menanggulangi syok anafilaksis akibat pemberian penisilin atau obat lain, diberikan sesegera mungkin larutan adrenalin 1 : 1.000 secara IM sebanyak 0,3-0,4 ml. Tidak dibe-

narkan memberikan adrenalin sampai 1 ml, karena dengan dosis tinggi ini dapat terjadi reaksi paradoksal yaitu dominasi efek terhadap adrenoseptor beta pada pembuluh darah otot sehingga dapat memperburuk keadaan dengan lebih menurunkan tekanan darah penderita. Bila dalam 5 menit tekanan darah penderita belum mencapai 90 mmHg, perlu diberikan lagi larutan adrenalin IM dengan dosis dan cara yang sama. Hal ini perlu diulang sampai beberapa kali tiap 5-10 menit apabila tekanan darah sistolik masih juga belum mencapai 90 mmHg. Pada umumnya untuk mengatasi syok anafilaksis akibat pemberian obat diperlukan 1 sampai 4 kali suntikan 0,3 - 0,4 ml adrenalin IM. Pada syok berat dan lama dapat diberikan hidrokortison 100 mg atau deksametason 5-10 mg secara IV atau IM sebagai tambahan, yang berefek permisif terhadap adrenalin. Pemberian antihistamin IM tidak efektif dan tidak dianjurkan. Bila terjadi henti jantung dan henti napas, harus segera dilakukan tindakan dan perawatan intensif gawat-darurat yaitu dengan tindakan resusitasi kardiopulmonal.

Penderita yang pernah mengalami reaksi alergi penisilin, termasuk individu berisiko tinggi terhadap keadaan tersebut, selanjutnya tidak boleh mendapat penisilin.

REAKSI TOKSIK DAN IRITASI LOKAL. Pada manusia, penisilin umumnya tidak toksik. Banyak di antara reaksi yang digolongkan sebagai efek toksik terjadi berdasarkan sifat iritatif penisilin dalam kadar tinggi. Batas dosis tertinggi penisilin yang dapat diberikan secara aman belum dapat dipastikan. Sejumlah orang pernah diberi penisilin G IV sebanyak 40-80 juta unit sehari selama 4 minggu tanpa memperlihatkan efek samping. Pada penderita tertentu kandungan natrium sediaan ini mungkin menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit.

Hanya sebagian kecil kemerahan kulit oleh ampicilin berdasarkan reaksi alergi dan di sini pemberian ampicilin harus dihentikan. Namun sebagian besar kemerahan kulit diperkirakan karena reaksi toksik. Kemerahan ini bersifat difus, tidak gatal, berbentuk makulo papular dan bersifat nonurtikarial. Kemerahan kulit ini sering timbul 7-10 hari setelah dimulainya terapi dan menghilang sendiri walaupun pemberian ampicilin diteruskan. Efek samping ini sering timbul bila ampicilin diberikan kepada penderita infeksi virus misalnya mononukleosis infeksiosa. Jadi sebaiknya penisilin tidak diberikan pada pasien mononukleosis.

Suntikan IM dapat menyebabkan rasa nyeri dan reaksi peradangan steril di tempat suntikan, sedangkan suntikan IV dapat menyebabkan flebitis atau tromboflebitis. Iritasi saluran cerna yang terjadi pada orang tertentu dapat menyebabkan mual, muntah dan diare. Suntikan intratekal atau intrasisternal dapat menyebabkan araknoiditis ataupun ensefalopati berat sampai fatal.

Metisilin dianggap derivat penisilin yang paling sering menimbulkan efek samping nefritis interstium, namun efek samping ini jarang terjadi. Pada biopsi tampak adanya infiltrat mononukleus dengan eosinofilia dan kerusakan tubuli. Selain itu di dalam interstitium terdapat imunoglobulin G (IgG). Ampisilin dapat menyebabkan ruam kulit yang tidak berdasarkan reaksi alergi, berupa *delayed-erythema*.

Diatesis hemoragik merupakan efek samping lain yang dapat disebabkan oleh karbenisilin, dan ini mungkin akibat terganggunya fungsi trombosit oleh suatu metabolit karbenisilin. Diatesis hemoragik dapat pula ditimbulkan oleh tikarsilin, ampisilin, metisilin dan penisilin G.

Efek toksik penisilin terhadap susunan saraf menimbulkan gejala epilepsi *grand mal*, dan ini dapat ditimbulkan dengan pemberian penisilin IV dosis besar sekali. Dasar kejadiannya diperkirakan akibat depolarisasi parsial dan peningkatan eksitabilitas membran neuron.

PERUBAHAN BIOLOGIK. Perubahan biologik oleh penisilin terjadi akibat gangguan flora bakteri di berbagai bagian tubuh. Abses dapat terjadi pada tempat suntikan dengan penyebab stafilokokus atau bakteri gram-negatif. Gejala pelagra, terutama pada daerah selangkang dan skrotum, mungkin berhubungan dengan gangguan flora usus yang mengakibatkan defisiensi asam nikotinat.

LAIN-LAIN. Hambatan pembentukan imunitas terhadap mikroba penyebab infeksi dapat terjadi terutama bila penisilin diberikan terlalu dini dalam proses infeksi dan dengan dosis besar.

Pada pasien sifilis yang diberi penisilin dapat terjadi reaksi Jarisch-Herxheimer yang berat. Reaksi ini didasari oleh suatu mekanisme yang belum diketahui, tetapi tidak berdasarkan mekanisme sensitisasi ataupun alergi terhadap penisilin.

1.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Penisilin G (benzil penisilin) biasanya digunakan secara parenteral. Sediaan terdapat dalam bentuk

penisilin G larut air dan repositor untuk suntikan IM. Bubuk penisilin G larut air biasanya terdapat sebagai garam natrium atau kalium dalam vial (atau ampul), berisi 200 ribu sampai 20 juta unit dalam bentuk bubuk. Larutan disediakan dengan penambahan suatu pelarut (akuades, garam fisiologik, atau larutan dekstrosa 5%), sehingga didapat kadar 100.000-300.000 unit per ml. Kedua garam penisilin yang larut dalam air ini dapat digunakan untuk suntikan SK, IM, IV atau intratekal.

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

Penisilin V (fenoksimetil penisilin) tersedia sebagai garam kalium, dalam bentuk tablet 250 mg dan 625 mg dan sirup 125 mg/5 ml.

Penisilin isoksazolid terdapat sebagai sediaan oral (garam natrium) dalam bentuk tablet, kapsul 125 mg, 250 mg, dan 500 mg; suspensi 62,5 mg/5 ml dan 125 mg/5 ml; bubuk kering 62,5 mg. Untuk pemberian parenteral juga sebagai garam natrium tersedia dalam vial 250 mg, 500 mg, dan 1 gram. Yang dipasarkan di Indonesia adalah kloksasilin, dikloksasilin dan flukloksasilin. Dosis oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin adalah 4-6 x 250-500 mg/kg BB sehari (anak 50-100 mg/kg BB/hari). Untuk infeksi berat diberikan 8-12 g/hari dengan infus intermiten.

Ampisilin untuk pemberian oral tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul sebagai ampisilin trihidrat atau ampisilin anhidrat 125 mg, 250 mg, 500 mg dan 1000 mg sedangkan untuk bubuk suspensi sirup mengandung 125 atau 500 mg/5 ml. Selain itu, ampisilin tersedia juga untuk suntikan dalam ukuran 0,1; 0,25; 0,5 dan 1 g per vial. Dosis ampisilin tergantung dari beratnya penyakit, fungsi ginjal dan umur penderita. Garis besar penentuan dosis ialah sebagai berikut : Dewasa, penyakit ringan sampai sedang diberikan 2-4 g sehari, dibagi untuk 4 kali pemberian; untuk penyakit berat sebaiknya

diberikan preparat parenteral sebanyak 4-8 g sehari. Pada meningitis bahkan dibutuhkan dosis lebih tinggi lagi.

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

Amoksisilin tersedia sebagai kapsul atau tablet berukuran 125, 250 dan 500 mg dan sirup 125 mg/5 ml. Dosis sehari dapat diberikan lebih kecil daripada ampicilin karena absorpsinya lebih baik daripada ampicilin, yaitu 3 kali 250-500 mg sehari.

Karbenisilin tersedia untuk suntikan sebagai garam natrium dalam vial 1, 2, 5, dan 10 g. Pada infeksi berat, dosis dewasa berkisar 25-30 g sehari; beberapa penderita bahkan pernah diberi 35-40 g sehari. Pemberian IV, sebaiknya tidak melebihi 2-2,5 g setiap dua jam. Bayi muda dengan infeksi berat dosis hariannya dapat sampai setinggi 600-800 mg/kgBB. Pada gangguan faal ginjal berat, dosis tidak boleh melebihi 2 g untuk setiap 8-12 jam. Pada saat ini karbenisilin tidak dipasarkan di Indonesia.

Karbenisilin-indanil tersedia dalam bentuk tablet 500 mg (ekivalen dengan 382 mg karbenisilin). Dosisnya berkisar antara 500-1000 mg 4 kali sehari tergantung berat dan jenis infeksi. Obat ini tidak tersedia di Indonesia.

Sulbenisilin untuk suntikan tersedia dalam vial 1 g. Dosis yang dianjurkan ialah dewasa 2-4 g sehari, anak 40-80 mg/kgBB sehari, terbagi 2-4 kali suntikan IV atau dengan infus.

Tikarsilin

Tikarsilin suatu karboksipenisilin yang tidak diabsorpsi melalui saluran cerna, sehingga harus diberikan secara parenteral (IV dan IM). Spektrum aktivitas antibakterinya terhadap bakteri gram negatif lebih luas dari aminopenisilin, termasuk terhadap *Ps.aeruginosa* dan golongan *B.fragilis*.

Tikarsilin dapat dihidrolis oleh berbagai jenis betalaktamase.

Tikarsilin terutama diindikasikan untuk infeksi oleh *Ps. aeruginosa*. Dapat digunakan untuk sep-

tisemia, infeksi kulit dan jaringan lunak, saluran napas, saluran kemih dan intra-abdominal untuk terapi *Ps. aeruginosa* sistemik, dianjurkan agar tikarsilin dikombinasikan dengan aminoglikosida, karena kombinasi ini mempunyai efek sinergistik.

Setiap gram tikarsilin mengandung 5,2 mEq natrium, sehingga pada dosis besar dapat meningkatkan kadar natrium misalnya pada penyakit ginjal, jantung atau hati, selain itu kadar enzim hati dalam serum dapat sedikit meningkat (ALT, AST) akibat pemberian tikarsilin. Tikarsilin dan penisilin sebagai antipseudomonas lain dapat menghambat kerja aminoglikosida bila dicampur, karena itu pemberiannya harus terpisah. Selain itu bila tikarsilin diberikan bersama heparin dan oral antikoagulan, dapat terjadi peningkatan efek antikoagulan secara berlebihan.

Dosis pada pemberian IM untuk terapi infeksi saluran kemih (ISK) tanpa komplikasi, dosis maksimum 2 g. Untuk ISK berat, tikarsilin perlu diberikan secara IV. Dosis IV untuk ISK berat dengan komplikasi dan untuk infeksi sistemik. Tikarsilin dinatrium diberikan dengan IV lambat atau intermiten atau infus kontinu. Untuk infeksi berat, misalnya sepsis, saluran napas, intra abdominal dan saluran reproduksi dan jaringan pelvik wanita, pada dewasa dosis yang dianjurkan 200 sampai 300 mg/kg/hari dibagi tiap 4 jam atau 6 jam pemberian; untuk anak-anak berat < 40 kg, 200-300 mg/kg/hari dibagi tiap 4 jam sampai 6 jam pemberian (< dosis dewasa). Untuk bayi umur < 7 hari dari berat > 2 kg, dosis 225 mg/kg/hari dibagi tiap 8 jam pemberian; bila > 7 hari dan berat > 2 kg, dosis 300 mg/kg/hari dibagi tiap 6 jam 12 jam pemberian.

Untuk ISK tanpa komplikasi, pada dewasa dosis yang dianjurkan 4 g/hari dibagi tiap 6 jam pemberian, anak berat < 40 kg, dosis 50 sampai 100 mg/kg/hari dibagi tiap 6 sampai 8 jam pemberian. Untuk ISK dengan komplikasi, untuk dewasa dan anak-anak dosis 150 sampai 200 mg/kg/hari dibagi tiap 4 sampai 6 jam pemberian.

Azlosilin, mezlosilin, piperasilin. Obat-obat ini tergolong ureidopenisilin yang merupakan derivat baru penisilin spektrum luas. Penisilin baru ini diindikasikan untuk infeksi berat oleh kuman gram-negatif, termasuk di antaranya *Ps. aeruginosa*, *Proteus* indol positif dan enterobakter. Ketiganya lebih poten daripada karbenisilin terhadap kuman gram-negatif.

1.7. PENGGUNAAN KLINIK

INFEKSI KOKUS GRAM-POSITIF

INFEKSI PNEUMOKOKUS. Penisilin G sampai sekarang masih tetap efektif terhadap semua jenis infeksi pneumokokus.

Pneumonia. Dosis penisilin G prokain 0,6 juta unit setiap 12 jam selama 7-10 hari biasanya sudah mencukupi untuk kasus-kasus tanpa komplikasi. Penisilin V oral dan penisilin semisintetik tidak digunakan pada penyakit ini.

Meningitis. Penisilin sangat mengurangi mortalitas meningitis oleh pneumokokus. Dosis yang dianjurkan ialah 20-24 juta unit penisilin G sehari; dapat diberikan dengan tetesan atau bolus IV tiap 2-3 jam. Lama pengobatan sekitar 14 hari.

Endokarditis oleh pneumokokus (jarang dijumpai) memerlukan penisilin G 12-20 juta unit sehari.

Lain-lain. Berbagai pneumokokus memerlukan dosis penisilin yang lebih tinggi daripada dosis untuk penyakit-penyakit tersebut di atas, bahkan sampai 10-20 juta unit sehari. Termasuk dalam kelompok ini: infeksi supuratif seperti artritis, osteomielitis, mastoiditis, peritonitis, perikarditis. Dasar pertimbangan dosis tinggi ialah kesulitan penetrasi obat ini ke dalam eksudat purulenta yang kadar fibrinnya cukup tinggi. Untuk lebih mudah mencapai kadar yang tinggi dalam darah dan jaringan digunakan larutan air penisilin G parenteral. Dalam hal ini terapi diteruskan paling sedikit 2 minggu. Untuk pengobatan dan pencegahan penyebaran intrakranial dan infeksi telinga tengah dan sinus paranasal oleh pneumokokus diberikan 0,3 juta sampai 0,6 juta unit prokain penisilin G IM tiap 12 jam. Khusus untuk kedua penyakit ini ampisilin mungkin lebih tepat, obat ini juga efektif terhadap mikroba lain yang dapat merupakan penyebabnya pula, misalnya *H. influenzae*.

INFEKSI STREPTOKOKUS. Infeksi streptokokus yang paling sering terjadi (95%) pada manusia disebabkan oleh *Str. pyogenes* grup A (streptokokus β -hemolitik), streptokokus α -hemolitik dan streptokokus nonhemolitik. Sensitivitasnya terhadap penisilin G bervariasi, tetapi sebagian besar strain sensitif terhadap konsentrasi yang rendah. Streptokokus anaerobik dan enterokokus pada umumnya sukar diatasi dengan penisilin, tetapi cukup sensitif bila penisilin digabung dengan antibiotik amino-

glikosid. Sebagai pengecualian ialah ampisilin merupakan obat terpilih terhadap *Str. faecalis*.

Faringitis dan skarlatina. Terapi dengan penisilin G adalah yang terbaik untuk penyakit ini khususnya untuk mencegah timbulnya demam reumatik. Tetapi penisilin V oral cukup efektif bila diberikan 500 mg tiap 6 jam selama 10 hari. Faringitis supuratif sebaiknya diberi 0,6 juta unit penisilin G prokain setiap hari selama 10 hari, atau 1,2 juta unit penisilin G benzatin IM untuk satu kali. Anak di bawah 5 tahun diberi setengah dosis tersebut. Pada penderita kelompok pediatrik dianjurkan pemberian 0,9 juta unit penisilin G benzatin dengan 0,3 juta unit penisilin G prokain untuk satu kali pemberian, sedangkan untuk dewasa cukup digunakan suntikan tunggal IM penisilin G benzatin 1,2 juta unit. Agar kadar efektif dalam darah tercapai dengan cepat, dapat dipertimbangkan perlu tidaknya pemberian penisilin yang larut dalam air sebanyak 0,3 juta unit IM.

Demam reumatik. Penisilin sangat berharga untuk mencegah eksaserbasi penyakit ini, sebab lebih efektif dan lebih aman daripada sulfonamid. Untuk profilaksis pada anak diberikan penisilin V 0,2 juta unit, dua kali sehari. Pada profilaksis secara parenteral sebaiknya digunakan penisilin G benzatin 1,2 juta unit untuk dewasa, dan untuk anak di bawah 5 tahun diberikan 0,6 juta unit IM satu kali tiap 2-3 minggu. Anak yang pernah menderita reuma dan tidak mendapatkan terapi profilaksis, harus segera diberikan penisilin setiap kali ia mengalami infeksi streptokokus. Selain itu penisilin juga harus diberikan sebelum tonsilektomi atau ekstraksi gigi pada kasus demam reumatik.

Meningitis. Dosis penisilin G untuk dewasa adalah 2-3 juta unit setiap 6 jam, diberikan secara IV selama tidak kurang dari 2 minggu.

Pneumonia. Infeksi paru ini diobati sama dengan cara terapi meningitis oleh streptokokus. Terapi dini diperlukan untuk mencegah komplikasi, misalnya empiema. Empiema yang sudah ada sewaktu terapi dimulai, diobati seperti empiema oleh pneumokokus.

Otitis media akut dan mastoiditis terutama yang bersifat purulenta sebaiknya diberi penisilin parenteral. Bila terpaksa diberikan penisilin V per oral, maka dosisnya adalah 0,4 juta unit setiap 6 jam, selama 2 minggu. Untuk anak-anak diberikan dosis yang sama tetapi dengan frekuensi 3-4 jam sekali karena ekskresi penisilin lebih cepat berlangsung

pada kelompok umur ini. Ampisilin per oral cukup efektif pada otitis media akut. Mastoiditis harus diberi penisilin G IM sebanyak 0,5 juta unit setiap 3-4 jam selama 2 minggu untuk mencegah komplikasi intrakranial yang sifatnya lebih berat lagi. Untuk orang dewasa diberikan 1-2 juta unit penisilin IM setiap 6 jam selama 2 minggu.

Endokarditis. Infeksi yang sifatnya akut oleh *Str. pyogenes*, tadinya bersifat fatal. Diagnosis dini dan pengobatan segera dengan penisilin memberikan hasil yang memuaskan pada 50-75% kasus. Sediaan yang terpilih adalah penisilin G IV sebanyak 3-5 juta unit setiap 6 jam selama 4 minggu. Terapi dini diperlukan untuk mencegah kerusakan katup jantung serta gagal jantung berat.

Endokarditis subakut yang disebabkan oleh streptokokus lain, di antaranya *Str. viridans*, memerlukan uji sensitivitas terhadap penisilin lebih dahulu, sebab banyak di antara penyebabnya yang resisten terhadap obat ini. Dengan adanya kemoterapi dan perawatan yang baik, angka kematian oleh endokarditis subakut yang tadinya mendekati 100%, telah turun mendekati 5%.

Bila etiologinya *Str. viridans* yang sensitif terhadap penisilin, maka terapinya penisilin G prokain 1,2 juta unit IV setiap 6 jam yang diberikan selama paling sedikit 2 minggu. Alternatif yang lebih sederhana adalah penisilin V 600-750 mg per oral setiap 4 jam, ditambah streptomisin 0,5-1 g IM setiap 12 jam, dan terapi ini diberikan selama 2 minggu. Bila diperlukan dapat diberikan penisilin IV untuk hari-hari pertama.

Endokarditis oleh enterokokus dapat diobati dengan penisilin G 3-5 juta unit IV setiap 6 jam, ditambah streptomisin 0,5-1 g IM setiap 12 jam dan diberikan selama 4 minggu. Bila perlu streptomisin dapat diganti dengan gentamisin.

Infeksi streptokokus lain pada umumnya diobati juga dengan penisilin, terutama penisilin G. Dosisnya tergantung dari tempat infeksi dan sensitivitas mikroba penyebabnya. Untuk kasus tertentu dapat mencapai 20-40 juta unit dan diberikan IV, umpamanya pada infeksi sistemik berat oleh streptokokus anerobik.

INFEKSI STAFILOKOKUS. Pada waktu penisilin G mulai digunakan, hasil terapi terhadap stafilokokus sangat memuaskan. Setelah itu kegagalan terapi terus meningkat karena meningkatnya jumlah turunan stafilokokus penghasil penisilinase. Populasi stafilokokus (baik dari dalam maupun luar rumah sakit) yang resisten terhadap penisilin G kini

telah melampaui 90%. Karena itu infeksi stafilokokus seyogyanya diobati dengan penisilin isoksazolid, misalnya kloksasilin, dikloksasilin, dll.

INFEKSI KOKUS GRAM NEGATIF

INFEKSI MENINGOKOKUS. Penisilin G merupakan obat terpilih, karena sangat efektif tidak saja terhadap meningitis dan meningokokseミア tetapi juga untuk artritis supuratif dan endokarditis akut oleh meningokokus. Dosisnya adalah 2 juta unit IV setiap 2 jam. Terapi diberikan selama 12-14 hari. Untuk yang resisten terhadap penisilin, alternatif yang efektif adalah kloramfenikol 1 g diberikan 4 kali sehari. Penisilin G tidak efektif untuk menghilangkan status pembawa kuman *carrier state*.

INFEKSI GONOKOKUS. Karena meningkatnya resistensi, penisilin G dewasa ini tidak lagi dianggap obat terpilih untuk gonore kecuali bila diketahui dengan pasti bahwa gonokokus yang dijumpai di daerah geografis tertentu masih sensitif terhadap obat tersebut. Bila gonokokus masih sensitif dapat diberikan amoksisilin 3 g atau ampisilin 3,5 g + probenesid per oral. Obat yang terpilih sekarang untuk uretritis gonore tanpa komplikasi ialah seftriakson 250 mg IM atau salah satu fluorokuinolon yang diberikan per oral.

Gonore. Pasien gonore yang diobati dengan penisilin, setelah sembuh perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan pemeriksaan serologik terhadap sifilis yang kalau perlu diulangi setiap bulan sampai 4 kali; hal ini terutama diperlukan bila ampisilin digunakan dalam pengobatan.

Infeksi ekstras genital. Infeksi gonokokus di ekstras genital pada umumnya memerlukan terapi yang lebih intensif daripada infeksi genital. Artritis gonokokus biasanya cukup diberikan prokain penisilin G 2,4 juta sehari selama 5 hari atau lebih; tetapi beberapa kasus memerlukan sampai 10 juta unit penisilin sehari selama 14 hari. Infeksi endokarditis gonokokus dan gonokokseミア membahayakan hidup, sehingga harus diberikan penisilin G dosis tinggi parenteral untuk waktu yang cukup lama. Suntikan diberikan IM atau IV sebanyak 2-3 juta unit setiap 6 jam selama 4 minggu. Oftalmia neonatorum cepat sekali disembuhkan dengan 0,3 juta - 0,6 juta unit penisilin G parenteral disertai tetesan pada konjungtiva yang terkena.

SIFILIS

Penisilin G merupakan obat yang sangat efektif, aman dan murah untuk sifilis. Cara penggunaannya sangat sederhana, penyembuhan mudah dan cepat. Untuk mengendalikan penyakit sifilis, khususnya dengan penisilin G, terdapat beberapa regimen terapi.

Tindakan profilaksis setelah kontak dengan penderita sifilis sama dengan tindakan terhadap gonore akut; yaitu dengan pemberian penisilin G prokain 2,4 juta unit. Penisilin G benzatin juga efektif.

Sifilis primer, sekunder, laten (asimtomatik), atau tersier, diobati dengan penisilin G prokain 2,4 juta unit IM dan 1 g probenesid per oral tiap hari selama 10 hari atau penisilin G benzatin 2,4 juta unit IM dosis tunggal. Penderita neurosifilis memerlukan terapi yang lebih lama: penisilin G prokain 20 juta unit sehari diberikan selama 10 hari. Bayi dengan sifilis kongenital diobati dengan penisilin G prokain IM 50.000 unit/kgBB sehari selama 10 hari.

Respons masing-masing jenis sifilis terhadap penisilin G tidak sama. Tindak lanjut terhadap perkembangan penyakit perlu dilakukan selama maupun setelah pengobatan dengan pemeriksaan serologi darah. Dengan satu tahap pengobatan angka kegagalan terapi cukup rendah, yaitu 2% untuk sifilis primer, dan 5-10% untuk sifilis sekunder. Pengobatan jarang sekali perlu ditambah lebih dari satu tahap lagi, kecuali untuk kasus reinfeksi. Keberhasilan terapi pada sifilis laten cukup rumit penilaiannya, karena adanya individu yang bersifat *Wassermann-fast*. Mereka yang telah diobati tetapi setelah satu tahun titer serologiknya tidak menunjukkan penurunan yang jelas, perlu mendapatkan terapi ulang; demikian pula yang titernya menurun tetapi masih dalam kadar 1 : 4 atau lebih tinggi.

Reaksi Jarisch-Herxheimer akibat terapi dengan penisilin terutama terjadi pada sifilis sekunder pada 90% atau lebih kasus, sedangkan pada sifilis lainnya lebih sedikit. Reaksi ini terjadi beberapa jam setelah suntikan pertama, dengan gejala menggigil, demam, disertai sakit kepala, otot, dan sendi. Lesi sifilitik menjadi lebih jelas, bengkak dan mengkilat. Reaksi ini bertahan beberapa jam dan dapat dikendalikan dengan sedatif; ruam kulit akan mulai berkurang dalam 48 jam dan menghilang dalam 14 hari. Reaksi tidak akan berulang pada suntikan berikutnya. Pengurangan dosis inisial tidak akan mencegah terjadinya reaksi. Terjadinya reaksi Jarisch-Herxheimer tidak memerlukan penghentian terapi.

Sebagai antibiotik alternatif, bagi mereka yang tidak tahan terhadap penisilin dapat digunakan salah satu tetrasiklin.

AKTINOMIKOSIS

Penisilin G merupakan obat terpilih untuk semua bentuk klinik aktinomikosis. Dosis yang dianjurkan bervariasi dari 1-20 juta unit sehari, selama 6 minggu, diteruskan dengan terapi oral 1-2 juta unit penisilin G atau penisilin V untuk 2-3 bulan berikutnya. Untuk mendapatkan penyembuhan, tetap diperlukan penyingkiran jaringan yang rusak dengan atau tanpa drainasi.

INFEKSI BATANG GRAM POSITIF

DIFTERIA. Antitoksin sangat diperlukan untuk mengurangi insidens komplikasi dan mempercepat penyembuhan penyakit. Penisilin G digunakan hanya untuk mengatasi status pembawa basil akut maupun kronik. Penisilin G prokain 2-3 juta unit sehari yang diberikan sebagai dosis tunggal atau terbagi selama 10-12 hari, memberikan hasil terapi sangat memuaskan. Bagi mereka yang alergi terhadap penisilin dapat diberikan eritromisin.

KLOSTRIDIA. Penisilin G merupakan obat terpilih untuk terapi gangren gas dan tetanus; dosisnya 5-10 juta unit sehari selama 2 minggu. Untuk mendapatkan hasil terapi yang memuaskan diperlukan penyingkiran jaringan rusak; dan pada tetanus perlu ditambah toksoid tetanus dan imunoglobulin tetanus (ATS) sebab penisilin G hanya tertuju untuk pembasmian mikroba vegetatif saja.

ANTRAKS. Penisilin G terpilih untuk semua bentuk klinik infeksi antraks. Dosis 5-10 juta unit sehari terbagi untuk beberapa kali suntikan, diberikan selama 2 minggu. Beberapa turunan *B. anthracis* telah resisten terhadap penisilin G.

LISTERIA. Penisilin G parenteral dengan dosis 15-20 juta unit sehari diberikan sedikitnya 2 minggu pada meningitis, dan 4 minggu pada endokarditis. Dosis setinggi ini khususnya diperlukan untuk neonatus dan individu dengan defisiensi imunologik, dan terapi perlu sedini mungkin. Ampisilin juga cukup efektif. Penambahan streptomisin dapat meningkatkan efektivitas.

ERISPELOID. Infeksi *Erysipelothrix rhusiopathiae* tanpa komplikasi cukup diobati dengan suntikan tunggal 1,2 juta unit penisilin G benzatin.

Untuk endokarditis diperlukan 2-20 juta unit sehari dalam dosis terbagi selama 4-6 minggu.

INFEKSI BATANG GRAM NEGATIF

SALMONELLA DAN SHIGELLA. Pada gastroenteritis yang tidak berat oleh basil yang sensitif terhadap ampisilin, terapi dengan dosis oral ampisilin 0,5-1,0 g 4 kali sehari cukup efektif. Untuk penyakit yang lebih berat (bakteremia, demam enterik oleh *Salmonella*) diperlukan terapi parenteral. Walaupun ampisilin cukup efektif terhadap *Salmonella*, kloramfenikol tetap merupakan obat pilihan utama terhadap demam tifoid dan paratifoid, sebab selain kloramfenikol lebih unggul, ampisilin perlu dicadangkan sebagai alternatifnya yang efektif.

Para pembawa kuman yang sudah berlangsung selama 1 tahun atau lebih, akan pulih kembali dengan memuaskan dengan terapi ampisilin 75-100 mg/kgBB sehari selama 1-3 bulan. Dalam hal ini, hasil terapi tergantung dari ada tidaknya infeksi kandung empedu. Adanya kelainan pada kandung empedu memerlukan pertimbangan pengangkatan kandung empedu tersebut. Untuk tindakan pembedahan ini diperlukan pemberian ampisilin sebelum, selama dan sesudah pembedahan.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE. Faringitis, otitis media, selulitis, dan osteomielitis oleh kuman ini cukup responsif diobati dengan ampisilin; dan bila infeksi ringan cukup diberikan terapi per oral. Untuk meningitis pada anak, diperlukan dosis 300 mg/kgBB sehari IV selama 10-14 hari. Setelah meningitis bakterial pada anak didiagnosis, terapi dimulai dengan kombinasi kloramfenikol dan penisilin G. Infeksi oleh *H. influenzae* penghasil betalaktamase harus diobati dengan kloramfenikol.

FUSO-SPIROCHAETA. Penyakit ini mudah diobati dengan penisilin. Infeksi ringan misalnya gingivostomatitis cukup diobati dengan penisilin V oral, 4 kali 0,4 juta unit sehari. Infeksi lebih berat misalnya pada paru dan genitalia memerlukan penisilin G parenteral 5-10 juta unit sehari.

PASTEURELA. Satu-satunya spesies yang sangat sensitif terhadap penisilin adalah *P. multocida*, yang sering menyebabkan infeksi jaringan lunak, meningitis, dan bakteremia. Terapinya adalah penisilin G parenteral 4-6 juta unit sehari paling sedikit 2 minggu.

RAT-BITE FEVER. *Spirillum minor* dan *Streptocillus (Haverhillia) moniliformis* sebagai penyebab,

sensitif terhadap penisilin G. Sebagai obat pilihan, penisilin G parenteral diberikan 12-15 juta unit sehari selama 3-4 minggu, mengingat sering terjadi komplikasi bakteremia dan infeksi metastasis pada sinovia dan endokarditis.

INFEKSI OLEH KUMAN GRAM-NEGATIF LAINNYA. Ampisilin bermanfaat terhadap infeksi kuman gram-negatif yang sensitif terhadap obat ini, misalnya infeksi saluran kemih oleh *E. coli* dan *Pr. mirabilis*, serta infeksi oleh *H. vaginalis*.

Karbenisilin, tikarsilin, azlosilin, mezlosilin dan piperasilin umumnya dibatasi penggunaannya terhadap infeksi oleh *Ps. aeruginosa* dan turunan proteus indol positif (*Pr. vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*). Berbagai infeksi berat yang berhasil diatasi dengan karbenisilin ialah meningitis oleh *Pr. vulgaris* dan pneumonia, infeksi saluran napas atas, serta infeksi luka bakar oleh *Pseudomonas*. Infeksi berat sekali oleh *Pseudomonas* diobati dengan kombinasi dengan gentamisin, karena kombinasi kedua obat ini bersifat sinergistik. Dalam hal ini, penisilin antipseudomonas diberikan IV, sedangkan gentamisin IM.

PENGUNAAN PROFILAKSIS

Profilaksis dengan penisilin pada beberapa keadaan sangat bermanfaat, namun pada keadaan lain bukan saja tidak bermanfaat tetapi dapat juga berbahaya. Beberapa tindakan profilaksis yang ternyata memberi hasil memuaskan, kalau dinilai secara teliti, sebenarnya bukan merupakan tindakan profilaksis tetapi sudah bersifat terapi dini.

Profilaksis yang bermanfaat dengan penisilin ialah terhadap: (1) infeksi *Str. pyogenes* group A, dengan suntikan tunggal 0,6 juta unit penisilin G benzatin atau penisilin G prokain dalam minyak dengan aluminium monostearat; atau penisilin V, dua kali 0,2 juta unit sehari, selama 5 hari; (2) kambuhnya demam reumatik, dengan penisilin G atau V oral, 2 kali 0,2 juta unit. Tetapi karena sukar menjamin keteraturan makan obat, lebih dianjurkan suntikan penisilin G benzatin 1,2-2,4 juta unit sebulan sekali. Untuk pasien alergi penisilin, dapat diberikan sulfisoksazol atau sulfadiazin. Biasanya profilaksis cukup diberikan selama 5 tahun sehabis suatu episode demam reumatik; atau selama masa remaja bila demam reumatik terjadi pada anak. Di sini tujuan profilaksis ialah mencegah kerusakan lebih berat pada jantung akibat terulangnya penyakit; (3) pada gonore dan sifilis, profilaksis dengan penisilin

cukup efektif. Untuk sifilis, tindakan profilaksis perlu diikuti dengan pemeriksaan serologik berulang; (4) pembedahan pada pasien dengan kelainan katup jantung, umpamanya pencabutan gigi, cukup sering menimbulkan komplikasi endokarditis bakterial sub-akut, sebagai akibat bakteremia selintas (*transient*) oleh tindakan operatif tersebut. Untuk mencegah komplikasi ini diberikan penisilin G kristal 1 juta unit dicampur penisilin G prokain 0,6 juta unit IM, 1/2-1 jam sebelum tindakan, dilanjutkan dengan penisilin V per oral 4 kali 500 sehari selama 2 hari. Atau bila tidak menggunakan cara parenteral, diberikan penisilin V per oral 2 g, 1/2-1 jam sebelum tindakan, dilanjutkan dengan 4 kali 500 mg sehari selama 2 hari.

Profilaksis yang diragukan manfaatnya ialah profilaksis pada tindakan pembedahan dan kateterisasi jantung, *exchange-transfusion*, ketuban pecah dini, dan profilaksis penyebaran infeksi *S. aureus* di berbagai bagian rumah sakit, serta glomerulonefritis akut.

Profilaksis yang tidak bermanfaat adalah infeksi virus pada saluran pernapasan serta infeksi virus lainnya seperti campak, varisela, variola, poliomieltis; juga profilaksis pada koma, syok, luka bakar, perawatan luka yang bersih, tindak bedah, partus normal, kateterisasi saluran kemih, gagal jantung dan prematuritas.

Pemberian "profilaksis" antibiotik pada pembedahan bagian tubuh yang terinfeksi sebenarnya merupakan terapi. Pada keadaan ini antibiotik dimaksudkan untuk mencegah penyebaran infeksi, umpamanya pada pembedahan otitis media, dll.

1.8. PEMILIHAN OBAT

Indikasi masing-masing jenis penisilin dapat berbeda satu terhadap lainnya, karena adanya perbedaan dalam berbagai sifat. Dalam menentukan pilihan penisilin perlu diperhatikan faktor berikut: potensi, spektrum antimikroba, ketahanannya terhadap asam, adanya penisilinase dan sifat farmakokinetik. Pedoman umum dalam memilih jenis penisilin antara lain adalah sebagai berikut: (1) Untuk mikroba yang sensitif terhadap penisilin, khususnya yang gram positif, penisilin G memiliki potensi terbaik. Indikasi penisilin V dan fenetisilin pada umumnya sama dengan penisilin G, hanya pemberiannya per oral; (2) Ampisilin dan senyawa kongeneriknya (ester ampisilin, amoksisilin), umumnya digunakan untuk infeksi *E. coli* dan *Pr. mirabilis*. Terhadap

kuman gram positif bukan penghasil penisilinase, golongan obat ini kurang efektif daripada penisilin G. Karbenisilin dan penisilin antipseudomonas lainnya umumnya hanya digunakan untuk infeksi *Ps. aeruginosa* dan *proteus indol* positif; (3) Penisilin tahan asam umumnya efektif bila diberikan oral; (4) Penisilin yang tahan terhadap penisilinase (penisilin isoksazolil, metisilin, natisilin) sebaiknya hanya digunakan untuk infeksi oleh stafilokokus penghasil penisilinase; (5) Sifat farmakokinetik perlu diperhatikan untuk dapat mengendalikan kadar masing-masing penisilin dalam darah sehingga efektivitasnya terjamin. Untuk menjelaskan hal itu dapat diemukakan contoh-contoh berikut. Penisilin G yang larut dalam air (kristal Na-penisilin G) bila diberikan IM, akan cepat menghasilkan kadar obat yang lebih tinggi dalam darah dibanding sediaan penisilin repositor (penisilin G benzatin, penisilin G prokain). Kadar ampisilin dalam CSS penderita meningitis *H. influenzae* turun cukup besar setelah hari ketiga pengobatan karena penurunan permeabilitas meningen akibat perbaikan yang diperoleh dengan pengobatan.

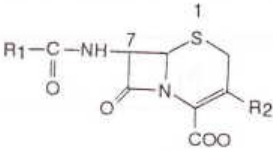
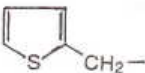
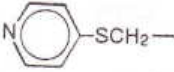
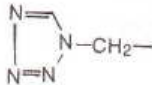
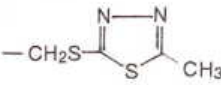
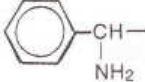
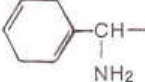
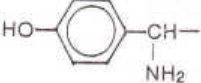
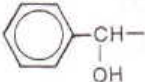
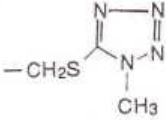
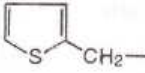
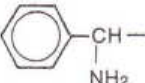
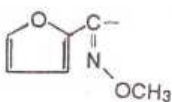
2. SEFALOSPORIN

2.1. KIMIA DAN KLASIFIKASI

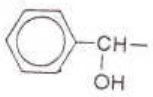
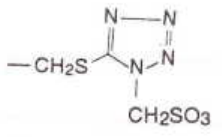
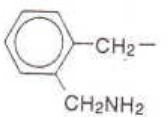
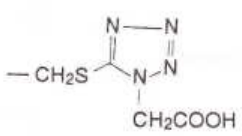
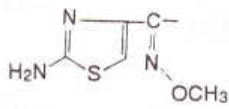
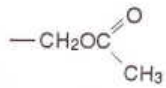
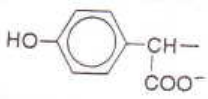
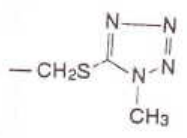
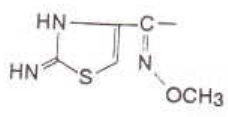
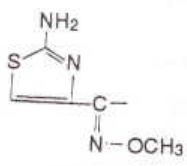
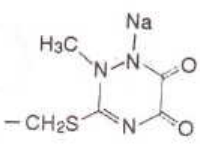
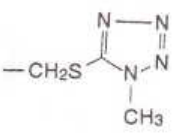
Sefalosporin dan penisilin termasuk golongan antibiotika betalaktam. Struktur kimia berbagai sefalosporin dapat dilihat pada Tabel 43-3. Sefalosporin berasal dari fungus *Cephalosporium acremonium* yang diisolasi pada tahun 1948 oleh Brotzu. Fungus ini menghasilkan tiga macam antibiotik, yaitu sefalosporin P, N dan C. Dari ketiga antibiotik tersebut kemudian dikembangkan berbagai derivat sefalosporin semisintetik antara lain sefalosporin C.

Inti dasar sefalosporin C ialah asam 7-amino-sefalosporanat (7-ACA: 7-aminocephalosporanic acid) yang merupakan kompleks cincin dihidrotiazin dan cincin betalaktam (Tabel 43-3). Sefalosporin C resisten terhadap penisilinase, tetapi dirusak oleh sefalosporinase. Hidrolisis asam sefalosporin C menghasilkan 7-ACA yang kemudian dapat dikembangkan menjadi berbagai macam antibiotik sefalosporin. Modifikasi R₁ pada posisi 7 cincin betalaktam dihubungkan dengan aktivitas antimikrobanya, sedangkan substitusi R₂ pada posisi 3 cincin dihidrotiazin mempengaruhi metabolisme dan far-

Tabel 43-3. STRUKTUR KIMIA BERBAGAI SEFALOSPORIN

		
Jenis sefalosporin	R ₁	R ₂
7-ACA (asam 7 aminosefalosporanat)	H—	—CH ₂ OC(=O)CH ₃
Generasi pertama :		
sefalotin		—CH ₂ OC(=O)CH ₃
sefapirin		—CH ₂ OC(=O)CH ₃
sefazolin		—CH ₂ S— 
sefaleksin		—CH ₃
sefradin		—CH ₃
sefadroksil		—CH ₃
Generasi kedua :		
sefamandol		—CH ₂ S— 
sefoksitin		—CH ₂ OC(=O)NH ₂
sefaklor		—Cl
sefuroksim		—CH ₂ OC(=O)NH ₂

Tabel 43-3. STRUKTUR KIMIA BERBAGAI SEFALOSPORIN (Sambungan)

Jenis sefalosporin	R ₁	R ₂
sefonisid		
seforanid		
Generasi ketiga :		
sefotaksim		
moksalaktam		
seftizoksim		
seftriakson		
sefoperazon		

makokinetiknya. Sefamisin mempunyai struktur kimia yang mirip dengan sefalosporin, tetapi mempunyai gugus metoksi pada 7 cincin betalaktam.

Sefalosporin dibagi menjadi 3 generasi berdasarkan aktivitas antimikrobanya yang secara tidak langsung juga sesuai dengan urutan masa pembuatannya (Tabel 43-3). Dewasa ini sefalosporin yang lazim digunakan dalam pengobatan, telah mencapai generasi ketiga.

Sekarang sediaan sefalosporin yang terdapat di Indonesia ialah sefalotin, sefazolin, sefradin, sefaleksim, sefotiam, sefmetazol, sefoperazon, sefuroksim, sefotaksim, sefadroksil, sefsulodin, seftriakson, dll.

2.2. AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Seperti halnya antibiotik betalaktam lain, mekanisme kerja antimikroba sefalosporin ialah dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat ialah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel.

Sefalosporin aktif terhadap kuman gram-positif maupun gram-negatif, tetapi spektrum antimikroba masing-masing derivat bervariasi.

SEFALOSPORIN GENERASI PERTAMA

In vitro, sefalosporin generasi pertama memperlihatkan spektrum antimikroba yang terutama aktif terhadap kuman gram-positif. Keunggulannya dari penisilin ialah aktivitasnya terhadap bakteri penghasil penisilinase. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *S. aureus* dan *Streptococcus* termasuk *Str. pyogenes*, *Str. viridans* dan *Str. pneumoniae*. Bakteri gram-positif yang juga sensitif ialah *Str. anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* dan *Corynebacterium diphtheriae*. Aktivitas antimikroba berbagai sefalosporin generasi pertama sama satu dengan yang lain, hanya sefalotin sedikit lebih aktif terhadap *S. aureus*. Mikroba yang resisten antara lain ialah strain *S. aureus* resisten metisilin, *S. epidermidis* dan *Str. faecalis*.

SEFALOSPORIN GENERASI KEDUA

Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri gram-positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap kuman gram-negatif; misalnya *H. influenzae*, *Pr. mirabilis*, *E. coli*

dan *Klebsiella*. Terhadap *Ps. aeruginosa* dan enterokokus golongan ini tidak efektif. Untuk infeksi saluran empedu golongan ini tidak dianjurkan karena dikhawatirkan enterokokus termasuk salah satu penyebab infeksi. Sefoksitin aktif terhadap kuman anaerob.

SEFALOSPORIN GENERASI KETIGA

Golongan ini umumnya kurang aktif dibandingkan dengan generasi pertama terhadap kokus gram-positif, tetapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk strain penghasil penisilinase. Di antara sediaan golongan ini ada yang aktif terhadap *Ps. aeruginosa*.

2.3. SIFAT UMUM

FARMAKOKINETIK

Dari sifat farmakokinetiknya, sefalosporin dibedakan dalam 2 golongan. Sefaleksim, sefradin, sefaklor dan sefadroksil yang dapat diberikan per oral karena diabsorpsi melalui saluran cerna. Sefalosporin lainnya hanya dapat diberikan parenteral. Sefalotin dan sefapirin umumnya diberikan secara IV karena menyebabkan iritasi lokal dan nyeri pada pemberian IM.

Sefalosporin yang lain diberikan secara suntikan IM atau IV. Beberapa sefalosporin generasi ketiga misalnya sefuroksim, moksalaktam, sefotaksim dan seftizoksim mencapai kadar yang tinggi di cairan serebrospinal (CSS), sehingga dapat bermanfaat untuk pengobatan meningitis purulenta. Selain itu sefalosporin juga melewati sawar darah-uri, mencapai kadar tinggi di cairan sinovial dan cairan perikardium. Pada pemberian sistemik, kadar sefalosporin generasi ketiga di cairan mata relatif tinggi, tetapi tidak mencapai vitreus. Kadar sefalosporin dalam empedu umumnya tinggi, terutama sefoperazon.

Kebanyakan sefalosporin diekskresi dalam bentuk utuh melalui ginjal, dengan proses sekresi tubuli, kecuali sefoperazon yang sebagian besar diekskresi melalui empedu. Karena itu dosisnya harus dikurangi pada penderita insufisiensi ginjal. Probenesid mengurangi ekskresi sefalosporin, kecuali moksalaktam dan beberapa lainnya. Sefalotin, sefapirin dan sefotaksim mengalami deasetilasi; metabolit yang aktivitas antimikrobanya lebih rendah juga diekskresi melalui ginjal.

Tabel 43-4. BEBERAPA DATA FARMAKOKINETIK SEFALOSPORIN

Jenis sefalosporin	Cara pemberian	Ikatan protein plasma (%)	t 1/2 plasma (jam)	Ekskresi dalam urin (%)	Efek probenesid
Generasi pertama:					
Sefalotin	IV dan IM	70	0.6	70-80	+
Sefazolin	IV dan IM	85	1.8	95	-
Sefapirin	IV dan IM	47-62	1.2	90 (50)*	+
Sefradin	Oral, IV dan IM	14	0.8	86	+
Sefaleksin	Oral	10-15	0.9	90	+
Sefadroksil	Oral	20	1.5	90	+
Generasi kedua:					
Sefamandol	IV dan IM	75	0.8	85	+
Sefoksitin	IV dan IM	70-80	0.8	>85	+
Sefaklor	Oral	40	0.8	60-85	+
Sefuroksim	IV dan IM	33	1.7	>85	+
Sefuroksim aksetil	Oral	-	1.7	-	-
Generasi ketiga:					
Sefotaksim	IV dan IM	40-50	1.1	90 (50)*	+
Moksalaktam	IV dan IM	40-50	2.1	90	-
Sefoperazon	IV dan IM	82-93	2.1	30**	-
Seftizoksim	IV dan IM	30	1.8	90	+
Seftriakson	IV dan IM	83-96	8	60-80	-
Seftazidim	IV dan IM	17-20	1.8	75-85	-
Sefsulodin	IV dan IM	30	1.7	65-70	-

Keterangan:

* Jumlah kadar yang diekskresi dalam bentuk asal.

** Ekskresi terutama melalui empedu, sekitar 70% dalam bentuk asal

Sifat farmakokinetik berbagai preparat sefalosporin dapat dilihat pada Tabel 43-4.

EFEK SAMPING

Reaksi alergi merupakan efek samping yang paling sering terjadi, gejalanya mirip dengan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh penisilin. Reaksi mendadak yaitu anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang umumnya terjadi pada penderita dengan alergi penisilin berat, sedangkan pada alergi penisilin ringan atau sedang kemungkinannya kecil. Dengan demikian pada penderita dengan alergi penisilin berat, tidak dianjurkan penggunaan sefalosporin atau kalau sangat diperlukan harus diawasi dengan sungguh-sungguh. Reaksi Coombs sering timbul pada penggunaan sefalosporin dosis tinggi. Depresi sumsum tulang terutama granulositopenia dapat timbul meskipun jarang.

Sefalosporin merupakan zat yang nefrotoksik, meskipun jauh kurang toksik dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin. Nekrosis ginjal

dapat terjadi pada pemberian sefaloridin 4 g/hari (obat ini tidak beredar di Indonesia). Sefalosporin lain pada dosis terapi jauh kurang toksik dibandingkan dengan sefaloridin. Kombinasi sefalosporin dengan gentamisin atau tobramisin mempermudah terjadinya nefrotoksisitas.

Diare dapat timbul terutama pada pemberian sefoperazon, mungkin karena ekskresinya terutama melalui empedu, sehingga mengganggu flora normal usus. Pemberian sefamandol, moksalaktam dan sefoperazon bersama dengan minuman beralkohol dapat menimbulkan reaksi seperti yang ditimbulkan oleh disulfiram. Selain itu dapat terjadi perdarahan hebat karena hipoprotrombinemia, dan/atau disfungsi trombosit, khususnya pada pemberian moksalaktam.

2.4. INDIKASI KLINIK

Sediaan sefalosporin seyogyanya hanya digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri berat atau yang tidak dapat diobati dengan antimikroba lain,

sesuai dengan spektrum antibakterinya. Anjuran ini diberikan karena selain harganya mahal, potensi antibakterinya yang tinggi sebaiknya dicadangkan hanya untuk hal tersebut di atas. Perlu diingat bahwa sefalosporin generasi pertama dan kedua bukan merupakan obat terpilih untuk kebanyakan infeksi karena tersedia obat lain yang efektivitasnya sama dan harganya lebih murah.

Dari berbagai uji klinik telah terbukti, bahwa sefalosporin generasi ketiga dapat digunakan untuk terapi maupun untuk profilaksis. Untuk pengobatan infeksi oleh *Klebsiella*, sefalosporin tunggal maupun dalam kombinasi dengan aminoglikosida merupakan obat pilihan utama. Beberapa sediaan sefalosporin generasi ketiga merupakan obat pilihan utama untuk meningitis oleh bakteri gram-negatif enterik. Telah terbukti pula bahwa beberapa sefalosporin generasi kedua dan ketiga mempunyai efek yang sejajar dengan kombinasi ampisilin dan kloramfenikol untuk pengobatan meningitis oleh *H. influenzae*. Selain itu sefalosporin masih merupakan obat alternatif untuk penisilin bagi yang tidak tahan penisilin.

2.5. MONOGRAFI

SEFALOSPORIN GENERASI PERTAMA

SEFALOTIN. Sefalotin merupakan sefalosporin pertama yang beredar di pasaran. Obat ini tidak diserap melalui saluran cerna, sehingga umumnya hanya diberikan secara suntikan. Suntikan IM menyebabkan nyeri di tempat suntikan sehingga diberikan secara IV. Kadar puncak plasma darah mencapai 20 ug/ml dengan dosis 1 g secara IM. Seperti sefalosporin generasi pertama yang lain, sefalotin tidak mencapai cairan otak, sehingga tidak bermanfaat untuk terapi meningitis. Obat ini terikat pada protein plasma sebanyak 70% dan tersebar luas ke seluruh jaringan dan cairan tubuh kecuali cairan serebrospinal (CSS). Pada pemberian dosis tunggal, sekitar 70% dieliminasi melalui sekresi tubuli ginjal, sebagian besar dalam bentuk utuh, dan 30% sisanya diekskresi sebagai metabolit diasetil. Waktu paruh sefalotin dalam serum 45- 60 menit. Pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal, sekitar 60% dosis diekskresi dalam 6 jam, sehingga perlu diberikan setiap 4 atau 6 jam untuk mempertahankan kadar efektif dalam plasma.

Penggunaan obat ini seyogyanya dibatasi hanya untuk penyakit infeksi berat oleh kuman

tertentu, misalnya *S. aureus* dan *Streptococcus* (kecuali enterokokus), *Kl. pneumoniae*, *E. coli* dan *Pr. mirabilis*. Obat ini sangat tahan penisilinase stafilokokus sehingga merupakan obat terpilih di antara sediaan sefalosporin untuk infeksi oleh *S. aureus* penghasil penisilinase. Selain itu juga sebagai alternatif penisilin untuk infeksi disebabkan kuman sensitif, pada penderita alergi penisilin. Terhadap klostridia, kokus gram-positif anaerob dan fusobakteri cukup efektif, tetapi terhadap infeksi *B. fragilis* pada saluran cerna bagian bawah tidak aktif.

Efek samping. Walaupun dapat timbul reaksi Coomb positif langsung, tetapi jarang terjadi anemia hemolitik yang jelas. Syok anafilaktik, neutropenia dan leukositopenia juga jarang terjadi. Kenaikan SGOT dan nitrogen urea darah (BUN) dapat terjadi, tetapi dapat kembali normal selama pengobatan masih berlangsung. Dapat timbul superinfeksi antara lain oleh *Ps. aeruginosa*. Bahaya nefrotoksitas sangat kecil, sehingga tetap dapat digunakan pada penderita gangguan fungsi ginjal dengan dosis disesuaikan. Tromboflebitis dapat terjadi akibat pemberian IV. Pemberian intratekal tidak dianjurkan.

Posologi. Dosis pemberian IV dewasa : 2-12 g/hari, dilarutkan dalam larutan garam faal atau dekstrosa; Untuk suntikan IM dosis dewasa : 0,5 - 1 g, 4-6 kali sehari, untuk infeksi berat dapat sampai 2 g tiap 4 jam dengan total 12 g sehari; bayi dan anak : 80-160 mg/kg dibagi beberapa dosis.

SEFAZOLIN. Spektrum mirip dengan sefalotin. Mencapai kadar dalam darah sekitar lima kali lebih tinggi dari sefalotin yaitu 64 ug/ml setelah pemberian 1 g IM. Dalam darah sampai 85% dari dosis diikat oleh protein plasma. Waktu paruh plasma sekitar 1,8 jam.

Efek samping : mirip sefalotin.

Posologi. Dosis dewasa adalah : 250-500 mg/8 jam IM/IV untuk infeksi ringan; 0,5-1 g setiap 6 sampai 8 jam pada infeksi berat. Untuk infeksi yang mengancam jiwa misalnya endokarditis, septikemia, 6-8 g/hari IV. Dosis untuk anak dan bayi di atas 1 bulan : 25-50 mg/kg BB/hari. Untuk penderita dengan kelainan fungsi ginjal, dianjurkan dosis seperti tertera pada Tabel 43-5.

Tabel 43-5. ANJURAN DOSIS SEFAZOLIN UNTUK PEMBERIAN IV PADA PENDERITA DENGAN KELAINAN GINJAL

Bersihan kreatinin	Dosis
Dewasa : > 55 ml/menit	dosis biasa
35-54 ml/menit	dosis biasa/8 jam
11-34 ml/menit	setengah dosis/12 jam
≥ 10 ml/menit	setengah dosis/18-24 jam
Anak-anak: berikan dosis biasa sebagai <i>loading dose</i> kemudian:	
40-70 ml/menit	60% dosis/12 jam
20-40 ml/menit	25% dosis/12 jam
5-20 ml/menit	10% dosis/24 jam

SEFAPIRIN. Sifat-sifatnya mirip sefalotin.

SEFALEKSIN. Obat ini kurang aktif terhadap *S. aureus* penghasil penisilinase; dapat diberikan per oral dan tahan terhadap asam lambung. Makanan dalam lambung tidak mengganggu absorpsinya, tetapi memperlambat tercapainya kadar puncak. Kadar puncak darah mencapai 32 ug/ml pada dosis terapi. Ekskresinya sekitar 90% melalui urin dalam bentuk tetap. Waktu paruh sekitar 1 jam.

Dosis oral sefalekssin untuk orang dewasa ialah 1-4 gram sehari yang dibagi dalam 4 dosis. Dosis anak ialah 25-50 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 4 dosis. Dalam keadaan gagal ginjal, dosis obat harus disesuaikan. Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul 250 dan 500 mg dan suspensi oral 125 dan 250 mg/5 ml.

SEFRADIN. Struktur dan aktivitas *in vitro* mirip sefalekssin. Dapat diberikan per oral, IM maupun IV. Karena absorpsi melalui saluran cerna sangat cepat dan lengkap, maka kadar plasma yang dapat dicapai mendekati pemberian IM yaitu sekitar 10-18 ug/ml sesudah pemberian 0,5 g per oral atau secara IM.

Dosis oral sefradin untuk orang dewasa ialah 1-4 g/hari yang dibagi dalam 4 dosis. Dosis untuk anak ialah 25-50 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 4 dosis.

Dosis parenteral untuk orang dewasa ialah 2-8 g/hari IM atau IV, untuk anak 50-100 mg/kg BB/hari, yang dibagi dalam 3-6 dosis. Dosis obat harus disesuaikan pada penderita gagal ginjal.

Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul 250 dan 500 mg, suspensi oral 125 dan 250 mg/5 ml, bubuk obat suntik 0,25; 0,5; 1 dan 2 g.

SEFADROKSIL. Obat ini merupakan derivat parahidroksi sefalekssin. Efek *in vitro* mirip sefalekssin, tetapi kadar plasma agak lebih tinggi.

Dosis oral sefadroksil untuk orang dewasa ialah 1-2 g/sehari yang dibagi dalam 2 dosis. Untuk anak diberikan 30 mg/kg BB sehari, dibagi dalam 2 dosis. Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul 500 mg, tablet 1 g, serta suspensi oral 125 dan 250 mg/5 ml. Dosis obat perlu disesuaikan pada penderita dengan payah ginjal.

SEFALOSPORIN GENERASI KEDUA

SEFAMANDOL. Dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama, obat ini lebih aktif terhadap bakteri gram-negatif tertentu, terutama *H. influenzae*, spesies *Enterobacter*, *Proteus indolis*, *E. coli* dan spesies *Klebsiella*. Sebagian besar kokus gram-positif sensitif terhadapnya. Waktu paruh 45 menit dan diekskresi melalui saluran kemih. Pada pemberian dosis 1 g IM, kadar plasma mencapai 36 ug/ml.

SEFOKSITIN. Sefamisin dihasilkan oleh *Streptomyces lactamdurans*. Obat ini kurang aktif terhadap spesies *Enterobacter* dan *H. influenzae*, dibanding sefamandol. Terhadap kuman gram-positif juga kurang aktif bila dibandingkan dengan sefamandol dan sefalosporin generasi pertama. Tetapi obat ini lebih aktif dari sefalosporin generasi pertama dan generasi kedua yang lain terhadap kuman anaerob, misalnya *B. fragilis*.

Setelah pemberian 1 g IM, kadar dalam plasma mencapai 22 ug/ml. Waktu paruhnya sekitar 40 menit. Obat ini diindikasikan terutama untuk infeksi oleh kuman anaerobik atau campuran kuman aerobik dan anaerobik, misalnya penyakit radang pelvis dan abses paru-paru. Obat ini juga efektif terhadap *N. gonorrhoeae* penghasil penisilinase.

Dosis parenteral sefoksitin untuk orang dewasa ialah 3-12 g/hari (IM, IV) yang dibagi dalam 3-4 dosis. Dosis untuk anak ialah 80-160 mg/kg BB/hari yang dibagi dalam 4-6 dosis. Dosis harus disesuaikan bila ada gangguan fungsi ginjal. Obat ini tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1,2 dan 10 g.

SEFAKLOR. Kadar plasma setelah pemberian oral mencapai sekitar 50% kadar sefalekssin dengan dosis yang sama. Terhadap *H. influenzae*, sefaklor lebih aktif daripada generasi pertama.

SEFUROKSIM. Sefuroksim sangat mirip sefamandol dalam struktur kimia dan aktivitas antibakteri in vitro. Waktu paruh 1,7 jam dan diberikan tiap 8 jam. Kadar dalam cairan serebrospinal sekitar 10% kadar dalam plasma dan ini efektif untuk pengobatan meningitis oleh *H. influenzae* (termasuk yang resisten ampisilin), *N. meningitidis* dan *Str. pneumoniae*.

Sediaan sefalosporin generasi kedua lainnya mirip sefamandol, tetapi umumnya kurang aktif terhadap *H. influenzae*.

SEFALOSPORIN GENERASI KETIGA

SEFOTAKSIM. Obat ini sangat aktif terhadap berbagai kuman gram-positif maupun gram-negatif aerobik. Aktivitasnya terhadap *B. fragilis* sangat lemah dibandingkan dengan klindamisin dan metronidazol. Waktu paruh plasma sekitar 1 jam dan diberikan tiap 4 sampai 6 jam. Metabolitnya ialah desasetilsefotaksim yang kurang aktif. Obat ini efektif untuk pengobatan meningitis oleh bakteri gram-negatif. Dosis obat untuk orang dewasa ialah 2-12 g/hari IM atau IV yang dibagi dalam 3-6 dosis. Dosis untuk anak ialah 100-200 mg/kg BB/hari yang dibagi dalam 3-6 dosis. Dalam keadaan gagal ginjal diperlukan penyesuaian dosis. Sefotaksim tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1, 2 dan 10 g.

MOKSSALAKTAM. Struktur kimia berbentuk oksa-betalaktam yang terbentuk dari substitusi oksigen dengan atom sulfur pada nukleus sefam. Dibandingkan dengan sefotaksim, obat ini kurang aktif terhadap kuman gram-positif, *H. influenzae* dan *Enterobacteriaceae*, tetapi lebih aktif terhadap *Ps. aeruginosa* dan *B. fragilis*. Waktu paruh sekitar 2 jam dan diekskresi melalui saluran kemih dalam bentuk asal.

Efek samping yang dapat fatal, yaitu perdarahan, kemungkinan disebabkan moksalaktam dapat mengganggu hemostasis akibat hipoprotrombinemia dan disfungsi trombosit. Dianjurkan untuk memberikan profilaksis vitamin K 10 mg/minggu pada penggunaan moksalaktam. Karena disfungsi trombosit berhubungan dengan besarnya dosis, maka pada penderita dengan fungsi ginjal normal yang mendapat dosis 4 g/hari selama lebih dari 3 hari dianjurkan untuk memonitor waktu perdarahan. Dosis lazim obat ini ialah 2-4 g IM atau IV tiap 8-12 jam. Dosis untuk anak ialah 150-200 mg/kg BB/hari yang dibagi dalam 3-4 dosis. Dosis obat harus dikurangi pada keadaan gagal ginjal. Moksalaktam tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1, 2 dan 10g.

SEFTRIAKSON. Obat ini umumnya aktif terhadap kuman gram-positif, tetapi kurang aktif dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama. Waktu paruhnya mencapai 8 jam. Untuk meningitis obat ini diberikan dua kali sehari sedangkan untuk infeksi lain umumnya cukup satu kali sehari. Obat ini sekarang merupakan pilihan utama untuk uretritis oleh gonokokus tanpa komplikasi. Jumlah seftriakson yang terikat pada protein plasma umumnya sekitar 83-96%. Pada peningkatan dosis, persentase yang terikat protein menurun cepat. Dosis lazim obat ini ialah 1-2 g/hari IM atau IV dalam dosis tunggal atau dibagi dalam 2 dosis. Untuk uretritis oleh gonokokus tanpa komplikasi diberikan 250 mg IM. Untuk anak diberikan dosis 50-75 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 2 dosis. Dosis obat tidak perlu disesuaikan pada gagal ginjal atau adanya gangguan faal hati. Seftriakson tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 0,25; 0,5; dan 1 g.

SEFOPERAZON. Obat ini lebih aktif terhadap *Ps. aeruginosa* dibandingkan dengan sefotaksim dan moksalaktam. Waktu paruhnya sekitar 2 jam. Ekskresinya terutama melalui saluran empedu, hanya sekitar 25% melalui urin. Karena itu bila ada gangguan fungsi ginjal dosis tidak perlu diubah. Namun pada gangguan fungsi hepar hal ini perlu mendapat perhatian. Kadar puncak pada pemberian IV bervariasi dari 250 mg/ml setelah infus 2 g selama 20 menit sampai 375 ug/ml setelah suntikan bolus IV dengan jumlah yang sama. Pada pemberian IM kadar puncak dicapai 1 jam sesudah pemberian yaitu sekitar sepertiga sampai setengah kadar yang dapat dicapai dengan pemberian infus IV. Ikatan protein sefoperazon ialah 82-93%. Kadar tertinggi terdapat di dalam empedu. Pada meningitis, kadar dalam cairan serebrospinal dapat mencapai kadar antibakteri. Selain itu sefoperazon dapat meliwati sawar uri.

Semua efek samping sefalosporin yang umum, dapat timbul pada pemberian sefoperazon. Gejala seperti sindrom disulfiram terjadi pada peminum alkohol selama menggunakan obat ini, antara lain mual, muntah, diare, tekanan darah meningkat dan *flush*. Hipoprotrombinemia dapat terjadi pada penggunaan obat ini, tetapi dapat diatasi dengan vitamin K. Bila terjadi alergi berat, diatasi dengan pemberian antara lain epinefrin dan kortikosteroid bila perlu. Pada wanita hamil keamanan penggunaan obat ini belum diketahui secara pasti. Dosis lazim obat ini untuk orang dewasa ialah 2-4 g/hari IM atau IV yang dibagi dalam 2 dosis.

Dosis untuk anak ialah 100-150 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 2 atau 3 dosis. Dosis obat tidak perlu disesuaikan pada keadaan gagal ginjal. Sefoperazon tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1 dan 2 g.

SEFTAZIDIM. Aktivitas seftazidim terhadap bakteri gram-positif tidak sebaik sefotaksim. Yang jelas menonjol ialah aktivitasnya terhadap *Ps. aeruginosa*, jauh melebihi sefotaksim, sefsulodin dan piperasilin. Waktu paruh plasma sekitar 1.5 jam. Obat ini tidak dimetabolisme dalam tubuh dan diekskresi terutama melalui saluran kemih. Dosis lazim obat ini untuk orang dewasa ialah 1-2 g sehari IM atau IV setiap 8-12 jam. Dosis untuk anak ialah 30-50 mg/kg BB setiap 8 jam. Dosis obat perlu disesuaikan pada keadaan gagal ginjal. Seftazidim tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 0,5; 1 dan 2 g.

SEFIKSIM. Sefiksim adalah suatu sefalosporin generasi ketiga yang dapat diberikan secara oral. Sefalosporin generasi ketiga derivat yang lain hanya dapat diberikan secara parenteral.

Spektrum aktivitas antibakteri. In vitro, obat ini stabil terhadap berbagai jenis betalaktamase dan mempunyai spektrum antibakteri menyerupai spektrum sefotaksim. Sefiksim tidak aktif terhadap *S. aureus*, enterokokus (misalnya *E. faecalis*), pneumokokus yang resisten terhadap penisilin, *Pseudomonas*, *L. monocytogenes*, *Acinetobacter* dan *B. fragilis*.

Sefiksim digunakan untuk terapi otitis media akut, bronkitis akut, infeksi saluran kemih oleh kuman yang sensitif, dan gonore.

Efek samping sefiksim umumnya ringan. Yang tersering ialah diare (16%) dan keluhan saluran cerna lainnya.

Absorpsi sefiksim melalui oral berjalan lambat dan tidak lengkap. Bioavailabilitas absolut sekitar 40% sampai 50%. Dalam bentuk suspensi obat ini diserap lebih baik dari bentuk tablet. Kadar tinggi terdapat pada empedu dan urin.

Sefiksim diekskresi terutama melalui ginjal. Ekskresi melalui empedu sekitar 10% dari dosis. Obat ini tidak dimetabolisme. Waktu paruh eliminasi dalam serum antara 3 sampai 4 jam, dapat memengaruhi pada kelainan fungsi ginjal. Obat ini tidak bisa dikeluarkan dari tubuh dengan hemodialisis atau dialisis peritoneal.

Dosis oral untuk dewasa atau anak dengan berat badan lebih dari 50 kg ialah 200-400 mg sehari yang diberikan dalam 1-2 dosis. Untuk anak dengan

berat badan < 50 kg diberikan suspensi dengan dosis 8 mg/kg sehari. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet 200 dan 400 mg, serta suspensi oral 100 mg/5 ml.

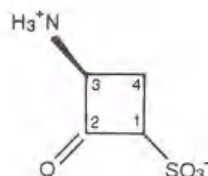
3. ANTIBIOTIKA BETALAKTAM LAINNYA

Dewasa ini telah dikembangkan antibiotika betalaktam lain yang tidak tergolong penisilin maupun sefalosporin.

3.1. MONOBAKTAM

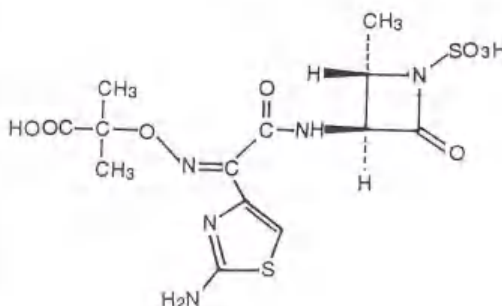
Monobaktam merupakan suatu senyawa betalaktam monosiklik, dengan inti dasar berupa cincin tunggal, asam-3 aminobaktamat.

Struktur ini berbeda dengan struktur kimia golongan antibiotika betalaktam terdahulu misalnya penisilin, sefalosporin, karbapenem, berinti dasar cincin ganda.



AZTREONAM

Aztreonam merupakan derivat monobaktam pertama yang terbukti bermanfaat secara klinis.



Monobaktam pada awalnya diisolasi dari kuman a.l. *Gluconobacter*, *Acetobacter*, *Chromobacterium*, tetapi aktivitas antibakterinya sangat lemah. Kemudian dikembangkan monobaktam sintetik, yaitu aztreonam, dengan menambahkan suatu oksim-aminotiazol sebagai rantai samping ditambah gugus karboksil pada posisi 3 dan satu gugus alfa-metil pada posisi 4. Perubahan struktur tersebut sangat meningkatkan stabilitas aztreonam terhadap berbagai betalaktamase dan aktivitas antibakterinya terhadap kuman gram-negatif aerobik, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*.

MEKANISME KERJA. Aztreonam bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel kuman, seperti antibiotika betalaktam lain. Antibiotik ini dengan mudah menembus dinding dan membran sel kuman gram-negatif aerobik, dan kemudian mengikat erat *penicillin-binding-protein* 3 (=PBP 3). Pengaruh interaksi tersebut pada kuman ialah terjadi perubahan bentuk filamen, pembelahan sel terhambat dan mati. Kadar bunuh minimal aztreonam terhadap kuman yang peka tidak banyak berbeda dengan KHMnya. Aztreonam tidak terikat pada PBP esensial kuman gram-positif dan kuman anaerob.

Aztreonam hanya aktif terhadap kuman gram-negatif aerobik termasuk *Haemophilus influenzae* dan meningokok serta gonokok yang menghasilkan betalaktamase. Terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk yang resisten terhadap penisilin, sefalosporin generasi satu dan aminoglikosida, potensinya sebanding dengan sefalosporin generasi ketiga. Terhadap berbagai strain *Pseudomonas aeruginosa*, aztreonam sangat aktif, tetapi seftazidim masih sedikit lebih poten. Obat ini tidak aktif terhadap spesies *Acinetobacter*, *Xantomonas maltophilia*, *Achromobacter xyloxydans*, spesies *Alcaligenes* dan *Legionella pneumophila*. Aztreonam tahan terhadap betalaktamase umumnya, kecuali betalaktamase tertentu seperti yang dihasilkan *Klebsiella oxytoca* suatu kuman yang jarang ditemukan.

FARMAKOKINETIK. Aztreonam harus diberikan secara IM atau IV, karena tidak diabsorpsi melalui saluran cerna.

Kadar puncak dalam serum darah pada pemberian 1 g IM dalam waktu 60 menit mencapai 46 ug/ml dan pada pemberian bolus IV 125 ug/ml. Pemberian 1 g aztreonam secara infus selama 30 menit, mencapai kadar puncak dalam darah 90 sampai 164 ug/ml. Sekitar 56% aztreonam dalam darah terikat pada protein plasma. Obat ini di-dis-

tribusi luas ke dalam berbagai jaringan dan cairan tubuh yaitu sinovial, pleural, perikardial, peritoneal, calran lepuh, sekresi bronkus, tulang, empedu hati, paru paru, ginjal, otot, endometrium dan usus. Kadar dalam urin tinggi. Selain itu kadar dalam prostat yang tidak meradang dapat mencapai sekitar 8 ug/g jaringan dalam waktu 1 sampai 3 jam sesudah pemberian IM. Kadar tersebut jauh lebih tinggi dari KHM *Enterobacteriaceae* pada umumnya. Pada meningitis kadar yang dapat dicapai di CSS sekitar 5 sampai 10 kali lebih tinggi dari KHM *Enterobacteriaceae*. Penetrasi ke dalam CSS bila tidak ada meningitis hanya mencapai kadar sekitar 1/4 kali bila dibandingkan dengan pada meningitis. Ekskresi terutama melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus ginjal dalam bentuk utuh, yaitu sekitar 70% dosis yang diberikan. Probenesid memperlambat ekskresinya. Sekitar 7% obat dimetabolisme dan metabolitnya kemudian diekskresi melalui urin. Hanya 1% yang diekskresi melalui tinja dalam bentuk utuh. Pada orang dewasa waktu paruh aztreonam mencapai 1,7 jam (1,6 sampai 2,1 jam), pada neonatus jauh lebih lama. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal perlu penyesuaian dosis aztreonam, karena waktu paruh eliminasi memanjang, bahkan pada gagal ginjal waktu paruh eliminasinya dapat mencapai 6 jam. Pada pasien yang mengalami hemodialisis perlu diberi dosis suplemen. Pada sirosis hepatitis penggunaan jangka panjang perlu penyesuaian dosis, karena dalam keadaan ini bersihan total menurun 20% sampai 25%.

INDIKASI. Aztreonam tunggal maupun dalam kombinasi dengan antimikroba lain, efektif untuk mengatasi infeksi berat oleh kuman gram-negatif aerobik. Indikasinya antara lain untuk infeksi saluran kemih dengan komplikasi, saluran napas bawah, kulit dan struktur kulit, alat kelamin, intra-abdominal, tulang dan bakteremia pada dewasa dan anak.

Spektrum antibakteri aztreonam mirip antibiotika aminoglikosida, tetapi tidak aktif terhadap kuman gram-positif. Sehubungan dengan itu aztreonam dapat menjadi alternatif aminoglikosida, khusus untuk infeksi kuman gram-negatif. Untuk penderita infeksi yang memerlukan antimikroba spektrum luas dan tidak tahan terhadap aminoglikosida dan antimikroba betalaktam lain, kombinasi aztreonam dengan antibiotika yang aktif terhadap kuman gram-positif misalnya vankomisin merupakan pilihan yang baik.

EFEK SAMPING. Efek samping aztreonam tidak banyak berbeda dengan antibiotika betalaktam lain,

Penggunaan rutin untuk neonatus tidak dianjurkan, sampai ada data yang pasti bahwa kadar tinggi arginin yang terdapat pada sediaan sebanyak 780 mg/g antibiotik tidak menyebabkan hipoglikemia.

POSOLOGI. Aztreonam diberikan secara suntikan IM yang dalam, bolus IV perlahan-lahan atau infus intermiten dengan periode 20 sampai 60 menit. Perlu diperhatikan instruksi pabrik pembuat untuk masing-masing sediaan.

Dosis dewasa, 1-8 g/hari, dibagi untuk pemberian setiap 6 sampai 12 jam. Untuk infeksi saluran kemih 500 mg atau 1 g setiap 8 sampai 12 jam.

Pemberian IV dianjurkan untuk yang memerlukan dosis lebih dari 1 g misalnya pasien sepsisemia bakterial, abses intra-abdominal, peritonitis atau infeksi sistemik berat lainnya. Untuk infeksi *Ps.aeruginosa*, 2 g tiap 6 atau 8 jam, terutama pada awal terapi. Pada pasien usia lanjut, dianjurkan untuk menggunakan klirens kreatinin sebagai pedoman pengaturan dosis bila perlu. Untuk bayi dan anak-anak, ketentuan dosis belum mantap, tapi dianjurkan 90 sampai 120 mg/kg/hari dibagi dalam 3-4 dosis.

Untuk pasien dewasa dengan gangguan fungsi ginjal, anjuran pengaturan dosis sebagai berikut: bersihan kreatinin 30 sampai 10/ml/menit/ $1,73 M^2$, dosis awal 1 atau 2 g, kemudian dosis penunjang setengah dosis biasa dengan interval 6, 8 atau 12 jam; untuk bersihan kreatinin kurang dari 10 ml/menit/ $1,73 M^2$, dosis awal 500 mg, 1 g atau 2 g kemudian dosis penunjang seperempat dosis biasa dengan interval 6, 8 atau 12 jam. Untuk infeksi berat selain dosis penunjang, seperdelapan dari dosis awal diberikan setiap sesudah dilakukan hemodialisis. Sediaan : bubuk 500 mg, 1 g dan 2 g.

3.2. PENGHAMBAT BETALAKTAMASE DENGAN KOMBINASINYA

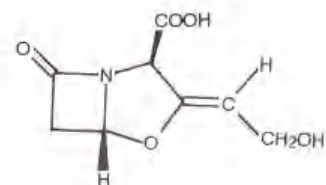
PENGHAMBAT BETALAKTAMASE

Penghambat betalaktamase yang telah digunakan dalam pengobatan ialah asam klavulanat dan sulbaktam. Penghambat tersebut tidak memperlihatkan aktivitas antibakteri, sehingga tidak dapat digunakan sebagai obat tunggal untuk menanggulangi penyakit infeksi. Bila dikombinasi dengan antibiotika betalaktam, penghambat ini akan mengikat enzim betalaktamase, sehingga antibiotika pasa-

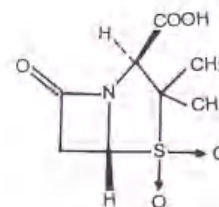
ngannya bebas dari pengrusakan oleh enzim tersebut dan dapat menghambat sintesis dinding sel bakteri yang dituju.

Sifat ikatan betalaktamase dengan penghambatnya ini umumnya menetap, penghambatnya seringkali bekerja sebagai suatu *suicide inhibitor*, karena ikut hancur di dalam betalaktamase yang diikatnya.

ASAM KLAVALANAT. Obat ini diisolasi dari jamur *Strep. clavuligerus*. Sulbaktam, suatu sulfon asam penisilinat, merupakan derivat sintesis 6-aminopenisilinat. Kedua inhibitor ini menghambat eksoenzim stafilokok yang diperantarai *plasmid* dan betalaktamase Richmond dan Sykes Tipe II, III, IV, V dan VI; diantaranya termasuk enzim TEM-I (Tipe III) yang dihasilkan oleh *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Salmonella* dan *Shigella*. Selain itu juga betalaktamase yang diperantarai plasmid lain yang dihasilkan oleh bakteri gram-negatif tertentu dan enzim yang diperantarai kromosom yang dihasilkan oleh *Klebsiella* (Tipe IV), *B. fragilis* dan *Legionella*. Betalaktamase yang diperantarai kromosom, Richmond dan Sykes Tipe I yang dihasilkan oleh *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* dan *Acinetobacter* umumnya resisten terhadap asam klavulanat dan sulbaktam. Contoh sediaan kombinasi tetap yang tersedia untuk pengobatan ialah a.l. : Amoksisilin/klavulanat potasium, ampicilin/sulbaktam dan tikarsilin/klavunamat potasium.



asam klavulanat



sulbaktam

KOMBINASI AMOKSISILIN/KALIUM KLAVULANAT

Amoksisilin tunggal in vitro aktif terhadap berbagai kuman aerobik dan anaerobik gram-positif dan gram-negatif bukan penghasil betalaktamase. Kombinasi amoksisilin/kalium klavulanat tidak meningkatkan aktivitas in vitro terhadap kuman yang sensitif tersebut, tetapi memperluas spektrum aktivitasnya terhadap kuman penghasil betalaktamase yang intrinsik termasuk strain yang sensitif. Kombinasi ini tidak aktif terhadap *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin.

FARMAKOKINETIK. Kedua komponen obat kombinasi ini profil farmakokinetiknya mirip dan tidak saling menghambat. Absorpsi kalium klavulanat tidak dipengaruhi oleh makanan, susu atau antasid. Obat ini tahan terhadap suasana asam. Pada sukarelawan sehat, pemberian per oral 125 mg kalium klavulanat (KV) bersama amoksisilin 500 mg, kadar tertinggi rata-rata KV dalam darah akan mencapai 3,5-3,9 ug/ml dalam satu sampai dua jam setelah pemberian. Sekitar 30% KV terikat pada protein plasma, sisanya didistribusi terutama ke dalam cairan ekstrasel. Kadar KV yang cukup terdapat pada empedu, cairan pleura dan peritoneal dan cairan telinga tengah. Kadar dalam cairan otak rendah, bila tidak ada peradangan mening. Pada dosis tinggi kadar dalam sputum cukup tinggi. Kadar KV di dalam cairan amnion dan tali pusat mencapai sekitar 50% dari kadar dalam darah ibu.

Ekskresi KV terutama melalui ginjal, tetapi probenesid tidak mempengaruhi bersih ginjal obat tersebut. Setelah 6 jam pemberian, sekitar 25% sampai 40% obat ini terdapat didalam urin dalam bentuk asal. Waktu paruh eliminasinya sekitar 1 jam. Waktu paruh ini memanjang bila ada gangguan fungsi ginjal. Penyesuaian dosis KV dibuat bersama dengan penyesuaian dosis amoksisilin.

INDIKASI. Kombinasi amoksisilin/kalium klavulanat (A/KV) diindikasikan sebagai obat alternatif untuk berbagai infeksi oleh jenis bakteri gram-negatif dan gram-positif yang termasuk cakupan spektrum aktivitas amoksisilin tetapi memproduksi betalaktamase, selain itu juga kuman anaerob. Obat ini diindikasikan untuk infeksi berikut.

Infeksi akut pada telinga-hidung-tenggorokan, infeksi ringan sampai sedang saluran napas bawah oleh *H. influenzae*, *M. catarrhalis* yang memproduksi betalaktamase, yang tidak dapat diatasi oleh kotrimoksazol atau sefalosporin oral karena alergi,

resisten atau sebab lain. Bila penyebab infeksi tidak memproduksi betalaktamase, amoksisilin tunggal merupakan obat pilihan utama.

Infeksi saluran kemih berulang pada anak dan dewasa oleh *E. coli* dan kuman patogen lain yang memproduksi betalaktamase, yang tidak dapat diatasi oleh kotrimoksazol, kuinolon atau sefalosporin oral.

Infeksi jaringan lunak oleh berbagai kuman patogen penghasil betalaktamase yang resisten terhadap isoksasolil penisilin, atau sefalosporin oral generasi pertama.

Infeksi oleh *Eikenella corrodens*, streptokokus, *S. aureus*, anaerob oral pada luka gigitan oleh manusia; dan infeksi *Pasteurella multocida*, streptokokus, *S. aureus*, anaerob oral akibat luka gigitan hewan. Untuk ini A/KV merupakan pilihan utama.

Chancroid oleh *H. ducrey* yang penghasil betalaktamase, yang tidak dapat diatasi oleh eritromisin atau seftriakson.

EFEK SAMPING. Amoksisilin/kalium klavulanat umumnya jarang menimbulkan efek samping berat. Efek samping yang paling sering timbul ialah diare, terutama pada dosis KV > 250 mg. Jenis efek samping A/KV sama dengan amoksisilin tunggal. D dilaporkan A/KV dapat mengganggu fungsi hati yaitu berupa peningkatan transaminase serum. Kelainan ini dapat kembali normal bila obat dihentikan. Alergi terhadap penisilin merupakan kontraindikasi pemberian A/KV.

POSOLOGI. Dosis A/KV per oral untuk dewasa dan anak (berat > 40 kg) ialah 250 mg/125 mg tiap 8 jam. Untuk penyakit berat dosis A/KV 500 mg/125 mg tiap 8 jam. Untuk anak-anak < 40 kg dosis amoksisilin 20 mg/kg /hari, dosis KV disesuaikan dengan dosis amoksisilin.

DINATRIUM TIKARSILIN/KALIUM KLAVULANAT

Tikarsilin ialah suatu karboksipenisilin, berspektrum antibakteri lebih luas dari ampisilin, termasuk *Ps. aeruginosa* dan kokus gram-negatif. Obat ini aktif terhadap bakteri gram-positif kecuali enterokok dan stafilokok penghasil betalaktamase atau resisten terhadap metisilin. Tambahan asam klavulanat tidak meningkatkan aktivitas tikarsilin terhadap *Ps. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *S. marcescens* dan *Enterobacter*.

Seperti kombinasi amoksisilin/klavulanat, kombinasi tikarsilin/kalium klavulanat memperluas

spektrum tikarsilin. Tetapi kombinasi ini kurang efektif terhadap stafiliok yang resisten metisilin.

Efek samping kombinasi sama dengan tikarsilin dan amoksisilin/kalium klavulanat.

FARMAKOKINETIK. Setelah pemberian infus (30 menit) 3 g tikarsilin/100 g kalium klavulanat, segera dicapai kadar puncak rata-rata dalam darah tikarsilin 330 ug/ml dan asam klavulanat 8 ug/ml. Kadar yang sama akan dicapai bila kedua obat tersebut diberikan masing-masing dalam bentuk tunggal.

PENGUNAAN. Tikarsilin/klavulanat diindikasikan untuk infeksi berat saluran napas bawah, saluran kemih, tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak dan septisemia oleh bakteri gram-negatif, *S. aureus* penghasil betalaktamase, dan kuman yang peka terhadap tikarsilin. Selain itu digunakan juga untuk pengobatan infeksi campur intra-abdominal dan ginekologik.

POSOLOGI. Tikarsilin/kalium klavulanat diberikan secara infus intermiten selama 30 menit. Untuk infeksi saluran kemih sistemik pada orang dewasa (60 kg) dosis tikarsilin/kalium klavulanat 3 g/100 mg tiap 6 jam per hari; untuk pasien kurang dari 60 kg, 200 sampai 300 mg/kg /hari (berdasarkan komponen tikarsilin) dibagi tiap 4 sampai 6 jam pemberian. Dosis anak di bawah 12 tahun belum diketahui.

NATRIUM AMPISILIN/NATRIUM SULBAKTAM

In vitro ampicilin (AP) aktif terhadap berbagai kuman gram-positif dan gram-negatif dan beberapa jenis kuman anaerob. Kombinasi dengan sulbaktam (SB) tidak mengubah aktivitas AP, tetapi memperluas spektrumnya mencakup kuman penghasil betalaktamase yang intrinsik termasuk galur peka terhadap AP dan kuman anaerob termasuk *B. fragilis*.

INDIKASI. Ampicilin/sulbaktam diindikasikan pada infeksi (oleh kuman yang sensitif) ginekologik, intra abdominal dan kulit serta jaringan lain pada dewasa dan anak usia lebih dari 12 tahun. Selain itu juga diindikasikan untuk mengatasi infeksi campur aerobik dan anaerobik.

FARMAKOKINETIK. Kedua komponen tersebut tidak saling mempengaruhi secara farmakokinetik. Pemberian AP/SB 2 g/1 g secara infus IV selama 15 menit akan menghasilkan kadar puncak dalam serum 120 ug/ml dan 60 ug/ml. Satu jam setelah pemberian IM AP/SB 1 g/500 mg kadar puncak

rata-rata dalam serum mencapai 18 ug/ml dan 13 ug/ml.

Sekitar 38% SB dalam serum terikat protein plasma, obat ini didistribusi terutama ke dalam cairan ekstrasel. Sulbaktam mencapai kadar tinggi di urin, kadar cukup di empedu, mukosa saluran cerna, saluran reproduksi wanita, selain itu dapat melewati plasenta dan terdapat di air susu ibu. Ekskresi SB melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli ginjal, dapat diperlambat oleh probenesid. Kira-kira 75%-85% dosis terdapat di urin dalam bentuk asal, setelah $\pm$ 8 jam. Waktu paruh eliminasi SB $\pm$ 1 jam pada dewasa sehat. Pada neonatus, usia lanjut dan penderita kelainan fungsi ginjal waktu paruh SB memanjang. Pada gangguan fungsi ginjal perlu penyesuaian dosis.

POSOLOGI. Ampicilin/sulbaktam dapat diberikan secara IM dalam, IV 10 sampai 15 menit atau infus IV (50 ml dalam 100 ml pelarut) 15 sampai 30 menit. Untuk dewasa IV, IM-dalam AP/SB 1 g/0,5 g - 2g/1 g setiap 6 jam. Dosis total sulbaktam tidak lebih dari 4 g/hari. Untuk anak kurang dari 12 tahun belum ada dosis mapan. Untuk penderita dengan kelainan fungsi ginjal dosis disesuaikan dengan bersihan kreatinin, sebagai berikut :

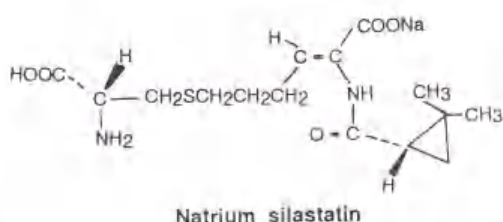
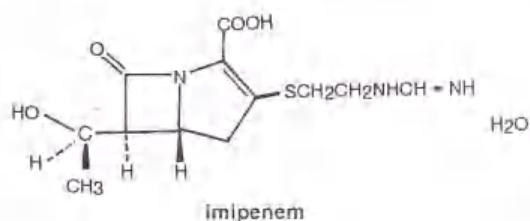
Bersihan kreatinin	Waktu Paruh ampicilin/sulbaktam (jam)	Dosis
> 30	1	1,5 - 3 g tiap 6-8 jam
15 - 29	5	1,5 - 3 g tiap 12 jam
5 - 14	9	1,5 - 3 g tiap 24 jam

EFEK SAMPING. Dosis ini umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping yang timbul sama dengan efek samping ampicilin tunggal.

3.3. KOMBINASI KARBAPENEM

IMIPENEM/NATRIUM SILASTATIN

Imipenem, suatu turunan tienamisin, merupakan karbapenem pertama yang digunakan dalam pengobatan. Tienamisin diproduksi oleh *Streptomyces cattleya*. Imipenem mengandung cincin betalaktam dan cincin lima segi tanpa atom sulfur. Oleh enzim dehidropeptidase yang terdapat pada brush border tubuli ginjal, obat ini dimetabolisme menjadi metabolit yang nefrotoksik. Hanya sedikit yang terdeteksi dalam bentuk asal di urin.



Silastatin, penghambat dehidropeptidase-1, tidak beraktivitas antibakteri. Bila diberikan bersama imipenem dalam perbandingan sama, silastatin akan meningkatkan kadar imipenem aktif di dalam urin dan mencegah efek toksiknya terhadap ginjal.

Mekanisme kerja dan spektrum antibakteri. Imipenem mengikat PBP2 dan menghambat sintesis dinding sel kuman. *In vitro* obat ini berspektrum sangat luas, termasuk kuman gram-positif dan gram-negatif, baik yang aerobik maupun anaerobik; imipenem beraktivitas bakterisid. Selain itu obat ini resisten terhadap berbagai jenis betalaktamase baik yang diperantarai plasmid maupun kromosom. Imipenem *in vitro* sangat aktif terhadap kokus gram-positif, termasuk stafilokok, streptokok, pneumokok dan *E. faecalis* serta kuman penghasil betalaktamase umumnya. Tetapi obat ini tidak aktif terhadap stafilokok resisten metisilin atau galur yang uji koagulasinya negatif. Imipenem aktif terhadap sebagian besar *Enterobacteriaceae*, potensinya sebanding dengan aztreonam dan sefalosporin generasi ketiga. Selain itu spektrumnya meluas mencakup kuman yang resisten penisilin, aminoglikosida dan sefalosporin generasi ketiga. Imipenem juga sangat aktif terhadap meningokok, gonokokus dan *H. influenzae* termasuk yang memproduksi betalaktamase. Terhadap *Acinetobacter* dan *Ps. aeruginosa* aktivitasnya sebanding dengan seftazidim. Terhadap kuman anaerob aktivitasnya sebanding dengan klindamisin dan metronidazole, tetapi terhadap *Clostridium difficile* tidak aktif. Terhadap sebagian besar kuman yang sensitif terha-

dapnya, imipenem memperlihatkan efek pasca-antibiotik.

INDIKASI. Imipenem/silastatin digunakan untuk pengobatan infeksi berat oleh kuman yang sensitif, termasuk infeksi nosokomial yang resisten terhadap antibiotik lain, misalnya infeksi saluran napas bawah, intra abdominal, obstetri-ginekologi, osteomielitis dan endokarditis oleh *S. aureus*. Untuk infeksi berat oleh *Ps. aeruginosa* dianjurkan agar dikombinasikan dengan aminoglikosida, karena ber-efek sinergistik.

EFEK SAMPING. Imipenem/silastatin dosis 1 sampai 4 g tiap komponen per hari, umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping yang mungkin timbul secara umum sama dengan antibiotik betalaktam lainnya.

Efek samping yang paling sering dari imipenem ialah mual, muntah, kemerahan kulit dan reaksi lokal pada tempat infus. Kejang dilaporkan terjadi pada 0,9% dari 1.754 pasien yang mendapat obat tersebut. Sehubungan dengan hal tersebut obat ini dikontraindikasikan pada pasien yang berisiko tinggi untuk menderita kejang. Bila diberikan bersama siklosporin sebaiknya hati-hati, karena keduanya dapat mengganggu susunan saraf pusat.

FARMAKOKINETIK. Imipenem maupun silastatin tidak diabsorpsi melalui saluran cerna, sehingga harus diberikan secara suntikan. Setelah pemberian masing-masing 1 g imipenem/silastatin secara infus 30 menit, kadar puncak rata-rata dapat mencapai 52 dan 65 µg/ml. Enam jam kemudian kadar menurun sampai 1 µg/ml. Kadar puncak imipenem dalam plasma (10 dan 12 µg/ml) dicapai dalam 2 jam. Kadar puncak silastatin 24 dan 33 µg/ml yang dicapai 1 jam sesudah pemberian. Kira-kira 20% imipenem dan 40% silastatin terikat protein plasma. Distribusi obat ini merata ke berbagai jaringan dan cairan tubuh. Pada meningitis, pemberian 1 g obat ini tiap 6 jam, akan mencapai kadar dalam cairan otak setinggi 0,5 dan 11 µg/ml. Kadar imipenem dalam empedu umumnya rendah. Obat ini diekskresi melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli ginjal.

Bila diberikan bersama silastatin, ± 70% dari dosis imipenem diekskresi di urin dalam bentuk asal 10 jam sesudah pemberian, sisanya dimetabolisme. Silastatin diekskresi dalam urin sekitar 75% dalam bentuk asal, sisanya dimetabolisme. Metabolit utama sebanyak ± 12% dari dosis terdapat di

urin sebagai N-asetil silastatin. Ekskresi imipenem maupun silastatin melalui tinja hanya sekitar 1%.

Waktu paruh imipenem dan silastatin ± 1 jam pada orang dewasa. Pada kelainan fungsi ginjal waktu paruh imipenem dapat mencapai 3,5 sampai 4 jam dan silastatin sampai 16 jam sehingga perlu penyesuaian dosis. Pada hemolisis waktu paruh

imipenem 2,5 jam dan silastatin 3,8 jam, sehingga sesudah dialisis perlu dosis suplemen.

POSOLOGI. Dosis lazim imipenem ialah 0,5-1 g tiap 6 jam. Dosis harus dikurangi pada keadaan payah ginjal dan dosis tambahan diberikan setelah hemodialisis.

44. GOLONGAN TETRASIKLIN DAN KLORAMFENIKOL

R. Setiabudy dan L. Kunardi

1. Golongan tetrasiklin
 - 1.1. Asal dan kimia
 - 1.2. Mekanisme kerja
 - 1.3. Efek antimikroba
 - 1.4. Farmakokinetik
 - 1.5. Efek samping
 - 1.6. Penggunaan klinik
 - 1.7. Sediaan dan posologi
2. Kloramfenikol
 - 2.1. Asal dan kimia
 - 2.2. Efek antimikroba
 - 2.3. Farmakokinetik
 - 2.4. Efek samping
 - 2.5. Penggunaan klinik
 - 2.6. Sediaan dan posologi
 - 2.7. Tiamfenikol

1. TETRASIKLIN

1.1. ASAL DAN KIMIA

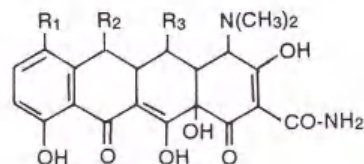
Antibiotik golongan tetrasiklin yang pertama ditemukan ialah klortetrasiklin yang dihasilkan oleh *Streptomyces aureofaciens*. Kemudian ditemukan oksitetrasiklin dari *Streptomyces rimosus*. Tetrasiklin sendiri dibuat secara semisintetik dari klortetrasiklin, tetapi juga dapat diperoleh dari spesies *Streptomyces* lain.

Tetrasiklin merupakan basa yang sukar larut dalam air, tetapi bentuk garam natrium atau garam HCl-nya mudah larut. Dalam keadaan kering, bentuk basa dan garam HCl tetrasiklin bersifat relatif stabil. Dalam larutan, kebanyakan tetrasiklin sangat labil jadi cepat berkurang potensinya.

Struktur kimia golongan tetrasiklin dapat dilihat pada Gambar 44-1.

1.2. MEKANISME KERJA

Golongan tetrasiklin menghambat sintesis protein bakteri pada ribosomnya. Paling sedikit terjadi 2 proses dalam masuknya antibiotik ke dalam ribosom bakteri gram-negatif; pertama yang disebut difusi pasif melalui kanal hidrofilik, ke dua ialah sistem transport aktif. Setelah masuk maka antibiotik berikatan dengan ribosom 30S dan menghalangi masuknya kompleks tRNA-asam amino pada lokasi asam amino.



Jenis tetrasiklin	G u g u s		
	R ₁	R ₂	R ₃
1. Klortetrasiklin	-Cl	-CH ₃ , -OH	-H, -H
2. Oksitetrasiklin	-H	-CH ₃ , -OH	-OH, -H
3. Tetrasiklin	-H	-CH ₃ , -OH	-H, -H
4. Demeklosiklin	-Cl	-H, -OH	-H, -H
5. Doksisiklin	-H	-CH ₃ , -H	-OH, -H
6. Minosiklin	-N(CH ₃) ₂	-H, -H	-H, -H

Gambar 44-1. Struktur kimia golongan tetrasiklin

1.3. EFEK ANTIMIKROBA

Pada umumnya spektrum golongan tetrasiklin sama (sebab mekanisme kerjanya sama), namun terdapat perbedaan kuantitatif dari aktivitas masing-masing derivat terhadap kuman tertentu. Hanya mikroba yang cepat membelah yang dipengaruhi obat ini.

Golongan tetrasiklin termasuk antibiotik yang terutama bersifat bakteriostatik dan bekerja dengan jalan menghambat sintesis protein kuman (lihat Bab 39).

Spektrum Antimikroba. Tetrasiklin memperlihatkan spektrum antibakteri luas yang meliputi kuman gram-positif dan negatif, aerobik dan anaerobik. Selain itu juga aktif terhadap spiroket, mikoplasma, riketsia, klamidia, legionela dan protozoa tertentu.

Pada umumnya tetrasiklin tidak digunakan untuk pengobatan infeksi oleh streptokokus karena ada obat lain yang lebih efektif yaitu penisilin G, eritromisin, sefalosporin; kecuali doksisisiklin yang digunakan untuk pengobatan sinusitis pada orang dewasa yang disebabkan oleh *Str. pneumoniae* dan *Str. pyogenes*. Banyak strain *S. aureus* yang resisten terhadap tetrasiklin.

Tetrasiklin dapat digunakan sebagai pengganti penisilin dalam pengobatan infeksi batang gram-positif seperti *B. anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium tetani* dan *Listeria monocytogenes*.

Kebanyakan strain *N. gonorrhoeae* sensitif terhadap tetrasiklin, tetapi *N. gonorrhoeae* penghasil penisilinase (PPNG) biasanya resisten terhadap tetrasiklin.

Efektivitasnya tinggi terhadap infeksi batang gram-negatif seperti *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Pseudomonas mallei*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter fetus*, *Haemophilus ducreyi* dan *Calymatobacterium granulomatis*, *Yersinia pestis*, *Pasteurella multocida*, *Spirillum minor*, *Leptotrichia buccalis*, *Bordetella pertussis*, *Acinetobacter* dan *Fusobacterium*. Strain tertentu *H. influenzae* mungkin sensitif, tetapi *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* indol positif dan *Pseudomonas* umumnya resisten.

Tetrasiklin juga merupakan obat yang sangat efektif untuk infeksi *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, dan berbagai riketsia. Selain itu obat ini juga aktif terhadap *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Actinomyces israelii*. Dalam kadar tinggi antibiotik ini menghambat pertumbuhan *Entamoeba histolytica*.

Resistensi. Beberapa spesies kuman, terutama streptokokus beta hemolitikus, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Str. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides*, *Shigella* dan *S. aureus* makin meningkat resistensinya terhadap tetrasiklin. Resistensi terhadap satu jenis tetrasiklin biasanya disertai re-

sistensi terhadap semua tetrasiklin lainnya, kecuali minosiklin pada resistensi *S. aureus* dan doksisisiklin pada resistensi *B. fragilis*.

1.4. FARMAKOKINETIK

Absorpsi. Sekitar 30-80 % tetrasiklin diserap dalam saluran cerna. Doksisisiklin dan minosiklin diserap lebih dari 90 %. Absorpsi ini sebagian besar berlangsung di lambung dan usus halus bagian atas. Adanya makanan dalam lambung menghambat penyerapan golongan tetrasiklin, kecuali minosiklin dan doksisisiklin. Absorpsi berbagai jenis tetrasiklin dihambat dalam derajat tertentu oleh pH tinggi dan pembentukan kelat yaitu kompleks tetrasiklin dengan suatu zat lain yang sukar diserap seperti aluminium hidroksid, garam kalsium dan magnesium yang biasanya terdapat dalam antasid, dan juga ferum. Tetrasiklin diberikan sebelum makan atau 2 jam sesudah makan.

Tetrasiklin fosfat kompleks tidak terbukti lebih baik absorpsinya dari sediaan tetrasiklin biasa.

Distribusi. Dalam plasma semua jenis tetrasiklin terikat oleh protein plasma dalam jumlah yang bervariasi.

Pemberian oral 250 mg tetrasiklin, klortetrasiklin dan oksitetrasiklin tiap 6 jam menghasilkan kadar sekitar 2.0-2.5 mcg/ml.

Masa paruh doksisisiklin tidak berubah pada insufisiensi ginjal sehingga obat ini boleh diberikan pada gagal ginjal.

Dalam cairan serebrospinal (CSS) kadar golongan tetrasiklin hanya 10-20 % kadar dalam serum. Penetrasi ke CSS ini tidak tergantung dari adanya meningitis. Penetrasi ke cairan tubuh lain dan jaringan tubuh cukup baik. Obat golongan ini ditimbun dalam sistem retikuloendotelial di hati, limpa dan sumsum tulang, serta di dentin dan email dari gigi yang belum bererupsi. Golongan tetrasiklin menembus sawar uri, dan terdapat dalam air susu ibu dalam kadar yang relatif tinggi. Dibandingkan dengan tetrasiklin lainnya, doksisisiklin dan minosiklin daya penetrasinya ke jaringan lebih baik.

Ekskresi. Golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin dengan filtrasi glomerulus, dan melalui empedu. Pada pemberian per oral kira-kira 20 - 55 % golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin. Golongan tetrasiklin yang diekskresi oleh hati ke dalam empedu mencapai kadar 10 kali kadar dalam serum. Sebagian besar obat yang diekskresi ke dalam

lumen usus ini mengalami sirkulasi enterohepatik; maka obat ini masih terdapat dalam darah untuk waktu lama setelah terapi dihentikan. Bila terjadi obstruksi pada saluran empedu atau gangguan faal hati obat ini akan mengalami akumulasi dalam darah. Obat yang tidak diserap diekskresi melalui tinja.

Antibiotik golongan tetrasiklin dibagi menjadi 3 golongan berdasarkan sifat farmakokinetiknya : (1) Tetrasiklin, klortetrasiklin dan oksitetrasiklin. Absorpsi kelompok tetrasiklin ini tidak lengkap dengan masa paruh 6-12 jam, (2) Demetilkloritetrasiklin. Absorpsinya lebih baik dan masa paruhnya kira-kira 16 jam sehingga cukup diberikan 150 mg per oral tiap 6 jam, (3) Doksisiklin dan minosiklin. Absorpsinya baik sekali dan masa paruhnya 17-20 jam. Tetrasiklin golongan ini cukup diberikan 1 atau 2 kali 100 mg sehari.

1.5. EFEK SAMPING

Efek samping yang mungkin timbul akibat pemberian golongan tetrasiklin dapat dibedakan dalam 3 kelompok yaitu reaksi kepekaan, reaksi toksik dan iritatif serta reaksi yang timbul akibat perubahan biologik.

REAKSI KEPEKAAN. Reaksi kulit yang mungkin timbul akibat pemberian golongan tetrasiklin ialah erupsi morbilliformis, urtikaria dan dermatitis eksfoliatif. Reaksi yang lebih hebat ialah udem angioneurotik dan reaksi anafilaksis. Demam dan eosinofilia dapat pula terjadi pada waktu terapi berlangsung. Sensitisasi silang antara berbagai derivat tetrasiklin sering terjadi.

REAKSI TOKSIK DAN IRITATIF. Iritasi lambung paling sering terjadi pada pemberian tetrasiklin per oral, terutama dengan oksitetrasiklin dan doksisiklin. Makin besar dosis yang diberikan, makin sering pula terjadi reaksi ini. Keadaan ini dapat diatasi dengan mengurangi dosis untuk sementara waktu atau memberikan golongan tetrasiklin bersama dengan makanan, tetapi jangan dengan susu atau antasid yang mengandung aluminium, magnesium atau kalsium. Diare seringkali timbul akibat iritasi dan ini harus dibedakan dengan diare akibat superinfeksi stafilokokus atau *Clostridium difficile* yang sangat berbahaya.

Manifestasi reaksi iritatif yang lain ialah terjadinya tromboflebitis pada pemberian IV dan rasa nyeri setempat bila golongan tetrasiklin disuntikkan IM tanpa anestetik lokal.

Terapi dalam waktu lama juga dapat menimbulkan kelainan darah tepi seperti leukositosis, limfosit atipik, granulasi toksik pada granulosit dan trombositopenia.

Reaksi fototoksik paling jarang timbul dengan tetrasiklin, tetapi paling sering timbul pada pemberian demetilkloritetrasiklin. Manifestasinya berupa fotosensitivitas, kadang-kadang disertai demam dan eosinofilia. Pigmentasi kuku dan onikolisis, yaitu lepasnya kuku dari dasarnya, juga dapat terjadi.

Hepatotoksitas dapat terjadi pada pemberian golongan tetrasiklin dosis tinggi (lebih dari 2 gram sehari) dan paling sering terjadi setelah pemberian parenteral. Oksitetrasiklin dan tetrasiklin mempunyai sifat hepatotoksik yang paling lemah dibandingkan dengan golongan tetrasiklin lain. Wanita hamil dengan pielonefritis paling sering menderita kerusakan hepar akibat pemberian golongan tetrasiklin. Kecuali doksisiklin, golongan tetrasiklin akan mengalami akumulasi dalam tubuh, karena itu dikontraindikasikan pada gagal ginjal. Efek samping yang paling sering timbul biasanya berupa azotemia, hiperfosfatemia dan penurunan berat badan.

Golongan tetrasiklin memperlambat koagulasi darah dan memperkuat efek antikoagulan kumarin. Diduga hal ini disebabkan oleh terbentuknya kelat dengan kalsium, tetapi mungkin juga karena obat-obat ini mempengaruhi sifat fisikokimia lipoprotein plasma.

Tetrasiklin terikat pada jaringan tulang yang sedang tumbuh dan membentuk kompleks. Pertumbuhan tulang akan terhambat sementara pada fetus dan anak. Bahaya ini terutama terjadi mulai pertengahan masa hamil sampai anak umur tiga tahun. Timbulnya kelainan ini lebih ditentukan oleh jumlah daripada lamanya penggunaan tetrasiklin.

Pada gigi susu maupun gigi tetap, tetrasiklin dapat menimbulkan disgenesis, perubahan warna permanen dan kecenderungan terjadinya karies. Perubahan warna bervariasi dari kuning coklat sampai kelabu tua. Karena itu tetrasiklin jangan digunakan mulai pertengahan kedua kehamilan sampai anak berumur 8 tahun. Efek ini terlihat lebih sedikit pada oksitetrasiklin dan doksisiklin.

Tetrasiklin yang sudah kadaluarsa akan mengalami degradasi menjadi bentuk anhidro-4-epitetrasiklin. Pada manusia hal ini mengakibatkan timbulnya sindrom Fanconi dengan gejala poliuria, polidipsia, proteinuria, asidosis, glukosuria, aminoasiduria disertai mual dan muntah. Kelainan ini biasanya bersifat reversibel dan menghilang kira-

kira satu bulan setelah pemberian tetrasiklin kada-luwarsa ini dihentikan.

Semua tetrasiklin dapat menimbulkan imbang nitrogen negatif dan meningkatkan kadar ureum darah. Hal ini tidak menimbulkan arti klinik pada pasien dengan faal ginjal yang normal yang mendapat dosis biasa, tetapi pada keadaan gagal ginjal dapat timbul azotemia.

Pemberian golongan tetrasiklin pada neonatus dapat mengakibatkan peninggian tekanan intrakranial dan mengakibatkan fontanel menonjol, sekalipun obat-obat ini diberikan dalam dosis terapi. Pada keadaan ini tidak ditemukan kelainan CSS dan bila terapi dihentikan maka tekanannya akan menurun kembali dengan cepat.

Minosiklin sering bersifat vestibulotoksik dan dapat menimbulkan vertigo, ataksia dan muntah yang bersifat reversibel.

EFEK SAMPING AKIBAT PERUBAHAN BIOLOGIK

Seperti antibiotik lain yang berspektrum luas, pemberian golongan tetrasiklin kadang-kadang diikuti oleh terjadinya superinfeksi oleh kuman resisten dan jamur. Superinfeksi kandida biasanya terjadi dalam rongga mulut, faring, bahkan kadang-kadang menyebabkan infeksi sistemik. Faktor predisposisi yang memudahkan terjadinya superinfeksi ini ialah diabetes melitus, leukemia, lupus eritematosus diseminata, daya tahan tubuh yang lemah dan pasien yang mendapat terapi kortikosteroid dalam waktu lama.

Salah satu manifestasi superinfeksi ialah diare akibat terganggunya keseimbangan flora normal dalam usus. Dikenal 3 jenis diare akibat superinfeksi dalam saluran cerna sehubungan dengan pemberian golongan tetrasiklin.

Enterokolitis stafilokokus. Dapat timbul setiap saat selama terapi berlangsung. Tinja cair sering mengandung darah serta leukosit polimorfonuklear. Pemeriksaan mikroskopik dan kultur sering menunjukkan adanya stafilokokus koagulase positif dalam jumlah besar pada tinja, yang pada keadaan normal hanya sedikit. Diagnosis harus ditegakkan dengan cepat karena keadaan ini seringkali mengakibatkan kematian. Bila terjadi septikemia maka harus diberikan antibiotik yang efektif secara parenteral.

Kandidiasis intestinal. Sekalipun menjadi anggapan umum bahwa diare yang timbul karena pemberian golongan tetrasiklin disebabkan oleh super-

infeksi kandida dalam saluran cerna, ternyata hasil kultur tinja dari pasien ini tidak menunjukkan adanya kandida dalam jumlah besar. Bila jelas terjadi kandidiasis intestinal maka perlu diberikan nistatin atau amfoterisin B per oral.

Kolitis pseudomembranosa. Efek samping ini dapat terjadi tetapi tidak sesering pada penggunaan linkomisin. Pada keadaan ini terjadi nekrosis pada saluran cerna. Jumlah stafilokokus dalam tinja tidak bertambah. Diare yang terjadi sangat hebat, disertai demam dan terdapat jaringan mukosa yang nekrotik dalam tinja.

Untuk memperkecil kemungkinan timbulnya efek nonterapi golongan tetrasiklin maka perlu diperhatikan beberapa hal dalam memberikan terapi dengan antibiotik ini yaitu : (1) Hendaknya tidak diberikan pada wanita hamil; (2) Bila tidak ada indikasi yang kuat, jangan diberikan pada anak-anak; (3) Hanya doksisisiklin yang boleh diberikan kepada pasien gagal ginjal; (4) Hindarkan sedapat mungkin pemakaian untuk tujuan profilaksis; (5) Sisa obat yang tidak terpakai hendaknya segera dibuang; (6) Jangan diberikan pada pasien yang hipersensitif terhadap obat ini.

1.6. PENGGUNAAN KLINIK

Interaksi obat. Bila tetrasiklin diberikan dengan metoksifluoran maka dapat menyebabkan nefrotoksik. Bila dikombinasikan dengan penisilin maka aktivitas antimikrobanya dihambat.

Karena penggunaannya yang berlebihan, dewasa ini terjadi resistensi yang mengurangi efektivitas tetrasiklin. Penyakit yang obat pilihannya golongan tetrasiklin ialah :

RIKETSIOSIS. Perbaikan yang dramatik tampak setelah pemberian golongan tetrasiklin. Demam mereda dalam 1-3 hari dan ruam kulit menghilang dalam 5 hari. Perbaikan klinis yang nyata telah tampak 24 jam setelah terapi dimulai.

INFEKSI KLAMIDIA. Limfogranuloma venereum. Untuk penyakit ini, golongan tetrasiklin merupakan obat pilihan utama. Pada infeksi akut, diberikan terapi selama 3-4 minggu dan untuk keadaan kronis diberikan terapi 1-2 bulan. Empat hari setelah terapi diberikan, bubo mulai mengecil.

Psitakosis. Pemberian golongan tetrasiklin selama beberapa hari dapat mengatasi gejala klinis. Dosis yang digunakan ialah 2 gram per hari selama 7-10 hari atau 1 gram per hari selama 21 hari.

Inclusion conjunctivitis. Penyakit ini dapat diobati dengan hasil baik selama 2-3 minggu dengan memberikan salep mata atau obat tetes mata yang mengandung golongan tetrasiklin.

Trakoma. Pemberian salep mata golongan tetrasiklin yang dikombinasikan dengan doksisisiklin oral selama 40 hari memberikan hasil pengobatan yang baik.

URETRITIS NONSPESIFIK. Infeksi yang disebabkan oleh *Ureaplasma urealyticum* atau *Chlamydia trachomatis* ini terobati baik dengan pemberian tetrasiklin oral 4 kali 500 mg sehari selama 7 hari. Infeksi *C. trachomatis* seringkali menyertai uretritis akibat gonokokus.

INFEKSI MYCOPLASMA PNEUMONIAE. Pneumonia primer atipik yang disebabkan oleh mikroba ini dapat diatasi dengan pemberian golongan tetrasiklin. Walaupun penyembuhan klinis cepat dicapai *Mycoplasma pneumoniae* mungkin tetap terdapat dalam sputum setelah obat dihentikan.

INFEKSI BASIL. **Bruselosis.** Pengobatan dengan golongan tetrasiklin memberikan hasil baik sekali untuk penyakit ini. Hasil pengobatan yang memuaskan biasanya didapat dengan pengobatan selama 3 minggu. Untuk kasus berat, seringkali perlu diberikan bersama streptomisin 1 g sehari IM.

Tularemia. Obat pilihan utama untuk penyakit ini sebenarnya ialah streptomisin, tetapi terapi dengan golongan tetrasiklin juga memberikan hasil yang baik.

Kolera. Tetrasiklin merupakan antibiotik yang efektif untuk penyakit ini. Pemberian tetrasiklin dapat mengurangi kebutuhan cairan infus sebanyak 50 % dari yang dibutuhkan tanpa antibiotika untuk mencapai keadaan rehidrasi.

Sampar. Antibiotik terbaik untuk mengobati infeksi ini ialah streptomisin. Bila streptomisin tidak dapat diberikan, maka dapat dipakai golongan tetrasiklin. Pengobatan dimulai dengan pemberian secara IV selama 2 hari dan dilanjutkan dengan pemberian per oral selama 1 minggu.

INFEKSI KOKUS. Golongan tetrasiklin sekarang tidak lagi diindikasikan untuk infeksi stafilokokus maupun streptokokus karena sering dijumpai resistensi. Adanya strain *Str. pneumoniae* yang resisten juga telah membatasi penggunaan tetrasiklin untuk pneumonia yang disebabkan oleh kuman ini.

INFEKSI VENERIK. **Gonore.** Penisilin masih merupakan antibiotik pilihan utama untuk infeksi ini. Bila pasien alergi terhadap penisilin, dapat diberikan tetrasiklin per oral dengan dosis 500 mg empat kali sehari atau doksisisiklin 100 mg dua kali sehari selama 7 hari. Perlu diperhatikan bahwa tetrasiklin mempunyai *masking effect* terhadap infeksi sifilis sehingga menyulitkan diagnosis.

Sifilis. Tetrasiklin merupakan antibiotik pilihan kedua setelah penisilin untuk mengobati sifilis. Dosisnya 4 kali 500 mg sehari per oral selama 15 hari. Tetrasiklin juga efektif untuk mengobati *chancroid* dan *granuloma inguinale*. Karena itu dianjurkan memberikan dosis yang sama dengan dosis untuk terapi sifilis.

AKNE VULGARIS. Tetrasiklin diduga menghambat produksi asam lemak dari sebum. Dosis yang diberikan untuk ini ialah 2 kali 250 mg sehari selama 2-3 minggu, bila perlu terapi dapat diteruskan sampai beberapa bulan dengan dosis minimal yang masih efektif.

INFEKSI LAIN. **Actinomycosis.** Golongan tetrasiklin dapat digunakan untuk mengobati penyakit ini bila penisilin G tidak dapat diberikan kepada pasien.

Frambusia. Respons penderita terhadap pemberian golongan tetrasiklin berbeda-beda. Pada beberapa kasus hasilnya baik, yang lain tidak memuaskan. Antibiotik pilihan utama untuk penyakit ini ialah penisilin.

Leptospirosis. Walaupun tetrasiklin dan penisilin G sering digunakan untuk pengobatan leptospirosis, efektivitasnya tidak terbukti secara mantap.

Infeksi saluran cerna. Tetrasiklin mungkin merupakan ajuan yang bermanfaat pada amubiasis intestinal akut, dan infeksi *Plasmodium falciparum*. Selain itu mungkin efektif untuk disentri yang disebabkan oleh strain *Shigella* yang peka.

PENGUNAAN TOPIKAL. Pemakaian topikal hanya dibatasi untuk infeksi mata saja. Salep mata golongan tetrasiklin efektif untuk mengobati trakoma dan infeksi lain pada mata oleh kuman gram-positif dan gram-negatif yang sensitif. Selain itu salep mata ini dapat pula digunakan untuk profilaksis oftalmia neonatorum pada neonatus.

PROFILAKSIS PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF MENAHUN. Banyak penelitian memberi-

kan hasil kontroversial mengenai manfaat dan keamanan pemberian tetrasiklin 500 mg sehari per oral pada pasien penyakit paru menahun. Bahaya potensial pemberian jangka lama ini ialah timbulnya superinfeksi bakteri atau jamur yang sulit dikenalkan.

1.7. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan dan posologi golongan tetrasiklin dapat dilihat pada Tabel 44-1.

Tabel 44-1. SEDIAAN DAN POSOLOGI GOLONGAN TETRASIKLIN

Derivat	Sediaan	Dosis
Tetrasiklin	Kapsul/tablet 250 dan 500 mg Bubuk obat suntik IM 100 dan 200 mg/vial Bubuk obat suntik IV 250 dan 500 mg/vial Salep kulit 3 % Salep/obat tetes mata 1 % (tetrasiklin HCl dan tetrasiklin kompleks fosfat untuk oral tersedia dengan ukuran yang sama)	Dewasa : Oral, 4 kali 250-500 mg/hari Parenteral, 300 IM ^{*)} mg sehari yang dibagi dalam 2-3 dosis, atau 250-500 mg IV diulang 2-4 kali sehari. Anak: Oral, 25-50 mg/kgBB/hari, dibagi dalam 4 dosis. Parenteral, untuk pemberian IM 15-25 mg/kg BB/hari sebagai dosis tunggal atau dibagi dalam 2-3 dosis dan IV 20-30 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2-3 dosis.
Klortetrasiklin	Kapsul 250 mg Salep kulit 3 % Salep mata 1 %	lihat tetrasiklin
Oksitetrasiklin	Kapsul 250 mg dan 500 mg Larutan obat suntik IM 250 dan 100 mg/ampul 2 ml dan 500 mg/vial 10 ml Bubuk obat suntik IV 250 mg Salep kulit 3 % Salep mata 1 %	Dewasa: Oral, 4 kali 250-500 mg/hari Parenteral, 100 mg IM, diulangi 2-3 sehari 500-1000 mg/hari IV (250 mg bubuk dilarutkan dalam 100 ml larutan garam faal atau dekstrosa 5 %) Anak: Oral, 25-50 mg/kgBB/hari, dibagi dalam 4 dosis Parenteral, 15-25 mg/kgBB/hari, IM dibagi dalam 2 dosis dan 10-20 mg/kgBB/hari IV dibagi dalam 2 dosis
Demeklosiklin	Kapsul atau tablet 150 dan 300 mg Sirup 75 mg/5ml	Dewasa : Oral, 4 kali 150 mg atau 2 kali 300 mg/hari Anak : Oral, 6-12 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2-4 dosis
Doksisiklin	Kapsul atau tablet 100 mg, tablet 50 mg Sirup 10 mg/ml	Dewasa : Oral, dosis awal 200 mg, selanjutnya 100-200 mg/hari Anak : Oral, hari pertama 4 mg/kgBB/hari, selanjutnya 2 mg/kgBB/hari, dosis tunggal
Minosiklin	Kapsul 100 mg	Dewasa : Oral, dosis awal 200 mg, dilanjutkan 2 kali sehari 100 mg/hari Anak : Oral, dosis awal 2-4 mg/kgBB selanjutnya 1-2 mg/kgBB tiap 12 jam

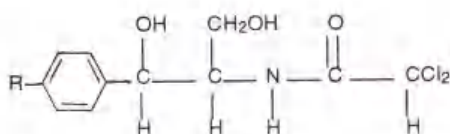
^{*)} Suntikan IM tidak dianjurkan karena absorpsinya buruk dan menimbulkan iritasi lokal.

2. KLORAMFENIKOL

2.1. ASAL DAN KIMIA

Kloramfenikol diisolasi pertama kali pada tahun 1947 dari *Streptomyces venezuelae*. Karena ternyata mempunyai daya antimikroba yang kuat maka penggunaan obat ini meluas dengan cepat sampai pada tahun 1950 diketahui bahwa obat ini dapat menimbulkan anemia aplastik yang fatal. Kloramfenikol merupakan kristal putih yang sukar larut dalam air (1 : 400) dan rasanya sangat pahit.

Rumus molekul kloramfenikol dan tiamfenikol ialah sebagai berikut (gambar 44-2).



Kloramfenikol : R = -NO₂

Tiamfenikol : R = -CH₃SO₂

Gambar 44-2. Struktur kloramfenikol

2.2. EFEK ANTIMIKROBA

Kloramfenikol bekerja dengan jalan menghambat sintesis protein kuman. Yang dihambat ialah enzim peptidil transferase yang berperan sebagai katalisator untuk membentuk ikatan-ikatan peptida pada proses sintesis protein kuman. Efek toksik kloramfenikol pada sel mamalia terutama terlihat pada sistem hemopoetik dan diduga berhubungan dengan mekanisme kerja obat ini.

Kloramfenikol umumnya bersifat bakteriostatik. Pada konsentrasi tinggi kloramfenikol kadang-kadang bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu.

Spektrum antibakteri kloramfenikol meliputi *D. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. viridans*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bacillus spp*, *Listeria*, *Bartonella*, *Brucella*, *P. multocida*, *C. diphtheriae*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Treponema* dan kebanyakan kuman anaerob.

Beberapa strain *D. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *N. meningitidis* bersifat resisten; *S. aureus*

umumnya sensitif, sedang *Enterobacteriaceae* banyak yang telah resisten.

Obat ini juga efektif terhadap kebanyakan strain *E. coli*, *K. pneumoniae* dan *Pr. mirabilis*. Kebanyakan strain *Serratia*, *Providencia* dan *Proteus rettgerii* resisten, juga kebanyakan strain *Ps. aeruginosa* dan strain tertentu *S. typhi*.

2.3. FARMAKOKINETIK

Setelah pemberian oral, kloramfenikol diserap dengan cepat. Kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2 jam. Untuk anak biasanya diberikan bentuk ester kloramfenikol palmitat atau stearat yang rasanya tidak pahit. Bentuk ester ini akan mengalami hidrolisis dalam usus dan membebaskan kloramfenikol.

Masa paruh eliminasi pada orang dewasa kurang lebih 3 jam, pada bayi berumur kurang dari 2 minggu sekitar 24 jam. Kira-kira 50 % kloramfenikol dalam darah terikat dengan albumin. Obat ini didistribusikan secara baik ke berbagai jaringan tubuh, termasuk jaringan otak, cairan serebrospinal dan mata.

Di dalam hati kloramfenikol mengalami konjugasi dengan asam glukuronat oleh enzim glukuronil transferase. Oleh karena itu waktu paruh kloramfenikol memanjang pada pasien gangguan faal hati. Sebagian kecil kloramfenikol mengalami reduksi menjadi senyawa aril-amin yang tidak aktif lagi. Dalam waktu 24 jam, 80- 90 % kloramfenikol yang diberikan oral telah diekskresi melalui ginjal. Dari seluruh kloramfenikol yang diekskresi melalui urin, hanya 5-10 % dalam bentuk aktif. Sisanya terdapat dalam bentuk glukuronat atau hidrolisat lain yang tidak aktif. Bentuk aktif kloramfenikol diekskresi terutama melalui filtrat glomerulus sedangkan metabolisme dengan sekresi tubulus.

Pada gagal ginjal, masa paruh kloramfenikol bentuk aktif tidak banyak berubah tetapi metabolitnya yang nontoksik mengalami akumulasi. Dosis perlu dikurangi bila terdapat gangguan fungsi hepar yang menyertai gagal ginjal.

Untuk pemberian secara parenteral digunakan kloramfenikol suksinat yang akan dihidrolisis dalam jaringan dan membebaskan kloramfenikol.

Interaksi. Dalam dosis terapi, kloramfenikol menghambat biotransformasi tolbutamid, fenitoin, dikumarol dan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim

mikrosom hepar. Dengan demikian toksisitas obat-obat ini lebih tinggi bila diberikan bersama kloramfenikol. Interaksi obat dengan fenobarbital dan rifampisin akan memperpendek waktu paruh dari kloramfenikol.

2.4. EFEK SAMPING

REAKSI HEMATOLOGIK. Terdapat dalam 2 bentuk. Yang pertama ialah reaksi toksik dengan manifestasi depresi sumsum tulang. Kelainan ini berhubungan dengan dosis, progresif dan pulih bila pengobatan dihentikan. Kelainan darah yang terlihat ialah anemia, retikulositopenia, peningkatan *serum iron* dan *iron binding capacity* serta vakuolisasi seri eritrosit bentuk muda. Reaksi ini terlihat bila kadar kloramfenikol dalam serum melampaui 25 mcg/ml. Bentuk yang kedua prognosnya sangat buruk karena anemia yang timbul bersifat ireversibel. Timbulnya tidak tergantung dari besarnya dosis atau lama pengobatan. Bentuk yang hebat bermanifestasi sebagai anemia aplastik dengan pansitopenia. Insidens berkisar antara 1:24.000-50.000. Efek samping ini diduga merupakan reaksi idiosinkrasi dan mungkin disebabkan oleh adanya kelainan genetik.

Ada pendapat yang menyatakan bahwa kloramfenikol yang diberikan secara parenteral jarang menimbulkan anemia aplastik, tetapi hal ini belum dapat dipastikan kebenarannya. Kloramfenikol dapat menimbulkan hemolisis pada pasien dengan defisiensi enzim G₆PD bentuk mediteranean.

Hitung sel darah yang dilakukan secara periodik dapat memberi petunjuk untuk mengurangi dosis atau menghentikan terapi. Dianjurkan untuk melakukan hitung leukosit dan hitung jenis tiap 2 hari. Pengobatan terlalu lama atau berulang kali perlu dihindarkan. Timbulnya nyeri tenggorok atau infeksi baru selama pemberian kloramfenikol mungkin merupakan petunjuk terjadinya leukopeni.

REAKSI ALERGI. Kloramfenikol dapat menimbulkan kemerahan kulit, angiodem, urtikaria dan anafilaksis. Kelainan yang menyerupai reaksi Herxheimer dapat terjadi pada pengobatan demam tifoid walaupun yang terakhir ini jarang dijumpai.

REAKSI SALURAN CERNA. Bermanifestasi dalam bentuk mual, muntah, glositis, diare dan enterokolitis.

SINDROM GRAY. Pada neonatus, terutama bayi prematur yang mendapat dosis tinggi (200 mg/kgBB) dapat timbul sindrom Gray, biasanya antara hari ke 2 sampai hari ke 9 masa terapi, rata-rata hari ke 4. Mula-mula bayi muntah, tidak mau menyusu, pernapasan cepat dan tidak teratur, perut kembung, sianosis dan diare dengan tinja berwarna hijau dan bayi tampak sakit berat. Pada hari berikutnya tubuh bayi menjadi lemas dan berwarna keabu-abuan; terjadi pula hipotermia. Angka kematian kira-kira 40%, sedangkan sisanya sembuh sempurna. Efek toksik ini diduga disebabkan oleh : (1) Sistem konjugasi oleh enzim glukuronil transferase belum sempurna dan; (2) Kloramfenikol yang tidak terkonjugasi belum dapat diekskresi dengan baik oleh ginjal. Untuk mengurangi kemungkinan terjadinya efek samping ini maka dosis kloramfenikol untuk bayi berumur kurang dari 1 bulan tidak boleh melebihi 25 mg/kgBB sehari. Setelah umur ini, dosis 50 mg/kgBB biasanya tidak menimbulkan efek samping tersebut di atas.

REAKSI NEUROLOGIK. Dapat terlihat dalam bentuk depresi, bingung, delirium dan sakit kepala. Neuritis perifer atau neuropati optik dapat juga timbul terutama setelah pengobatan lama. Penurunan visus yang diakibatkan oleh neuropati tidak selalu dapat pulih sempurna bila terapi dihentikan. Kepada pasien perlu dijelaskan agar memperhatikan terjadinya neuritis perifer atau penurunan visus.

2.5. PENGGUNAAN KLINIK

Banyak perbedaan pendapat mengenai indikasi penggunaan kloramfenikol, tetapi sebaiknya obat ini hanya digunakan untuk mengobati demam tifoid, salmonellosis lain dan infeksi *H. influenzae*. Infeksi lain sebaiknya tidak diobati dengan kloramfenikol bila masih ada antimikroba lain yang lebih aman dan efektif. Kloramfenikol dikontraindikasikan untuk neonatus, pasien dengan gangguan faal hati dan pasien yang hipersensitif terhadapnya. Bila terpaksa diberikan untuk neonatus, dosisnya jangan melebihi 25 mg/kgBB sehari.

DEMAM TIFOID. Walaupun akhir-akhir ini makin sering dilaporkan adanya resistensi *S. typhi* terhadap kloramfenikol, umumnya obat ini masih dianggap sebagai pilihan utama untuk mengobati penyakit tersebut. Dibandingkan dengan ampicilin perbaikan klinis lebih cepat terjadi pada pengobatan dengan kloramfenikol. Tetapi relaps dan *carrier state*

lebih jarang terjadi pada pengobatan dengan ampicillin.

Hanya dalam beberapa jam setelah pemberian kloramfenikol, salmonela menghilang dari sirkulasi dan dalam beberapa hari kultur tinja menjadi negatif. Perbaikan klinis biasanya tampak dalam 2 hari dan demam turun dalam 3-5 hari. Suhu badan biasanya turun sebelum lesi di usus sembuh, sehingga perforasi justru terjadi pada waktu keadaan klinis sedang membaik.

Untuk pengobatan demam tifoid diberikan dosis 4 kali 500 mg sehari selama 2-3 minggu. Bila terjadi relaps, biasanya dapat diatasi dengan memberikan terapi ulang. Untuk anak diberikan dosis 50-100 mg/kgBB sehari dibagi dalam beberapa dosis selama 10 hari.

Untuk pengobatan demam tifoid ini dapat pula diberikan tiamfenikol dengan dosis 50 mg/kgBB sehari pada minggu pertama, lalu diteruskan 1-2 minggu lagi dengan dosis separuhnya.

Gastroenteritis akibat *Salmonella spp* (yang bukan *S. typhi*) tidak perlu diberi antibiotik karena tidak mempercepat sembuhnya infeksi dan dapat memperpanjang masa *carrier state*.

MENINGITIS PURULENTA. Kloramfenikol efektif untuk mengobati meningitis purulenta yang disebabkan oleh *H. influenzae*. Untuk terapi awal meningitis purulenta pada anak dianjurkan pemberian kloramfenikol bersama suntikan penisilin G sampai didapatkan hasil pemeriksaan kultur dan uji kepekaan, setelah itu dilanjutkan dengan pemberian obat tunggal yang sesuai dengan hasil kultur.

INFEKSI KUMAN ANAEROB. Kuman anaerob biasanya sensitif terhadap penisilin G, kecuali *B. fragilis*. Infeksi anaerobik di atas diafragma jarang disebabkan oleh *B. fragilis*, oleh karena itu biasanya diobati dengan penisilin G atau klindamisin. Pada infeksi anaerobik di bawah diafragma, *B. fragilis* merupakan etiologi yang penting. Dan kebanyakan kuman anaerob peka terhadap kloramfenikol karena itu digunakan klindamisin, metronidazol, sefoksitin atau kloramfenikol. Infeksi intra-abdominal biasanya disebabkan campuran kuman anaerobik dan aerobik, karena itu kloramfenikol perlu dikombinasikan dengan golongan aminoglikosida.

RIKETSIOSIS. Tetrasiklin merupakan obat terpilih untuk penyakit ini. Bila oleh karena suatu hal tetrasiklin tidak dapat diberikan, maka dapat digunakan kloramfenikol dengan dosis awal 50 mg/kgBB, dilanjutkan dengan pemberian 1 gram tiap 8 jam.

Untuk anak biasanya diberikan kloramfenikol palmitat 100 mg/kgBB sehari. Pengobatan dilanjutkan sampai 48 jam bebas demam.

INFEKSI LAIN. Kloramfenikol mempunyai efektivitas sama dengan tetrasiklin untuk pengobatan *lymphogranuloma venereum*, *psittacosis*, infeksi *Mycoplasma pneumoniae* dan *P. pestis*. Tetapi untuk ini sebaiknya digunakan tetrasiklin yang toksisitasnya relatif lebih rendah.

Kloramfenikol dapat digunakan untuk mengobati brucellosis dengan dosis 0,75-1 gram tiap 6 jam bila tidak dapat diberikan tetrasiklin. Seperti halnya klindamisin, kloramfenikol dapat pula digunakan untuk mengatasi infeksi kuman anaerobik yang berasal dari lumen usus.

2.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan dan posologi kloramfenikol dapat dilihat pada Tabel 44-2.

2.7. TIAMFENIKOL

Rumus molekul tiamfenikol dapat dilihat pada Gambar 44-2. Terhadap kuman gram-positif maupun gram-negatif, obat ini umumnya kurang aktif dibandingkan dengan kloramfenikol tetapi terhadap *Str. pyogenes*, pneumokokus, hemofilus, dan meningokokus aktivitasnya sama dengan kloramfenikol.

Tiamfenikol digunakan untuk indikasi yang sama dengan kloramfenikol. Selain itu juga telah diberikan untuk infeksi saluran empedu dan gonore. Dosis tunggal tiamfenikol 2,5 gram per oral cukup efektif untuk mengobati *urethritis gonorrhoea*.

Obat ini diserap dengan baik pada pemberian per oral dan penetrasinya baik ke cairan serebrospinal, tulang dan sputum sehingga mencapai kadar bakterisid untuk *H. influenzae* di sputum. Berbeda dengan kloramfenikol, obat ini sebagian besar diekskresi utuh dalam urin. Oleh karena itu dosis harus dikurangi pada pasien payah ginjal.

Efek samping yang timbul ialah depresi sumsum tulang yang reversibel dan berhubungan dengan besarnya dosis yang diberikan. Dari pengalaman klinik yang terbatas kelihatannya obat ini jarang menimbulkan aplasia sumsum tulang. Efek samping yang sering dijumpai ialah depresi eritropoiesis. Efek hematologi lainnya ialah leukopenia, trombositopenia dan peningkatan kadar serum iron.

Dosis dan sediaan dapat dilihat pada Tabel 44-2.

Tabel 44-2. SEDIAAN DAN POSOLOGI KLORAMFENIKOL DAN TIAMFENIKOL

Nama obat	Bentuk sediaan	Posologi/cara pemakaian	Keterangan
Kloramfenikol	Kapsul 250 mg	Dewasa 50 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 3-4 dosis	Untuk infeksi-infeksi berat dosis dapat ditingkatkan 2 x pada awal terapi sampai didapatkan perbaikan klinis
	Salep mata 1 % Obat tetes mata 0,5 % Salep kulit 2 % Obat tetes telinga 1-5 %	Dipakai beberapa kali sehari	
Kloramfenikol palmitat atau stearat	Botol berisi 60 ml suspensi (tiap 5 ml mengandung kloramfenikol palmitat atau stearat setara dengan 125 mg kloramfenikol)	Bayi prematur, 25 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 2 dosis. Bayi aterm berumur kurang dari 2 minggu, 25 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 4 dosis. Bayi aterm berumur lebih dari 2 minggu, 50 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 3-4 dosis	Peningkatan dosis mungkin menimbulkan sindrom Gray. Untuk bayi dianjurkan monitoring kadar obat (antara 5-20 mcg/ml)
Kloramfenikol natrium suksinat	Vial berisi bubuk kloramfenikol natrium suksinat setara dengan 1 g kloramfenikol yang harus dilarutkan dulu dengan 10 ml akuades steril atau dekstrosa 5 % (mengandung 100 mg/ml).	Dewasa dan anak, 50 mg/kgBB sehari intravena, dibagi dalam 4 dosis.	Pemberian intravena untuk anak hanya dilakukan pada terapi awal meningitis dan keadaan sepsis berat. Pemberian intramuskular tidak dianjurkan karena absorpsinya buruk dan menimbulkan nyeri lokal. Pemberian parenteral harus secepat mungkin diganti dengan pemberian oral karena absorpsi oral cukup baik.
Tiamfenikol	Kapsul 250 dan 500 mg	Dewasa 1 g sehari dibagi dalam 4 dosis	Untuk infeksi berat dosis dapat ditingkatkan sampai 2 x lipat.
	Botol berisi pelarut 60 ml dan bubuk tiamfenikol 1,5 g yang setelah dilarutkan mengandung 125 mg tiamfenikol tiap 5 ml.	Anak, 25 mg/kgBB sehari dibagi dalam 4 dosis	

45. AMINOGLIKOSID

Sulistia G. Gan dan Vincent H.S Gan

1. Pendahuluan
2. Kimia
3. Efek antimikroba
 - 3.1. Aktivitas dan mekanisme kerja
 - 3.2. Spektrum antimikroba
 - 3.3. Resistensi
4. Farmakokinetik
5. Efek samping
 - 5.1. Alergi
 - 5.2. Reaksi iritasi dan toksik
 - 5.3. Perubahan biologik
6. Interaksi obat
7. Sediaan dan posologi
 - 7.1. Streptomisin
 - 7.2. Gentamisin
 - 7.3. Kanamisin
 - 7.4. Amikasin
 - 7.5. Tobramisin
 - 7.6. Netilmisin
 - 7.7. Neomisin
 - 7.8. Lain-lain
8. Indikasi, Kontra-indikasi dan Penggunaan Klinik

1. PENDAHULUAN

Sejak ditemukan penisilin, masalah infeksi mikroba gram-positif umumnya dapat diatasi secara baik. Dalam rangka mencari antimikroba untuk mengatasi kuman gram-negatif dalam tahun 1943 berhasil diisolasi suatu turunan *Streptomyces griseus* yang menghasilkan streptomisin.

Setelah streptomisin, ditemukan pula berbagai antibiotik lain yang memiliki berbagai sifat mirip dengan streptomisin yaitu kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, neomisin dan lain-lain.

Saat ini aminoglikosid masih mempunyai tempat dalam penanggulangan infeksi berat oleh kuman gram-negatif, walaupun bukan satu-satunya golongan antimikroba yang efektif. Sefalosporin generasi 3 dan beberapa antibiotik penisilin sintetik baru hampir sama efektif dan lebih aman tetapi harganya tidak terjangkau oleh sebagian besar pasien yang membutuhkannya. Gentamisin merupakan prototip dari golongan antibiotik yang dikenal cukup toksik namun dengan pemantauan kadar dalam darah efek toksik dapat dihindarkan.

2. KIMIA

Aminoglikosid merupakan senyawa yang terdiri dari 2 atau lebih gugus gula amino yang terikat lewat ikatan glikosidik pada inti heksosa. Heksosa tersebut atau aminosiklitol, ialah **streptidin** (pada streptomisin) atau **2-deoksistreptamin** (ciri aminoglikosid lain); berbentuk senyawa polikation yang bersifat basa kuat dan sangat polar; baik dalam bentuk basa maupun garam, bersifat mudah larut dalam air. Sediaan suntikan, berupa garam sulfat, sebab paling kurang nyeri untuk suntikan IM.

Stabilitasnya cukup baik pada suhu kamar, terutama dalam bentuk kering, misalnya streptomisin stabil untuk paling sedikit satu tahun. Pengaruh pH terhadap aminoglikosid dibahas dalam pembahasan aktivitas dan mekanisme kerja.

Aminoglikosid merupakan produk streptomises atau fungus lainnya. Jenis, fungus penghasil, penemu dan tahun penemuan aminoglikosid dapat dilihat pada Tabel 45-1. Senyawa aminoglikosid dibedakan dari gugus gula-amino yang terikat pada aminosiklitol (lihat Tabel 45-2).

Tabel 45-1. ANTIBIOTIK AMINOGLIKOSID

Jenis aminoglikosid	Fungus penghasil	Penemu	Tahun penemuan
Streptomisin Waksman	<i>Streptomyces griseus</i>	Schatz, Bugie,	1944
Neomisin (campuran neomisin B + C)	<i>Streptomyces fradiae</i>	Waksman, Lechevalier	1949
Framisetin (neomisin B)	<i>Streptomyces lavendulae</i>	Decaris	1953
Kanamisin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	Umezawa et al.	1957
Paromomisin (aminosidin, katenulin, hidroksimisin)	<i>Streptomyces rimosus</i>	Haskel, French, Bartz	1959
Gentamisin	<i>Micromonospora purpurea</i>	Weinstein MJ et al.	1963
Tobramisin (nebramisin faktor 6)	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	Wick, Welles	1968
Amikasin	Asilasi kanamisin A (semisintetik)	Kawaguchi, H. et al.	1972

3. EFEK ANTIMIKROBA

3.1. AKTIVITAS DAN MEKANISME KERJA

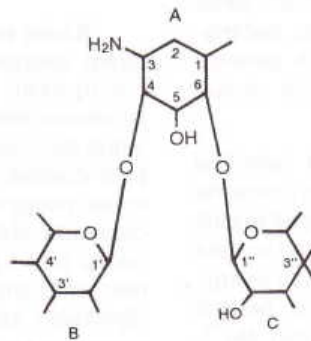
Aktivitas antibakteri gentamisin, tobramisin, kanamisin, netilmisin dan amikasin terutama tertuju pada **basil gram-negatif yang aerobik**. Aktivitas terhadap mikroorganisme anaerobik atau bakteri fakultatif dalam kondisi anaerobik rendah sekali. Ini dapat dijelaskan berdasarkan kenyataan bahwa untuk transport aminoglikosid membutuhkan oksigen (transport aktif). Aktivitas terhadap bakteri gram-positif sangat terbatas. *Str. pneumoniae* dan *Str. pyogenes* sangat resisten. Streptomisin dan gentamisin aktif terhadap enterokok dan streptokok lain tetapi efektivitas klinis hanya dapat dicapai bila digabung dengan penisilin. Walaupun in vitro 95% galur (*strain*) *S. aureus* dan kebanyakan *S. epidermidis* sensitif terhadap gentamisin dan tobramisin, manfaat klinik belum terbukti sehingga sebaiknya obat ini jangan digunakan tersendiri pada situasi tersebut. Galur resisten gentamisin cepat timbul selama paparan obat.

Basil gram-negatif berbeda suseptibilitasnya terhadap berbagai aminoglikosid. Mikroorganisme

dinyatakan sensitif bila pertumbuhannya dihambat dengan kadar puncak antibiotik dalam plasma tanpa efek toksik yaitu 4-8 µg/ml untuk gentamisin, tobramisin dan netilmisin; 8-16 µg/ml untuk amikasin dan kanamisin. Secara umum aktivitas antimikroba gentamisin, tobramisin, netilmisin dan amikasin lebih tinggi daripada kanamisin. Tobramisin, sisomisin dan gentamisin sama aktif terhadap kuman gram-negatif dengan catatan bahwa tobramisin lebih aktif terhadap *Ps. aeruginosa* dan beberapa galur spesies *Proteus*. Kebanyakan kuman gram-negatif yang resisten terhadap gentamisin, juga akan resisten terhadap tobramisin dan sisomisin. Tetapi 50% *Pseudomonas* yang resisten terhadap gentamisin masih sensitif terhadap tobramisin. Flora nosokomial telah banyak berubah akhir-akhir ini dengan meningkatnya galur yang resisten terhadap gentamisin dan tobramisin. Hal ini tentunya sangat tergantung dari frekuensi penggunaan obat tersebut di suatu tempat. Untunglah aktivitas amikasin dan kadang-kadang netilmisin masih tetap bertahan.

Aktivitas aminoglikosid dipengaruhi oleh berbagai faktor terutama **perubahan pH, keadaan aerobik-anaerobik atau keadaan hiperkapnik**. Aktivitas aminoglikosid lebih tinggi pada suasana

Tabel 45-2. STRUKTUR AMINOGLIKOSID KANAMISIN, GENTAMISIN, TOBRAMISIN, AMIKASIN, NETILMISIN



Aminoglikosid	Cincin & Atom-C	A	B				C		
		1	2'	3'	4'	5'	3''	4''	5''
Kanamisin	A	-NH ₂	-OH	-OH	-OH	-CH ₂ -NH ₂	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
	B	-NH ₂	-NH ₂	-OH	-OH	-CH ₂ -NH ₂	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
	C	-NH ₂	-NH ₂	-OH	-OH	-CH ₂ -OH	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
Gentamisin	A	-NH ₂	-NH ₂	-OH	-OH	-CH ₂ -OH	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-H
	C ₁	-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{NH-CH}_3 \end{array}$	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-H
	C ₂	-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-H
	C ₁ A	-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-H
Tobramisin		-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
Amikasin		-NH-(L-AHB)	-OH	-OH	-OH	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
Netilmisin		-NH-C ₂ H ₅	-NH ₂	-H	-H	-CH-NH ₂	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	-H

alkali daripada suasana asam. Sebagai contoh, pada pH 7,1 kadar 20 ug/ml streptomisin sulfat menghambat suatu galur pneumokokus; sedangkan pada pH 6,8 kadar 50 ug/ml tidak berespek. Derajat pengaruh pH tidak sama untuk semua aminoglikosid.

MEKANISME KERJA. Aminoglikosid berdifusi lewat kanal air yang dibentuk oleh *porin proteins* pada membran luar dari bakteri gram-negatif masuk ke ruang periplasmik. Sedangkan transport melalui membran dalam sitoplasma membutuhkan energi. Fase transport yang dependen energi ini bersifat *rate limiting*, dapat diblok oleh Ca^{++} dan Mg^{++} , hiperosmolaritas, penurunan pH dan anaerobiosis. Hal ini menerangkan penurunan aktivitas aminoglikosid pada lingkungan anaerobik suatu abses atau urin asam yang bersifat hiperosmolar. Setelah masuk sel, aminoglikosid terikat pada **ribosom 30S** dan **menghambat sintesis protein**. Terikatnya aminoglikosid pada ribosom ini mempercepat transport aminoglikosid ke dalam sel, diikuti dengan kerusakan membran sitoplasma, dan disusul kematiannya sel. Yang diduga terjadi ialah "**salah baca**" (*misreading*) kode genetik yang mengakibatkan terganggunya sintesis protein. Dalam hal ini, jenis asam amino yang "**salah**" (berbeda dari yang seharusnya) disambung pada rantai polipeptida, sehingga terbentuk jenis protein yang salah. Streptomisin menghambat proses normal polimerisasi asam amino setelah terbentuk kompleks awal peptida. Ketergantungan mikroba terhadap streptomisin, diduga juga berhubungan dengan "**salah baca**" kode tersebut yang mengakibatkan fungsi ribosom berubah. Fenomena ini sangat menarik, tetapi makna kliniknya belum jelas.

Pengikatan streptomisin pada ribosom memerlukan adanya **protein khusus yaitu P₁₀** dalam subunit 30S ribosom tersebut. Protein P₁₀ ini merupakan bagian yang menentukan tempat pengikatan streptomisin pada ribosom, atau mengendalikan streptomisin untuk mencapai tempat pengikatan di ribosom. Protein P₁₀ yang terisolasi tidak mengikat streptomisin.

Aminoglikosid bersifat **bakterisidal cepat**. Pengaruh aminoglikosid menghambat sintesis protein dan menyebabkan salah baca dalam penerjemahan mRNA, tidak menjelaskan efek letalnya yang cepat. Berdasarkan kenyataan tersebut, diperkirakan aminoglikosid menimbulkan pula berbagai efek sekunder lain terhadap fungsi sel mikroba, yaitu terhadap respirasi, adaptasi enzim, keutuhan membran dan keutuhan RNA.

3.2. SPEKTRUM ANTIMIKROBA

Kadar puncak rata-rata dalam serum yang dapat dicapai dengan pemberian dosis lazim merupakan pegangan dalam menetapkan kepekaan mikroba tertentu terhadap antimikroba untuk penerapan di klinik. Kadar puncak ini dapat pula dijadikan pedoman untuk menghindari efek toksik penggunaan antimikroba di klinik. Menurut beberapa ahli, pedoman kepekaan mikroba terhadap aminoglikosid ialah sebagai berikut: galur mikroba dianggap resisten bila untuk streptomisin diperlukan kadar melebihi 32 µg/ml; untuk kanamisin dan amikasin melebihi 16 µg/ml; serta untuk gentamisin, tobramisin dan sisomisin melebihi 8 µg/ml.

Kepekaan suatu galur mikroba terhadap aminoglikosid mudah berubah, biasanya menurun setelah terjadi kontak dengan aminoglikosid. Kejadian ini jelas akan menyebabkan perubahan dalam spektrum antimikroba akibat berkembangnya resistensi. Jadi, data hasil pengamatan spektrum antimikroba manfaatnya terbatas. Pola sensitivitas yang digambarkan dalam hasil pengamatan sejenis ini biasanya hanya berlaku untuk suatu tempat dan waktu tertentu. Jadi data tersebut hanya bermanfaat untuk mendapatkan gambaran umum mengenai spektrum dan kecenderungan perubahan spektrum tersebut. Apa yang dikemukakan di bawah ini mengenai sensitivitas masing-masing aminoglikosid, juga hanya berlaku sebagai pedoman untuk mendapatkan gambaran umum. Untuk penerapannya perlu dilakukan uji sensitivitas kuman yang diisolasi.

Mikroba yang sensitif pada kadar streptomisin yang mudah dicapai dalam darah antara lain ialah *Brucella*, *H. ducreyi*, *Actinobacillus*, *Ps. mallei*, *P. pestis*, *P. tularensis*, dan *Shigella* dari kelompok mikroba gram-negatif; dari kelompok lain yang bersifat sensitif pula ialah *M. tuberculosis*, *Erysipelothrix*, *L. monositogenes*, dan *Nocardia*. Mikroba yang sensitivitasnya beragam terhadap streptomisin ialah *S. aureus* dan *S. albus*, *Str. pyogenes* group A, *Str. viridans*, *Str. faecalis*, *D. pneumoniae*, *Gonococcus*, *Meningococcus*, *S. typhi* dan *Salmonellae* lainnya, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *V. comma*, serta *H. influenzae*; kadar efektif streptomisin terhadap berbagai galur berkisar antara 0,3-128 µg/ml.

Spektrum aminoglikosid lain, pada umumnya lebih luas daripada streptomisin. Beberapa perbedaan kecil dapat menimbulkan implikasi klinik, antara lain dalam hal spektrum antimikroba dan potensinya.

Neisseria dengan kepekaan yang beragam terhadap streptomisin, peka terhadap neomisin, kanamisin, dan tobramisin, dan relatif resisten terhadap gentamisin. *Ps. aeruginosa* yang biasanya resisten terhadap kanamisin dan 50% telah resisten terhadap gentamisin, sangat peka terhadap amikasin. Spektrum antimikroba amikasin lebih lebar daripada kanamisin. *Shigella* peka terhadap streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin dan amikasin; demikian pula *Salmonella*, kecuali terhadap streptomisin, kepekaannya beragam. Terhadap gentamisin, kedua jenis mikroba ini kurang peka atau resisten. *Proteus* pada umumnya peka terhadap semua aminoglikosid, kecuali bila sudah timbul resistensi, sehingga menimbulkan kepekaan yang beragam; sifat yang sama dimiliki pula oleh *E. coli*. Spektrum antimikroba paromomisin (aminosidin) sama dengan neomisin; selain itu paromomisin mempunyai efek amubisid terhadap *Ent. histolytica*.

3.3. RESISTENSI

Masalah resistensi merupakan kesulitan utama dalam penggunaan streptomisin secara kronik; misalnya pada terapi tuberkulosis atau endokarditis bakterial subakut. Sifat resistensi terhadap streptomisin mudah diperlihatkan dengan melakukan beberapa tahap pembiakan ulang suatu mikroba dalam medium yang mengandung streptomisin. Resistensi terhadap streptomisin dapat cepat terjadi, sedangkan resistensi terhadap aminoglikosid lainnya terjadi lebih berangsur-angsur.

Mekanisme resistensi bakteri terhadap aminoglikosid perlu diketahui untuk mengerti spektrum antimikrobanya. Bakteri dapat resisten terhadap aminoglikosid karena **kegagalan penetrasi ke dalam kuman, rendahnya afinitas obat pada ribosom atau inaktivasi obat oleh enzim kuman**. Hal yang tersebut terakhir merupakan mekanisme terpenting yang menjelaskan resistensi didapat terhadap aminoglikosid di klinik.

Dikenal berbagai enzim inaktivator aminoglikosid yaitu enzim **fosforilase, adenilase, asetilase** gugus hidroksil spesifik atau gugus amino. Informasi genetik untuk sintesis enzim terutama didapat melalui **konyugasi, transfer DNA sebagai plasmid** dan transfer **faktor resisten** kuman. Plasmid pembawa resistensi yang tersebar luas (terutama di lingkungan rumah sakit) dan membawa lebih dari 20 kode enzim ini bertanggung jawab terhadap

penyempitan spektrum kanamisin dan akhir-akhir ini juga gentamisin dan tobramisin. Amikasin, dan dalam derajat yang lebih rendah netilmisin, kurang peka terhadap enzim yang prevalen saat ini, sehingga memegang posisi kunci dalam mengatasi infeksi yang diduga telah resisten terhadap gentamisin. Metabolit aminoglikosid tidak memperlihatkan efek antibakteri.

Penetrasi aminoglikosid lewat membran sitoplasma membutuhkan proses aktif. Hal ini menjelaskan resistensi kuman anaerobik dan bakteri fakultatif dalam suasana anaerobik terhadap aminoglikosid. Resistensi alami kuman terhadap aminoglikosid juga diduga berdasarkan kurangnya penetrasi obat ke dalam kuman ini, misalnya resistensi terhadap enterokok. Penisilin mengubah struktur dinding sel sehingga memudahkan penetrasi aminoglikosid ke dalam kuman. Ini merupakan contoh yang baik tentang sinergisme antara 2 antibiotik. Sinergisme ini tentunya tidak terjadi bila ada resistensi ribosom. Sebagian besar enterokok sensitif terhadap kombinasi 2 obat tersebut di atas. Pembahasan mengenai resistensi aminoglikosid secara lebih luas dapat dibaca dalam edisi ke-2 buku ini.

4. FARMAKOKINETIK

Aminoglikosid sebagai polikation bersifat **sangat polar**, sehingga sangat sukar diabsorpsi melalui saluran cerna. Kurang dari 1% dosis yang diberikan diabsorpsi lewat saluran cerna. Pemberian per oral hanya dimaksudkan untuk mendapatkan efek lokal dalam saluran cerna saja, misalnya pada persiapan prabedah usus. Untuk mendapatkan kadar sistemik yang efektif (Tabel 45-3) aminoglikosid perlu diberikan secara parenteral. Pembahasan farmakokinetik yang terinci hanya dibatasi pada kanamisin, gentamisin, amikasin dan tobramisin saja (Tabel 45-4). Neomisin, framisetin dan paromomisin tidak dianjurkan untuk penggunaan sistemik, maka farmakokinetiknya hanya disinggung sebatas lalu.

AMINOGLIKOSID PARENTERAL

Aminoglikosid dalam bentuk garam sulfat yang diberikan IM baik sekali absorpsinya. Kadar puncak dalam darah dicapai dalam waktu rata-rata 1/2 sampai 2 jam. Dalam Tabel 45-4 diperlihatkan

Tabel 45-3. KADAR EFEKTIF DAN KADAR TOKSIK POTENSIAL AMINOGLIKOSIDA

	Gentamisin/ Tobramisin	Kanamisin/ Amikasin
Kadar efektif		
Infeksi sedang berat		
puncak	6 - 8 µg/ml	20 - 25 µg/ml
lembah	0,5 - 1,5 µg/ml	1 - 4 µg/ml
Infeksi gawat: pneumonia, luka bakar, Infeksi gawat lainnya		
puncak	8 - 10 µg/ml	25 - 30 µg/ml
lembah	1 - 1,5 µg/ml	5 - 8 µg/ml
Kadar toksik potensial		
puncak	lebih dari 10-12 µg/ml	lebih dari 32 µg/ml
lembah	lebih dari 2 µg/ml	lebih dari 8-10 µg/ml

Kadar tersebut untuk netilmisin/sisomisin sama dengan gentamisin/tobramisin.
Dikutip dari : Weaver RH dan Cipole RJ. Applied clinical pharmacokinetics.
New York : Raven Press, 1983.

Tabel 45-4. FARMAKOKINETIK AMINOGLIKOSIDA

	Gentamisin Tobramisin	Kanamisin/ Amikasin
Masa paruh		
- ginjal normal		
kreatinin serum < 0,5 mg/100 ml	0,5 - 15 jam	0,7 - 14 jam
bersihan kreatinin 100 ml/min/1,73 m ²	0,5 - 7,6 jam	0,7 - 7,2 jam
- ginjal terganggu	0,7 - 43 jam	4 - 70 jam
- umur neonatus	2 - 9 jam	-
anak	0,5 - 2,5 jam	0,7 - 3 jam
dewasa (< 30 tahun)	0,5 - 3 jam	1 - 7 jam
(> 30 tahun)	1,5 - 15 jam	-
Volume distribusi		
dewasa dan anak	0,05 - 0,5 l/kg	
dehidrasi	0,05 - 0,15 l/kg	
hidrasi normal	0,15 - 0,25 l/kg	
overhidrasi	0,25 - 0,50 l/kg	
neonatus	0,5 - 0,6 l/kg	
Ikatan protein		rendah
		kecuali streptomisin ± 30-50%
		lainnya kurang dari 30%

Dikutip dari : Weaver RH dan Cipole RJ. Applied clinical pharmacokinetics.
New York : Raven Press, 1983.

data farmakokinetik beberapa aminoglikosid. Pengikatan oleh protein plasma darah hanya jelas terlihat pada streptomisin, yaitu 1/2 dari seluruh aminoglikosid dalam darah. Yang lain praktis tidak diikat oleh protein plasma.

Streptomisin di dalam darah, hampir seluruhnya terdapat di dalam plasma dan hanya sedikit sekali yang masuk ke dalam eritrosit maupun makrofag. Sifat polarnya menyebabkan aminoglikosid sukar masuk sel. Kadar dalam sekret dan jaringan rendah; kadar tinggi dalam korteks ginjal, endolimf dan perilimf telinga, menerangkan toksisitasnya terhadap alat tersebut. Penetrasi ke sekret saluran napas buruk. Difusi ke cairan pleura dan sinovium lambat tetapi mencapai keseimbangan dengan kadar plasma setelah pemberian berulang. Penetrasi ke dalam mata demikian buruk sehingga diperlukan pemberian secara periokular untuk terapi endoftalmitis. Distribusi aminoglikosid ke dalam cairan otak pada meningen normal sangat terbatas. Berdasarkan hal tersebut aminoglikosid dianggap tidak berguna untuk mengatasi meningitis kecuali bila diberikan intratekal.

Ekskresi aminoglikosid berlangsung melalui ginjal terutama dengan filtrasi glomerulus. Penggunaan tobramisin bersama dengan probenesid pada pria usia lanjut tidak mempengaruhi bersihan ginjal total untuk tobramisin. Keadaan ini sama dengan streptomisin, dan menunjukkan bahwa ekskresi ginjal berlangsung hanya dengan filtrasi glomerular, sedangkan sekresi tubular tidak berperan. Pada amikasin terdapat proses reabsorpsi tubular. Hal ini disimpulkan berdasarkan bersihan ginjal untuk amikasin yang lebih kecil daripada untuk kreatinin, masing-masing 83 ml/min dan 120 ml/min. Bersihan kanamisin dan streptomisin juga demikian. Aminoglikosid yang diberikan dalam dosis tunggal, khususnya gentamisin, menunjukkan jumlah ekskresi renal yang kurang dari dosis yang diberikan. Karena ekskresi hampir seluruhnya berlangsung melalui ginjal, maka keadaan ini menunjukkan adanya sekuestrasi ke dalam jaringan. Walaupun demikian kadar dalam urin mencapai 50-200 µg/ml. Sebagian besar ekskresi terjadi dalam 12 jam setelah obat diberikan.

Gangguan fungsi ginjal akan menghambat ekskresi aminoglikosid, menyebabkan terjadinya kumulasi dan kadar dalam darah lebih cepat mencapai kadar toksik. Keadaan ini tidak saja menimbulkan masalah pada penyakit ginjal, tetapi perlu diperhatikan pula pada bayi, terutama yang baru lahir atau prematur, pada pasien usia lanjut dan pada

berbagai keadaan, yang disertai dengan kurang sempurnanya fungsi ginjal. Pada gangguan faal ginjal, $t_{1/2}$ aminoglikosid cepat meningkat. Karena kekerapan terjadinya nefrotoksitas dan ototoksitas berhubungan dengan kadar dan kumulasi aminoglikosid, maka perlu penyesuaian dosis pada pasien gangguan ginjal.

Streptomisin dan gentamisin diekskresi dalam jumlah yang cukup besar melalui empedu sehingga kadarnya cukup tinggi; streptomisin dosis tinggi menghasilkan kadar dalam empedu setinggi 10-20 µg/ml.

AMINOGLIKOSID NON-SISTEMIK

Neomisin, paromomisin dan framisetin tidak digunakan secara parenteral, karena sifatnya yang terlalu toksik dibandingkan dengan aminoglikosid lainnya.

Pada orang yang fungsi ginjalnya baik, neomisin walaupun diberikan 10 g oral selama 3 hari, tidak mencapai kadar toksik dalam darah. Absorpsi lebih tinggi bila ada lesi di saluran cerna. Adanya insufisiensi faal ginjal dan hati, cepat meningkatkan kadar neomisin dalam darah, sehingga mungkin timbul efek toksik; dosis oral 4-8 g sehari sudah dapat menghasilkan kadar dalam plasma seperti pemberian parenteral. Kalau diperlukan neomisin oral pada insufisiensi ginjal, dosis harus sangat dikurangi. Dalam hal ini lebih baik diganti saja dengan aminoglikosid lain misalnya kanamisin, yang memiliki aktivitas sama tetapi kurang toksik dibanding dengan neomisin. Penggunaan neomisin oral pada anak kecil harus dibatasi masa pemberiannya; terlebih pada penyakit dengan lesi intestinal. Dosis 100 mg/kg BB sehari jangan diberikan lebih dari tiga minggu. Neomisin yang tidak diabsorpsi di usus, akan keluar dalam bentuk utuh bersama tinja.

Framisetin, hanya digunakan topikal pada kulit.

5. EFEK SAMPING

Efek samping oleh aminoglikosid dalam garis besarnya dapat dibagi dalam tiga kelompok : (1) alergi; (2) reaksi iritasi dan toksik; dan (3) perubahan biologik.

5.1. ALERGI

Secara umum potensi aminoglikosid untuk menyebabkan alergi rendah. *Rash*, eosinofilia, demam, diskrasia darah, angiodem, dermatitis eksfoliatif, stomatitis dan syok anafilaksis, pernah dilaporkan.

5.2. REAKSI IRITASI DAN TOKSIK

Reaksi iritasi berupa rasa nyeri terjadi di tempat suntikan diikuti dengan radang steril, dan dapat disertai pula peningkatan suhu badan setinggi 1/2 - 1 1/2°C. Reaksi ini sangat terkenal pada suntikan streptomisin IM. Reaksi toksik terpenting oleh aminoglikosid ialah pada susunan saraf, berupa gangguan pendengaran dan keseimbangan, dan pada ginjal. Gejala lain pada susunan saraf ialah gangguan pernapasan akibat efek kurariform pada sistem neuromuskular, ensefalopati, neuritis perifer, serta gangguan visus. Kadar plasma yang disertai efek toksik tidak jauh dari kadar yang dibutuhkan untuk mencapai efek terapi. Penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan memperpanjang interval pemberian atau mengurangi dosis atau keduanya. Tidak ada informasi pasti cara mana yang paling baik. Yang sering digunakan ialah penyesuaian dosis dengan menggunakan nomogram dimana bersihan kreatinin atau serum kreatinin dipakai sebagai patokan. Monitoring kadar aminoglikosid pada payah ginjal merupakan pendekatan yang lebih tepat. Dikemukakan bahwa pengukuran kadar lembah (*trough*) lebih bersifat prediktif untuk mencegah toksisitas, sedang kadar puncak prediktif untuk efek terapi maupun toksisitas.

EFEK OTOTOKSIK. Efek toksik aminoglikosid pada saraf otak N. VIII mengenai komponen vestibular maupun akustik. Setiap aminoglikosid berpotensi menyebabkan dua efek toksik tersebut tetapi dalam derajat yang berbeda. Streptomisin dan gentamisin lebih mempengaruhi komponen vestibular; sebaliknya neomisin, kanamisin, amikasin dan dihidrostreptomisin lebih mempengaruhi komponen akustik; tobramisin sama pengaruhnya pada kedua sistem. Studi permulaan pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa netilmisin kurang ototoksik dibanding dengan aminoglikosid lain. Pendapat tersebut perlu pembuktian lebih lanjut karena pada salah satu uji klinik 10% pasien mendapat komplikasi ototoksitas.

Ototoksitas aminoglikosid ditingkatkan oleh berbagai faktor antara lain : besarnya dosis, adanya gangguan faal ginjal, usia tua, riwayat penggunaan suatu obat ototoksik, pemberian bersama asam etakrinat (suatu diuretik kuat), kadar puncak dan kadar lembah yang meningkat, terapi berkepanjangan dan demam.

Gangguan vestibular. Pada streptomisin dan gentamisin, gejala dininya ialah sakit kepala, yang kemudian diikuti oleh fase akut dengan gejala pusing, mual, muntah dan gangguan keseimbangan. Selanjutnya, pada fase kronik, gejala menjadi nyata bila berjalan atau melakukan gerakan tiba-tiba. Akhirnya pada fase kompensasi, gejala bersifat laten dan hanya menjadi nyata bila menutup mata. Tidak ada terapi khusus terhadap efek toksik ini. Pemulihan sempurna memerlukan waktu 12 sampai 18 bulan, dan pada beberapa pasien bisa tersisa kerusakan menetap (*sequelae*) pada sistem vestibular. Efek samping ini dapat dikurangi bila pemberian aminoglikosid cepat dihentikan setelah diketahui timbulnya gejala ototoksik. Dari sudut patologi, kerusakan terdapat pada nukleus kohlearis ventral di batang otak yang meluas ke ujung serabut saraf di kohlea.

Gangguan vestibular oleh streptomisin cukup tinggi frekuensinya. Dengan dosis 2 g sehari selama 60-120 hari gejala terlihat pada 75% pasien; sedangkan dengan dosis 1 g sehari pada 25%. Insidens ototoksitas gentamisin $\pm$ 2%, 66% diantaranya berupa gangguan vestibular, sedangkan insidens ototoksitas kanamisin $\pm$ 7%.

Gangguan akustik. Gangguan ini tidak selalu terjadi pada kedua telinga sekaligus. Pada mulanya kepekaan terhadap gelombang frekuensi tinggi akan berkurang; dan ini tidak disadari oleh pasien. Pada fase permulaan ini, gangguan dapat terungkap dengan pemeriksaan audiometrik beruntun (*serial*). Lambat laun, gangguan yang berkembang terus secara klinis menjadi jelas sebagai tuli- saraf. Mungkin pasien baru menyadari ketuliannya justru beberapa waktu setelah pengobatan dihentikan. Gejala dini berupa **tinitus bernada tinggi** dapat bertahan sampai dua minggu setelah pemberian aminoglikosid dihentikan. Patologi kerusakan akustik terutama berupa **degenerasi berat sel rambut organ Corti** mulai dibagian basilar menjalar ke apeks. Gangguan akustik jarang terjadi pada anak.

Frekuensi kejadian gangguan akustik akibat streptomisin 4-15% bila terapi lebih dari 1 minggu; gentamisin tobramisin dan amikasin sampai 25%

tergantung dosis dan faktor lain; kanamisin $\pm$ 30% berdasarkan seruntun pemeriksaan audiometrik. Neomisin, paling mudah menimbulkan tuli saraf dibandingkan dengan aminoglikosid lainnya. Penggunaan topikal atau irigasi luka dengan larutan neomisin 5%, pada pasien dengan faal ginjal normal juga dapat menimbulkan tuli saraf.

Dengan tobramisin terjadi gangguan vestibular sebanyak 0,4%. Dengan amikasin, yang baru tercatat hanyalah gangguan pendengaran; terjadi terutama bila pengobatan lebih dari 14 hari.

EFEK NEFROTOKSIK. Kerusakan taraf permulaan ditandai dengan ekskresi enzim dari *brush border* tubulus renal (alanin-aminopeptidase, fosfatase alkali dan β -D-glukosaminidase). Setelah beberapa hari, terjadi defek kemampuan konsentrasi ginjal, proteinuria ringan dan terdapatnya hialin serta silinder granular, filtrasi glomerulus menurun setelahnya. Fase nonoliguria diduga akibat pengaruh aminoglikosid pada bagian nefron distal. Nekrosis tubuli berat ditandai dengan kenaikan kreatinin, hipokalemia, hipokalsemia, dan hipofosfatemia kadang-kadang dapat terjadi. Gangguan fungsi ginjal hampir selalu bersifat reversibel karena sel tubuli proksimal mempunyai kapasitas regenerasi.

Beratnya nefrotoksitas berhubungan dengan kadar obat yang tinggi dalam plasma. Kadar puncak lebih dari 12-15 $\mu\text{g/ml}$ gentamisin, tobramisin, sisomisin dan netilmisin diduga meningkatkan nefrotoksitas. Demikian juga kadar puncak lebih tinggi dari 32 $\mu\text{g/ml}$ untuk amikasin dan kanamisin sedapat mungkin dihindarkan. Adanya insufisiensi faal ginjal, usia lanjut dan penggunaan bersama obat tertentu (diuretik kuat, sefalotin, atau sefaloridin) bertahan selama beberapa jam.

Potensi nefrotoksik terkuat dimiliki oleh neomisin, sedangkan yang terlemah ialah streptomisin. Kanamisin dan gentamisin berada di antara keduanya; frekuensi kejadian untuk gentamisin ialah 2-10%, atau rata-rata sekitar 4%. Nefrotoksitas amikasin sama dengan gentamisin; sebaliknya, tobramisin memberi kesan kurang toksik, atau sekurang-kurangnya nefrotoksitasnya tidak melebihi gentamisin. Dengan memantau kadar aminoglikosid dalam darah, berbagai faktor risiko yang dihubungkan dengan nefrotoksitas dapat dikontrol.

EFEK NEUROTOKSIK LAINNYA. Pemberian streptomisin secara intraperitoneal sewaktu bedah abdomen dapat menimbulkan gangguan pernapasan akibat hambatan konduksi neuromus-

kular. Selain dengan streptomisin, sifat kurariform ini dimiliki juga oleh kanamisin, gentamisin dan neomisin; aminoglikosid lain sebaiknya dianggap potensial bersifat demikian pula. Efek ini terjadi bila aminoglikosid dalam darah mencapai kadar yang relatif sangat tinggi dalam waktu relatif singkat; umpanya pada pemberian intraperitoneal, atau infus IV yang terlalu cepat. Hambatan neuromuskular terjadi lebih mudah dan dengan gejala lebih berat bila pasien juga mendapatkan obat pelumpuh otot rangka.

Neuritis perifer. Selain sebagai reaksi lokal di tempat suntikan, neuritis terjadi pula sebagai efek sistemik. Yang terkenal ialah parestesia di sekitar mulut, di muka dan di tangan yang timbul 1/2 - 1 1/2 jam setelah suntikan streptomisin dan bertahan selama beberapa jam.

Aminoglikosid khususnya streptomisin pernah dikaitkan dengan skotoma yang berupa meluasnya bintik buta. Selanjutnya, tergantung pada tempat suntikan, streptomisin dan kanamisin menimbulkan pula ensefalopati, radikulitis, arahnoiditis, mielitis transversus dan paraplegia.

5.3. PERUBAHAN BIOLOGIK

Efek samping ini bermanifestasi dalam dua bentuk, yaitu gangguan pada pola mikroflora tubuh dan gangguan absorpsi di usus. Perubahan pola mikroflora tubuh memungkinkan terjadinya superinfeksi oleh kuman gram-positif, gram-negatif, maupun jamur. Superinfeksi *Pseudomonas* dapat timbul akibat penggunaan kanamisin; sedangkan penggunaan gentamisin oral cenderung menimbulkan kandidiasis. Frekuensi kejadian superinfeksi tidak diketahui, untuk streptomisin parenteral diperkirakan $\pm$ 4%. Gangguan absorpsi dapat terjadi akibat pemberian neomisin per oral 3 g atau lebih dalam sehari. Jenis zat yang dihambat absorpsinya meliputi karbohidrat, lemak, protein, mineral dan vitamin. Mekanisme hambatan absorpsi ini antara lain terjadi akibat gangguan sistem enzim dan nekrosis sel epitel kriptus usus. Paromomisin oral juga menimbulkan gangguan absorpsi.

6. INTERAKSI OBAT

Penisilin anti *pseudomonas* yaitu : karbenisilin, tikarsilin, mezlosilin, azlosilin dan piperazilin

yang umum diberikan dalam dosis besar, ternyata menginaktivasi aminoglikosid, khususnya gentamisin dan tobramisin. Karena itu jangan mencampur aminoglikosid dan penisilin dosis besar dalam larutan intravena. Digunakan terpisah interaksi tidak akan merupakan masalah pada pasien dengan fungsi ginjal normal, tetapi antagonisme ini terjadi *in vivo* pada pasien dengan gagal ginjal. Amikasin dan netilmisin dilaporkan bersifat kurang peka daripada gentamisin dan tobramisin terhadap inaktivasi oleh penisilin anti *pseudomonas* ini.

Belum ada bukti bahwa furosemid dan asam etakrinat meningkatkan ototoksisitas aminoglikosid. Sebelum ada kepastian bahwa tidak ada interaksi, penggunaan gabungan kedua obat yang ototoksik tersebut memerlukan pengamatan cermat terhadap tanda dan gejala nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Juga jangan lupa mengontrol keadaan hidrasi pasien pada pemberian kombinasi obat tersebut karena keadaan dehidrasi meningkatkan kadar obat dan toksisitasnya.

Blokade neuromuskular oleh pelumpuh otot (suksinilkolin, tubokurarin) dapat diperberat oleh aminoglikosid sehingga terjadi paralisis pernapasan. Bila blokade tersebut terjadi maka dapat dilatasi dengan pemberian kalsium dan prostigmin.

Peningkatan nefrotoksisitas juga dilaporkan terjadi bila aminoglikosid diberikan bersama metoksifluran, sefaloridin, amfoterisin B, siklosporin atau indometasin intravena yang diberikan untuk menutup duktus arteriosus paten pada neonatus.

Absorpsi digoksin agaknya dipengaruhi oleh neomisin yang diberikan oral sehingga kadar digoksin perlu dimonitor bila kedua obat ini diberikan bersamaan.

7. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan aminoglikosid dapat dibagi dalam dua kelompok : (1) sediaan aminoglikosid sistemik untuk pemberian IM atau IV yaitu amikasin, gentamisin, kanamisin dan streptomisin; (2) aminoglikosid topikal terdiri dari aminosidin, kanamisin, neomisin, gentamisin dan streptomisin. Dalam kelompok topikal ini termasuk juga semua aminoglikosid yang diberikan per oral untuk mendapatkan efek lokal dalam lumen saluran cerna. Sediaan aminoglikosid pada umumnya tersedia sebagai garam sulfat.

Dosis beberapa aminoglikosida utama untuk penggunaan parenteral dapat dilihat di Tabel 45-5.

7.1. STREPTOMISIN

Untuk suntikan tersedia bentuk bubuk kering dalam vial yang mengandung 1 atau 5 g zat lindi. Kadar larutan tergantung dari cara pemberian yang direncanakan; dan cara penyuntikan tergantung dari jenis dan lokasi infeksi.

Suntikan IM merupakan cara yang paling sering dikerjakan. Dosis total sehari berkisar 1-2 g (15-25 mg/kgBB); 500 mg - 1 g disuntikkan setiap 12 jam. Untuk infeksi berat dosis harian dapat mencapai 2-4 g dibagi dalam 2-4 kali pemberian. Dosis untuk anak ialah 20-30 mg/kgBB sehari, dibagi untuk dua kali penyuntikan. Dosis untuk pengobatan tuberkulosis dapat dibaca pada Bab 41.

Dewasa ini tidak ada lagi indikasi untuk memberikan streptomisin secara intravena, intratekal atau intraperitoneal. Pemberian per oral untuk infeksi gastrointestinal saat ini telah ditinggalkan karena terbukti tidak efektif.

7.2. GENTAMISIN

Tersedia sebagai larutan steril dalam vial atau ampul 60 mg/1,5 ml; 80 mg/2 ml; 120 mg/3 ml dan 280 mg/2 ml.

Salap atau krem dalam kadar 0,1 dan 0,3%, salep mata 0,3%.

Sediaan parenteral ada di pasar tidak boleh digunakan untuk suntikan intratekal atau intraventrular (otak) karena mengandung zat pengawet.

Tidak ada korelasi baik antara dosis dan efektivitas tetapi ada korelasi antara kadar dalam darah dengan efektivitas. Jadi bila hasil pengobatan dengan dosis standar tidak efektif, perlu dilakukan pemantauan kadar dalam darah.

Kadar gentamisin, juga aminoglikosid lain perlu dipantau agar mendapat kadar terapi, pada pasien dengan : (1) penyakit ginjal; (2) fungsi ginjal yang labil; (3) lanjut usia; (4) kegemukan; (5) demam dengan kemungkinan perubahan bersihan kreatinin; (6) sepsis; (7) volume distribusi labil, misalnya pada gagal jantung dan asites; (8) luka bakar; (9) fibrosis kistik; (10) dialisis; (11) obat lain yang berinteraksi dengan aminoglikosid, dan (12) neonatus.

Tabel 45-5. DOSIS AMINOGLIKOSID

	Gentamisin/ Tobramisin (mg/kg BB)	Kanamisin/ Amikasin (mg/kg BB)
Dosis awal		
Dewasa/anak		
dehidrasi	0,75 - 1,5	5 - 7,5
normal	1 - 2	7,5
cairan ekstrasel meningkat	1,5 - 2,5	7,5 - 10
Neonatus	2 - 2,5	10
Dosis penunjang		
Dewasa : fungsi ginjal normal	1 - 2 setiap 6 - 12 jam	5 - 35 per hari
fungsi ginjal terganggu	1 - 1,5 mg/kg setiap 12 - 48 jam	
Anak : fungsi ginjal normal	1 - 2 setiap 4 - 8 jam	10 - 15 per hari
fungsi ginjal terganggu	1 - 1,5 setiap 8 - 48 jam	
Neonatus	2 - 2,5 setiap 8 - 24 jam	15 per hari

Dosis anjuran ini seringkali memberi kadar di luar kadar terapi.

Keterangan :

* Disesuaikan dengan kondisi pasien (lihat hal 611)

Untuk sisomisin dan netilmisin sama dengan gentamisin.

Dikutip dari : Walver RH dan Cipolle RJ. Applied clinical pharmacokinetics, New York : Raven Press, 1983.

7.3. KANAMISIN

Untuk suntikan tersedia larutan dan bubuk kering. Larutan dalam vial ekuivalen dengan basa kanamisin 500 mg/2 ml dan 1 g/3 ml untuk orang dewasa; serta 75 mg/2 ml untuk anak. Vial bubuk kering berisi 1 g dan 0,5 g. Untuk pemberian oral tersedia bentuk kapsul/tablet 250 mg zat lindi dan sirup 50 mg/ml.

Pemberian IV jarang dikerjakan, karena absorpsi melalui suntikan IM sangat baik. Dosis oral untuk anak adalah 50 mg/kg BB sehari, dibagi

dalam 4 kali pemberian; untuk orang dewasa dapat mencapai 8 g sehari. Pada gangguan faal ginjal perlu pengurangan dosis, baik parenteral maupun oral, untuk menghindari toksisitas. Bila dilakukan dialisis peritoneum, perlu diadakan penyesuaian dosis pula.

7.4. AMIKASIN

Obat ini tersedia untuk suntikan IM dan IV, dalam vial berisi 100; 250; 500; 1.000; dan 2.000

mg. Dosis lazim dapat dilihat pada Tabel 45-5. Dosis total sehari umumnya tidak lebih dari 1,5 gram sehari. Penyesuaian dosis perlu dipertimbangkan pada berbagai keadaan. Adanya gangguan faal ginjal memerlukan pengurangan dosis dan perpanjangan interval waktu antara dosis, dengan berpedoman pada kadar efektif dalam darah yang berkisar antara 5-10 ug/ml sampai 20-25 ug/ml. Untuk neonatus dianjurkan dosis 15 mg/kg BB sehari, terbagi dalam dua kali pemberian.

7.5. TOBRAMISIN

Obat ini tersedia sebagai larutan 80 mg/2 ml untuk suntikan IM. Dosis dan cara pemberian sama dengan gentamisin (lihat Tabel 45-5).

Untuk infus tobramisin dilarutkan dalam dekstrose 5% atau larutan NaCl isotonis dan diberikan dalam 30-60 menit. Jangan diberikan lebih dari 10 hari. Penyesuaian dosis sama dengan gentamisin.

7.6. NETILMISIN

Obat ini boleh diberikan IM atau IV, dan tersedia sebagai larutan 50 dan 100, 150 mg/2 ml. Dosisnya ialah 4-6,5 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 2-3 dosis.

Untuk penggunaan intravena dosis tunggal diencerkan dalam 50 sampai 200 ml pelbagai larutan (lihat petunjuk penggunaan). Pada anak kecil dan anak, volum pelarut disesuaikan kebutuhan pasien, lalu diberikan dalam 30 menit - 2 jam. Lama pengobatan 7-14 hari. Penyesuaian dosis sama dengan gentamisin.

7.7. NEOMISIN

Neomisin tersedia untuk penggunaan topikal dan oral, penggunaan parenteral tidak lagi dibenarkan karena toksisitasnya. Salep mata dan kulit mengandung 5 mg/g untuk digunakan 2-3 kali sehari. Untuk oral tersedia tablet 250 mg. Dosis oral neomisin dapat mencapai 4-8 g sehari, dalam dosis terbagi; misalnya yang digunakan pada pengendalian koma hepatic, atau pembersihan lumen usus.

Framisetin sulfat (neomisin B) tersedia hanya untuk penggunaan topikal sebagai salep

atau tetes hidung dan mata; masing-masing dengan kadar 1% dan 0,5%. Juga tersedia sebagai salep di atas kasa, untuk pengobatan luka.

7.8. LAIN-LAIN

Paromomisin (aminosidin). Penggunaan aminosidin parenteral tidak dianjurkan karena toksisitasnya sepadan dengan neomisin. Manfaat utama paromomisin ialah sebagai amubisid intestinal dan antelmintik yang pemberiannya per oral.

Sisomisin. Larutan obat suntik sisomisin yang mengandung 50 mg/ml terdapat dalam ampul berisi 1 dan 1,5 ml. Selain itu tersedia pula larutan mengandung 10 mg/ml dalam ampul berisi 1 dan 2 ml. Obat ini dapat diberikan IM atau IV. Dosisnya ialah 3 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 3 kali pemberian.

8. INDIKASI, KONTRAINDIKASI DAN PENGGUNAAN KLINIK

Aminoglikosid, sekalipun berspektrum antimikroba lebar, jangan digunakan pada setiap jenis infeksi oleh kuman yang sensitif, karena (1) resistensi terhadap aminoglikosid relatif cepat berkembang; (2) toksisitasnya relatif tinggi; (3) tersedianya berbagai antibiotik lain yang cukup efektif dan toksisitasnya lebih rendah.

Indikasi penggunaan aminoglikosid sebaiknya dibatasi untuk infeksi oleh kuman aerobik gram-negatif yang sensitif terhadapnya dan telah resisten terhadap antimikroba lain yang kurang toksik; terutama infeksi sistemik berat. Pada berbagai infeksi oleh kuman gram-negatif yang berat dan bersifat fatal, penggunaan aminoglikosid sebagai terapi awal dapat menyelamatkan nyawa pasien, sekalipun belum dapat dipastikan jenis kuman penyebab. Termasuk dalam kelompok ini antara lain adalah bakteremia dan syok septik. Keputusan digunakannya aminoglikosid, sangat tergantung dari pengalaman dan observasi dokter terhadap keadaan klinik pasien. Keputusan ini perlu ditinjau kembali setelah ada hasil kultur dan uji sensitivitas. Untuk infeksi oleh kuman gram-positif dan kuman anaerobik penggunaan aminoglikosid lebih terbatas lagi; sebab di samping ada obat yang lebih aman, juga sebagian kuman khususnya yang anaerobik, resisten terhadap aminoglikosid.

Manfaat aminoglikosid yang perlu dikemukakan ialah terhadap infeksi oleh spesies *Pseudomonas*, yang pada umumnya resisten terhadap penisilin ataupun sefalosporin. Untuk terapi infeksi *Ps. aeruginosa*, potensi tobramisin ialah kira-kira 2-4 kali potensi gentamisin, berdasarkan dosis per kg berat badan. Sekalipun sifat farmakologi lainnya sama untuk kedua aminoglikosid ini, berdasarkan perbedaan potensi tersebut di atas cukup beralasan untuk memilih tobramisin pada infeksi *Ps. aeruginosa*.

Penetrasi yang baik dari aminoglikosid ke berbagai bagian tubuh tertentu, menghasilkan kadar yang kira-kira sama dengan kadar dalam darah. Infeksi oleh kuman yang sensitif di tempat-tempat ini, dapat diharapkan tertanggulangi dengan aminoglikosid. Organ atau bagian yang dimaksudkan adalah jaringan paru, rongga sendi, cairan pleura serta asites. Dosis terapi untuk infeksi saluran kemih dapat dicapai dengan dosis yang lebih rendah daripada untuk infeksi sistemik lain karena kadar obat dalam urin dapat berkisar antara 10 sampai 100 kali lebih tinggi daripada kadar dalam serum. Sebaliknya untuk infeksi saluran empedu mungkin tidak memuaskan, karena kadar yang tercapai dalam empedu berkisar antara 30-50% kadar dalam darah.

Toksitas aminoglikosid mudah meningkat antara lain pada usia lanjut atau adanya gangguan ginjal. Pemantauan kadar obat dalam darah dapat sangat membantu pengendalian dan pencegahan toksitas. Dosis yang diberikan setiap saat dapat disesuaikan dengan kebutuhan berdasarkan hasil pantauan kadar obat dalam darah. Karena aminoglikosid melintasi sawar uri, penggunaan pada kehamilan hanya dibenarkan bila benar-benar diperlukan sehubungan dengan kemungkinan nefrotoksitas, ototoksitas dan efek toksik lainnya terhadap neonatus. Pemberian streptomisin pada wanita hamil dapat menimbulkan kerusakan N. VIII fetus.

Pada penggunaan aminoglikosid topikal, tetap perlu diperhitungkan kemungkinan timbulnya efek toksik sistemik. Hal ini antara lain dapat terjadi dengan aplikasi aminoglikosid pada luka bakar yang luas, pada gastroenteritis dan suntikan intraperitoneum.

PEMILIHAN OBAT

Pedoman untuk memilih aminoglikosid tergantung dari berbagai faktor. Spektrum antimikroba

yang dikemukakan oleh berbagai kepustakaan hanya dapat digunakan sebagai pedoman umum saja. Sensitivitas strain kuman sangat dipengaruhi oleh berbagai keadaan, antara lain perkembangan sifat resistensi akibat penggunaan antimikroba. Untuk aminoglikosid perlu dipertimbangkan pula kemungkinan timbulnya resistensi silang. Gentamisin yang sudah cukup luas digunakan, di beberapa tempat sudah memperlihatkan resistensi yang cukup tinggi. Di tempat di mana gentamisin masih menunjukkan efektivitas yang tinggi, sebaiknya dibatasi penggunaan aminoglikosid lain yang relatif baru agar tetap dimiliki pilihan pengganti jika diperlukan.

Di samping ini, perlu dipertimbangkan sifat farmakokinetik dan kemungkinan terjadinya toksitas.

STREPTOMISIN. Manfaat streptomisin pada tuberkulosis dapat dibaca pada Bab 41. Untuk infeksi non-tuberkulosis dan infeksi kuman gram-negatif penggunaan streptomisin sudah sangat terdesak oleh aminoglikosid lain dan derivat kuinolon yang lebih poten dan aman. Indikasi lain obat ini ialah tularemia, sampar paru dan bubonik. Untuk berbagai infeksi kuman gram-negatif dan beberapa infeksi kuman gram-positif, penggunaan streptomisin sering digabungkan dengan antimikroba lain. Penggabungan dengan tetrasiklin digunakan pada tularemia dan brucellosis berat (untuk terapi tularemia ringan digunakan terapi obat tunggal tetrasiklin); pada penyakit sampar, streptomisin digabung dengan sulfadiazin; kombinasi streptomisin dengan penisilin digunakan pula pada endokarditis bakterial yang disebabkan oleh *Str. viridans* atau *Enterococcus*. Dalam keadaan tertentu streptomisin dapat dipertimbangkan untuk meningitis oleh *Ps. aeruginosa*, *chancroid* dan *granuloma inguinale*.

Streptomisin jangan digunakan bersama obat lain yang bersifat ototoksik, karena toksitasnya dapat bersifat aditif.

KANAMISIN DAN KELOMPOK NEOMISIN. Kanamisin aktif terhadap *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, dan *Mycobacterium*. Kanamisin parenteral digunakan pada infeksi oleh kuman yang sensitif; antara lain infeksi perforasi abdomen dan saluran kemih oleh *Proteus*, bakteremia oleh kuman enterik. Terhadap infeksi *S. aureus*, kanamisin sudah terdesak oleh antimikroba lain yang lebih efektif dan kurang toksik. Sebagai tuberkulostatik, penggunaan kanamisin hanya diterap-

kan jika benar-benar diperlukan, berdasarkan pertimbangan toksisitasnya. Sekalipun *in vitro* aktif terhadap *Salmonella* dan *Shigella*, secara klinik kanamisin tidak efektif terhadap infeksi oleh kedua jenis kuman ini. Neomisin tidak digunakan parenteral, karena ada obat lain yang kurang toksik.

Kanamisin dan neomisin digunakan oral dalam berbagai keadaan. Penggunaan dengan tujuan "membersihkan" lumen usus sebagai "persiapan" prabadah usus, membawa risiko superinfeksi. Penekanan flora usus dengan neomisin oral, bermanfaat dalam terapi koma-hepatik; dalam hal ini kanamisin digunakan sebagai obat tambahan. Penggunaan kanamisin oral tidak terbukti dapat mempercepat sembuhnya gastroenteritis *E. coli* enteropatogenik.

Neomisin terbanyak digunakan topikal, baik untuk infeksi kulit maupun untuk infeksi mukosa oleh kuman yang sensitif.

GENTAMISIN, TOBRAMISIN, NETILMISIN DAN SISOMISIN. Gentamisin sistemik (parenteral) diindikasikan untuk infeksi oleh kuman gram- negatif yang sensitif; antara lain *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli* dan *Enterobacter*. Kuman-kuman ini antara lain menyebabkan bakteremia, meningitis, osteomielitis, pneumonia, infeksi luka bakar, infeksi saluran kencing, infeksi telinga-hidung-tenggorok dan tularemia. Dalam keadaan tertentu gentamisin digunakan pula terhadap gonore dan infeksi *S. aureus*. Sedapat mungkin, gentamisin sistemik hanya diterapkan pada infeksi yang berat saja. Pada septisemia yang diduga disebabkan kuman gram-negatif, secara empirik dapat diberikan gentamisin sambil menunggu hasil identifikasi dan penentuan sensitivitas kuman penyebab. Penggunaan gentamisin secara topikal khususnya dalam lingkungan rumah sakit, perlu dibatasi sedapat mungkin; untuk menghambat perkembangan resistensi pada kuman-kuman sensitif.

Tobramisin tidak jauh berbeda sifatnya dengan gentamisin, termasuk spektrum antimi-

krobanya; karena itu, tobramisin dapat digunakan sebagai pengganti gentamisin. Aktivitas tobramisin yang superior terhadap *Ps. aeruginosa* dibanding gentamisin menyebabkan obat ini terpilih untuk mengatasi infeksi oleh kuman tersebut. Obat ini tidak memperlihatkan sinergisme dengan penisilin terhadap enterokok dan inaktif terhadap mikobakterium. Dibandingkan terhadap gentamisin, terdapat petunjuk bahwa tobramisin bersifat kurang nefrotoksik; tetapi hal ini belum terbukti secara klinis.

Netilmisin dikatakan memperlihatkan efek sama dengan gentamisin. Obat ini dikembangkan untuk mengatasi masalah resistensi terhadap gentamisin atau tobramisin. Penelitian eksperimental mendapatkan bahwa toksisitasnya lebih ringan dibanding aminoglikosid pendahulunya, tetapi hal ini memerlukan konfirmasi pada manusia.

Sisomisin mempunyai spektrum antibakteri, sifat farmakokinetik dan toksisitas yang sama dengan gentamisin. Data uji klinik hingga saat ini menunjukkan bahwa obat ini kelihatannya tidak mempunyai kelebihan apapun dibandingkan dengan gentamisin atau tobramisin.

AMIKASIN. Kuman yang sensitif terhadap amikasin antara lain ialah *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii*, *Proteus*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *S. aureus* dan *S. albus*. Amikasin sangat berguna untuk infeksi gram- negatif, terutama yang telah resisten terhadap gentamisin. Terhadap infeksi berat oleh kuman gram-negatif, amikasin sekurang-kurangnya sama efektif dengan gentamisin.

Secara *in vitro*, berdasarkan ukuran berat, amikasin kurang poten dibandingkan dengan aminoglikosid lainnya; tetapi amikasin cukup efektif secara klinis, sebab obat ini resisten terhadap berbagai enzim yang menginaktifkan gentamisin, tobramisin atau kanamisin.

46. ANTIMIKROBA LAIN

R. Setiabudy

1. Eritromisin dan makrolid lain
 - 1.1. Eritromisin
 - 1.2. Spiramisin
 - 1.3. Roksitromisin dan klaritromisin
2. Linkomisin dan klindamisin
 - 2.1. Linkomisin
 - 2.2. Klindamisin
3. Golongan Polimiksin
 - 3.1. Polimiksin B
- 3.2. Kolistin
4. Basitrasin
5. Natrium fusidat
6. Mupirosin
7. Spektinomisin
8. Vankomisin
9. Golongan kuinolon

1. ERITROMISIN DAN MAKROLID LAIN

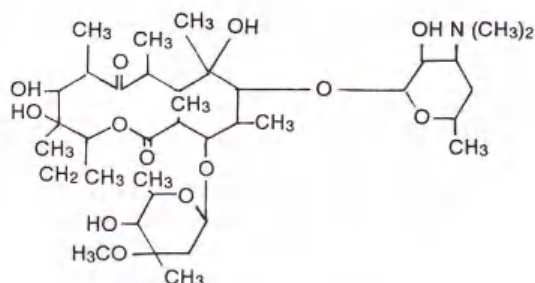
Antibiotika golongan makrolid mempunyai persamaan yaitu terdapatnya cincin lakton yang besar dalam rumus molekulnya. Eritromisin yang dianggap paling penting dari golongan ini akan dibicarakan sebagai contoh utama dari kelompok ini. Dalam kelompok ini termasuk juga spiramisin, roksitromisin dan klaritromisin.

1.1. ERITROMISIN

ASAL DAN KIMIA

Eritromisin dihasilkan oleh suatu strain *Streptomyces erythreus*. Struktur kimia eritromisin dapat dilihat pada Gambar 46-1. Zat ini berupa kristal berwarna kekuningan, larut dalam air sebanyak 2 mg/ml. Eritromisin larut lebih baik dalam etanol atau pelarut organik.

Antibiotik ini tidak stabil dalam suasana asam, kurang stabil pada suhu kamar tetapi cukup stabil pada suhu rendah. Aktivitas in vitro paling besar dalam suasana alkalis. Larutan netral eritromisin yang disimpan pada suhu kamar akan menurun potensinya dalam beberapa hari, tetapi bila disimpan pada suhu 5° biasanya tahan sampai beberapa minggu.



Gambar 46-1. Eritromisin

AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Golongan makrolid menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50S, dan bersifat bakteriostatik atau bakterisid tergantung dari jenis kuman dan kadarnya.

Spektrum antimikroba. In vitro, efek terbesar eritromisin terhadap kokus gram positif, seperti *Str. pyogenes* dan *Str. pneumoniae*. *Str. viridans* mempunyai kepekaan yang bervariasi terhadap eritromisin. *S. aureus* hanya sebagian yang peka terhadap obat ini. Strain *S. aureus* yang resisten terhadap

hadap eritromisin sering dijumpai di rumah sakit (strain nosokomial).

Batang gram positif yang peka terhadap eritromisin ialah *Cl. perfringens*, *C. diphtheriae*, dan *L. monocytogenes*.

Eritromisin tidak aktif terhadap kebanyakan kuman gram negatif, namun ada beberapa spesies yang sangat peka terhadap eritromisin yaitu *N. gonorrhoeae*, *Campylobacter jejuni*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, dan *C. trachomatis*. *H. influenzae* mempunyai kepekaan yang bervariasi terhadap obat ini.

Resistensi.

Resistensi terhadap eritromisin terjadi melalui 3 mekanisme yang diperantarai oleh plasmid yaitu: (1) menurunnya permeabilitas dinding sel kuman, (2) berubahnya reseptor obat pada ribosom kuman, dan (3) hidrolisis obat oleh esterase yang dihasilkan oleh kuman tertentu (*Enterobacteriaceae*).

FARMAKOKINETIK

Basa eritromisin diserap baik oleh usus kecil bagian atas; aktivitasnya hilang oleh cairan lambung dan absorpsi diperlambat oleh adanya makanan dalam lambung. Untuk mencegah pengrusakan oleh asam lambung, basa eritromisin diberi selaput yang tahan asam atau digunakan dalam bentuk ester stearat atau etilsuksinat. Dengan dosis oral 500 mg eritromisin basa dapat dicapai kadar puncak 0,3-1,9 µg/ml dalam waktu 4 jam.

Hanya 2-5% eritromisin yang diekskresi dalam bentuk aktif melalui urin. Eritromisin mengalami pemekatan dalam jaringan hati. Kadar obat aktif dalam cairan empedu dapat melebihi 100 x kadar yang tercapai dalam darah.

Masa paruh eliminasi eritromisin adalah sekitar 1,6 jam. Dalam keadaan insufisiensi ginjal tidak diperlukan modifikasi dosis.

Eritromisin berdifusi dengan baik ke berbagai jaringan tubuh kecuali ke otak dan cairan serebrospinal. Kadarnya dalam jaringan prostat hanya sekitar 40% dari kadar yang tercapai dalam darah. Pada ibu hamil, kadar eritromisin dalam sirkulasi fetus

adalah 5-20% dari kadar obat dalam sirkulasi darah ibu.

Obat ini diekskresi terutama melalui hati. Dialisis peritoneal dan hemodialisis tidak dapat mengeluarkan eritromisin dari tubuh.

Pada wanita hamil pemberian eritromisin stearat dapat meningkatkan aktivitas serum aspartat aminotransferase (AST) yang akan kembali ke nilai normal walaupun terapi diteruskan.

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

Efek samping yang berat akibat pemakaian eritromisin dan turunannya jarang terjadi.

Reaksi alergi mungkin timbul dalam bentuk demam, eosinofilia dan eksantem yang cepat hilang bila terapi dihentikan. Hepatitis kolestatik adalah reaksi kepekaan yang terutama ditimbulkan oleh eritromisin estolat (sekarang tidak dipasarkan lagi di Indonesia). Reaksi ini timbul pada hari ke 10-20 setelah dimulainya terapi. Gejalanya berupa nyeri perut yang menyerupai nyeri pada kolesistitis akut, mual dan muntah. Kemudian timbul ikterus, demam, leukositosis dan eosinofilia; transaminase serum dan kadar bilirubin meningkat; kolesistogram tidak menunjukkan kelainan. Gejala klinis dan patologi sangat mirip dengan gangguan yang ditimbulkan oleh klorpromazin. Kelainan ini biasanya menghilang dalam beberapa hari setelah terapi dihentikan. Efek samping ini dijumpai pula pada penggunaan eritromisin etilsuksinat tetapi jarang sekali terjadi. Eritromisin oral (terutama dalam dosis besar) sering menimbulkan iritasi saluran cerna seperti mual, muntah, dan nyeri epigastrium. Suntikan IM lebih dari 100 mg menimbulkan sakit yang sangat hebat. Pemberian 1 g dengan infus IV sering disusul oleh timbulnya tromboflebitis.

Ketulian sementara dapat terjadi bila eritromisin diberikan dalam dosis tinggi secara IV.

Eritromisin dilaporkan meningkatkan toksisitas karbamazepin, kortikosteroid, siklosporin, digoksin, warfarin, dan teofilin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan dan posologi eritromisin dapat dilihat dalam Tabel 46-1.

Tabel 46-1. POSOLOGI ERITROMISIN

Preparat *)	Kemasan	Posologi/cara pemberian	Keterangan
Eritromisin	Kapsul/tablet 250 mg dan 500 mg	Dewasa: 1-2 g/hari, dibagi dalam 4 dosis	Dosis dapat ditingkatkan 2 x lipat pada infeksi berat.
		Anak: 30-50 mg/kg berat badan sehari dibagi dalam 4 dosis.	Obat diberikan sebelum makan
Eritromisin stearat	Kapsul 250 mg dan tablet 500 mg	Dewasa: 250-500 mg tiap 6 jam atau 500 mg tiap 12 jam.	idem
	Suspensi oral mengandung 250 mg/5 ml	Anak: 30-50 mg/kg berat badan sehari dibagi dalam beberapa dosis.	
Eritromisin etilsuksinat.	Tablet kunyah 200 mg. Suspensi oral mengandung 200 mg/5 ml dalam botol 60 ml.	Dewasa : 400-800 mg tiap 6 jam atau 800 mg tiap 12 jam.	Obat tidak perlu diberikan sebelum makan
	Tetes oral mengandung 100 mg/2,5 ml dalam botol 30 ml.	Anak: 30-50 mg/kg berat badan sehari dibagi dalam beberapa dosis.	

Keterangan : *) berat berbagai ester eritromisin ini dinyatakan dalam kesetaraannya dengan eritromisin basa.

PENGUNAAN KLINIK

Infeksi *Mycoplasma pneumoniae*. Eritromisin yang diberikan 4 kali 500 mg sehari per oral mempercepat turunnya panas dan mempercepat penyembuhan sakit.

Penyakit Legionnaire. Eritromisin merupakan obat yang dianjurkan untuk pneumonia yang disebabkan oleh *Legionella pneumophila*. Dosis oral ialah 4 kali 0,5-1 g sehari atau secara intravena 1-4 g sehari.

Infeksi Klamidia. Eritromisin merupakan alternatif tetrasiklin untuk infeksi klamidia tanpa komplikasi yang menyerang uretra, endoserviks, rektum atau epididimis. Dosisnya ialah 4 kali sehari 500 mg per oral yang diberikan selama 7 hari. Eritromisin merupakan obat terpilih untuk wanita hamil dan anak-anak dengan infeksi klamidia.

Difteri. Eritromisin sangat efektif untuk membasmi kuman difteri baik pada infeksi akut maupun pada *carrier state*. Perlu dicatat bahwa eritromisin maupun antibiotik lain tidak mempengaruhi perjalanan penyakit pada infeksi akut dan komplikasinya. Dalam hal ini yang penting antitoksin.

Pertusis. Bila diberikan pada awal infeksi, eritromisin dapat mempercepat penyembuhan.

Infeksi streptokokus. Faringitis, scarlet fever dan erisipelas oleh *Str. pyogenes* dapat diatasi dengan pemberian eritromisin per oral dengan dosis 30 mg/kgBB/hari selama 10 hari. Pneumonia oleh pneumokokus juga dapat diobati secara memuaskan dengan dosis 4 kali sehari 250-500 mg

Infeksi stafilokokus. Eritromisin merupakan alternatif penisilin untuk infeksi ringan oleh *S. aureus* (termasuk strain yang resisten terhadap penisilin). Tetapi munculnya strain-strain yang resisten telah mengurangi manfaat obat ini. Untuk infeksi berat oleh stafilokokus yang resisten terhadap penisilin lebih efektif bila digunakan penisilin yang tahan penisilinase (misalnya dikloksasilin atau flukloksasilin) atau sefalosporin. Dosis eritromisin untuk infeksi stafilokokus pada kulit atau luka ialah 4 kali 500 mg sehari yang diberikan selama 7-10 hari per oral.

Infeksi *Campylobacter*. Gastroenteritis oleh *Campylobacter jejuni* dapat diobati dengan eritromisin per oral 4 kali 250 mg sehari. Dewasa ini fluorokuinolon telah menggantikan peran eritromisin untuk infeksi ini.

Tetanus. Eritromisin per oral 4 kali 500 mg sehari selama 10 hari dapat membasmi *Cl. tetani* pada penderita tetanus yang alergi terhadap penisilin. Antitoksin, obat anti kejang dan pembersihan luka merupakan tindakan lain yang sangat penting.

Sifilis. Untuk penderita sifilis stadium dini yang alergi terhadap penisilin, dapat diberikan eritromisin per oral dengan dosis 2-4 g sehari selama 10-15 hari.

Gonore. Eritromisin mungkin bermanfaat untuk gonore diseminata pada wanita hamil yang alergi terhadap penisilin. Dosis yang diberikan ialah 4 kali 500 mg sehari yang diberikan selama 5 hari per oral. Angka relaps hampir mencapai 25%. Seftriakson merupakan obat terpilih untuk indikasi ini.

Penggunaan profilaksis. Obat terbaik untuk mencegah kambuhnya demam reumatik ialah penisilin. Sulfonamid dan eritromisin dapat dipakai bila penderita alergi terhadap penisilin. Eritromisin juga dapat dipakai sebagai pengganti penisilin untuk penderita endokarditis bakterial yang akan dicabut gigitnya. Dosis eritromisin untuk keperluan ini ialah 1 g per oral yang diberikan 1 jam sebelum dilakukan tindakan, dilanjutkan dengan dosis tunggal 500 mg yang diberikan 6 jam kemudian.

1.2. SPIRAMISIN

Spiramisin adalah antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces ambofaciens*. Obat ini efektif terhadap kuman stafilokokus, streptokokus, pneumokokus, enterokokus, *Neisseria*, *Bordetella pertusis*, *Rickettsia*, ameba dan toksoplasma. Secara in vitro aktivitas antibakteri spiramisin lebih rendah daripada eritromisin.

Spiramisin umumnya diberikan per oral. Absorpsi dari saluran cerna tidak lengkap, namun tidak dipengaruhi adanya makanan dalam lambung. Dalam waktu 2 jam setelah pemberian 2 gram per oral dicapai kadar tertinggi dalam darah (3 mcg/ml). Kadar antibiotik ini dalam cairan empedu, air liur dan air susu lebih tinggi daripada dalam darah. Kadar spiramisin dalam berbagai jaringan pada umumnya lebih tinggi daripada kadar antibiotik makrolid lainnya dan bertahan lama walaupun kadar obat ini dalam serum sudah turun rendah sekali.

Preparat spiramisin yang tersedia ialah bentuk tablet 500 mg.

Dosis oral untuk penderita dewasa ialah 3-4 kali 500 mg sehari. Pada infeksi berat, dosis dapat ditingkatkan 2 kali lipat. Dosis oral untuk anak ialah 50-75 mg/kgBB sehari, terbagi dalam 2-3 kali pemberian.

Seperti eritromisin, spiramisin digunakan untuk terapi infeksi rongga mulut dan saluran napas.

Spiramisin juga digunakan sebagai obat alternatif untuk penderita toksoplasmosis yang karena sesuatu sebab tidak dapat diobati dengan pirimetamin + sulfonamid (misalnya pada wanita hamil, atau ada kontraindikasi lainnya). Efektivitasnya tidak sebaik pirimetamin + sulfonamid. Dosis yang digunakan untuk indikasi ini ialah 2-3 g/hari yang dibagi dalam beberapa dosis selama tiga minggu. Terapi diulang 2 minggu kemudian.

Pemberian spiramisin oral kadang-kadang menimbulkan iritasi saluran cerna.

1.3. ROKSITROMISIN DAN KLARITROMISIN

Roksitromisin adalah derivat eritromisin yang diserap dengan baik pada pemberian oral. Obat ini lebih jarang menimbulkan iritasi lambung dibandingkan dengan eritromisin. Bioavailabilitasnya tidak banyak terpengaruh oleh adanya makanan dalam lambung. Kadarnya dalam plasma dan jaringan lebih tinggi dari eritromisin. Masa paruh eliminasinya sekitar 10 jam sehingga obat ini dapat diberikan dua kali sehari. Penggunaannya sama dengan eritromisin. Dosis oral untuk orang dewasa ialah 2 kali 150 mg sehari. Untuk anak diberikan 5-10 mg/kgBB/hari yang dibagi dalam 2 dosis.

Klaritromisin juga digunakan untuk indikasi yang sama seperti eritromisin. Secara in vitro, obat ini adalah makrolid yang paling aktif terhadap *Chlamydia trachomatis*. Dosis oral untuk orang dewasa ialah 2 kali 250-500 mg sehari. Absorpsinya tidak banyak dipengaruhi oleh adanya makanan dalam lambung. Efek sampingnya adalah iritasi saluran cerna (lebih jarang dibandingkan dengan eritromisin) dan peningkatan sementara enzim hati. Pada hewan coba, dosis tinggi menimbulkan embriotoksisitas. Klaritromisin juga meningkatkan kadar teofilin dan karbamazepin bila diberikan bersama obat-obat tersebut.

2. LINKOMISIN DAN KLINDAMISIN

2.1. LINKOMISIN

Linkomisin adalah antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces lincolnensis*. Antibiotik ini terdiri dari satu asam amino yang terikat pada suatu gula amino.

Linkomisin merupakan antibiotik pertama dari golongan linkosamid yang digunakan di klinik. Tetapi dewasa ini praktis tidak ada alasan lagi untuk menggunakan obat ini karena derivatnya, klindamisin, mempunyai sifat yang lebih baik. Klindamisin lebih aktif, lebih sedikit efek sampingnya serta pada pemberian per oral tidak terlalu dihambat oleh adanya makanan dalam lambung. Sifat-sifat farmakologik linkomisin dapat dilihat pada edisi terdahulu buku ini.

Linkomisin tersedia dalam bentuk kapsul 250 dan 500 mg serta sirup yang mengandung 250 mg/5 ml. Obat suntik yang mengandung 600 mg tersedia dalam ampul 2 ml.

Dosis oral ialah 500 mg tiap 6-8 jam untuk penderita dewasa; untuk anak 30-60 mg/kgBB terbagi dalam 3 atau 4 kali pemberian tiap hari. Terapi IM menggunakan dosis 600 mg tiap 6, 8 atau 12 jam tergantung dari beratnya infeksi. Linkomisin tidak boleh diberikan sebagai bolus IV dalam waktu cepat karena dapat menimbulkan henti jantung-paru.

2.2. KLINDAMISIN

KIMIA

Rumus bangun klindamisin mirip dengan linkomisin. Perbedaannya hanya pada 1 gugus hidrosil pada linkomisin yang diganti dengan atom Cl.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI

Spektrum antibakterinya menyerupai linkomisin hanya in vitro klindamisin lebih aktif. Obat ini pada umumnya aktif terhadap *S. aureus*, *D. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. anaerobic*, *Str. viridans* dan *Actinomyces israeli*. Obat ini juga aktif terhadap *Bacteroides fragilis* dan kuman anaerob lainnya.

FARMAKOKINETIK

Klindamisin diserap hampir lengkap pada pemberian oral. Adanya makanan dalam lambung

tidak banyak mempengaruhi absorpsi obat ini. Setelah pemberian dosis oral 150 mg biasanya tercapai kadar puncak plasma 2-3 mcg/ml dalam waktu 1 jam. Masa paruhnya kira-kira 2,7 jam.

Klindamisin palmitat, yang digunakan sebagai preparat oral pediatrik, tidak aktif secara in vitro. Tetapi setelah mengalami hidrolisis akan dibebaskan klindamisin yang aktif. Setelah pemberian beberapa kali dengan dosis 8-16 mg/kgBB dengan interval 6 jam, tercapai konsentrasi 2-4 mcg/ml.

Klindamisin didistribusi dengan baik ke berbagai cairan tubuh, jaringan dan tulang, kecuali ke CSS walaupun sedang terjadi meningitis. Obat ini dapat menembus sawar uri dengan baik. Kira-kira 90% klindamisin dalam serum terikat dengan albumin. Klindamisin berakumulasi dalam leukosit polimorfonuklear dan makrofag alveolar tetapi makna klinik dari fenomena ini belum jelas.

Hanya sekitar 10% klindamisin diekskresi dalam bentuk asal melalui urin. Sejumlah kecil klindamisin ditemukan dalam feses. Sebagian besar obat dimetabolisme menjadi N-demetilklindamisin dan klindamisin sulfoksid untuk selanjutnya diekskresi melalui urin dan empedu. Masa paruh eliminasi dapat memanjang pada penderita gagal ginjal sehingga diperlukan penyesuaian dosis berdasarkan pengukuran kadar obat dalam plasma. Hal ini dapat pula terjadi pada penderita dengan gangguan fungsi hati yang berat.

EFEK SAMPING

Diare dilaporkan terjadi pada 2-20% penderita yang mendapat klindamisin. Sekitar 0,01-10% penderita dilaporkan menderita kolitis pseudomembranosa yang ditandai oleh demam, nyeri abdomen, diare dengan darah dan lendir pada tinja. Pada pemeriksaan proktoskopik terlihat adanya membran putih kuning pada mukosa kolon. Kelainan yang dapat bersifat fatal ini disebabkan oleh toksin yang diekskresi oleh *Cl. difficile*. Penyakit ini sekarang disebut *antibiotic associated pseudomembranous colitis* karena dapat terjadi pada pemberian kebanyakan antibiotika, tetapi paling sering pada klindamisin. Timbulnya penyakit tersebut tidak tergantung dari besarnya dosis dan dapat terjadi pada pemberian oral maupun parenteral. Gejala dapat muncul selama terapi atau beberapa minggu setelah terapi dihentikan. Bila selama terapi timbul diare atau kolitis, maka pengobatan harus dihenti-

kan. Obat terpilih untuk keadaan ini adalah vankomisin yang diberikan 4 kali 125-500 mg sehari per oral selama 7-10 hari. Pemberian basitrasin, metronidazol (3 kali 500 mg sehari) per oral dan koletiramin (3-4 kali 4 g sehari) dapat bermanfaat pula. Obat penghambat peristalsis dapat memperburuk keadaan. Indikasi penggunaan klindamisin harus dipertimbangkan dengan baik sebelum obat ini diberikan.

Kemerahan kulit terjadi pada sekitar 10% penderita. Reaksi lain yang jarang terjadi ialah sindrom Stevens-Johnson, peningkatan kadar SGOT dan SGPT sementara, granulositopenia, trombositopenia dan reaksi anafilaksis. Tromboflebitis dapat terjadi akibat pemberian intravena. Klindamisin dapat menghambat transmisi neuromuskular dan dapat meningkatkan efek obat lain yang mempunyai sifat seperti ini.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Klindamisin tersedia dalam bentuk kapsul berisi klindamisin HCl hidrat yang setara dengan 75 dan 150 mg klindamisin basa. Selain itu terdapat granul klindamisin palmitat HCl untuk suspensi oral dengan konsentrasi 75 mg/5 ml.

Dosis oral untuk orang dewasa ialah 150-300 mg tiap 6 jam. Untuk infeksi berat dapat diberikan 450 mg tiap 6 jam. Dosis oral untuk anak ialah 8-12 mg/kgBB sehari yang dibagi dalam beberapa dosis. Untuk infeksi berat dapat diberikan sampai 25 mg/kgBB sehari.

Untuk pemberian secara IM atau IV digunakan larutan klindamisin fosfat 150 mg/ml dalam wadah 2 dan 4 ml. Dosis untuk infeksi berat kokus gram positif aerobik ialah 0,6-1,2 g sehari, dibagi dalam beberapa kali pemberian. Untuk infeksi berat oleh *B. fragilis*, *Peptococcus* atau *Clostridium* (kecuali *Cl. perfringens*) diberikan dosis 1,2-2,7 g sehari yang dibagi dalam beberapa kali pemberian. Dosis lebih dari 600 mg sebaiknya tidak disuntikkan pada satu tempat.

Untuk anak atau bayi berumur lebih dari 1 bulan diberikan 15-25 mg/kgBB sehari; untuk infeksi berat dosisnya 25-40 mg/kgBB sehari yang dibagi dalam beberapa dosis pemberian.

PENGUNAAN KLINIK

Walaupun beberapa infeksi kokus gram positif dapat diobati dengan klindamisin, penggunaan obat ini harus dipertimbangkan baik-baik karena mung-

kin menimbulkan kolitis. Klindamisin terutama bermanfaat untuk infeksi kuman anaerobik, terutama *B. fragilis*.

Untuk pengobatan abses paru, pemberian klindamisin 3 kali 600 mg IV lebih efektif daripada penisilin 1 juta unit tiap 4 jam. Peranan obat ini untuk pneumonia aspirasi, pneumonia pasca obstruksi atau abses paru belum dipastikan, tetapi didapat kesan bahwa klindamisin merupakan alternatif yang baik untuk penisilin.

3. GOLONGAN POLIMIKSIN

Golongan polimiksin yaitu polimiksin B dan kolistin sekarang hanya digunakan per oral atau topikal, jarang secara parenteral karena sangat nefrotoksik.

3.1. POLIMIKSIN B

KIMIA. Polimiksin B sulfat sangat mudah larut dalam air. Stabilitasnya sangat baik dalam bentuk kering maupun dalam bentuk larutan dengan suhu dan pH fisiologik.

AKTIVITAS ANTIMIKROBA. Kedua obat ini aktif terhadap berbagai kuman gram negatif, khususnya *Ps. aeruginosa*. Kuman lain yang peka ialah *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Bordetella* dan *Vibrio*. Obat ini bekerja dengan mengganggu fungsi pengaturan osmosis oleh membran sitoplasma kuman. Resisten terhadap antibiotik ini jarang terjadi.

FARMAKOKINETIK. Polimiksin praktis tidak diserap melalui mukosa atau kulit dengan luka bakar. Pada pemberian parenteral, obat ini dapat menembus sawar uri, tetapi tidak dapat mencapai CSS, cairan sendi dan jaringan intra-okuler kecuali bila disuntikkan lokal. Polimiksin B diekskresi melalui urin dan pada gagal ginjal, kumulasi terjadi dengan cepat.

EFEK SAMPING. Reaksi alergi jarang sekali timbul akibat pemberian topikal. Efek samping terpenting dari obat ini ialah neurotoksisitas dan nefrotoksitas yang khususnya mudah terjadi pada penderita gagal ginjal karena terjadinya kumulasi. Dosis rendah parenteral yang menghasilkan kadar 1-2 µg/ml dalam darah dapat menimbulkan kemerahan pada muka, vertigo, ataksia, rasa mengantuk dan

parestesia. Dengan dosis terapi juga dapat terjadi paralisis dan henti nafas akibat blokade neuromuskular yang sulit di atasi dengan neostigmin tetapi mungkin dapat ditolong dengan kalsium glukonat.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Penggunaan sistemik obat ini sekarang praktis telah ditinggalkan orang karena toksisitasnya yang tinggi. Oleh karena itu dosis untuk penggunaan sistemik tidak dicantumkan lagi dalam edisi ini.

Untuk penggunaan topikal tersedia krem atau salep kulit dan salep mata yang mengandung 5.000-10.000 unit polimiksin B/g. Obat tetes mata atau telinga mengandung 20.000 unit/ml.

3.2. KOLISTIN

Kolistin sulfat mudah larut dalam air dan diberikan per oral untuk mengobati diare pada anak dan bayi yang disebabkan oleh *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, dan kuman gram negatif lainnya yang peka. Spektrum antibakterinya secara in vitro sama dengan polimiksin B. Obat ini praktis tidak diserap melalui saluran cerna.

Obat ini jarang sekali diberikan secara parenteral. Kolistin sulfat diberikan per oral untuk mendapatkan efek antibakteri lokal di saluran cerna. Kadang-kadang obat ini juga diberikan secara topikal untuk tetes mata dan telinga.

Obat ini tersedia dalam bentuk bubuk yang setelah ditambahkan air mengandung 25 mg kolistin/5 ml suspensi. Dosis oral untuk anak dan bayi ialah 5-15 mg/kgBB/hari dibagi dalam 3 pemberian.

4. BASITRASIN

Antibiotik ini dihasilkan oleh strain tertentu *B. subtilis* dan bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman gram positif dan *Neisseria*. Basitrasin tidak aktif terhadap kuman gram negatif lainnya dan beberapa strain *Staphylococcus*.

Obat ini sekarang hanya digunakan secara topikal untuk berbagai infeksi kulit dan mata karena pada pemberian sistemik bersifat nefrotoksik. Reaksi alergi jarang terjadi pada penggunaan topikal. Salep mata yang mengandung basitrasin efektif untuk mencegah oftalmia neonatorum karena gonore.

Basitrasin tersedia dalam bentuk salep kulit dan mata yang mengandung 500 unit/g. Garam seng basitrasin juga sering dicampur dengan neomisin sulfat, polimiksin B sulfat dan lain-lain untuk penggunaan topikal. Kombinasi ini dianggap rasional karena obat-obat ini relatif aman pada penggunaan topikal dan tidak praktis untuk melakukan identifikasi kuman setiap kali.

Basitrasin stabil dalam bentuk salep, tetapi tidak stabil dalam bentuk krem.

5. NATRIUM FUSIDAT

Asam fusidat tersedia dalam bentuk garam natrium untuk mempermudah kelarutannya. Di Indonesia hanya tersedia salep natrium fusidat 2% untuk infeksi kulit superfisial oleh stafilokokus. Di Eropa, obat ini diberikan secara sistemik untuk infeksi stafilokokus yang resisten terhadap penisilin, khususnya untuk osteomielitis karena obat ini terdapat dalam tulang dengan kadar cukup tinggi. Efek samping yang timbul pada pemberian sistemik ialah mual, muntah, erupsi kulit, ikterus dan kelainan faal hati yang dapat pulih.

6. MUPIROSIN

Obat ini bekerja dengan menghambat enzim isoleusil-t-RNA sintetase pada kuman.

Kebanyakan stafilokokus (termasuk *S. epidermidis* dan *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin) dan streptokokus (kecuali *S. faecalis*) peka terhadap mupirosin. Kuman gram negatif tertentu (*E. coli*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*) juga peka terhadap obat ini. Mupirosin tidak mempunyai efek yang berarti terhadap klamidia, jamur, dan flora normal kulit. Obat ini bersifat bakterisidal dalam bentuk salep 2% dengan vehikulum polietilen glikol. Namun vehikulum ini sendiri dapat diserap terlalu banyak pada lesi yang luas hingga menimbulkan efek nefrotoksik.

Pada umumnya pemberian topikal mupirosin dapat ditoleransi dengan baik. Jarang sekali dapat terjadi iritasi kulit.

Mupirosin topikal diindikasikan untuk berbagai infeksi kulit (baik primer maupun sekunder) yang disebabkan oleh stafilokokus aureus dan streptokokus piogenes. Untuk infeksi kulit yang luas diperlukan pemberian antimikroba sistemik.

7. SPEKTINOMISIN

Obat ini dihasilkan oleh *Streptomyces spectabilis* dan aktif terhadap kebanyakan strain *N. gonorrhoeae*. Tidak terdapat resistensi silang antara obat ini dengan penisilin. Spektinomisin digunakan bila gonokokus resisten atau penderita alergi terhadap penisilin G.

Spektinomisin diserap dengan cepat dari tempat suntikan. Dalam darah praktis tidak terikat oleh protein plasma dan diekskresi melalui urin dalam bentuk aktif.

Setelah suntikan dosis tunggal mungkin timbul mual, muntah, demam, insomnia, urtikaria dan oliguria. Efek samping ini relatif jarang terjadi. Setelah pemberian berulang kali, beberapa nilai kimia darah mungkin berubah, misalnya kadar hemoglobin, hematokrit dan bersihan kreatinin menurun, kadar alkali fosfatase serum, ureum dan SGPT meningkat. Belum diketahui jelas efek toksik obat ini terhadap fetus, bayi dan anak.

Spektinomisin digunakan untuk mengatasi infeksi *N. gonorrhoeae* dalam bentuk uretritis akut dan proktitis pada pria serta servitis akut dan proktitis pada wanita bila obat utama yaitu penisilin atau tetrasiklin tidak efektif atau tidak dapat diberikan karena suatu sebab. Dahulu obat ini merupakan obat terpilih untuk gonore tanpa komplikasi yang disebabkan oleh gonokokus penghasil penisilinase. Sekarang obat terpilih untuk ini ialah seftriakson (suntikan tunggal 125-250 mg).

8. VANKOMISIN

Vankomisin dihasilkan oleh *Streptomyces orientalis*. Obat ini tidak diserap melalui saluran cerna, dan untuk mendapatkan efek sistemik selalu harus diberikan IV karena pemberian IM menimbulkan nekrosis setempat.

Obat ini hanya aktif terhadap kuman gram positif, khususnya golongan kokus. Indikasi utama vankomisin ialah septikemia dan endokarditis yang disebabkan oleh stafilokokus, streptokokus atau enterokokus bila penderita alergi terhadap penisilin dan sefalosporin. Penggunaannya dapat dikombinasikan dengan gentamisin atau aminoglikosid lainnya. Pada pemberian per oral obat ini juga bermanfaat untuk enterokolitis oleh stafilokokus yang biasanya merupakan efek samping antibiotik lain.

Vankomisin merupakan obat terpilih untuk kolitis oleh *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik.

Karena sangat toksik, obat ini hanya digunakan bila penderita alergi terhadap obat lain yang lebih aman. Ketulian permanen dan uremia yang fatal dapat terjadi pada pemberian dosis besar, terapi yang lama atau bila diberikan pada penderita payah ginjal. Karena itu perlu pemeriksaan audiogram dan faal ginjal secara teratur, lebih-lebih bila terapi berlangsung lebih dari 1 minggu. Tromboflebitis dapat terjadi pada pemberian IV yang lama.

Vankomisin HCl tersedia dalam bentuk bubuk 500 mg untuk pemberian IV. Dosis untuk dewasa ialah 2-4 g/hari yang dibagi dalam beberapa pemberian dan untuk anak 40 mg/kgBB/hari. Dosis ini dilarutkan dalam 100-200 ml garam faal atau dekstrosa 5% dan diberikan IV perlahan-lahan untuk mencegah tromboflebitis. Untuk penggunaan oral tersedia bubuk 10 g untuk dilarutkan dengan 115 ml air.

9. GOLONGAN KUINOLON

Asam nalidiksik adalah prototip golongan kuinolon lama yang dipasarkan sekitar tahun 1960. Walaupun obat ini mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap kuman gram negatif, eliminasinya melalui urin berlangsung terlalu cepat sehingga sulit dicapai kadar terapeutik dalam darah. Karena itu penggunaan asam nalidiksik praktis terbatas sebagai antiseptik saluran kemih saja. Selain itu resistensi timbul cepat terhadap obat ini. Kuinolon lainnya yang menyusul yaitu asam piromidat, asam pipemidat, sinoksasin, dan lain-lain, juga tidak mempunyai kelebihan yang berarti.

Pada awal tahun 1980, diperkenalkan golongan kuinolon baru dengan atom fluor pada cincin kuinolon (karena itu dinamakan juga fluorokuinolon). Perubahan struktur ini secara dramatis meningkatkan daya antibakterinya, memperlebar spektrum antibakteri, memperbaiki penyerapannya dari saluran cerna, serta memperpanjang masa kerja obat. Golongan fluorokuinolon ini dapat digunakan untuk infeksi sistemik. Yang termasuk golongan ini antara lain ialah siprofloksasin, enoksasin, ofloksasin, pefloksasin dan norfloksasin.

MEKANISME KERJA

Bentuk *double helix* DNA harus dipisahkan menjadi 2 utas DNA pada saat akan berlangsungnya replikasi dan transkripsi. Pemisahan ini selalu akan mengakibatkan terjadinya puntiran berlebihan (*overwinding*) pada *double helix* DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini dapat diatasi kuman dengan bantuan enzim DNA girase (topoisomerase II) yang kerjanya menimbulkan *negative supercoiling*. Golongan fluorokuinolon menghambat kerja enzim DNA girase pada kuman dan bersifat bakterisidal.

Mekanisme resistensi melalui plasmid seperti yang banyak terjadi pada antibiotika lain tidak dijumpai pada golongan kuinolon, namun dapat terjadi dengan mekanisme mutasi pada DNA atau membran sel kuman.

SPEKTRUM ANTIBAKTERI

Golongan fluorokuinolon aktif sekali terhadap enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*), *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *C. jejuni*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, dan *N. gonorrhoeae* (termasuk galur-galur penghasil penisilinase kuman-kuman ini). Golongan obat ini juga aktif terhadap *Ps. aeruginosa* (yang paling aktif untuk ini ialah siprofloksasin). Berbagai kuman yang telah resisten terhadap golongan aminoglikosida dan betalaktam ternyata masih peka terhadap fluorokuinolon.

Dengan aktivitas yang lebih rendah, golongan obat ini juga dapat menghambat stafilokokus (termasuk *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin).

Streptokokus (termasuk *S. pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, dan *Streptococcus viridans*) termasuk kuman yang kurang peka terhadap fluorokuinolon.

Secara *in vitro*, fluorokuinolon tertentu aktif terhadap beberapa galur mikobakteria.

Kuman-kuman anaerob pada umumnya resisten terhadap fluorokuinolon.

FARMAKOKINETIK

Fluorokuinolon diserap dengan cepat melalui saluran cerna. Semua fluorokuinolon mencapai kadar puncaknya dalam 1-2 jam setelah pemberian obat. Pefloksasin adalah fluorokuinolon yang absorpsinya paling baik dan masa paruh eliminasinya

paling panjang. Bioavailabilitasnya pada pemberian per oral sama dengan pemberian parenteral. Penyerapan siprofloksasin (dan mungkin juga fluorokuinolon lainnya) terhambat bila diberikan bersama antasida. Fluorokuinolon hanya sedikit terikat dengan protein. Golongan obat ini didistribusi dengan baik pada berbagai organ tubuh. Dalam urin semua fluorokuinolon mencapai kadar yang melampaui Kadar Hambat Minimal untuk kebanyakan kuman patogen selama minimal 12 jam. Salah satu sifat fluorokuinolon yang menguntungkan ialah bahwa golongan obat ini mampu mencapai kadar tinggi dalam jaringan prostat. Beberapa fluorokuinolon seperti siprofloksasin dan ofloksasin dapat mencapai kadar tinggi dalam cairan serebrospinal bila ada meningitis. Sifat lain fluorokuinolon yang menguntungkan ialah masa paruh eliminasinya panjang sehingga obat cukup diberikan 2 kali sehari. Kebanyakan fluorokuinolon dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui ginjal. Masa paruh eliminasi ofloksasin akan sangat memanjang dalam keadaan gagal ginjal. Sebagian kecil obat akan dikeluarkan melalui empedu. Hemodialisis hanya sedikit mengeluarkan fluorokuinolon dari tubuh sehingga penambahan dosis umumnya tidak diperlukan.

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

Golongan kuinolon baru umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Efek sampingnya yang terpenting ialah pada saluran cerna dan susunan saraf pusat. Manifestasi pada saluran cerna, terutama berupa mual dan hilang nafsu makan, merupakan efek samping yang paling sering dijumpai. Dibandingkan dengan antimikroba lain yang berspektrum luas, fluorokuinolon jarang menimbulkan gangguan keseimbangan flora usus. Hal ini mungkin disebabkan golongan obat ini tidak mempunyai aktivitas antibakteri terhadap kuman anaerob.

Efek samping pada susunan saraf pusat umumnya bersifat ringan berupa sakit kepala, vertigo, dan insomnia. Efek samping yang lebih berat pada SSP seperti reaksi psikotik, halusinasi, depresi dan kejang, jarang terjadi. Penderita berusia lanjut, khususnya dengan arteriosklerosis atau epilepsi, lebih cenderung mengalami efek samping susunan saraf pusat ini.

Reaksi hipersensitivitas berupa eritema dan pruritus. Reaksi fototoksik pernah dilaporkan terjadi setelah pemberian asam nalidiksat. Penderita yang mendapat fluorokuinolon dianjurkan agar menghin-

darkan diri dari paparan berkepanjangan terhadap sinar matahari.

Pada beberapa spesies hewan percobaan, golongan kuinolon ternyata dapat menimbulkan artropati pada hewan muda. Meskipun belum diketahui apakah efek samping ini dapat terjadi pada manusia, golongan obat ini tidak diindikasikan pada wanita hamil dan anak yang belum mencapai usia akil balik.

Enoksasin menghambat metabolisme teofilin dan dapat menyebabkan peningkatan kadar teofilin. Siprofloksasin dan beberapa fluorokuinolon lain juga memperlihatkan efek ini walaupun tidak begitu dramatis.

PENGUNAAN KLINIK

Kuinolon lama (asam nalidiksik, asam piroimidat, asam pipemidat) hanya digunakan sebagai antiseptik saluran kemih.

Daya antibakteri fluorokuinolon jauh lebih kuat dan spektrum antibakterinya lebih luas daripada kuinolon lama. Oleh karena itu indikasi penggunaan kliniknya pun lebih luas. Dalam garis besarnya penggunaan klinik fluorokuinolon ialah untuk :

Infeksi saluran kemih. Golongan fluorokuinolon efektif untuk infeksi saluran kemih dengan dan tanpa komplikasi. Berbagai kuman gram negatif, termasuk *Ps. aeruginosa*, kuman nosokomial, serta kuman yang multiresisten lainnya biasanya masih responsif terhadap fluorokuinolon. Walaupun penderita mengalami gangguan fungsi ginjal, fluorokuinolon masih berguna karena dalam keadaan ini biasanya kadar obat dalam urin masih cukup untuk mematikan kuman penyebab infeksi. Dalam keadaan insufisiensi ginjal, seringkali urin tidak dapat diasamkan. Keadaan ini malah "menguntungkan" dalam terapi dengan fluorokuinolon karena pada pH rendah aktivitas fluorokuinolon berkurang.

Untuk sistitis akut tanpa komplikasi, banyak tersedia antimikroba lain yang lebih murah juga memberikan hasil terapi yang sangat memuaskan dengan pemberian dosis tunggal.

Fluorokuinolon juga efektif untuk prostatitis akut (misalnya oleh *E. coli*) karena mampu menembus masuk ke dalam jaringan prostat dengan baik. Peranannya dalam pengobatan prostatitis kronis belum jelas, namun siprofloksasin mungkin juga efektif untuk indikasi ini.

Infeksi saluran cerna. Semua patogen penyebab utama diare bakterial dapat dihambat oleh fluorokuinolon dengan kadar kurang dari 1 µg/ml. Untuk *traveller's diarrhoea*, golongan obat ini memperlihatkan efektivitas yang setara dengan kotrimoksazol. Diduga fluorokuinolon tidak mudah menimbulkan masalah resistensi untuk indikasi ini karena obat terdapat dalam kadar tinggi dalam lumen usus. Selain itu keseimbangan flora usus juga tidak mudah terganggu karena fluorokuinolon tidak mempengaruhi kuman anaerob maupun streptokokus di lumen usus. Namun perlu diperhatikan bahwa dewasa ini tidak dianjurkan pemberian antimikroba untuk pencegahan *traveller's diarrhea* (NIH Consensus Development Conference, 1985).

Siprofloksasin dilaporkan efektif untuk demam tifoid. Diperkirakan fluorokuinolon lain juga mempunyai efektivitas ini walaupun masih harus dibuktikan dengan uji klinik yang cukup.

Fluorokuinolon yang mencapai kadar tinggi dalam empedu dan jaringan hati (misalnya siprofloksasin) merupakan obat yang baik untuk mengatasi infeksi pada saluran empedu.

Infeksi saluran nafas bawah (ISB). Sekalipun fluorokuinolon bukan merupakan obat terpilih untuk ISB, golongan obat ini mempunyai efektivitas yang cukup baik, misalnya untuk eksaserbasi akut bronkitis kronis dan pneumonia akut. Beberapa kuman yang sering menjadi penyebab ISB seperti *Haemophilus influenzae* dan *Branhamella catarrhalis* peka sekali terhadap golongan obat ini. *Enterobacteriaceae* yang sering menjadi penyebab ISB nosokomial pun peka. Namun perlu diperhatikan bahwa *Streptococcus pneumoniae* yang juga sering jadi penyebab ISB kurang peka terhadap fluorokuinolon. Demikian pula pneumonia aspirasi yang sering disebabkan kuman anaerob tidak merupakan indikasi penggunaan obat ini karena jenis kuman ini tidak peka terhadap fluorokuinolon.

Penyakit yang ditularkan melalui hubungan kelamin. Semua fluorokuinolon dengan dosis tunggal per oral (misalnya 250 mg siprofloksasin, 200 mg ofloksasin, 800 mg norfloksasin) efektif untuk mengobati gonore, termasuk yang disebabkan oleh gonokokus penghasil penisilinase. Namun untuk uretritis nonspesifik yang disebabkan oleh klamidia, hanya siprofloksasin dan ofloksasin yang efektif. Untuk ini obat harus diberikan selama 7-10 hari. Obat terpilih untuk penyakit ini ialah doksisisiklin karena efektivitasnya lebih tinggi dan harganya pun

lebih murah. Fluorokuinolon dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk kotrimoksazol dalam pengobatan *ulcus molle*.

Infeksi jaringan lunak dan tulang. Infeksi kulit umumnya disebabkan oleh stafilokokus dan streptokokus. Obat terpilih untuk infeksi ini ialah golongan betalaktam dan makrolid. Fluorokuinolon merupakan salah satu alternatif bila penyebabnya adalah kuman gram negatif yang peka terhadap obat ini. Fluorokuinolon bermanfaat untuk ulkus dekubitus yang disebabkan oleh kuman gram negatif aerob di rumah sakit.

Fluorokuinolon dapat digunakan untuk mengobati osteomielitis yang disebabkan oleh kuman-kuman yang peka. Oleh karena dapat diberikan per oral, obat ini memungkinkan penderita yang seharusnya dirawat lama (karena membutuhkan antibiotika parenteral) dipulangkan lebih cepat. Selain itu penderita yang sulit diberi obat per infus (misalnya karena tromboflebitis) dapat diobati per oral dengan fluorokuinolon.

Infeksi pasca bedah oleh kuman enterokokus, *Ps. aeruginosa*, atau stafilokokus yang resisten terhadap betalaktam atau aminoglikosid, dapat diobati dengan fluorokuinolon. Namun bila terdapat infeksi campur dengan kuman anaerob, perlu ditambahkan metronidazol atau obat antianaerob lainnya.

Indikasi potensial lainnya. Fluorokuinolon mungkin mempunyai potensi yang baik untuk mengobati infeksi susunan saraf pusat yang disebabkan oleh kuman gram negatif pada penderita dewasa (obat ini sekarang masih dikontraindikasikan pada anak). Pefloksasin mencapai kadar yang tinggi dalam cairan serebrospinal. Siprofloksasin mungkin juga dapat dipakai sebagai alternatif untuk meningitis bakterial oleh kuman gram negatif. Namun data uji

klinik komparatif yang mendukung penggunaan fluorokuinolon untuk indikasi ini belum memadai.

Indikasi potensial lain dari fluorokuinolon yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut ialah untuk mengatasi kolonisasi saluran nafas atas oleh *methicillin-resistant S. aureus* atau *N. meningitidis*, infeksi saluran nafas bawah oleh *M. tuberculosis*, dan pencegahan infeksi pada penderita dengan neutropenia.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Asam nalidiksat tersedia dalam bentuk tablet 500 mg dan diberikan dengan dosis 4 kali 1-2 tablet/hari. Asam pipemidat tersedia dalam bentuk tablet 400 mg dan diberikan dengan dosis 2 kali 1 tablet/hari.

Sediaan dan dosis untuk golongan fluorokuinolon dapat dilihat pada Tabel 46-2.

Tabel 46-2. SEDIAAN DAN DOSIS GOLONGAN FLUOROKUINOLON

Jenis fluorokuinolon	Dosis	Sediaan
Siprofloksasin	Oral : 2 kali 250-750 mg/hari Parenteral : 2 kali 100-200 mg/hari IV	Tablet 250, 500, 750 mg Cairan infus 200 mg/100 ml
Norfloksasin	Oral : 2 kali 400 mg/hari	Tablet 400 mg
Ofloksasin	Oral : 2 kali 100-300 mg/hari	Tablet 200 mg
Pefloksasin	Oral : 2 kali 400 mg/hari Parenteral : 2 kali 400 mg/hari IV	Tablet 400 mg Cairan infus 400 mg/5 ml

XIII. ANTIKANKER DAN IMUNOSUPRESAN

47. ANTIKANKER

Nafrialdi dan Sulistia Gan

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Pendahuluan <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Pilahan obat antikanker 1.2. Mekanisme kerja 1.3. Efek nonterapi 2. Pembicaraan khusus beberapa antikanker utama <ol style="list-style-type: none"> 2. 1. Klorambusil 2. 2. Siklofosfamid | <ol style="list-style-type: none"> 2. 3. Busulfan 2. 4. Fluorourasil 2. 5. Sitarabin 2. 6. Metotreksat 2. 7. Vinkristin 2. 8. Bleomisin 2. 9. Doksorubisin 2.10. Prokarbazin <ol style="list-style-type: none"> 3. Prinsip terapi kanker |
|--|---|

1. PENDAHULUAN

Kanker ialah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostasis lainnya pada organisme multiseluler. Sifat umum dari kanker ialah sebagai berikut : (1) pertumbuhan berlebihan umumnya berbentuk tumor; (2) gangguan diferensiasi dari sel dan jaringan sehingga mirip jaringan mudigah; (3) bersifat invasif, mampu tumbuh di jaringan sekitarnya (perbedaan pokok dengan jaringan normal); (4) bersifat metastatik, menyebar ke tempat lain dan menyebabkan pertumbuhan baru; (5) memiliki hereditas bawaan (*acquired heredity*) yaitu turunan sel kanker juga dapat menimbulkan kanker; dan (6) pergeseran metabolisme ke arah pembentukan makromolekul dari nukleosida dan asam amino serta peningkatan katabolisme karbohidrat untuk energi sel.

Sel kanker mengganggu tuan rumah karena menyebabkan (1) desakan akibat pertumbuhan tumor; (2) penghancuran jaringan tempat tumor berkembang atau bermetastasis; dan (3) gangguan sistemik lain sebagai akibat sekunder dari pertumbuhan sel kanker.

Di negara yang telah maju yang telah berhasil membasmi penyakit infeksi, kanker merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskular. Di A.S. kanker merupakan penyebab utama kematian pada wanita antara 30-54 tahun dan anak-anak antara 3-14 tahun. Dengan metode pengobatan pada saat ini, 1/3 jumlah pasien tertolong melalui pembedahan dan terapi radiasi. Kesembuhan hampir seluruhnya terjadi pada pasien yang penyakitnya belum menyebar pada saat pembedahan. Diagnosis lebih dini makin meningkatkan penyembuhan.

Kemoterapi dengan atau tanpa pengobatan lain bersifat kuratif pada koriokarsinoma pada wanita, limfoma Burkitt, tumor Wilms pada anak, sarkoma Ewing, rhabdomyosarkoma embrional, dan beberapa kasus penyakit Hodgkin; mungkin juga menyembuhkan sarkoma osteogenik, limfoma histiositik difusa, tumor testis tertentu (pascaorkietomi) dan insulinoma bila diagnosis cukup dini dan kadang-kadang bersifat kuratif pada leukemia limfositik akut pada anak. Perlu ditekankan di sini bahwa penyembuhan oleh kemoterapi saja baru dapat tercapai pada tumor-tumor yang jarang dijumpai. Pada kanker payudara stadium II dan sarkoma osteogenik, kombinasi pembedahan dan kemoterapi sa-

ngat bermanfaat, pada kasus demikian, kemoterapi ajuvan dapat memberi remisi jangka panjang.

Setelah terjadi metastasis dibutuhkan pendekatan sistemik melalui kemoterapi kanker, di samping pembedahan, radiasi dan kemoterapi ajuvan. Pada keadaan ini, pengobatan tidak menyembuhkan tetapi hanya bersifat **paliatif** terhadap gejala, pencegahan komplikasi, *support* psikologik dan perpanjangan hidup yang berarti. Selama dekade terakhir ini terlihat kejadian yang memberikan harapan bahwa pengendalian kanker dini mungkin dicapai dengan pengobatan kombinasi.

Antikanker diharapkan memiliki toksisitas selektif artinya menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel jaringan normal. Pada umumnya **antineoplastik** menekan pertumbuhan atau proliferasi sel dan menimbulkan toksisitas, karena menghambat pembelahan sel normal yang proliferasinya cepat misalnya sumsum tulang, epitel germinativum, mukosa saluran cerna, folikel rambut dan jaringan limfosit. Terapi hanya dapat dikatakan berhasil baik, bila dosis yang digunakan dapat mematikan sel tumor yang ganas dan tidak terlalu mengganggu sel normal yang berproliferasi.

Informasi baru mengenai kinetik sel dan massa sel tumor dapat menjelaskan keterbatasan efektivitas kebanyakan antikanker karena prinsip *total cell-killed* sangat penting dalam keberhasilan terapi keganasan ini. Matinya sel tumor oleh antikanker mengikuti kinetik orde pertama artinya obat tersebut membasmi sel sebanyak persentase tertentu setiap kalinya. Misalnya pada pasien kanker metastatik mungkin terdapat lebih dari 10^{12} sel kanker dan sekiranya suatu antikanker dapat membasmi 99,99% sel kanker maka masih tertinggal sebanyak 10^8 sel kanker. Berbeda dengan infeksi bakteri, sisa sel kanker yang tidak terbasmi ini tidak dapat diatasi oleh faktor pertahanan tubuh dan dapat menyebabkan relaps. Untuk mengatasi hal ini telah dikembangkan kombinasi rasional beberapa obat yang mekanisme kerjanya berbeda. Pendekatan serupa telah berhasil mengatasi infeksi kronik seperti tuberkulosis dan malaria.

Pasien yang keadaan umumnya masih baik paling mendapat manfaat dari pengobatan, sedangkan yang keadaan umumnya buruk paling sedikit. Status imunologik pasien khususnya imunitas selular berkorelasi baik dengan hasil pengobatan. Pasien yang imunitas selularnya tidak terganggu memberikan respons baik terhadap pengobatan, sebaliknya yang imunokompetensinya rendah menunjukkan respons buruk. Hasil pengobatan ulang

umumnya lebih buruk daripada pengobatan terdahulu.

Obat antikanker merupakan obat spesialisik. Batas keamanannya begitu sempit sehingga hanya dibenarkan penggunaannya oleh dokter yang berpengalaman di bidang pengobatan ini. Penggunaan yang kurang cermat hanya akan menambah penderitaan, bersifat fatal dan pemborosan biaya. Seorang pasien dapat menghabiskan uang sampai 50-60 juta rupiah sebelum meninggal dengan perpanjangan penderitaan tanpa mengalami hidup yang berarti. Ditangan orang yang bertanggung jawab kemoterapi kanker saat ini cukup menggembirakan hasilnya. Menurut statistik di negara maju, 17% pasien kanker sembuh dengan kemoterapi sehingga ditambah dengan pembedahan dini, 50% pasien kanker disembuhkan.

Tergantung dari keadaan pasien dan jenis kanker, pengobatan bervariasi dari yang sangat intensif sampai tanpa pengobatan khusus sama sekali, kecuali yang bersifat suportif yaitu dukungan mental-emosional-spiritual dan perbaikan keadaan umum. Seringkali tindakan yang disebut terakhir merupakan tindakan yang paling tepat bagi pasien kanker stadium akhir maupun keluarganya.

1.1. PILAHAN OBAT ANTIKANKER

Pilihan obat antikanker dapat dilihat di Tabel 47-1.

1.2. MEKANISME KERJA

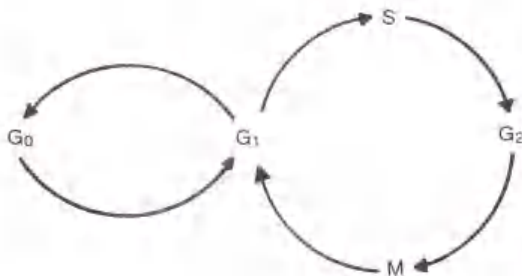
HUBUNGAN KERJA ANTIKANKER DENGAN SIKLUS SEL KANKER

Sel tumor dapat berada dalam 3 keadaan : (1) yang sedang membelah (siklus proliferaatif); (2) yang dalam keadaan istirahat (tidak membelah, G_0); dan (3) yang secara permanen tidak membelah. Sel tumor yang sedang membelah terdapat dalam beberapa fase yaitu **fase mitosis (M)**, **pascamitosis (G_1)**, **fase sintesis DNA (fase S)**, **fase pramitosis (G_2)** (Gambar 47-1). Pada akhir fase G_1 terjadi peningkatan RNA disusul dengan fase S yang merupakan saat terjadinya replikasi DNA. Setelah fase S berakhir sel masuk dalam fase pramitosis (G_2) dengan ciri : sel berbentuk tetraploid, mengandung DNA dua kali lebih banyak daripada sel fase lain dan masih berlangsungnya sintesis RNA dan

Tabel 47-1. PILAHAN ANTIKANKER

Golongan	Sub Golongan	Obat
I. Alkilator	Mustar nitrogen	Mekloreタミン
		Siklofosamid
		Melfalan
		Mustar urasil
	Derivat etilenamin	Klorambusil
		Trietilen-melamin (TEM)
		Trietilen-tiofosforamid (tio-TEPA)
		Busulfan
	Alkil sulfonat	Karmustin (BCNU)
		Lomustin (CCNU)
		Semustin (metil CCNU)
II. Anti metabolit	Analog pirimidin	5-fluorourasil
		Sitarabin
		6-Azauridin
		Floksuridin (FUDR)
	Analog purin	6-Merkaptopurin
		6-Tioguanid (T6)
		Metotreksat
III. Produk alamiah	Alkaloid Vinca	Vinblastin (VLB)
		Vinkristin (VCR)
		Daktinomisin
		Mitomisin
	Antibiotik	Antrasiklin : daunorubisin
		doksorubisin
		Mitramisin
		Bleomisin
	Enzim	L-asparaginase
IV. Hormon	Hormon adrenokortikosteroid	Prednison
		Hidroksiprogesteron kaproat
		Hidroksiprogesteron asetat
		Megestrol asetat
	Progesterin	Dietilstilbestrol
		Etinil estradiol
		Testosteron propionat
		Fluoksimesteron
V. Isotop radioaktif	Fosfor	Natrium fosfat (P^{32})
		Natrium Yodida (I^{131})
VI. Lain-lain	Substitusi urea	Hidroksiurea
		Prokarbazin

protein. Sewaktu mitosis berlangsung (fase M) sintesis protein dan RNA berkurang secara tiba-tiba, dan terjadi pembelahan menjadi 2 sel. Setelah itu sel dapat memasuki interfase untuk kembali memasuki fase G_1 , saat sel berproliferasi, atau memasuki fase istirahat (G_0). Sel dalam fase G_0 yang masih potensial untuk berproliferasi disebut sel klonogenik atau sel induk (*stem cell*). Jadi yang menambah jumlah sel kanker ialah sel yang dalam siklus proliferasi dan dalam fase G_0 .



Gambar 47-1. Fase sel kanker.

Ditinjau dari siklus sel, obat dapat digolongkan dalam 2 golongan. Yang pertama ialah yang memperlihatkan toksisitas selektif terhadap fase-fase tertentu dari siklus sel dan disebut zat **cell cycle-specific (CSS)**, misalnya vinkristin, vinblastin, merkaptopurin, hidroksiurea, metotreksat dan asparaginase. Zat CSS ini terbukti efektif terhadap kanker yang berproliferasi tinggi misalnya kanker sel darah. Golongan kedua ialah zat **cell cycle-nonspecific (CCNS)** misalnya zat alkilator, antibiotik antikanker (daktinomisin, daunorubisin, doksorubisin, plikamisin, mitomisin), sisplatin, prokarbazin dan nitrosourea. Perbedaan kerja tersebut lebih bersifat relatif daripada absolut karena banyak zat yang tergolong CCNS lebih efektif terhadap sel yang berproliferasi dan terhadap sel-sel yang sedang dalam fase tertentu siklusnya. Misalnya bila DNA sel klonogenik yang telah teralkilasi diperbaiki sebelum sel memasuki fase S, maka sel tersebut tidak dipengaruhi oleh zat alkilator.

Dalam penelitian didapatkan bahwa terjadi sinergisme antara vinblastin dan sitarabin yang diberikan 16 jam kemudian pada tikus dengan sel leukemik L 1210. Sinergisme tidak terlihat bila obat

diberikan serentak. Hal tersebut disebabkan vinblastin menghentikan aktivitas sel pada fase M dengan akibat populasi sel berada dalam fase yang sama yaitu fase M. Kira-kira 16 jam setelah vinblastin diberikan, semua sel berada dalam fase S yang sensitif terhadap sitarabin. Penelitian pengaruh obat terhadap siklus sel diharapkan dapat menemukan kombinasi obat yang sesuai untuk tiap-tiap jenis kanker.

KERJA ANTIKANKER PADA PROSES DALAM SEL

Pada umumnya, kerja antikanker berdasarkan atas gangguan pada salah satu proses sel yang esensial. Karena tidak ada perbedaan kualitatif antara sel kanker dengan sel normal maka semua antikanker bersifat mengganggu sel normal, bersifat sitotoksik dan bukan kankerosid atau kankerotoksik yang selektif.

ALKILATOR Berbagai alkilator menunjukkan persamaan cara kerja yaitu melalui pembentukan ion karbonium atau kompleks lain yang sangat reaktif. Ikatan kovalen (alkilasi) akan terjadi dengan berbagai nukleofilik penting dalam tubuh misalnya fosfat, amino, sulfhidril, hidroksil, karboksil atau gugus imidazol. Efek sitostatik maupun efek sampingnya berhubungan langsung dengan terjadinya alkilasi DNA ini.

Alkilator yang bifungsional misalnya **mustar nitrogen** dapat berikatan kovalen dengan 2 gugus asam nukleat pada rantai yang berbeda membentuk *cross-linking* sehingga terjadi kerusakan pada fungsi DNA. Hal ini dapat menerangkan **sifat sitotoksik dan mutagenik** dari alkilator.

ANTIMETABOLIT. Antipurin dan antipirimidin mengambil tempat purin dan pirimidin dalam pembentukan nukleosida, sehingga mengganggu berbagai reaksi penting dalam tubuh. Penggunaannya sebagai obat kanker didasarkan atas kenyataan bahwa metabolisme purin dan pirimidin lebih tinggi pada sel kanker dari sel normal. Dengan demikian, penghambatan sintesis DNA sel kanker lebih dari terhadap sel normal.

Antagonis pirimidin misalnya 5-fluorourasil, dalam tubuh diubah menjadi 5-fluoro-2-deoksiuridin 5'-monofosfat (FdUMP) yang menghambat timidilat sintetase dengan akibat hambatan sintesis DNA. Fluorourasil juga diubah menjadi fluorouridin monofosfat (FUMP) yang langsung mengganggu sintesis

RNA. Sitarabin diubah menjadi nukleosida yang berkompetisi dengan metabolit normal untuk diinkorporasikan ke dalam DNA. Obat ini bersifat *cell cycle specific* yang spesifik untuk fase S dan tidak berefek terhadap sel yang tidak berproliferasi.

Antagonis purin misalnya merkaptopurin merupakan antagonis kompetitif dari enzim yang menggunakan senyawa purin sebagai substrat. Suatu alternatif lain dari mekanisme kerjanya ialah pembentukan 6-metil merkaptopurin (MMPR), yang menghambat biosintesis purin, akibatnya sintesis RNA, CoA, ATP dan DNA dihambat.

Antagonis folat misalnya metotreksat menghambat dihidrofolat reduktase dengan kuat dan berlangsung lama. Dihidrofolat reduktase ialah enzim yang mengkatalisis dihidrofolat (FH2) menjadi tetrahidrofolat (FH4). Tetrahidrofolat merupakan metabolit aktif dari asam folat yang berperan sebagai kofaktor penting dalam berbagai reaksi transfer satu atom karbon pada sintesis protein dan asam nukleat. Efek penghambatan ini tidak dapat diatasi dengan pemberian asam folat, tetapi dapat diatasi dengan leukovorin (asam folinat) yang tersedia sebagai kalsium leukovorin. Antagonis folat membasmi sel dalam fase S, terutama pada fase pertumbuhan yang pesat. Namun dengan efek penghambatan terhadap sintesis RNA dan protein, metotreksat menghambat sel memasuki fase S, sehingga bersifat swabatas (*self limiting*) terhadap efek sitotoksiknya.

ALKALOID VINKA. Zat ini berikatan secara spesifik dengan tubulin, komponen protein mikrotubulus, *spindle* mitotik, dan memblok polimerisasinya. Akibatnya terjadi disolusi mikrotubulus, sehingga sel terhenti dalam metafase (*spindle poison*).

ANTIBIOTIK. Antrasiklin berinterkalasi dengan DNA, sehingga fungsi DNA sebagai *template* dan pertukaran *sister chromatid* terganggu dan pita DNA putus. Antrasiklin juga bereaksi dengan sitokrom P₄₅₀ reduktase yang dengan adanya NADPH membentuk zat perantara, yang kemudian bereaksi dengan oksigen menghasilkan radikal bebas yang menghancurkan sel. Pembentukan radikal bebas ini dirangsang oleh adanya Fe.

Aktinomisin memblok polimerase RNA yang dependen terhadap DNA, karena terbentuknya kompleks antara obat dengan DNA. Selain itu aktinomisin juga menyebabkan putusnya rantai tunggal DNA mungkin berdasarkan terbentuknya radikal bebas atau akibat kerja topoisomerase II.

Bleomisin bersifat sitotoksik berdasarkan daya memecahkan DNA. In vitro, bleomisin menyebabkan akumulasi sel pada fase G₂ dan banyak sel memperlihatkan aberasi kromosom termasuk pecahnya, fragmentasi dan translokasi kromatid.

Asparaginase. Obat ini ialah suatu enzim katalisator yang berperan dalam hidrolisis asparagin menjadi asam aspartat dan amonia. Dengan demikian sel kanker kekurangan asparagin yang berakibat kematian sel ini.

Tempat kerja berbagai antikanker dapat dilihat di gambar 47-2.

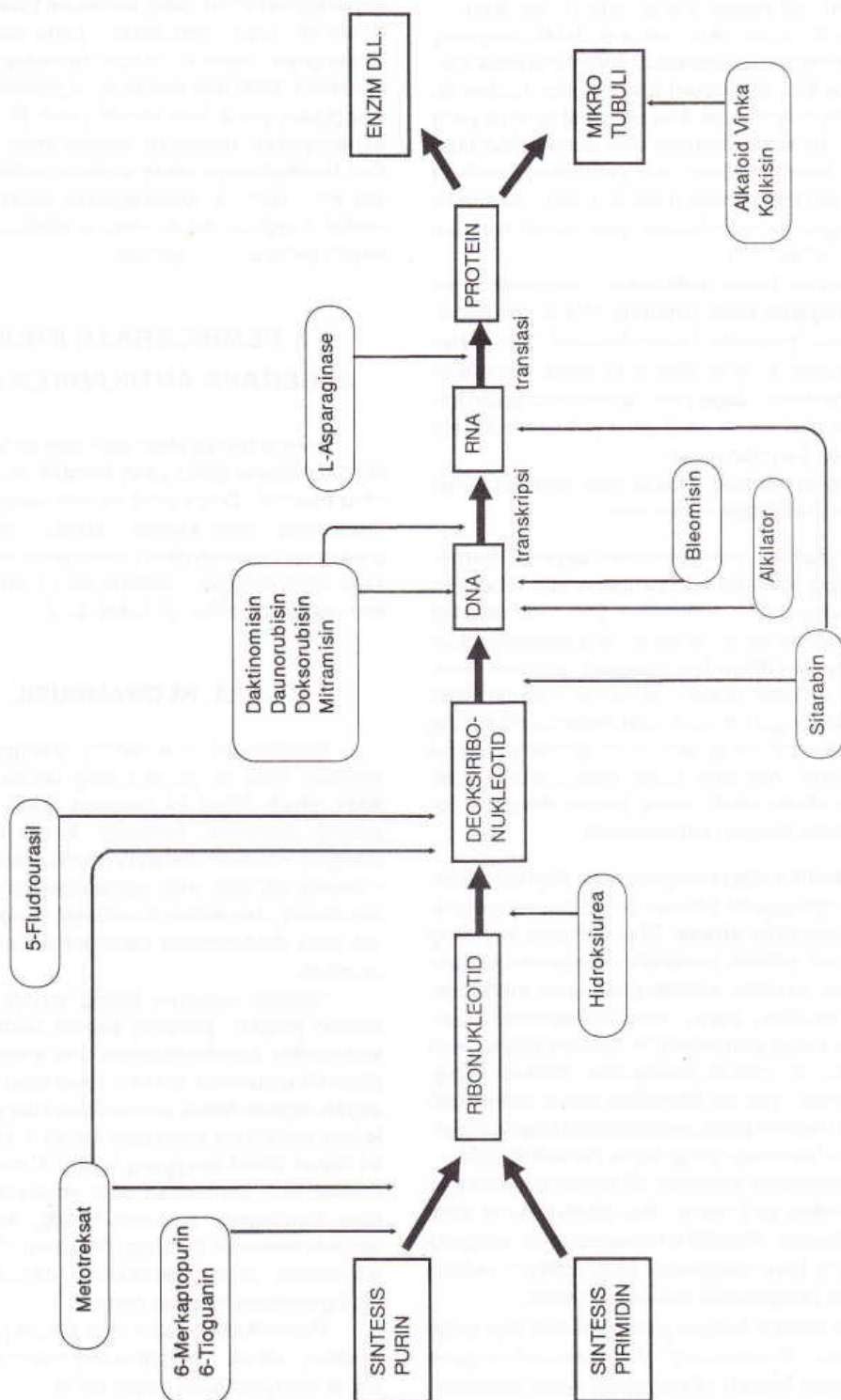
1.3. EFEK NONTERAPI

Antikanker merupakan obat yang indeks terapinya sempit. Semuanya dapat menyebabkan efek toksik berat, yang mungkin sampai menyebabkan kematian secara langsung maupun tidak langsung. Karena antikanker umumnya bekerja pada sel yang sedang aktif, maka efek sampingnya juga terutama mengenai jaringan dengan proliferasi tinggi yaitu: sistem hemopoetik dan gastrointestinal.

Supresi hemopoiesis terlihat sebagai leukopenia, trombositopenia atau anemia. Leukopenia hebat (leukosit < 2000/mm³) dan trombopenia (trombosit < 100.000/mm³) merupakan petunjuk untuk penghentian terapi pada pasien yang pada awal terapi mempunyai sistem hemopoetik normal. Supresi sistem hemopoetik ini masih dapat berlanjut setelah pemberian obat dihentikan. Umumnya pemulihan terjadi 2 minggu setelah penghentian terapi. Penghambatan sistem hemopoetik oleh nitrosourea dapat berlangsung 4-6 minggu setelah pengobatan dihentikan.

Gangguan saluran cerna berupa anoreksia ringan, mual, muntah, diare dan stomatitis sampai yang berat yaitu ulserasi oral dan intestinal, perforasi, diare hemoragik. Hampir semua antikanker menyebabkan efek samping ini, tetapi jarang sampai menimbulkan kematian. Lesi selaput lendir mulut umumnya terjadi pada pemberian metotreksat, fluorourasil, daktinomisin, vinblastin, dan antrasiklin (daunorubisin, doksorubisin).

Reaksi kulit dapat berupa eritem, urtikaria dan erupsi makulopapular sampai sindrom Stevens-Johnson; reaksi berat perlu penghentian terapi. Siklofosfamid, vinkristin, vinblastin, metotreksat, daktinomisin, fluorourasil dan kelompok antrasiklin



Gambar 47-2. Mekanisme dan tempat kerja beberapa obat antikanker

sering menyebabkan alopesia. Rambut umumnya tumbuh kembali setelah pengobatan dihentikan.

Banyak antikanker secara tidak langsung dapat menyebabkan **nefropati hiperurisemik** dan gagal ginjal bila digunakan pada pasien leukemia, limfoma dan tumor berproliferasi cepat lainnya yang responsif. Hal ini disebabkan oleh pemecahan nukleoprotein menjadi asam urat yang diekskresikan dalam jumlah tinggi melalui ginjal. Hiperurisemia ini dapat dicegah dengan hidrasi, alkalinisasi urin dan pemberian allopurinol.

Sebagian besar antikanker memperlihatkan **sifat teratogenik** pada binatang. Walaupun bahayanya pada manusia belum terbukti, dianjurkan agar sedapatnya tidak diberikan pada kehamilan trimester pertama. Juga perlu dipertimbangkan kemungkinan efek toksik pada janin yaitu pada sistem hemopoetik, hati dan ginjal.

Di bawah ini akan dibicarakan efek nonterapi khusus dari beberapa antikanker.

Alkilator dapat menyebabkan **depresi hemopoetik yang ireversibel**, terutama bila diberikan setelah pengobatan antikanker lain atau setelah radiasi. Siklofosamid paling kurang menyebabkan trombositopenia dibanding dengan alkilator lain. Frekuensi kejadian reaksi gastrointestinal dan sakit kepala lebih tinggi dengan meklorektamin dibanding dengan alkilator yang lain, sifat iritatifnya dapat menyebabkan nekrosis pada ekstrasvasasi obat. Stomatitis aftosa lebih jarang terjadi dengan alkilator daripada dengan antimetabolit.

Antimetabolit, selain menyebabkan depresi hemopoetik dan gangguan saluran cerna, sering menyebabkan **stomatitis aftosa**. Efek samping ini paling sering terjadi setelah pemberian metotreksat, fluorourasil dan sesekali setelah pemberian merkaptopurin. Stomatitis, diare, trombositopenia, leukopenia atau setiap penurunan mendadak hitung jenis leukosit dan trombosit, merupakan indikasi penghentian terapi. Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya ulserasi pada saluran cerna bagian distal, infeksi dan hemoragi yang dapat berakibat fatal.

Antimetabolit dikontraindikasikan pada pasien dengan status gizi buruk, leukopenia berat atau trombositopenia. Kondisi ini cenderung terjadi pada pasien yang baru mengalami pembedahan, radiasi atau akibat pengobatan dengan sitostatik.

Pada pasien dengan gangguan hati dan ginjal dosis harus disesuaikan berdasarkan respons pasien; status fungsi hati dan ginjal harus dimonitor.

Berbeda dengan antikanker lain, **efek toksik asparaginase terhadap sumsum tulang minimal**, demikian juga kerusakan pada saluran cerna. Sayangnya obat ini toksik terhadap hati, ginjal, pankreas, SSP dan mekanisme pembekuan darah. Gangguan pada hati terjadi pada 50% kasus. L-asparaginase menekan sistem imun dan terlihat dari hambatannya pada sintesis antibodi dan proses imun lainnya. Asparaginase bersifat antigenik; reaksi alergi ringan sampai anafilaksis dilaporkan terjadi pada 5-20 % pasien.

2. PEMBICARAAN KHUSUS BEBERAPA ANTIKANKER UTAMA

Berikut hanya akan dibicarakan beberapa antikanker utama yaitu yang tercantum dalam daftar obat esensial. Dosis obat kanker sangat bervariasi tergantung jenis kanker, stadiumnya, keadaan pasien dan apakah obat diberikan dalam kombinasi atau obat tunggal. Indikasi dan dosis antikanker lainnya dapat dilihat di Tabel 47-2.

2.1. Klorambusil

Klorambusil (Leukeran) merupakan mustar nitrogen yang kerjanya paling lambat dan paling tidak toksik. Obat ini berguna untuk pengobatan paliatif leukemia limfositik kronik dan penyakit Hodgkin (stadium III dan IV), limfoma non-Hodgkin, mieloma multipel makroglobulinemia primer (Waldenström), dan dalam kombinasi dengan metotreksat atau daktinomisin pada karsinoma testis dan ovarium.

Depresi sumsum tulang terjadi pada pengobatan jangka panjang secara bertahap berupa leukopenia, trombositopenia dan anemia. Mielosupresi ini umumnya bersifat reversibel. Untuk mencegah depresi berat, pemeriksaan darah harus dilakukan sedikitnya seminggu sekali. Pemberian obat ini harus diberi tenggang waktu 4 minggu setelah radiasi atau pemberian obat antikanker lain yang juga mendeprimasi sumsum tulang. Apabila hitung leukosit menurun 50% dari nilai normal, dosis harus diturunkan atau pemberian dihentikan sampai hitung leukosit kembali normal.

Pemeriksaan asam urat serum juga harus dilakukan untuk menghindari hiperurisemia yang dapat menyebabkan gagal ginjal.

Tabel 47-2. INDIKASI DAN DOSIS ANTIKANKER LAINNYA

Nama generik	Dosis	Indikasi
Meklorektamin	Tunggal IV 0,4 mg/kgBB	Penyakit Hodgkin, limfosarkoma karsinoma mama dan karsinoma ovarium.
Melfalan	Oral 6 mg/hari selama 2-3 minggu. Tunggu 4 minggu, kemudian penunjang oral 2-4 mg/hari.	Mieloma multipel
Mustar urasil	Oral 1-2 mg/hari selama 3 minggu, diulang setelah 1 minggu	Leukemia limfosit kronik, limfosarkoma, penyakit Hodgkin dan tumor ovarium.
Trietilenmelamin (TEM)	Oral 2,5 mg/2 hari selama 2 minggu. Oral penunjang 2,5-5 mg/minggu.	Penyakit Hodgkin, limfosarkoma, retinoblastoma, leukemia kronik, tumor payudara dan ovarium.
Trietilentiofosforamid (Thiotepa)	IV 10 mg/hari selama 5 hari. Penunjang IV 5-20 mg/minggu.	Penyakit Hodgkin, limfosarkoma, retinoblastoma, tumor payudara dan ovarium
Karmustin (BCNU)	IV 75-100 mg/m ² /hari diulangi setelah 6-8 minggu.	Penyakit Hodgkin yang refrakter terhadap pengobatan, melanoma malignum, mieloma multipel (kombinasidengan prednison).
Lomustin (CCNU)	Oral, 130 mg/m ² diulangi setelah 6-8 minggu.	Karsinoma paru dan kolorektal, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin dan karsinoma renal.
Semustin (metil CCNU)	Oral 175-200 mg/m ² diulangi setelah 6-8 minggu.	Karsinoma paru Lewis, melanoma malignum, tumor otak metastatik, penyakit Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, dan neoplasma saluran cerna.
6-Azauridin	Oral 220 mg/kgBB/hari. Penunjang oral 135 mg/kgBB/hari	Mikosis fungoides. Polisitemia vera.
Floksuridin	Infus intra arteri, 0,1-0,6 mg/kgBB/hari.	Terapi paliatif untuk karsinoma yang tidak dapat diobati dengan operasi atau cara lain.
6-Merkaptopurin	Oral, 2,5 mg/kgBB/hari.	Leukemia limfosit akut dan kronik, leukemia granulosit akut dan kronik, koriokarsinoma.
Vinblastin (VBL)	IV, 0,1-0,3 mg/kgBB/minggu.	Penyakit Hodgkin, limfosarkoma, koriokarsinoma dan tumor payudara.

Tabel 47-2. INDIKASI DAN DOSIS ANTIKANKER LAINNYA (Sambungan)

Nama generik	Dosis	Indikasi
Daktinomisin (Aktinomisin D)	IV, 0,015 mg/kgBB/hari selama 5 hari.	Koriokarsinoma, tumor Wilm, rabdomiosarkoma, dan tumor testis.
Mitomisin C	IV, 125 µg/kgBB, dua kali seminggu.	Kanker lambung.
Mitramisin (Mitrasin)	IV, 25 µg/kgBB seminggu.	Karsinoma sel embrional testis, penyakit Paget (dosis rendah)
L-asparaginase	IV, 50-200 IU/kgBB/hari	Leukemia limfosit akut.
Prednison	Oral, 20-100 mg/1-2 hari.	Leukemia limfosit akut & kronik, limfosarkoma, penyakit Hodgkin dan tumor payudara.
Hidroksiprogesteron kaproat	IM, 1,0 g. Dua kali/minggu. Oral 100-200 mg/hari.	Tumor endometrium.
Medroksiprogesteron asetat	IM, 200-600 mg. Dua kali/minggu.	
Megestrol asetat	Oral, 40 mg/hari. Minimum 2 bulan.	
Dietilstilbestrol	Oral, 1-5 mg. Tiga kali/hari.	Tumor payudara dan prostat.
Etinil estradiol	Oral, 0,1-1,0 mg. Tiga kali/hari.	
Testosteron propionat	IM 50-100. Tiga kali/seminggu	Tumor payudara.
Fluoksimesteron	Oral 10-20 mg/hari.	
Natrium fosfat (P^{32}) dosis tunggal kronik.	IV, 2,5-5,0 mCi Leukemia limfosit/granulosit	Polistemia vera.
Natrium Yodida (I^{131})	Oral atau IV, 100-200 mCi	Tumor tiroid.
Hidroksiurea	Oral, 80 mg/kgBB/3 hari Oral, 20-30 mg/kgBB/hari	Leukemia granulosit kronik. Melanoma malignum.
Mitotan	Oral 2-10 g/hari	Tumor korteks adrenal.

Klorambusil dilaporkan berhubungan dengan peningkatan frekuensi kejadian leukemia dan tumor lain, berdasarkan pengamatan pada suatu studi terkontrol penggunaan obat ini pada **polisitemia vera** dan **kanker payudara** yang mendapat pengobatan jangka panjang.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Klorambusil tersedia sebagai tablet 2 mg. Untuk leukemia limfositik kronik, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin diberikan 1-3 mg/m²/hari sebagai dosis tunggal (pada pe-

nyakit Hodgkin mungkin diperlukan dosis 0,2 mg/kgBB, sedangkan pada limfoma lain cukup 0,1 mg/kgBB). Dosis penunjang tidak boleh melebihi 0,1 mg/kgBB. Karena limitasi efek samping, dosis yang dapat diterima mungkin hanya 0,03 mg/kgBB. Obat ini harus diberikan 1 jam sebelum makan pagi atau 2 jam setelah makan malam.

Dosis alternatif pada leukemia limfositik kronik ialah 15-20 mg/m² diberikan sebagai dosis tunggal tiap 2 minggu sekali dan dinaikkan 4 mg/m² sampai hitung leukosit terkontrol atau terlihat tanda-tanda keracunan.

2.2. SIKLOFOSFAMID

Siklofosfamid, alkilator yang paling banyak digunakan, ialah ester fosfamid siklik mekloretoamin. Obat ini bersifat nonspesifik terhadap siklus sel dan efektif terhadap penyakit Hodgkin stadium III dan IV, serta limfoma non-Hodgkin terutama dalam kombinasi dengan kortikosteroid dan vinkristin. Siklofosfamid merupakan salah satu obat primer terhadap **neuroblastoma pada anak** dan sering dikombinasikan dengan antikanker lain untuk leukemia limfoblastik pada anak. Kombinasinya dengan daktinomisin dan vinkristin efektif terhadap rhabdomyosarkoma dan tumor Ewing. Siklofosfamid bersifat paliatif terhadap karsinoma mama, ovarium dan paru, serta menghasilkan remisi pada mieloma multipel. Sebagai obat tunggal dalam dosis besar, siklofosfamid dilaporkan menyembuhkan pasien limfoma Burkitt. Sebagai immunosupresan sering digunakan pada artritis reumatoid, sindrom nefrotik pada anak, granulomatosis Wegener dan pada pasien yang akan menjalani transplantasi sumsum tulang.

Karena berupa *pro drug*, maka efek siklofosfamid dipengaruhi oleh penghambat atau perangsang enzim metabolismenya. Sebaliknya, obat ini merangsang enzim mikrosom, sehingga dapat mempengaruhi aktivitas obat lain.

Leukopenia berat terjadi pada hari ke 10-12 setelah pengobatan dan pemulihan pada hari 17-21. Sistitis hemoragik dapat terjadi dengan angka kejadian 20% pada anak dan 10% pada dewasa. Efek toksik ini sukar diatasi dan mungkin fatal, maka sebaiknya obat ini dikontraindikasikan pada pasien yang pernah mengalami sistitis hemoragik. Obat ini juga menyebabkan anoreksia, disertai mual dan muntah. Sesekali terjadi amenore, stomatitis aftosa, hiperpigmentasi kulit, enterokolitis, ikterus dan hipoprotrombinemia. Miokarditis dilaporkan terjadi pada pemberian dosis tinggi (100 mg/kgBB). Efek kardiotoxik doksorubisin diperberat oleh obat ini.

Dosis siklofosfamid harus dikurangi sebanyak sepertiga sampai setengahnya, bila diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi sumsum tulang. Lebih dari 50% pasien yang mendapat obat ini menderita alopesia yang umumnya bersifat reversibel. Untuk menghindarkan kerusakan kandung kemih akibat metabolit yang bersifat iritatif, pasien dianjurkan minum banyak dan mengosongkan kandung kemih sesering mungkin. Kumulasi metabolit aktif dapat terjadi pada gangguan fungsi ginjal, sehingga dosis harus dikurangi. Penggunaan pada trimester pertama kehamilan harus dihindarkan, karena obat ini potensial bersifat teratogenik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Siklofosfamid tersedia dalam bentuk kristal 100, 200, 500 mg dan 1,2 g untuk suntikan, dan tablet 25 dan 50 mg. Untuk pasien tanpa kelainan hematologis, diberikan 500-1500 mg/m² IV dengan interval 2 sampai 4 minggu. Dosis oral bersifat individual, umumnya 60-120 mg/m²/hari. Sebaiknya diberikan bersama atau sesudah makan.

2.3. BUSULFAN

Busulfan, suatu alkilator, merupakan **obat paliatif pilihan** pada leukemia mielositik kronik dan leukemia granulositik kronik. Juga berguna pada polisitemia vera dan mielofibrosis dengan metaplasia mieloid. Obat ini tidak efektif terhadap krisis blastik.

Busulfan merupakan antikanker yang unik, karena tidak memperlihatkan efek farmakodinamik lain kecuali mielosupresi. Berdasarkan hal ini digunakan untuk pengobatan mieloablatif pada persiapan transplantasi sumsum tulang. Pada dosis rendah, depresi selektif terlihat pada granulositopoiesis dan trombopoiesis, sedangkan efek terhadap eritropoiesis terlihat pada dosis yang lebih tinggi. Efek toksik agaknya tidak mengenai jaringan limfoid dan epitel gastrointestinal.

Depresi sumsum tulang paling sering terjadi sehingga pemeriksaan darah harus sering dilakukan. Hiperpigmentasi dapat terjadi pada pengobatan jangka panjang yang merupakan salah satu gejala mirip **sindrom Addison** yang terdiri dari astenia, hipotensi, mual, muntah dan penurunan berat badan, tetapi bukti obyektif hipofungsi kelenjar adrenal tidak ada. Efek samping yang timbul lebih lambat berupa katarak, fibrosis ovarium, amenore, atrofi testis, aspermia dan ginekomastia dapat terjadi. Komplikasi jangka panjang yang jarang terjadi tetapi bersifat fatal ialah *busulfan lung* akibat fibrosis paru. Asam urat serum harus diawasi untuk mencegah gagal ginjal akibat hiperurisemia. Risiko gangguan ginjal dapat diperkecil dengan pemberian cairan yang cukup, alkalinisasi urin dan pemberian allopurinol.

DOSIS. Untuk pengobatan jangka lama dan intermiten pada leukemia mielositik kronik, 2-6 mg/m²/hari. Obat diberikan sampai hitung leukosit turun menjadi 10000/ μ l; lalu dihentikan sampai hitung leukosit mencapai 50000/ μ l, kemudian pengobatan dapat diulang lagi. Untuk pengobatan jangka lama

dan terus menerus, 2-6 mg/m²/hari sampai hitung leukosit turun menjadi 10000/μl- 20000/μl, lalu dosis diturunkan untuk mempertahankan jumlah leukosit dalam batas tersebut, biasanya 2 mg/hari (1-3 mg sehari).

2.4. FLUOROURASIL

Pada saat ini, fluorourasil dan derivat deoksiribosanya yaitu floksuridin (FUDR) banyak digunakan sebagai terapi paliatif untuk karsinoma kolorektal diseminata dan karsinoma mama. Obat ini hanya berguna pada tumor padat (*solid*). Sebagai obat tunggal, respons untuk kedua kanker tersebut hanya 20 dan 30% . Bila diberikan dalam regimen CMF (siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil) atau CAF (siklofosfamid, adriamisin, fluorourasil), fluorourasil merupakan pilihan kemoterapi adjuvant untuk karsinoma mama. Fluorourasil juga berguna pada karsinoma ovarium, prostat, kepala, leher, pankreas, esofagus dan hepatoma.

Pemberian secara infus selama 2-8 jam menurunkan toksisitas hematologik yang berarti dibanding suntikan bolus. Juga dilaporkan, bahwa pemberian sekali seminggu tanpa dosis awal memberikan respons yang baik disertai toksisitas yang lebih ringan.

Efek samping terutama mengenai sistem hemopoetik dan saluran cerna. **Leukopenia** ialah efek samping primernya, pemulihan terjadi apabila dosis dikurangi. Trombositopenia lebih jarang terjadi. Stomatitis aftosa merupakan petunjuk bahwa obat harus dihentikan secara temporer. Alopesia, hiperpigmentasi dan ataksia serebelar dapat terjadi.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Obat ini tersedia sebagai larutan 50 mg/ml dalam ampul 10 ml untuk IV. Pada orang dewasa, dosis awal 400-500 mg/m²/hari diberikan selama 4 hari beruntun disusul dosis penunjang 1 kali seminggu. Dosis awal kadang-kadang diulang setiap 4-5 minggu. Cara lain dengan infus kontinyu 1 g/m²/hari selama 5 hari dan diulang setiap 3-4 minggu. Penyesuaian dosis harus dilakukan bila ada efek samping hematologik atau gastrointestinal.

2.5. SITARABIN

Sitarabin ialah suatu nukleosid sintetik yang merupakan analog pirimidin. Berbeda dengan nuk-

leosid alami, gugus gulanya bukan ribosa atau deoksiribosa melainkan arabinosid. Dalam tubuh, sitarabin diubah menjadi derivat nukleosid trifosfat (ara-CTP) yang menghambat enzim DNA polimerase dan diinkorporasikan ke dalam DNA, sehingga terjadi terminasi pembentukan rantai DNA. Efek ini terjadi pada fase S dalam siklus sel.

Sitarabin efektif untuk induksi dari remisi leukemia mielositik akut pada orang dewasa maupun anak, dan untuk limfoma non-Hodgkin dalam kombinasi dengan obat lain. Untuk leukemia limfositik akut pada anak, obat ini merupakan pilihan kedua. Obat ini juga berguna dalam krisis blastik leukemia mielositik kronik. Remisi umumnya berlangsung selama 3 bulan dan bila diberikan terapi penunjang dapat berlangsung 5-8 bulan. Untuk leukemia mielositik akut biasa dikombinasi dengan doksorubisin atau daunorubisin dan tioguanid.

Karena masa paruh sitarabin pendek toksisitasnya lebih tergantung dari interval dan lamanya pemberian daripada dosis totalnya. Pemberian yang paling efektif ialah secara infus kontinyu atau suntikan beberapa kali sehari.

Efek samping utama ialah terhadap sumsum tulang berupa leukopenia dan trombositopenia, sekali timbul anemia dan megaloblastosis. Leukosit menurun setelah 24 jam dengan nadir pada hari ke 7 & 9. Gangguan fungsi hati ditandai dengan peningkatan SGOT. Pengobatan optimal hanya dapat diberikan, bila transfusi trombosit dimungkinkan. Penggunaan selama kehamilan tidak dibenarkan, karena kemungkinan terjadinya efek teratogenik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Bubuk steril 100 dan 500 mg sitarabin serta pelarutnya tersedia untuk penggunaan parenteral. Dosis IV ialah 100-200 mg/m²/24 jam dalam infus kontinyu selama 5-7 hari. Biasanya dalam kombinasi dengan antraksiklin dan tioquanin. Bila pada akhir masa pengobatan tidak terlihat efek antileukemia maka regimen tersebut dapat diulang. Jika masih belum terlihat respons yang diharapkan, perlu ditambahkan obat lain dalam regimen pengobatan penderita.

Dosis tinggi IV, 2-3 g/m² diberikan sebagai infus selama 1 jam tiap 12 jam dengan jumlah total 12 dosis. Dosis pemeliharaan pada leukemia akut diberikan 50 mg/m² SK tiap minggu. Dosis intratekal untuk leukemia meningeal ialah 50-100 mg dalam 10 ml garam faal yang diberikan 1-3 kali seminggu.

2.6. METOTREKSAT

Metotreksat ialah analog 4-amino, N¹⁰-metil asam folat. Metotreksat sangat efektif pada koriokarsinoma, koriadenoma destruens dan mola hidatidosa. Penyembuhan tercapai pada kebanyakan kasus. Kombinasi metotreksat dengan klorambusil dan daktinomisin efektif terhadap karsinoma testis, limfoma limfositik stadium III dan IV terutama pada anak, dan memberikan remisi temporer pada mikosis fungoides. Dalam kombinasi dengan berbagai antikanker, metotreksat digunakan pada karsinoma mama, paru dan ovarium, limfoma Burkitt dan limfoma non-Hodgkin. Pada leukemia limfoblastik akut pada anak, metotreksat sebagai obat tunggal memberikan remisi lengkap pada 20% pasien; dalam kombinasi dengan prednison remisi lengkap mencapai 80%. Untuk terapi penunjang leukemia limfositik akut, metotreksat dalam kombinasi dengan markaptopurin merupakan obat terpilih. Pemberian metotreksat intratekal disertai radiasi kepala rutin dilakukan pada leukemia limfositik akut untuk mencegah leukemia meningeal. Metotreksat ialah obat primer untuk limfoma sel T kulit dan meduloblastoma. Penggunaan metotreksat pada leukemia mieloblastik akut tidak dianjurkan lagi. Penggunaan metotreksat sebagai imunosupresan dibahas di Bab 48.

EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI. Toksisitas obat ini juga terutama mengenai saluran cerna, sumsum tulang dan mukosa mulut. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan sumsum tulang, hati dan terutama gangguan ginjal karena metotreksat hanya dieliminasi melalui ginjal. Pemeriksaan ureum dan kreatinin darah harus dikerjakan 3-4 minggu sekali. Pengobatan jangka panjang dilaporkan menyebabkan gangguan fungsi hati berat, fibrosis menetap dan sirosis. Sesekali dapat terjadi demam disertai infiltrasi pulmonum yang mungkin diikuti gangguan fungsi paru yang berat sehingga pengobatan harus dihentikan. Hitung leukosit dan trombosit harus dilakukan 2 kali seminggu dan dosis obat disesuaikan dengan hasil pemeriksaan ini. Depresi sumsum tulang yang berat dapat diatasi dengan pemberian 3-6 mg kalsium leukovorin dalam 42 jam setelah pemberian metotreksat. Pengobatan dengan metotreksat harus dihentikan bila stomatitis dan diare muncul karena enteritis hemoragik dan perforasi dapat terjadi. Obat boleh diberikan lagi setelah gejala hilang. Metotreksat tidak boleh diberikan pada trimester pertama

kehamilan karena dilaporkan menyebabkan abortus.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Metotreksat tersedia dalam bentuk tablet 2,5 mg dan bubuk untuk suntikan dalam vial 25, 50, 100 dan 250 mg. Untuk koriokarsinoma diberikan dosis tunggal 15 mg/m² oral atau IM selama 5 hari karena dalam dosis terbagi metotreksat lebih toksik. Pengobatan biasanya diulang setelah 1-2 minggu. Pengobatan diteruskan sebanyak 2 regimen pengobatan setelah titer gonadotropin korionik kurang dari 50 IU/24 jam.

Dosis standard harian untuk leukemia pada anak ialah 2,5-5 mg dan pada orang dewasa 2,5-10 mg, tetapi kini banyak dikembangkan regimen pengobatan dalam kombinasi dengan antikanker lain. Metotreksat sangat efektif untuk mempertahankan remisi dengan dosis 30 mg/m² IM secara intermiten 2 kali seminggu. Untuk induksi remisi, vinkristin bersama prednison lebih efektif, dan lebih cepat kerjanya daripada metotreksat.

Pada leukemia atau koriokarsinoma yang menyebar ke otak, metotreksat diberikan intratekal dengan dosis 0,2-0,5 mg/kgBB sebagai dosis tunggal atau tiap 2-5 hari sampai hitung sel dalam cairan serebrospinal kembali normal.

Bila diperlukan metotreksat dosis tinggi secara IV (1,5 g/m²) maka harus diikuti dengan pemberian leukovorin untuk menyelamatkan (*rescue*) sel normal dan mencegah toksitas sistemik. Setelah infus selama 6 jam, diberikan leukovorin 6-15 mg/m² IM setiap 6 jam selama 72 jam. *Rescue* ini dilakukan tiap 3 minggu.

2.7. VINKRISTIN

Vinkristin bersama dengan vinblastin merupakan alkaloid murni dari tanaman *Vinca rosea*. Obat ini terutama berguna pada leukemia limfoblastik akut dan leukemia sel induk (*stem cell*); limfoma malignum (penyakit Hodgkin, limfoma non-Hodgkin dan limfoma Burkitt) dan neoplasma pada anak (neuroblastoma, rhabdomyosarkoma, tumor Wilms, sarkoma Ewing dan retinoblastoma). Vinkristin sering digunakan dalam kombinasi dengan antikanker lain karena jarang menyebabkan depresi hematologi; bila digunakan sebagai obat tunggal cepat menimbulkan relaps.

Baru-baru ini dilaporkan adanya fenomena *pleiotropic drug resistance*, yaitu terjadinya resistensi silang terhadap berbagai obat dengan struktur

berbeda setelah terpajan terhadap obat tertentu. Fenomena ini juga mengenal alkaloid vinka. Pada sel-sel tumor yang menunjukkan fenomena ini, terjadi peningkatan sintesis glikoprotein-P yang berperan untuk transport keluar sel. Akibatnya kadar sitotoksik dalam sel tidak tercapai. Verapamil, suatu antagonis kalsium, secara eksperimental dapat mengatasi resistensi jenis ini.

Pemberian vinkristin sebagai obat tunggal pada leukemia limfoblastik akut pada anak memberikan remisi lengkap pada 50-60% kasus dalam 3-4 minggu. Dalam kombinasi dengan prednison remisi meningkat sampai 90%, sebanding dengan yang dicapai oleh kombinasi prednison-metotreksat atau dengan merkaptopurin. Sebagai terapi penunjang, digunakan kombinasi vinkristin dengan metotreksat atau merkaptopurin dan prednison yang diberikan sebulan sekali.

Efek samping khusus ialah menyangkut sistem saraf. Hilangnya refleks tendon Achilles merupakan tanda pertama neuropati. Manifestasi lebih berat termasuk parestesia berat, hilangnya refleks tendo yang dalam, ataksia *foot drop*, *slapping gait* dan menyusutnya otot. Yang terkena lebih dulu ialah otot dorsoflektor tangan dan pergelangan tangan, dan otot ekstensor kaki.

Gangguan saraf otonom dapat berupa konstipasi dan nyeri abdominal. Gangguan saraf otak berupa ptosis, diplopia dan paralisis abduzens juga dilaporkan terjadi. Alopesia terjadi pada lebih dari 20% pasien, sedangkan mual dan muntah jarang terjadi. Toksisitas ini meningkat pada gangguan fungsi hati.

Reaksi di atas dapat terjadi pada orang dewasa terutama pasien usia lanjut yang cenderung menderita toksisitas neuromuskular dan pasien dengan gangguan fungsi hati. Karena reaksi obat lebih sering terjadi bila vinkristin diberikan dalam dosis terbagi, dianjurkan pemberian dosis tunggal per minggu. Obat bersifat iritatif sehingga harus dijaga tidak terjadi ekstrasvasasi. Neurotoksisitas merupakan pembatas utama pemberian vinkristin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Vinkristin tersedia dalam vial berisi larutan 1, 2 dan 5 ml yang mengandung 1 mg/ml zat aktif untuk penggunaan IV. Dosis pada anak 2 mg/m² diberikan satu kali seminggu. Prednison diberikan 40 mg/m² sehari. Setelah tercapai remisi dosis boleh diturunkan sampai seperenam dosis semula. Untuk pasien dewasa diberikan dosis 1,4-2 mg/m² ditambah prednison. Remisi dapat dipertahankan dengan pemberian

metotreksat atau merkaptopurin 75-90 mg/m² sehari sebagai dosis tunggal.

Dosis harus ditetapkan secara individual karena batas keamanannya sempit. Hilangnya refleks tendon dalam bukan petunjuk untuk penghentian terapi tetapi bila timbul gejala neuropati perifer berupa kelemahan otot tungkai pengobatan harus dihentikan.

2.8. BLEOMISIN

Bleomisin merupakan sekelompok glukopeptida yang dihasilkan dari *Streptomyces verticillus*. Efek sitotoksiknya berdasarkan hambatan sintesis DNA. Obat ini memperlihatkan efek paliatif pada beberapa karsinoma sel skuamosa kulit, leher dan kepala (selaput lendir bukal, lidah, tonsil dan faring) serta karsinoma paru; demikian juga pada karsinoma di testis, serviks dan esofagus serta limfoma malignum.

Untuk karsinoma testis, respons penyembuhan 30% dan meningkat menjadi 90% bila dikombinasi dengan vinblastin. Ditambah dengan sisplatin, remisi lengkap terjadi dan berlangsung beberapa tahun.

Berbeda dengan antikanker lainnya obat ini sedikit sekali menyebabkan depresi sumsum tulang sehingga masih boleh digunakan walaupun ada depresi sumsum tulang atau digabung dengan obat yang menyebabkan depresi sumsum tulang untuk mendapatkan remisi.

Efek samping terutama mengenai kulit dan selaput lendir berupa hiperestesia dan bengkak di jari yang disusul dengan terjadinya vesikel, hiperkeratosis telapak tangan dan stomatitis. Reaksi demam sering terjadi; sakit kepala, mual dan jarang-jarang alopesia juga dapat terjadi. Efek samping yang paling serius dari obat ini ialah toksisitas terhadap paru berupa infiltrasi yang kemudian menjadi fibrosis dengan insidens 5-10%. Reaksi terakhir ini berhubungan dengan dosis total, usia pasien, pemberian antikanker lain dan pemberian oksigen. Risiko terjadinya toksisitas paru lebih tinggi bila obat ini diberikan pada pasien usia di atas 70 tahun dan pada mereka yang mendapat dosis total lebih dari 400 unit. Pemeriksaan radiologik toraks perlu dilakukan 2 minggu sekali dan pengobatan dihentikan bila terjadi tanda toksisitas paru.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Bleomisin sulfat terdapat dalam vial berisi 15 unit untuk pemberian IV, IM, atau kadang-kadang SK atau intraarterial.

Pengobatan karsinoma sel skuamosa, kanker testis dan limfoma dimulai dengan dosis 0,25-0,5 unit/kgBB ($10-20 \text{ unit/m}^2$), 1-2 kali seminggu. Berhubung dengan kemungkinan terjadinya reaksi anafilaksis, maka 2 dosis pertama diberikan sebanyak 2 unit atau kurang disusul dengan dosis biasa. Untuk penyakit Hodgkin diberikan dosis penunjang 5 unit/minggu setelah dicapai 50% respons.

2.9. DOKSORUBISIN

Doksorubisin (Adriamisin) diisolasi dari *Streptomyces peucetius var. caesioides*, dan bersama daunorubisin termasuk antibiotik antrasiklin.

Regresi sel kanker terjadi setelah pemberian obat ini dalam kombinasi dengan berbagai sitostatik lain pada leukemia limfositik dan mielositik akut, tumor Wilms, neuroblastoma, sarkoma osteogenik dan sarkoma jaringan lunak; karsinoma mama, bronkogenik, sel transisional kandung kemih, ovarium, endometrium, serviks, prostat, dan testis; limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin; karsinoma skuamosa leher dan kepala dan hepatoma. Efek toksiknya meliputi sistem hematopoietik, jantung, kulit dan pencernaan.

Obat ini tidak boleh diberikan pada pasien dengan kelainan jantung atau depresi hemopoetik yang berat. Gangguan pada jantung dapat terjadi dalam beberapa menit setelah pemberian IV dan mungkin bertahan beberapa minggu, meliputi perubahan elektrokardiografi yaitu takikardi sinus, pendataran gelombang T, depresi segmen ST dan aritmia lain. Perubahan ini umumnya bersifat reversibel. Payah jantung akut dilaporkan terjadi setelah pemberian 550 mg/m^2 yang merupakan batas pemberian total maksimal.

Depresi sumsum tulang berupa leukopenia berat juga sering terjadi. Pemberian darah harus dilakukan secara rutin termasuk pemeriksaan trombosit dan eritrosit. Fungsi hati juga harus diawasi selama pengobatan dengan pemeriksaan SGOT, SGPT, alkali fosfatase dan bilirubin. Alopesia biasanya bersifat reversibel. Stomatitis dan esofagitis sering terjadi dan dapat mengakibatkan terjadinya ulserasi.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Doksorubisin tersedia sebagai bubuk sebanyak 10, 20 dan 50 mg, dan diberikan bersama infus garam fisiologis atau dekstrosa 5% untuk mencegah ekstrasvasasi. Ekstrasvasasi dapat menyebabkan nekrosis dan selulitis. Larutan yang disuntikkan harus diencerkan dengan NaCl menjadi larutan 2 mg/ml. Larutan ini stabil selama 24 jam dalam suhu ruang dan 48 jam dalam lemari es.

Dosis IV dewasa: $60-75 \text{ mg/m}^2$ diberikan sebagai suntikan tunggal setiap 3 minggu sampai dosis total tidak melebihi 550 mg/m^2 . Alternatif lain ialah 20 mg/m^2 setiap minggu. Cara yang terakhir ini lebih disukai untuk pemberian pada anak. Apabila ada gangguan hati dosis dikurangi 25-75% baik pada anak maupun dewasa. Setelah radiasi daerah mediastinal dosis harus dikurangi menjadi 400 mg/m^2 . Dosis total yang diberikan harus diturunkan bila sebelumnya telah diberikan (atau diberikan bersamaan) dengan antineoplastik tertentu misalnya siklofosamid.

2.10. PROKARBAZIN

Prokarbazin ialah suatu derivat metilhidrazin yang struktur kimianya tidak mirip dengan salah satu antikanker lain. Mekanisme kerjanya belum diketahui, diduga berdasarkan alkilasi asam nukleat. Prokarbazin bersifat nonspesifik terhadap siklus sel. Indikasi primernya ialah untuk pengobatan penyakit Hodgkin stadium IIIB dan IV, terutama dalam kombinasi dengan meklorektamin, vinkristin dan prednison (MOPP regimen). Prokarbazin hanya diberikan pada pasien yang sebelumnya tidak mendapat kemoterapi. Remisi yang didapat sama dengan yang dicapai dengan pengobatan vinblastin dan alkilator. Bila diberikan pada pasien yang telah gagal diobati dengan alkilator dan vinblastin, maka hasilnya lebih rendah daripada hasil pemberian primer. Prokarbazin, dalam kombinasi dengan berbagai antikanker lain, juga efektif terhadap tumor otak primer dan metastatik, karsinoma bronkogenik sel kecil (*small cell*) dan limfoma Hodgkin.

Mual dan muntah yang merupakan efek samping tersering pada pemberian prokarbazin biasanya berkurang setelah 1 minggu pengobatan. Anoreksia, stomatitis, disfagia dan diare lebih jarang terjadi. Pada pemberian jangka panjang depresi sumsum tulang sering terjadi. Perdarahan dapat terjadi akibat trombositopenia yaitu berupa petekia,

purpura, epistaksis, hemoptisis, hematemesis dan melena. Hemolisis dapat terjadi seperti halnya dengan derivat hidrazin lainnya. Depresi SSP dan gangguan neurologik (parestesia, nistagmus, ataksia) terjadi pada 10-20% pasien. Dermatitis, pruritus, hiperpigmentasi dan alopesia juga dapat terjadi. Prokarbazin bersifat karsinogenik dan mutagenik pada hewan coba.

Sebelum pengobatan harus dilakukan pemeriksaan darah, sumsum tulang, fungsi hati dan ginjal. Toleransi berkurang pada gangguan fungsi hati dan ginjal, dan pada pengobatan dengan zat mielosupresif atau radiasi sebelumnya. Pengobatan harus dihentikan bila leukosit kurang dari $4000/\text{mm}^3$, trombosit kurang dari $100000/\text{mm}^3$, timbul reaksi alergi, stomatitis, diare atau perdarahan.

INTERAKSI OBAT. Prokarbazin meningkatkan efek obat-obat penghambat susunan saraf pusat (barbiturat, fenotiazin; narkotik). Hal ini mungkin berdasarkan penurunan kadar sitokrom P-450 oleh prokarbazin. Prokarbazin merupakan penghambat enzim MAO sehingga penggunaannya bersama simpatomimetik, antidepresi trisiklik dan makanan mengandung tiramin (pisang, keju tua, anggur merah dan yoghurt) harus dihindarkan.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Prokarbazin kapsul berisi 50 mg zat aktif. Dosis oral pada orang dewasa: 100 mg/m^2 sehari sebagai dosis tunggal atau terbagi selama minggu pertama, diikuti pemberian 150-200 mg/m^2 sehari selama 3 minggu berikutnya, kemudian dikurangi menjadi 100 mg/m^2 sehari sampai hitung leukosit di bawah $4000/\text{m}^3$ atau respons maksimal dicapai. Dosis harus dikurangi pada pasien dengan gangguan hati, ginjal dan sumsum tulang.

Dalam kombinasi dengan obat lain digunakan 100 mg/m^2 prokarbazin sehari (dewasa dan anak) selama 14 hari dalam 1 bulan. Bila mungkin pengobatan diteruskan selama 6 bulan. Dosis disesuaikan berdasarkan hasil pemeriksaan darah.

3. PRINSIP KEMOTERAPI KANKER

Suatu tumor ganas harus dianggap sebagai sejumlah sel yang seluruhnya harus dibasmi (*total cell-killed*). Perpanjangan hidup pasien berbanding langsung dengan jumlah sel yang berhasil dibasmi dengan pengobatan. Hal-hal di bawah ini perlu dipertimbangkan dalam perencanaan pengobatan.

(1) Kanker baru dapat dideteksi bila jumlah sel kanker kira-kira 10^9 . Jumlah yang dapat dibasmi diperkirakan 99,9% jadi sel kanker yang tersisa sekurang-kurangnya 10^6 sel. Jelas sulit mencapai pembasmian total, karena itu diperlukan pengobatan jangka panjang. Untuk membasmi sel tumor sampai jumlahnya cukup dapat dikendalikan oleh mekanisme pertahanan tubuh (10^5).

(2) Adanya hubungan dosis-respons yang jelas. Berkurangnya sel kanker ternyata berbanding lurus dengan dosis. Di lain pihak, efek non terapi juga berbanding lurus dengan dosis. Pertimbangan untung rugi harus dilakukan secara sangat cermat.

(3) Diperlukan jadwal pengobatan yang tepat. Untuk dosis total yang sama, pemberian dosis besar secara intermiten memberikan hasil yang lebih baik dan imunosupresi yang lebih ringan, dibandingkan dengan pemberian dosis kecil setiap hari. Jaringan normal memiliki kapasitas pemulihan yang lebih besar daripada jaringan tumor. Dengan dosis besar intermiten, dapat dibasmi sejumlah sel tertentu dengan pengaruh minimal terhadap jaringan sehat. Dosis ulang diberikan segera setelah terjadi pemulihan pasien dari efek samping antikanker.

(4) Kemoterapi harus dimulai sedini mungkin. Hal ini didasarkan atas kenyataan bahwa pada keadaan dini jumlah sel kanker lebih sedikit dan fraksi sel kanker yang dalam pertumbuhan (yang sensitif terhadap obat) lebih besar. Selain itu kemungkinan terdapatnya klonus resisten terhadap obat (*drug resistant clonus*) lebih kecil; obat lebih sukar mencapai bagian dalam tumor yang besar karena buruknya vaskularisasi; dan pasien dengan tumor yang kecil umumnya masih berada dalam kondisi umum yang baik sehingga lebih tahan terhadap efek samping kemoterapi dan sistem pertahanan tubuhnya masih utuh.

(5) Kemoterapi harus tertuju kepada sel kanker tanpa menyebabkan gangguan menetap pada jaringan normal. Obat kanker yang ada pada saat ini umumnya bersifat sitotoksik, baik terhadap sel normal maupun sel kanker. Toksisitas terhadap sel normal selalu terjadi. Tetapi kenyataan bahwa kemoterapi dapat menghasilkan pemulihan jangka panjang pada leukemia limfositik akut membuktikan bahwa penyembuhan kanker dapat dicapai dengan kemoterapi. Sel-sel yang cepat berproliferasi peka terhadap pengobatan, tetapi untungnya kira-kira 15% sel sumsum tulang berada dalam keadaan istirahat sehingga tidak peka terhadap obat.

Sel sistem imun yang juga rusak akibat kemoterapi menyebabkan infeksi lebih mudah terjadi dan juga memberi peluang untuk pertumbuhan tumor. Agaknya respons imun selular memegang peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap kanker. Penelitian akhir-akhir ini mendapatkan bahwa kemoterapi tambahan pada tumor paru, setelah pembedahan yang potensial kuratif, memperlihatkan frekuensi kekambuhan (*recurrence rate*) yang lebih tinggi, diduga akibat efek immunosupresi kemoterapi.

(6) **Sifat pertumbuhan tumor ganas** harus menjadi pertimbangan. Pertumbuhan tumor mengikuti fungsi Gompertzian, mula-mula bersifat **eksponensial** kemudian **bersifat lambat** (banyak sel berada dalam G₀). Apabila populasi tumor dikurangi misalnya dengan radiasi atau penyinaran maka sel sisa berkembang secara eksponensial kembali dan menjadi lebih peka terhadap kemoterapi. Protokol pengobatan atas dasar tersebut telah diterapkan pada manusia. Juga mungkin bahwa pada waktu tumor primer tidak tumbuh pesat lagi, anak sebarannya masih dalam pertumbuhan eksponensial sehingga lebih peka terhadap kemoterapi.

(7) Beberapa sitostatik dan hormon memperlihatkan **efek selektif relatif** terhadap sel dengan **tipe histologi tertentu**. 5-fluorourasil lebih efektif terhadap tumor gastrointestinal daripada terhadap tumor payudara, dan bleomisin terutama efektif terhadap kanker kulit. Hormon kelamin terutama efektif terhadap tumor payudara, tumor prostat dan tumor endometrium yang fisiologi dipengaruhi hormon tersebut; demikian juga kortikosteroid terhadap tumor limfoid.

(8) **Terapi kombinasi**. Dasar pemberian dua atau lebih antikanker ialah untuk mendapatkan sinergisme tanpa menambah toksisitas. Selain meningkatkan indeks terapi, kemoterapi kombinasi mungkin juga dapat mencegah atau menunda terjadinya resistensi terhadap obat-obat ini. Untuk mencapai hasil yang baik terapi kombinasi harus memenuhi syarat-syarat sebagai berikut: masing-masing obat harus memiliki mekanisme kerja yang berbeda, efek toksik masing-masing obat harus berbeda, sehingga dapat digunakan dengan dosis maksimum yang masih dapat diterima pasien, dan masing-

masing obat harus diberikan pada masa siklus sel, di mana obatnya paling efektif.

Dosis masing-masing obat pada terapi kombinasi harus ditentukan melalui penelitian atau pengalaman yang disertai pengetahuan mendalam mengenai farmakologi obat maupun penyakitnya.

Kemoterapi kombinasi telah terbukti efektif pada leukemia akut, penyakit Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, karsinoma mama, karsinoma testis, karsinoma ovarium, karsinoma saluran cerna, neuroblastoma pada anak, tumor Wilms dan sarkoma osteogenik. Alkilator (klorambusil) dan vinblastin memberikan efek aditif atau sinergistik pada penyakit Hodgkin.

Kombinasi tioguanin dan sitosin arabinosid atau metotreksat dan sitosin arabinosid bekerja sinergistik untuk mengobati leukemia. Pada kombinasi terakhir ini **jarak waktu antara pemberian kedua obat sangat kritis (penting)** untuk mencapai efek maksimum. Jarak waktunya tidak boleh melebihi beberapa jam saja.

Satu contoh lagi di mana jarak waktu sangat penting ialah kombinasi antara metotreksat dan asparaginase. Bilamana asparaginase diberikan 24 jam setelah metotreksat, ditemukan efek antikanker yang sinergistik terhadap beberapa tumor limfoid eksperimental dan leukemia limfosit akut pada manusia.

Prednison dengan dosis tinggi telah digunakan dengan satu atau lebih obat (vinkristin, siklofosfamid, metotreksat atau 6-merkaptopurin) untuk mengobati leukemia akut dan leukemia limfoblastik pada anak. Jumlah pasien yang mencapai remisi dengan salah satu kombinasi ini lebih besar daripada dengan masing-masing obat tunggal.

Beberapa tahun terakhir ini ditemukan faktor perangsang koloni-makrofag (*macrophage-colony stimulating factor*, M-CSF), faktor perangsang koloni-granulosit (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF), faktor penstimulasi granulosit-makrofag (GM-CSF) dan faktor perangsang multipotensial (multi-GFS). Zat perangsang ini didapat dengan teknik kloning. Data sementara menyimpulkan bahwa faktor perangsang ini menurunkan insidensi infeksi sehubungan depresi sumsum tulang akibat kemoterapi, mengurangi lama perawatan dan memungkinkan pemberian dosis antikanker yang lebih tinggi untuk membasmi sel kanker.

48. IMUNOSUPRESAN

Dian Tirza dan Tony Handoko

1. Pendahuluan
2. Dasar imunologi
3. Obat-obat imunosupresan
 - 3.1. Mekanisme kerja dan pilahan obat imunosupresan
 - 3.2. Hubungan antara obat imunosupresan dan kemoterapi
 - 3.3. Beberapa obat imunosupresan
 - 3.4. Penggunaan klinik dan pemilihan sediaan

1. PENDAHULUAN

Dalam ilmu kedokteran, imunitas pada mulanya berarti resistensi relatif terhadap suatu mikroorganisme. Resistensi terbentuk berdasarkan respons imunologik. Selain membentuk resistensi terhadap suatu infeksi, respons imun juga dapat mengakibatkan terjadinya berbagai penyakit. Oleh karena itu, pada masa sekarang arti respons imun sudah lebih luas, yang pada dasarnya mencakup pengertian pengaruh zat atau benda asing bagi suatu makhluk hidup, dengan segala rangkaian kejadian yang melibatkan sistem retikuloendotelial. Rangkaian kejadian yang dimaksud mencakup netralisasi, metabolisme ataupun penyingkiran zat asing tersebut dengan atau tanpa akibat berupa gangguan pada makhluk hidup yang bersangkutan.

Sekarang pengertian dasar imunologik sudah berkembang demikian rupa, sehingga telah ditemukan cara pengobatan penyakit imunologik secara lebih terarah.

Dalam bab ini dibicarakan obat yang menekan respons imun. Walaupun umumnya imunosupresan merupakan sitostatik atau turunannya, pembahasan akan dibatasi pada hal-hal yang berhubungan dengan sifat imunosupresinya saja dengan terlebih dulu meninjau dasar-dasar imunologi secara singkat. Gambar 48-1 akan digunakan memudahkan pembahasan.

2. DASAR IMUNOLOGI

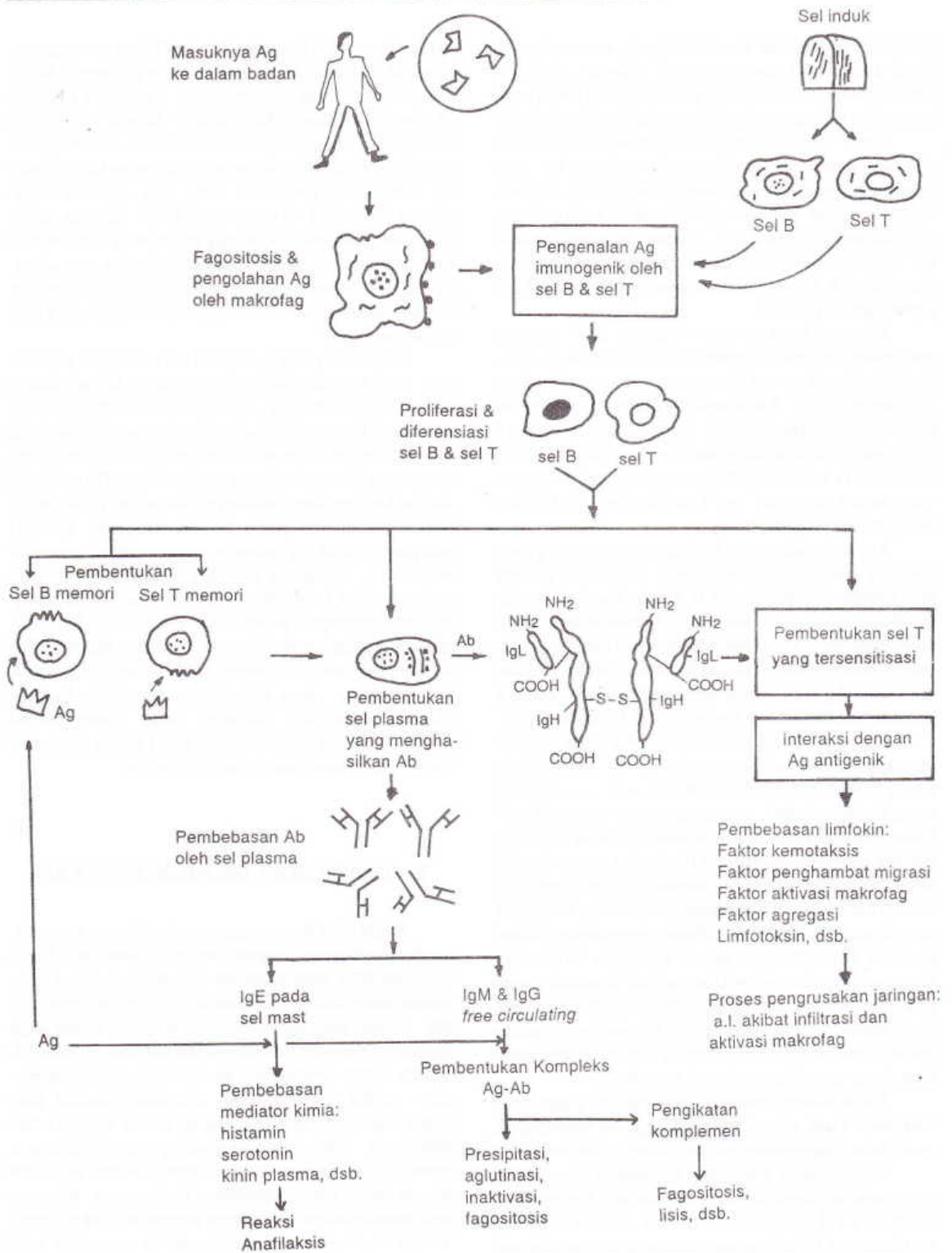
Masuknya suatu zat asing ke dalam tubuh suatu makhluk hidup akan menimbulkan berbagai

reaksi yang bertujuan mempertahankan keutuhan dirinya. Untuk ini, makhluk yang paling primitif memiliki mekanisme **fagositosis**. Makhluk hidup filogenetik yang lebih tinggi, misalnya vertebrata, termasuk manusia, memiliki mekanisme imunologik di samping mekanisme fagositosis tadi.

Zat asing yang bersifat **antigen (Ag)** masuk ke dalam tubuh manusia dan oleh makrofag atau monosit mengalami fagositosis (lihat Gambar 48-1). Sifat antigenik dibedakan dengan sifat imunogenik. **Sifat imunogenik** dimaksudkan sebagai daya respons imun, sedangkan **sifat antigenik** ialah daya bereaksi khusus dengan antibodi (Ab) yang sesuai suatu zat. Ag yang tidak mengalami fagositosis oleh makrofag dapat saja bersifat imunogenik. Tetapi pada umumnya, Ag yang telah difagositosis oleh makrofag memiliki sifat imunogenik lebih kuat.

Selanjutnya makrofag akan berkontak erat dengan sel imunokompeten yaitu sel limfoid dari sistem retikuloendotelial. Antigen yang telah diaktifkan oleh sel plasma akan merangsang sel limfoid dalam proses imunologik selanjutnya. Sel limfosit terdiri dari dua jenis sel, yaitu **sel B** dan **sel T**.

Pada kontak pertama, di bawah pengaruh rangsang Ag, sel B akan berdiferensiasi dan berproliferasi menjadi sel plasma yang menghasilkan Ab reaksi imun humoral. Sedangkan sel T (*thymus derived*) akan menjadi sel T yang tersensitisasi, yang menghasilkan **lymphokines**, reaksi imun selular. Sel plasma merupakan sel penghasil Ab yang jauh lebih efisien, dibanding dengan sel B. Hal ini antara lain dapat terlihat pada ultrastruktur sel plasma tersebut. Di samping itu, diferensiasi dan proliferasi **sel B** dan **T** juga menghasilkan **sel memori**. Pada kontak ulang dengan Ag yang sesuai, sel memori tersebut akan lebih cepat berproliferasi



Gambar 48-1. Tahap-tahap rangkaian respons imunologik

menjadi **sel plasma** dan sel T yang tersensitisasi. Secara histologis, sel ini dikenal sebagai sel pironofilik (mengikat zat warna pironin) yang berukuran besar dan diduga merupakan sel prekursor limfosit.

Sel T merangsang sel B untuk berproliferasi dan bertransformasi menjadi sel penghasil Ab. Jadi, di samping perannya dalam respons imun selular, sel T juga mempengaruhi sel B berkembang menjadi sel penghasil Ab. Antigen yang melibatkan sel T ini dinamakan **Ag dependen timus** (*Thymus-dependent antigens*) yang biasanya berbentuk konjugat hapten-protein.

Menurut teori *cell surveillance*, sel T mampu mengenal **protein pembawa** (*carrier specific protein*). Sedangkan sel B mampu mengenal hapten (*hapten specific*). Beberapa Ag alamiah bersifat **independen timus** (*thymus independent antigens*), misalnya polisakarida pneumokokus dan endotoksin bakteri karena dapat merangsang sel B dengan atau tanpa bantuan sel T untuk bertransformasi menjadi sel penghasil Ab.

Kesanggupan sel limfosit untuk dirangsang oleh Ag imunogenik ditentukan oleh sifat genetik sel. Akibatnya, setiap sel B hanya mampu menghasilkan satu jenis Ab saja. Sekelompok sel B sejenis disebut **klon**. Bahwa terdapat berbagai klon yang masing-masing dapat bereaksi hanya dengan satu jenis Ag saja adalah prinsip dari **Teori Seleksi Klon** (*clonal selection theory*) (lihat Gambar 48-2).

Ab spesifik dapat mengikat Ag yang sesuai, sehingga terbentuk kompleks Ag-Ab. Selanjutnya dapat timbul berbagai peristiwa blokimiawi pada Ag yang bersangkutan, umpamanya: **presipitasi** (terhadap Ag yang larut); **aglutinasi** (terhadap Ag yang berupa partikel); **inaktivasi** (terhadap virus, toksin); **lisis** (terhadap eritrosit); ataupun **fagositosis** (terhadap bakteri). Dalam keadaan tertentu, kompleks Ag-Ab akan melibatkan sistem komplemen dalam respons imun. Dengan fiksasi berbagai komponen, komplemen, akan terjadi lisis terhadap eritrosit atau peningkatan terjadinya fagositosis oleh makrofag. Jadi jelaslah, bahwa apabila Ag-nya merupakan salah satu komponen jaringan tubuh, maka akan terjadi pengrusakan jaringan tersebut.

Pada sistem respons imun selular diperlukan **interaksi kuat** antara sel T dengan Ag imunogenik yang telah mengalami proses dalam makrofag.

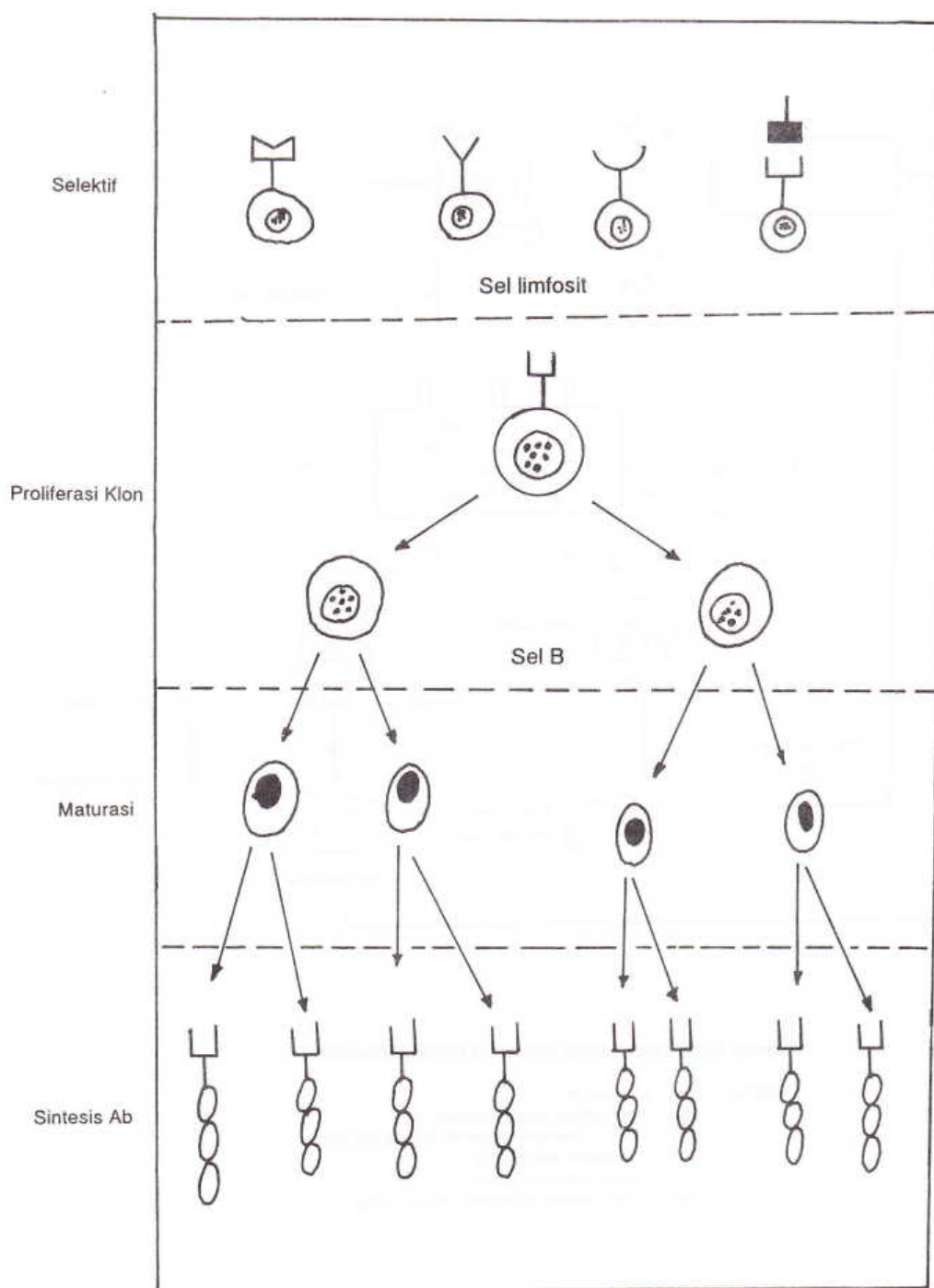
Patogenesis penyakit berdasarkan respons imun selular dimulai dengan interaksi Ag spesifik dengan sel T yang tersensitisasi. Akibat interaksi tersebut, sel T yang tersensitisasi akan membebaskan limfokin, yaitu berbagai faktor terlarut misalnya

faktor transfer (*Transfer Factor/TF*), faktor penghambat migrasi (*Migration Inhibitory Factor/ MIF*), faktor kemotaksis (*Chemotactic Factor/CF*), faktor aktivasi makrofag (*Macrophage Activating Factor/ MAF*) dan sebagainya. Faktor-faktor ini mengakibatkan antara lain, terkumpulnya makrofag di sekitar tempat pelepasan MIF, dan aktivasi fagositosis makrofag tersebut oleh MAF. Karena kerjanya yang nonspesifik, maka **makrofag teraktivasi** (*activated macrophages*) ini tidak hanya menghancurkan Ag spesifiknya, tetapi juga Ag lainnya dan sel-sel tubuh normal sehingga menimbulkan kerusakan jaringan.

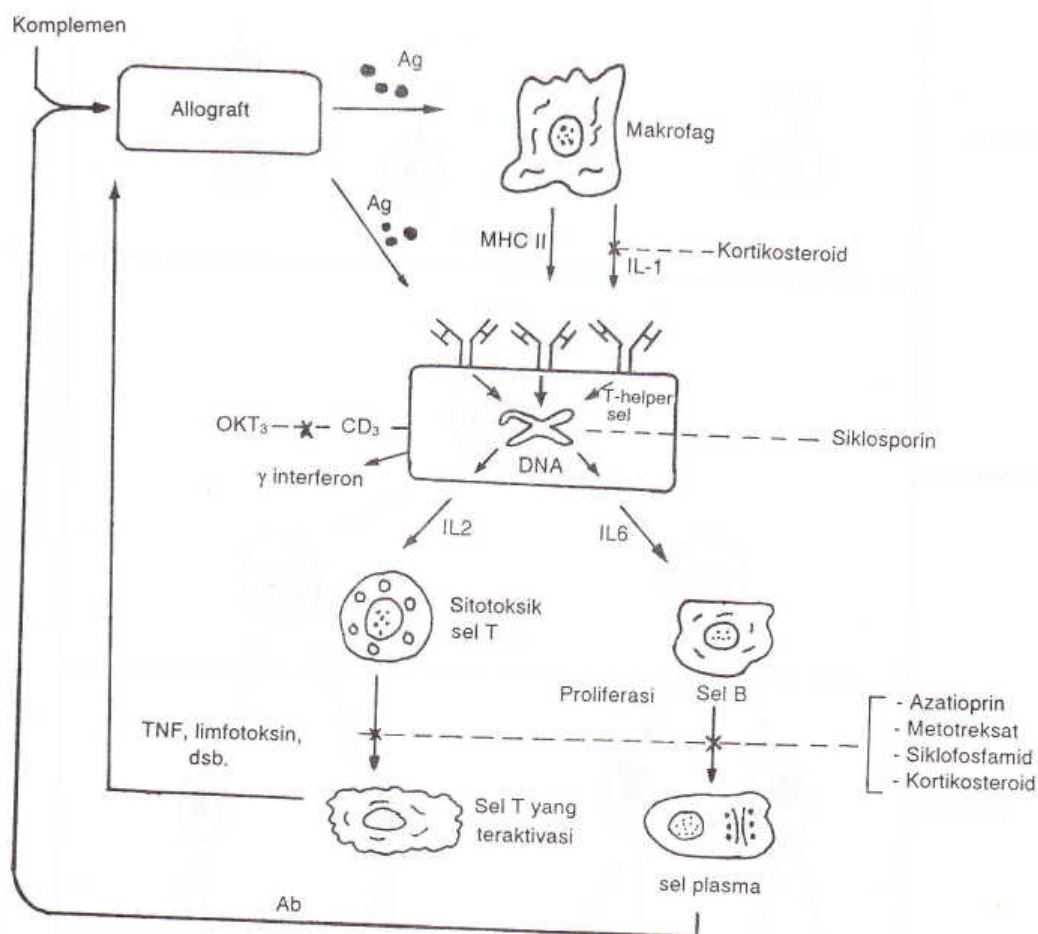
Penyakit yang patogenesisnya dapat dijelaskan berdasarkan reaksi imunologik dapat dibagi dalam tiga kelompok, berdasarkan asal/sifat antigenya: (1) penyakit akibat Ag eksogenik, misalnya asma bronkial, urtikaria dan penyakit serum yang umumnya dikenal sebagai reaksi alergi; (2) penyakit akibat Ag homolog, misalnya reaksi transfusi darah, reaksi penolakan pada bedah cangkok; dan (3) penyakit akibat Ag autolog, yang disebut penyakit autoimun, misalnya penyakit lupus eritematosus sistemik (SLE), tiroiditis, glomerulonefritis. Masing-masing kelompok penyakit ini dapat terjadi berdasarkan reaksi imun humoral ataupun selular. Penyakit yang sering dijumpai sehari-hari ialah kelompok pertama; yang pengobatannya lebih banyak bersifat simptomatik. Sasaran terapi dalam hal ini pada umumnya belum tertuju pada tahap lebih dini dalam rangkaian reaksi respons imun.

3. OBAT-OBAT IMUNOSUPRESAN

Kerja obat imunosupresan berdasarkan penghambatan/supresi reaksi umum secara dini. Pada Gambar 48-3 menunjukkan tempat kerja obat imunosupresan dalam mengatasi manifestasi imunologik. Selain dengan obat, imunosupresi dapat juga diperoleh dengan memanipulasi jumlah Ag dan Ab dalam tubuh. Penggunaan imunosupresan bertujuan untuk mendapatkan toleransi spesifik (terarah), yaitu toleransi terhadap suatu antigen tertentu saja. Alasan dikehendaknya suatu toleransi spesifik, dan bukan umum, ialah karena toleransi umum dapat membahayakan individunya; khususnya memudahkan timbulnya penyakit infeksi berat. Tetapi sayangnya toleransi spesifik seringkali sulit dicapai.



Gambar 48-2. Teori seleksi klon



Gambar 48-3. Target kerja dari obat imunosupresan

Singkatan : IL = interleukin;
 CD₃ = cell differentiation complex 3;
 OKT₃ = murine monoklonal antibodi yang langsung melawan epitop CD₃
 TNF = tumor nekrosis faktor
 MCH II = major histocompatibility class II antigens

Perlu dimengerti bahwa bila Ag masih terdapat dalam tubuh, reaksi imunologik akan muncul kembali dengan penghentian pemberian imunosupresan.

3.1. MEKANISME KERJA DAN PILAHAN OBAT IMUNOSUPRESAN

Efek imunosupresi dapat dicapai dengan salah satu cara berikut: (1) menghambat proses fagositosis dan pengolahan Ag menjadi Ag imunogenik oleh makrofag; (2) menghambat pengenalan Ag oleh sel limfoid imunokompeten; (3) merusak sel limfoid imunokompeten; (4) menekan diferensiasi dan proliferasi sel imunokompeten, sehingga tidak terbentuk sel plasma penghasil Ab, atau sel T yang tersensitisasi untuk respons imun selular; dan (5) menghentikan produksi Ab oleh sel plasma, serta melenyapkan sel T yang tersensitisasi yang telah terbentuk. Beberapa imunosupresan mempengaruhi berbagai reaksi respons imun, umpamanya reaksi inflamasi.

Secara praktis, di klinik penggunaan obat imunosupresan berdasarkan waktu pemberiannya. Untuk itu, respons imun dibagi dalam dua fase. **Fase pertama** adalah **fase induksi**, yang meliputi: (1) fase pengolahan Ag oleh makrofag, dan pengenalan Ag oleh limfosit imunokompeten; (2) fase proliferasi dan diferensiasi sel B dan sel T, masing-masing untuk respons imun humoral dan selular. **Fase kedua** : **fase produksi**, yaitu fase sintesis aktif Ab dan limfokin.

Berdasarkan fase-fase tersebut diatas, imunosupresan dibagi dalam tiga kelas. **Imunosupresan kelas I** harus diberikan sebelum fase induksi, yaitu sebelum terjadi perangsangan oleh Ag. Jadi, kerjanya adalah merusak limfosit imunokompeten (limfolitik). Contohnya: alkilator radiomimetik dan kortikosteroid (sinar X juga bekerja pada fase ini). Jika diberikan setelah terjadi perangsangan oleh Ag, biasanya tidak diperoleh efek imunosupresif sehingga respons imun dapat berlanjut terus.

Imunosupresan kelas II adalah yang harus diberikan dalam fase induksi; biasanya satu atau dua hari setelah perangsangan oleh Ag berlangsung. Obat golongan ini bekerja menghambat proses diferensiasi dan proliferasi sel imunokompeten, misalnya antimetabolit. Jika diberikan sebelum adanya perangsangan oleh Ag, umumnya tidak memperlihatkan efek imunosupresif; malahan sebaliknya, beberapa obat tersebut justru dapat meningkatkan respons imun, umpamanya azatioprin dan metotreksat. Bagaimana mekanisme terjadinya hal yang disebut belakangan belum diketahui dengan pasti.

Imunosupresan kelas III memiliki sifat imunosupresan kelas I maupun kelas II. Jadi, golongan ini dapat menghasilkan imunosupresi bila diberikan sebelum maupun sesudah adanya perangsangan oleh Ag.

Pilahan imunosupresan dapat dilihat dalam Tabel 48-1. Dari obat yang tertera dalam tabel tersebut hanya beberapa saja yang telah lazim digunakan sebagai imunosupresan, yaitu : (1) alkilator: siklofosfamid dan klorambusil; (2) antimetabolit:

Tabel 48-1. PILAHAN IMUNOSUPRESAN

Kelas I	Kelas II	Kelas III
Busulfan	Klorambusil	Siklofosfamid
L-Melfalan	Metotreksat	Prokarbazin
D-Melfalan	Azatioprin	
Glukokortikoid :	6-Merkaptopurin (6-MP)	
Prednison	Sitarabin (ARA-C)	
Prednisolon	5-Bromo-deoksiuridin (5-BUdR)	
Glukokortikoid lainnya	5-Fluoro-deoksiuridin (5-FUdR)	
Mitomisin C	5-Fluorourasil (5-FU)	
Kolkisin	Vinblastin (VBL)	
Fitohemaglutinin	Vinkristin (VCR)	
Sinar-X	Siklosporin*	

* paling efektif bila diberikan bersamaan dengan antigen.

azatioprin dan 6-merkaptopurin (analog purin), metotreksat (analog folat); (3) kortikosteroid: prednisolon, prednison; dan (4) siklosporin.

Obat yang digunakan sebagai imunosupresan sebagian besar termasuk dalam golongan obat kelas II, contohnya azatioprin, 6-merkaptopurin, klorambusil dan metotreksat. Efek utama obat kelompok ini ialah menghancurkan sel yang sedang berproliferasi, maka tahap proliferasi dan diferensiasi umumnya merupakan fase yang lebih sensitif daripada tahap lainnya. Obat-obat ini paling efektif bila diberikan beberapa hari setelah berlangsungnya stimulasi Ag yaitu pada periode dengan sensitivitas maksimal.

Imunosupresan kelas III yang telah banyak digunakan sampai kini hanyalah siklofosfamid. Efek imunosupresif dapat diperoleh, bila diberikan sebelum maupun sesudah berlangsungnya stimulasi Ag, tetapi efek ini terkuat pada pemberian beberapa hari setelah stimulasi Ag berlangsung.

Golongan imunosupresan kelas I yang telah digunakan sampai kini hanyalah glukokortikoid, khususnya prednisolon dan prednison.

3.2. HUBUNGAN ANTARA OBAT IMUNOSUPRESAN DAN KEMOTERAPI

Walaupun tampaknya ada tumpang tindih antara obat imunosupresan dan obat kemoterapi kanker, ada perbedaan prinsip yang jelas dalam penggunaannya. Pertama, **karakter dan kinetik dari proliferasi sel kanker** tidak identik dengan proliferasi sel imun dan berbeda sifat dalam imunosupresi. Misalnya, proliferasi sel kanker terjadi secara spontan, tetapi proliferasi sel imun biasanya merupakan **respons Ag yang spesifik**. **Pembelahan sel kanker individual** di dalam populasi yang besar, terjadi **secara random dan unsynchronized**. Sedangkan proliferasi sel imun berupa ledakan pembelahan mitotik **synchronized** dan terjadilah **kekebalan yang spesifik** setelah mengenal Ag. Sitotoksik yang digunakan pada awal terapainya antigen asing (misalnya pada cangkok ginjal), akan merusak sebagian besar dari sejumlah kecil sel prekursor. Hal ini, terjadi karena antigen cenderung merangsang proliferasi **klon selektif** daripada semua **klon sel imun**. Dengan demikian tidak terjadi produksi klon imun yang tidak diinginkan (antibodi terhadap ginjal cangkok). Sebaliknya, hal ini tidak dapat dilakukan dalam terapi kanker.

Perbedaan yang kedua ialah sewaktu obat sitotoksik digunakan untuk imunosupresi, umumnya diberikan **dosis rendah** harian untuk menghambat imunoproliferasi **jangka panjang**. Tetapi dalam terapi kanker, obat ini diberikan secara **intermiten** dengan **dosis tinggi** setiap 3-6 minggu.

3.3. BEBERAPA OBAT IMUNOSUPRESAN

Berikut akan dibahas mengenai beberapa obat imunosupresan yang penting.

AZATIOPRIN

Banyak obat kemoterapi kanker menimbulkan toksisitas pada sumsum tulang dan imunosupresi. Efek ini digunakan untuk mencegah penolakan cangkok organ. Azatioprin sudah dipergunakan selama 20 tahun untuk menekan penolakan dari cangkok ginjal dan sudah merupakan prosedur yang diterima.

Dalam tubuh, azatioprin dipecah oleh glutathione menjadi merkaptopurin yang akan mempengaruhi sintesis dan penggunaan prekursor RNA dan DNA.

Pemberian allopurinol bersama azatioprin akan menimbulkan bahaya takarlajak dengan azatioprin, karena oksidasi merkaptopurin menjadi metabolit yang tidak aktif oleh xanthine oksidase akan menurun oleh allopurinol.

Pengobatan dengan azatioprin dengan siklosporin dan prednison telah dilakukan di beberapa pusat center untuk menekan penolakan cangkok organ, tetapi kombinasi ini dapat meningkatkan terjadinya keganasan dan komplikasi infeksi. Dokter hanya menggunakan kombinasi ini, bila pemberian siklosporin dan prednison saja tidak berkasiat. Azatioprin juga dipergunakan untuk pengobatan artritis reumatoid berat yang refrakter.

Toksitas terhadap darah seperti leukopenia dan trombositopenia harus dimonitor dengan baik sebagai petunjuk penentuan dosis azatioprin. Efek samping mual, muntah, biasa terjadi tetapi pengobatan tidak perlu dihentikan.

SEDIAAN DAN DOSIS. Azatioprin untuk pemberian oral terdapat dalam bentuk tablet 50 mg dan untuk intravena dalam bentuk vial berisi 100 mg. Dosis profilaksis adalah 3-10 mg/kgBB/hari, diberikan 1-2 hari sebelum cangkok ginjal atau pada hari operasi, untuk dosis penunjang 1-3 mg/kgBB/hari.

Pengobatan artritis reumatoid dimulai dengan dosis 1 mg/kgBB/hari. Selama 6-9 minggu setelah itu dosis diturunkan perlahan-lahan sampai maksimum 2,5 mg/kgBB.

METOTREKSAT

Metotreksat merupakan antineoplasia, digunakan sebagai obat tunggal atau kombinasi dengan siklosporin dalam mencegah penolakan cangkok sumsum tulang. Metotreksat juga berguna untuk penyakit autoimun dan peradangan tertentu. Metotreksat merupakan **penghambat kuat enzim dihidrofolat reduktase**, sehingga akan menimbulkan efek pada biosintesis timidilat dan purin.

Aktivitas imunosupresi dari obat ini menunjukkan hambatan replikasi dan fungsi dari sel T dan mungkin sel B karena adanya efek terhadap sintesis DNA secara selektif. Pada penderita leukemia yang dilakukan tindakan cangkok sumsum tulang, kambuhnya leukemia lebih jarang bila diberikan metotreksat dibandingkan pemberian siklosporin. Ini mungkin disebabkan efek anti-leukemik intrinsik dari metotreksat.

Metotreksat akhir-akhir ini disetujui untuk dipergunakan dalam pengobatan **artritis reumatoid yang aktif** dan **berat** pada orang dewasa dan pada psoriasis yang sudah refrakter terhadap obat lain. Untuk artritis reumatoid, dosis metotreksat yang biasa digunakan adalah 7,5 mg sekali seminggu. Ini dapat diberikan secara terbagi 3 kali dalam interval 12 jam. Dosis dapat ditingkatkan perlahan-lahan sampai maksimum 20 mg per minggu. Untuk psoriasis dapat diberikan dengan dosis yang sama.

Pada pengobatan jangka lama dengan metotreksat dosis rendah, maka efek toksik yang dilaporkan yaitu terjadinya fibrosis dan sirosis hati pada **30-40% penderita psoriasis** yang diberikan obat ini. Sedangkan pada pengobatan artritis reumatoid kejadiannya rendah. Kelainan-kelainan ini terutama terjadi pada peminum alkohol. Pneumonitis akut dan kronik juga terjadi pada artritis reumatoid, sedangkan pada psoriasis kejadiannya rendah. Efek toksik ini umumnya reversibel. Mekanisme dan faktor risikonya belum diketahui.

SIKLOFOSFAMID

Secara umum siklofosfamid mengurangi respons imun humoral dan meningkatkan respons imun selular. Bila diberikan sebelum Ag masuk,

siklofosfamid menginaktivasi sel prekursor dan menurunkan populasi sel B dengan jelas. Bila diberikan 1-2 hari sesudah Ag masuk, obat ini mematikan sel B yang sedang berproliferasi. Pada manusia, efeknya lebih jelas bila diberikan satu atau dua hari setelah stimulasi Ag. Walaupun respons Ab primer ditekan, sedikit pengaruhnya terhadap respons sekunder. Kadang-kadang Ab-IgE meningkat, mungkin karena inaktivasi sel supresor. Pemberian siklofosfamid beberapa hari sebelum imunisasi, umumnya meninggikan imunitas selular. Pada marmot dan tikus, respons hipersensitivitas lambat (*delayed hypersensitivity*) meningkat dan jumlah bakteri yang dibutuhkan untuk menimbulkan respons tersebut berkurang.

Di dalam tubuh, siklofosfamid harus diaktifkan dulu oleh **enzim mikrosom** di hati. Karena itu penggunaan bersama obat lain yang mempengaruhi sistem enzim ini, antara lain fenobarbital dan glukokortikoid, memerlukan penyesuaian dosis untuk masing-masing obat yang berinteraksi tersebut, guna memperoleh efek yang optimal.

Siklofosfamid, selain pada bedah cangkok, juga digunakan pada artritis reumatoid, sindrom nefrotik (terutama pada anak) dan granulomatosis Wegener; penggunaannya pada penyakit lainnya masih perlu diteliti lebih lanjut. Dosis berkisar antara 1,5-3 mg/kgBB sehari. Pada artritis reumatoid, biasanya respons klinis diperoleh bersamaan dengan timbulnya leukopenia (2500-4000/ml). Untuk menghindari bahaya infeksi berat, jumlah sel PMN diusahakan paling sedikit 1.000/ml. Pada sindrom nefrotik anak yang sering kambuh dengan terapi kortikosteroid, siklofosfamid dapat mempertahankan remisi yang dihasilkan kortikosteroid, bahkan juga setelah kedua jenis obat tersebut dihentikan pemberiannya. Hasil terapi pada sindrom nefrotik lebih memuaskan daripada artritis reumatoid. Manfaat siklofosfamid jelas pada granulomatosis Wegener, suatu penyakit yang cepat sekali fatal sifatnya dan tidak banyak dapat dipengaruhi oleh kortikosteroid. Tetapi, remisi yang diperoleh tidak dapat dikatakan berdasarkan mekanisme imunosupresan siklofosfamid, karena dasar penyakit masih belum jelas terungkap.

KORTIKOSTEROID

Yang digunakan sebagai imunosupresan adalah glukokortikoid yaitu prednisolon dan prednison. Terhadap respons imun humoral, efek glukokor-

tikoid belum dapat disimpulkan secara tuntas; yang jelas terlihat ialah pengurangan jumlah imunoglobulin. Terhadap respons imun selular, glukokortikoid menghambat efek MIF sehingga makrofag dibebaskan dari jeratan di sekitar tempat pembebasan MIF dan jaringan setempat terhindar dari kerusakan akibat penghancuran oleh makrofag. Dalam hal ini, efek glukokortikoid sebenarnya terjadi berdasarkan mekanisme anti inflamasi.

SEDIAAN DAN DOSIS. Dosis prednison 1-2 mg/kgBB secara oral atau parenteral menimbulkan efek immunosupresi pada limfoid, neutrofil dan monosit. Dosis lebih besar dari 2 mg/kgBB tidak meningkatkan efek terapi, tetapi meningkatkan efek samping obat. Pada peradangan akut yang sedang mulai nekrotik, pemberian dosis harian terbagi lebih disukai daripada pemberian berselang (intermiten) pada awal pengobatan. Bila penyakit atau peradangan relatif stabil, dianjurkan pemberian berselang, karena cara ini menguntungkan ditinjau dari segi efek sampingnya. Banyak jadwal pengobatan telah dicoba. Yang paling populer ialah pemberian berselang dengan dosis dobel dan dosis harian. Pada erupsi akibat obat yang hebat misalnya eritema multiform yang mengenai membran mukosa saluran cerna, sebaiknya diberikan IV, karena adanya gangguan absorpsi akibat rusaknya mukosa saluran cerna.

SIKLOSPORIN (Cyclosporin A)

Siklosporin berasal dari jamur *Tolypocladium inflatum gams*. Siklosporin mempunyai efek immunosupresan karena mempunyai kemampuan yang selektif dalam menghambat sel T. Siklosporin tidak menimbulkan penekanan pada sumsum tulang seperti immunosupresan golongan sitotoksik.

Siklosporin menyebabkan menurunnya produksi dan pelepasan limfokin dalam respons untuk merangsang antigenik. Pada konsentrasi yang lebih tinggi, siklosporin menghambat ekspresi dari reseptor interleukin-2. Walaupun siklosporin dapat menghambat aktivasi *T-helper* sel, siklosporin tidak mencegah stimulasi klonal ekspansinya oleh interleukin-2. Hal ini berkaitan dengan ekspresi dari sel supresor pada konsentrasi yang menghambat induksi sitotoksik sel T.

Siklosporin harus diberikan sebelum sel T berproliferasi (lihat Gambar 48-3) akibat paparan antigen spesifik, tetapi obat ini tidak bersifat sitotoksik.

Target molekuler dari siklosporin adalah protein yang disebut siklofilin. Protein ini akan mengikat siklosporin dengan kuat dan protein ini terutama ada di jaringan limfoid. Hubungan langsung antara target molekuler dan efek penghambatan produksi interleukin-2 secara cepat oleh *T helper* sel masih belum dapat dibuktikan.

FARMAKOKINETIK. Bioavailabilitas siklosporin pada pemberian oral berkisar antara 20-50%, kadar puncak dalam plasma tercapai dalam 3-4 jam; 60-70% dari obat ini dalam darah berada pada eritrosit. Masa paruh bervariasi, rata-rata 6 jam. Sangat sedikit siklosporin atau metabolitnya yang diekskresi melalui empedu setelah dimetabolisme di dalam hati. Adanya gangguan fungsi hati atau pemberian obat yang mempunyai efek pada aktivitas enzim sitokrom P₄₅₀ akan menimbulkan perubahan dramatis dalam eliminasi siklosporin. Penderita yang mendapat obat fenitoin, fenobarbital, trimetoprim-sulfametoksazol, dan rifampisin akan meningkatkan bersihan siklosporin. Juga dapat menimbulkan penolakan organ cangkok karena menurunnya kadar siklosporin dalam darah.

Obat yang dapat menurunkan bersihan siklosporin seperti eritromisin, ketokonazol atau amphotericin B dapat meningkatkan toksisitas siklosporin, bila kadar siklosporin di dalam darah tidak dimonitor dengan baik.

TOKSISITAS KLINIK. Efek toksik utama siklosporin ialah pada ginjal dan efek ini terjadi pada 25-75% penderita yang diberikan obat ini. Efek toksik ini tergantung besarnya dosis yang diberikan dan sifatnya reversibel, biasanya perlu dilakukan modifikasi dosis bila terjadi efek toksik.

Kadar kreatinin dan ureum dalam plasma merupakan petunjuk untuk mengatur dosis, hanya kesulitannya penolakan ginjal cangkok menimbulkan tanda-tanda yang sama dengan tanda-tanda efek toksik; tetapi dengan biopsi ginjal, hal ini dapat dibedakan.

Hipertensi (10-15% peningkatan tekanan darah) terlihat pada lebih 30% penderita dengan cangkok ginjal, hati atau jantung yang mendapatkan siklosporin. Toksisitas pada saraf juga terlihat pada penderita dengan cangkok hati, gemetar pada lebih 50% dan kejang-kejang pada 5% penderita. Hampir 50% penderita yang mendapatkan siklosporin, aktivitas enzim transaminase dan bilirubinnya di dalam plasma meningkat. Kelainan ini akan menghilang, bila dosis obat diturunkan. Pengobatan dengan si-

klosporin dihubungkan dengan meningkatnya kejadian infeksi, tetapi efek ini kurang menonjol dibandingkan dengan pengobatan imunosupresan lainnya. Terjadinya keganasan relatif rendah, bila pengobatan hanya dengan siklosporin. Tapi bila obat ini diberikan bersama obat lain, dapat menimbulkan limfoma maligna dengan kejadian metastasis pada otak yang tinggi.

Hirsutisme dan hiperplasia gingiva terlihat pada 10-30% penderita yang mendapat siklosporin, tetapi reaksi ini tidak mengganggu pengobatan. Sakit kepala, parestesia, muka merah, sinusitis, ginekostasia, konjungtivitis dan kuping berdengung kadang-kadang terjadi. Meskipun obat ini embriotoksik pada hewan dan penggunaannya pada wanita hamil tidak dianjurkan, tapi dilaporkan bahwa banyak kelahiran yang baik selama pengobatan dengan siklosporin.

PENGUNAAN. Siklosporin digunakan terutama dalam kombinasi dengan prednison untuk mempertahankan ginjal, hati dan cangkok jantung pada transplantasi. Selama 1 tahun cangkok ginjal dari mayat dapat dipertahankan 70-85%, cangkok hati lebih dari 60%, sedangkan cangkok jantung lebih dari 80%. Transplantasi dengan pankreas juga memberikan hasil yang baik.

Siklosporin juga dipergunakan pada **cangkok sumsum tulang**. Uji klinik menunjukkan, bahwa siklosporin mungkin berguna untuk mengobati berbagai penyakit autoimun seperti reumatoid arthritis, glomerulonefritis, aplasia sel darah merah, uveitis dan psoriasis terutama untuk mengatasi eksaserbasi akut yang refrakter terhadap obat-obat konvensional.

SEDIAAN DAN DOSIS. Siklosporin diberikan per oral dalam larutan yang berisi 100 mg/ml (pelarut 12,5% etanol dalam minyak). Larutan ini dicampur dengan susu atau air jeruk bila hendak diberikan. Formula untuk **pemberian intravena** 50 mg/ml (pelarut 33% etanol dalam polioksietil minyak castor) diencerkan dengan 0,9% NaCl atau 5% dekstrose **segera** sebelum infus.

Pemberian oral dilakukan 4-24 jam sebelum transplantasi, dengan dosis 15 mg/kgBB. Dosis ini diteruskan 1-2 minggu sesudah operasi. Kemudian, tiap minggu dosisnya dikurangi sampai dosis untuk penunjang 3-10 mg/kgBB tercapai. Dosis harus diobservasi bila kemungkinan adanya tanda-tanda toksisitas pada ginjal dengan melihat bersihan kreatinin. Perlu perhatian pada penderita cangkok ginjal yang tidak ada tanda-tanda penolakan dengan ada-

nya toksisitas akibat pemberian siklosporin. Alasannya, pada biopsi cangkok umumnya mempunyai potensi untuk menolak. Kadar siklosporin di dalam sirkulasi darah dimonitor 24 jam setelah pemberian dosis tunggal oral.

Tanda toksisitas ini perlu dibedakan dengan tanda penolakan cangkok. Bila karena efek toksik, maka dosis harus diturunkan, sedangkan bila karena penolakan cangkok, dosis harus ditingkatkan.

Kadar 250-800 ng/ml dalam darah total atau 50-300 ng/ml dalam plasma umumnya dapat diterima. Pada penderita yang tak dapat mentoleransi pemberian oral diberikan secara intravena (infus) perlahan-lahan selama 2-6 jam. Dosis harian (5-6 mg/kgBB) hanya 1/3 dosis oral. Bila penderita sudah dapat mentoleransi pemberian oral, maka sebaiknya pemberian intravena segera dihentikan.

Pada penderita cangkok hati sering terjadi gangguan fungsi ginjal, karena sindroma hepatorenal. Pengobatan sebaiknya dimulai dengan azatioprin dan prednison, kemudian diganti kombinasi siklosporin dan prednison sesudah fungsi ginjal membaik.

ANTIBODI

RH₀ (D) imunoglobulin. Antibodi ini merupakan bentuk spesifik dalam pengobatan imunologi untuk ibu dengan **RH₀ (D) negatif** yang terpapar darah RH₀ (D) positif pada perdarahan karena abortus, amniosintesis, trauma abdomen atau kelahiran biasa dari janin. Pemberian obat ini akan menghambat respons imun dan mengurangi risiko hemolitik janin pada kehamilan berikut. Dosis besar obat ini dapat diberikan pada penderita transfusi darah yang tidak cocok.

SEDIAAN DAN DOSIS. RH₀ (D) imunoglobulin terdapat dalam alat suntik atau vial untuk pemberian intramuskular, setiap dosis dapat menetralkan 15 ml darah merah RH₀ (D) positif. Dosis besar dipergunakan untuk transfusi darah yang tidak cocok atau pada perdarahan fetomaternal.

RH₀ (D) imunoglobulin terbaik diberikan selama 72 jam dari kelahiran. RH₀ (D) imunoglobulin juga terdapat dalam preparat dosis rendah yang dapat menetralkan 2,5 ml darah merah RH₀ (D) positif. Preparat ini dipergunakan untuk pencegahan pada wanita dengan RH₀ (D) negatif pada kelahiran atau 12 minggu kehamilan, bila suami wanita tersebut RH₀ (D) positif. Preparat dengan dosis besar digunakan pada kehamilan 13 minggu.

Obat imunosupresan seperti klorambusil, levamisol tidak banyak lagi digunakan.

Thalidomid sedang dalam penelitian lebih lanjut sebagai imunosupresan dalam cangkuk sumsum tulang. Meskipun mempunyai efek teratogenik obat ini juga dipergunakan untuk mengatasi peradangan pada penderita lepra tipe leproma.

3.4. PENGGUNAAN KLINIK DAN PEMILIHAN SEDIAAN

Pada masa kini, imunosupresan digunakan pada tiga keadaan klinik, yakni: penyakit autoimun, penyakit isoimun dan bedah cangkuk organ tubuh (Tabel 48-2). Penggunaan ini ditujukan untuk menekan/menghalangi timbulnya respons imun primer atau sekunder ataupun keduanya sekaligus. Pada bedah cangkuk, saat mula stimulasi Ag diketahui dengan pasti, demikian pula jenis Ag yang menstimulasi, maka imunosupresan ditujukan untuk melawan respons primer. Dalam hal ini, terapi dapat lebih diarahkan untuk mencegah reaksi penolakan, tetapi pada beberapa keadaan, hasilnya masih belum memadai, karena khasiat imunosupresi spesifik masing-masing imunosupresan belum cukup jelas.

Pada berbagai penyakit autoimun dan penyakit kompleks imun, umumnya terapi hanya dapat ditujukan terhadap respons imun sekunder, karena stimulasi Ag telah berlangsung beberapa lama tanpa diketahui. Terapi kedua jenis penyakit ini dapat beragam, karena faktor yang mendasari penyakit ini bersifat sangat kompleks. Terapi dapat ditujukan untuk: (1) menghambat pembentukan Ab; (2) menghambat pembebasan mediator kimia, dan dalam hal ini, histamin dapat merupakan rangsang umpan balik untuk terjadinya kompleks imun pada endotel; dan (3) menghambat proses inflamasi. Tetapi penerapan terapi secara terarah pada umumnya sukar dilaksanakan. Untuk masing-masing jenis penyakit/keadaan klinis, obat yang digunakan dapat berbeda; dan kalau digunakan obat yang sama, jadwal pemberiannya dapat berbeda. Sekalipun kedua keadaan tersebut telah menjadi kenyataan klinis, fakta ini belum menunjukkan suatu terapi yang terarah; ditambah pula, banyak hasil terapi tidak dapat di-

kaitkan secara langsung dengan mekanisme imunosupresif, melainkan hanya dapat dijelaskan berdasarkan mekanisme anti-inflamasi.

Kesulitan memilih imunosupresan untuk suatu penyakit tertentu disebabkan antara lain oleh faktor: (1) belum jelasnya peran patogenesis berdasarkan proses imun pada berbagai jenis penyakit; (2) belum dapat dirumuskannya kriteria obyektif yang secara efektif dapat menilai efek obat imunosupresan terhadap perubahan-perubahan kecil pada kelangsungan penyakit; dan (3) adanya risiko memberatnya penyakit akibat penekanan bagian tertentu dalam sistem imun dan peningkatan ketidakseimbangan subpopulasi limfosit yang sudah ada. Sese kali, bila suatu imunosupresan tidak efektif, imunosupresan lain mungkin dapat bermanfaat. Penerapan penggunaan imunosupresan tidaklah sederhana, tetapi memerlukan pengetahuan dasar yang cukup mantap mengenai masalah imunologi, termasuk pengetahuan dasar peran proses imun dalam masing-masing kondisi/keadaan yang akan diintervensi dengan imunosupresan.

Pada dasarnya, penyakit dengan patogenesis proses imun dapat dipengaruhi oleh imunosupresan. Tetapi, karena pada umumnya imunosupresan yang dikemukakan di atas memiliki toksisitas tinggi, penggunaannya sangat dibatasi untuk penderita yang benar-benar membutuhkan, yaitu setelah gagal terapi atau hasilnya kurang dari yang diharapkan.

Antiserum yang mengandung globulin spesifik juga telah digunakan dalam keadaan klinik tertentu. Globulin antilimfositik heterolog (ALG) sangat bermanfaat dalam bedah cangkuk, khususnya bedah cangkuk ginjal. Globulin imun insani Rh₀ (D) sangat bermanfaat untuk **anemia hemolitik neonatus**.

Obat atau zat yang dapat digunakan untuk masing-masing penyakit/keadaan klinik tertentu dapat dilihat dalam Tabel 48-2. Yang masih diperlukan ialah menetapkan jadwal pengobatan untuk masing-masing keadaan klinik tersebut berdasarkan hasil evaluasi obyektif terhadap efektivitas relatifnya. Dalam keadaan tertentu, imunosupresan digunakan dalam kombinasi, misalnya kombinasi siklofosfamid dengan glukokortikoid pada sindrom nefrotik. Tujuannya untuk mendapatkan hasil terapi seoptimal mungkin, dengan efek samping serendah mungkin.

Tabel 48-2. PENGGUNAAN IMUNOSUPRESAN DI KLINIK

Penyakit/Keadaan Klinik	Imunosupresan yang digunakan	Respons
Autoimun		
Purpura trombositopenik idiopatik.	Prednison*, vinkristin, merkaptopurin, azatioprin.	Biasanya baik.
Anemia hemolitik autoimun.	Prednison*, siklofosamid, klorambusil, merkaptopurin, azatioprin.	Biasanya baik.
Glomerulonefritis akut.	Prednison*, merkaptopurin, siklofosamid.	Biasanya baik.
Antibodi faktor XIII yang <i>acquired</i> .	Siklofosamid dan faktor XIII.	Biasanya baik.
Isoimun		
Anemia hemolitik neonatus.	Globulin imun insani Rh ₀ (D).*	Sangat baik
Transplantasi Organ		
Ginjal.	Azatioprin, prednison, globulin antilimfositik, daktinomisin, siklosporin A.	Baik sampai sangat baik.
Jantung.	Siklofosamid, siklosporin A.	Sedang.
Sumsum tulang.	Siklofosamid, prednison, metotreksat, globulin antilimfositik, penyinaran tubuh total, siklosporin.	Keberhasilan terus meningkat dengan menggunakan donor yang cocok (<i>matched</i>).

* Obat terpilih

XIV. VITAMIN

49. VITAMIN DAN MINERAL

Hedi R. Dewoto dan S. Wardhini B.P.

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Pendahuluan | 3.2. Vitamin D |
| 2. Vitamin larut air | 3.3. Vitamin E |
| 2.1. Vitamin B kompleks | 3.4. Vitamin K |
| 2.2. Asam askorbat | |
| 3. Vitamin larut lemak | 4. Mineral dalam jumlah relatif banyak |
| 3.1. Vitamin A | 5. <i>Trace elements</i> |

1. PENDAHULUAN

Vitamin dan beberapa mineral penting untuk metabolisme. Vitamin merupakan senyawa organik yang diperlukan tubuh dalam jumlah kecil untuk mempertahankan kesehatan dan seringkali bekerja sebagai kofaktor untuk enzim metabolisme. Vitamin yang terdapat dalam lebih dari satu bentuk kimia (misalnya piridoksin, piridoksal, piridoksamin) atau terdapat sebagai suatu *prekursor* (misalnya karoten untuk vitamin A) kadang-kadang dinamakan **vitamer**. Mineral merupakan senyawa anorganik yang merupakan bagian penting dari enzim, mengatur berbagai fungsi fisiologis, dan dibutuhkan untuk pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan termasuk tulang. Sumber vitamin dan mineral yang paling baik ialah makanan sehingga orang sehat yang makanannya bermutu baik, sudah mendapat jumlah vitamin dan mineral yang cukup. Akan tetapi individu dengan diet rendah kalori (kurang dari 1200 kalori/hari) seringkali asupan vitaminnya kurang dan memerlukan tambahan. Selain terdapat dalam makanan, vitamin juga dapat diberikan dalam bentuk murni sebagai sediaan tunggal atau kombinasi. Sediaan untuk tujuan profilaktik harus dibedakan dari sediaan untuk tujuan pengobatan defisiensi.

Vitamin dibagi menjadi 2 golongan, yaitu (1) vitamin larut lemak: vitamin A, D, E, dan K; dan (2)

vitamin larut air: vitamin B kompleks dan vitamin C. Vitamin larut air disimpan dalam tubuh hanya dalam jumlah terbatas dan sisanya dibuang, sehingga untuk mempertahankan saturasi jaringan vitamin larut air perlu sering dikonsumsi. Meskipun demikian, pemberian vitamin larut air dalam jumlah berlebihan selain merupakan pemborosan, juga mungkin menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Sebaliknya vitamin larut lemak dapat disimpan dalam jumlah banyak, sehingga kemungkinan terjadinya toksisitas jauh lebih besar daripada vitamin larut air.

Beberapa vitamin baru aktif setelah mengalami aktivasi *in vivo*. Aktivasi vitamin larut air dapat berupa fosforilasi (tiamin, riboflavin, niasin, piridoksin) dan dapat juga membutuhkan pengikatan dengan nukleotida purin atau pirimidin (riboflavin, niasin). Vitamin larut air berperan sebagai kofaktor untuk enzim tertentu, sedangkan vitamin A dan D mempunyai sifat lebih menyerupai hormon dan mengadakan interaksi dengan reseptor spesifik intraselular pada jaringan target.

Mineral dalam tubuh dibedakan atas mineral yang terdapat dalam jumlah relatif banyak (kalsium, fosfor, magnesium, kalium, natrium, klorida, sulfur) dan *trace elements* (fluor, seng, selenium, iodium, besi, kromium, kobalt, tembaga, mangan, molibdenum).

Angka Kecukupan Gizi Rata-rata yang Dianjurkan (AKG = Recommended Dietary Allowances, RDA). Penggunaan vitamin dan mineral berlebih dapat menimbulkan gejala keracunan, sebaliknya bila kekurangan dapat menimbulkan gejala defisiensi. Oleh karena itu banyak negara telah mengadakan penelitian dan mengevaluasi kebutuhan vitamin dan mineral serta zat gizi lainnya per hari pada masyarakatnya. Angka kecukupan gizi rata-rata yang dianjurkan (AKG) adalah suatu kecukupan rata-rata zat gizi setiap hari bagi hampir semua orang menurut golongan umur, jenis kelamin, ukuran tubuh dan aktivitas untuk mencapai derajat kesehatan yang optimal.

Di Indonesia sejak tahun 1978 setiap 5 tahun sekali secara nasional dibuat angka kecukupan gizi rata-rata yang dianjurkan yang disebarluaskan me-

lalui Widya Karya Nasional Pangan dan Gizi. Dalam menentukan kecukupan gizi yang dianjurkan telah diperhitungkan faktor variasi kebutuhan individual. Angka tersebut adalah angka kebutuhan rata-rata ditambah 2 kali simpang baku. Dengan demikian angka kecukupan yang dianjurkan merupakan jumlah yang dibutuhkan oleh 97,5 % populasi. Untuk vitamin dan mineral AKG sudah mencakup pula untuk cadangan zat gizi tersebut di dalam tubuh. AKG didasarkan pada patokan berat badan untuk masing-masing kelompok umur dan jenis kelamin. Patokan berat badan didasarkan pada berat badan yang mewakili sebagian besar penduduk yang digolongkan mempunyai derajat kesehatan optimal.

Angka kecukupan berbagai zat gizi rata-rata yang dianjurkan hasil Widya Karya Nasional Pangan dan Gizi 1993 tertera pada Tabel 49-1.

Tabel 49-1. ANGKA KECUKUPAN GIZI RATA-RATA YANG DIANJURKAN (PER ORANG PER HARI)*

Golongan umur	Berat badan	Tinggi badan	Energi	Pro-tein	Vit. A	Tia-min	Ribo-flavin	Nia-sin	Vit. B12	Asam folat	Vit. C	Kal-sium	Fos-for	Magna-sium	Besi	Seng	Yodi-um	Sale-nium	
	(kg)	(cm)	(Kkal)	(g)	(RE)	(mg)	(mg)	(mg)	(ug)	(ug)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(ug)	(ug)	
0 - 6 bl	5,5	60	560	12	350	0,3	0,3	2,5	0,1	22	30	600	200	35	3	3	50	10	
7 - 12 bl	8,5	71	800	15	350	0,4	0,5	3,8	0,1	32	35	400	250	55	5	5	70	15	
1 - 3 th	12	90	1250	23	350	0,5	0,6	5,4	0,5	40	40	500	250	75	8	10	70	20	
4 - 6 th	18	110	1750	32	360	0,8	1,0	8	0,7	60	45	500	350	110	9	10	100	20	
7 - 9 th	24	120	1900	37	407	1,0	1,0	9	0,9	81,3	45	500	400	145	10	10	120	30	
Pria :																			
10-12 th	30	135	2000	45	450	1,0	1,0	9	1,0	90	50	700	500	180	14	15	150	40	
13-15 th	45	150	2400	64	600	1,0	1,2	10	1,0	125	60	700	500	275	17	15	150	50	
16-19 th	56	160	2500	66	600	1,0	1,3	11	1,0	165	60	600	500	280	23	15	150	60	
20-59 th	62	165	Rng	2800	55	600	1,2	1,5	12	1,0	190	60	500	500	280	13	15	150	60
			Sdg	3000	55	600	1,2	1,5	13	1,0	190	60	500	500	280	13	15	150	60
			Brt	3600	55	600	1,5	1,8	16	1,0	190	60	500	500	280	13	15	150	60
60 th	62	165	2200	55	600	1,0	1,2	10	1,0	190	60	500	500	280	13	15	150	60	
Wanita :																			
10-12 th	35	140	1900	54	500	1,0	1,0	8	1,0	100	50	700	450	210	14	15	150	70	
13-15 th	46	153	2100	62	500	1,0	1,2	10	1,0	130	60	700	450	250	19	15	150	45	
16-19 th	50	154	2000	51	500	1,0	1,0	10	1,0	160	60	600	450	250	25	15	150	50	
20-50 th	54	156	Rng	2050	48	500	1,0	1,2	9	1,0	160	60	500	450	250	26	15	150	50
			Sdg	2250	48	500	1,0	1,0	10	1,0	160	60	500	450	250	26	15	150	50
			Brt	2600	48	500	1,0	1,3	12	1,0	160	60	500	450	250	26	15	150	50
> 50 th	54	154	1850	48	500	1,0	1,0	8	1,0	150	60	500	450	250	14	15	150	50	
Hamil			+285	+12	+200	+0,2	+0,2	+1	+0,3	+150	+10	+400	+200	+30	+30	+5	+25	+15	
Menyusut																			
0- 6 bl			+700	+16	+350	+0,3	+0,4	+3	+0,3	+50	+25	+400	+300	+40	+2	+10	+50	+25	
7-12 bl			+500	+12	+300	+0,3	+0,3	+3	+0,3	+40	+10	+400	+200	+30	+2	+10	+50	+20	

* Hasil Widya Karya Nasional Pangan dan Gizi 1993

Asupan Vitamin yang Berlebihan. Asupan (*intake*) vitamin yang berlebihan dapat disebabkan karena: (1) penggunaan vitamin dalam jumlah besar, baik untuk tujuan pencegahan maupun pengobatan penyakit yang tidak jelas berhubungan dengan defisiensi vitamin; (2) penggunaan vitamin secara rutin dengan jumlah yang jauh melebihi AKG karena adanya anggapan bahwa vitamin dapat memberikan tambahan energi dan membuat seseorang lebih sehat; dan (3) banyaknya sediaan yang mengandung satu macam vitamin atau beberapa macam vitamin (multivitamin) dalam jumlah yang besar yang dinyatakan sebagai suplementasi makanan dan dapat dibeli tanpa resep dokter. Sediaan multivitamin seringkali diperlukan untuk pengobatan karena defisiensi vitamin seringkali bersifat multipel, tetapi sediaan ini seyogyanya dibedakan dengan sediaan multivitamin untuk suplementasi/profilaksis. Sediaan multivitamin untuk pengobatan penyakit defisiensi mengandung vitamin dalam jumlah lebih besar dan hanya boleh diberikan oleh dokter.

Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat sediaan multivitamin digolongkan sebagai suplementasi makanan atau untuk profilaksis bila mengandung 50-150% U.S.RDA (kecuali untuk vitamin D dan asam folat yang tidak boleh melebihi U.S. RDA). Sediaan ini mungkin diperlukan selama kebutuhan meningkat (misalnya masa hamil dan laktasi), selama sakit di mana terdapat gangguan absorpsi makanan, dan pada pasien yang makanannya kurang baik. Selama masa hamil dan laktasi, sediaan multivitamin yang diberikan sebaiknya mengandung asam folat, sianokobalamin dan besi, karena zat-zat tersebut mungkin tidak cukup didapatkan dari makanan. Tambahan vitamin D tidak diperlukan bila pajanan terhadap sinar matahari sudah cukup atau bila diet normal.

Sediaan vitamin untuk pengobatan hanya diperlukan untuk terapi penyakit defisiensi vitamin dan terapi suportif pada keadaan patologik di mana kebutuhan makanan sangat meningkat misalnya pada alkoholisme dan kaheksia pascabedah. Pemberiannya memerlukan pengawasan dokter. Sediaan ini dapat mengandung vitamin sampai 5 kali U.S.RDA, kecuali vitamin D yang tidak boleh melebihi U.S.RDA. Selain itu asupan vitamin A harus dibatasi untuk mencegah hipervitaminosis A. Bila kebutuhan akan satu jenis vitamin melebihi 5 kali RDA, maka vitamin tersebut diberikan secara terpisah.

Asupan Vitamin yang Kurang. Asupan vitamin yang kurang dapat terjadi sebagai akibat (1) asupan makanan yang tidak mencukupi; (2) gangguan absorpsi vitamin; dan (3) meningkatnya kebutuhan tubuh. Asupan makanan yang tidak mencukupi dapat disebabkan oleh anoreksia, diet rendah kalori, diet khusus misalnya pada diabetes melitus dan nilai gizi makanan yang rendah karena keadaan ekonomi atau kurangnya pengetahuan mengenai nilai gizi makanan. Gangguan absorpsi vitamin dapat terjadi misalnya pada penyakit hati dan saluran empedu, diare kronik, macam-macam gangguan sistem pencernaan dan pada penggunaan antibiotik jangka lama. Meningkatnya kebutuhan tubuh akan vitamin terjadi selama masa pertumbuhan, hamil, laktasi, haid, kerja fisik yang berat, stres dan pada penyakit yang disertai peningkatan metabolisme, misalnya hipertiroidisme dan demam. Selain itu kelainan genetik juga dapat meningkatkan kebutuhan tubuh akan vitamin. Tambahan vitamin diperlukan pada keadaan-keadaan tersebut di atas untuk mencegah terjadinya defisiensi vitamin.

2. VITAMIN LARUT AIR

Vitamin larut air terdiri dari vitamin B kompleks dan vitamin C. Vitamin B kompleks mencakup sejumlah vitamin dengan rumus kimia dan efek biologik yang sangat berbeda yang digolongkan bersama karena dapat diperoleh dari sumber yang sama, antara lain hati dan ragi. Yang termasuk dalam golongan vitamin ini ialah: tiamin (vitamin B₁), riboflavin (vitamin B₂), asam nikotinat (niasin) piridoksin (vitamin B₆), asam pantotenat, biotin, kolin, inositol, asam para-amino benzoat, asam folat dan sianokobalamin (vitamin B₁₂). Asam folat dan sianokobalamin dibicarakan dalam Bab 51. Asam para-amino benzoat (PABA) merupakan bahan untuk sintesis asam folat, tetapi ini hanya terjadi pada bakteri. Manusia memperoleh asam folat langsung dari makanan, sehingga PABA tidak esensial untuk manusia atau mamalia pada umumnya. Vitamin C (asam askorbat) terutama didapatkan pada buah jeruk.

Flavonoid (misalnya rutin dan hesperidin) juga merupakan senyawa larut air dan semula dinyatakan mempunyai aktivitas sebagai vitamin yang bermanfaat untuk beberapa jenis penyakit perdarahan. Ternyata hal ini tidak jelas terbukti. *Pangamic acid* dan

letril yang dipromosikan sebagai "Vitamin B₁₅" dan "Vitamin B₁₇" sebetulnya tidak memperlihatkan aktivitas vitamin, dan juga bukan merupakan makanan. Kedua senyawa tersebut bersifat toksik. *Pangamic acid* atau asam pangamat mungkin bersifat mutagenik sedangkan letril mengandung sianida sebanyak 6 % sehingga dapat menyebabkan keracunan sianida menahun dan kematian.

2.1. VITAMIN B KOMPLEKS

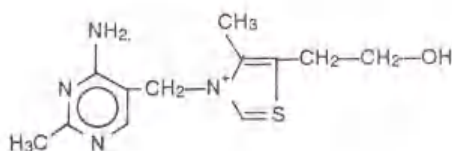
TIAMIN

SEJARAH. Sejak akhir abad ke 19 telah diketahui bahwa insiden penyakit beri-beri dapat diturunkan dengan suatu perubahan diet. Kemudian Eijkman, seorang dokter dari Jawa menyatakan bahwa penyakit beri-beri dapat disembuhkan dengan pemberian bekatul beras. Ternyata vitamin ini juga ditemukan dalam ragi, sayur- mayur, kacang-kacangan, susu, kuning telur dan hati.

KIMIA. Tiamin (vitamin B₁) merupakan kompleks molekul organik yang mengandung satu inti tiazol dan pirimidin. Dalam badan zat ini akan diubah menjadi tiamin pirofosfat (tiamin-PP), dengan reaksi sebagai berikut :



Rumus bangun tiamin dapat dilihat pada gambar di bawah ini :



Tiamin

FARMAKODINAMIK DAN FISILOGI. Pada dosis kecil atau dosis terapi tiamin tidak memperlihatkan efek farmakodinamik yang nyata. Pada pemberian IV secara cepat dapat terjadi efek langsung pada

pembuluh darah perifer berupa vasodilatasi ringan, disertai penurunan tekanan darah yang bersifat sementara. Meskipun tiamin berperan dalam metabolisme karbohidrat, pemberian dosis besar tidak mempengaruhi kadar gula darah. Dosis toksik pada hewan coba adalah 125-350 mg/kgBB secara IV dan kira-kira 40 kalinya untuk pemberian oral. Pada manusia reaksi toksik setelah pemberian parenteral biasanya terjadi karena reaksi alergi.

Tiamin pirofosfat adalah bentuk aktif tiamin yang berfungsi sebagai koenzim dalam karboksilasi asam piruvat dan asam ketoglutarat. Peningkatan kadar asam piruvat dalam darah merupakan salah satu tanda defisiensi tiamin.

Defisiensi Tiamin. Defisiensi berat menimbulkan penyakit **beri- beri** yang gejalanya terutama tampak pada sistem saraf dan kardiovaskular. Gangguan saraf dapat berupa neuritis perifer dengan gejala rasa berat dan lemah pada tungkai, gangguan sensorik seperti hiperestesia, anestesia, rasa nyeri dan rasa terbakar. Kekuatan otot semakin berkurang dan pada keadaan berat dapat terjadi kelumpuhan tungkai. Kelainan pada SSP dapat berupa depresi, kelelahan, lekas tersinggung, serta menurunnya kemampuan konsentrasi dan daya ingat. Gejala yang timbul pada sistem kardiovaskular dapat berupa gejala insufisiensi jantung antara lain sesak napas setelah kerja jasmani, palpitasi, takikardi, gangguan ritme serta pembesaran jantung dan perubahan elektrokardiogram. Pada saluran cerna gangguan dapat berupa konstipasi, nafsu makan berkurang, perasaan tertekan dan nyeri di daerah epigastrium. **Beri-beri basah** adalah bentuk defisiensi tiamin yang disertai udem. Bengkak ini terjadi karena hipoprotrombinemia dan gangguan fungsi jantung.

Kebutuhan Sehari. Karena tiamin penting untuk metabolisme energi, terutama karbohidrat, maka kebutuhan akan tiamin umumnya sebanding dengan asupan kalori. Kebutuhan minimum adalah 0,3 mg/1000 kcal, sedangkan AKG di Indonesia ialah 0,3-0,4 mg/hari untuk bayi, 1,0 mg/hari untuk orang dewasa dan 1,2 mg/hari untuk wanita hamil.

FARMAKOKINETIK. Setelah pemberian parenteral absorpsi berlangsung cepat dan sempurna. Absorpsi per oral berlangsung dalam usus halus dan duodenum, maksimal 8-15 mg/hari yang dicapai dengan pemberian oral sebanyak 40 mg.

Dalam satu hari sebanyak 1 mg tiamin mengalami degradasi di jaringan tubuh. Jika asupan jauh

melebihi jumlah tersebut, maka zat ini akan dikeluarkan melalui urin sebagai tiamin atau pirimidin.

EFEK SAMPING. Tiamin tidak menimbulkan efek toksik bila diberikan per oral dan bila kelebihan tiamin cepat diekskresi melalui urin. Meskipun jarang reaksi anafilaktoid dapat terjadi setelah pemberian IV dosis besar pada penderita yang sensitif, dan beberapa di antaranya bersifat fatal.

SEDIAAN DAN INDIKASI. Tiamin HCl (vitamin B₁, aneurin HCl) tersedia dalam bentuk tablet 5-500 mg, larutan steril 100-200 mg untuk penggunaan parenteral, dan eliksir mengandung 2-25 mg tiamin tiap ml.

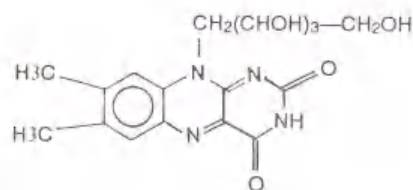
Tiamin diindikasikan pada pencegahan dan pengobatan defisiensi tiamin dengan dosis 2-5 mg/hari untuk pencegahan defisiensi dan 5-10 mg tiga kali sehari untuk pengobatan defisiensi. Dosis lebih besar parenteral dianjurkan untuk kasus berat akan tetapi respons tidak meningkat dengan dosis lebih dari 30 mg/hari. Tindakan pencegahan dilakukan pada penderita dengan gangguan absorpsi, misalnya pada diare kronik, atau pada keadaan dengan kecepatan metabolisme yang meningkat.

Tiamin berguna untuk pengobatan berbagai neuritis yang disebabkan oleh defisiensi tiamin, misalnya pada (1) neuritis alkoholik yang terjadi karena sumber kalori hanya alkohol saja; (2) wanita hamil yang kurang gizi; atau (3) penderita emesis gravidarum. Pada trigeminal neuralgia, neuritis yang menyertai anemia, penyakit infeksi dan pemakaian obat tertentu, pemberian tiamin kadang-kadang dapat memberikan perbaikan. Tiamin juga digunakan untuk pengobatan penyakit jantung dan gangguan saluran cerna yang dasarnya defisiensi tiamin.

RIBOFLAVIN

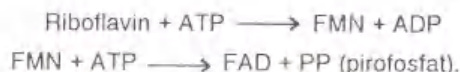
SEJARAH DAN KIMIA. Riboflavin (vitamin B₂) dikenal pertama kali pada tahun 1879 sebagai suatu zat berwarna kuning yang terdapat dalam susu, dan dinamakan laktokrom. Ternyata zat yang sama ditemukan juga dalam daging, hati, ragi, telur dan berbagai sayuran, dan selanjutnya disebut vitamin B₂ setelah faktor antiberi-beri dinamakan vitamin B₁. Nama riboflavin diberikan karena adanya ribosa

dalam rumus kimianya seperti terlihat pada gambar di bawah ini :



Riboflavin

Dalam badan riboflavin diubah menjadi koenzim riboflavin fosfat atau flavin mononukleotida (FMN) dan flavin adenosin dinukleotida (FAD), melalui reaksi berikut:



Keduanya merupakan bentuk aktif riboflavin dan berperan sebagai koenzim dalam berbagai proses metabolisme.

FARMAKODINAMIK. Pemberian riboflavin baik secara oral maupun parenteral tidak memberikan efek farmakodinamik yang jelas.

Defisiensi Riboflavin. Keadaan ini ditandai dengan gejala sakit tenggorok dan radang di sudut mulut (stomatitis angularis), keilosis, glositis, lidah berwarna merah dan licin. Timbul dermatitis seboroik di muka, anggota gerak dan seluruh badan. Gejala-gejala pada mata adalah fotofobia, lakrimasi, gatal dan panas. Pada pemeriksaan tampak vaskularisasi kornea dan katarak. Anemia yang menyertai defisiensi riboflavin biasanya bersifat normokrom normositik.

Kebutuhan Sehari. Kebutuhan tiap individu akan riboflavin berbanding lurus dengan energi yang digunakan, minimum 0,3 mg/1000 kcal. AKG di Indonesia lihat tabel.

FARMAKOKINETIK. Pemberian secara oral atau parenteral akan diabsorpsi dengan baik dan didistribusi merata ke seluruh jaringan. Asupan yang berlebihan akan dikeluarkan melalui urin dalam bentuk

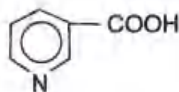
utuh. Dalam tinja ditemukan riboflavin yang disintesis oleh kuman di saluran cerna, tetapi tidak ada bukti nyata yang menjelaskan bahwa zat tersebut dapat diabsorpsi melalui mukosa usus.

INDIKASI. Penggunaannya yang utama adalah untuk pencegahan dan terapi defisiensi vitamin B₂ yang sering menyertai pelagra atau defisiensi vitamin B kompleks lainnya, sehingga riboflavin sering diberikan bersama vitamin lain. Dosis untuk pengobatan adalah 5-10 mg/hari.

ASAM NIKOTINAT

SEJARAH DAN KIMIA. Asam nikotinat atau niasin dikenal juga sebagai faktor PP (*pellagra preventive*), karena dapat mencegah penyakit pelagra pada manusia atau penyakit lidah hitam pada hewan. Sumber alami vitamin ini adalah hati, ragi dan daging.

Rumus bangun asam nikotinat dapat dilihat di bawah ini:



Asam nikotinat

FARMAKODINAMIK DAN EFEK NONTERAPI. Bentuk amida dari asam nikotinat yaitu niasinamid juga berefek antipelagra. Dalam badan asam nikotinat dan niasinamid diubah menjadi bentuk aktif NAD (nikotinamid adenin dinukleotida) dan NADF (Nikotinamid adenin dinukleotida fosfat). Keduanya berperan dalam metabolisme sebagai koenzim untuk berbagai protein yang penting dalam respirasi jaringan.

Asam nikotinat merupakan suatu vasodilator yang terutama bekerja pada *blushing area* yaitu di muka dan leher. Kemerahan di tempat tersebut dapat berlangsung sampai dua jam disertai rasa panas dan gatal. Pada dosis besar asam nikotinat dapat menurunkan kadar kolesterol dan asam lemak bebas dalam darah. Kedua efek ini tidak diperlihatkan oleh niasinamid.

Efek samping umumnya timbul pada dosis besar yang dapat menurunkan toleransi terhadap glukosa sampai terjadi hiperglikemia. Selain itu terjadi kenaikan kadar asam urat dalam darah, gangguan fungsi hati, gangguan lambung berupa mual sampai muntah serta peningkatan motilitas usus. Reaksi anafilaktik dilaporkan terjadi pada pemberian secara IV.

Defisiensi Niasin. Pelagra adalah penyakit defisiensi niasin dengan kelainan pada kulit, saluran cerna dan SSP. Kulit mengalami erupsi eritematosa, bengkak dan merah, pada saluran cerna terjadi lidah membesar, merah, stomatitis, mual, muntah dan enteritis. Gejala gangguan SSP berupa sakit kepala, insomnia, bingung, dan kelainan psikis seperti halusinasi, delusi dan demensia pada keadaan lanjut.

Kebutuhan Sehari. Kebutuhan minimal asam nikotinat untuk mencegah pelagra rata-rata 4,4 mg/1000 kkal, pada dewasa asupan minimal 13 mg.

FARMAKOKINETIK. Niasin dan niasinamid mudah diabsorpsi melalui semua bagian saluran cerna dan didistribusi ke seluruh tubuh. Ekskresinya melalui urin sebagian kecil dalam bentuk utuh dan sebagian lainnya dalam bentuk berbagai metabolitnya antara lain asam nikotinurat dan bentuk glikosil peptida dari asam nikotinat.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Tablet niasin mengandung 25-750 mg. Sediaan untuk injeksi mengandung 50 atau 100 mg niasin/ml. Tablet niasinamid 50-1000 mg, dan larutan untuk injeksi umumnya mengandung 100 mg/ml.

Untuk pengobatan pelagra pada keadaan akut dianjurkan dosis oral 50 mg diberikan sampai 10 kali sehari, atau 25 mg niasin 2-3 kali sehari secara intravena. Hasil terapi umumnya sangat dramatis, dalam 24 jam gejala pada kulit dan mulut dapat hilang, rasa mual dan diare juga segera teratasi.

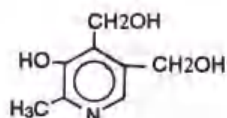
Sebagai vasodilator obat ini tidak terbukti efektif.

PIRIDOKSIN

SEJARAH DAN KIMIA. Piridoksin yang oleh Birch dan kawan-kawan dinamakan vitamin B₆ diketemukan kira-kira 40 tahun yang lalu. Kekurangan vitamin ini dapat menyebabkan timbulnya dermatitis pada hewan percobaan. Sumbernya adalah ragi, biji-bijian (gandum, jagung dan lain-lain) dan hati.

Dalam alam vitamin ini terdapat dalam tiga bentuk yaitu **piridoksin** yang berasal dari tumbuh-tumbuhan, serta **piridoksal** dan **piridoksamin** yang terutama berasal dari hewan. Ketiga bentuk piridoksin tersebut dalam tubuh diubah menjadi piridoksal fosfat.

Rumus bangun piridoksin dapat dilihat di bawah ini.



Piridoksin

FARMAKODINAMIK DAN FISILOGI. Pemberian piridoksin secara oral dan parenteral tidak menunjukkan efek farmakodinamik yang nyata. Dosis sangat besar yaitu 3-4 g/kgBB menyebabkan kejang dan kematian pada hewan coba, tetapi dosis kurang dari ini umumnya tidak menimbulkan efek yang jelas. Piridoksal fosfat dalam tubuh merupakan koenzim yang berperan penting dalam metabolisme berbagai asam amino, di antaranya dekarboksilasi, transaminasi, dan rasemisasi triptofan, asam-asam amino yang bersulfur dan asam amino hidroksida.

Defisiensi Piridoksin. Pada hewan coba defisiensi vitamin ini menimbulkan akrodinia, dermatitis dan penebalan cakar, telinga, hidung dan lain-lain. Pada manusia dapat timbul (1) kelainan kulit berupa dermatitis seboroik dan peradangan pada selaput lendir mulut dan lidah; (2) kelainan SSP berupa perangsangan sampai timbulnya kejang; dan (3) gangguan sistem eritropoetik berupa anemia hipokrom mikrositer.

Kebutuhan Sehari. Kebutuhan manusia akan piridoksin berhubungan dengan konsumsi protein yaitu kira-kira 2 mg/100 mg protein.

FARMAKOKINETIK. Piridoksin, piridoksal dan piridoksamin mudah diabsorpsi melalui saluran cerna. Metabolit terpenting dari ketiga bentuk tersebut adalah 4-asam piridoksat. Ekskresi melalui urin terutama dalam bentuk 4-asam piridoksat dan piridoksal.

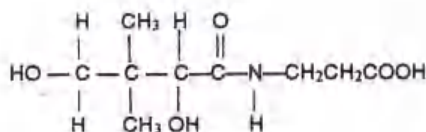
EFEK SAMPING. Piridoksin dapat menyebabkan neuropati sensorik atau sindrom neuropati dalam dosis antara 50 mg-2 g per hari untuk jangka panjang. Gejala awal dapat berupa sikap yang tidak stabil dan rasa kebas di kaki, diikuti pada tangan dan sekitar mulut. Gejala berangsur-angsur hilang setelah beberapa bulan bila asupan piridoksin dihentikan.

SEDIAAN DAN INDIKASI. Piridoksin tersedia sebagai tablet piridoksin HCl 10-100 mg dan sebagai larutan steril 100 mg/ml piridoksin HCl untuk injeksi.

Selain untuk mencegah dan mengobati defisiensi vitamin B₆, vitamin ini juga diberikan bersama vitamin B lainnya atau sebagai multivitamin untuk pencegahan dan pengobatan defisiensi vitamin B kompleks. Indikasi lain untuk mencegah atau mengobati neuritis perifer oleh obat misalnya isoniazid, sikloserin, hidralazin, penisilamin yang bekerja sebagai antagonis piridoksin dan/atau meningkatkan ekskresinya melalui urin. Piridoksin dapat diberikan secara profilaksis sejumlah 300%-500% AKG selama terapi dengan antagonis piridoksin. Pemberiannya pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen juga dibenarkan, karena kemungkinan terjadinya defisiensi piridoksin pada wanita-wanita tersebut. Piridoksin juga dilaporkan dapat memperbaiki gejala keilosis, dermatitis seboroik, glositis dan stomatitis yang tidak memberikan respons terhadap tiamin, riboflavin dan niasin serta dapat mengurangi gejala-gejala yang menyertai tegangan prahaid (*premenstrual tension*). Piridoksin diindikasikan untuk anemia yang responsif terhadap piridoksin yang biasanya sideroblastik dan mungkin disebabkan kelainan genetik. Sebaliknya pemakaian piridoksin hendaknya dihindarkan pada penderita yang mendapat levodopa (lihat Bab 13).

ASAM PANTOTENAT

SEJARAH DAN KIMIA. Asam pantotenat dikenal sejak tahun 1933 sebagai suatu zat yang esensial untuk pertumbuhan ragi. Selanjutnya diteliti bahwa suatu dermatitis akibat defisiensi suatu faktor pada makanan hewan coba ternyata dapat disembuhkan dengan ekstrak hati. Ternyata zat antidermatitis tersebut adalah asam pantotenat dengan rumus bangun sebagai berikut:



Asam Pantotenat

Dalam tubuh asam pantotenat membentuk koenzim A yang sangat penting dalam metabolisme, karena bertindak sebagai katalisator pada reaksi-reaksi transferasi gugus asetil.

FARMAKODINAMIK. Pada hewan coba asam pantotenat tidak menyebabkan efek farmakodinamik yang penting dan bersifat nontoksik. Defisiensinya pada manusia belum dikenal, tetapi dapat ditimbulkan dengan memberikan diet yang mengandung antagonis asam pantotenat yaitu **omega-metil asam pantotenat**. Sindroma yang terjadi berupa: kelelahan, rasa lemah, gangguan saluran cerna, gangguan otot berupa kejang pada ekstremitas dan parestesia.

Kebutuhan sehari. Kebutuhan manusia akan asam pantotenat sehari adalah 5-10 mg.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian oral, pantotenat akan diabsorpsi dengan baik dan didistribusi ke seluruh tubuh dengan kadar 2-45 mcg/g. Dalam tubuh tidak dimetabolisme, dan diekskresi dalam bentuk utuh 70 % melalui urin dan 30 % melalui tinja.

SEDIAAN. Walaupun indikasinya belum jelas, asam pantotenat tersedia sebagai Ca-pantotenat dalam bentuk tablet 10 atau 30 mg dan dalam bentuk larutan steril untuk injeksi dengan kadar 50 mg/ml.

BIOTIN

Biotin dikenal juga sebagai vitamin H (*Haut*) yang berarti kulit, karena dianggap dapat melindungi tubuh terhadap suatu sindrom yang disebut *egg white injury*. Sindrom ini timbul pada hewan coba yang hanya mendapat putih telur (*egg white*) mentah sebagai dietnya dengan gejala berupa gangguan neuromuskular, dermatitis hebat dan rambut rontok.

Pada manusia belum ditemukan adanya defisiensi spontan. Keadaan defisiensi baru timbul bila diet hanya terdiri dari putih telur mentah sebagai sumber protein, atau jika diberikan antimetabolit biotin misalnya biotin sulfon, destobiotin, atau avidin. Gejala yang timbul pada manusia antara lain dermatitis, sakit otot, rasa lemah, anoreksia, anemia ringan dan perubahan EKG.

Dalam tubuh biotin berfungsi sebagai koenzim pada berbagai reaksi karboksilasi. Jumlah biotin yang diperlukan sehari berkisar antara 150-300 µg, dan sumbernya terutama kuning telur, hati, dan ragi. Penggunaan biotin dalam terapi belum jelas.

KOLIN

Kolin mempunyai fungsi fisiologi penting dalam tubuh, diantaranya sebagai prekursor asetilkolin, suatu neurotransmitor. Dalam metabolisme lemak, kolin berkhasiat lipotropik, yaitu dapat menurunkan kadar lemak dalam hati. Fungsi lain dari kolin adalah dalam metabolisme intermedier yaitu sebagai donor metil dalam pembentukan berbagai asam amino esensial. Akan tetapi beberapa sifat kolin dianggap bertentangan dengan sifat-sifat vitamin umumnya. Dalam jaringan tubuh ditemukan kadar kolin jauh lebih besar dibandingkan kadar vitamin-vitamin lain. Ternyata zat ini dapat disintesis dalam badan dari serin dengan metionin sebagai donor metil.

Efek farmakologi kolin mirip dengan asetilkolin tetapi dengan potensi lebih kecil.

Kebutuhan tubuh akan kolin sehari-hari belum dapat ditentukan, tetapi dalam makanan sehari-hari rata-rata terdapat 500-900 mg. Penggunaan per oral cukup aman dengan LD₅₀ 200-400 g.

Defisiensi kolin baru timbul bila pemasukan kolin dan protein termasuk metionin dibatasi. Gejala yang timbul berupa kenaikan kadar lemak dalam hati dan sirosis hepatitis, kelainan ginjal degeneratif. Pada kulit timbul kelainan, juga pada otot terjadi kelemahan dan distrofi.

Penggunaan kolin terutama sebagai zat lipotropik dalam pengobatan penyakit hati seperti sirosis hepatitis, hepatitis. Akan tetapi, efektivitasnya diragukan.

Sediaan yang digunakan berupa kolin, kolin bitartrat, kolin dehidrogen sitrat dan kolin klorida.

INOSITOL

Sudah sejak lama diketahui bahwa penderita diabetes mengekskresi inositol dalam urin dengan kadar tinggi. Inositol merupakan isomer glukosa dan dalam badan mudah berubah menjadi glukosa, sebaliknya glukosa pun mudah berubah menjadi inositol. Zat aktif inositol adalah mio-inositol. Menurut Eagle dkk mio-inositol esensial untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup 18 jenis sel, mungkin karena peranannya pada pembentukan membran sel.

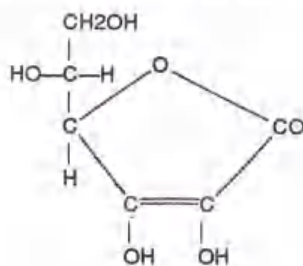
Pemberian inositol tidak menimbulkan efek farmakodinamik yang nyata, sedangkan fungsinya dalam tubuh belum diketahui, inositol merupakan bagian dari fosfolipid dan fosfatidilinositol.

Gejala defisiensi inositol yang terlihat pada hewan coba adalah gangguan pertumbuhan, alopesia dan gangguan laktasi.

Pernah dikemukakan bahwa inositol mempunyai khasiat lipotropik dan antiskorbut, tetapi pendapat tersebut tidak mendapatkan dukungan lagi. Dalam terapi, inositol kadang-kadang digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit yang disertai gangguan transport dan metabolisme lemak, akan tetapi ternyata tidak didapatkan bukti yang mendukung efektivitasnya.

2.2. ASAM ASKORBAT (VITAMIN C)

SEJARAH DAN KIMIA. Defisiensi vitamin C yang dinamakan skorbut atau *scurvy* telah dikenal semenjak tahun 1720. Diketahui pula bahwa penyakit tersebut dapat dicegah dengan pemberian sayur-mayur atau buah-buahan segar terutama golongan jeruk yang ternyata mengandung vitamin C. Asam askorbat mula-mula dikenal sebagai asam heksuronat dengan rumus $C_6H_8O_6$. Karena berkhasiat antiskorbut maka dinamakan asam askorbat atau vitamin C dengan rumus bangun berikut ini:



Vitamin C

Vitamin C bekerja sebagai suatu koenzim dan pada keadaan tertentu merupakan reduktor dan antioksidan. Vitamin ini dapat secara langsung atau tidak langsung memberikan elektron ke enzim yang membutuhkan ion-ion logam tereduksi, dan bekerja sebagai kofaktor untuk prolil dan lisil hidroksilase dalam biosintesis kolagen. Zat ini berbentuk kristal dan bubuk putih kekuningan, stabil pada keadaan kering. Dalam bentuk larutan di wadah terbuka, zat ini cepat rusak.

FISIOLOGI DAN FARMAKODINAMIK

Vitamin C berperan sebagai suatu kofaktor dalam sejumlah reaksi hidroksilasi dan amidasi dengan memindahkan elektron ke enzim yang ion metalnya harus berada dalam keadaan tereduksi; dan dalam kondisi tertentu bersifat sebagai antioksidan. Dengan demikian vitamin C dibutuhkan untuk mempercepat perubahan residu prolil dan lisin pada prokolagen menjadi hidroksiprolin dan hidroksilislin pada sintesis kolagen. Selain itu juga diperlukan untuk perubahan asam folat menjadi asam folinat, metabolisme obat oleh mikrosom dan hidroksilasi dopamin menjadi norepinefrin. Asam askorbat meningkatkan aktivitas enzim amidase yang berperan dalam pembentukan hormon oksitosin, hormon antidiuretik. Dengan mereduksi ion feri menjadi fero dalam lambung, vitamin C meningkatkan absorpsi besi. Selain itu vitamin C juga berperan pada pembentukan steroid adrenal.

Pada jaringan fungsi utama vitamin C ialah dalam sintesis kolagen, proteoglikan dan lain zat organik matriks antarsel misalnya pada tulang, gigi, endotel kapiler. Dalam sintesis kolagen selain berperan dalam hidroksilasi prolil vitamin C juga nampaknya berperan untuk menstimulasi langsung sintesis peptida kolagen. Pada penderita skorbut gangguan sintesis kolagen terlihat sebagai kesulitan penyembuhan luka, gangguan pembentukan gigi dan pecahnya kapiler yang menyebabkan perdarahan seperti petekie dan ekimosis. Perdarahan tersebut disebabkan oleh kebocoran kapiler akibat adhesi sel-sel endotel yang kurang baik dan mungkin juga karena gangguan pada jaringan ikat perikapiler sehingga kapiler mudah pecah oleh penekanan.

Pemberian vitamin C pada keadaan normal tidak menunjukkan efek farmakodinamik yang jelas. Tetapi pada keadaan defisiensi, pemberian vitamin C akan menghilangkan gejala penyakit dengan cepat.

Defisiensi vitamin C. Gejala awal hipovitaminosis C adalah malaise, mudah tersinggung, gangguan emosi, artralgia, hiperkeratosis folikel rambut, perdarahan hidung dan petekie. Skorbut terlihat bila kadar vitamin C pada leukosit dan trombosit < 2 mg/dl dan ini terjadi setelah mendapat diet yang tidak mengandung vitamin C selama 3-5 bulan. Orang tua, alkoholisme, penderita penyakit menahun sangat peka terhadap timbulnya skorbut. Gangguan terlihat pada sebagian besar jaringan terutama yang berasal dari mesodermal seperti kolagen, tulang yang sedang tumbuh dan pembuluh darah. Pada tulang yang sedang tumbuh dapat terjadi gangguan pertumbuhan, pembengkakan pada ujung tulang panjang akibat perdarahan subperiosteum serta osteoporosis pada orang dewasa. Gigi geligi mengalami resorpsi dan atrofi dentin serta terjadi gangguan pada alveoli gigi yang mengakibatkan gigi mudah lepas. Gusi melunak, mudah berdarah dan membengkak hingga menutupi bagian gigi. Gangguan pada dinding pembuluh darah mengakibatkan fragilitas pembuluh darah meningkat, sehingga trauma ringan mudah menimbulkan perdarahan kulit, otot, gusi dan tulang. Anemia normositik atau makrositik (sebabnya dapat multifaktorial) sering didapatkan. Bila skorbut tidak diobati dapat terjadi kejang, koma dan kematian.

FARMAKOKINETIK. Vitamin C mudah diabsorpsi melalui saluran cerna. Pada keadaan normal tampak kenaikan kadar vitamin C dalam darah setelah diabsorpsi. Kadar dalam leukosit dan trombosit lebih besar daripada dalam plasma dan eritrosit. Distribusinya luas ke seluruh tubuh dengan kadar tertinggi dalam kelenjar dan terendah dalam otot dan jaringan lemak. Ekskresi melalui urin dalam bentuk utuh dan bentuk garam sulfatnya terjadi jika kadar dalam darah melewati ambang rangsang ginjal 1,4 mg%.

Kebutuhan sehari. AKG vitamin C ialah 35 mg untuk bayi dan meningkat sampai kira-kira 60 mg pada dewasa. Efisiensi absorpsi akan berkurang dan kecepatan ekskresi meningkat bila digunakan jumlah lebih besar. Kebutuhan akan vitamin C meningkat 300%-500% pada penyakit infeksi, tuberkulosis, tukak peptik, penyakit neoplasma, pasca bedah atau trauma, pada hipertroid, kehamilan dan laktasi. Beberapa obat diduga dapat mempercepat ekskresi vitamin C misalnya tetrasiklin, fenobarbital dan salisilat.

Perokok diperkirakan membutuhkan tambahan vitamin C 50% untuk mempertahankan kadar

normal dalam serum. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral juga mempunyai kadar vitamin C dalam serum yang rendah, akan tetapi pengaruh kliniknya tidak diketahui. Pada masa hamil dan laktasi diperlukan tambahan vitamin C 10-25 mg/hari.

EFEK SAMPING. Vitamin C dengan dosis lebih dari 1 g/hari dapat menyebabkan diare. Hal ini terjadi karena efek iritasi langsung pada mukosa usus yang mengakibatkan peningkatan peristaltik. Efek iritasi juga dapat menyebabkan uretritis nonspesifik terutama pada uretra distal. Dosis besar tersebut juga meningkatkan bahaya terbentuknya batu ginjal, karena sebagian vitamin C dimetabolisme dan diekskresi sebagai oksalat. Penggunaan kronik vitamin C dosis sangat besar dapat menyebabkan ketergantungan, dimana penurunan mendadak kadar vitamin C dapat menimbulkan *rebound scurvy*. Hal ini dapat dihindari dengan mengurangi asupan vitamin C secara bertahap. Vitamin C mega dosis parenteral dapat menyebabkan oksalosis yang meluas, aritmia jantung, dan kerusakan ginjal berat.

Dosis vitamin C 1 g/hari dilaporkan meningkatkan kadar etinil estradiol plasma. Interaksi ini dapat mengakibatkan *break through bleeding* dan kegagalan kontrasepsi, bila pemakai kontrasepsi oral yang mengandung etinil estradiol tersebut menghentikan penggunaan vitamin C secara tiba-tiba.

Vitamin C meningkatkan absorpsi besi, sehingga dosis besar dapat berbahaya pada penderita hemokromatosis, talasemia dan anemia sideroblastik. Hemolisis ringan dilaporkan terjadi pada penderita dengan defisiensi G6PD. Hemolisis akut dapat mengakibatkan koagulasi intravaskular disseminata dan gagal ginjal akut yang dapat menyebabkan kematian. Vitamin C mega dosis juga dapat mengakibatkan krisis *Sickle cell*.

PENGARUH TERHADAP HASIL UJI LABORATORIUM. Vitamin C dosis besar dapat memberikan hasil negatif semu pada uji untuk glikosuria (*enzymedip test*) dan uji adanya darah pada tinja penderita karsinoma kolon. Selain itu hasil positif semu dapat terjadi pada *clinitest* dan tes glikosuria dengan larutan Benedict.

SEDIAAN. Vitamin C terdapat dalam berbagai preparat baik dalam bentuk tablet yang mengandung 50-1500 mg maupun dalam bentuk larutan. Kebanyakan sediaan multivitamin mengandung vitamin C. Untuk sediaan suntik didapatkan larutan yang mengandung vitamin C 100-500 mg. Air jeruk mengandung vitamin C yang tinggi sehingga dapat

digunakan untuk terapi menggantikan sediaan vitamin C.

Kalsium askorbat dan natrium askorbat didapatkan dalam bentuk tablet dan bubuk untuk penggunaan per oral.

INDIKASI. Vitamin C diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan skorbut. Selain itu vitamin C digunakan untuk berbagai penyakit yang tidak ada hubungannya dengan defisiensi vitamin C dan seringkali digunakan dengan dosis besar. Akan tetapi ternyata efektivitasnya tidak jelas atau tidak terbukti. Vitamin C tidak mengurangi insidens *common colds* meskipun dapat sedikit mengurangi beratnya sakit dan lamanya masa sakit. Juga terbukti vitamin C tidak bermanfaat untuk kanker lanjut. Vitamin C mega dosis tidak terbukti efektif untuk aterosklerosis, penyembuhan luka, dan skizofrenia.

Karena sifat reduktornya vitamin C digunakan untuk mengatasi methemoglobinemia idiosinkratik, meskipun kurang efektif dibandingkan dengan bir metilen. Dosis yang dianjurkan minimal 150 mg.

3. VITAMIN LARUT LEMAK

Vitamin larut lemak (vitamin A, D, E dan K) diabsorpsi dengan cara yang kompleks dan sejalan dengan absorpsi lemak. Dengan demikian keadaan-keadaan yang menyebabkan gangguan absorpsi lemak seperti defisiensi asam empedu, ikterus dan enteritis dapat mengakibatkan defisiensi satu atau mungkin semua vitamin golongan ini. Vitamin larut lemak mempengaruhi permeabilitas atau transport pada berbagai membran sel dan bekerja sebagai oksidator atau reduktor, koenzim atau inhibitor enzim. Vitamin A dan D mempunyai aktivitas mirip hormon. Vitamin-vitamin ini disimpan terutama di hati dan diekskresi melalui feses. Karena metabolismenya sangat lambat, dosis yang berlebihan dapat menimbulkan efek toksik.

3.1. VITAMIN A

SEJARAH DAN KIMIA

Beberapa gejala defisiensi vitamin A seperti xerofthalmia dan keratomalasia mulai dikenal pada pertengahan abad ke 19. Timbulnya gejala tersebut disebabkan asupan makanan yang tidak mencukupi. Selanjutnya ternyata xerofthalmia yang ditim-

bulkan pada hewan coba dapat diatasi dengan menambahkan mentega atau telur pada makanan.

Vitamin A terutama terdapat pada mentega, telur, hati dan daging, dan terdapat dalam beberapa bentuk misalnya retinol (vitamin A₁) dan 3-dehidroretinol (vitamin A₂). Asam retinoat (tretinoin, isotretinoin) merupakan hasil oksidasi group alkohol dari retinol.

Vitamin A dapat juga berasal dari karoten yang merupakan pigmen tumbuh-tumbuhan. Karoten, yang disebut juga provitamin A, banyak terdapat pada sayuran berwarna hijau atau kuning dan buah-buahan seperti pada wortel, pepaya, tomat. Terdapat beberapa jenis karoten yaitu karoten alfa, beta dan gama, dan bentuk yang paling aktif ialah beta karoten. Hanya 1/3 karoten diubah menjadi vitamin A pada dinding usus halus.

FARMAKODINAMIK

Vitamin A dosis kecil tidak menunjukkan efek farmakodinamik yang berarti. Sebaliknya pemberian dosis besar vitamin A menimbulkan keracunan.

Vitamin A diperlukan untuk regenerasi pigmen retina mata dalam proses adaptasi gelap. Pigmen retina yang fotosensitif yaitu rodopsin dan iodopsin, bila terkena cahaya, akan memutih, terurai dan menimbulkan impuls. Pada penguraian ini akan terjadi kehilangan sebagian vitamin A. Sebaliknya, pada tempat gelap akan terjadi regenerasi pigmen yang memerlukan vitamin A. Pada defisiensi vitamin A, regenerasi pigmen terutama rodopsin yang penting untuk melihat dalam keadaan gelap akan terhalang atau berlangsung lebih lambat, sehingga kemampuan untuk adaptasi gelap akan berkurang dan timbul keadaan yang disebut **buta senja** atau **nyctalopia**. Defisiensi vitamin A yang sangat berat dapat menyebabkan kebutaan.

Retinol (vitamin A₁) memegang peranan penting pada kesempurnaan fungsi dan struktur sel epitel, karena retinol berperan dalam diferensiasi sel dan proliferasi epitel. Dengan adanya retinol sel epitel basalis distimulasi untuk memproduksi mukus. Kelebihan retinol akan menyebabkan pembentukan mukus yang berlebihan dan menghambat keratinisasi. Bila tidak ada retinol, sel goblet mukosa hilang dan terjadi atrofi epitel yang diikuti oleh proliferasi sel basal yang berlebihan. Sel-sel baru yang terbentuk ini merupakan epitel berkeratin dan menggantikan epitel yang mensekresi mukus. Penekanan sekresi mukus menyebabkan mudah terjadi iritasi dan infeksi.

Selain fungsi-fungsi tersebut di atas vitamin A juga diperlukan untuk pertumbuhan tulang, alat reproduksi dan perkembangan embrio. Hambatan reproduksi pada defisiensi vitamin A mungkin disebabkan oleh peran vitamin A pada interkonversi steroid. Asam retinoat mempercepat pertumbuhan, diferensiasi serta mempertahankan epitel jaringan. Akan tetapi asam retinoat tidak memperbaiki fungsi penglihatan, pendengaran atau reproduksi. Pada hewan coba yang kekurangan vitamin A, sintesis RNA inti berkurang dan dapat distimulasi oleh retinol atau asam retinoat. Retinol dapat mengatur sintesis protein termasuk keratin.

Dewasa ini banyak penelitian ditujukan untuk mengetahui apakah retinol mempengaruhi karsinogenesis. Bjelke (1975) berpendapat bahwa defisiensi vitamin A agaknya dapat meningkatkan kepekaan terhadap karsinogenesis termasuk pada manusia; didapatkan hiperplasia yang jelas dan peningkatan sintesis DNA oleh sel basal berbagai epitel dan pengurangan diferensiasi sel. Penggunaan retinol atau retinoid lain pada binatang dapat mengatasi perubahan-perubahan ini. Menurut Hill dan Grubbs (1982) pada hewan coba perubahan sel premaligna menjadi sel maligna diperlambat, dihentikan atau bahkan dilawan. Efek antitumor terlihat pada keganasan yang disebabkan antara lain oleh zat kimia, virus dan radiasi. Mekanisme antikarsinogenik belum diketahui jelas. Akan tetapi, berbagai kemungkinan dikemukakan antara lain karena induksi diferensiasi sel maligna menjadi sel normal, penekanan terhadap fenotip maligna yang sebelumnya ditimbulkan oleh suatu karsinogen dan perbaikan mekanisme pertahanan tubuh.

Meskipun penelitian epidemiologis menunjukkan adanya hubungan antara asupan vitamin A yang rendah dengan terjadinya kanker, hubungannya dengan asupan retinol yang rendah tidak konsisten. Oleh karena itu saat ini perhatian ditujukan pada efek biologik beta karoten dan karotenoid lain. Salah satu dugaan ialah karena beta karoten bekerja sebagai antioksidan, sehingga dengan demikian dapat mempengaruhi efek mutagenik karsinogen tertentu atau akibat radiasi dan juga meningkatkan efek sitotoksik leukosit PMM yang aktif.

DEFISIENSI VITAMIN A. Defisiensi vitamin A terjadi bila kesanggupan tubuh untuk menyimpan vitamin A terganggu (misalnya pada sirosis hati), bila terdapat defisiensi protein untuk transport dan bila absorpsi di usus terganggu atau asupan vitamin A yang kurang. Defisiensi ini lebih sering terjadi

pada penyakit menahun dengan gangguan absorpsi lemak, seperti pada penyakit obstruksi saluran empedu, sariawan dan fibrosis kistik. Defisiensi vitamin A bersama dengan penyakit *Protein Caloric Malnutrition* (PCM) masih merupakan penyakit gangguan gizi yang sangat penting di Indonesia serta negara berkembang lainnya, dan terutama sering ditemukan pada anak.

Pada orang dewasa sehat terdapat persediaan vitamin A, sehingga gejala defisiensi baru timbul 2 atau 3 tahun setelah orang tersebut tidak mendapat vitamin A dalam dietnya. Gejala yang paling dini dan paling mudah dikenal ialah buta senja. Defisiensi lebih berat menyebabkan gangguan pada mata yang berupa xerofthalmia, timbulnya bercak Bitot, keratomalasia, dan akhirnya kebutaan. Defisiensi vitamin A dilaporkan meningkatkan kepekaan jaringan epitel terhadap karsinogenesis. Pada umumnya, jaringan yang berproliferasi cepat lebih sensitif terhadap keadaan defisiensi retinol.

Defisiensi vitamin A dapat menyebabkan perubahan epitel, dan ini dapat menyebabkan meningkatnya insidens infeksi saluran napas; terbentuknya batu saluran kemih di sekitar sisa-sisa epitel yang rusak; kulit menjadi kering dengan penebalan lapisan tanduk disertai timbulnya papel-papel terutama pada lengan dan tungkai. Gangguan indra penciuman, perabaan dan pendengaran dapat terjadi akibat keratinisasi. Kadang-kadang timbul diare yang mungkin disebabkan oleh perubahan-perubahan pada epitel usus dan duktus pankreatikus.

HIPERVITAMINOSIS A. Hipervitaminosis A biasanya terjadi akibat penggunaan vitamin A lebih dari 700-3000 IU/kg/hari untuk beberapa bulan sampai beberapa tahun. Akan tetapi kerusakan hati pada anak dapat timbul sebagai akibat penggunaan vitamin A dengan dosis yang sesuai AKG untuk orang dewasa selama beberapa tahun dan dengan dosis 5 kali AKG selama 7-10 tahun pada orang dewasa. Gejalanya pada anak antara lain pseudotumor cerebri, tinitus, pelebaran sutura dan ubun-ubun menonjol, meningkatnya tekanan intrakranial, nyeri tulang, letargi, dermatitis eksfoliativa, pruritus, stomatitis angular, hiperostosis dan paronikia. Dapat terjadi diplopia dan papiludem dan selanjutnya atrofi n. optikus dan kebutaan. Gejala yang umum pada orang dewasa ialah muntah, perubahan kulit, iritabel, sakit kepala, hipermenore dan kelemahan. Gejala psikiatrik mungkin terlihat seperti depresi berat atau skizofrenia. Dapat terjadi gangguan fungsi hati yang mungkin disertai hepatosplenome-

gali. Selain itu hiperkalsemia berat dan asites juga dilaporkan terjadi. Hipervitaminosis A pada anak dan dewasa dapat menyebabkan kekeringan kulit dan membran mukosa, alopesia, anoreksia, *brittle nails*, mialgia, ostealgia, artralgia, nyeri perut, splenomegali, anemia hipoplastik dengan leukopenia. Kebanyakan gejala hilang bila obat dihentikan. Terhambatnya pertumbuhan karena penutupan epifisis yang terlalu cepat dapat terjadi pada anak.

TERATOGENISITAS. Dosis berlebihan vitamin A pada binatang menimbulkan malformasi pada SSP, mata, palatum dan saluran kemih. Oleh karena itu, dosis melebihi AKG tidak dianjurkan selama kehamilan normal. Dilaporkan terjadinya deformitas pada bayi yang ibunya mendapat 25000 IU vitamin A segera sebelum dan beberapa bulan pertama kehamilan.

KEBUTUHAN MANUSIA. Kebutuhan vitamin A yang dianjurkan per hari untuk wanita 500 RE dan untuk pria 600 RE. Dosis karoten yang diperlukan kurang lebih 2 kali dosis vitamin A.

FARMAKOKINETIK

Vitamin A diabsorpsi sempurna melalui saluran cerna dan kadarnya dalam plasma mencapai puncak setelah 4 jam, tetapi absorpsi dosis besar vitamin A kurang efisien. Gangguan absorpsi lemak akan menyebabkan gangguan absorpsi vitamin A, maka pada keadaan ini dapat digunakan sediaan vitamin A yang larut dalam air. Absorpsi vitamin A berkurang bila diet kurang mengandung protein, atau pada penyakit infeksi tertentu, dan pada penyakit hati seperti hepatitis, sirosis hati atau obstruksi biliaris. Berkurangnya absorpsi vitamin A pada penyakit hati berbanding lurus dengan derajat insufisiensi hati. Sebelum diabsorpsi, sebagian retinol akan mengalami hidrolisis dan reesterifikasi terutama menjadi palmitat, sedangkan sebagian lain akan langsung diabsorpsi.

Dalam darah retinol terutama diikat oleh α_1 -globulin yang disebut *Retinol Binding Protein* (RBP). RBP dalam sirkulasi membentuk kompleks dengan protein prealbumin, sehingga filtrasi vitamin A melalui ginjal dapat dicegah dan jumlah vitamin A berlebihan yang mencapai organ terbatas. Vitamin A terutama disimpan di dalam hati sebagai palmitat, dalam jumlah kecil ditemukan juga di ginjal, adrenal, paru, lemak intraperitoneal dan retina. Vitamin A sukar melalui sawar uri dan jumlahnya dalam ASI

sangat bergantung pada jumlah diet si ibu. Metabolit vitamin A diekskresi melalui urin dan tinja.

Kadar normal vitamin A dalam plasma ialah 100-230 unit/100 ml. Selama cadangan vitamin A di hati cukup, kadar normal akan dipertahankan. Bila terjadi penurunan kadar vitamin A berarti persediaan vitamin A dalam hati sudah berkurang. Gejala defisiensi vitamin A timbul bila kadar plasma di bawah 10-20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. ($0,3\text{ }\mu\text{g}=1\text{ unit}$).

Absorpsi karoten tidak sebaik dan semudah absorpsi vitamin A. Proses ini juga tergantung dari adanya empedu dan lemak yang diabsorpsi. Di dinding usus halus karoten diubah menjadi vitamin A. Satu molekul β -karoten akan diubah menjadi 2 molekul retinal, sedangkan satu molekul alfa dan β -karoten masing-masing hanya diubah menjadi satu molekul retinal. Sebagian besar retinal direduksi menjadi retinol untuk selanjutnya mengalami esterifikasi, sedangkan sebagian kecil retinal dioksidasi menjadi asam retinoat.

Asupan karoten yang terlalu banyak dapat menyebabkan hiperkarotenemia yang mengakibatkan kulit berwarna kuning. Berbeda dari ikterus, warna kuning pada kulit ini tidak disertai warna kuning pada sklera.

INDIKASI

Vitamin A diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan defisiensi vitamin A. Untuk pencegahan tambahan vitamin A dapat dianjurkan untuk kebutuhan meningkat misalnya pada bayi. Akan tetapi retinol sejumlah 20.000 IU/hari selama 1 atau 2 bulan pada bayi atau anak sehat dengan makanan yang baik mungkin dapat menimbulkan gejala keracunan. Pada masa hamil dan laktasi dianjurkan untuk meningkatkan asupan vitamin A meskipun hal ini juga tergantung pada jenis makanan yang dimakan. Tambahan vitamin A juga diperlukan untuk penderita steatore, obstruksi biliaris, sirosis hati, setelah gastrektomi total dan pada penyakit infeksi yang disertai peningkatan ekskresi vitamin A melalui urin seperti pada nefritis menahun. Untuk suplementasi makanan umumnya diperlukan vitamin A 5000 unit.

Buta senja yang disebabkan defisiensi vitamin A memberikan respons yang baik terhadap vitamin A, tetapi keadaan defisiensi lebih lanjut ternyata sulit diobati. Hasil penelitian pada anak Indonesia (di bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI), menunjukkan bahwa gejala defisiensi vitamin A dapat diatasi

dengan pemberian vitamin A secara suntikan sebanyak 100.000 unit untuk satu kali pemberian dan dilanjutkan dengan pemberian oral. Tambahan suntikan 20.000 unit tiap minggu dapat dianjurkan.

Pemberian vitamin E bersama dengan vitamin A nampaknya dapat meningkatkan efektivitas vitamin A dan mencegah atau mengurangi kemungkinan terjadinya hipervitaminosis A.

Vitamin A juga digunakan secara topikal untuk pengobatan berbagai infeksi kulit, luka atau luka bakar, meskipun manfaatnya masih diragukan. Vitamin A juga digunakan untuk pengobatan penyakit kulit tertentu seperti akne, psoriasis, dan iktiosis. Tretinoin memberikan hasil baik untuk pengobatan penyakit kulit misalnya akne dan iktiosis. Obat ini efektif dan aman bila digunakan topikal. Isotretinoin sama efektifnya dengan tretinoin pada penyakit kulit.

Meskipun pada saat ini sedang diteliti kemungkinan manfaat vitamin A untuk mencegah tumor kulit, kandung kemih, payudara dan lain jaringan epitel, penggunaan vitamin A secara rutin untuk profilaktik kanker tidak dianjurkan mengingat toksitasnya.

INTERAKSI. Jika tidak ada indikasi yang spesifik, dosis besar vitamin A sebaiknya dihindarkan pada pasien yang mendapat pengobatan antikoagulan. Pada beberapa pasien terlihat peningkatan respons hipoprotrombinemik terhadap warfarin yang diberikan bersama vitamin A dosis besar (25.000 IU/hari).

POSOLOGI

Vitamin A terdapat dalam berbagai sediaan untuk penggunaan secara oral, suntikan dan topikal. Untuk penggunaan oral terdapat bentuk tablet, kapsul ataupun larutan/sirup yang mengandung vitamin A saja atau dengan kombinasi vitamin D ataupun vitamin lain dalam berbagai kombinasi dosis. Absorpsi vitamin A dalam sediaan larutan air paling cepat dibandingkan bentuk emulsi dan larutan minyak (paling lambat). Sediaan vitamin A dalam larutan air memberikan kadar plasma lebih tinggi daripada vitamin A dalam minyak. Sebaliknya sediaan yang larut dalam minyak menyebabkan penimbunan dalam hati lebih banyak dibandingkan dengan sediaan dalam larutan air.

Vitamin A kapsul mengandung 3-15 mg retinol (10.000-50.000 IU) per kapsul. Juga didapatkan sediaan tetes per oral, Sediaan suntikan dalam

bentuk larutan yang mengandung 50.000 IU vitamin A/ml dapat diberikan secara IM untuk penderita malabsorpsi, mual, muntah dan gangguan mata yang berat. Dosis lebih dari 25.000 IU/hari hanya dapat diberikan pada pasien defisiensi berat. Penggunaan oral lebih baik daripada parenteral, tetapi pemberian secara IM mungkin diperlukan untuk (1) terapi jangka pendek bila absorpsi sangat terganggu; (2) adanya gangguan mata; atau (3) bila penggunaan secara oral tidak memungkinkan.

Dosis pada defisiensi berat. Pemberian IM pada orang dewasa dan anak berusia lebih dari 8 tahun: 50.000 - 100.000 IU/hari selama 3 hari diikuti dengan 50.000 IU/hari untuk 2 minggu. Pada anak 1-8 tahun diberikan dosis 5000 - 15.000 IU/hari untuk 10 hari dan bayi 5000 - 10.000 IU/hari untuk 10 hari.

Dosis oral pada orang dewasa dan anak lebih dari 8 tahun ialah 100.000 IU/hari selama 3 hari diikuti dengan 50.000 IU/hari selama 2 minggu, dilanjutkan dengan 10.000-20.000 IU/hari untuk 2 bulan. Dosis suplementasi tergantung makanan dan tidak melebihi AKG.

Tretinoin, untuk penggunaan topikal dalam bentuk larutan 0,05%, krem 0,025-0,1%, gel 0,025-0,01%. Sediaan ini bersifat iritatif menyebabkan pengelupasan kulit dan digunakan untuk pengobatan akne dan lain penyakit kulit.

Isotretinoin, kapsul mengandung 10, 20, 40 mg isotretinoin. Untuk pengobatan akne biasanya dimulai dengan dosis 0,5-1 mg/kg/hari dibagi 2 dosis, maksimum 2 mg/kg. Lama terapi biasanya 15-20 minggu, bila diperlukan dapat diulangi dengan interval 2 bulan. Dosis lebih rendah mungkin sama efektif tetapi kekambuhan lebih sering terjadi. Isotretinoin juga digunakan untuk berbagai keadaan keratinisasi tetapi mungkin diperlukan dosis lebih besar.

Etretinat, kapsul mengandung 10 dan 25 mg etretinat. Untuk pengobatan psoriasis dosis awal biasanya 0,75-1 mg/kg, maksimum 1,5 mg/kg.

3.2. VITAMIN D

SEJARAH DAN KIMIA

Vitamin D, senyawa yang larut dalam lemak, terbukti berguna untuk mencegah dan mengobati rakitis yaitu penyakit yang banyak terdapat pada anak, terutama di daerah yang kurang mendapat

sinar matahari. Pada tahun 1920 Mellanby dan Hultschinsky mendapatkan bahwa rakitis dapat dicegah ataupun diobati dengan minyak ikan atau dengan sinar matahari yang cukup. Ternyata sterol yang terdapat pada hewan ataupun tumbuh-tumbuhan merupakan provitamin D yang dengan penyinaran ultraviolet akan diubah menjadi vitamin D.

Provitamin yang terutama didapatkan pada jaringan hewan, ialah 7-dehidrokolesterol yang akan diubah menjadi vitamin D₃ (kolekalsiferol). Provitamin D yang terdapat pada ragi dan jamur ialah ergosterol yang akan diubah menjadi vitamin D₂ (kalsiferol). Selain itu, 7-dehidrokolesterol juga disintesis pada kulit. Potensi vitamin D₂ dan D₃ pada manusia praktis tidak berbeda.

FARMAKODINAMI

FISIOLOGI. Vitamin D mempunyai 2 fungsi fisiologi sebagai pengatur homeostatik kalsium plasma. Pengaturan ini diperlukan untuk mempertahankan kadar kalsium dan fosfat plasma yang penting untuk mineralisasi tulang dan untuk mempertahankan fungsi normal neuromuskular serta fungsi lain yang bergantung pada kalsium.

Pengaturan homeostatik kalsium plasma. Vitamin D berefek meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat melalui usus halus, sehingga menjamin kebutuhan kalsium dan fosfat yang cukup untuk tulang. Selain itu, vitamin D memperlihatkan efek mobilisasi kalsium tulang dari tulang tua ke dalam plasma (resorpsi tulang) untuk selanjutnya mungkin digunakan pada mineralisasi tulang baru. Namun, pengaruhnya langsung pada mineralisasi tulang belum pernah dibuktikan, hanya laju pembentukan tulang yang normal agaknya terjadi pada kadar kalsium dan fosfat yang adekuat dan transfer kalsium yang berjalan timbal-balik antara tulang dan plasma merupakan hal yang penting pada pengaturan kadar kalsium plasma.

Selain oleh vitamin D, pengaturan kadar kalsium plasma dipengaruhi juga oleh hormon paratiroid (HPT) dan kalsitonin. HPT berefek meningkatkan absorpsi kalsium dari usus halus, mempercepat transfer kalsium dari tulang dan meningkatkan reabsorpsi kalsium oleh ginjal, sedangkan kalsitonin menurunkan kadar ion kalsium plasma. HPT disekresi bila kadar ion kalsium menurun, sebaliknya kalsitonin dirangsang sekresinya bila kadar ion kalsium plasma meningkat. Turunnya kadar ion kalsium di-

sebabkan terutama oleh berkurangnya resorpsi kalsium dari tulang.

Peran vitamin D pada pengaturan ekskresi kalsium dan fosfat oleh ginjal masih belum jelas. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa efek langsung dari dosis fisiologik ialah meningkatkan reabsorpsi kalsium dan fosfat di tubuli proksimal.

DEFISIENSI VITAMIN D. Pada defisiensi vitamin D terjadi penurunan kadar kalsium plasma, selanjutnya merangsang sekresi HPT yang berakibat meningkatnya resorpsi tulang. Pada bayi dan anak hal ini mengakibatkan gangguan pertumbuhan tulang yang dikenal sebagai penyakit rakitis. Berkurangnya kalsifikasi menyebabkan deformitas tulang seperti kifosis, skoliosis, tulang tasbeih pada dada, kraniotabes pada anak usia di bawah satu tahun dan genu varus atau genu valgus pada anak yang sudah dapat berjalan. Pada orang dewasa, defisiensi vitamin D menyebabkan osteomalasia yang ditandai oleh berkurangnya densitas tulang, sedangkan deformitas tulang hanya terjadi pada kasus yang lanjut.

HIPERVITAMINOSIS D. Hipervitaminosis D dapat timbul akibat asupan vitamin D yang berlebihan. Terdapat variasi yang besar dari jumlah vitamin D yang dapat menyebabkan hipervitaminosis D. Secara kasar diperkirakan 50.000 unit vitamin D tiap hari terus menerus, dapat mengakibatkan keracunan, tetapi pada anak-anak keracunan dapat timbul dengan dosis yang relatif kecil.

Gejala hipervitaminosis D berupa hiperkalsemia, kalsifikasi ektopik pada jaringan lunak (misalnya ginjal, pembuluh darah, jantung dan paru), anoreksia, mual, diare, sakit kepala, hipertensi dan hiperkolesterolemia. Hiperkalsemia dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dengan gejala poliuria, polidipsia, nokturia. Mobilisasi kalsium dari tulang menyebabkan osteoporosis lokal atau umum yang terlihat pada pemeriksaan radiologik. Perubahan yang khas ialah terdapatnya peningkatan kadar kalsium dan nitrogen nonprotein plasma. Asupan vitamin D yang berlebihan pada ibu hamil dihubungkan dengan timbulnya stenosis aorta supravulvar kongenital nonfamilial pada fetus yang dilahirkan. Selain itu, hiperkalsemia pada ibu hamil dapat menekan fungsi paratiroid bayi yang dilahirkan, sehingga dapat menimbulkan hipokalsemia dan tetani.

Hipervitaminosis D diatasi dengan penghentian pemberian vitamin D, diet rendah kalsium,

minum banyak dan pemakaian glukokortikoid untuk mengurangi absorpsi kalsium.

KEBUTUHAN SEHARI. Bayi memerlukan 400 unit/hari. Jumlah tersebut juga diperkirakan cukup untuk anak, orang dewasa, pada masa hamil dan laktasi.

FARMAKOKINETIK

Absorpsi vitamin D melalui saluran cerna cukup baik. Vitamin D₃ diabsorpsi lebih cepat dan lebih sempurna. Gangguan fungsi hati, kandung empedu dan saluran cerna seperti steatore akan mengganggu absorpsi vitamin D. Dalam sirkulasi vitamin D diikat oleh α -globulin yang khusus dan selanjutnya disimpan pada lemak tubuh untuk waktu lama dengan masa paruh 19-25 jam. 25-hidroksikolekalsiferol (25-HCC) mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap protein pengikat sehingga masa paruh dapat mencapai 19 hari.

Aktivasi vitamin D. Vitamin D disimpan dalam bentuk *inert* di dalam tubuh, untuk menjadi bentuk aktif vitamin D harus dimetabolisme lebih dahulu melalui serangkaian proses hidroksilasi di ginjal dan hati. Metabolit terpenting ialah 25-HCC yang dibentuk di hati dan 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-DHCC) yang dibentuk dari 25-HCC di ginjal. 1,25-DHCC jauh lebih efektif daripada 25-HCC dalam meningkatkan absorpsi dan mobilisasi kalsium. Hidroksilasi ini diatur oleh mekanisme umpan balik negatif dari kadar ion kalsium plasma.

Ekskresi vitamin D terutama melalui empedu dan dalam jumlah kecil ditemukan dalam urin. Pada pasien yang mendapat antikonvulsi misalnya fenitoin dan fenobarbital untuk jangka lama didapatkan insidens rakitis dan osteomalasia yang tinggi meskipun kadar 1,25 DHCC pada pasien yang mengalaminya tetap normal. Selanjutnya beberapa peneliti mendapatkan bahwa terapi antikonvulsi menyebabkan target organ menjadi lebih resisten terhadap vitamin D sehingga absorpsi kalsium melalui usus halus dan resorpsi tulang berkurang. Hal inilah yang menjadi penyebab terjadinya rakitis dan osteomalasia pada pasien tersebut di atas.

SEDIAAN DAN INDIKASI

Vitamin D terdapat dalam beberapa macam bentuk sediaan, misalnya dalam minyak ikan yang biasanya juga mengandung vitamin A, dalam sediaan multivitamin, dalam sediaan yang mengan-

dung campuran dengan kalsium dan sediaan yang hanya mengandung vitamin D saja. Selain itu, terdapat sediaan yang mengandung metabolit vitamin D misalnya 25-HCC dan 1,25-DHCC dan yang mengandung dihidrotakisterol, suatu analog vitamin D hasil reduksi vitamin D₂ atau D₃, yang pada dosis besar lebih efektif daripada vitamin D dalam mobilisasi kalsium tulang. Jumlah vitamin D yang dikandung pada sediaan bervariasi antara 200-1.000 IU.

Selain untuk pencegahan dan pengobatan rakitis, vitamin D antara lain digunakan untuk osteomalasia, hipoparatiroidisme dan tetani infantil, dan untuk keadaan lain dengan alasan penggunaan yang belum atau tidak diketahui misalnya pada psoriasis, artritis dan *hay-fever*. Vitamin D juga digunakan untuk hipofosfatemia pada pasien sindrom Fanconi dan pasien osteoporosis. Pemberian dosis besar vitamin D untuk pasien osteoporosis masih diragukan hasilnya dan dapat berbahaya.

Rakitis. Dosis vitamin D 1.000 unit per hari akan mengembalikan kadar kalsium dan fosfat plasma menjadi normal setelah kurang lebih 10 hari, sedangkan hasil pemeriksaan radiologi akan menunjukkan penyembuhan dalam waktu 3 minggu. Untuk mempercepat penyembuhan kadang-kadang digunakan dosis 3.000-4.000 unit per hari. Pada keadaan tertentu diperlukan dosis besar yaitu 20.000-60.000 unit per hari untuk rakitis metabolik yang *vitamin D dependent*; 50.000-200.000 unit per hari untuk rakitis yang resisten terhadap vitamin D; dan 20.000-200.000 unit per hari untuk osteodistrofi ginjal.

Tetani infantil. Gejala penyakit ini paling cepat diatasi dengan pemberian kalsium, sedangkan pemberian vitamin D berguna untuk menjamin absorpsi kalsium yang cukup.

Hipoparatiroidisme. Pada keadaan ini diperlukan vitamin D dosis besar yaitu 50.000-250.000 unit sebagai dosis penunjang. Selain itu, dapat juga digunakan dihidrotakisterol yang mula kerjanya lebih cepat dan masa kerjanya lebih singkat. Untuk mencegah hiperkalsemia maka kadar kalsium darah harus sering diperiksa.

Profilaksis. Pemberian vitamin D untuk tujuan pencegahan antara lain diperlukan untuk penyakit dengan gangguan absorpsi vitamin D seperti diare, steatore, obstruksi biliaris. Tambahan vitamin D mungkin diperlukan pada masa hamil, laktasi dan pada orang tua agar asupan vitamin D per hari 400 IU. Bila dosis lebih besar digunakan untuk jangka

lama, kadar kalsium darah dan dalam urin 24 jam harus sering dimonitor. Kalsium darah harus dipertahankan pada kadar 9-10 mg/dl. Pada bayi prematur atau bayi yang mendapat ASI dalam jumlah yang tidak cukup diperlukan dosis pencegahan 400 IU/hari. Bayi yang kemungkinan besar mengalami rickets (misalnya pada sindrom malabsorpsi, lahir dari ibu yang mengalami defisiensi vitamin D) memerlukan sampai 30.000 IU/hari.

3.3. VITAMIN E

SEJARAH DAN KIMIA

Pada tahun 1922 Evans dan Bishop menyatakan bahwa tikus betina membutuhkan bahan makanan penting untuk mempertahankan kehamilan. Kekurangan zat tersebut dapat menyebabkan kematian dan resorpsi janin, sedangkan pada tikus jantan dapat menyebabkan sterilitas. Karena itu dahulu vitamin E disebut juga vitamin antisterilitas, tetapi kemudian ternyata bahwa defisiensi vitamin E menimbulkan efek yang lebih luas.

Vitamin E antara lain didapatkan pada telur, susu, daging, buah-buahan, kacang-kacangan dan sayur-sayuran misalnya selada dan bayam. Terdapat 8 jenis tokoferol alam yang mempunyai aktivitas vitamin E. Alfa-tokoferol merupakan bentuk yang paling penting karena merupakan 90% dari tokoferol yang berasal dari hewan dengan aktivitas biologik yang paling besar. Bentuk *d*- lebih aktif dari bentuk *l*. Struktur α -tokoferol hampir sama dengan koenzim Q yang terdapat di dalam jaringan tubuh. Tokoferol bersifat antioksidasi dan akan rusak bila terkena udara atau sinar ultraviolet.

FARMAKODINAMIK

Mengenai efek dan mekanisme kerja vitamin E masih banyak pertentangan pendapat. Diduga aktivitasnya berhubungan dengan sifat antioksidasi yang dimilikinya. Sebagai antioksidan, vitamin E agaknya mencegah oksidasi bagian sel yang penting atau mencegah terbentuknya hasil oksidasi yang toksik, misalnya hasil peroksidasi asam lemak tidak jenuh. Pada hewan coba diet yang kaya akan asam lemak tidak jenuh membutuhkan vitamin E lebih banyak. Beberapa zat yang terdapat pada makanan misalnya selenium, asam amino yang mengandung sulfur, koenzim Q dapat menggantikan

vitamin E. Sebagian gejala defisiensi vitamin E pada hewan dapat dicegah atau diatasi oleh zat-zat tersebut. Kelihatannya vitamin E juga memegang peran penting dalam sintesis heme. Fungsi lain adalah meningkatkan utilisasi dari vitamin A, absorpsi, kadar di hati dan sel lain. Vitamin E menghambat produksi prostaglandin, dan merangsang kofaktor yang penting pada metabolisme steroid. Vitamin E juga membantu mempertahankan fungsi dan struktur saraf.

Defisiensi vitamin E. Vitamin E banyak terdapat pada makanan, maka defisiensi vitamin E biasanya lebih sering disebabkan oleh gangguan absorpsi misalnya steatore, obstruksi biliaris dan penyakit pankreas. Tidak dikenal gejala defisiensi vitamin E yang khas pada orang dewasa. Bayi prematur dengan makanan yang kaya akan asam lemak tidak jenuh ganda dan kurang akan vitamin E mengalami lesi kulit, anemia hemolitik dan udem. Pada hewan, defisiensi vitamin E dapat menyebabkan gangguan reproduksi seperti sterilitas dan resorpsi fetus, distrofia otot, nekrosis miokard, payah jantung dan anemia. Anemia terjadi karena gangguan hematopoiesis dan penghancuran eritrosit yang terlalu cepat. Agaknya tokoferol melindungi lemak pada membran eritrosit dari peroksidasi yang menyebabkan kerusakan membran dan hemolisis. Atas dasar gejala yang timbul akibat defisiensi vitamin E pada hewan, seringkali vitamin E digunakan untuk pengobatan penyakit dan gejala yang mirip dengan keadaan tersebut pada manusia.

Hipervitaminosis E. Pemakaian vitamin E dosis besar untuk waktu lama dapat menyebabkan kelemahan otot, gangguan reproduksi dan gangguan saluran cerna. Gejala-gejala ini hilang dalam beberapa minggu setelah asupan yang berlebihan dihentikan.

KEBUTUHAN SEHARI. Pada orang Indonesia kebutuhan ini belum diketahui. Diperkirakan asupan 10-30 mg vitamin E cukup untuk mempertahankan kadar normal di dalam darah. Kebutuhan vitamin E umumnya sudah dipenuhi oleh makanan sehari-hari. Diet yang kaya akan asam lemak tidak jenuh akan meningkatkan kebutuhan vitamin E per hari. Akan tetapi makanan yang mengandung asam lemak tidak jenuh misalnya margarin, minyak sayur juga kaya akan vitamin E. Diet yang mengandung antioksidan, selenium dan asam amino yang mengandung sulfur akan mengurangi kebutuhan vitamin E. Kebutuhan vitamin E mungkin meningkat bila

lingkungan kaya oksigen atau pada penderita yang mendapat terapi sedian besi atau mendapat dosis besar hormon tiroid. Lesi kulit, perubahan hematologi dan edema terjadi pada bayi prematur yang mendapat makanan/susu formula yang kaya asam lemak tak jenuh dan rendah vitamin E; defisiensi vitamin E dapat diperberat oleh suplementasi besi dosis besar. Penyembuhan terjadi bila diberikan α -tokoferol 25-50 mg/hari atau pengurangan suplementasi besi dan jumlah asam lemak tak jenuh.

FARMAKOKINETIK

Vitamin E diabsorpsi baik melalui saluran cerna. Dalam darah terutama terikat dengan beta-lipoprotein dan didistribusi ke semua jaringan. Vitamin E sukar melalui sawar uri, sehingga bayi yang baru lahir hanya mempunyai kadar tokoferol plasma kurang lebih 1/5 kadar tokoferol plasma ibunya, tetapi ASI mengandung α - tokoferol yang cukup untuk bayi. Gudang vitamin E di jaringan tubuh dapat merupakan sumber vitamin E untuk waktu lama. Kebanyakan vitamin E diekskresi secara lambat ke dalam empedu, sedangkan sisanya diekskresi melalui urin sebagai glukuronida dari asam tokoferonat atau metabolit lain.

SEDIAAN DAN INDIKASI

Vitamin E terdapat dalam bentuk *d* atau campuran *d* dan *l* isomer dari tokoferol, α -tokoferol asetat, α -tokoferol suksinat. Sediaan oral, antara lain dalam bentuk tablet dan kapsul, mengandung 30-1.000 IU. Untuk suntikan tersedia larutan yang mengandung 100 atau 200 IU/ml. Selain itu vitamin E juga terdapat dalam sediaan campuran dengan vitamin lain.

Penggunaan vitamin E hanya diindikasikan pada keadaan defisiensi yang dapat terlihat dari kadar serum yang rendah dan atau peningkatan fragilitas eritrosit terhadap hidrogen peroksida. Hal ini dapat terjadi pada bayi prematur dengan berat badan yang rendah, pada penderita-penderita dengan sindrom malabsorpsi dan steatore, dan penyakit dengan gangguan absorpsi lemak. Penggunaan vitamin E untuk penyakit-penyakit yang mirip dengan keadaan yang timbul sebagai akibat defisiensi vitamin E pada hewan, misalnya distrofia otot, abortus habitualis, sterilitas, toksemia gravidarum, penyakit jantung dan penyakit pembuluh darah perifer, ternyata hasilnya mengecewakan.

Juga tidak didapatkan bukti-bukti yang menyokong manfaatnya untuk profilaksis terhadap kanker, kerusakan paru akibat polusi udara atau proses penuaan, arteriosklerosis. Vitamin E tidak efektif untuk radang kulit, sindrom menopause, tukak peptik, luka bakar dan porfiria. Selain itu masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat vitamin E dosis besar untuk mengurangi insidens dan beratnya retinopati pada prematur.

Beberapa penelitian melaporkan adanya respons yang baik terhadap α -tokoferol pada anemia megaloblastik makrositer yang terdapat pada anak PCM, anemia hemolitik pada bayi prematur, anemia hemolitik pada sindrom akantositosis dan anemia hemolitik pada sindrom malabsorpsi yang ditandai oleh steatore. Untuk anemia hemolitik pada bayi prematur, digunakan dosis 200-800 mg α - tokoferol asetat/hari, dan untuk anemia hemolitik pada sindrom akantositosis digunakan dosis 100 mg/hari α -tokoferol asetat secara parenteral.

3.4. VITAMIN K

SEJARAH DAN KIMIA

Tahun 1929 Dam mendapatkan perdarahan spontan pada ayam dengan diet yang tidak sempurna. Selanjutnya ternyata perdarahan tersebut dapat diatasi dengan memberikan suatu zat yang larut dalam lemak yang diberi nama vitamin K (*koagulation vitamin*).

Dikenal 2 jenis vitamin K alam, yaitu vitamin K₁ (filokuinon=fitonadion) dan vitamin K₂ (senyawa menakuinon), dan 1 jenis vitamin K sintetis. Vitamin K₁, yang digunakan untuk pengobatan, terdapat pada kloroplas sayuran berwarna hijau dan buah-buahan. Vitamin K₂ disintesis oleh bakteri usus terutama oleh bakteri Gram-positif. Vitamin K sintetis yaitu vitamin K₃ (menadion) merupakan derivat naftokuinon, dengan aktivitas yang mendekati vitamin K alam. Derivatnya yang larut dalam air, menadion natrium difosfat, di dalam tubuh diubah menjadi menadion.

FARMAKODINAMIK

Pada orang normal vitamin K tidak mempunyai aktivitas farmakodinamik, tetapi pada penderita defisiensi vitamin K, vitamin ini berguna untuk

meningkatkan biosintesis beberapa faktor pembekuan darah yaitu protrombin, faktor VII (prokonvertin), faktor IX (faktor *Christmas*) dan faktor X (faktor *Stuart*) yang berlangsung di hati. Mekanisme kerja vitamin K ini masih belum diketahui dengan pasti.

Kebutuhan Manusia. Jumlah kebutuhan manusia akan vitamin K tidak diketahui dengan jelas, tetapi rupanya kebutuhan tersebut sangat kecil. Pada orang dewasa sehat, kebutuhan akan vitamin K biasanya sudah terpenuhi dari makanan dan hasil sintesis oleh bakteri usus. Sintesis vitamin K oleh bakteri usus sekitar 50% dari kebutuhan vitamin K per hari.

Defisiensi Vitamin K. Defisiensi vitamin K menyebabkan hipoprotrombinemia dan menurunkan kadar beberapa faktor pembekuan darah, sehingga waktu pembekuan darah memanjang dan dapat terjadi perdarahan spontan seperti: ekimosis, epistaksis, hematuria, perdarahan saluran cerna, perdarahan intrakranial, perdarahan pascabedah dan kadang-kadang hemoptisis.

Intoksikasi. Pemberian filokuinon secara IV yang terlalu cepat dapat menyebabkan kemerahan pada muka, berkering, bronkospasme dan sianosis, sakit pada dada, dan kadang-kadang dapat menyebabkan kematian. Akan tetapi belum diketahui dengan jelas apakah memang disebabkan oleh vitamin K atau bahan lain yang terdapat pada sediaan tersebut. Juga dilaporkan timbulnya hiperbilirubinemia pada bayi yang mendapat filokuinon.

Menadion bersifat iritatif pada kulit dan saluran napas. Larutan menadion dapat menyebabkan kulit melepuh. Pada bayi terutama bayi prematur, menadion dan derivatnya dapat menyebabkan anemia hemolitik, hiperbilirubinemia dan ikterus. Menadion juga menimbulkan hemolisis pada penderita yang eritrositnya kurang mengandung glukosa-6-fosfat-dehidrogenase. Pada penderita dengan penyakit hati yang berat, pemberian dosis besar filokuinon atau menadion dapat lebih memperberat hipoprotrombinemia.

FARMAKOKINETIK

Absorpsi vitamin K melalui usus sangat tergantung dari kelarutannya. Absorpsi filokuinon dan menakuinon hanya berlangsung baik bila terdapat garam-garam empedu, sedangkan menadion dan derivatnya yang larut air dapat diabsorpsi walaupun tidak ada empedu. Berbeda dengan filokuinon dan

menakuinon yang harus melalui saluran limfe lebih dahulu, menadion dan derivatnya yang larut air dapat langsung masuk ke sirkulasi darah. Vitamin K alam dan sintetik diabsorpsi dengan mudah setelah penyuntikan IM. Bila terdapat gangguan absorpsi vitamin K akan terjadi hipoprotrombinemia setelah beberapa minggu, sebab persediaan vitamin K di dalam tubuh hanya sedikit.

Metabolisme vitamin K di dalam tubuh tidak banyak diketahui. Pada empedu dan urin hampir tidak ditemukan bentuk bebas, sebagian besar dikonyugasi dengan asam glukuronat. Pemakaian antibiotik sangat mengurangi jumlah vitamin K dalam tinja, yang terutama merupakan hasil sintesis bakteri usus.

SEDIAAN DAN INDIKASI

Tablet fitonadion (vitamin K₁) 5 mg. Emulsi fitonadion yang mengandung 2 atau 10 mg/ml, untuk parenteral.

Tablet menadion 2,5; dan 10 mg. Larutan menadion dalam minyak yang mengandung 2, 10, dan 25 mg/ml, untuk pemakaian IM.

Tablet menadion natrium bisulfit 5 mg. Larutan menadion natrium bisulfit yang mengandung 5 dan 10 mg/ml, untuk pemakaian parenteral.

Tablet menadiol natrium difosfat 5 mg. Larutan menadiol natrium difosfat yang mengandung 5 dan 10 mg/ml, untuk pemakaian parenteral.

Vitamin K berguna untuk mencegah atau mengatasi perdarahan akibat defisiensi vitamin K. Defisiensi vitamin K dapat terjadi akibat gangguan absorpsi vitamin K, berkurangnya bakteri yang mensintesis vitamin K pada usus dan pemakaian anti-koagulan tertentu yang dapat mempengaruhi aktivitas vitamin K. Defisiensi vitamin K akibat asupan yang tidak mencukupi jarang terjadi, karena vitamin K terdapat pada banyak jenis makanan dan juga disintesis oleh bakteri usus. Gangguan absorpsi vitamin K dapat terjadi pada penyakit obstruksi biliaris dan gangguan usus seperti sariawan, enteritis, enterokolitis dan reseksi usus. Pemakaian obat seperti antibiotik dan sulfonamid untuk waktu lama dapat mengurangi bakteri yang mensintesis vitamin K di usus.

Pada bayi baru lahir hipoprotrombinemia dapat terjadi terutama karena belum adanya bakteri yang mensintesis vitamin K di usus dan tidak adanya depot vitamin K. Karena itu dianjurkan untuk memberikan profilaksis vitamin K secara rutin pada bayi yang baru dilahirkan. Filokuinon yang rupanya

kurang toksik merupakan obat terpilih untuk tindakan pencegahan tersebut dan diberikan sejumlah 0,5-1 mg IM atau IV segera setelah bayi dilahirkan. Dosis ini dapat ditambah atau diulangi setelah 1 minggu bila si ibu mendapat pengobatan antikoagulan atau antikonvulsi, atau bila terdapat kecenderungan timbulnya perdarahan. Tindakan pencegahan ini dilakukan juga pada bayi prematur atau bayi aterm yang dilahirkan dengan bantuan forseps atau ekstraksi vakum, dan diberikan dengan dosis 2,5 mg untuk 3 hari berturut-turut. Untuk pengobatan perdarahan pada bayi dapat diberikan 1 mg IM atau IV dan bila perlu dapat diulangi setelah 8 jam.

Antikoagulan, misalnya derivat kumarin, mengadakan hambatan bersaing dengan vitamin K sehingga dapat menyebabkan hipoprotrombinemia dan perdarahan. Hipoprotrombinemia berat dan perdarahan ini dapat diatasi dengan vitamin K dalam beberapa jam, dalam hal ini filokuinon jauh lebih efektif daripada menadion dan derivatnya. Keadaan yang ringan dapat diatasi dengan menghentikan atau mengurangi dosis antikoagulan tersebut, atau dengan pemberian dosis tunggal 1-5 mg filokuinon. Bila perdarahan hebat, diperlukan 20-40 mg filokuinon yang diberikan dengan segera di samping transfusi darah segar. Bila perlu setelah 4 jam diberikan lagi filokuinon.

Vitamin K mungkin bermanfaat pada hipoprotrombinemia yang disebabkan oleh pemakaian salisilat dosis besar, racun ular yang menginaktivasi protrombin atau asupan vitamin A yang berlebihan.

Pada penyakit hepatoselular, misalnya hepatitis dan sirosis hati, dapat terjadi hipoprotrombinemia karena sel hati tidak dapat membentuk faktor-faktor pembekuan darah. Pada keadaan ini pemberian vitamin K biasanya tidak akan memberikan hasil yang baik, bahkan dosis yang besar pada hepatitis dan sirosis yang berat dapat memperberat hipoprotrombinemia. Dengan memanfaatkan respons hipoprotrombinemia, pemberian vitamin K parenteral dapat digunakan untuk membedakan ikterus akibat obstruksi biliaris atau akibat penyakit hepatoselular.

4. MINERAL YANG DIBUTUHKAN DALAM JUMLAH RELATIF BANYAK

KALSIMUM

Kalsium merupakan mineral yang paling banyak didapatkan di dalam tubuh. Untuk absorpsinya

diperlukan vitamin D. Kebutuhan kalsium meningkat pada masa pertumbuhan, selama laktasi dan pada wanita pascamenopause. Bayi yang mendapat susu buatan memerlukan tambahan kalsium. Selain itu asupan kalsium juga perlu ditingkatkan bila makanan banyak mengandung protein dan/atau fosfor. Banyak peneliti yang menganjurkan asupan sekitar 1,2 g/hari untuk pasien alkoholik, sindrom malabsorpsi dan pasien-pasien yang mendapat kortikosteroid, isoniazid, tetrasiklin atau antasid yang mengandung aluminium.

FOSFOR

Mineral ini terlibat dalam penggunaan vitamin B kompleks di dalam tubuh. Fosfor terdapat pada semua jaringan tubuh dan di dalam tulang dan gigi didapatkan dalam jumlah yang hampir sama dengan kalsium. Fosfor sangat penting sebagai buffer cairan tubuh. Lemak, protein, karbohidrat dan berbagai enzim yang berperan dalam transfer energi mengandung mineral ini. Makanan dengan komposisi yang baik sudah mengandung fosfor yang cukup. Perbandingan kandungan kalsium dan fosfor dalam makanan dianjurkan 1 : 1. Pada orang dewasa defisiensi umumnya tidak terjadi kecuali pada alkoholisme, penggunaannya antasid yang tidak dapat diabsorpsi untuk jangka lama, muntah berkepanjangan, pasien penyakit hati atau hipoparatiroidisme.

MAGNESIUM

Magnesium mengaktivasi banyak sistem enzim (misalnya alkali fosfatase, leusin aminopeptidase) dan merupakan kofaktor yang penting pada fosforilasi oksidatif, pengaturan suhu tubuh, kontraktilitas otot dan kepekaan saraf. Pada orang sehat dengan makanan yang bervariasi defisiensi magnesium jarang terjadi. Kebutuhan akan magnesium tergantung pada jumlah protein, kalsium dan fosfor yang dimakan.

Hipomagnesemia meningkatkan kepekaan saraf dan transmisi neuromuskuler. Pada keadaan defisiensi berat mengakibatkan tetani dan konvulsi. Hipomagnesemia dapat terjadi pada pasien alkoholik, kwashiorkor, tetani infantil, diabetes, sindrom malabsorpsi, hiper atau hipoparatiroidisme, penyakit ginjal, selama terapi diuretik, pada pasien yang hanya mendapat makanan secara parenteral, pasca bedah.

Hipermagnesemia menyebabkan vasodilatasi perifer dan hilangnya refleksi tendon, mempunyai efek seperti kurare pada sambungan saraf - otot dan menghambat pelepasan katekolamin dari kelenjar adrenal. Kegagalan pernapasan dan henti jantung dapat terjadi setelah dosis sangat besar.

KALIUM

Perbedaan kadar kalium (kation utama dalam cairan intrasel) dan natrium (kation utama dalam cairan ekstrasel) mengatur kepekaan sel, konduksi impuls saraf dan keseimbangan dan volume cairan tubuh.

Meskipun defisiensi jarang terjadi pada individu yang mendapat makanan yang cukup, hipokalemia dapat terjadi pada anak-anak yang makanannya tidak mengandung protein. Penyebab hipokalemia yang paling sering adalah terapi diuretik terutama tiazid. Lain penyebab hipokalemia adalah diare yang berkepanjangan terutama pada anak, hiperaldosteronisme, terapi cairan parenteral yang tidak tepat atau tidak mencukupi, penggunaan kortikosteroid atau laksana jangka lama. Aritmia jantung dan gangguan neuromuskular merupakan akibat hipokalemia yang paling berbahaya.

Hiperkalemia paling sering disebabkan gangguan ekskresi kalium oleh ginjal yang dapat terjadi pada pasien dengan insufisiensi korteks adrenal, gagal ginjal akut, gagal ginjal kronik terminal, suplementasi vitamin K yang tidak sesuai dosis atau indikasinya, atau penggunaan antagonis aldosteron. Aritmia jantung dan gangguan konduksi merupakan gejala sisa yang paling berbahaya. Lain manifestasi hiperkalemia termasuk kelemahan dan parestesia.

Keterangan lain lihat Bab 25 (diuretik).

NATRIUM

Natrium penting untuk membantu mempertahankan volume dan keseimbangan cairan tubuh. Kadarnya dalam cairan tubuh diatur oleh mekanisme homeostatik. Banyak individu mengkonsumsi natrium melebihi dari yang dibutuhkan. Pembatasan natrium seringkali dianjurkan pada pasien gagal jantung kongestif, sirosis hati dan hipertensi. Asupan yang kurang dari normal yang dimulai sejak masa kanak-kanak dan berlanjut sampai dewasa dapat membantu pencegahan hipertensi pada individu tertentu. Akan tetapi pembatasan natrium pada wanita sehat selama kehamilan tidak dianjurkan.

Hipernatremia jarang ditemui pada individu sehat tetapi dapat terjadi setelah diare atau muntah yang lama terutama pada bayi, pada gangguan ginjal, fibrosis kistik atau insufisiensi korteks adrenal, atau pada penggunaan diuretik tiazid. Keringat yang berlebihan dapat mengakibatkan kehilangan natrium yang banyak dan perlu diganti dalam bentuk air dan NaCl.

KLORIDA

Klorida merupakan anion yang paling penting dalam mempertahankan keseimbangan elektrolit. Alkalosis metabolik hipokloremik dapat terjadi setelah muntah yang lama atau penggunaan diuretik berlebihan. Kehilangan klorida berlebihan dapat menyertai kehilangan berlebihan natrium. Kemungkinan terjadinya hiperkalemia perlu dipertimbangkan bila terpaksa menggunakan KCl sebagai pengganti klorida yang hilang.

SULFUR

Beberapa asam amino, tiamin dan biotin mengandung sulfur. Meskipun sulfur esensial untuk manusia fungsinya yang tepat selain sebagai komponen tersebut di atas tidak diketahui. Demikian pula sampai saat ini belum diketahui kebutuhannya per hari.

5. UNSUR HARA (TRACE ELEMENTS)

FLUOR

Fluor terdapat pada gigi dan bermanfaat untuk menurunkan insidens karies dentis terutama pada anak. Selain itu fluor juga membantu retensi kalsium pada tulang. Akan tetapi bukti-bukti yang menunjukkan bahwa suplementasi fluor bermanfaat untuk mencegah atau memperbaiki penyakit tulang seperti osteoporosis masih kontroversial.

Fluoridasi air minum dengan kadar optimum 0,7-1,2 ppm merupakan cara yang paling efisien dan ekonomis untuk menjamin asupan fluor yang cukup. Dengan fluoridasi air minum dan penggunaan pasta gigi yang mengandung fluor maka prevalensi karies dentis menurun 30% - 60% pada 20 tahun terakhir ini. Suplementasi fluor hanya dibu-

tuhkan bila kandungan fluor dalam air minum kurang dari 0,7 ppm dan dosis yang diperlukan tergantung dari kandungan fluor dalam air tersebut (Tabel 49-2).

Tabel 49-2. DOSIS SUPLEMENTASI FLUOR (MG ION FLUOR/HARI) DIDASARKAN PADA KANDUNGAN FLUOR DALAM AIR MINUM*

Umur (th)	Kadar fluor dalam air (ppm)		
	< 0,3	0,3 - 0,7	> 0,7
lahir - 2	0,25	0	0
2 - 3	0,50	0,25	0
3 - 13	1,00	0,50	0

* dari *Accepted Dental Therapeutics* 1984

Toksitas menahun (fluorosis) biasanya akibat paparan jangka lama dengan insektisida atau debu industri atau meminum air yang mengandung fluor > 4 ppm untuk jangka lama. Fluorosis gigi (*Mottled enamel*) dapat terjadi pada gigi yang sedang tumbuh dan pada orang yang lebih tua dapat menyebabkan osteomalasia dan osteosklerosis. Gangguan yang nyata pada gigi dan tulang terjadi bila air mengandung fluor lebih dari 8 ppm atau akibat kombinasi suplementasi dan asupan fluor melalui air.

SENG (Zn)

Zn merupakan kofaktor lebih dari 100 enzim dan penting untuk metabolisme asam nukleat dan sintesis protein. Mineral ini diperlukan untuk pertumbuhan, fungsi dan maturasi alat kelamin, nafsu makan dan ketajaman rasa, serta penyembuhan luka.

Absorpsi Zn dipercepat oleh ligand berat molekul rendah yang berasal dari pankreas. Kurang lebih 20-30% Zn peroral diabsorpsi terutama pada duodenum dan usus halus bagian proksimal. Jumlah Zn yang diabsorpsi tergantung pada berbagai faktor termasuk sumbernya. Zn yang berasal dari hewan umumnya diabsorpsi lebih baik daripada yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Mungkin hal

ini disebabkan oleh adanya fitat dan serat tumbuhan yang mengikat Zn pada usus sehingga tidak dapat diabsorpsi. Fosfat, besi, Cu, Pb, kadmium dan kalium juga menghambat absorpsi Zn. Sebaliknya absorpsi Zn ditingkatkan pada masa kehamilan, oleh kortikosteroid dan endotoksin.

Zn didistribusi ke seluruh tubuh dan kadar tertinggi didapatkan pada koroid mata, spermatozoa, rambut, kuku, tulang dan prostat. Di dalam plasma sebagian besar Zn terikat pada protein terutama pada albumin, α -2-makroglobulin dan transferin. ASI mengandung 3 mg/L Zn pada saat setelah melahirkan, tetapi selanjutnya menurun.

Ekskresinya terutama melalui feses sejumlah kurang lebih 2/3 dari asupan Zn. Hanya sekitar 2% diekskresi melalui urin. Kehilangan Zn dalam jumlah besar dapat terjadi akibat diare atau keluarnya cairan dari fistula.

Defisiensi Zn dapat terjadi sebagai akibat asupan yang tidak cukup misalnya pada orang tua, alkoholisme dengan sirosis dan gizi buruk; absorpsi yang kurang misalnya pada sindrom malabsorpsi, fibrosis kistik; meningkatnya ekskresi Zn misalnya pada anemia *sickle cell*, luka bakar yang luas, fistula yang mengeluarkan cairan; atau pada pasien dengan gangguan metabolisme bawaan misalnya akrodermatitis enteropatik. Defisiensi Zn pada ibu hamil mungkin dapat menimbulkan efek teratogenik, karena malformasi dan gangguan tingkah laku terjadi pada janin hewan coba.

Manifestasi kulit akibat defisiensi Zn yang mirip dengan akrodermatitis enteropatik dilaporkan terjadi setelah pemberian makanan parenteral jangka panjang. Oleh karena itu pasien yang mendapat seluruh makanan secara parenteral selama kurang lebih satu bulan harus mendapat tambahan Zn. Bila sumber makanan satu-satunya adalah makanan formula maka perlu diberikan Zn 100% AKG.

Disfungsi kelamin dan impoten yang terjadi pada pasien penyakit ginjal kadang-kadang sebagian dapat diatasi dengan pemberian Zn. Selama dialisis $ZnCl_2$ mungkin dapat ditambahkan pada dialisat dengan jumlah yang cukup (400 μ g/L) untuk mempertahankan kadar plasma 100-150 mg/dl.

Bukti yang menunjukkan bahwa Zn dapat mempercepat penyembuhan luka atau tukak kronik masih kontroversial. Percepatan penyembuhan luka setelah penggunaan Zn mungkin terjadi hanya pada pasien yang mengalami defisiensi. Banyak pasien rawat-inap dan usia lanjut mengalami defisiensi Zn yang sangat ringan, untuk mereka tambahan Zn mungkin bermanfaat bila mengalami penyembuhan luka yang lambat.

Zn mempunyai batas keamanan yang relatif lebar. Dengan dosis 1 mg/kg/hari untuk mengobati defisiensi hampir tidak menimbulkan efek samping, meskipun dosis berlebihan jangka lama tidak dianjurkan. Kadar Zn yang tinggi dapat menghambat respons imun dengan menghambat migrasi neutrofil dan mengakibatkan terjadinya akumulasi. Asupan Zn yang berlebihan juga dapat menyebabkan defisiensi Cu dan besi, karena dapat mempengaruhi absorpsi dan penggunaannya serta dapat menyebabkan mual, muntah, sakit kepala, mengigil, demam, malaise, dan nyeri abdomen.

SELENIUM

Selenium merupakan unsur enzim glutathion peroksidase yang terdapat pada sebagian besar jaringan tubuh. Dan hal ini menerangkan sebagian aktivitas biologik yang ditimbulkannya. Selain itu terdapat hubungan erat antara vitamin E dan selenium.

Bukti yang menunjukkan bahwa selenium merupakan mineral yang penting untuk manusia terlihat pada penelitian penyakit Keshan yaitu kardiomopati yang fatal, yang terjadi pada anak dan wanita muda di Cina. Insidens penyakit ini ternyata tinggi pada anak-anak yang hidup di daerah dimana kadar selenium pada makanan utamanya rendah. Dengan tambahan selenium secara masal maka praktis penyakit tersebut tidak terjadi. Kardiomopati sejenis juga ditemukan pada beberapa pasien yang mendapat makanan parenteral jangka panjang, mungkin sekurang-kurangnya sebagian hal ini disebabkan oleh defisiensi selenium. Akan tetapi masih diperlukan informasi lebih lanjut mengenai kebutuhannya.

Diperkirakan asupan selenium melalui makanan telah mencukupi kebutuhan. Selenium 0,05-0,2 mg/hari nampaknya aman untuk orang dewasa. Penggunaannya untuk memperpanjang hidup atau pencegahan kanker dan penyakit jantung iskemik tidak disokong oleh data yang ada. Selenium dosis besar bersifat toksik dan dapat menyebabkan alopesia, lepasnya kuku, lemah, mual, dan muntah.

YODIUM

Yodium merupakan bagian dari hormon tiroid: tetrayodotironin (tiroksin) dan triyodotironin. Keadaan defisiensi mengakibatkan terjadinya hiperplasia dan hipertrofi kelenjar tiroid (goiter endemik). Pe-

nyakit ini terjadi di daerah dimana tanahnya kurang mengandung yodium dan sering terjadi sebelum tersedianya garam meja beryodium. Garam meja beryodium merupakan sumber yodium yang murah dan efisien. Selain itu yodium juga banyak didapatkan pada makanan laut.

Mineral ini dibutuhkan sejumlah 100-300 µg/hari dan sampai dengan 1 mg/hari mungkin dapat dikonsumsi dengan aman. Kebutuhan yodium meningkat pada anak yang sedang tumbuh dan wanita pada masa hamil dan laktasi. Akan tetapi penggunaan jumlah besar jangka lama selama kehamilan dapat mengakibatkan pembesaran tiroid neonatus, hipotiroidisme atau kretinisme.

Manifestasi intoksikasi yodium akut terlihat pada kelenjar tiroid, kelenjar saliva, mata dan dapat menyebabkan edema, demam, konjungtivitis. Edema laring dapat mengakibatkan obstruksi jalan nafas yang bisa fatal. Reaksi lokal pada saluran cerna seperti nyeri abdomen, muntah dan diare yang kadang-kadang berdarah dapat terjadi dan dapat mengakibatkan terjadinya dehidrasi dan syok.

Intoksikasi kronik yodium (yodisme) lebih sering terjadi. Sensitivitas terhadap yodium bervariasi antar individu, dan yodium 6 mg atau lebih per hari dapat menghambat aktivitas tiroid dan mengakibatkan terjadinya hipotiroidisme. Gejala yang timbul antara lain reaksi hipersensitivitas misalnya ruam kulit dan dermatoses (yang nampaknya tergantung dosis), mual, edema muka dan mata, sakit kepala, batuk dan iritasi lambung.

Keterangan lebih lanjut mengenai yodium dapat dilihat pada Bab Hormon Tiroid.

KROMIUM

Kromium trivalen berperan sebagai kompleks kofaktor untuk insulin dan karena itu berperan pada penggunaan glukosa secara normal di dalam tubuh. Kromium bentuk organik terdapat pada kompleks dinikotino-glutathion pada makanan dan nampaknya diabsorpsi lebih baik daripada bentuk anorganik.

Defisiensi pernah dilaporkan pada penderita yang hanya mendapat makanan secara parenteral selama 5 bulan - 3 tahun. Penderita-penderita tersebut mengalami neuropati perifer dan atau ensefalopati yang membaik dengan penggunaan kromium 150 µg/hari. Gejala defisiensi lain seperti diabetes dengan gangguan penggunaan glukosa. Akan tetapi pada orang normal tambahan kromium tidak menimbulkan efek hipoglikemik.

MANGAN

Mineral ini terdapat pada mitokondria sel, terutama pada kelenjar hipofisis, hati, pankreas, ginjal dan tulang. Mangan mempengaruhi sintesis mukopolisakarida, menstimulasi sintesis kolesterol hati dan asam lemak, dan merupakan kofaktor banyak enzim seperti arginase dan alkali fosfatase di hati. Banyak jenis makanan mengandung mangan dalam jumlah besar. Pada orang dewasa asupan sejumlah 2-5 mg aman dan cukup jumlahnya. Bila makanan hanya diberikan secara parenteral untuk jangka panjang maka diperlukan suplementasi mangan.

Pada daerah tambang dan industri dapat terjadi intoksikasi mangan menahun akibat inhalasi mangan. Gejala Parkinson dapat timbul dan berlan-

jut, kecuali bila pajanan dihindarkan. Rigiditas dan distonia dapat diatasi dengan levodopa.

MOLIBDEN

Molibden merupakan konstituen penting dari banyak enzim. Mineral ini diabsorpsi baik dan terdapat dalam tulang, hati, ginjal. Defisiensi jarang terjadi. Molibden 0,15-0,5 mg/hari diperkirakan cukup dan aman untuk orang dewasa dan nampaknya dapat dipenuhi oleh makanan sehari-hari.

Asupan sebesar 10-15 mg/hari disertai dengan gejala seperti pirai, sedangkan kelebihan ringan mungkin disertai dengan keluarnya Cu secara bermakna melalui urin.

XV. OBAT HEMATOLOGIK

50. ANTIANEMIA DEFISIENSI

S. Wardhini B.P. dan Hedi R. Dewoto

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Antianemia hipokromik<ol style="list-style-type: none">1.1. Besi dan garam-garamnya1.2. Obat lain | <ol style="list-style-type: none">2. Antianemia megaloblastik<ol style="list-style-type: none">2.1. Sianokobalamin (Vitamin B₁₂)2.2. Asam folat |
|---|---|

Dalam bab ini dibahas obat yang penting untuk eritropoiesis normal yaitu zat besi (Fe), vitamin B₁₂ (sianokobalamin) dan asam folat. Dengan demikian obat-obat ini digunakan untuk mengobati anemia dan dinamakan juga sebagai hematinik. Obat lain yang berpengaruh terhadap eritropoiesis yaitu riboflavin, piridoksin, kobal dan tembaga akan disinggung sedikit, tetapi beberapa hormon yang secara tidak langsung juga mempengaruhi eritropoiesis misalnya hormon tiroid, gonad dan adrenal dibicarakan dalam bab-bab yang bersangkutan.

Di samping itu dikenal adanya faktor pertumbuhan sel darah merah yaitu eritropoetin yang dibentuk oleh ginjal. Zat ini berperan sebagai regulator proliferasi eritrosit, sehingga bila terganggu dapat berakibat anemia berat. Selain diproduksi oleh ginjal dalam sel peritubuler dari tubuli proksimalis, dalam jumlah kecil protein ini disintesis oleh hati. Untuk kepentingan pengobatan eritropoetin diproduksi sebagai rekombinan eritropoetin manusia yang disebut "epoetin alfa". Sedangkan indikasi utama adalah untuk anemia pada gagal ginjal kronik dan pada penderita yang menjalani hemodialisis.

Besi dibutuhkan untuk produksi hemoglobin (Hb), sehingga defisiensi Fe akan menyebabkan terbentuknya sel darah merah yang lebih kecil dengan kandungan Hb yang rendah dan menimbulkan anemia hipokromik mikrositik. Vitamin B₁₂ dan asam folat dibutuhkan untuk sintesis DNA yang normal, sehingga defisiensi salah satu vitamin ini menimbulkan gangguan produksi dan maturasi eritrosit yang memberikan gambaran sebagai anemia megaloblastik. Berbeda dengan asam folat, defi-

siensi vitamin B₁₂ juga menyebabkan kelainan neurologik.

1. ANTIANEMIA HIPOKROMIK

1.1. BESI DAN GARAM-GARAMNYA

SEJARAH

Terdapatnya zat besi (Fe) dalam darah baru diketahui setelah penelitian oleh Lemery dan Goeffy (1713), kemudian Pierre Bland (1831) mendapatkan bahwa FeSO₄ dan K₂CO₃ dapat memperbaiki keadaan klorosis, anemia akibat defisiensi Fe. Akan tetapi, sebenarnya berabad-abad sebelum Masehi, bangsa Yunani dan India telah menggunakan bahan-bahan yang mengandung Fe untuk mendapatkan tentara yang kuat. Bangsa Yunani merendam pedang-pedang tua dan meminum airnya.

DISTRIBUSI DALAM TUBUH

Tubuh manusia sehat mengandung $\pm 3,5$ g Fe yang hampir seluruhnya dalam bentuk ikatan kompleks dengan protein. Ikatan ini kuat dalam bentuk organik, yaitu sebagai ikatan nonion dan lebih lemah dalam bentuk anorganik, yaitu sebagai ikatan ion. Besi mudah mengalami oksidasi atau reduksi. Kira-kira 70 % dari Fe yang terdapat dalam tubuh

merupakan Fe fungsional atau esensial, dan 30 % merupakan Fe yang nonesensial. Fe esensial ini terdapat pada (1) hemoglobin ± 66 %; (2) mioglobin 3%; (3) enzim tertentu yang berfungsi dalam transfer elektron misalnya sitokromoksidase, suksinil dehidrogenase dan xantin oksidase sebanyak 0,5 %, dan (4) pada transferin 0,1 %. Besi nonesensial terdapat sebagai cadangan dalam bentuk feritin dan hemosiderin sebanyak 25 %, dan pada parenkim jaringan kira-kira 5 %. Cadangan Fe pada wanita hanya 200-400 mg, sedangkan pada pria kira-kira 1 gram.

FARMAKOKINETIK

Absorpsi. Absorpsi Fe melalui saluran cerna terutama berlangsung di duodenum; makin ke distal absorpsinya makin berkurang. Zat ini lebih mudah diabsorpsi dalam bentuk fero. Transportnya melalui sel mukosa usus terjadi secara transport aktif. Ion fero yang sudah diabsorpsi akan diubah menjadi ion feri dalam sel mukosa. Selanjutnya ion feri akan masuk ke dalam plasma dengan perantara transferin, atau diubah menjadi feritin dan disimpan dalam sel mukosa usus. Secara umum, bila cadangan dalam tubuh tinggi dan kebutuhan akan zat besi rendah, maka lebih banyak Fe diubah menjadi feritin. Bila cadangan rendah atau kebutuhan meningkat, maka Fe yang baru diserap akan segera diangkut dari sel mukosa ke sumsum tulang untuk eritropoesis. Eritropoesis dapat meningkat sampai lebih dari 5 kali pada anemia berat atau hipoksia.

Jumlah Fe yang diabsorpsi sangat tergantung dari bentuk dan jumlah absolutnya serta adanya zat-zat lain. Makanan yang mengandung ± 6 mg Fe/1000 kilokalori akan diabsorpsi 5-10 % pada orang normal. Absorpsi dapat ditingkatkan oleh kobal, inosin, etionin, vitamin C, HCl, suksinat dan senyawa asam lain. Asam akan mereduksi ion feri menjadi fero dan menghambat terbentuknya kompleks Fe dengan makanan yang tidak larut. Sebaliknya absorpsi Fe akan menurun bila terdapat fosfat atau antasida misalnya kalsium karbonat, aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida. Besi yang terdapat pada makanan hewani umumnya diabsorpsi rata-rata dua kali lebih banyak dibandingkan dengan makanan nabati.

Kadar Fe dalam plasma berperan dalam mengatur absorpsi Fe. Absorpsi ini meningkat pada keadaan defisiensi Fe, berkurangnya depot Fe dan meningkatnya eritropoesis. Selain itu, bila Fe diberi-

kan sebagai obat, bentuk sediaan, dosis dan jumlah serta jenis makanan dapat mempengaruhi absorpsinya.

Transport. Setelah diabsorpsi, Fe dalam darah akan diikat oleh transferin (siderofilin), suatu beta 1-globulin glikoprotein, untuk kemudian diangkut ke berbagai jaringan, terutama ke sumsum tulang dan depot Fe. Jelas bahwa kapasitas pengikatan total Fe dalam plasma sebanding dengan jumlah total transferin plasma, tetapi jumlah Fe dalam plasma tidak selalu menggambarkan kapasitas pengikatan total Fe ini. Selain transferin, sel-sel retikulum dapat pula mengangkut Fe, yaitu untuk keperluan eritropoesis. Sel ini juga berfungsi sebagai gudang Fe.

Nasib. Kalau tidak digunakan dalam eritropoesis, Fe akan disimpan sebagai cadangan, dalam bentuk terikat sebagai feritin. Feritin terutama terdapat dalam sel-sel retikuloendotelial (di hati, limpa dan sumsum tulang). Cadangan ini tersedia untuk digunakan oleh sumsum tulang dalam proses eritropoesis; 10 % diantaranya terdapat dalam *labile pool* yang cepat dapat dikerahkan untuk proses ini, sedangkan sisanya baru digunakan bila *labile pool* telah kosong. Besi yang terdapat di dalam parenkim jaringan tidak dapat digunakan untuk eritropoesis.

Bila Fe diberikan IV, cepat sekali diikat oleh apoferitin (protein yang membentuk feritin) dan disimpan terutama di dalam hati, sedangkan setelah pemberian per oral terutama akan disimpan di limpa dan sumsum tulang. Fe yang berasal dari pemecahan eritrosit akan masuk ke dalam hati dan limpa. Penimbunan Fe dalam jumlah abnormal tinggi dapat terjadi akibat transfusi darah yang berulang-ulang atau akibat penggunaan preparat Fe dalam jumlah berlebihan yang diikuti absorpsi yang berlebihan pula.

Ekskresi. Jumlah Fe yang diekskresi setiap hari sedikit sekali, biasanya sekitar 0,5-1 mg sehari. Ekskresi terutama berlangsung melalui sel epitel kulit dan saluran cerna yang terkelupas, selain itu juga melalui keringat, urin, feses, serta kuku dan rambut yang dipotong. Pada proteinuria jumlah yang dikeluarkan dengan urin dapat meningkat bersama dengan sel yang mengelupas. Pada wanita usia subur dengan siklus haid 28 hari, jumlah Fe yang diekskresi sehubungan dengan haid diperkirakan sebanyak 0,5-1 mg sehari.

KEBUTUHAN BESI

Jumlah Fe yang dibutuhkan setiap hari dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor umur, jenis kelamin (sehubungan dengan kehamilan dan laktasi pada wanita) dan jumlah darah dalam badan (dalam hal ini Hb) dapat mempengaruhi kebutuhan, walaupun keadaan depot Fe memegang peranan yang penting pula. Dalam keadaan normal dapat diperkirakan bahwa seorang laki-laki dewasa memerlukan asupan sebesar 10 mg, dan wanita memerlukan 12 mg sehari guna memenuhi ambilan sebesar masing-masing 1 mg dan 1,2 mg sehari. Sedangkan pada wanita hamil dan menyusui diperlukan tambahan asupan 5 mg sehari.

Bila kebutuhan ini tidak dipenuhi, Fe yang terdapat di dalam gudang akan digunakan dan gudang lambat-laun menjadi kosong. Akibatnya timbul anemia defisiensi Fe. Hal ini dapat disebabkan oleh absorpsi yang jelek, perdarahan kronik dan kebutuhan yang meningkat. Keadaan ini memerlukan penambahan Fe dalam bentuk obat.

SUMBER ALAMI

Makanan yang mengandung Fe dalam kadar tinggi (lebih dari 5 mg/100 g) adalah hati, jantung, kuning telur, ragi, kerang, kacang-kacangan dan buah-buahan kering tertentu. Makanan yang mengandung besi dalam jumlah sedang (1-5 mg/100g) termasuk di antaranya daging, ikan, unggas, sayuran yang berwarna hijau dan biji-bijian. Sedangkan susu atau produknya, dan sayuran yang kurang hijau mengandung besi dalam jumlah rendah (kurang dari 1 mg/100 g).

EFEK NONTERAPI

Efek samping yang paling sering timbul berupa intoleransi terhadap sediaan oral, dan ini sangat tergantung dari jumlah Fe yang dapat larut dan yang diabsorpsi pada tiap pemberian. Gejala yang timbul dapat berupa mual dan nyeri lambung ($\pm 7-20\%$), konstipasi ($\pm 10\%$), diare ($\pm 5\%$) dan kolik. Gangguan ini biasanya ringan dan dapat dikurangi dengan mengurangi dosis atau dengan pemberian sesudah makan, walaupun dengan cara ini absorpsi dapat berkurang. Perlu diterangkan kemungkinan timbulnya feses yang berwarna hitam kepada penderita.

Pemberian Fe secara IM dapat menyebabkan reaksi lokal pada tempat suntikan yaitu berupa rasa sakit, warna coklat pada tempat suntikan, peradangan lokal dengan pembesaran kelenjar inguinal. Peradangan lokal lebih sering terjadi pada pemakaian IM dibandingkan IV. Selain itu dapat pula terjadi reaksi sistemik yaitu pada 0,5-0,8 % kasus. Reaksi yang dapat terjadi dalam 10 menit setelah suntikan adalah sakit kepala, nyeri otot dan sendi, hemolisis, takikardi, *flushing*, berkeringat, mual, muntah, bronkospasme, hipotensi, pusing dan kolaps sirkulasi. Sedangkan reaksi yang lebih sering timbul dalam 1/2-24 jam setelah suntikan misalnya sinkop, demam, menggigil, *rash*, urtikaria, nyeri dada, perasaan sakit pada seluruh badan dan ensefalopatia. Reaksi sistemik ini lebih sering terjadi pada pemberian IV, demikian pula syok atau henti jantung.

Intoksikasi akut sangat jarang terjadi pada orang dewasa, kebanyakan terjadi pada anak akibat menelan terlalu banyak tablet FeSO_4 yang mirip gula-gula. Intoksikasi akut ini dapat terjadi setelah menelan Fe sebanyak 1 g. Kelainan utama terdapat pada saluran cerna, mulai dari iritasi, korosi, sampai terjadi nekrosis. Gejala yang timbul seringkali berupa mual, muntah, diare, hematemesis serta feses berwarna hitam karena perdarahan pada saluran cerna, syok dan akhirnya kolaps kardiovaskular dengan bahaya kematian. Efek korosif dapat menyebabkan stenosis pilorus dan terbentuknya jaringan parut berlebihan di kemudian hari. Gejala keracunan tersebut di atas dapat timbul dalam waktu 30 menit atau setelah beberapa jam meminum obat. Terapi yang dapat dilakukan adalah sebagai berikut: pertama-tama diusahakan agar penderita muntah, kemudian diberikan susu atau telur yang dapat mengikat Fe sebagai kompleks protein Fe. Bila obat diminum kurang dari 1 jam sebelumnya, dapat dilakukan bilasan lambung dengan menggunakan larutan natrium bikarbonat 1 %. Akan tetapi, bila masuknya obat telah lebih dari satu jam, maka telah terjadi nekrosis sehingga bilasan lambung dapat menyebabkan perforasi. Selanjutnya keadaan syok dehidrasi dan asidosis harus diatasi. Selain itu, deferoksamin yang merupakan zat pengkelat (*chelating agent*) spesifik untuk besi, efektif untuk mengatasi efek toksik sistemik maupun lokal.

Intoksikasi menahun dapat mengakibatkan hemosiderosis.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan Fe hanya digunakan untuk pengobatan anemia defisiensi Fe. Penggunaan di luar in-

dikasi ini, cenderung menyebabkan penyakit penimbunan besi dan keracunan besi. Anemia defisiensi Fe paling sering disebabkan oleh kehilangan darah. Selain itu, dapat pula terjadi misalnya pada wanita hamil (terutama multipara) dan pada masa pertumbuhan, karena kebutuhan yang meningkat. Banyak anemia yang mirip anemia defisiensi Fe. Sebagai pegangan untuk diagnostik dalam hal ini ialah, bahwa pada anemia defisiensi Fe dapat terlihat granula berwarna kuning emas di dalam sel-sel retikuloendotelial sumsum tulang.

Sediaan Oral. Besi untuk pemberian oral tersedia dalam bentuk berbagai garam fero dari sulfat, fumarat, glukonat, suksinat, glutamat dan laktat. Tidak ada perbedaan absorpsi di antara garam-garam Fe ini. Jika ada, mungkin disebabkan oleh perbedaan kelarutannya dalam asam lambung. Dalam bentuk garam sitrat, tartrat, karbonat, pirofosfat, ternyata Fe sukar diabsorpsi; demikian pula sebagai garam feri (Fe^{+++}).

Sediaan yang banyak digunakan dan murah ialah hidrat sulfas ferosus ($\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) 300 mg yang mengandung 20 % Fe. Untuk anemia berat biasanya diberikan 3 kali 300 mg sulfas ferosus sehari selama 6 bulan. Dalam hal ini mula-mula absorpsi berjumlah ± 45 mg sehari, dan setelah depot Fe dipenuhi menurun menjadi 5-10 mg sehari. Selama kausa anemia belum disingkirkan terapi harus diteruskan. Pada mereka yang intoleran terhadap dosis setinggi ini, dosis harus dikurangi sampai jumlah yang diterima, atau bila perlu sediaan diganti dengan sediaan parenteral.

Berbeda dengan fero sulfat, fero fumarat tidak mudah mengalami oksidasi pada udara lembab; dosis efektifnya 600-800 mg/hari dalam dosis terbagi. Fero glukonat, fero laktat, fero karbonat dosis efektifnya kira-kira sama dengan fero sulfat. Terkadang pula sediaan Fe lepas lambat dan salut enterik, tetapi bioavailabilitas kurang baik.

Sediaan Parenteral. Penggunaan sediaan untuk suntikan IM dan IV hanya dibenarkan bila pemberian oral tidak mungkin; misalnya penderita bersifat intoleran terhadap sediaan oral, atau pemberian oral tidak menimbulkan respons terapeutik.

Iron-dextran (imferon) mengandung 50 mg Fe setiap ml (larutan 5 %) untuk penggunaan IM atau IV. Respons terapeutik terhadap suntikan IM ini tidak lebih cepat daripada pemberian oral. Dosis total yang diperlukan dihitung berdasarkan beratnya anemia, yaitu 250 mg Fe untuk setiap gram kekurangan Hb. Pada hari pertama disuntikkan 50

mg, dilanjutkan dengan 100-250 mg setiap hari atau beberapa hari sekali. Penyuntikan dilakukan pada kuadran atas luar *m. gluteus* dan secara dalam untuk menghindari pewarnaan kulit.

Untuk memperkecil reaksi toksik pada pemberian IV, dosis permulaan tidak boleh melebihi 25 mg, dan diikuti dengan peningkatan bertahap untuk 2-3 hari sampai tercapai dosis 100 mg/hari. Obat harus diberikan perlahan-lahan yaitu dengan menyuntikkan 20-50 mg/menit.

1.2. OBAT LAIN

RIBOFLAVIN. Riboflavin (vitamin B₂) dalam bentuk flavin mononukleotida (FMN) dan flavin-adenin dinukleotida (FAD) berfungsi sebagai koenzim dalam metabolisme flavo-protein dalam pernapasan sel. Sehubungan dengan anemia, ternyata riboflavin dapat memperbaiki anemia normokromik-normositik (*pure red-cell aplasia*). Anemia defisiensi riboflavin banyak terdapat pada malnutrisi protein-kalori, di mana ternyata faktor defisiensi Fe dan penyakit infeksi memegang peranan pula. Dosis yang digunakan cukup 10 mg sehari per oral atau IM.

PIRIDOKSIN. Vitamin B₆ ini mungkin berfungsi sebagai koenzim yang merangsang pertumbuhan heme. Defisiensi piridoksin akan menimbulkan anemia mikrositik hipokromik. Pada sebagian besar penderita akan terjadi anemia normoblastik sideroakrestik dengan jumlah Fe non hemoglobin yang banyak dalam prekursor eritrosit, dan pada beberapa penderita terdapat anemia megaloblastik. Pada keadaan ini absorpsi Fe meningkat, *Fe-binding protein* menjadi jenuh dan terjadi hiperferemia, sedangkan daya regenerasi darah menurun. Akhirnya akan didapatkan gejala hemosiderosis.

KOBAL. Defisiensi kobal belum pernah dilaporkan pada manusia. Kobal dapat meningkatkan jumlah hematokrit, hemoglobin dan eritrosit pada beberapa penderita dengan anemia refrakter, seperti yang terdapat pada penderita talasemia, infeksi kronik atau penyakit ginjal, tetapi mekanisme yang pasti tidak diketahui. Kobal merangsang pembentukan eritropoietin yang berguna untuk meningkatkan ambilan Fe oleh sumsum tulang, tetapi ternyata pada penderita anemia refrakter biasanya kadar eritropoietin sudah tinggi. Penyelidikan lain mendapatkan bahwa kobal menyebabkan hipoksia intrasel sehingga dapat merangsang pembentukan eritrosit.

Sebaliknya, kobal dosis besar justru menekan pembentukan eritrosit.

Kobal sering terdapat dalam campuran sediaan Fe, karena ternyata kobal dapat meningkatkan absorpsi Fe melalui usus. Akan tetapi, harus diingat bahwa kobal dapat menimbulkan efek toksik berupa erupsi kulit, struma, angina, tinitus, tuli, payah jantung, sianosis, koma, malaise, anoreksia, mual dan muntah.

TEMBAGA. Seperti telah diketahui kedua unsur ini terdapat dalam sitokrom oksidase, maka ada sangkut-paut antara metabolisme tembaga (Cu) dan Fe. Hingga sekarang belum ada kenyataan yang menunjukkan pentingnya penambahan Cu baik dalam makanan ataupun sebagai obat, dan defisiensi Cu pada manusia sangat jarang terjadi. Pada hewan coba, pengobatan anemia defisiensi Fe yang disertai hipokupremia dengan sediaan Fe, bersama atau tanpa Cu, memberikan hasil yang sama. Sebaliknya, pada anemia dengan defisiensi Cu (yang sukar dibedakan dari defisiensi Fe) diperlukan kedua unsur tersebut karena pada hewan dengan defisiensi Cu absorpsi Fe akan berkurang.

2. ANTIANEMIA MEGALOBLASTIK

Pembentukan eritrosit oleh sumsum tulang memerlukan sianokobalamin dan asam folat. Kekurangan salah satu atau kedua faktor ini dapat menyebabkan anemia yang disertai dengan dilepasnya eritrosit muda ke sirkulasi (eritrosit dengan inti dan sel yang berukuran lebih besar dari normal). Kekurangan vitamin B₁₂ atau asam folat dapat disebabkan oleh kurangnya asupan, terganggunya absorpsi, terganggunya utilisasi, meningkatnya kebutuhan, destruksi yang berlebihan atau ekskresi yang meningkat.

Defisiensi sianokobalamin menimbulkan anemia megaloblastik yang disertai gangguan neurologik; bila tidak cepat diobati kelainan neurologik ini dapat membuat penderita cacat seumur hidup. Penggunaan asam folat pada anemia pernisiiosa dapat memperbaiki anemia, sedangkan kelainan neurologik tidak dipengaruhi. Jelas dengan ini bahwa pada suatu anemia megaloblastik harus benar-benar dipastikan apakah kelainan yang ada merupakan anemia pernisiiosa atau bukan agar dapat diberikan terapi yang tepat.

2.1. SIANOKOBALAMIN

Sianokobalamin (vitamin B₁₂) merupakan satu-satunya kelompok senyawa alam yang mengandung unsur Co dengan struktur yang mirip derivat porfirin alam lain. Molekulnya terdiri atas bagian-bagian cincin porfirin dengan satu atom Co, basa dimetilbenzimidazol, ribosa dan asam fosfat. Umumnya senyawa dalam kelompok ini dinamakan kobalamin; penambahan gugus-CN pada kobalamin menghasilkan sianokobalamin, sedangkan penambahan gugus-OH menghasilkan zat yang dinamakan hidroksokobalamin.

Sianokobalamin yang aktif dalam tubuh manusia adalah deoksiadenosil kobalamin dan metilkobalamin. Dengan demikian sianokobalamin dan hidroksokobalamin yang terdapat dalam obat serta kobalamin lain dalam makanan harus diubah menjadi bentuk aktif ini.

FUNGSI METABOLIK. Vitamin B₁₂ bersama asam folat sangat penting untuk metabolisme intrasel. Pada rangkaian reaksi ini vitamin B₁₂ terdapat sebagai koenzim B₁₂ yang aktif yaitu 5-deoksiadenosilkobalamin dan metilkobalamin. Yang pertama merupakan unsur yang penting dalam reaksi enzimatis di mitokondria, sedangkan metilkobalamin diperlukan sebagai donor metil pada pembentukan metionin dan derivatnya dari homosistein. Jumlah vitamin B₁₂ yang tidak adekuat ternyata juga mempengaruhi metabolisme intrasel dari asam folat melalui interaksi yang kompleks. Interaksi ini merupakan rangkaian reaksi inti dalam sintesis purin dan pirimidin untuk pembentukan DNA. Inilah yang mendasari terjadinya anemia megaloblastik pada defisiensi vitamin B₁₂.

Kelainan neurologi pada defisiensi vitamin B₁₂ diduga karena kerusakan pada sarung mielin. Namun, mekanisme yang pasti belum dapat dijelaskan. Agaknya pembentukan bagian lemak dari sarung mielin memerlukan isomerisasi metilmalonat menjadi suksinat yang menggunakan deoksiadenosilkobalamin sebagai kofaktor.

DEFISIENSI VITAMIN B₁₂. Defisiensi kobalamin ditandai dengan gangguan hematopoiesis, gangguan neurologi, kerusakan sel epitel, terutama epitel saluran cerna, dan debilitas umum. Defisiensi ini dapat didiagnosis dengan mengukur kadar vitamin B₁₂ dalam plasma dan dengan uji fungsi lambung.

Defisiensi vitamin B₁₂ pada orang dewasa lebih sering disebabkan oleh gangguan absorpsinya, misalnya pada defisiensi vitamin B₁₂ yang klasik

yang disebut **anemia perniosa Addison**. Pada penyakit tersebut terjadi kegagalan sekresi faktor intrinsik Castle (FIC) oleh sel parietal lambung yang berfungsi dalam absorpsi vitamin B₁₂ di ileum.

Selain itu, sekresi FIC juga dapat berkurang pada kerusakan mukosa lambung oleh berbagai sebab. Gangguan fungsi ataupun struktur pada ileum, penyakit pankreas dan adanya infestasi parasit dalam usus dapat pula menyebabkan defisiensi vitamin B₁₂.

KEBUTUHAN VITAMIN B₁₂. Kebutuhan vitamin B₁₂ bagi orang sehat kira-kira 1 µg sehari yaitu sesuai dengan jumlah yang diekskresi oleh tubuh. Setiap hari tubuh akan mengeluarkan 3-7 µg sehari ke dalam saluran empedu; sebagian besar akan direabsorpsi melalui usus dan hanya 1 µg yang tidak direabsorpsi. Jadi jumlah tersebut cukup untuk mempertahankan jumlah vitamin B₁₂ dalam gudang. Pada defisiensi vitamin B₁₂ tanpa komplikasi, respons hematologik minimal sudah didapat dengan 1 µg sehari. Tetapi, pada anemia perniosa di mana faktor intrinsik Castle berkurang atau tidak ada, kebutuhan ini akan meningkat, sebab apa yang dikeluarkan melalui saluran empedu tidak dapat direabsorpsi.

SUMBER VITAMIN B₁₂ ALAMI. Sumber asli satu-satunya untuk vitamin B₁₂ adalah mikroorganisme. Bakteri dalam kolon manusia juga membentuk vitamin B₁₂, tetapi ini tidak berguna untuk memenuhi kebutuhan individu yang bersangkutan sebab absorpsi vitamin B₁₂ terutama berlangsung dalam ileum. Selain itu, vitamin B₁₂ dalam kolon ternyata terikat pada protein. Jadi sumber untuk memenuhi kebutuhan manusia adalah makanan hewani, sebab tumbuh-tumbuhan tidak mengandung vitamin B₁₂. Berbeda dengan manusia, usus halus hewan mengandung mikroorganisme yang menyebabkan hewan dapat memperoleh vitamin B₁₂ dari flora ususnya sendiri.

Vitamin B₁₂ dalam makanan manusia juga terikat pada protein, tetapi akan dibebaskan pada proses proteolisis. Jenis makanan yang kaya akan vitamin B₁₂ adalah jeroan (hati, ginjal, jantung) dan kerang. Kuning telur, susu kering bebas lemak dan makanan yang berasal dari laut (ikan sardin, kepiting) mengandung vitamin B₁₂ dalam jumlah sedang.

FARMAKOKINETIK.

Absorpsi. Sianokobalamin diabsorpsi baik dan cepat setelah pemberian IM dan SK. Kadar dalam

plasma mencapai puncak dalam waktu 1 jam setelah suntikan IM. Hidroksokobalamin dan koenzim B₁₂ lebih lambat diabsorpsi, agaknya karena ikatannya yang lebih kuat dengan protein. Absorpsi per oral berlangsung lambat di ileum; kadar puncak dicapai 8-12 jam setelah pemberian 3 mcg. Absorpsi ini berlangsung dengan dua mekanisme, yaitu dengan perantaraan faktor intrinsik Castle (FIC) dan absorpsi secara langsung.

Absorpsi dengan perantaraan FIC sangat penting, dan sebagian besar anemia megaloblastik disebabkan oleh gangguan mekanisme ini. Setelah dibebaskan dari ikatan protein vitamin B₁₂ dari makanan akan membentuk kompleks B₁₂ - FIC. FIC hanya mampu mengikat sejumlah 1,5-3 mcg vitamin B₁₂. Kompleks ini masuk ke ileum dan di sini melekat pada reseptor khusus di sel mukosa ileum untuk diabsorpsi. Untuk perlekatan ini diperlukan ion kalsium (ion magnesium dapat juga membantu) dan suasana pH sekitar 6. Absorpsi berlangsung dengan mekanisme pinositosis oleh sel mukosa ileum. FIC yang dihasilkan oleh sel parietal lambung, merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul 60 000. Bila sekresi FIC bertambah, misalnya akibat obat-obat kolinergik, histamin, dan mungkin juga beberapa hormon seperti ACTH, kortikosteroid dan hormon tiroid, maka absorpsi vitamin B₁₂ juga akan meningkat. Karena untuk diabsorpsi vitamin B₁₂ harus dibebaskan lebih dahulu dari protein, maka jumlah yang diabsorpsi juga tergantung dari ikatannya dengan makanan/jenis makanan.

Faktor intrinsik konsentrat (eksogen) yang diberikan bersama vitamin B₁₂ hanya berguna untuk penderita yang kurang mensekresi FIC dan penderita menolak untuk disuntik. Kebanyakan penderita akan menjadi refrakter setelah pengobatan lebih dari satu tahun, diduga karena terbentuknya antibodi terhadap faktor intrinsik konsentrat di usus. Yang juga dapat mengurangi absorpsi vitamin B₁₂ ialah pengkelat kalsium dan sorbitol dosis besar (mungkin menyebabkan diare).

Absorpsi secara langsung tidak begitu penting, karena baru terjadi pada kadar vitamin B₁₂ yang tinggi, dan berlangsung secara difusi; jadi merupakan suatu *mass action effect*.

Transport. Setelah diabsorpsi, hampir semua vitamin B₁₂ dalam darah terikat dengan protein plasma. Sebagian besar terikat pada beta-globulin (transkobalamin II), sisanya terikat pada alfa-glikoprotein

(transkobalamin I) dan inter-alfa-glikoprotein (transkobalamin III). Vitamin B₁₂ yang terikat pada transkobalamin II akan diangkut ke berbagai jaringan, terutama hati yang merupakan gudang utama penyimpanan vitamin B₁₂ (50-90 %). Kadar normal vitamin B₁₂ dalam plasma adalah 200-900 pg/ml dengan simpanan sebanyak 1-10 mg dalam hepar.

Nasib dan ekskresi. Baik sianokobalamin maupun hidroksokobalamin dalam jaringan dan darah terikat oleh protein. Seperti halnya koenzim B₁₂, ikatan dengan hidroksokobalamin lebih kuat sehingga sukar diekskresi melalui urin. Di dalam hati kedua kobalamin tersebut akan diubah menjadi koenzim B₁₂. Pengurangan jumlah kobalamin dalam tubuh disebabkan oleh ekskresi melalui saluran empedu; sebanyak 3-7 mcg sehari harus direabsorpsi dengan perantaraan FIC. Ekskresi bersama urin hanya terjadi pada bentuk yang tidak terikat protein. Delapan puluh sampai 95 % vitamin B₁₂ akan diretensi dalam tubuh bila diberikan dalam dosis sampai 50 mcg; dengan dosis yang lebih besar, jumlah yang diekskresi akan lebih banyak. Jadi bila kapasitas ikatan protein dari hati, jaringan dan darah telah jenuh, vitamin B₁₂ bebas akan dikeluarkan bersama urin sehingga tidak ada gunanya memberikan vitamin B₁₂ dalam jumlah yang terlalu besar.

Vitamin B₁₂ dapat menembus sawar urin dan masuk ke dalam sirkulasi bayi.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Vitamin B₁₂ diindikasikan untuk penderita defisiensi vitamin B₁₂ misalnya anemia pernisirosa. Pada penderita tanpa komplikasi perbaikan subyektif dan obyektif cepat diperoleh. Karena kausa tidak dihilangkan (kekurangan FIC tidak diperbaiki), penderita memerlukan terapi seumur hidup. Pada penderita anemia pernisirosa yang berat, selain gejala anemia mungkin terdapat trombositopenia dan leukopenia berat, kerusakan neurologik yang menyolok, kerusakan hati berat atau komplikasi bentuk lain. Walaupun diagnosis pasti belum ditegakkan, sebaiknya langsung disuntikkan 100 mcg sianokobalamin dan asam folat 1-5 mg secara IM. Selanjutnya 100 mcg sianokobalamin IM dan 1-2 mg asam folat per oral diberikan selama 1-2 minggu. Tindakan ini dilakukan untuk menghindari kerusakan neurologik yang lebih berat.

Vitamin B₁₂ tersedia dalam bentuk tablet untuk pemberian oral dan larutan untuk suntikan. Peng-

gunaan sediaan oral pada pengobatan anemia pernisirosa kurang bermanfaat dan biasanya terapi oral lebih mahal daripada terapi parenteral. Sediaan antianemia yang terdiri dari campuran Fe, vitamin B₁₂, asam folat, kobal, Cu, ekstrak hati dan sebagainya, selain mahal, juga akan mengaburkan etiologi anemia yang sebenarnya. Meskipun sediaan oral dapat bermanfaat sebagai suplemen diet, namun kecil manfaatnya untuk penderita yang kekurangan faktor intrinsik atau penderita dengan gangguan ileum, karena absorpsi secara difusi tidak dapat diandalkan sebagai terapi efektif. Maka cara pemberian yang terbaik adalah secara IM atau SK yang disuntikkan dalam.

Dikenal tiga jenis suntikan vitamin B₁₂ yaitu (1) larutan sianokobalamin yang berkekuatan 10-1000 mcg/ml; (2) larutan ekstrak hati dalam air; dan (3) suntikan depot vitamin B₁₂. Suntikan larutan sianokobalamin jarang sekali menyebabkan reaksi alergi dan iritasi di tempat suntikan. Kalau terjadi reaksi alergi biasanya karena sediaanannya tidak murni. Manfaat larutan ekstrak hati terhadap anemia pernisirosa disebabkan oleh vitamin B₁₂ yang terkandung di dalamnya. Penggunaan suntikan ekstrak hati ini dapat menimbulkan reaksi alergi lokal maupun umum, dan dari yang ringan sampai berat. Reaksi ini disebabkan oleh alergen yang bersifat spesies spesifik dan bukan organ spesifik. Tidak ada hipersensitivitas silang antara larutan ekstrak hati dengan sianokobalamin. Tujuan penggunaan suntikan depot vitamin B₁₂ adalah untuk mengurangi frekuensi suntikan. Namun manfaat penggunaan sediaan ini masih dalam penelitian.

Selain sediaan-sediaan di atas, terdapat pula suntikan hidroksokobalamin 100 mcg yang memberikan efek lebih lama daripada sianokobalamin, sehingga interval penyuntikkan dapat diperpanjang. Akan tetapi pada penyuntikkan sediaan ini dapat terbentuk antibodi terhadap transkobalamin II yang mengikatnya.

Dosis sianokobalamin untuk penderita anemia pernisirosa tergantung dari berat anemianya, ada tidaknya komplikasi dan respons terhadap pengobatan. Secara garis besar cara penggunaannya dibagi atas terapi awal yang intensif dan terapi penunjang.

Sebelum pengobatan dimulai dapat dilakukan percobaan terapi untuk memastikan diagnosis anemia pernisirosa. Untuk ini hanya dibutuhkan dosis 1-10 mcg sehari yang diberikan selama 10 hari. Jumlah sekecil ini akan menimbulkan respons he-

matologik berupa reaksi retikulosit pada anemia perniosa tanpa komplikasi. Percobaan terapi ini tidak dianjurkan pada penderita anemia megaloblastik berat dengan gangguan neurologi, sebab pengobatan harus segera dimulai, demikian pula pada penderita usia lanjut yang lebih rentan terhadap hipoksia jaringan akibat anemia.

Pada **terapi awal** diberikan dosis 100 mcg sehari parenteral selama 5-10 hari. Dengan terapi ini respons hematologik baik sekali, tetapi respons dapat kurang memuaskan bila terdapat keadaan yang menghambat hematopoiesis misalnya infeksi, uremia atau penggunaan kloramfenikol. Respons yang buruk dengan dosis 100 mcg/hari selama 10 hari, mungkin juga disebabkan oleh salah diagnosis atau potensi obat yang kurang. Progresi kerusakan neurologik pada anemia perniosa dapat dihentikan dengan sempurna, sedangkan perbaikan yang nyata dari kerusakan yang telah terjadi hanya dapat diperoleh bila terapi dimulai sedini mungkin.

Terapi penunjang dilakukan dengan memberikan dosis penunjang 100- 200 mcg sebulan sekali sampai diperoleh remisi yang lengkap yaitu jumlah eritrosit dalam darah $\pm 4,5$ juta/mm³ dan morfologi hematologik berada dalam batas-batas normal. Kemudian 100 mcg sebulan sekali cukup untuk mempertahankan remisi. Pemberian dosis penunjang setiap bulan ini penting sebab retensi vitamin B₁₂ terbatas, walaupun diberikan dosis sampai 1000 mcg.

2.2. ASAM FOLAT

Asam folat (asam pteroilmonoglutamat, PmGA) terdiri atas bagian-bagian pteridin, asam para-aminobenzoat dan asam glutamat. Dari penelitian terbukti bahwa yang memiliki arti biologik adalah gugus PABA dan gugus asam glutamat. PmGA bersama-sama dengan konjugat yang mengandung lebih dari satu asam glutamat, membentuk suatu kelompok zat yang dikenal sebagai folat. Folat terdapat dalam hampir setiap jenis makanan dengan kadar tertinggi dalam hati, ragi dan daun hijau yang segar. Folat mudah rusak dengan pengolahan (pemasakan) makanan.

FUNGSI METABOLIK. PmGA merupakan prekursor inaktif dari beberapa koenzim yang berfungsi pada transfer unit karbon tunggal (*single carbon unit*). Mula-mula folat reduktase mereduksi PmGA menjadi THFA (asam tetrahidrofolat). THFA yang

terbentuk bertindak sebagai akseptor berbagai unit karbon tunggal dan selanjutnya memindahkan unit ini kepada zat-zat yang memerlukan. Berbagai reaksi penting yang menggunakan unit karbon tunggal adalah : (1) sintesis purin melalui pembentukan asam inosinat; (2) sintesis nukleotida pirimidin melalui metilasi asam deoksiuridilat menjadi asam timidilat; (3) interkonversi beberapa asam amino misalnya antara serin dengan glisin, histidin dengan asam glutamat, homosistein dengan metionin (yang terakhir ini memerlukan pula vitamin B₁₂).

KEBUTUHAN FOLAT. Kebutuhan tubuh akan folat rata-rata 50 mcg sehari, dalam bentuk PmGA, tetapi jumlah ini dipengaruhi oleh kecepatan metabolisme dan laju malih sel (*cell turn-over*) setiap harinya. Jadi, peningkatan metabolisme akibat penyakit infeksi, anemia hemolitik dan adanya tumor ganas akan meningkatkan kebutuhan folat.

DEFISIENSI FOLAT. Defisiensi folat sering merupakan komplikasi dari (1) gangguan di usus kecil; (2) alkoholisme yang menyebabkan asupan makanan buruk; (3) efek toksik alkohol pada sel hepar; dan (4) anemia hemolitik yang menyebabkan laju malih eritrosit tinggi. Obat-obat yang dapat menghambat enzim dihidrofolat reduktase (misalnya metotreksat, trimetoprim) dan yang mengadakan interaksi pada absorpsi dan penyimpanan folat (misalnya beberapa antikonvulsi dan kontrasepsi oral) dapat menurunkan kadar folat dalam plasma dan menimbulkan anemia megaloblastik.

Dipandang dari sudut biologik, defisiensi folat terutama akan memperlihatkan gangguan pertumbuhan akibat gangguan pembentukan nukleotida purin dan pirimidin. Gangguan ini akan menyebabkan kegagalan sintesis DNA dan hambatan mitosis sel. Semua jaringan yang cepat berproliferasi akan dipengaruhi, misalnya pada darah, eritropoiesis normoblastik akan menjadi megaloblastik. Perubahan megaloblastik ini dapat diperbaiki dengan pemberian timin sehingga timbul dugaan bahwa terjadi kegagalan fungsi timidilat sintetase. Dalam hal ini perubahan megaloblastik akibat defisiensi vitamin B₁₂ tidak dipengaruhi.

Gejala Klinik. Gejala defisiensi folat yang paling menonjol adalah hematopoiesis megaloblastik (yang menyerupai anemia defisiensi vitamin B₁₂). Selain itu, terjadi juga glossitis, diare dan penurunan berat badan. Perbedaan klinik yang nyata antara defisiensi folat dengan defisiensi vitamin B₁₂ ialah bahwa pada yang pertama tidak terdapat kerusakan

sarung mielin sehingga tidak ada gangguan neurologik. Hal ini dapat diterangkan dengan sifat folat yang secara selektif dapat menumpuk dalam cairan serebrospinal, tetapi akibat gangguan metabolisme otak penderita dapat menunjukkan gejala insomnia, pelupa dan iritabilitas.

Sel epitel usus, yang regenerasinya juga tinggi, tidak dirusak secara fungsional maupun morfologik, mungkin berdasarkan kebutuhan akan folat yang rendah sehingga jumlah folat yang dapat dipertahankan masih mencukupi. Sebaliknya, suatu antagonis folat yang juga menyebabkan defisiensi folat akan menimbulkan kelainan fungsional dan morfologik pada epitel usus.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian oral absorpsi folat baik sekali, terutama di 1/3 bagian proksimal usus halus. Dengan dosis oral yang kecil, absorpsi memerlukan energi, sedangkan pada kadar tinggi absorpsi dapat berlangsung secara difusi. Walaupun terdapat gangguan pada usus halus, absorpsi folat biasanya masih mencukupi kebutuhan terutama sebagai PmGA.

Ada tidaknya transport protein belum dapat dipastikan, tetapi yang jelas 2/3 dari asam folat yang terdapat dalam plasma darah terikat pada protein yang tidak difiltrasi ginjal. Distribusinya merata ke semua sel jaringan dan terjadi penumpukan dalam cairan serebrospinal.

Ekskresi berlangsung melalui ginjal, sebagian besar dalam bentuk metabolit. Belum diketahui pasti apakah degradasi berlangsung di ginjal atau di tempat lain. Pada orang dengan diet normal, jumlah yang diekskresi hanya sedikit sekali, dan akan meningkat bila diberikan folat dalam jumlah besar.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Folat tersedia sebagai asam folat dalam bentuk tablet 0,1; 0,4; 4; 5; 10 atau 20 mg dan dalam larutan injeksi asam folat 5 mg/ml. Selain itu, asam folat terdapat dalam berbagai sediaan multivitamin atau digabung dengan antiane-

mia lainnya. Asam folat injeksi biasanya hanya digunakan sebagai antidotum pada intoksikasi antifolat (antikanker).

Penggunaan folat yang rasional adalah pada **pencegahan dan pengobatan defisiensi folat**. Harus diingat bahwa penggunaan secara membabi buta dapat merugikan penderita, sebab folat dapat memperbaiki kelainan darah pada anemia perniosa tanpa memperbaiki kelainan neurologik sehingga dapat berakibat penderita cacat seumur hidup.

Dosis yang digunakan tergantung dari beratnya anemia dan komplikasi yang ada. Umumnya folat diberikan per oral, tetapi bila keadaan tidak memungkinkan, folat diberikan secara IM atau SK.

Untuk tujuan diagnostik digunakan dosis 0,1 mg per oral selama 10 hari yang hanya menimbulkan respons hematologik pada penderita defisiensi folat. Hal ini membedakannya dengan defisiensi vitamin B₁₂ yang baru memberikan respons hematologik dengan dosis 0,2 mg per hari atau lebih.

Terapi awal pada defisiensi folat tanpa komplikasi dimulai dengan 0,5-1 mg sehari secara oral selama 10 hari. Dengan adanya komplikasi di mana kebutuhan folat meningkat disertai pula dengan supresi hematopoiesis, dosis perlu lebih besar. Setelah perbaikan cukup memuaskan, terapi dilanjutkan dengan dosis penunjang yang biasanya berkisar antara 0,1-0,5 mg sehari.

Efek toksik pada penggunaan folat untuk manusia hingga sekarang belum pernah dilaporkan terjadi. Sedangkan pada tikus, dosis tinggi dapat menyebabkan pengendapan kristal asam folat dalam tubuli ginjal. Dosis 15 mg pada manusia masih belum menimbulkan efek toksik. Ada laporan yang menyatakan bahwa asam folat dapat menurunkan efek antiepilepsi fenobarbital, fenitoin dan primidon sehingga meningkatkan frekuensi serangan, tetapi pernyataan ini disangkal oleh peneliti lain.

51. ANTIKOAGULAN, ANTITROMBOSIT, TROMBOLITIK DAN HEMOSTATIK

Hedi Rosmiati dan Vincent H.S. Gan

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemostasis 2. Antikoagulan <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Heparin 2.2. Antikoagulan oral 2.3. Antikoagulan pengikat ion kalsium | <ol style="list-style-type: none"> 3. Antitrombotik 4. Trombolitik 5. Hemostatik <ol style="list-style-type: none"> 5.1. Hemostatik lokal 5.2. Hemostatik sistemik |
|--|--|

Pada bab ini akan dibahas obat-obat untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli dan untuk mengatasi perdarahan. Kedua keadaan tersebut terjadi karena terganggunya proses hemostasis, khususnya fungsi trombosit dan proses pembekuan darah.

Tromboemboli merupakan salah satu penyebab sakit dan kematian yang banyak terjadi. Kelainan ini sering merupakan penyulit atau menyertai penyakit lain misalnya gagal jantung, diabetes melitus, varises vena dan kerusakan arteri. Banyak faktor mempengaruhi timbulnya tromboemboli, misalnya trauma, kebiasaan merokok, pembedahan, imobilisasi, kehamilan atau akibat obat-obat yang mengandung estrogen. Obat yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli ialah golongan antikoagulan, antitrombosit dan trombolitik, dan obat untuk mengatasi perdarahan termasuk hemostatik.

Untuk mengerti mekanisme kerja golongan obat ini terlebih dahulu akan dibahas mengenai hemostasis.

1. HEMOSTASIS

Hemostasis merupakan proses penghentian perdarahan pada pembuluh darah yang cedera. Dalam proses tersebut berperan faktor-faktor pembuluh darah, trombosit dan faktor pembekuan darah. Dalam proses ini pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi, trombosit akan beragregasi

membentuk sumbat trombosit. Selanjutnya sumbat trombosit oleh fibrin yang dibentuk melalui proses pembekuan darah akan memperkuat sumbat trombosit yang telah terbentuk sebelumnya. Dalam garis besar proses pembekuan darah berjalan melalui tiga tahap : (1) aktivasi tromboplastin; (2) pembentukan trombin dari protrombin, dan (3) pembentukan fibrin dari fibrinogen. Dalam proses ini diperlukan faktor-faktor pembekuan darah dan hingga kini dikenal 15 faktor pembekuan darah (Tabel 51-1).

Tabel 51-1. FAKTOR-FAKTOR UNTUK PEMBEKU-AN DARAH

I	Fibrinogen
II	Protrombin
III	Tromboplastin jaringan
IV	Ca ⁺⁺
V	Faktor labil, Proakselerin, Ac-globulin
VII	Faktor stabil, Prokonvertin, Akselerator konversi protrombin serum (SPCA)
VIII	Globulin antihemofilik (AHG), faktor A antihemofilik
IX	Faktor Christmas, Komponen tromboplastin plasma (PTC), faktor B antihemofilik
X	Faktor Stuart-Prower
XI	Anteseden tromboplastin plasma (PTA), Faktor C antihemofilik
XII	Faktor Hageman
XIII	Faktor penstabil fibrin
HMW-K	Faktor Fitzgerald, Kininogen dengan berat molekul tinggi
Pre-K	Prekalikrein, Faktor Fletcher
vWf	Faktor von Willebrand

trombin dan bentuk aktif faktor-faktor pembekuan darah lain, termasuk faktor IXa, Xa, XIa, XIIa. Untuk mempertahankan kecairan darah dan mencegah trombotik diperlukan kadar normal AT-III dan ikatannya dengan bentuk aktif faktor-faktor pembekuan darah. Defisiensi AT-III dapat terjadi secara hereditas. Selain itu kadar AT-III mungkin menurun setelah operasi atau pada pasien koagulasi intravaskular diseminata (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), sirosis hepatitis, sindrom nefrotik, trombotik akut. Preparat kontrasepsi yang mengandung estrogen juga mengurangi kadar AT-III.

Defisiensi AT-III yang bersifat hereditas ditandai dengan adanya gejala trombotik yang seringkali terlihat untuk pertama kali pada masa kehamilan. Pada pasien ini dilaporkan pula terjadi tromboemboli berulang (*recurrent*). Antikoagulan oral meningkatkan aktivitas AT-III, maka obat ini merupakan obat terpilih untuk pasien dengan gangguan hereditas tersebut.

Protein C dan S. Sintesisnya tergantung pada vitamin K. Protein C terikat pada trombomodulin pada permukaan sel endotel dimana zat ini diaktivasi oleh trombin. Protein C aktif, menginaktivasi faktor pembekuan V dan VIII. Protein S merupakan kofaktor untuk meningkatkan aktivitas Protein C. Defisiensi faktor-faktor ini dapat menyebabkan tromboemboli misalnya pada pasien penyakit hati, dan DIC.

Sistem fibrinolitik terdiri dari : (1) plasminogen ialah proenzim dalam sirkulasi dan bentuk aktifnya, plasmin; (2) aktivator plasminogen yang merupakan enzim-enzim yang berada dalam darah, endotel pembuluh darah dan banyak jaringan; (3) inhibitor spesifik yaitu α_2 antiplasmin dan inhibitor plasminogen aktivator.

2. ANTIKOAGULAN

Antikoagulan digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Atas dasar ini antikoagulan diperlukan untuk mencegah terbentuk dan meluasnya trombus dan emboli, maupun untuk mencegah bekunya darah *in vitro* pada pemeriksaan laboratorium atau transfusi. Antikoagulan oral dan heparin menghambat pembentukan fibrin dan digunakan secara profilaktik untuk mengurangi insidens trom-

boemboli terutama pada vena. Kedua macam antikoagulan ini juga bermanfaat untuk pengobatan trombotik arteri karena mempengaruhi pembentukan fibrin yang diperlukan untuk mempertahankan gumpalan trombotik. Pada trombus yang sudah terbentuk, antikoagulan hanya mencegah membesarnya trombus dan mengurangi kemungkinan terjadinya emboli, tetapi tidak memperkecil trombus.

Antikoagulan dapat dibagi menjadi 3 kelompok : (1) heparin; (2) antikoagulan oral, terdiri dari derivat 4-hidroksikumarin misalnya: dikumoral, warfarin, dan derivat-derivat indan-1,3-dion misalnya: anisindion; (3) antikoagulan yang bekerja dengan mengikat ion kalsium, salah satu faktor pembekuan darah.

2.1. HEPARIN

Heparin endogen merupakan suatu mukopolisakarida yang mengandung sulfat. Zat ini disintesis di dalam sel mast dan terutama banyak terdapat di paru. Peranan fisiologik heparin belum diketahui seluruhnya, akan tetapi penglepasannya ke dalam darah yang tiba-tiba pada syok anafilaksis menunjukkan bahwa heparin mungkin berperan dalam reaksi imunologik.

FARMAKODINAMIK

MEKANISME KERJA. Heparin mengikat antitrombin III membentuk kompleks yang berafinitas lebih besar dari antitrombin III sendiri, terhadap beberapa faktor pembekuan darah aktif, terutama trombin dan faktor Xa. Oleh karena itu heparin mempercepat inaktivasi faktor pembekuan darah. Sediaan heparin dengan berat molekul rendah (< 6000) beraktivitas anti-Xa kuat dan sifat antitrombin sedang; sedangkan sediaan heparin dengan berat molekul yang tinggi (> 25.000) beraktivitas antitrombin kuat dan aktivitas anti-Xa yang sedang.

Dosis kecil heparin dengan AT-III menginaktivasi faktor Xa dan mencegah pembekuan dengan mencegah perubahan protrombin menjadi trombin. Heparin dengan jumlah yang lebih besar bersama AT-III menghambat pembekuan dengan menginaktivasi trombin dan faktor-faktor pembekuan sebelumnya, sehingga mencegah perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Heparin juga menginaktivasi faktor XIIIa dan mencegah terbentuknya bekuan fibrin yang stabil.

Terhadap lemak darah, heparin bersifat lipotropik yaitu memperlancar transfer lemak darah ke dalam depot lemak. Aksi penjernih ini terjadi karena heparin membebaskan enzim-enzim yang menghidrolisis lemak (salah satu di antaranya ialah lipase lipoprotein) ke dalam sirkulasi serta menstabilkan aktivitasnya. Efek lipotropik ini dapat dihambat oleh protamin.

Pengaruh heparin terhadap hasil pemeriksaan darah. Bila ditambahkan pada darah, heparin tidak mengubah hasil pemeriksaan rutin kimia darah, tetapi heparin mengubah bentuk eritrosit dan leukosit. Uji fragilitas tidak dapat dilakukan pada darah berheparin karena heparin mencegah hemolisis. Hitung leukosit darah yang dicampur heparin *in vitro* harus dilakukan dalam dua jam, sebab setelah 2 jam leukosit dapat menghilang. Nilai laju endap eritrosit (BSR) darah berheparin juga berbeda dibandingkan darah dengan senyawa oksalat atau sitrat.

Sampel darah yang diambil melalui kanula IV, yang sebelumnya secara intermiten dilalui larutan garam berheparin, mengandung kadar asam lemak bebas yang meningkat. Hal ini akan menghambat ikatan protein plasma dari obat-obat lipofilik misalnya propranolol, kuinidin, fenitoin dan digoksin sehingga mempengaruhi pengukuran kadar obat-obat tersebut.

Efek lain. Heparin dilaporkan menekan kecepatan sekresi aldosteron, meningkatkan kadar tiroksin bebas dalam plasma, menghambat aktivator fibrinolitik, menghambat penyembuhan luka, menekan imunitas selular, menekan reaksi hospes terhadap *graft* dan mempercepat penyembuhan luka bakar.

Monitoring pengobatan. Agar obat efektif mencegah pembekuan dan tidak menimbulkan perdarahan maka diperlukan penentuan dosis yang tepat, pemeriksaan darah berulang dan tes laboratorium yang dapat dipercaya hasilnya. Pada saat ini telah terbukti bahwa dosis kecil heparin yang diberikan subkutan untuk mencegah emboli vena tidak memerlukan pemeriksaan darah berulang. Akan tetapi karena respons pasien terhadap heparin bervariasi maka mungkin satu atau 2 tes untuk aktivitas heparin diperlukan pada permulaan pengobatan. Monitoring pemeriksaan laboratorium mungkin diperlukan bila dosis standard heparin diberikan secara intermiten IV atau secara infus IV. Berbagai tes yang dianjurkan untuk memonitor pengobatan dengan heparin ialah waktu pembekuan darah (*whole*

blood clotting time), *partial thromboplastin time* (PTT), atau *activated partial thromboplastin time* (APTT). Tes APTT ialah yang paling banyak dilakukan. Trombosis umumnya dapat dicegah bila APTT 1 1/2 - 2 kali nilai normal (nilai APTT 60-80 detik bila nilai normal 40 detik).

FARMAKOKINETIK

Heparin tidak diabsorpsi secara oral, karena itu diberikan secara SK atau IV. Pemberian secara SK memberikan masa kerja yang lebih lama tetapi efeknya tidak dapat diramalkan. Suntikan IM dapat menyebabkan terjadinya hematoma yang besar pada tempat suntikan dan absorpsinya tidak teratur serta tidak dapat diramalkan. Efek antikoagulan segera timbul pada pemberian suntikan bolus IV dengan dosis terapi, dan terjadi kira-kira 20-30 menit setelah suntikan SK. Heparin cepat dimetabolisme terutama di hati. Masa paruhnya tergantung dari dosis yang digunakan, suntikan IV 100, 400, atau 800 unit/kgBB memperlihatkan masa paruh masing-masing kira-kira 1, 2 1/2 dan 5 jam. Masa paruh mungkin memendek pada pasien emboli paru dan memanjang pada pasien sirosis hepatitis atau penyakit ginjal berat. Metabolit inaktif diekskresi melalui urin. Heparin diekskresi dalam bentuk utuh melalui urin hanya bila digunakan dosis besar IV. Penderita emboli paru memerlukan dosis heparin yang lebih tinggi karena bersihan yang lebih cepat. Terdapat variasi individual dalam efek antikoagulan yang ditimbulkan maupun dalam kecepatan bersihan obat. Heparin tidak melalui plasenta dan tidak terdapat dalam air susu ibu.

POSOLOGI

Heparin tersedia sebagai larutan untuk pemakaian parenteral dengan kekuatan 1000-40.000 unit/ml (=USP unit), dan sebagai *repository* atau depot heparin dengan kekuatan 20.000-40.000 unit/ml.

Pemberian IV (intermiten) : Pada orang dewasa biasanya dimulai dengan 5.000 unit dan selanjutnya 5.000-10.000 unit untuk tiap 4-6 jam, tergantung dari berat badan dan respons pasien. Pada hakekatnya dosis ditentukan berdasarkan masa pembekuan. Untuk DIC ada yang menganjurkan dimulai dengan 50 unit/kg pada dewasa dan 25 unit/kg pada anak tiap 6 jam atau diberikan secara

infus. Untuk anak, dimulai dengan 50 unit/kgBB dan selanjutnya 100 unit/kgBB tiap 4 jam.

Pada infus IV untuk orang dewasa heparin 20.000-40.000 unit dilarutkan dalam 1 liter larutan glukosa 5 % atau NaCl 0,9 % dan diberikan dalam 24 jam. Untuk mempercepat timbulnya efek, dianjurkan menambahkan 5.000 unit langsung ke dalam pipa infus sebelumnya. Kecepatan infus didasarkan pada nilai APTT. Komplikasi perdarahan umumnya lebih jarang terjadi dibandingkan dengan pemberian secara intermiten. Untuk anak dimulai dengan 50 unit/kg diikuti dengan 100 unit/kg tiap 4 jam.

Heparin dapat juga diberikan secara SK dalam. Pada orang dewasa untuk tujuan profilaksis tromboemboli pada tindakan operasi diberikan 5.000 unit 2 jam sebelum operasi dan selanjutnya tiap 12 jam sampai pasien keluar dari rumah sakit. Dosis penuh biasanya 10.000 - 12.000 unit tiap 8 jam atau 14.000 - 20.000 unit tiap 12 jam.

Pemakaian heparin IM tidak dianjurkan lagi karena sering terjadi perdarahan dan hematoma yang disertai rasa sakit pada tempat suntikan.

EFEK SAMPING DAN INTOKSIKASI

Bahaya utama pemberian heparin secara IV atau SK ialah perdarahan, tetapi pemberian secara IV atau SK jarang menimbulkan efek samping. Terjadinya perdarahan dapat dikurangi dengan : (1) mengawasi/mengatur dosis obat; (2) menghindari penggunaan bersamaan dengan obat yang mengandung aspirin; (3) seleksi pasien; dan (4) memperhatikan kontraindikasi pemberian heparin. Selama masa tromboemboli akut, resistensi atau toleransi terhadap heparin dapat terjadi, dan karena itu efek antikoagulan harus dimonitor dengan tes pembekuan darah misalnya *activated partial thromboplastin time* (APTT). Perdarahan antara lain dapat berupa perdarahan saluran cerna atau hematuria. Wanita usia lanjut umumnya lebih mudah mengalami komplikasi perdarahan. Ekimosis dan hematoma pada tempat suntikan dapat terjadi baik setelah pemberian heparin secara SK maupun IM.

Karena heparin berasal dari jaringan hewan, maka harus digunakan secara hati-hati pada pasien alergi. Reaksi hipersensitivitas antara lain berupa menggigil, demam, urtikaria atau syok anafilaksis. Pada penggunaan jangka panjang dapat terjadi mialgia, nyeri tulang dan osteoporosis. Osteoporosis dan fraktur spontan dapat terjadi bila dosis melebihi 20.000 unit/hari diberikan selama 4 bulan

atau mungkin kurang. Kadang-kadang dapat terjadi alopesia sementara dan perasaan panas pada kaki. Trombositopenia ringan yang bersifat sementara dapat terjadi pada 25 % pasien; dan pada beberapa pasien dapat terjadi trombositopenia berat. Nekrosis kulit yang kadang-kadang cukup berat dapat terjadi pada tempat penyuntikan SK. Penggunaan heparin pada masa kehamilan nampaknya tidak lebih aman dari antikoagulan oral. Insidens perdarahan maternal, lahir mati dan lahir prematur dilaporkan meningkat pada penggunaan heparin.

KONTRAINDIKASI

Heparin dikontraindikasikan pada pasien yang sedang mengalami perdarahan atau cenderung mengalami perdarahan misalnya: pasien hemofilia, permeabilitas kapiler yang meningkat, *threatened abortion*, endokarditis bakterial subakut, perdarahan intrakranial, lesi ulseratif terutama pada saluran cerna, anestesia lumbal atau regional, hipertensi berat, syok. Heparin tidak boleh diberikan selama atau setelah operasi mata, otak atau medula spinal, dan pasien yang mengalami pungsi lumbal atau anestesi blok. Heparin juga dikontraindikasikan pada pasien yang mendapat dosis besar etanol, peminum alkohol dan pasien yang hipersensitif terhadap heparin. Meskipun heparin tidak melalui plasenta, obat ini hanya digunakan untuk wanita hamil bila memang benar-benar diperlukan. Hal ini disebabkan insidens perdarahan maternal, lahir mati dan lahir prematur yang dilaporkan meningkat pada penggunaan heparin.

INDIKASI

Heparin merupakan satu-satunya antikoagulan yang diberikan secara parenteral dan merupakan obat terpilih bila diperlukan efek yang cepat, misalnya untuk emboli paru-paru dan trombosis vena dalam, oklusi arteri akut atau infark miokard akut. Obat ini juga digunakan untuk profilaksis tromboemboli vena selama operasi dan untuk mempertahankan sirkulasi ekstrakorporal selama operasi jantung terbuka. Heparin juga diindikasikan untuk wanita hamil yang memerlukan antikoagulan. Mengenai manfaat heparin untuk DIC belum didapatkan kesepakatan.

INTOKSIKASI HEPARIN

Perdarahan ringan akibat heparin biasanya cukup diatasi dengan menghentikan pemberian heparin. Tetapi perdarahan yang cukup berat perlu dihentikan dengan antagonis heparin. Tersedia bermacam-macam sediaan antagonis heparin antara lain protamin sulfat.

Protamin sulfat ialah suatu basa kuat yang dapat mengikat dan menginaktivasi heparin, tetapi zat ini juga memiliki efek antikoagulan dan memperpanjang waktu pembekuan. Tiap mg protamin menetralkan 80-100 USP unit aktivitas heparin (tergantung dari sumber heparin). Reaksi ini berlangsung segera dan menetap kira-kira 2 jam. Karena efek heparin lebih lama dari protamin maka perdarahan dapat kambuh terutama pada pasien pascabedah, sehingga diperlukan suntikan protamin berikutnya.

Penggunaan protamin biasanya cukup aman. Dosis sampai 200 mg IV dalam 2 jam biasanya tidak menimbulkan efek samping.

Protamin tersedia dalam bentuk larutan atau serbuk untuk suntikan IV. Dosis total ditentukan oleh jumlah heparin yang diberikan selama 3-4 jam sebelumnya, 1 mg protamin sulfat menetralkan sekurang-kurangnya 80 USP unit aktivitas heparin dari jaringan paru dan 100 USP unit aktivitas heparin dari mukosa usus. Obat ini harus disuntikkan perlahan-lahan untuk mencegah trombositis. Larutan 1 % disuntikkan selama 1-3 menit, atau maksimal 50 mg dalam 10 menit. Penderita diabetes melitus yang mendapat *protamin zinc insulin* jika hipersensitif terhadap protamin dapat mengalami reaksi berat dengan gejala antara lain hipotensi, sesak napas dan bradikardi. Kadang-kadang terdapat perasaan panas dan *flushing* pada muka.

2.2. ANTIKOAGULAN ORAL

Dalam golongan ini dikenal derivat 4-hidroksikumarin dan derivat indan-1,3-dion. Perbedaan utama antara kedua derivat tersebut terletak pada dosis, mula kerja, masa kerja, dan efek sampingnya, sedangkan mekanisme kerjanya sama.

MEKANISME KERJA. Antikoagulan oral merupakan antagonis vitamin K. Vitamin K ialah kofaktor yang berperan dalam aktivasi faktor pembekuan darah II, VII, IX, X yaitu dalam mengubah residu asam glutamat menjadi residu asam gama-karbok-

siglutamat. Untuk berfungsi vitamin K mengalami siklus oksidasi dan reduksi di hati. Antikoagulan oral mencegah reduksi vitamin K teroksidasi sehingga aktivasi faktor-faktor pembekuan darah terganggu/tidak terjadi.

Karena efek antikoagulan oral berdasarkan penghambatan produksi faktor pembekuan, jelaslah bahwa efeknya baru nyata setelah sedikitnya 12-24 jam, yaitu setelah kadar faktor-faktor tersebut menurun sampai suatu nilai tertentu. Demikian juga perdarahan akibat takar lajak antikoagulan oral, tidak dapat diatasi dengan segera oleh vitamin K. Untuk ini diperlukan transfusi darah segar atau plasma.

Faktor yang dapat mempengaruhi aktivitas. Respons terhadap antikoagulan oral dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, misalnya asupan vitamin K, banyaknya lemak yang terdapat dalam makanan atau interaksi dengan obat lain. Bayi baru lahir, pasien kahektik dan pasien dengan gangguan fungsi hati lebih sensitif terhadap antikoagulan oral. Selain itu respons terhadap antikoagulan oral akan ditingkatkan atau diperpanjang masa kerjanya pada pasien insufisiensi ginjal, demam dan skorbut. Sebaliknya, terdapat juga pasien yang resisten terhadap antikoagulan oral yang membutuhkan dosis 10 sampai 20 kali dosis lazim. Keadaan ini dihubungkan dengan kelainan genetik. Penggunaan antikoagulan oral bersama kortikotropin atau kortikosteroid dapat menyebabkan perdarahan berat.

INTERAKSI OBAT. Meskipun banyak obat mempengaruhi kerja antikoagulan oral pada hewan coba, ternyata yang jelas mempengaruhi efek antikoagulan oral pada manusia jauh lebih sedikit jumlahnya (Tabel 51-2).

Obat yang mengurangi respons terhadap antikoagulan oral. Dalam kelompok ini terutama dikenal barbiturat, glutetimid dan rifampisin. Barbiturat menginduksi enzim mikrosom di hati sehingga mengurangi masa paruh kumarin. Pada kebanyakan pasien efek ini nyata setelah pemakaian bersama selama 2 hari; kadang-kadang efek baru terlihat setelah satu minggu. Dipercepatnya metabolisme antikoagulan oral oleh obat tersebut di atas menyebabkan dosis warfarin perlu ditingkatkan 2-4 kali lipat bertahap dalam waktu beberapa minggu untuk mengembalikan efektivitasnya. Kemudian, sewaktu zat penginduksi tersebut dihentikan, dosis warfarin harus diturunkan kembali secara bertahap pula.

Tabel 51-2. INTERAKSI OBAT DENGAN ANTIKOAGULAN ORAL

I. Obat Yang Mengurangi Respons Terhadap Antikoagulan Oral	
A.	dengan menghambat absorpsi : griseofulvin
B.	dengan menginduksi enzim mikrosom hati : barbiturat, etklorvinol, glutetimid dan griseofulvin*
C.	dengan merangsang pembentukan faktor pembekuan darah : vitamin K.
II. Obat Yang Meningkatkan Respons Terhadap Antikoagulan Oral	
A.	dengan menggeser antikoagulan dari ikatannya dengan plasma albumin : kloralhidrat, klofibrat*, asam mefenamat, fenilbutazon dan diazoksid.
B.	dengan meningkatkan afinitas terhadap reseptor: d-tiroksin*.
C.	dengan menghambat enzim mikrosom hati : kloramfenikol dan klofibrat*.
D.	dengan menghambat availabilitas vitamin K: steroid anabolik*, klofibrat*, d-tiroksin* dan antibiotik spektrum luas.
E.	dengan menghambat pembentukan faktor pembekuan darah : steroid anabolik*, glukagon*, kuinidin* dan salisilat*.
F.	dengan meningkatkan katabolisme faktor pembekuan darah : steroid anabolik* dan d-tiroksin*.

* mekanisme belum diketahui dengan pasti

Obat yang meningkatkan respons terhadap antikoagulan oral. Pada pasien yang sedang dalam pengobatan dengan antikoagulan oral, pemakaian dosis besar salisilat dapat menyebabkan perdarahan. Efek ini mungkin disebabkan oleh efek langsung salisilat berupa iritasi lambung, penekanan fungsi trombosit; atau karena hipoprotrombinemik. Bila disebabkan oleh hipoprotrombinemik, maka keadaan ini dapat diatasi dengan pemberian vitamin K.

Antibiotik dan obat lain yang mempengaruhi mikroflora usus dapat meningkatkan efek aktivasi vitamin K dari antikoagulan oral sebab mikroflora usus merupakan sumber vitamin K. Tetapi efek ini biasanya tidak terlihat, kecuali bila terdapat defisiensi vitamin K pada makanan.

Beberapa jenis antiinflamasi, antara lain fenilbutazon, sulfipirazon, oksifenbutazon dan asam mefenamat, dapat menggeser antikoagulan oral dari ikatannya dengan albumin plasma. Penggeseran ini menyebabkan peningkatan sementara kadar antikoagulan oral bebas dalam darah; biotransformasi dan ekskresi juga meningkat sehingga masa paruh

diperpendek. Selanjutnya akan tercapai kembali taraf-mantap baru dengan nilai kadar antikoagulan bebas di dalam darah dan masa protrombin seperti sebelum terjadi interaksi obat. Meskipun hanya bersifat sementara, peningkatan kadar antikoagulan oral bebas dalam darah ini dapat menyebabkan perdarahan berat. Karena itu diperlukan pemeriksaan waktu protrombin secara berkala selama pengobatan.

Dikumarol dapat menyebabkan tolbutamid dan fenitoin mengalami akumulasi di dalam badan, karena itu kedua obat ini harus dikurangi dosisnya bila diberikan bersama kumarin atau derivat indandion.

FARMAKOKINETIK. Semua derivat 4-hidroksikumarin dan derivat indan-1,3-dion dapat diberikan per oral, warfarin dapat juga diberikan IM dan IV. Absorpsi dikumarol dari saluran cerna lambat dan tidak sempurna, sedangkan warfarin diabsorpsi lebih cepat dan hampir sempurna. Kecepatan absorpsi berbeda untuk tiap individu. Dalam darah dikumarol dan warfarin hampir seluruhnya terikat pada albumin plasma; ikatan ini tidak kuat dan mudah digeser oleh obat tertentu misalnya fenilbutazon dan asam mefenamat. Hanya sebagian kecil dikumarol dan warfarin yang terdapat dalam bentuk bebas dalam darah, sehingga degradasi dan ekskresi menjadi lambat. Masa paruh warfarin 48 jam, sedangkan masa paruh dikumarol 10-30 jam. Masa paruh dikumarol sangat bergantung dosis dan berdasarkan faktor genetik berbeda pada masing-masing individu. Dikumarol dan warfarin ditimbun terutama dalam paru-paru, hati, limpa dan ginjal. Efek hipoprotrombinemiknya berkorelasi dengan lamanya obat tinggal di hati.

Efek terapi baru tercapai 12-24 jam setelah kadar puncak obat dalam plasma, karena diperlukan waktu untuk mengosongkan faktor-faktor pembekuan darah dalam sirkulasi. Makin besar dosis awal, makin cepat timbulnya efek terapi; tetapi dosis harus tetap dibatasi agar tidak sampai menimbulkan efek toksik. Lama kerja sebanding dengan masa paruh obat dalam plasma.

Dikumarol dan warfarin mengalami hidroksilasi oleh enzim retikulum endoplasma hati menjadi bentuk tidak aktif. Ekskresi dalam urin terutama dalam bentuk metabolit; anisindion dapat menyebabkan urin berwarna merah jingga. Bagian yang tidak diabsorpsi diekskresi melalui tinja. Antikoagulan kumarin dapat melewati sawar uri. Pemberian antepartum memungkinkan terjadinya hipoprotrom-

binemia berat pada neonatus. Obat-obat ini juga disekresi ke dalam ASI, tetapi waktu protrombin pada bayi tidak dipengaruhi secara bermakna.

EFEK NONTERAPI. Efek toksik yang paling sering akibat pemakaian antikoagulan oral ialah perdarahan dengan frekuensi kejadian 2-4%. Namun, perdarahan juga dapat terjadi pada dosis terapi karena itu pemberian antikoagulan oral harus disertai pemeriksaan waktu protrombin dan pengawasan terhadap terjadinya perdarahan.

Perdarahan paling sering terjadi di selaput lendir, kulit, saluran cerna dan saluran kemih. Hematuria sering terjadi tanpa gangguan fungsi ginjal, dapat disertai kolik dan hematoma intrarenal. Gejala perdarahan yang mungkin timbul ialah ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hemoptisis, perdarahan serebral, perdarahan paru, uterus dan hati. Kurang lebih 25 % dari kematian akibat penggunaan antikoagulan kumarin disebabkan oleh perdarahan berat di saluran cerna, biasanya berasal dari tukak peptik atau neoplasma.

Pada perdarahan, tindakan pertama ialah menghentikan pemberian antikoagulan. Perdarahan hebat memerlukan suntikan vitamin K₁ (filokuinon) IV, dan biasanya perdarahan dapat diatasi dalam beberapa jam setelah penyuntikan. Perdarahan yang tidak terlampaui berat cukup dengan dosis tunggal 1-5 mg; tetapi untuk perdarahan berat dapat diberikan dosis 20-40 mg, jika perlu dosis dapat ditambah setelah 4 jam. Pemakaian vitamin K₁ harus dibatasi untuk kasus-kasus perdarahan yang berat saja, karena pasien mungkin menjadi refrakter berhari-hari terhadap terapi ulang dengan antikoagulan oral.

Dikumarol atau warfarin dapat menyebabkan anoreksia, mual, muntah, lesi kulit berupa purpura dan urtikaria, alopesia, nekrosis kelenjar mama dan kulit; kadang-kadang jari kaki menjadi ungu. Pada penggunaan fenpropion dapat timbul diare dan dermatitis, sedangkan asenokumarol dapat menyebabkan tukak pada mulut dan gangguan saluran cerna. Fenindion dapat menyebabkan leukopenia, agranulositosis, demam, ruam kulit, ikterus, hepatitis, diare, paralisis akomodasi, tukak pada mulut, neuropati dan urin berwarna merah jingga, sedangkan difenadion menyebabkan mual, dan anisindion menyebabkan urin berwarna jingga.

KONTRAINDIKASI. Antikoagulan oral dikontraindikasikan pada penyakit-penyakit dengan kecenderungan perdarahan, diskrasia darah, tukak saluran

cerna, divertikulitis, kolitis, endokarditis bakterial subakut, keguguran yang mengancam, operasi otak dan medula spinalis, anestesi lumbal, defisiensi vitamin K serta penyakit hati dan ginjal yang berat. Selain itu obat ini tidak dianjurkan untuk pemakaian jangka panjang pada alkoholisme, pasien dengan pengobatan intensif salisilat, hipertensi berat, dan tuberkulosis aktif. Pemberian antikoagulan oral pada wanita hamil dapat menyebabkan perdarahan pada neonatus; juga dilaporkan terjadinya embriopati misalnya kondroplasia pungtata pada janin. Penderita payah jantung seringkali lebih sensitif terhadap antikoagulan oral, sehingga mungkin diperlukan pengurangan dosis.

MONITORING TERAPI. Besarnya dosis yang diberikan bergantung keadaan masing-masing pasien; sebagai pedoman harus selalu diperiksa masa protrombin, serta diperhatikan kecenderungan untuk terjadinya perdarahan. Komplikasi perdarahan umumnya terjadi bila PT (*Prothrombin time*) ratio 1,3-1,5 kali nilai normal. Kadang-kadang ditemukan pasien yang resisten terhadap antikoagulan oral, sehingga diperlukan dosis yang lebih besar.

INDIKASI. Seperti halnya heparin, antikoagulan oral berguna untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli. Untuk pencegahan, umumnya obat ini digunakan dalam jangka panjang. Terhadap trombosis vena, efek antikoagulan oral sama dengan heparin, tetapi terhadap tromboemboli sistem arteri, antikoagulan oral kurang efektif. Antikoagulan oral diindikasikan untuk penyakit dengan kecenderungan timbulnya tromboemboli, antara lain infark miokard, penyakit jantung reumatik, serangan iskemia selintas (*transient ischemic attacks, TIA*), trombosis vena, emboli paru dan DIC.

Uji klinik terkontrol memperlihatkan bahwa obat golongan ini mengurangi insidens tromboemboli pada pasien dengan katup jantung buatan; efek terhadap tromboemboli ini meningkat secara bermakna bila digunakan bersama dipiridamol 400 mg/hari atau aspirin 325 mg/hari. Tetapi kombinasi antikoagulan oral dengan aspirin meningkatkan kemungkinan perdarahan. Pada TIA antikoagulan oral bermanfaat selama beberapa bulan pertama pengobatan tetapi tidak mempengaruhi mortalitas. Pada suatu percobaan didapatkan bahwa penggunaan lebih dari satu tahun disertai peningkatan perdarahan intrakranial. Pada penderita emboli serebral berulang, morbiditas dan mortalitas menurun bila antikoagulan diberikan setelah diagnosis ditegakkan.

Untuk mencegah kekambuhan, terapi hendaknya dimulai dalam 24-48 jam setelah terjadinya emboli serebral yang didiagnosis dengan teknik CAT *scanning*. Peranan pencegahan antikoagulan oral untuk penyakit pembuluh darah perifer nampaknya kecil.

POSOLOGI. Natrium warfarin : oral, IV. Masa protrombin harus ditentukan sebelum mulai terapi dan selanjutnya tiap hari sampai respons stabil. Setelah taraf mantap tercapai masa protrombin harus tetap diperiksa dengan interval tertentu secara teratur. Dosis dewasa biasanya 10-15 mg/hari untuk 2-4 hari, dilanjutkan dengan 2-15 mg/hari yang didasarkan pada hasil pemeriksaan masa protrombin.

Dikumarol : Oral, dosis dewasa 200-300 mg pada hari pertama, selanjutnya 25-100 mg/hari tergantung hasil pemeriksaan waktu protrombin. Penyesuaian dosis mungkin perlu sering dilakukan selama 7-14 hari pertama dan masa protrombin harus ditentukan tiap hari selama masa tersebut. Dosis penunjang 25-150 mg/hari.

Anisendion : Oral, dosis dewasa 300 mg pada hari pertama, 200 mg pada hari kedua dan 100 mg pada hari ketiga. Dosis penunjang biasanya 25-250 mg/hari.

2.3. ANTIKOAGULAN PENGIKAT ION KALSIMUM

Natrium sitrat dalam darah akan mengikat kalsium menjadi kompleks kalsium sitrat. Bahan ini banyak digunakan dalam darah untuk transfusi, karena tidak toksik. Tetapi dosis yang terlalu tinggi, umpamanya pada transfusi darah sampai ± 1.400 ml dapat menyebabkan depresi jantung.

Asam oksalat dan senyawa oksalat lainnya digunakan untuk antikoagulan *in vitro*, sebab terlalu toksik untuk penggunaan *in vivo*.

Natrium edetat mengikat kalsium menjadi suatu kompleks dan bersifat sebagai antikoagulan. Uraian lebih lanjut terdapat dalam pembahasan antagonis logam berat.

3. ANTITROMBOSIT

Antitrombosit adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang ter-

utama sering ditemukan pada sistem arteri. Aspirin, sulinpirazon, dipiridamol dan dekstran merupakan obat yang termasuk golongan ini. Selain itu beberapa obat misalnya epoprostenol (prostasiklin, PGI₂) dan tiklopidin merupakan obat-obat yang sedang diteliti mengenai manfaatnya sebagai antitrombosis.

ASPIRIN.

Aspirin menghambat sintesis tromboksan A₂ (TXA₂) di dalam trombosit dan prostasiklin (PGI₂) di pembuluh darah dengan menghambat secara ireversibel enzim siklo-oksigenase (akan tetapi siklo-oksigenase dapat dibentuk kembali oleh sel endotel). Sebagai akibatnya terjadi pengurangan agregasi trombosit. Aspirin dosis kecil (20-40 mg) hanya dapat menekan pembentukan TXA₂ tetapi dosis yang terbukti efektif (325 mg - 1 g/hari) tidak selektif.

Pada infark miokard akut nampaknya aspirin bermanfaat untuk mencegah kambuhnya miokard infark yang fatal maupun nonfatal. Pada penderita TIA penggunaan aspirin jangka panjang juga bermanfaat untuk mengurangi kekambuhan TIA, stroke karena penyumbatan dan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Berkurangnya kematian terutama jelas pada pria. Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa dosis rendah aspirin sama efektif dengan dosis tinggi aspirin atau sulinpirazon.

Efek samping aspirin misalnya rasa tidak enak di perut, mual, dan perdarahan saluran cerna biasanya dapat dihindarkan bila dosis per hari tidak lebih dari 325 mg. Penggunaan bersama antasid atau antagonist H₂ dapat mengurangi efek tersebut. Obat ini dapat mengganggu hemostasis pada tindakan operasi dan bila diberikan bersama heparin atau antikoagulan oral dapat meningkatkan risiko perdarahan.

Sebagai antitrombosit dosis yang paling banyak dianjurkan adalah 325 mg/hari.

DIPIRIDAMOL

Dipiridamol menghambat ambilan dan metabolisme adenosin oleh eritrosit dan sel endotel pembuluh darah, dengan demikian meningkatkan kadarnya dalam plasma. Adenosin menghambat fungsi trombosit dengan merangsang adenilat siklase dan merupakan vasodilator. Dipiridamol juga memperbesar efek antiagregasi prostasiklin. Kare-

na dengan dosis yang diperlukan untuk menghambat agregasi trombosit kira-kira 10 % pasien mengalami *flushing* dan sakit kepala, maka sering diberikan dosis dipiridamol yang lebih kecil bersama aspirin atau antikoagulan oral. Dipiridamol sering digunakan bersama heparin pada penderita dengan katup jantung buatan. Obat ini juga banyak digunakan bersama aspirin pada pasien infark miokard akut untuk prevensi sekunder dan pada pasien TIA untuk mencegah stroke. Belum diketahui secara pasti apakah kombinasi dipiridamol dengan aspirin lebih efektif dari aspirin saja.

Efek samping yang paling sering yaitu sakit kepala biasanya jarang menimbulkan masalah dengan dosis yang digunakan sebagai antitrombotik. Bila digunakan untuk pasien angina pectoris dipiridamol kadang-kadang memperberat gejala karena terjadinya fenomena *coronary steal*. Efek samping lain ialah pusing, sinkop, dan gangguan saluran cerna.

Bioavailabilitas obat ini sangat bervariasi. Lebih dari 90 % dipiridamol terikat protein dan mengalami sirkulasi enterohepatik. Masa paruh eliminasi bervariasi 1 - 12 jam. Dosis untuk profilaksis jangka panjang pada pasien katup jantung buatan 400 mg/hari bersama dengan warfarin. Untuk mencegah aktivasi trombosit selama operasi *by-pass* dosisnya 400 mg dimulai 2 hari sebelum operasi.

SULFINPIRAZON.

Mekanisme kerja sulfinpirazon untuk menghambat agregasi trombosit belum diketahui; tetapi seperti aspirin obat ini diperkirakan menghambat bersaing sintesis prostaglandin yang lebih lemah. Bila digunakan untuk prevensi sekunder infark miokard akut obat ini dilaporkan dapat menurunkan risiko kematian mendadak dan mengurangi kemungkinan kekambuhan. Sulfinpirazon tidak efektif untuk mencegah infark miokard akut pada penderita angina tak stabil.

Efek samping yang paling sering ialah gangguan saluran cerna. Efek samping lain ruam kulit dan kadang-kadang diskrasia darah, nefritis interstisial akut, kolik ginjal, dan gagal ginjal akut dapat terjadi. Sulfinpirazon dapat memperkuat efek antikoagulan warfarin. Dosis untuk prevensi sekunder setelah infark miokard akut, 800 mg/hari.

DEKSTRAN

Dekstran menghambat perlekatan (*adhesiveness*) trombosit dan mencegah bendungan pada

pembuluh darah dengan mempengaruhi aliran darah. Dekstran dengan berat molekul rendah telah digunakan sebagai profilaksis pada penderita yang cenderung mengalami komplikasi tromboemboli pada pembedahan.

NATRIUM EPOPROSTENOL (PROSTASIKLIN, PGI₂)

Prostasiklin pada saat ini masih diteliti mengenai manfaat dan keamanannya. Prostasiklin merupakan metabolit asam arakidonat dan dibentuk oleh endotel pembuluh darah. Obat ini menghambat agregasi trombosit dan melebarkan pembuluh darah, dan masih diteliti kemungkinannya untuk menggantikan heparin selama hemodialisis. Efek sampingnya antara lain *flushing*, sakit kepala, muntah, gelisah, cemas, hipotensi, refleks takikardia.

TIKLOPIDIN HCI

Tiklopidin masih dalam taraf penelitian mengenai manfaat keamanannya. Mekanisme kerjanya belum diketahui seluruhnya tetapi diduga berdasarkan perubahan pada membran trombosit.

Dari 2 penelitian besar dan jangka panjang didapatkan bahwa tiklopidin dapat mengurangi kambuhnya *stroke*, infark miokard dan kematian pada pasien yang baru menderita *stroke* karena tromboemboli. Efek samping antara lain gangguan saluran cerna, komplikasi perdarahan, urtikaria, ruam kulit, gangguan fungsi hati, gangguan darah (leukopenia, agranulositosis, pansitopenia), ikterus kolestatik, meningkatnya kadar LDL dan VLDL kolesterol.

4. TROMBOLITIK

Berbeda dengan antikoagulan yang mencegah terbentuk dan meluasnya tromboemboli, trombolitik melarutkan trombus yang sudah terbentuk. Agar efektif trombolitik harus diberikan sedini mungkin. Indikasi golongan obat ini ialah untuk infark miokard akut, trombosis vena dalam dan emboli paru, tromboemboli arteri, melarutkan bekuan darah pada katup jantung buatan dan kateter intravena.

Untuk penderita infark miokard akut agar reperfusi tercapai obat harus diberikan dalam 3-4 jam setelah timbulnya gejala. Tetapi bila penyumbatan arteri koronaria bersifat subtotal atau terbentuk sirkulasi kolateral yang baik, trombolitik dapat dimulai lebih lambat. Penelitian terbatas menunjukkan pengurangan mortalitas masih terjadi bila trombolitik diberikan dalam 24 jam setelah gejala.

Pasien infark miokard akut memerlukan trombolitik bila nyeri dada timbul sekurang-kurangnya selama 30 menit dan peningkatan segmen ST persisten dan refrakter terhadap nitroglicerine sublingual. Untuk pasien trombosis vena, trombolitik hanya bermanfaat bila umur trombus kurang dari 7 hari; sedangkan untuk pasien emboli paru indikasi utama obat ini ialah untuk emboli paru masif dan akut yang dapat mengancam jiwa. Trombolitik mungkin juga diindikasikan untuk pasien emboli paru ringan yang juga berpenyakit jantung atau paru-paru.

Obat-obat yang termasuk golongan trombolitik ialah streptokinase, urokinase, aktivator plasminogen, rt-PA (*Recombinant Human Tissue-Type Plasminogen Activator*). Kelompok obat ini sangat mahal.

MONITORING TERAPI. Sebelum pengobatan dimulai heparin harus dihentikan (kecuali pada pasien infark miokard akut yang memerlukan pengobatan segera) dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan laboratorium yaitu waktu trombin (*thrombin time*, TT), *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), hematokrit, kadar fibrinogen dan hitung trombosit, untuk menentukan ada tidaknya perdarahan. TT dan APTT harus kurang dari 2 x nilai normal pada awal terapi.

EFEK SAMPING. Trombolitik dapat menyebabkan perdarahan. Meskipun rt-PA menyebabkan fibrinogenolisis yang lebih sedikit dibandingkan dengan streptokinase dan urokinase, selektivitas terhadap bekuan darah nampaknya tidak mengurangi risiko timbulnya perdarahan. Bila perdarahan hebat obat harus dihentikan dan mungkin diperlukan transfusi darah. Untuk mengatasi fibrinolisis dengan cepat dapat diberikan asam aminokaproat, suatu inhibitor fibrinolisis, secara IV lambat. Atas dasar kemungkinan terjadinya perdarahan trombolitik sedapat mungkin dihindarkan penggunaannya pada penderita dengan perdarahan internal, *stroke* baru, proses intrakranial lain, hipertensi, gangguan hemostatik, kehamilan, dan operasi besar. Bradikardia dan aritmia dapat terjadi pada penggunaan obat ini pada

pasien infark miokard akut, yang biasanya digunakan sebagai petunjuk terjadinya reperfusi. Efek samping lain mual, muntah. Streptokinase yang merupakan protein asing dapat menyebabkan reaksi alergi seperti pruritus, urtikaria, *flushing*, kadang-kadang angioedema, bronkospasme. Reaksi alergi lambat seperti demam, artralgia, sering dilaporkan. Reaksi alergi ringan juga dilaporkan pada penggunaan urokinase dan rt-PA yang nonantigenik.

STREPTOKINASE

Streptokinase berasal dari *Streptococcus C. hemolyticus*, dan berguna untuk pengobatan fase dini emboli paru akut dan infark miokard akut.

Streptokinase mengaktivasi plasminogen dengan cara tidak langsung yaitu dengan bergabung terlebih dahulu dengan plasminogen untuk membentuk kompleks aktivator. Selanjutnya kompleks aktivator tersebut mengkatalisis perubahan plasminogen bebas menjadi plasmin. Kebanyakan pasien memiliki antibodi terhadap streptokinase sebagai akibat infeksi streptokokus sebelumnya; oleh karena itu mula-mula diberikan *loading-dose*. Bila dengan dosis 1 juta IU tidak efektif obat ini mungkin tidak aktif dan tidak digunakan.

FARMAKOKINETIK. Masa paruhnya bifasik. Fase cepat $\pm$ 11-13 menit dan fase lambat 23 menit.

DOSIS. IV: dosis dewasa untuk infark miokard akut dianjurkan dosis total 1,5 juta IU secara infus selama 1 jam. Untuk trombosis vena akut, emboli paru, trombosis arteri akut atau emboli dapat diberikan *loading dose* 250.000 IU secara infus selama 30 menit diikuti dengan 100.000 IU/jam (biasanya selama 24 jam pada penderita emboli paru, 24-72 jam pada penderita trombosis arteri atau emboli dan sampai dengan 72 jam pada penderita trombosis vena dalam).

UROKINASE

Urokinase diisolasi dari urin manusia. Berbeda dengan streptokinase, urokinase langsung mengaktifkan plasminogen. Selain terhadap emboli paru, urokinase juga digunakan untuk tromboemboli pada arteri dan vena. Seperti streptokinase obat ini tidak bekerja spesifik terhadap fibrin sehingga menimbulkan lisis sistemik (fibrinogenolisis dan destruksi faktor pembekuan darah lainnya). Penggunaan urokinase bersama heparin menyebabkan

insidens perdarahan yang lebih besar (45 %) dibandingkan dengan heparin saja (27 %). Sebaiknya tidak diberikan pada penderita emboli paru yang berumur lebih dari 50 tahun, penderita dengan sejarah penyakit kardiopulmonal atau gangguan hemostasis berat.

FARMAKOKINETIK. Bila diberikan infus intravena urokinase mengalami bersihan yang cepat oleh hati. Masa paruh sekitar 20 menit. Sejumlah kecil obat diekskresi dalam empedu dan urin.

DOSIS. Dosis yang dianjurkan *loading dose* 1.000-4.500 IU/kg secara IV dilanjutkan dengan infus IV 4.400 IU/kg/jam.

Asam aminokaproat merupakan penawar spesifik untuk keracunan urokinase. Dosis biasa dimulai dengan 5 g (oral atau IV), diikuti dengan 1,25 g tiap jam sampai perdarahan teratasi. Dosis tidak boleh melebihi 30 g dalam 24 jam. Penyuntikan IV cepat dapat menyebabkan hipotensi, bradikardia dan aritmia.

ALTEPLASE, RECOMBINANT (RECOMBINANT HUMAN TISSUE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR, rt-PA)

rt-PA merupakan aktivator plasminogen jaringan yang diproduksi dengan teknik rekayasa DNA. Obat ini bekerja lebih selektif mengaktifasi plasminogen yang mengikat fibrin daripada plasminogen bebas di dalam darah. Dengan demikian rt-PA bekerja lebih selektif terhadap bekuan darah/fibrin.

FARMAKOKINETIK. Masa paruh rt-PA $\pm$ 5 menit, mengalami metabolisme di hati dan kadar plasma bervariasi karena aliran darah ke hati yang bervariasi.

DOSIS. IV: Dewasa, dosis total 100 mg, 60 mg diberikan pada jam pertama, diikuti dengan 20 mg pada jam ke dua dan 20 mg pada jam ke tiga. Untuk penderita dengan berat badan kurang dari 65 kg dosis total 1,25 mg/kg diberikan selama 3 jam seperti di atas. Obat ini mahal harganya.

5. HEMOSTATIK

Hemostatik ialah zat atau obat yang digunakan untuk menghentikan perdarahan. Obat-obat ini diperlukan untuk mengatasi perdarahan yang me-

liputi daerah yang luas. Pemilihan obat harus dilakukan secara tepat sesuai dengan patogenesis perdarahan. Bila daerah perdarahan kecil, tindakan fisik seperti penekanan, pendinginan atau kauterisasi seringkali dapat menghentikan perdarahan dengan cepat.

Perdarahan dapat disebabkan oleh defisiensi satu faktor pembekuan darah yang bersifat heriditer misalnya defisiensi faktor antihemofilik (faktor VIII), dan dapat pula akibat defisiensi banyak faktor yang mungkin sulit untuk didiagnosis dan diobati. Defisiensi satu faktor pembekuan darah dapat diatasi dengan memberikan faktor yang kurang yang berupa konsentrat darah manusia, misalnya faktor antihemofilik (faktor VIII), *Cryoprecipitated antihemophilic factor*, kompleks faktor IX (komponen tromboplastin plasma). Perdarahan dapat pula dihentikan dengan memberikan obat yang dapat meningkatkan pembentukan faktor-faktor pembekuan darah misalnya vitamin K, atau yang menghambat mekanisme fibrinolitik seperti asam aminokaproat. Selain hemostatik sistemik di atas terdapat pula hemostatik yang digunakan lokal (hemostatik lokal).

5.1. HEMOSTATIK LOKAL

Yang termasuk dalam golongan ini dapat dibagi lagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan mekanisme hemostasisnya.

HEMOSTATIK SERAP

Hemostatik serap (*absorbable hemostatics*) menghentikan perdarahan dengan pembentukan suatu bekuan buatan atau memberikan jala serat-serat yang mempermudah pembekuan bila diletakkan langsung pada permukaan yang berdarah. Dengan kontak pada permukaan asing, trombosit akan pecah dan membebaskan faktor yang memulai proses pembekuan darah. Hemostatik golongan ini berguna untuk mengatasi perdarahan yang berasal dari pembuluh darah kecil saja, misalnya kapiler, dan tidak efektif untuk menghentikan perdarahan arteri atau vena yang tekanan intravaskularnya cukup besar. Termasuk kelompok ini antara lain spons gelatin, oksisel (selulosa oksida) dan busa fibrin insani (*human fibrin foam*). Spons gelatin dan oksisel dapat digunakan sebagai penutup luka yang akhirnya akan diabsorpsi. Hal ini menguntungkan karena tidak memerlukan penyingkiran yang memungkinkan perdarahan ulang, seperti yang terjadi

pada penggunaan kain kasa. Untuk absorpsi yang sempurna dari kedua zat ini diperlukan waktu sampai 6 jam. Selulosa oksida dapat mempengaruhi regenerasi tulang dan dapat mengakibatkan pembentukan kista bila digunakan jangka panjang pada patah tulang. Selain itu karena dapat menghambat epitelisasi, selulosa oksida tidak dianjurkan untuk digunakan dalam jangka panjang. Busa fibrin insani yang berbentuk spons, setelah dibasahi, dengan tekanan sedikit dapat menutup dengan baik permukaan yang berdarah.

ASTRINGEN

Zat ini bekerja lokal dengan mengendapkan protein darah sehingga perdarahan dapat dihentikan. Sehubungan dengan cara penggunaannya, zat ini dinamakan juga *styptic*. Yang termasuk kelompok ini antara lain feri klorida, nitras argenti, asam tanat. Kelompok ini digunakan untuk menghentikan perdarahan kapiler, tetapi kurang efektif bila dibandingkan dengan vasokonstriktor yang digunakan lokal.

KOAGULAN

Obat kelompok ini pada penggunaan lokal menimbulkan hemostasis dengan dua cara, yaitu dengan mempercepat perubahan protrombin menjadi trombin dan secara langsung menggumpalkan fibrinogen.

Aktivator protrombin. Ekstrak yang mengandung aktivator protrombin dapat dibuat antara lain dari jaringan otak yang diolah secara kering dengan asetat. Beberapa racun ular memiliki pula aktivitas tromboplastin yang dapat menimbulkan pembekuan darah. Salah satu contoh adalah *Russell's viper venom* yang sangat efektif sebagai hemostatik lokal dan dapat digunakan umpamanya untuk alveolus gigi yang berdarah pada pasien hemofilia; untuk tujuan ini kapas dibasahi dengan larutan segar 0,1% dan ditekan ke dalam alveolus sehabis ekstraksi gigi.

Trombin. Zat ini tersedia dalam bentuk bubuk atau larutan untuk penggunaan lokal. Sediaan ini tidak boleh disuntikkan IV, sebab segera menimbulkan pembekuan dengan bahaya emboli.

VASOKONSTRIKTOR

Epinefrin dan norepinefrin berefek vasokonstriksi, dapat digunakan untuk menghentikan perdarahan kapiler suatu permukaan. Cara penggunaannya ialah dengan mengoleskan kapas yang telah dibasahi dengan larutan 1 : 1.000 tersebut pada permukaan yang berdarah.

Vasopresin, yang dihasilkan oleh hipofisis, pernah digunakan untuk mengatasi perdarahan pasca-bedah persalinan, tetapi banyak efek samping dan telah ditinggalkan penggunaannya. Namun perkembangan terakhir menunjukkan kemungkinan kegunaannya kembali bila disuntikkan langsung ke dalam korpus uteri untuk mencegah perdarahan yang berlebihan selama operasi korektif ginekologik.

5.2. HEMOSTATIK SISTEMIK

Dengan memberikan transfusi darah, seringkali perdarahan dapat dihentikan dengan segera. Hal ini terjadi karena penderita mendapatkan semua faktor pembekuan darah yang terdapat dalam darah transfusi. Keuntungan lain dari transfusi ialah perbaikan volume sirkulasi. Perdarahan yang disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan darah tertentu dapat diatasi dengan mengganti/memberikan faktor pembekuan yang kurang.

FAKTOR ANTIHEMOFILIK (FAKTOR VIII) DAN CRYOPRECIPITATED ANTIHEMOPHILIC FACTOR

Kedua zat ini bermanfaat untuk mencegah atau mengatasi perdarahan pada penderita hemofilia A (defisiensi faktor VIII yang sifatnya hereditas) dan pada penderita yang darahnya mengandung inhibitor faktor VIII. *Cryoprecipitated antihemophilic factor* didapat dari plasma donor tunggal dan kaya akan faktor VIII, fibrinogen dan protein plasma lain. Akan tetapi jumlah faktor VIII yang dikandung bervariasi dan hal ini berbeda dengan preparat konseptrat faktor antihemofilik yang mengandung faktor VIII dalam jumlah baku. Selain untuk penderita hemofilia A *cryoprecipitated antihemophilic factor* juga dapat digunakan untuk pasien dengan penyakit von Willebrand, penyakit hereditas yang selain terdapat defisiensi faktor VIII juga terdapat gangguan suatu faktor plasma yaitu kofaktor ristosetin yang penting untuk adhesi trombosit dan stabilitas

kapiler. Kofaktor ristosetin ini biasanya hilang selama proses pembuatan sediaan konsentrat faktor antihemofilik.

Efek samping. *Cryoprecipitated antihemophilic factor* mengandung fibrinogen dan protein plasma lain dalam jumlah yang lebih banyak dari sediaan konsentrat faktor VIII, sehingga kemungkinan terjadinya reaksi hipersensitivitas lebih besar pula. Efek samping lain yang dapat timbul pada penggunaan kedua jenis sediaan ini ialah hepatitis virus, anemia hemolitik, hipofibrinogenemia, menggigil, dan demam.

Posologi. Kadar faktor antihemofilik 20-30 % dari normal yang diberikan IV biasanya diperlukan untuk mengatasi perdarahan pada penderita hemofilia. Biasanya hemostasis dicapai dengan dosis tunggal 15-20 unit/kgBB. Untuk perdarahan ringan pada otot dan jaringan lunak, diberikan dosis tunggal 10 unit/kgBB. Pada penderita hemofilia sebelum operasi diperlukan kadar antihemofilik sekurang-kurangnya 50 % dari normal, dan pasca bedah diperlukan kadar 20-25 % dari normal untuk 7-10 hari.

KOMPLEKS FAKTOR IX

Sediaan ini mengandung faktor II, VII, IX dan X, serta sejumlah kecil protein plasma lain dan digunakan untuk pengobatan hemofilia B, atau bila diperlukan faktor-faktor yang terdapat dalam sediaan tersebut untuk mencegah perdarahan. Akan tetapi karena ada kemungkinan timbulnya hepatitis, preparat ini sebaiknya tidak diberikan pada penderita nonhemofilia. Efek samping lain adalah trombosis, demam, menggigil, sakit kepala, *flushing*, dan reaksi hipersensitivitas berat (syok anafilaksis).

Posologi. Kebutuhan tergantung dari keadaan penderita. Perlu dilakukan pemeriksaan pembekuan sebelum dan selama pengobatan sebagai petunjuk untuk menentukan dosis. Satu unit/kgBB meningkatkan aktivitas faktor IX sebanyak 1,5 %. Selama fase penyembuhan setelah operasi diperlukan kadar faktor IX 25-30 % dari normal.

DESMOPRESIN

Desmopresin merupakan vasopresin sintetik yang dapat meningkatkan kadar faktor VIII dan vWf untuk sementara. Peningkatan kadar faktor pembekuan tersebut paling besar terjadi pada 1-2 jam

dan menetap sampai dengan 6 jam. Pemberian lebih sering dari tiap 2 atau 3 hari dapat menurunkan respons terapeutik.

Obat ini diindikasikan untuk hemostatik jangka pendek pada pasien dengan defisiensi faktor VIII yang ringan sampai sedang dan pada pasien penyakit von Willebrand tipe 1.

Efek samping antara lain sakit kepala, mual, *flushing*, sakit dan pembengkakan pada tempat suntikan. Juga dilaporkan terjadinya peningkatan tekanan darah yang ringan dan harus hati-hati penggunaannya pada pasien hipertensi dan penyakit arteri koronaria.

Obat ini sering digunakan IV dengan dosis 0,3 mikrogram secara infus dalam waktu 15-30 menit.

FIBRINOGEN-INSANI

Sediaan ini hanya digunakan bila dapat ditentukan kadar fibrinogen dalam darah penderita, dan daya pembekuan yang sebenarnya.

VITAMIN K

Sebagai hemostatik, vitamin K memerlukan waktu untuk dapat menimbulkan efek, sebab vitamin K harus merangsang pembentukan faktor-faktor pembekuan darah lebih dahulu (lihat Bab 50).

ASAM AMINOKAPROAT

Asam aminokaproat merupakan penghambat bersaing dari aktivator plasminogen dan penghambat plasmin. Plasmin sendiri berperan menghancurkan fibrinogen, fibrin dan faktor pembekuan darah lain. Oleh karena itu asam aminokaproat dapat membantu mengatasi perdarahan berat akibat fibrinolisis yang berlebihan. Dugaan akan adanya fibrinolisis yang berlebihan dapat didasarkan atas hasil tes laboratorium berupa waktu trombin dan protrombin yang memanjang, hipofibrinogenemia atau kadar plasminogen yang menurun. Akan tetapi, beberapa dari hasil laboratorium di atas biasanya didapatkan pula pada penderita DIC, yang merupakan kontraindikasi pemberian asam aminokaproat, karena dapat menyebabkan pembentukan trombus yang mungkin bersifat fatal. Oleh karena itu asam aminokaproat hanya digunakan untuk mengatasi perdarahan fibrinolisis berlebihan yang bukan disebabkan oleh DIC. Bila terdapat keraguan, kriteria untuk membedakan kedua keadaan tersebut ada-

lah hitung trombosit, tes parakoagulasi protamin dan lisis bekuan euglobulin. Pada DIC : hitung trombosit menurun, tes parakoagulasi protamin positif dan lisis bekuan euglobulin normal. Pada fibrinolisis primer : hitung trombosit normal, tes parakoagulasi protamin negatif dan lisis bekuan euglobulin berkurang. Tetapi fibrinolisis jarang terjadi tersendiri, biasanya terjadi sekunder akibat DIC.

Farmakokinetik. Asam aminokaproat diabsorpsi secara baik per oral dan juga dapat diberikan IV. Obat ini diekskresi dengan cepat melalui urin, sebagian besar dalam bentuk asal. Kadar puncak setelah pemberian per oral dicapai kurang lebih 2 jam setelah dosis tunggal.

Indikasi. Asam aminokaproat digunakan untuk mengatasi hematuria yang berasal dari kandung kemih, prostat atau uretra. Pada penderita yang mengalami prostatektomi transuretral atau suprapubik, asam aminokaproat mengurangi hematuria pasca bedah secara bermakna. Akan tetapi penggunaannya harus dibatasi pada penderita dengan perdarahan berat dan yang penyebab perdarahannya tidak dapat diperbaiki. Asam aminokaproat juga dapat digunakan sebagai antidotum untuk melawan efek trombolitik streptokinase dan urokinase yang merupakan aktivator plasminogen. Asam aminokaproat dilaporkan bermanfaat untuk pasien hemofilia sebelum dan sesudah ekstraksi gigi dan perdarahan lain karena trauma di dalam mulut.

Efek samping. Asam aminokaproat dapat menyebabkan pruritus, eritema, ruam kulit, hipotensi dispepsia, mual, diare, inhibisi ejakulasi, eritema konjungtiva, dan hidung tersumbat. Efek samping yang paling berbahaya ialah trombosis umum, karena itu penderita yang mendapat obat ini harus diperiksa mekanisme hemostatiknya.

Teratogenisitas. Penelitian teratogenisitas pada hewan memberikan hasil yang bervariasi. Pada

manusia tidak didapatkan abnormalitas yang bermakna, meskipun demikian asam aminokaproat sebaiknya tidak digunakan selama kehamilan trimester pertama dan kedua, kecuali bila memang benar-benar diperlukan. Bila asam aminokaproat diberikan selama operasi maka kandung kemih harus bebas dari bekuan darah, karena obat ini akan tertumpuk pada bekuan tersebut dan menghambat disolusinya.

Posologi. Dosis dewasa dimulai dengan 5-6 g per oral atau infus IV secara lambat, lalu 1 g tiap jam atau 6 g tiap 6 jam bila fungsi ginjal normal. Dengan dosis tersebut dihasilkan kadar terapi efektif 13 mg/dl plasma. Pada pasien penyakit ginjal atau oliguri diperlukan dosis lebih kecil. Anak-anak, 100 mg/kgBB tiap 6 jam untuk 6 hari. Bila digunakan IV asam aminokaproat harus dilarutkan dengan larutan NaCl, dekstrosa 5 % atau larutan Ringer. Namun, masih diperlukan bukti lebih lanjut mengenai keamanan penggunaan obat ini untuk jangka panjang dengan dosis di atas.

ASAM TRANEKSAMAT

Obat ini mempunyai indikasi dan mekanisme kerja yang sama dengan asam aminokaproat tetapi 10 kali lebih potent dengan efek samping yang lebih ringan.

Farmakokinetik. Asam traneksamat cepat diabsorpsi dari saluran cerna. Sampai 40 % dari satu dosis oral dan 90 % dari satu dosis IV diekskresi melalui urin dalam 24 jam. Obat ini dapat melalui sawar uri.

Posologi. Dosis yang dianjurkan 0,5 - 1 g, diberikan 2-3 kali sehari secara IV lambat sekurang-kurangnya dalam waktu 5 menit. Cara pemberian lain per oral 1-1,5 g, 2-3 kali per hari. Pada pasien gagal ginjal dosis dikurangi.

XV. TOKSIKOLOGI

52. DASAR TOKSIKOLOGI

I. Darmansjah

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">1. Pendahuluan2. Toksikologi eksperimental<ul style="list-style-type: none">2.1. Uji farmakokinetik2.2. Uji farmakodinamik2.3. Menilai keamanan zat kimia2.4. Uji toksikologi2.5. Hubungan antara hewan coba dengan manusia | <ul style="list-style-type: none">3. Keracunan<ul style="list-style-type: none">3.1. Pilihan keracunan3.2. Penyebab keracunan3.3. Gejala dan diagnosis keracunan3.4. Peranan laboratorium3.5. Terapi keracunan |
|--|--|
-

1. PENDAHULUAN

Toksikologi merupakan ilmu yang lebih tua dari Farmakologi. Disiplin ini mempelajari sifat-sifat racun zat kimia terhadap makhluk hidup dan lingkungan. Sedikitnya 50.000 zat kimia kini digunakan oleh manusia dan karena tidak dapat dihindarkan, maka kita harus sadar tentang bahayanya.

Sintesis zat kimia yang diperkirakan berjumlah 1000 per tahun, menyebabkan toksikologi tidak hanya meliputi sifat-sifat racun, tetapi lebih penting lagi mempelajari "keamanan" setiap zat kimia yang dapat masuk ke dalam tubuh. Zat-zat kimia itu disebut "xenobiotik" (xeno=asing). Setiap zat kimia-baru harus diteliti sifat-sifat toksiknya sebelum diperbolehkan penggunaannya secara luas. Bila zat kimia merupakan obat atau makanan, instansi yang harus menilai ialah Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan, zat kimia lain diatur oleh Badan misalnya *Environmental Protection Agency* di A.S. (di Indonesia mungkin akan tumbuh dari Departemen Lingkungan Hidup). Toksikologi berkembang luas ke bidang kimia, kedokteran hewan, kedokteran dasar dan klinik, pertanian, perikanan, industri, entomologi, hukum, lingkungan dan juga ilmu perang. Perkembangan ini dimungkinkan oleh teknologi analitik canggih yang

memungkinkan terdeteksinya xenobiotik dalam tubuh dalam jumlah kecil sekali.

Karena penilaian sifat xenobiotik tidak dapat dilakukan pada manusia sebagaimana lazimnya dilakukan untuk obat, maka penelitian xenobiotik dilakukan pada hewan coba. Karena itu penilaian keamanan dilakukan melalui ekstrapolasi data dari hewan ke manusia (lihat 2.5). Dengan demikian hanya perkiraan, yang dapat kita berikan sebagai jawaban atas pertanyaan yang sering terlontar oleh masyarakat, seperti : Berapa amankah zat x ini bila kita makan terus-menerus? Apakah zat x ini dapat menimbulkan tumor? Apakah peraturan-peraturan yang dibuat untuk melindungi kita dari keracunan, sudah benar-benar menjamin aman? Apa yang terjadi, bila saya melampaui makan zat x sebanyak berapa kali *acceptable daily intake* (ADI) ?

Pertanyaan seperti ini sering timbul di mass media, dan biasanya polemik menjadi hangat tanpa diperoleh jawaban yang pasti, karena penilaian keamanan xenobiotik hampir selalu merupakan suatu **perkiraan saja**.

Prosedur pemeriksaan toksisitas obat dan zat kimia menjadi sangat rumit dan semuanya dilakukan untuk mencegah kejadian yang dapat merugikan konsumen/pasien seperti pada kasus talidomid. Tetapi perlu disadari bahwa uji keamanan yang

ketat sekalipun tidak dapat menjamin keamanan konsumen seratus persen. Penggunaan obat, terutama yang baru selalu akan disertai risiko, walaupun risiko ini telah diusahakan sekecil mungkin. Hal ini terjadi karena beberapa reaksi toksik atau efek samping timbul dengan frekuensi kejadian yang amat kecil. *Food and Drug Administration* di Amerika Serikat misalnya, menyarankan penggunaan pada sedikitnya 15.000 orang untuk melihat manifestasi reaksi yang tidak dikehendaki. Variabilitas masyarakat dalam faktor umur, seks, ras, kehamilan atau kelainan gen mempengaruhi juga frekuensi kejadian. Parasetamol misalnya telah digunakan berpuluh-puluh tahun, tanpa diketahui bahwa pada keracunan dapat terjadi kerusakan sel hati yang berakhir fatal.

Setiap zat kimia pada dasarnya bersifat racun dan terjadinya keracunan ditentukan oleh dosis dan cara pemberian. Paracelsus pada tahun 1564 telah meletakkan dasar penilaian toksikologis dengan mengatakan, bahwa **dosis menentukan apakah suatu zat kimia adalah racun** (*dosis sola facit venenum*). Sekarang dikenal banyak faktor yang menentukan apakah suatu zat kimia bersifat racun, namun **dosis tetap merupakan faktor utama** yang terpenting. Untuk setiap zat kimia, termasuk air, dapat ditentukan dosis kecil yang tidak berefek sama sekali, atau suatu dosis besar sekali yang dapat menimbulkan keracunan dan kematian. Untuk zat kimia dengan efek terapi, maka dosis yang adekuat dapat menimbulkan efek farmakoterapeutik.

Banyak prinsip pengobatan keracunan yang dahulu dianut berubah drastik dan tindakan yang lebih rasional telah ditemukan. Satu kemajuan mencolok yang seolah-olah nihilistik, ialah dihilangkannya kebiasaan pengobatan keracunan hipnotik sedatif dengan menggunakan analeptik dan menggantinya dengan pengobatan simptomatik. Tindakan ini, bersama dengan perbaikan dalam cara merawat pasien, telah menurunkan angka kematian akibat keracunan barbiturat dari 20-25% sekitar tahun 1945 sampai 1-2% dewasa ini.

Manfaat antidotum umum yang terdiri dari norit, asam tanat dan magnesium oksida diragukan dan kombinasi ini ternyata saling mengantagonisasi. Aktivitas norit ditiadakan sebagian oleh magnesium oksida.

Beberapa macam keracunan telah diketahui terjadi berdasarkan **kelainan genetik** (primakuin, INH, suksinilkolin) atau **defisiensi enzim** pada **neonatus prematur** (kloramfenikol); interaksi pada pemberian obat kombinasi kadang-kadang mem-

beri hasil yang sulit dievaluasi atau diramalkan toksisitasnya.

Gejala keracunan dan tindakan untuk mengatasinya berbeda-beda. Tabel 52-1 memberi petunjuk singkat perihal keracunan beberapa zat kimia, perkiraan dosis letal, tanda dan gejala serta tindakan terapi.

2. TOKSIKOLOGI EKSPERIMENTAL

Sejak awal harus disadari bahwa tidak mungkin membuat suatu petunjuk lengkap mengenai pemeriksaan toksisitas suatu obat atau zat kimia. Pada hakekatnya tidak perlu dibedakan antara obat dan zat kimia dari sudut toksikologi, sehingga dalam pembahasan keduanya diperlakukan sama. Selanjutnya dalam bab ini akan disebut **zat** untuk pengertian **zat kimia termasuk obat**. Percobaan toksisitas sangat bervariasi dan suatu protokol yang kaku akan membuat penelitian tidak relevan atau menghasilkan kesimpulan yang tidak sah. Karena itu jenis pemeriksaan toksisitas harus didasarkan pada sifat zat (kimia atau obat) yang akan digunakan serta cara pemakaiannya. Penggunaan obat **secara kronik** seperti pada pengobatan hipertensi atau penggunaan kontrasepsi harus disertai dengan **data karsinogenisitas dan teratogenisitas**. Sedangkan obat cacing yang digunakan dalam waktu pendek pertama-tama harus memenuhi syarat toksisitas akut.

Dengan tidak mengurangi kepentingan hal yang telah dijelaskan tadi, akan dibahas beberapa aspek dari pemeriksaan toksisitas obat. Penilaian komprehensif dapat diperoleh melalui penyelidikan dalam bidang farmakokinetik, farmakodinamik dan toksikologi. Toksikologi sendiri berhubungan dengan farmakologi, karena perbedaan fundamental hanya terletak pada penggunaan dosis yang lebih besar dalam eksperimen toksikologi. Pengetahuan dalam kedua ilmu ini bersifat komplementer dan saling menunjang.

2.1. UJI FARMAKOKINETIK

Uji farmakokinetik diperoleh melalui penelitian nasib obat dalam tubuh, yang menyangkut absorpsi, distribusi, redistribusi, biotransformasi dan ekskresi obat. Pengetahuan mengenai hal ini penting untuk menafsirkan tidak saja efek terapi tetapi, juga

toksistas suatu obat. Segala hal yang menyangkut farmakokinetik ini memerlukan analisis kuantitatif dari zat dalam cairan biologik atau organ tubuh.

Karakteristik absorpsi penting untuk diketahui; zat kimia dengan sifat koefisien partisi yang tinggi serta derajat ionisasi yang rendah akan mudah diserap melalui dinding sel. Sebaliknya alkaloid dan gugus molekul yang berionisasi baik akan sukar diabsorpsi. Banyak sekali faktor yang mempengaruhi absorpsi ini, sehingga akan mempengaruhi dosis dan toksistasnya. Cara absorpsi yang diteliti sebaiknya disesuaikan dengan cara pemakaiannya. Suatu obat atau zat kimia yang akan dipakai lokal saja pada kulit, harus dipelajari terutama berapa jauh absorpsinya melalui kulit. Perbedaan kadar dalam darah dari pemberian oral dan parenteral akan memberi gambaran tentang derajat absorpsi per oral.

Setelah diabsorpsi semua zat akan didistribusi ke seluruh tubuh melalui peredaran darah. Distribusi ini mungkin tidak akan merata dan kumulasi sering dilihat dalam organ tubuh tertentu. Efek toksik obat dapat tergantung dari kumulasi ini seperti juga efek terapinya. Pengikatan obat oleh protein plasma dapat mengurangi efektivitas/toksistasnya.

Otak mempunyai semacam sawar yang menghalangi beberapa obat dengan sifat tertentu untuk masuk ke dalamnya. Keadaan distribusi ini tidak statis tetapi sangat dinamis sehingga selalu obat akan mengalami redistribusi dalam cairan dan organ tubuh.

Setiap obat akan dianggap oleh tubuh sebagai suatu bahan asing, sehingga tubuh merombaknya menjadi bentuk yang dapat diekskresi (lebih larut dalam air, lebih polar). Metabolit yang terbentuk, biasanya tidak aktif lagi dan toksistas biasanya berkurang, walaupun kadang-kadang dapat terjadi sebaliknya, sehingga mungkin metabolit lebih toksik misalnya prontosil menjadi sulfa, fenasetin menjadi parasetamol dan paration menjadi paraokson.

Biotransformasi dapat terjadi cepat sekali, sehingga suatu obat tidak bermanfaat dalam klinik, karena kadar efektif tidak dapat dipertahankan (asetilkolin). Metakolin dan karbakol bertahan lebih lama dan karena itu bersifat lebih toksik.

Alat ekskresi terpenting ialah hati dan ginjal. Ekskresi obat dapat terjadi dalam bentuk asalnya maupun bentuk metabolit. Pengetahuan mengenai ini penting dalam toksikologi karena pada keracunan, usaha untuk meningkatkan diuresis hanya dapat bermanfaat bila obat yang bersangkutan dike-

luarkan melalui urin dalam bentuk aktif dan bukan dalam bentuk metabolit inaktif.

Parameter yang diperlukan untuk mempelajari nasib obat dalam tubuh ialah kadar plasma, masa paruh, karakteristik distribusi, produk biotransformasi dan ekskresi. Data ini merupakan petunjuk yang mengarahkan lebih tepat mengenai percobaan toksistas apa yang masih harus dilakukan.

2.2. UJI FARMAKODINAMIK

Sebelum suatu obat dapat digunakan untuk indikasi tertentu, harus diketahui dahulu efek apa yang terjadi terhadap semua organ dalam tubuh yang sehat. *Screening* efek farmakodinamik ini sangat diperlukan.

Jarang terdapat suatu obat yang hanya memiliki satu jenis efek; hampir semua obat mempunyai efek tambahan dan mampu mempengaruhi fungsi berbagai macam alat dan faal tubuh. Efek yang menonjol, biasanya merupakan pegangan dalam menentukan penggunaannya, sedangkan perubahan lain merupakan efek samping yang bahkan dapat bersifat toksik. Seringkali sifat toksik suatu obat merupakan lanjutan dari efek farmakodinamik atau efek terapinya.

2.3. MENILAI KEAMANAN ZAT KIMIA

Penilaian keamanan suatu obat atau zat kimia merupakan bagian penting dari toksikologi, karena setiap zat kimia yang baru disintesis dan akan dipergunakan harus diuji toksistas dan keamanannya. Bila zat kimia itu merupakan zat tambahan makanan atau kontaminan yang tanpa sengaja dapat masuk dalam makanan, misalnya pestisida atau berbagai metal, maka penilaian keamanannya dilakukan melalui tahap-tahap yang telah baku.

Setiap zat kimia, bila diberikan dengan dosis yang cukup besar akan menimbulkan gejala-gejala toksik. Gejala-gejala ini pertama-tama harus ditentukan pada hewan coba melalui penelitian toksistas akut dan subkronik guna memperoleh kesan pertama tentang kelainan yang dapat ditimbulkan. Hal ini diperlukan untuk meramalkan kemungkinan yang dapat terjadi pada manusia dengan dosis yang lebih kecil. Selanjutnya, perlu ditentukan suatu dosis yang **terbesar**, dinyatakan dalam mg/kgBB/hari, yang tidak menimbulkan efek merugikan pada hewan coba; yang disebut **No Effect Level (NEL)**

atau *No (observed) effect level* (NOEL). Hal ini dilakukan dengan mencobakan berbagai tingkat dosis sampai ditemukan dosis yang tidak menimbulkan efek buruk pada hewan coba. NEL didefinisikan sebagai "jumlah atau konsentrasi suatu zat kimia yang ditemukan melalui penelitian atau observasi, yang tidak menimbulkan kelainan buruk, perubahan morfologi atau fungsi organ, pertumbuhan, perkembangan, maupun mengurangi lama hidup hewan coba".

Suatu faktor keamanan kemudian (perlu) diterapkan guna memperhitungkan perbedaan antara tikus dan manusia dan antar manusia sendiri. Faktor keamanan ini secara konsensus telah ditentukan sebesar 100 yang berasal dari faktor 10 untuk perbedaan hewan ke manusia dan 10 lagi untuk perbedaan antar manusia. Bila NEL dibagi 100 maka diperoleh suatu batas keamanan yang disebut *Acceptable Daily Intake* (ADI). Berikut ialah rumus perhitungan ADI :

$$ADI = \frac{NEL}{100} \text{ mg/kgBB/hari}$$

ADI didefinisikan sebagai "dosis suatu zat kimia yang terbesar, yang dinyatakan dalam satuan mg/kgBB/hari, yang dapat diberikan setiap hari seumur hidup, dan diperkirakan tidak menimbulkan efek kesehatan yang buruk pada manusia, berdasarkan pengetahuan yang ada pada waktu itu".

ADI ini merupakan suatu perkiraan, tetapi cukup menjamin bahwa bila angka itu tidak dilampaui dalam konsumsi kita sehari-hari, maka zat kimia yang bersangkutan akan cukup aman.

ADI juga dimaksudkan sebagai batas-atas konsumsi harian sehingga makin kecil tentu akan lebih menjamin keamanannya. Zat kimia yang dikumulasi dalam tubuh tidak diperbolehkan dipakai sebagai zat tambahan makanan dan zat kimia ini harus sudah diekskresi dalam 24 jam.

Untuk mudahnya maka ADI biasanya diperhitungkan dengan jenis makanan yang mengandung zat tambahan makanan atau kontaminan itu. Dengan demikian dapat dihitung berapa konsentrasi zat kimia itu diperbolehkan berada dalam makanan tertentu dan disebut *Maximal Permissible Concentration* (MPC). Hal ini didasarkan atas data statistik konsumsi berbagai makanan, seperti nasi, ikan, gula, roti, dsb. Bila zat tambahan makanan atau kontaminan itu digunakan dalam berbagai jenis makanan, maka jumlah seluruhnya perlu diper-

kirakan dan konsentrasi dalam setiap makanan perlu ditentukan. Dalam perhitungan ini tentu juga dipikirkan mengenai batas maksimal seseorang dapat minum atau makan sehingga kuantitas atau rasa, secara otomatis membatasi jumlah zat kimia yang dapat dikonsumsi.

Formula yang diterapkan ialah sbb. :

$$M.P.C. = \frac{ADI \times \text{Berat Badan (kg)}}{\text{faktor makanan (kg)}} = \dots \text{ p.p.m.}$$

Faktor makanan ialah "konsumsi rata-rata sesuatu makanan tertentu dalam kg/orang/hari.

2.4. UJI TOKSIKOLOGI

Sebelum percobaan toksikologi dilakukan sebaiknya telah ada data mengenai identifikasi, sifat obat dan rencana penggunaannya. Data ini dapat dipakai untuk mengarahkan percobaan toksisitas yang akan dilakukan. Hal ini memerlukan *judgement* seorang yang berpengalaman dalam bidang ini. Beberapa segi akan dibahas di bawah ini.

HEWAN COBA. Respons berbagai hewan coba terhadap uji toksisitas sangat berbeda, tetapi hewan coba yang lazim digunakan ialah salah satu strain tikus putih. Kadang-kadang digunakan mencit dan satu dua spesies yang lebih besar seperti anjing, babi atau kera.

Tikus putih yang digunakan biasanya yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram. Tikus ini harus diaklimatisasi dalam laboratorium dan harus semuanya sehat. Untuk ini ada yang menggunakan *Specific Pathogen Free* (SPF) atau *Caesarean Originated Barrier Sustained Animals* (COBS) sehingga terjamin kesehatannya. Penggunaan tikus sebagai suatu model patologi sering tidak relevan karena sulit untuk menyamakan keadaan ini dengan patologi manusia. Tikus jantan dan betina sebaiknya dievaluasi terpisah karena kadang-kadang berbeda responsnya. Penggunaan hewan coba yang besar membawa konsekuensi biaya yang besar pula, namun tidak jarang diperlukan hewan yang lebih tinggi misalnya anjing, babi, kera dan sebagainya.

TOKSISITAS AKUT. Percobaan ini meliputi *Single Dose Experiments* yang dievaluasi 3-14 hari sesudahnya, tergantung dari gejala yang ditimbulkan. Batas dosis harus dipilih sedemikian rupa sehingga

dapat memperoleh suatu kurva dosis respons yang dapat berwujud **respons bertahap** (misalnya mengukur lamanya waktu tidur) atau suatu **respons kuantal** (misalnya mati). Biasanya digunakan 4-6 kelompok terdiri dari sedikitnya 4 ekor tikus.

Peningkatan dosis harus dipilih dengan log-interval atau antilog-interval, misalnya: I. 10 mg/kgBB; II. 15 mg/kgBB; III. 22,5 mg/kgBB; IV. 33,75 mg/kgBB. Batas dosis ini diharapkan dapat menimbulkan respons pada 10-90% dari hewan coba. Perhitungan ED_{50} atau LD_{50} didasarkan atas perhitungan statistik. Nilai LD_{50} untuk zat kimia yang sama dapat berbeda 0,002 sampai 16 kali bila dilakukan di berbagai macam laboratorium. Karena itu harus dijelaskan lebih lanjut tentang prosedur yang dipakai, misalnya berat badan dan umur tikus, zat pelarut, jantan atau betina, lingkungan dan sebagainya. Jumlah cairan yang diberikan per oral pada tikus untuk semua golongan termasuk kontrol harus kira-kira sama, sedapatnya tidak melebihi 2 ml.

Cara pemberian obat harus dipilih sesuai dengan yang akan digunakan di klinik. Jadi untuk obat yang akan dipakai sebagai obat suntik perlu diuji dengan cara parenteral dan obat yang digunakan sebagai salep terutama harus diuji terhadap kulit.

Evaluasi tidak hanya mengenai LD_{50} , tetapi juga terhadap kelainan tingkah laku, stimulasi atau depresi SSP, aktivitas motorik dan pernapasan tikus untuk mendapat gambaran tentang sebab kematian. Hal ini harus dilengkapi dengan pemeriksaan laboratorium klinik dan pembuatan sediaan histologi dari organ yang dianggap dapat memperlihatkan kelainan.

Kematian yang timbul oleh kerusakan pada hati, ginjal atau sistem hemopoetik tidak akan terjadi pada hari pertama. Kematian yang ditimbulkan karena kerusakan alat tersebut di atas, baru timbul paling cepat pada hari ketiga.

TOKSISITAS JANGKA LAMA. Percobaan jenis ini mencakup pemberian obat secara berulang selama 1-3 bulan (percobaan subakut), 3-6 bulan (percobaan kronik) atau seumur hewan (*lifelong studies*). Memperpanjang percobaan kronik untuk lebih dari 6 bulan tidak akan bermanfaat, kecuali untuk percobaan karsinogenesis. Hal ini telah dibuktikan dengan membandingkan penelitian 6 bulan dengan yang lebih lama, dan ternyata tidak diperoleh informasi baru dengan memperpanjang penelitian.

Berlainan dengan percobaan toksisitas akut yang mengutamakan mencari efek toksik, maksud utama percobaan toksisitas kronik ialah menguji

keamanan obat. Menafsirkan keamanan obat (atau zat kimia) untuk manusia dapat dilakukan melalui serangkaian percobaan toksisitas terhadap hewan. Perhatikan, bahwa di sini digunakan istilah **menafsirkan**, karena ekstrapolasi data dari hewan ke manusia tidak dapat dilakukan begitu saja tanpa mempertimbangkan segala faktor perbedaan antara hewan dan manusia. Mendekati penilaian keamanan obat/zat kimia dapat dilakukan dengan tahapan berikut: (1) menentukan LD_{50} ; (2) melakukan percobaan toksisitas subakut dan kronik untuk menentukan *no effect levels*; dan (3) melakukan percobaan karsinogenesis, teratogenesis dan mutagenesis yang merupakan bagian dari penyaringan rutin mengenai keamanan.

Dalam melakukan studi di atas, segala perubahan berupa kumulasi, toleransi, metabolisme dan kelainan khusus di organ atau sistem organ tertentu harus dipelajari. Dan pada waktu tertentu sebagian tikus perlu dibunuh untuk mengetahui pengaruh bertahap obat terhadap organ. Sebagian lain digunakan untuk eksperimen pemulihan guna mempelajari reversibilitas dari kelainan yang terjadi. Pemeriksaan kimia darah, urin dan tinja perlu diusahakan agar dapat diikuti kelainan yang timbul.

MEKANISME TERJADINYA TOKSISITAS OBAT.

Berbagai mekanisme dapat mendasari toksisitas obat. Biasanya reaksi toksik merupakan kelanjutan dari efek farmakodinamik. Karena itu, gejala toksik merupakan efek farmakodinamik yang berlebihan. Suatu obat jantung yang bekerja menghambat konduksi atrioventrikular akan menimbulkan blok AV pada keracunan; suatu hipnotik akan menimbulkan koma. Hal ini akan lebih cepat terjadi, pada manusia yang hipereaktif terhadap obat bersangkutan.

Kelainan yang disebabkan oleh reaksi anti-gen-antibodi bermanifestasi sebagai reaksi alergi. Gugus kimia tertentu dapat menimbulkan reaksi toksik yang sama. Ketidakmurnian dalam sediaan hormon seperti insulin dapat menyebabkan reaksi toksik.

Zat pengisi laktosa dalam produk fenitoin dapat memperbesar bioavailabilitas sehingga meningkatkan kadar fenitoin dalam darah. Hal ini, dapat menimbulkan keracunan karena batas keamanan fenitoin sempit. Di bawah kadar darah 10 µg/ml fenitoin tidak efektif sedangkan di atas 20 µg/ml timbul reaksi toksik. Sedangkan penggunaan fenitoin dalam dosis 0,3 gram sehari dapat memberikan kadar darah yang sangat bervariasi yaitu 4-60 µg/ml.

Produk dekomposisi dari tetrasiklin yang berwarna coklat mengandung epi-anhidrotetrasiklin yang dapat merusak ginjal, dan karena itu tetrasiklin yang telah menjadi coklat tidak boleh digunakan lagi.

Kerusakan jaringan tubuh misalnya hati dan ginjal dapat mengganggu secara tidak langsung dan memudahkan terjadinya toksisitas.

2.5. HUBUNGAN ANTARA HEWAN COBA DENGAN MANUSIA

Perbedaan antara tikus dan manusia cukup besar. Memang suatu percobaan farmakologi maupun toksikologi hanya dapat berarti bila dilakukan pada manusia sendiri. Tetapi pengalaman telah membuktikan bahwa hasil percobaan toksisitas pada hewan coba dapat diekstrapolasikan pada manusia bila beberapa spesies hewan menunjukkan toksisitas yang sama. Sebagai suatu tindakan keamanan biasanya digunakan suatu faktor 10×10 dalam memperhitungkan bahaya pada manusia dari data hewan coba. Sepuluh yang pertama dimaksudkan untuk perbedaan spesies, dan sepuluh yang kedua dicadangkan untuk perbedaan individu (variabilitas). Juga hasil LD_{50} zat kimia atau obat, sering diambil sebagai patokan LD_{50} pada manusia jika tidak ada petunjuk yang menyarankan efek lain pada manusia. Data langsung toksisitas pada manusia diperoleh dari penelitian kasus keracunan. Selain itu percobaan pada manusia (uji klinik) yang dikontrol secara baik adalah yang paling relevan (Bab 1). Hal ini dapat dilakukan dengan sukarela-wan bila menyangkut suatu obat yang akan digunakan pada manusia, tetapi tidak etis dilakukan untuk suatu zat kimia yang tidak direncanakan untuk konsumsi manusia.

Subyek penelitian sebaiknya dipilih dari pasien dengan penyakit yang merupakan indikasi obat tersebut, setelah uji keamanan pada hewan tidak menunjukkan hal yang membahayakan. Ada baiknya menggunakan dosis sekecil mungkin pada percobaan pertama pada manusia ini untuk mengurangi risiko yang mungkin timbul. Kemudian dosis ini dapat ditingkatkan untuk mengetahui toleransi manusia.

Dalam percobaan toksikologi pada hewan harus digunakan dosis yang sangat besar karena ingin ditemukan kelainan jaringan atau efek toksik yang jelas. Dengan cara ini, reaksi yang jarang terjadi bisa dibuat lebih sering. Bila dengan dosis

terapi efek hepatotoksik hanya terjadi pada 1 per 10.000 orang, maka diperlukan ribuan tikus untuk percobaan dengan dosis ini sebelum terlihat reaksi pada 1-2 ekor tikus saja. Selain itu waktu observasi akan jauh lebih pendek bila kita menggunakan dosis yang lebih besar, sehingga akan mengurangi biaya pemeriksaan.

Namun akan timbul kesulitan dalam interpretasi hasilnya pada manusia, sebab kelainan yang ditemukan tidak dapat diekstrapolasikan begitu saja pada manusia. Interpretasi ini harus dilakukan dengan bijaksana dengan memperhitungkan besarnya dosis dan kondisi percobaan.

NILAI PREDIKTIF EKSPERIMEN HEWAN. Ada empat kombinasi kemungkinan jika hasil penelitian toksikologi atau farmakologi pada hewan kemudian dibandingkan dengan hasil klinik pada manusia.

Kemungkinan pertama dan ke dua ialah : jika hasil eksperimen hewan atau *in vitro* menyamai hasil klinik pada manusia; hal ini dapat berwujud hasil yang positif maupun hasil yang negatif.

Kemungkinan ketiga ialah, jika efek *in vitro* atau pada hewan coba menunjukkan hasil positif, tapi pada manusia efek itu tidak terlihat. Kemungkinan ke empat, ialah bila tidak terlihat efek pada hewan coba, tetapi timbul efek klinik pada manusia.

a) Hasil positif yang benar. Pada kemungkinan ini, eksperimen hewan benar telah meramalkan efeknya pada manusia. Kelainan yang tadinya ditemukan pada hewan coba, kemudian terbukti juga pada manusia. Hasil positif-positif ini jelas sangat diinginkan oleh toksikolog karena nilai prediktifnya berguna. Namun hasil positif-positif yang 100% agak jarang ditemukan. Hal ini biasanya berlanjut ke penemuan suatu obat yang dapat digunakan secara klinik.

b) Hasil negatif yang benar. Keadaan ini paling sering dijumpai: hasil yang negatif pada hewan juga negatif pada manusia. Untuk toksikolog, hal ini merupakan suatu penemuan penting, bila mengenai suatu efek samping potensial obat. Namun pernyataan ini memerlukan keyakinan yang mantap dari percobaan yang dilakukan, karena suatu hasil negatif lebih sulit dipastikan dibandingkan hasil yang positif.

c) Hasil positif palsu. Banyak obat yang dalam eksperimen hewan atau *in vitro*, memperlihatkan efek farmakologi ternyata tidak menunjukkan efek terapi pada manusia, atau hasilnya sangat mengecewakan. Beberapa diantara obat seperti ini akhir-

nya dipasarkan juga jika Badan Pengawasan Obat tidak cukup jeli melihat datanya. Karena itu hasil uji klinik yang dilakukan dengan baik harus menyertai pendaftaran suatu obat baru. Dalam bidang toksikologi, hasil positif-negatif ini berarti sifat toksik pada hewan tidak terlihat pada manusia. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan spesies atau dosis yang besar pada eksperimen tidak ditemui dalam terapi, atau karena perbedaan dalam sifat farmakokinetik dan metabolisme.

d) Hasil negatif yang palsu. Hasil ini merupakan hasil yang paling dikhawatirkan dalam toksikologi, karena eksperimen tidak mampu meramalkan efek samping atau sifat toksik yang terjadi pada manusia. Hal ini biasanya, bila menyangkut suatu obat, akan berakhir dengan ditariknya obat tersebut dari peredaran atau diberlakukannya restriksi dalam penggunaannya. Hasil negatif-positif ini mungkin disebabkan ekskresi yang lebih lambat pada manusia, metabolit yang berbeda, sensitivitas reseptor yang berbeda, perbedaan anatomi atau faal, adanya kondisi penyakit yang menyertai, induksi enzim dan sebagainya.

3. KERACUNAN

3.1. PILAHAN KERACUNAN

Anamnesis amat penting dan sering dapat menunjukkan adanya unsur keracunan. Tetapi ini hanya benar bila anamnesis menjurus ke suatu ceritera yang positif. Sering dokter dihadapkan pada pasien yang kesadarannya menurun sedangkan anamnesis keluarganya tidak banyak menolong.

Keracunan dapat terjadi karena beberapa hal, dan pilahan di bawah ini dapat membantu dalam mencari sebab keracunan.

PILAHAN MENURUT CARA TERJADINYA KERACUNAN

Self Poisoning. Pada keadaan ini pasien makan obat dengan dosis berlebihan tetapi dengan pengetahuan bahwa dosis ini tidak akan membahayakan. Jadi pasien tidak bermaksud bunuh diri, biasanya hanya untuk menarik perhatian lingkungannya. Pada anak muda kadang-kadang dilakukan untuk coba-coba, tanpa disadari bahwa tindakan ini dapat membahayakan dirinya.

Attempted Suicide. Dalam hal ini, pasien memang bermaksud bunuh diri, tetapi bisa berakhir dengan kematian atau pasien sembuh kembali bila ia salah tafsir tentang dosis yang dimakannya.

Accidental Poisoning. Ini jelas merupakan kecelakaan, tanpa faktor kesengajaan sama sekali.

Homicidal Poisoning. Keracunan ini akibat tindakan kriminal yaitu seseorang dengan sengaja meracuni orang lain.

PILAHAN MENURUT MULA WAKTU TERJADINYA KERACUNAN

Diagnosis keracunan kronik sulit dibuat, karena gejalanya timbul perlahan dan lama sesudah paparan. Gejala juga dapat timbul secara akut setelah pemajanan berkali-kali dalam dosis yang relatif kecil. Suatu ciri khas ialah bahwa zat penyebab diekskresi lebih lama dari 24 jam, waktu paruhnya panjang, sehingga terjadi akumulasi.

Juga mungkin terjadi suatu manifestasi kronik pada organ oleh zat kimia yang mempunyai $t_{1/2}$ pendek, namun sifat toksiknya terhadap organ yang kumulatif. Contoh untuk ini misalnya ialah nekrosis papila ginjal yang terjadi karena makan analgesik bertahun-tahun. Berbagai kelainan organ yang tidak dapat diterangkan patogenesisnya harus dicurigai sebagai akibat keracunan dan suatu anamnesis yang rinci sangat diperlukan.

Keracunan akut lebih mudah dikenal daripada keracunan kronik karena biasanya terjadi mendadak setelah makan sesuatu. Ciri lain ialah sering mengenai banyak orang, misalnya pada keracunan makanan, dapat mengenai seluruh keluarga atau warga sekampung. Gejala keracunan akut dapat menyerupai setiap sindrom penyakit, karena itu harus selalu diingat kemungkinan keracunan pada keadaan sakit mendadak dengan gejala seperti muntah, diare, konvulsi, koma dan sebagainya.

PILAHAN MENURUT ALAT TUBUH YANG TERKENA

Dalam pilahan ini keracunan digolongkan menurut alat tubuh yang terkena, misalnya racun SSP, racun jantung, racun hati, racun ginjal dan sebagainya. Suatu alat cenderung dipengaruhi oleh banyak macam obat, sebaliknya jarang terdapat obat yang hanya mengenai satu organ. Karbon tetraklorida

misalnya, bersifat toksik terhadap hati, ginjal dan jantung sekaligus.

PILAHAN MENURUT JENIS BAHAN KIMIA

Golongan zat kimia tertentu biasanya memperlihatkan sifat toksik yang sama. Misalnya golongan alkohol, fenol, logam berat, organoklorin dan lain-lain.

3.2. PENYEBAB KERACUNAN

Tidak ada batasan yang tegas tentang keracunan berbagai macam obat dan zat kimia, praktis setiap zat kimia mungkin menjadi penyebabnya.

Accidental poisoning terutama terjadi pada anak di bawah umur 5 tahun karena kebiasaannya memasukkan segala benda yang dijumpai ke dalam mulut. Obat berlapis gula atau asetosal pun menarik bagi mereka. Minyak tanah merupakan penyebab keracunan terbesar pada anak menurut survei keracunan yang dilakukan di Jakarta pada tahun 1971 dan 1972.

Barbiturat dan hipnotik-sedatif lain merupakan pilihan pertama untuk bunuh diri pada orang dewasa, sedangkan opiat biasanya merupakan penyebab pada anak muda yang menyalah-gunakannya. Keracunan insektisida dapat terjadi karena *self-poisoning* atau suatu kecelakaan karena kurang berhati-hati dalam penggunaannya. Namun dalam 20 tahun terakhir ini, keracunan insektisida merupakan salah satu penyebab paling sering di Indonesia.

Enterotoksin stafilokokus sering mencemari makanan dan menyebabkan keracunan. Demikian pula toksin botulinus mungkin terdapat dalam makanan kaleng yang sudah rusak karena pengawetan yang kurang sempurna. Makanan sehari-hari dapat mengandung racun yang amat kuat seperti sianida pada singkong, muskarin atau faloidin pada jamur, *ichthyosarcotoxin* pada ikan dan sebagainya. Jengkol dapat menyebabkan penyumbatan tubuli ginjal sehingga timbul hematuria dan anuria.

Keracunan *ptomain* dahulu disangka disebabkan oleh makanan basi (*ptoma = corpse*). Anggapan ini ternyata tidak benar. Pada kenyataannya banyak makanan yang justru dimakan setelah dibusukkan, misalnya keju Limburg, ikan busuk dan udang busuk yang disukai orang Eskimo dan telur busuk tidak menyebabkan keracunan. Banyak keja-

dian yang dahulu disangka keracunan *ptomain*, ternyata disebabkan oleh enterotoksin stafilokokus. Kemungkinan besar enterotoksin ini pula penyebab tersering dari keracunan makanan di Indonesia yang tidak diketahui etiologinya secara jelas.

Dengan berkembangnya industri di Indonesia, tentu tidak boleh dilupakan beraneka zat kimia yang digunakan di pabrik, yang semuanya merupakan bahaya potensial bila tidak diadakan tindakan pengamanan.

3.3. GEJALA DAN DIAGNOSIS KERACUNAN

Gejala yang mengarah ke suatu diagnosis keracunan sebanding dengan banyaknya jumlah golongan obat yang beredar. Makin banyak golongan obat yang beredar makin beragam gejala keracunan obat. Dan suatu gejala sering bersifat aspesifik, misalnya koma yang dapat disebabkan oleh hipnotik, obat perangsang SSP, salisilat, antidepresi dan lain-lain. Dalam hal ini anamnesis dapat membantu menegakkan diagnosis, walaupun harus selalu dicocokkan dengan gejala yang ditemukan, karena suatu botol yang digenggam oleh pasien mungkin bukan berisi zat penyebab keracunan. Jadi diagnosis memang sulit ditegakkan, karena harus dikenal segala efek farmakodinamik dari semua obat yang potensial bersifat racun. Namun biasanya keracunan menyangkut golongan obat tertentu dan beberapa diantaranya mempunyai gejala yang pasti. Obat-obat hipnotik misalnya, menimbulkan koma dengan tonus dan refleks otot menurun seperti dalam anestesia. Antikolinergik juga memperlihatkan gejala khas yaitu midriasis, takikardi, kulit merah dan panas. Petunjuk singkat mengenai gejala dan pengobatan beberapa keracunan yang sering terjadi dapat dilihat pada Tabel 52-1.

Pada pengelolaan pasien keracunan yang paling penting adalah penilaian klinis, walaupun sebabnya belum diketahui. Hal ini disebabkan karena pengobatan simptomatis sudah dapat dilakukan terhadap gejala-gejalanya. Diantaranya yang sangat penting pada permulaan keracunan ialah derajat kesadaran dan respirasi.

KESADARAN

Kesadaran merupakan petunjuk penting tentang beratnya keracunan. Makin dalam koma, ma-

kin berat keracunannya, dan angka kematian bertambah dengan bertambah dalamnya koma. Derajat koma ini sebanding dengan kadar obat dalam darah pasien, tetapi suatu kadar tertentu tidak menimbulkan derajat koma yang sama pada setiap orang. Hal ini berhubungan dengan toleransi dan perbedaan kepekaan seseorang.

Dalam toksikologi **derajat kesadaran** dibagi dalam 4 tingkat seperti pada anestesia.

Tingkat I. Penderita ngantuk tetapi mudah diajak bicara.

Tingkat II. Penderita dalam keadaan sopor, dapat dibangunkan dengan rangsang minimal, misalnya bicara keras atau digoyang lengannya.

Tingkat III. Penderita dalam keadaan soporokoma, hanya dapat bereaksi terhadap rangsangan maksimal yaitu dengan menggosok sternum dengan kepala tangan.

Tingkat IV. Penderita dalam keadaan koma, tidak ada reaksi sedikit pun terhadap rangsangan maksimal seperti di atas. Keadaan ini paling berat tetapi prognosisnya tidak selalu buruk.

RESPIRASI

Seringkali hambatan pada pusat napas merupakan sebab kematian pada keracunan, karena itu frekuensi napas dan volume semenit harus diperhatikan. Volume semenit dapat diukur dengan *Wright's spirometer* yang diletakkan di atas mulut dan hidung pasien; bila kurang dari 4 liter/menit, maka diperlukan O₂ dan respirator mekanik bila tersedia. Jalan napas juga sering terhambat oleh sekresi mukus yang dapat berbahaya bila tidak segera dibersihkan. Hal ini dijumpai pada keracunan insektisida organofosfat atau karbamat.

TEKANAN DARAH

Syok sering dijumpai pada keracunan. Biasanya keadaan syok tidak begitu berat dan dapat diatasi dengan tindakan yang sederhana. Syok berat biasanya berkaitan dengan kerusakan pusat vasomotor dan prognosisnya buruk.

KEJANG

Kejang menandakan adanya perangsangan SSP (misalnya oleh amfetamin), medula spinalis

(oleh strikнин) atau hubungan saraf otot (oleh insektisida organofosfat). Keadaan ini harus dibedakan dari penyakit yang menimbulkan kejang misalnya epilepsi, kejang demam dan sebagainya.

Kombinasi antara koma dan rangsangan SSP dapat terjadi pada keracunan beberapa obat. Misalnya metakualon dapat menimbulkan koma, hipertoni, refleks meninggi, klonus serta hiperekstensif refleks plantar.

PUPIL DAN REFLEKS EKSTREMITAS

Bertentangan dengan pendapat umum, gejala pupil dan refleks ekstremitas tidak begitu penting untuk diagnosis karena sangat bervariasi, kecuali pada keracunan atropin dan morfin. Juga dalam menentukan prognosis, gejala ini tidak dapat dijadikan pegangan. Pada keracunan hipnotik, pupil sering **anisokor** dan **midriasis menetap** tetapi tidak selalu menandakan prognosis buruk.

BISING USUS

Perubahan bising usus biasanya menyertai perubahan derajat kesadaran. Pada kesadaran tingkat III biasanya bising usus negatif, dan pada tingkat IV selalu negatif, sehingga tanda ini dapat dipakai untuk mencocokkan derajat kesadaran misalnya pada pasien yang bersimulasi (berpura-pura).

JANTUNG

Beberapa obat menimbulkan kelainan ritme jantung sehingga dapat terjadi gejala payah jantung atau henti jantung. Untuk menentukan keracunan obat misalnya digitalis, antidepresan trisiklik dan hidrokarbon berklorida serta pengobatannya, diperlukan pengetahuan khusus tentang mekanisme terjadinya aritmia ini.

LAIN-LAIN

Gejala lain tentu perlu juga diperhatikan, misalnya gangguan keseimbangan asam basa atau air, tanda kerusakan hati dan ginjal, kelainan EEG, retensi urin, muntah dan diare serta kelainan spesifik misalnya pada X-foto tulang dan lain-lain. Pada 6% pasien keracunan akut barbiturat atau hipnotik lain ditemukan bula di kulit.

3.4. PERANAN LABORATORIUM

Diagnosis akhir keracunan ditentukan oleh pemeriksaan analitik darah, urin atau muntahan pasien. Pemeriksaan laboratorium ini tidak mudah, karena obat di dalam tubuh mengalami perubahan molekular akibat proses biotransformasi.

Spesimen biologik dapat diperiksa secara kualitatif maupun kuantitatif. Pemeriksaan secara kualitatif dan semikuantitatif sudah cukup untuk diagnosis. Pemeriksaan kuantitatif yang memerlukan teknik dan alat yang lebih canggih terbatas nilainya sehingga tidak begitu praktis dilakukan, kecuali untuk penelitian.

Keterbatasan ini disebabkan oleh beberapa hal yaitu: (1) adanya variasi individu dalam biotransformasi; (2) terjadinya toleransi dan habituasi misalnya seorang yang biasa minum barbiturat kadang-kadang masih sadar dengan kadar dalam darah 8 mg%, sedangkan yang belum pernah mendapat barbiturat sudah tidak sadar dengan kadar 2 mg%; (3) adanya kombinasi obat yang dalam tubuh dapat mengubah kadar obat dan metabolitnya dalam darah; (4) digunakannya bermacam-macam metode untuk menentukan kadar dalam cairan biologik yang memberikan hasil berbeda-beda sehingga sukar untuk membandingkannya; (5) data kadar dalam kepustakaan jarang disertai penjelasan tentang fraksi yang diperiksa, obat bebaskan atau metabolit inaktifnya; dan (6) beberapa kombinasi obat mengganggu pemeriksaan kadar yang dilakukan, misalnya pengobatan dengan bemegrid mempersulit pemeriksaan kadar barbiturat.

Dengan mempertimbangkan faktor-faktor di atas dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan semikuantitatif saja sudah cukup. Untuk ini perlu disertakan data gejala pasien dan permintaan mengenai obat apa atau sedikitnya golongan apa yang harus diperiksa. Pemeriksaan ini cukup dilakukan dengan kromatografi lapis tipis. Dalam hal yang meragukan penentuan dapat diulangi dengan metode yang lebih akurat, misalnya kromatografi gas dan kromatografi cair kinerja tinggi (*high performance liquid chromatography*).

3.5. TERAPI INTOKSIKASI

Dewasa ini pengobatan keracunan umumnya dilakukan di bagian Penyakit Dalam, Ilmu Kesehatan Anak dan jika perlu di suatu unit perawatan

intensif. Hanya di beberapa tempat tertentu terdapat suatu *Poisoning Treatment Ward*, dengan staf khusus dan dilengkapi alat yang tidak banyak berbeda dengan perlengkapan suatu unit perawatan intensif. Banyak ahli berpendapat bahwa tidak diperlukan pengobatan di suatu *center* tertentu karena sebagian besar pasien memerlukan pengobatan simptomatik. Lima persen kasus memerlukan terapi khusus, misalnya hemodialisis. Antidotum khusus hanya tersedia untuk kurang dari 2-3% kasus, misalnya pada keracunan Pb, As, Hg, sianida, insektisida organofosfat, karbamat, derivat morfin dan warfarin. Tetapi tidak dapat disangkal bahwa suatu unit keracunan banyak manfaat dan keunggulannya, yang tercermin dari kecilnya *fatality rate* dalam unit seperti ini (kurang dari 1-2% pada institusi yang baik). *Case fatality rate* di Indonesia (1979-1983) untuk keracunan pestisida berkisar antara 4,1-7,7%.

Dalam tiga dekade terakhir ini pengobatan keracunan mengarah ke prinsip merawat pasien dan tidak memberi pengobatan berlebihan. Hal ini terlihat jelas pada pengobatan keracunan barbiturat. Pengobatan simptomatik tidak kalah pentingnya dari penggunaan antidotum. Selama fungsi vital tubuh pasien dapat dipertahankan maka biotransformasi dan ekskresi obat tetap berlangsung, dengan demikian dapat mengatasi keracunannya sendiri. Keadaan menjadi lebih sulit jika terjadi komplikasi kerusakan alat penting misalnya otak, hati dan ginjal.

KEADAAN DARURAT

Dalam menangani pasien keracunan, pertimbangan pertama ialah memutuskan apakah diperlukan suatu tindakan segera terutama pada fungsi vital, karena itu tindakan darurat meliputi penanganan gagal napas dan syok serta mencegah absorpsi obat lebih lanjut.

GAGAL NAPAS. Hambatan respirasi tidak hanya terjadi pada keracunan obat hipnotik sedatif, tetapi juga pada obat lain, misalnya salisilat dan obat perangsang SSP. Gangguan napas dapat berakibat anoksia dan gangguan keseimbangan asam basa.

Sering sekresi saliva dan bronkus menyumbat jalan napas, terutama pada keracunan obat kolinerjik. Dalam hal ini membersihkan mulut dan jalan napas merupakan tindakan pertama yang harus dilakukan. Untuk mengurangi kemungkinan aspirasi, pasien harus selalu dibaringkan dalam posisi miring

bergantian pada sisi kanan atau kiri bila ia tidak sadar.

Evaluasi napas yang obyektif dapat diukur dengan respirometer; bila volume semenit kurang dari 4 liter maka diperlukan oksigen. Pengukuran pH, PCO₂, PO₂ dan standar bikarbonat dari darah arteri juga diperlukan. Dalam keadaan darurat nikitamid boleh digunakan sebagai perangsang napas; pemberian satu kali 2 ml sudah cukup.

Jika terjadi apne atau keadaan yang mendekati apne, maka suatu respirator mekanik harus dipakai. Bila pipa endotrakeal dari respirator perlu dipertahankan lebih dari 48 jam, maka harus dilakukan trakeotomi untuk mencegah kerusakan pita suara.

SYOK. Pada keracunan barbiturat, syok terjadi karena depresi otot jantung dan berkurangnya curah jantung. Kedua-duanya rupanya berdasarkan mekanisme sentral. Curah jantung menurun karena alir balik vena terganggu oleh dua hal: (1) permeabilitas kapiler meninggi, sehingga terjadi ekstrasvasi cairan dengan akibat berkurangnya volume darah; dan (2) katup vena di ekstremitas tidak bekerja secara baik, sehingga darah terkumpul di bagian vena. Kemungkinan besar mekanisme ini juga terdapat pada keracunan sedatif lain. Berdasarkan pendapat di atas, maka urutan tindakan untuk mengatasi syok pada keracunan barbiturat ialah: (1) pasien diletakkan dalam sikap yaitu tungkai sedikit (± 10 cm) ke atas; (2) berikan metaraminol 5 mg IM dan diulangi 2-3 kali dengan interval 20 menit bila perlu; tekanan darah tidak boleh melebihi 100 mm Hg sistolik, karena pada tekanan di atas 100 mm Hg terjadi inefisiensi kerja jantung serta vasokonstriksi pembuluh darah ginjal; (3) bila tindakan di atas belum menolong dapat diberikan infus dekstran (berat molekul 60-70.000); (4) oksigen perlu selalu diberikan; (5) asidemia dan payah jantung memperhebat syok dan tindakan untuk mengatasi kedua hal ini perlu dilakukan; dan (6) hidrokortison 100 mg tiap 6 jam dapat ditambahkan dalam pengobatan kasus yang resisten.

PREVENSI ABSORPSI OBAT. Bila keracunan terjadi melalui kulit, harus diingat bahwa tidak boleh menggunakan zat pelarut organik untuk membersihkan; sabun dan air merupakan pembersih yang paling baik. Pada keracunan per inhalasi, pasien harus dipindahkan ke ruangan yang segar.

Bila obat ditelan, ada 3 jalan untuk mengeluarkannya, yaitu dengan menimbulkan muntah, membilas lambung dan memberikan pencahar. Menim-

bulkan muntah pada pasien yang sadar dilakukan dengan cara mengorek dinding farings belakang dengan spatel atau memberikan apomorfine 5-8 mg subkutan. Pemberian larutan garam tidak begitu baik karena ada kemungkinan terjadi penyerapan garam berlebihan. *Mustard* dapat diberikan dua sendok makan dalam segelas air hangat. Tindakan ini mungkin sia-sia bila penyebab keracunan adalah antiemetik.

Bilas lambung dengan pipa karet berdiameter besar dianggap lebih berguna sebab memungkinkan keluarnya tablet yang belum hancur. Tindakan ini hanya boleh dikerjakan bila pasien sadar. Cara yang baik untuk mengerjakannya ialah dalam sikap miring ke kiri, kepala lebih rendah untuk mengurangi kemungkinan aspirasi paru. Prosedur ini dikerjakan dalam 4 jam setelah obat ditelan, kecuali untuk salisilat dan barbiturat atau obat lain yang memperpanjang waktu pengosongan lambung. Cairan yang biasa digunakan untuk ini ialah air hangat, tetapi dalam beberapa keadaan bisa digunakan larutan lain, misalnya untuk sianida dan pemutih pakaian diberikan larutan tiosulfat dan untuk opiat digunakan larutan KMnO₄.

Pemberian pencahar meningkatkan peristaltis usus sehingga waktu absorpsi berkurang. Karbon aktif kadang-kadang berguna untuk menyerap obat yang terdapat dalam saluran cerna atau yang diekskresi melalui empedu. Bubuk karbon aktif dalam suspensi air, dapat diberikan melalui *nasogastric tube*. Dosis awal 35-50 gram, disusul dengan dosis 15-20 g setiap 4-6 jam. Dengan demikian waktu paruh eliminasi dapat dikurangi, misalnya fenobarbital dari 110 menjadi 19,8 jam, karbamazepin dari 32 menjadi 17,6 jam, fenilbutazon dari 51,5 menjadi 36,7 jam. Hasil serupa juga diperoleh pada digoksin, propoksifen, nadolol, sotalol dan teofilin. Namun perlu diingat bahwa karbon aktif hanya merupakan tindakan tambahan, tidak dapat menggantikan cara pengobatan kausal dan simptomatik lainnya.

TINDAKAN LAIN

Selain perawatan yang baik, pasien memerlukan pengobatan simptomatik lain yang tidak banyak berbeda dengan pengobatan penyakit. Karena itu penilaian keadaan klinik sangat penting. Hal-hal tersebut di bawah ini mungkin diperlukan: (1) barbiturat atau diazepam untuk kejang-kejang; (2) cairan IV untuk mengatasi gangguan keseimbangan air

dan elektrolit serta gagal ginjal; atau (3) antibiotik pada komplikasi radang paru.

Tindakan simptomatik lain yang lebih khusus dan penting untuk mempercepat ekskresi obat diperlukan untuk kira-kira 5% dari pasien keracunan. Ada beberapa cara untuk ini yaitu transfusi (*exchange transfusion*), dialisis peritoneal, diuresis paksa, hemodialisis dan hemoperfusi (lihat Tabel 52-2).

TRANSFUSI DAN DIALISIS PERITONEAL. Cara ini paling aman dan dapat dikerjakan di rumah sakit kecil tanpa alat khusus. Transfusi total misalnya dapat dikerjakan pada anak yang menderita kerusakan elemen darah akibat keracunan. Pada dialisis peritoneal, peritoneum berfungsi sebagai membran semipermeabel dan karena perbedaan kadar, racun akan berdifusi ke cairan dialisis yang kemudian dikeluarkan lagi dari abdomen. Tidak semua keracunan dapat diatasi dengan tindakan dialisis. Syarat terpenting ialah bahwa zat toksik yang aktif dapat dikeluarkan dalam jumlah cukup besar. Bila hanya metabolit yang tidak aktif yang diekskresi, maka tindakan dialisis tidak akan mengatasi keracunan.

Perbedaan kadar jelas sangat menentukan. Bila kadar obat bebas dalam darah besar, maka dialisis akan lebih berhasil. Fenobarbital sering mencapai kadar 15 mg% dan karena itu dialisis sangat berguna. Sedangkan klordiazepoksid pada keracunan hanya mencapai kadar sekitar 0,5 mg%, hal ini menerangkan inefektivitas dialisis. Dialisis peritoneal efektivitasnya hampir menyamai diuresis paksa tetapi tidak ada bahaya dan kontraindikasi mutlak sejauh syarat di atas dipenuhi. Obat yang dapat dipercepat ekskresinya oleh dialisis peritoneal ialah alkohol, metilalkohol, amfetamin, barbiturat kerja panjang, asam borat, bromida, karbon tetraklorida, sikloserin, salisilat, metilsalisilat, primidon, natrium klorat dan sulfonamid. Cairan yang digunakan untuk dialisis peritoneal ialah cairan dialisis baku yang ditambah dengan : (1) 3 ml KCl (berisi 1 gram KCl/5 ml); (2) heparin 1.000 U; (3) 2 ml prokain 1%; dan (4) bila terjadi overhidrasi ditambah 50 ml glukosa 50%.

Cairan dengan suhu $\pm 37^{\circ}\text{C}$ sebanyak 2 liter untuk orang dewasa (kurang dari 200 ml untuk bayi) dimasukkan ke dalam rongga peritoneum melalui trokar selama 10 menit. Tiga puluh menit kemudian cairan ini dikeluarkan lagi dengan jalan *hevel* dan prosedur ini diulangi terus sampai pasien sadar.

DIURESIS PAKSA. Diuresis paksa ialah tindakan memberi cairan parenteral dalam jumlah besar (0,5-1,5 liter sejam) untuk mempercepat ekskresi obat melalui ginjal. Semakin besar ekskresi bahan aktif oleh ginjal, semakin berhasil prosedur ini. Syarat untuk dilakukannya tindakan ini adalah : (1) keracunan harus cukup berat; (2) obat harus larut dalam air; (3) berat molekul obat harus kecil; (4) obat tidak diikat oleh protein atau lemak; (5) obat tidak dikumulasi dalam suatu rongga atau organ tubuh, dan (6) obat tidak diekskresi lebih cepat melalui jalan lain misalnya paru atau usus. Obat yang memenuhi kriteria ini misalnya alkohol, metilalkohol, amfetamin, fenobarbital dan barbitat, bromida, litium, meprobamat, salisilat dan metilsalisilat, primidon, kina, kulinidin dan sulfonamid.

Tindakan ini mudah dilaksanakan tetapi mengandung bahaya yang tidak boleh diabaikan karena itu hanya dilakukan bila ada indikasi yang baik dan dipenuhi syarat-syaratnya. Keadaan pasien harus dievaluasi sebelumnya dan beberapa kontraindikasi harus diperhatikan. Bila obat tidak diekskresi dalam bentuk aktif oleh ginjal maka diuresis paksa tidak bermanfaat. Adanya gangguan fungsi vital, misalnya gagal jantung, insufisiensi ginjal dan syok merupakan kontraindikasi prosedur ini. Udem paru mungkin timbul oleh racunnya sendiri misalnya metakualon, maka penambahan cairan dalam jumlah besar tentu akan memperburuk keadaan. Pemeriksaan kadar elektrolit setiap waktu juga diperlukan.

Pada prinsipnya cairan diberikan dalam jumlah kira-kira 500 ml/jam, yang mungkin perlu ditambah sampai 1-2 liter/jam bila ada dehidrasi, misalnya pada keracunan salisilat. Pedoman pemberiannya adalah sebagai berikut : (1) 300 ml elektrolit ditambah 80 ml urea 50% per jam untuk 4 jam pertama; bila diuresis tidak melebihi 350 ml/jam, diuresis paksa harus dihentikan, karena keadaan ini menandakan adanya insufisiensi ginjal; (2) bila diuresis baik, cairan ditingkatkan sampai 600 ml elektrolit ditambah 30 ml urea 50% per jam untuk 4 jam berikutnya; (3) prosedur diteruskan dengan 400 ml/jam sampai pasien sadar.

Elektrolit yang digunakan pada dasarnya mengandung NaCl 0,9% dan laevulosa 5%. Pada keracunan salisilat atau asam lain (fenobarbital) dapat ditambahkan natrium bikarbonat 1,26% dan KCl 1,5% (untuk keracunan salisilat saja), ini disebut **diuresis alkali**. Diuresis asam dengan pemberian amonium klorida 1% yang dahulu dilakukan pada keracunan kina dan amfetamin tidak lagi dianjurkan.

karena manfaatnya kecil sedang bahaya cukup besar yaitu terhadap fungsi ginjal dan jantung. Tetapi untuk diuresis alkali, pH urin harus di atas 7,5 dan untuk diuresis asam, pH urin harus di bawah 7,0. Bila urin tidak memenuhi syarat di atas, maka harus ditambahkan bikarbonat untuk diuresis alkali dan amonium klorida untuk diuresis asam. Sebagai tambahan, furosemid dapat digunakan untuk memperlancar diuresis.

HEMODIALISIS DAN HEMOPERFUSI. Mekanisme detoksikasi prosedur ini sama dengan dialisis peritoneal, tetapi diperlukan alat khusus dan lebih banyak ketrampilan. Seperti metode lain di sini juga harus dipenuhi kriteria bahwa obat atau zat kimia harus dapat didialisis. Keterangan lebih lanjut mengenai prosedur dapat ditemukan dalam buku yang lebih spesifik.

Pada hemoperfusi, darah dialirkan ke dalam tabung yang berisi kolom karbon aktif yang dipreparasi secara khusus, minyak atau resin penukar anion misalnya amberlite. Darah yang bebas obat dikembalikan lagi ke dalam sirkulasi vena. Tindakan ini teoritis akan sedikit mengganggu keutuhan eritrosit dan elemen darah lain, tetapi pengalaman menunjukkan harapan yang baik di masa mendatang.

TINDAKAN DAN PENGOBATAN BERLEBIHAN

Beberapa tindakan sering dilakukan tanpa alasan yang tepat sehingga justru banyak kesalahan yang telah dilakukan dalam mengatasi keracunan. Pemberian analeptik yang dulu dilakukan untuk pasien dalam keadaan koma, tidak ada gunanya karena efek analeptik hanya sebentar serta menimbulkan bahaya kejang dan aritmia jantung.

Dalam tahun 1945 waktu digunakan analeptik untuk mengatasi koma, kematian karena keracunan barbiturat kira-kira 25%, sekarang angka ini turun sampai 1-2%. Ini dicapai dengan pengobatan simptomatik dengan menghilangkan atau mengobati syoknya saja, sentralisasi perawatan dan menghentikan penggunaan analeptik (amfetamin dan bemegrid).

Pemberian cairan IV tidak diperlukan untuk 12 jam pertama walaupun pasien dalam keadaan koma kecuali bila terdapat dehidrasi misalnya pada keracunan salisilat.

Kateterisasi dan diuresis paksa adalah contoh lain dari tindakan yang sering berlebihan. Inkontinensia urin pada keracunan tidak memerlukan kateterisasi sebab tidak berlangsung lama. Inkontinensia di sini merupakan tanda perbaikan tonus kandung kemih dan tanda bahwa pasien akan sadar. Kateterisasi kandung kemih sering menimbulkan sistitis yang sulit diobati. Diuresis paksa sering dikerjakan tanpa indikasi yang tepat mengingat bahwa hanya keracunan obat yang diekskresi dalam bentuk aktif melalui urin yang diperbaiki oleh tindakan ini. Pada keracunan obat yang dapat menyebabkan udem paru (misalnya metakualon) tindakan diuresis paksa dapat membahayakan pasien.

Antibiotik sebagai profilaksis hendaknya tidak diberikan secara rutin. Sedangkan **pernapasan mulut ke mulut** dapat berbahaya jika kadar obat di paru cukup besar. Seorang dokter dilaporkan menderita keracunan oleh tindakan ini waktu menolong pasien dengan intoksikasi insektisida organofosfat.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Alkohol (etil)		Muntah, delirium dan depresi SSP	Simtomatik. Beri kopi tubruk. Emetik dengan <i>mustard</i> satu sendok makan dalam air atau garam dapur.
Anilin (lain-lain: asetanilid, fenasetin, aselaminofen)	: 8-20 g	Akut : methemoglobinemia dengan sianosis. Darah berwarna coklat, kulit dingin, tekanan darah turun, nadi lemah, pernapasan cepat, dangkal. Delirium dan perangsangan SSP. Koma. Kronik : Nefritis menahun, anemia.	Vitamin C 1 g IV. Biru metilen 1 % 1 mg/kgBB IV, perlahan-lahan. Simtomatik dengan perhatian terhadap sirkulasi dan pernapasan. Hentikan obat dan selanjutnya simtomatik.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Antihistamin		Depresi SSP sampai koma. Kejang disusul dengan depresi pernapasan. Mulut kering. Takikardia.	Simtomatik, perhatikan pernapasan. Bila kejang diberi antikonvulsan, gunakan 3-4 ml tiopental 2-5 %, secara IV. Luminal tidak boleh diberikan.
Arsen trioksida	200-300 mg 100 mg	Akut : Tenggorokan tercekik dan sukar menelan. Kolik usus, dinding perut sakit, diare berdarah, muntah, oliguria, kejang, koma dan syok. Kronik : Lemah, mual. Gejala seperti koriza akut. Stomatitis, salivasi, dermatitis, <i>arsenic melanosis</i> . Edema lokal pada kekopak mata dan pergelangan kaki. Keratosis palmaris dan plantaris, hepatomegali, sirosis, kerusakan ginjal dan ensefalopati.	Morfin untuk menghilangkan nyeri. Bilas lambung. Beri susu. Berikan BAL 2,5 mg/kgBB IM, tiap 4 jam sampai 10 mg/kgBB. Berikan BAL 2,5 mg/kgBB IM, diulangi sampai 4 kali. Bila gejala timbul kembali, pengobatan diulangi lagi.
Asam dan basa kuat (HCl, H ₂ SO ₄ , KOH, NaOH)		Korosif	Simtomatik: beri susu. Bila tertelan dalam larutan pekat, jangan melakukan bilas lambung.
Asam borat	15 g	Muntah, diare, suhu badan menurun, rasa lemah, sakit kepala, tidak tenang, <i>rash erythematous</i> .	Simtomatik; diuresis paksa.
Aspirin	20 - 30 g	Hiperventilasi, keringat, muntah, delirium, kejang dan koma. Akhirnya depresi napas.	Simtomatik (awasi pernapasan). Beri susu. Bilas lambung dengan Na-bikarbonat 5%, vitamin K bila ada perdarahan. Antikonvulsi tidak boleh diberikan.
Atropin (alkaloid beladona dan antikolinergik lain)	500-1000 mg (jumlah lebih kecil mungkin sudah berbahaya)	Mulut kering, kulit merah dan panas mirip beledru pada perabaan; penglihatan kabur dan midriasis; takikardia, retensi urin, delirium, halusinasi dan koma.	Simtomatik: beri susu. Bilas lambung dengan air. Kateter urin. Perhatikan pernapasan dan sistem kardiovaskuler.
Barbiturat: fenobarbital	5 g	Refleks berkurang, depresi pernapasan, koma, syok. Pupil kecil, dilatasi pada akhirnya.	Bilas lambung walaupun sudah lebih dari 4 jam. Tinggalkan 30 g larutan MgSO ₄ dalam usus. Beri kopi tumbuk.
pentobarbital dan sekobarbital.	3 g	Sama dengan fenobarbital, hanya berlangsung lebih pendek.	Diuresis paksa hanya pada keracunan fenobarbital. Hemodialisis paling baik. Bila perlu berikan 2 ml niketamid untuk memperbaiki pernapasan.
Bensin		Inhalasi atau oral : mual, muntah, sakit kepala, penglihatan terganggu, mabuk, koma, depresi sentral dan depresi napas. Kronik : Lihat keracunan timbal	Simtomatik: epinefrin dan norepinefrin tidak boleh diberikan karena bisa menimbulkan fibrilasi ventrikel.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Bromida (Karbromal, Bromisovalum)		Akut : jarang, karena dimuntahkan. Subakut atau kronik : muntah, sakit perut, gelisah, delirium dan kelainan mental serta neurologik lain; dapat menjurus ke bunuh diri. Koma.	Bila mungkin beri oral : NaCl atau NH_4Cl 6 g/hari. HCT 2 x 25 mg atau furosemide 40 mg.
Dipiron		Angioneurotik edema dan kelainan kulit, eksitasi, kadang-kadang agranulositosis.	Simtomatik: Gejala-gejala kulit dan angioneurotik edema dapat diberikan antihistamin dan 0,3 ml epinefrin 1 per-mil subkutan.
Fenol	1 g	Korosif (sel lendir mulut dan usus), sakit hebat, muntah, koma & syok. Kerusakan ginjal.	Simtomatik: beri susu. Bilas lambung dengan hati-hati, bila ada gunakan <i>oleum olivarium</i> .
Insektisida Golongan organo-fosfat misalnya, DDVP, diazinon, malation dan paration.	Setiap dosis berbahaya	Keracunan lewat oral, inhalasi dan kontak kulit; muntah, diare, hipersalivasi, bronkokonstriksi, keringat banyak, miosis, bradikardia (kadang-kadang takikardia); tensi menurun, kejang atau paralisis. Depresi pernapasan.	Bersihkan jalan napas. Berikan segera 2 mg atropin sulfat IV diulang tiap 10-15 menit sampai terlihat muka merah, hipersalivasi berhenti dan bradikardia berubah menjadi takikardia dan kulit tidak berkeringat lagi. Observasi pasien terus-menerus dan bila gejala kembali, ulangi pemberian atropin.
Golongan karbamat (karbaril, Baygon)		Seperti organofosfat	Beri cepat atropin sulfat 2 mg IV, diulangi tiap 10-15 menit sampai atropinisasi penuh.
Golongan organoklorin misalnya aldrin, BHC, DDT, dieldrin, endrin, klordan, tiordan dan toksafen.	DDT 15-30 g Endrin : 1,5 g	Kejang, tremor, koma. Kemudian dapat timbul paralisis.	Simtomatik. Bilas lambung dan tinggalkan larutan Mg SO_4 30 g. Fenobarbital 100-200 mg IM atau 5-10 mg diazepam IV.
Jamur		Tergantung jenis jamur: Gejala muskarinik, atau degenerasi sel hepar dan ginjal.	Atropin sulfat 2 mg SK dan simtomatik.
Jengkol		Kolik ureter dan renal, hematuria, oliguria, kadang-kadang anuria dengan bahaya uremia.	Natrium bikarbonat 4 x 2 g per oral sehari. Bila ada anuria pengobatan tersebut di atas tidak berguna. Obati-lah sebagai pasien uremia.
Kalium permanganat		Kristal : bekerja korosif (Larutan : tidak berbahaya), muntah, nadi lemah, kulit dingin, kolaps, dan edema glotis.	Beri putih telur, susu dan laksanakan, bilas lambung. Persiapkan untuk trakeotomi.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Kamfer	2 g oral	Kejang.	Simtomatik, luminal 100-200 mg IM.
Karbon monoksida		Sakit kepala, koma, depresi pernapasan dan syok. (<i>oronasal mask</i>).	Pernapasan buatan dengan O ₂ murni di bawah tekanan.
Karbon tetraklorida	2 - 10 ml	Mual, muntah, sakit kepala, kulit dingin, kejang, koma, fibrilasi ventrikel. Gangguan fungsi hati dan ginjal. Kematian karena depresi napas.	Simtomatik. Pernapasan buatan dengan O ₂ . Infus glukosa. Epinefrin dan norepinefrin tidak boleh diberikan.
Kodein (opiat lain)		Mual, muntah, pusing, kulit dingin, pupil kecil. Depresi napas. Koma.	Bila ada depresi napas, berikan nalokson HCl 5-10 mg. Bila tidak ada depresi napas simtomatik saja.
Marihuana (ganja)	tinggi sekali	Menyerupai keracunan atropin dengan perbedaan (lihat atropin) : halusinasi nyata sebelum koma, mulut kering tidak begitu hebat; retensi urin tidak ada; midriasis tidak jelas.	Simtomatik. Tidak berbahaya, kesadaran pulih setelah 1/2 - 1 hari tanpa amnesia.
Metilalkohol (dalam bahan bakar ; 5-10 %)	30 ml	Setelah periode laten 8-32 jam : depresi SSP, asidosis, retinitis, buta, sakit kepala, sakit perut kulit dingin, mengigau, koma. Bradikardia menandakan prognosis buruk.	Diuresis paksa. Simtomatik dengan memperbaiki asidosis, pernapasan diawasi. Berikan etilalkohol untuk menghambat oksidasi metanol. Berikan asam nikotin IV untuk dilatasi arteri retina, sesudah koma diatasi.
Minyak tanah	120-150 ml. Dua sendok teh bila teraspirasi	Aspirasi dalam paru-paru paling berbahaya. Iritasi saluran cerna. Depresi SSP dengan depresi napas. Muntah : aspirasi dengan akibat dispnea, asfiksia, udem paru, dan pneumonitis, dan kadang-kadang kejang.	Bilas lambung tidak boleh. Simtomatik saja. Berikan O ₂ <i>under pressure</i> , bila ada edema paru. Antibiotika profilaktik.
Morfin	120-150 mg. 60 mg berbahaya	Seperti kodein	Seperti kodein.
Natrium fluorida (racun kecoa)	2-5 g	Kolik usus, muntah, diare, kejang tetaniform (<i>Chvostek's sign</i>); paralisis pernapasan.	Berikan infus glukosa 5 % dan CaCl ₂ 10 % IV (bisa diu-langi). Simtomatik, berikan Al-hidroksida gel secara oral.
Natrium hipoklorit (pemutih pakaian, bukan detergen)	30 ml larutan 15 %	Bila pekat lebih berbahaya, dan bersifat korosif pada selaput lendir. Perforasi lambung, perdarahan, syok dan striktur (kemudian).	Simtomatik, beri susu, putih telur atau MgO. Jangan di-beri Na-bikarbonat. Bilas lambung harus hati-hati.
Natrium nitrit	1 gram	Hipotensi, sianosis karena methe-moglobinemia, kejang dan koma.	Bilas lambung. Berikan 500 mg vitamin C IV. Biru metilen 1 %, 1 mg/kgBB IV.
Nikotin	60 mg - 3 batang sigaret yang	Sakit kepala, pusing, tremor, kejang paralisis pernapasan, koma.	Tidak ada antidotum. Bilas lambung dan laksanakan dengan

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
dilarutkan dalam air.			
Nitrogen dioksida (NO ₂)		Sebagai gas menimbulkan iritasi mata dan saluran napas. Udem paru, dispnea, bronkiolitis obliterans, koma.	MgSO ₄ 30 g. Pernapasan buatan.
Reaksi obat		Bermacam-macam reaksi kulit; demam obat, angioneurotik udem, reaksi serum, reaksi anafilaktik dan lain-lain.	Bersihkan jalan napas. Berikan O ₂ dan prednison dosis besar.
Sianida (singkong)		Mual, muntah, pernapasan cepat, delirium, sianosis, koma.	Beri 0,3 ml adrenalin 1 %, subkutan, harus diulangi tiap 7-10 menit sampai ada perbaikan. Antihistamin. Deksametason 2 x 1 mg oral selama 4 hari.
Timbal		Akut : jarang Kronik : sakit kepala, rasa logam dalam mulut. Garis biru pada gusi, sakit perut (kolik), diare, anemia, basophilic stippling dari eritrosit. Paralisis dan kejang. Koproporfirinuria, kelainan radiologi pada tulang.	Beri segera 50 ml Na tiosulfat 25 % IV. Berikan 1 g CaNa ₂ EDTA dalam infus 500 ml glukosa 5 % dua kali sehari selama 3 hari. Ca glukonat 2 g IV. Laksan dengan MgSO ₄ . Luminal 100-200 mg IM bila ada kejang, atau diazepam IV.
Tingtur yodium Tingtur yodium pekat.	30-60 ml.	Bila pekat bersifat korosif. Hipotensi, takikardia, delirium, stupor, nefritis.	Berikan air tajin dan susu dengan segera. Bilas lambung dengan larutan Na-tiosulfat 10 %.
Warfarin atau derivat dikumarol (racun tikus)	Dosis berbahaya 1-2 mg/kgBB untuk 6 hari.	Perdarahan kulit dan mukosa.	Vitamin K 50 mg IM atau 3 kali 50 mg oral sehari. Fitomenadion, jauh lebih poten dan bermanfaat.

Tabel 52-2. MANFAAT DIALISIS DAN DIURESIS PAKSA PADA KERACUNAN

Nama zat	Diuresis paksa	Dialisis peritoneal	Hemodialisis	Keterangan
Alkohol (etil)	++	++	+++	Penyembuhan dengan dialisis peritoneal dipercepat bila pada dialisis ditambahkan alkali.
Alkohol (metil)	++	++	+++	
Amfetamin	++	++	++	Diuresis paksa dengan menambahkan amonium klorida akan meninggikan eliminasi.

Tabel 52-2. MANFAAT DIALISIS DAN DIURESIS PAKSA PADA KERACUNAN (Sambungan)

Nama zat	Diuresis paksa	Dialisis peritoneal	Hemodialisis	Keterangan
Amitriptilin	0	0	0	
Anilin	++	?	++	
Asam borat	0	+++	+++	Jangan mencoba melakukan diuresis paksa karena kemungkinan adanya gagal ginjal.
Barbiturat masa kerja lama	++	++	+++	Penyembuhan dengan dialisis peritoneal akan dipercepat dengan menambahkan albumin.
masa kerja sedang	0	+	+	
masa kerja singkat	0	+	+	
Bromida	+++	+++	+++	
Desipramin	0	0	0	
Diazepam	0	0	0	
Dikloralfenazin	+++	+++	+++	
Etilen glikol	++	++	++	
Etinamat	?	0	++	
Etklorvinol	0	+	+++	
Fenasetin	+	?	++	
Fenotiazin	0	0	++	
Fluorida	+	?	+++	
Glutetimid	0	+	++	Penyembuhan akan dipercepat dengan menambahkan emulsi lemak pada dialisis.
Imipramin	0	0	0	
Isoniazid	0	+	++	
Jamur (<i>Amanita phalloides</i>)	?	?	+++	Hemodialisis mungkin tidak efektif 36 jam sesudah makan jamur.
Karbon tetraklorida	0	++	++	Jangan mencoba melakukan diuresis paksa karena kemungkinan adanya gagal ginjal.
Kinin & Kinidin	++	0	0	Diuresis paksa.
Kloralhidrat	+++	+++	+++	
Klordiazepoksid	0	0	0	
Litium	+++	+++	+++	
Meprobamat	++	0	+	
Metakualon	0	?	++	Diuresis paksa jangan dilakukan karena cenderung timbulnya edema pulmoner.
Metakualon + difenhi-	0	?	++	Hemodialisis hanya dikerja-

Tabel 52-2. MANFAAT DIALISIS DAN DIURESIS PAKSA PADA KERACUNAN (Sambungan)

Nama zat	Diuresis paksa	Dialisis peritoneal	Hemodialisis	Keterangan
dramin				kan bila kadar dalam darah lebih dari 12 mg % pada pasien yang tidak toleran terhadap obat ini. Diuresis paksa jangan dilakukan karena cenderung timbulnya edema paru yang berbahaya.
Metilpentinol	+	+	+	
Metil salisilat	+++	+++	+++	Penyembuhan dengan dialisis peritoneal akan dipercepat dengan menambahkan albumin pada dialisat.
Metiprilon	+	+	+	
Misolin	++	++	+++	Seperti pada barbiturat masa kerja lama.
Natrium klorat	0	+++	+++	Jangan mencoba melakukan diuresis paksa karena kemungkinan adanya gagal ginjal.
Nitrazepam	0	0	0	
Nerotriptilin	0	0	0	
Paraldehid	+	++	?	
Parasetanol	0	?	++	
Penghambat monoamin oksidase	?	?	++	
Penisilin	++	++	++	
Salisilat	+++	+++	+++	Penyembuhan pada dialisis peritoneal akan dipercepat bila ditambahkan albumin pada dialisat. Diuresis paksa alkali.
Sikloserin	++	+++	?	
Streptomisin	+	?	++	
Sulfonamida	++	++	+++	
Timbal	0	+	++	Dialisis hanya digunakan dalam kombinasi dengan <i>chelating agent</i> .
Trimipramin	0	0	0	

0 : tindakan tidak bermanfaat.

? : tidak diketahui.

+ : cukup bermanfaat.

++ : bermanfaat.

+++ : sangat bermanfaat.

53. LOGAM BERAT DAN ANTAGONIS

Udin Sjamsudin

1. Pendahuluan
2. Logam berat
 - 2.1. Timbal
 - 2.2. Merkuri
 - 2.3. Arsen
 - 2.4. Kadmium
 - 2.5. Besi
 - 2.6. Logam berat radioaktif
3. Antagonis logam berat
 - 3.1. Kalsium dinatrium edetat
 - 3.2. Dimerkaprol (BAL)
 - 3.3. Asam 2,3-dimerkaptosuksinat
 - 3.4. Penisilamin
 - 3.5. Deferoksamin
 - 3.6. Asam dietilentriaminpentaasetat (DTPA)

1. PENDAHULUAN

Manusia senantiasa terpajan (*exposed*) logam berat dalam lingkungan hidupnya. Di lingkungan yang kadar logam beratnya cukup tinggi, kontaminasi dalam makanan dan air dapat menyebabkan keracunan. Logam yang terlepas dari alat makan-minum dan alat masak juga dapat menimbulkan keracunan tanpa disadari. Dalam abad industri ini, penambangan secara besar-besaran telah menimbulkan penyakit-kerja (*occupational disease*) berupa keracunan berbagai logam toksik. Konstituen logam dalam pestisida dan obat merupakan tambahan sumber pajanan logam yang berbahaya bagi manusia. Pembakaran batu bara yang mengandung logam berat, tambahan Pb tetraetil pada bensin, dan peningkatan penggunaan logam dalam industri menjadi sumber pencemaran lingkungan dan penyebab utama keracunan logam berat.

Logam berat tidak mengalami metabolisme, tetap berada dalam tubuh dan menyebabkan efek toksik dengan cara bergabung dengan suatu atau beberapa gugus ligan yang esensial bagi fungsi fisiologis normal. Ligan ialah suatu molekul yang mengikat molekul lain yang umumnya lebih besar. Ligand memberi atau menerima elektron untuk membentuk ikatan kovalen biasanya dengan logam. Antagonis logam berat, suatu *kelator* (*che-*

lating agent) khusus dirancang untuk berkompetisi dengan ligan terhadap logam berat, sehingga meningkatkan ekskresi logam dan mencegah atau menghilangkan efek toksiknya. Logam berat bisa bereaksi membentuk ikatan koordinat dengan ligan dalam tubuh yang berbentuk -OH, -COO-, -OPO₃H-, -C=O, -SH, -S-S-, -NH₂ dan =NH.

Antagonis logam berat yang dibicarakan di sini membentuk kompleks dengan logam berat, sehingga mencegah atau menggeser ikatan logam dengan ligan tubuh. Kelat (*chelate*) ialah suatu kompleks yang terbentuk antara suatu logam dan senyawa yang mengandung dua ligan potensial atau lebih. Hasil reaksi ini ialah suatu cincin heterosiklik, dan cincin kelat yang berbentuk segi lima dan enam ialah yang paling stabil.

Stabilitas kelat tergantung dari sifat kimia golongan ligan, misalnya plumbum dan merkuri lebih besar afinitasnya terhadap ligan yang mengandung sulfur dan nitrogen daripada terhadap ligan yang mengandung oksigen. Kalsium memperlihatkan sifat yang sebaliknya.

Efektivitas suatu kelator untuk pengobatan keracunan logam berat tergantung dari beberapa faktor, yaitu : (1) afinitas relatif kelator terhadap logam berat dan logam esensial dalam tubuh; (2) distribusi kelator dan logam dalam tubuh; dan (3) kemampuan kelator untuk mengeluarkan logam dari tubuh.

Suatu kelator yang ideal sebaiknya memiliki sifat sebagai berikut : (1) larut dalam air; (2) resisten terhadap biotransformasi; (3) mampu mencapai tempat penyimpanan logam; (4) kelat yang terbentuk mudah diekskresi; dan (5) harus aktif pada pH cairan tubuh. Afinitas kelator yang rendah terhadap kalsium juga merupakan persyaratan, karena kalsium dalam plasma mudah diikat. Suatu kelator mungkin menyebabkan hipokalsemia walaupun afinitasnya tinggi terhadap logam berat. Sifat terpenting kelator ialah mempunyai afinitas terhadap logam yang lebih besar daripada afinitas logam terhadap ligan. Banyaknya ligan dalam tubuh merupakan rintangan besar bagi efektivitas suatu kelator. Karena banyak hal yang belum diketahui secara mendalam, penggunaan kelator dalam keracunan sebagian besar didasarkan atas penelitian in vitro dan pengalaman.

2. LOGAM BERAT

2.1. TIMBAL

Timbal (Pb, timah hitam) terdapat dimana-mana dalam lingkungan, karena terdapat di alam dan digunakan dalam industri.

Kira-kira 10% dari hasil tambang timbal digunakan untuk produksi Pb tetraetil, yang ditambahkan pada bensin sebanyak 1 ml/L bensin sebagai *antiknock*. Pengurangan kadar Pb dalam bensin dalam dasawarsa terakhir menyebabkan penurunan kadar Pb dalam darah manusia. Manusia terpajan Pb terutama melalui makanan. Jumlah Pb yang dikonsumsi seorang dewasa di Amerika Serikat rata-rata per hari 0,1-2 mg. Namun demikian, sebagian besar toksisitas nyata Pb diakibatkan oleh pajanan di lingkungan dan industri.

Makanan dan minuman yang bersifat asam, seperti air tomat, air buah, minuman kola, air apel dan asinan dapat melarutkan Pb yang terdapat pada lapisan mangkuk dan panci. Makanan dan minuman yang terkena kontaminasi tersebut telah menyebabkan keracunan fatal pada manusia. Timbal juga merupakan kontaminan wiski yang disuling secara gelap di Amerika karena digunakannya radiator mobil sebagai kondensor, dan komponen lain yang disolder dengan Pb.

Kasus sporadis keracunan Pb bersumber dari Pb dalam mainan; debu di tempat latihan menem-

bak; pipa ledeng; pigmen cat para artis; abu dan asap dari pembakaran kayu yang dicat; limbah tukang emas/perhiasan, industri rumah, baterai dan percetakan (huruf cetak dari Pb). Keracunan pada anak cukup sering karena termakannya serpihan cat yang berasal dari bangunan tua atau karena kebiasaan menggerogoti lis dan kerangka jendela yang dicat Pb. Cat tersebut mengandung Pb karbonat (berwarna putih) dan Pb oksida (berwarna merah) sebanyak 5-40%. Asosiasi Standar Amerika dalam tahun 1955 menentukan bahwa cat mainan, perabot rumah tangga, dan interior tempat tinggal tidak boleh mengandung lebih dari 1% Pb.

Pemerajanan Pb di tempat kerja di Amerika telah berkurang secara mencolok selama 50 tahun terakhir ini karena adanya peraturan dan program tepat guna di bidang pengawasan medis. Pajanan Pb paling tinggi ialah di tempat peleburan Pb, karena asap dan debu yang mengandung Pb oksida. Juga pekerja di pabrik aki menghadapi risiko serupa. Dari suatu penelitian yang dilakukan di Indonesia, kadar Pb darah karyawan pabrik aki kurang dari 0,69 ppm (mcg/ml) belum melewati batas toksik (0,72 ppm), tetapi perlu pemantauan kadar Pb darah karyawan untuk mendeteksi gejala dini keracunan Pb.

Absorpsi Pb terutama melalui saluran cerna dan saluran napas. Absorpsi melalui usus pada orang dewasa kira-kira 10%, pada anak kira-kira 40%. Ada dugaan bahwa Pb dan kalsium berkompetisi dalam transport lewat mukosa usus, karena ada suatu hubungan timbal-balik antara kadar kalsium makanan dan absorpsi Pb. Kekurangan zat besi dilaporkan meningkatkan absorpsi Pb melalui saluran cerna. Absorpsi Pb yang dihirup berbeda-beda tergantung dari bentuk (uap atau partikel) dan kadar Pb. Kira-kira 90% partikel Pb di udara diabsorpsi melalui saluran napas. Pb anorganik mula-mula terdistribusi di jaringan lemak, terutama dalam ginjal dan hati. Kemudian Pb mengalami redistribusi ke dalam tulang (95%), gigi dan rambut. Sejumlah kecil Pb anorganik ditimbun dalam otak, sebagian besar dari jumlah tersebut berada di substansia grisea dan ganglia basal. Hampir semua Pb anorganik terikat dengan eritrosit dalam sirkulasi. Bila kadar Pb relatif tinggi dalam sirkulasi, barulah ditemukan Pb dalam plasma.

Kumulasi Pb dalam tulang mirip dengan kumulasi kalsium, tetapi sebagai Pb fosfat tersier, garam Pb di tulang (fosfat, karbonat) tidak menyebabkan efek toksik. Pada pajanan yang baru terjadi, kadar Pb lebih tinggi dalam tulang pipih daripada

dalam tulang panjang, meskipun secara keseluruhan tulang panjang mengandung lebih banyak Pb. Dalam masa awal deposisi kadar Pb paling tinggi dalam epifisis tulang panjang. Hal ini terutama jelas pada tulang yang sedang tumbuh dan dapat didektesi dengan pemeriksaan radiologis. Gambaran radiologi berupa cincin dengan densitas tinggi pada pusat osifikasi tulang rawan epifisial, juga sebagai garis transversal pada diafisis. Gambaran tersebut khas untuk diagnosis keracunan Pb pada anak.

Faktor yang mempengaruhi distribusi kalsium juga mempengaruhi distribusi Pb. Asupan fosfat tinggi mempermudah penimbunan Pb dalam tulang dan mengurangi kadar Pb dalam jaringan lunak. Asupan kalsium dosis tinggi tanpa peninggian asupan fosfat menyebabkan efek serupa, disebabkan persaingan dalam pengikatan fosfat antara Pb dan kalsium. Jika fosfat cukup, vitamin D mempermudah penimbunan Pb dalam tulang; bila fosfat kurang, deposisi kalsium melebihi Pb. Hormon paratiroid dan dihidrotakisterol memobilisasi Pb dari tulang, meningkatkan kadar Pb dalam darah dan ekskresinya dalam urin.

Pada hewan coba, ekskresi Pb melalui empedu dan tinja jumlahnya jauh lebih banyak daripada yang dikeluarkan melalui urin. Pada manusia ekskresi Pb melalui urin lebih penting, dan kadar Pb dalam urin berbanding langsung dengan kadarnya dalam plasma. Tetapi kebanyakan Pb berada dalam eritrosit sehingga sangat sedikit Pb ditemukan dalam urin. Pb juga diekskresi melalui ASI dan keringat, ditimbun dalam rambut dan kuku. Pb juga dapat mencapai plasenta. Waktu paruh Pb dalam darah ialah 1-2 bulan, kadar mantap dicapai dalam waktu kira-kira 6 bulan. Sesudah tercapai kadar mantap, jumlah Pb yang dikonsumsi setiap hari kira-kira sama jumlahnya dengan Pb yang diekskresi, dan kadar Pb dalam jaringan lunak sedikit mengalami perubahan. Namun begitu, kadar Pb dalam tulang meningkat, dan waktu paruh dalam tulang diperkirakan 20-30 tahun. Karena ekskresi Pb terbatas, maka sedikit saja peningkatan asupan setiap hari dapat menimbulkan akumulasi Pb. Asupan Pb normal per hari kira-kira 0,3 mg, sementara keseimbangan positif dimulai pada asupan 0,6 mg per hari. Orang normal dengan asupan Pb 0,6 mg per hari dalam jangka sangat lama dapat menderita keracunan. Asupan Pb yang lebih besar misalnya dengan asupan Pb 2,5 mg/hari keracunan terjadi setelah 4 tahun, sedangkan asupan 3,5 mg/hari hanya memerlukan waktu beberapa bulan.

KERACUNAN AKUT

Keracunan Pb akut yang ditandai dengan kadar lebih dari 0,72 ppm dalam darah, jarang terjadi. Keracunan yang terjadi biasanya disebabkan oleh masuknya senyawa Pb yang larut dalam asam atau inhalasi uap Pb. Efek astringen menimbulkan rasa haus dan rasa logam. Gejala lain yang sering timbul ialah mual, muntah dengan muntahan menyerupai susu karena Pb klorida, dan sakit perut hebat. Tinja warna hitam karena Pb sulfida, dapat disertai diare atau konstipasi. Pb yang diserap dengan cepat dapat menyebabkan sindrom syok yang juga disebabkan oleh kehilangan cairan lewat saluran cerna. Terhadap susunan saraf, Pb anorganik menyebabkan parestesia, nyeri dan kelemahan otot. Anemia berat dan hemoglobinuria terjadi karena hemolisis darah. Dapat timbul kerusakan ginjal, dan kematian dapat terjadi dalam 1-2 hari. Kalau keracunan akut teratasi, umumnya terlihat gejala keracunan Pb kronik.

KERACUNAN KRONIS

Gejala keracunan Pb kronis (*plumbism*) dapat dibedakan atas enam macam sindrom yaitu sindrom abdominal, neuromuskular, SSP, hematologi, renal dan sindrom lain. Gejala ini bisa timbul sebagian atau semua sekaligus. Sindrom neuromuskular dan sindrom SSP terjadi pada pemajanan hebat, sementara sindrom abdominal merupakan manifestasi yang timbul perlahan-lahan. Di Amerika Serikat sindrom SSP lebih sering ditemukan pada anak dan sindrom abdominal lebih sering ditemukan pada orang dewasa.

Sindrom abdominal dimulai dengan mual, malaise, sakit kepala. Konstipasi biasanya merupakan gejala awal, terutama pada orang dewasa, kadang-kadang terjadi diare. Rasa logam yang menetap merupakan gejala dini dari sindrom ini. Dengan memberatnya intoksikasi, anoreksia dan konstipasi menghebat. Spasme intestinal yang menyebabkan nyeri abdominal (*kolik Pb*) merupakan gejala abdominal lanjut yang paling mengganggu dan berat. serangannya bersifat paroksismal berupa kaku otot perut dan nyeri tekan daerah pusar. Kalsium glukonat IV dianjurkan untuk mengurangi nyeri abdominal, dan biasanya lebih efektif daripada morfin.

Sindrom neuromuskular yang disebut juga *lead palsy* lebih jarang terlihat, gejala ini merupakan gejala keracunan subakut lanjut. Gejala patog-

nomonis ialah *wrist drop* dan kadang-kadang *foot drop* karena yang terserang ialah otot aktif, terutama bagian ekstensor lengan bawah, pergelangan tangan, jari serta otot ekstraokuler. Kelemahan otot tidak terjadi kecuali setelah aktivitas otot berlebihan. Sensoris umumnya tidak dipengaruhi.

Sindrom SSP yang disebut juga **ensefalopati timbal** (*lead encephalopathy*) lebih sering terjadi pada anak. Gejala permulaan berupa kekakuan, ataksia, vertigo, insomnia, gelisah dan iritabilitas. Dengan memberatnya ensefalopati penderita akan terangsang dan bingung, delirium disertai konvulsi tonik-klonik, letargi disusul koma. Sering terjadi muntah proyektil dan gangguan penglihatan. Ini merupakan gejala tekanan intrakranial yang meninggi tetapi kraniotomi tidak dapat mengatasinya; angka kematian 25%. Bila pengobatan dengan kelator dimulai setelah timbul gejala ensefalopati akut, maka 40% dari yang hidup mengalami kerusakan saraf berupa retardasi mental, *cerebral palsy*, atrofi optik atau distonia otot. Paparan Pb kadang-kadang menimbulkan kemunduran mental yang jelas dan progresif pada anak. Kadar Pb dalam darah anak antara 0,30-0,50 ppm, meningkatkan frekuensi kejadian hiperkinetik dan menyebabkan penurunan IQ yang berarti.

Sindrom hematologi antara lain berupa **basophilic stippling** akibat agregasi asam ribonukleat pada eritrosit, yang terjadi bila kadar Pb darah 0,80 ppm atau lebih. Hal ini dianggap merupakan akibat penghambatan enzim pirimidin-5'-nukleotidase oleh Pb, tetapi **basophilic stippling** bukan tanda patognomonik keracunan Pb. Gambaran hematologi intoksikasi Pb kronis yang sering timbul pada anak ialah anemia hipokrom mikrositer. Anemia ini mirip anemia defisiensi besi dan dianggap disebabkan oleh dua faktor yaitu menurunnya umur eritrosit dan hambatan sintesis heme.

Enzim yang diperlukan untuk sintesis heme terdistribusi luas di jaringan mamalia, dan heme tersebut diinkorporasikan ke hemoglobin, mioglobin, sitokrom dan katalase. Kadar Pb yang rendah mempengaruhi sintesis heme yaitu menghambat pada beberapa tahap sintesis. Terbukti adanya penghambatan Δ -aminolevulinat (Δ -ALA) dehidratase dan ferokelatase, yang merupakan enzim dengan gugus sulfhidril (-SH). Keracunan Pb pada manusia dan hewan coba ditandai oleh adanya akumulasi protoporfirin IX dan Fe nonheme dalam eritrosit, Δ -ALA dalam plasma dan meningkatnya ekskresi Δ -ALA dalam urin. Juga terjadi peningkatan ekskresi koproporfirin III (hasil oksidasi kopro-

porfirinogen III), tetapi tidak jelas apakah hal ini karena hambatan aktivitas enzim atau faktor lain. Peningkatan ekskresi porfobilinogen dan uroporfirin dilaporkan hanya terjadi pada kasus berat. Peningkatan aktivitas delta-ALA sintase disebabkan oleh berkurangnya kadar heme dalam sel, yang mengatur sintesis delta-ALA sintase dengan hambatan tolak balik (*feedback inhibition*). Aktivitas delta-ALA dehidratase dalam hemolisisat dan delta-ALA dalam urin merupakan indikator sensitif adanya paparan Pb; perubahan parameter yang dapat dideteksi dengan prosedur laboratorium sederhana ini mendahului munculnya gejala keracunan.

Sindrom renal terlihat dalam dua bentuk yaitu gangguan tubuli ginjal yang reversibel (biasanya karena paparan Pb akut pada anak) dan nefropati interstisial yang ireversibel, akibat pemajanan Pb kronik di industri. Terlihat kumpulan gejala yang mirip sindrom Fanconi dengan proteinuria, hematuria, dan adanya silinder dalam urin. Pada beberapa penderita, terjadi hiperurisemia berhubungan dengan insufisiensi ginjal. Secara histologis, nefropati Pb ditandai oleh adanya badan inklusi nuklear yang khas yaitu suatu kompleks Pb-protein. Hal ini timbul dengan cepat dan menghilang setelah terapi dengan kelator. Badan inklusi ini juga ditemukan dalam sedimen urin pekerja pabrik yang terpajan Pb.

Sindrom lain dari plumbism ialah muka warna kelabu dan bibir pucat, bercak retina, tanda ketuaan dini (bungkuk, menurunnya tonus otot, kurus-kering) dan adanya garis Pb yang merupakan pengendapan Pb sulfida berwarna hitam keabu-abuan di tepi gusi. Gejala ini dapat dihindari dengan higiene gigi yang baik. Pigmentasi serupa dapat diakibatkan oleh merkuri, bismut, perak, talium dan besi. Telah dilaporkan beberapa kasus adenokarsinoma ginjal pada pekerja industri Pb, tetapi bukti karsinogenisitas Pb belum mapan.

DIAGNOSIS KERACUNAN TIMBAL. Tanpa diketahui adanya paparan Pb yang abnormal, diagnosis keracunan Pb sering tidak ditegakkan karena gejala keracunannya yang tidak spesifik. Misalnya, gejala ensefalopati Pb menyerupai gejala berbagai keadaan degeneratif SSP. Dengan pemeriksaan fisik sulit membedakan kolik Pb dari kolik akibat tukak peptik, pankreatitis atau portiria akut. Kecurigaan klinis harus dikonfirmasi dengan pengukuran kadar Pb darah dan protoporfirin dalam eritrosit.

Pada anak dan orang dewasa normal, nilai Pb darah berkisar antara 0,10-0,40 ppm. Penderita dengan kadar Pb darah 0,40-0,60 ppm tidak memperlihatkan gejala keracunan, namun mungkin memperlihatkan penurunan aktivitas Δ -ALA dehidratase yang nyata dan sedikit peningkatan ekskresi Δ -ALA dalam urin. Penderita dengan kadar Pb darah 0,6-0,8 ppm memperlihatkan penurunan aktivitas Δ -ALA dehidratase eritrosit, peningkatan ekskresi Δ -ALA dan koproporfin urin disertai gejala keracunan Pb ringan yang nonspesifik. Protoporfin dalam eritrosit meningkat karena Pb menghambat ferokelatase. Gejala keracunan Pb jelas terlihat bila kadar Pb darah melebihi 0,8 ppm, dan *lead encephalopathy* terlihat jelas bila kadar Pb darah lebih dari 1,2 ppm. Ekskresi Pb dalam urin orang dewasa normal umumnya kurang dari 80 mcg per liter. Kebanyakan penderita dengan keracunan Pb yang nyata memperlihatkan kadar Pb 150-300 μ g/L urin. Tetapi bila disertai nefropati Pb atau insufisiensi ginjal, ekskresi Pb urin mungkin dalam batas normal.

Permulaan keracunan Pb biasanya tidak jelas, sehingga perlu pengukuran kandungan Pb dalam tubuh orang yang terpajan. Uji mobilisasi dengan CaNa_2EDTA membantu menentukan terdapatnya peningkatan kandungan Pb dalam tubuh orang yang terpajan. Uji ini dilaksanakan dengan infus 1 g CaNa_2EDTA dalam 250 ml larutan dekstrosa 5% selama satu jam. Kemudian produksi urin selama 4 hari dikumpulkan. Batas tertinggi ekskresi Pb orang dewasa normal ialah 600 μ g. Uji mobilisasi tidak dilakukan pada penderita dengan gejala keracunan Pb yang nyata, yaitu pada orang yang mengandung Pb darah lebih dari 1 ppm, karena penderita ini memerlukan regimen pengobatan kelator yang tepat.

Singkatnya diagnosis keracunan Pb didasarkan atas riwayat dan gejala klinik penderita dan mudah ditegakkan secara laboratoris. Informasi diagnostik lainnya mencakup : garis Pb yang khas dalam tulang panjang anak; Pb yang tidak terserap yang terlihat secara radiografis di saluran cerna pada anak yang baru saja menelan Pb; bercak basofilik dengan anemia; disfungsi ginjal; dan lesi neurologis.

Keracunan Pb organik. Pb-tetraetil dan Pb-tetraetil ialah senyawa larut lemak sehingga mudah diekskresi melalui kulit, usus dan paru. Toksisitas Pb-tetraetil disebabkan oleh metabolitnya yaitu Pb trietil dan Pb anorganik.

Simtom utama intoksikasi Pb-tetraetil ialah pengaruhnya terhadap SSP berupa insomnia, mimpi buruk, anoreksia, mual, diare, sakit kepala, kelemahan otot dan instabilitas emosional. Gejala berikutnya ialah iritabilitas, gelisah, cemas, hipotermia, bradikardi dan hipotensi pada pajanan kronis atau akut berat. Bila gejala SSP berat akan terjadi delusi, ataksia, gerakan otot berlebihan dan keadaan maniak.

Pada keracunan Pb-tetraetil, ekskresi Pb dalam urin meningkat, tetapi kadar Pb darah normal. Anemia tidak umum terjadi pada keracunan Pb organik, dan kadar protoporphirin eritrosit naik secara tidak konsisten. Efeknya pada metabolisme porfirin tidak jelas, bercak basofilik eritrosit jarang terjadi. Pada keracunan berat bisa terjadi kematian dalam beberapa jam sampai beberapa minggu. Jika penderita berhasil melewati fase akut, maka penyembuhan umumnya sempurna, walaupun kerusakan SSP yang menetap sesekali terjadi.

PENGOBATAN KERACUNAN TIMBAL. Pengobatan awal fase akut intoksikasi Pb ialah secara suportif, dan selanjutnya harus dicegah pajanan lebih jauh. Serangan kejang diobati dengan diazepam; keseimbangan cairan dan elektrolit harus dipertahankan, udem otak diatasi dengan manitol dan deksametason. Kadar Pb darah harus ditentukan sebelum pengobatan dengan kelator.

Kelator harus diberikan pada penderita dengan gejala atau pada penderita dengan kadar Pb darah melebihi 0,5-0,8 ppm. Tiga kelator biasa digunakan dalam pengobatan intoksikasi Pb, yaitu kalsium disodium edetat (CaNa_2EDTA), dimerkaprol (British antilewisite; BAL), dan D-penisilamin. Mula-mula CaNa_2EDTA dan dimerkaprol diberikan secara kombinasi, diikuti pemberian penisilamin untuk pengobatan jangka panjang. CaNa_2EDTA dengan dosis 50-75 mg/kgBB per hari dibagi dalam dua kali pemberian, secara IM yang dalam, atau sebagai infus selama 5 hari berturut-turut. Interval antara pemberian CaNa_2EDTA dan pemberian BAL pertama ialah 4 jam. Pengulangan pemberian CaNa_2EDTA bisa diberikan setelah pengobatan dihentikan 2 hari. Setiap regimen terapi dengan CaNa_2EDTA tidak boleh melebihi jumlah dosis 500 mg/kgBB. Produksi urin harus dipantau, karena kompleks logam-kelator bersifat nefrotoksik. Pengobatan dengan CaNa_2EDTA dapat segera mengurangi gejala. Kolik hilang dalam waktu 2 jam; parestesia dan tremor dalam 4 atau 5 hari; koproporfinuria, bercak basofilik eritrosit, dan garis Pb

pada gusi cenderung berkurang dalam waktu 4 sampai 9 hari. Eliminasi Pb melalui urin biasanya paling besar selama berlangsungnya infus awal.

Dimerkaprol dengan dosis 4 mg/kgBB diberikan secara IM setiap 4 jam selama 48 jam, kemudian setiap 6 jam selama 48 jam berikutnya, dan akhirnya setiap 6-12 jam selama 17 hari terakhir. Kombinasi kedua obat tersebut lebih efektif daripada penggunaan salah satu saja. Berbeda dengan CaNa_2EDTA dan dimerkaprol, penisilamin efektif secara oral, dan dapat ditambahkan dalam regimen pengobatan dengan dosis empat kali 250 mg sehari selama 5 hari. Pada terapi jangka panjang, dosis tidak boleh melebihi 40 mg/kgBB per hari.

Keracunan Pb pada anak lebih berbahaya daripada orang dewasa, terutama karena tingginya frekuensi kejadian ensefalopati. Angka kematian Pb-ensefalopati yang tidak diobati dan berat bisa mencapai 65%, dan pada penderita yang bertahan hidup, umumnya ditemukan gejala sisa pada sistem saraf. Rawat inap dianjurkan untuk setiap anak dengan simptom keracunan Pb atau anak dengan kadar Pb darah 0,8 ppm atau lebih. Dengan demikian pajanan dapat diakhiri, dan perhatian dapat dicurahkan untuk memantau dengan cermat dan melakukan terapi suportif.

Terapi dengan kelator jangka panjang untuk penderita dengan *residual encephalopathy* atau dengan kadar Pb darah melebihi 0,6 ppm dan dengan gambaran deposit tulang Pb yang jelas secara radiografis, paling praktis dengan pemberian penisilamin oral maksimum 40 mg/kgBB per hari. Harus diingat bahwa penisilamin dapat meningkatkan absorpsi Pb dari saluran cerna maka menghindari pajanan Pb ialah sangat penting.

Pengobatan keracunan Pb organik bersifat simptomatik. Pemberian kelator akan meningkatkan sedikit ekskresi Pb anorganik yang dihasilkan dari metabolisme Pb organik.

2.2. MERKURI

Merkuri (Hg) merupakan obat penting selama berabad-abad, yaitu sebagai diuretik, antibakteri, antiseptik, salep kulit, dan laksan. Sekarang ini obat yang lebih efektif dan spesifik telah menggantikan Hg, sehingga keracunan merkuri dari obat berkurang, namun keracunan merkuri dari pencemaran lingkungan semakin menonjol. Kadar merkuri di udara, tanah dan air telah meningkat karena : (1) penggunaan bahan bakar fosil yang

mengandung merkuri dalam jumlah besar; dan (2) meningkatnya penggunaan merkuri di bidang industri dan pertanian. Selama berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun epidemi keracunan merkuri pada hewan dan manusia telah salah didiagnosis. Sebab keterlambatan diagnosis yang tragis ini antara lain karena onset yang lambat, tanda klinis dini yang tidak jelas, dan profesi kedokteran tidak mengenal penyakit tersebut.

JENIS DAN SUMBER MERKURI

Ada tiga bentuk utama Hg yang harus dibedakan yaitu uap Hg (unsur Hg), garam Hg, dan Hg organik. Unsur Hg ialah Hg anorganik yang paling mudah menguap. Pajanan manusia terhadap uap Hg sudah lama dikenal dan sebagian besar disebabkan oleh jenis pekerjaan seseorang. Pajanan kronis Hg dalam udara ialah akibat kontaminasi yang tidak disengaja dalam ruangan berventilasi buruk, misalnya dalam laboratorium penelitian.

Garam Hg terdapat dalam bentuk garam monovalen dan divalen. HgCl_2 (kalomel) yang dahulu diindikasikan sebagai obat cacing, masih terdapat dalam sejumlah krim kulit sebagai antiseptik. Garam Hg merupakan iritan dan racun yang sangat kuat dari logam tersebut. $\text{Hg}(\text{NO}_2)_2$ merupakan bahaya umum dalam industri topi taken lebih dari 400 tahun yang silam. Kelainan neurologis dan tingkah laku terjadi akibat pajanan di tempat kerja tersebut. HgCl_2 yang pernah digunakan sebagai antiseptik juga digunakan untuk tujuan bunuh diri. Garam merkuri masih digunakan dalam industri, dan limbah industri ke sungai telah mencemari lingkungan hidup. Merkuri anorganik di industri digunakan untuk memproduksi kloralkali dan alat elektronik; juga untuk pembuatan plastik, fungisida, germisida dan tanaman formula amalgam dalam kedokteran gigi.

Hg organik yang digunakan dewasa ini mengandung merkuri dengan satu ikatan kovalen dengan atom karbon. Ini merupakan suatu kelompok senyawa heterogen, dan masing-masing mempunyai kemampuan yang berbeda untuk menghasilkan efek toksik. Garam alkilmerkuri paling berbahaya dari kelompok senyawa ini, terutama metilmerkuri. Garam ini digunakan sebagai fungisida dan dapat menimbulkan efek toksik pada manusia. Keracunan merkuri pada manusia akibat konsumsi biji bibit gandum bermerkuri telah terjadi di Irak, Pakistan, Ghana dan Guatemala selama musim

rontok tahun 1971. Irak telah mengimpor sejumlah besar biji gandum yang diawetkan dengan metil merkuri dan mendistribusi biji gandum tersebut untuk ditanam pada masa tanam musim semi. Meskipun sudah diberi peringatan resmi, biji gandum tersebut digiling menjadi tepung dan selanjutnya dibuat roti. Akibatnya, 6530 orang dirawat di rumah sakit dan 500 orang meninggal.

Penyakit Minamata juga disebabkan oleh metilmerkuri. Minamata ialah sebuah kota kecil di Jepang, tempat sebuah pabrik kimia yang besar menuang limbahnya langsung ke Teluk Minamata. Pabrik kimia tersebut menggunakan merkuri anorganik sebagai katalisator, dan sebagian telah dimetilasi sebelum disalurkan ke teluk tadi. Di samping itu, mikroorganisme mengubah merkuri anorganik menjadi metilmerkuri yang kemudian diambil oleh plankton algae dan selanjutnya terkumulasi dalam ikan lewat rantai makanan. Penduduk Minamata yang mengkonsumsi ikan dalam jumlah besar menjadi korban pertama. Dilaporkan 121 orang mengalami keracunan dan 46 orang meninggal. Di Amerika Serikat, keracunan serupa terjadi akibat makan daging babi yang diberi makan biji-bijian yang diawetkan dengan fungisida Hg organik.

KIMIA DAN MEKANISME KERJA

Merkuri mudah membentuk ikatan kovalen dengan sulfur, dan sifat inilah yang mendasari sebagian besar efek biologisnya. Apabila sulfur terdapat dalam bentuk sulfhidril, maka merkuri divalen menggantikan atom hidrogen membentuk merkaptida, $X-Hg-SR$ dan $Hg(SR)_2$; X menunjukkan suatu radikal elektronegatif dan R ialah protein. Hg organik membentuk merkaptida tipe $RHg-SR'$. Akibatnya aktivitas enzim sulfhidril terhambat sehingga metabolisme dan fungsi sel terganggu. Afinitas merkuri terhadap tiol merupakan dasar pengobatan keracunan merkuri dengan dimerkaprol dan penisilamin. Merkuri mengikat ligan lain, yaitu fosforil, karboksil, amida dan amin.

FARMAKOKINETIK

Unsur merkuri. Unsur merkuri tidak toksik bila termakan karena absorpsi dari saluran cerna sangat rendah dan Hg dalam bentuk ini tidak bereaksi dengan molekul penting secara biologis. Uap merkuri yang terhirup diserap seluruhnya oleh paru dan dioksidasi menjadi kation merkuri divalen oleh kata-

lase dalam eritrosit. Disposisi uap merkuri sama dengan garam Hg tetapi karena uap merkuri lebih cepat melintasi membran maka sejumlah besar uap merkuri telah memasuki otak sebelum dioksidasi sehingga toksisitasnya terhadap SSP lebih besar daripada bentuk divalennya.

Garam Merkuri Anorganik. Garam merkuri yang larut (Hg^{2+}) memasuki sirkulasi bila diberikan secara oral. Absorpsi melalui usus kira-kira 10%, sejumlah besar Hg^{2+} tetap terikat pada mukosa usus dan isi usus. Senyawa merkuri anorganik yang tidak dapat larut, seperti kalomel ($HgCl_2$), bisa mengalami oksidasi menjadi senyawa yang larut yang lebih mudah diabsorpsi. Distribusi merkuri anorganik sangat tidak seragam. Kadar tertinggi Hg^{2+} ditemukan dalam ginjal dan bertahan lebih lama daripada di jaringan lain. Kadar merkuri anorganik dalam darah sama tinggi dengan dalam plasma. Hg anorganik sukar melewati sawar darah-otak atau plasenta. Logam ini diekskresi melalui urin dan tinja, tetapi ekskresi melalui tinja lebih penting. Masa paruhnya pada manusia kira-kira 60 hari.

Merkuri Organik. Hg organik diabsorpsi lebih lengkap melalui usus daripada garam anorganik karena Hg organik lebih larut dalam lemak dan kurang korosif terhadap mukosa usus. Lebih dari 90% metilmerkuri diabsorpsi melalui saluran cerna manusia. Hg organik melintasi sawar darah otak dan plasenta sehingga efek neurologis dan teratogenik lebih nyata daripada yang disebabkan oleh garam anorganik. Hg organik didistribusi ke seluruh jaringan lebih merata daripada garam anorganik. Sebagian besar Hg organik terdapat dalam eritrosit. Rasio kadar Hg organik dalam eritrosit dengan kadarnya dalam plasma berbeda tergantung dari bentuk senyawa, untuk metilmerkuri ialah 20 : 1. Ikatan karbon-merkuri dari beberapa Hg organik terurai setelah diabsorpsi. Penguraian ini sangat lambat pada metilmerkuri, dan Hg anorganik yang terbentuk tidak toksik. Arilmerkuri, misalnya merkurofen mempunyai ikatan merkuri-karbon yang labil, dan toksisitas senyawa ini serupa dengan toksisitas Hg anorganik. Ekskresi metilmerkuri terutama melalui tinja; kurang dari 10% melalui urin. Waktu paruh biologis metilmerkuri pada manusia kira-kira 65 hari.

TOKSISITAS

Unsur Merkuri. Paparan akut terhadap uap merkuri bisa menyebabkan gejala dalam beberapa jam be-

rupa rasa lemah, menggigil, rasa logam, mual, muntah, diare, batuk dan sesak napas. Toksisitas paru bisa berkembang menjadi pneumonia interstisial disertai gangguan fungsi paru berat. Penyembuhan umumnya sempurna tetapi fibrosis interstisial residual dapat terjadi. Paparan kronis terhadap uap merkuri menyebabkan toksisitas yang timbul lambat terutama gejala neurologis yang disebut sindrom vegetatif astenik. Sindrom ini terdiri dari gejala neurastenik ditambah tiga atau lebih gejala berikut: peningkatan ambilan yodium radioaktif oleh kelenjar tiroid, takikardi, nadi labil, gingivitis, dermatografi dan peningkatan merkuri dalam urin. Paparan yang terus menerus menimbulkan tremor dan perubahan psikologis misalnya depresi, iritabilitas, rasa malu berlebihan, insomnia, emosi labil, pelupa, bingung dan gangguan vasomotor (perspirasi berlebihan dan kemerahan di wajah) keseluruhan gejala ini disebut eretism. Ciri umum intoksikasi uap merkuri ialah hipersalivasi dan gingivitis. Trias gejala yaitu eksitabilitas yang meningkat, tremor dan gingivitis merupakan manifestasi utama paparan uap merkuri pada industri topi bulu laken yang menggunakan Hg-nitrit. Pernah dilaporkan disfungsi ginjal karena paparan kronis terhadap uap merkuri.

Garam Merkuri Anorganik. Merkuri anorganik dan ionik (misalnya, merkuri klorida) dapat menyebabkan toksisitas akut berat. Pengendapan protein selaput lendir akibat garam merkuri mengakibatkan warna mulut, faring, dan saluran cerna keabu-abuan disertai nyeri hebat dan muntah. Muntah ini bersifat protektif karena menyingkirkan merkuri dari lambung. Efek korosif Hg anorganik pada mukosa usus menyebabkan *hematochezia* yang ditandai dengan mukosa lepas dalam tinja. Syok hipovolemik dan kematian biasanya diakibatkan oleh tindakan yang tidak tepat. Efek lokal ini sebenarnya mudah diatasi dengan tindakan korektif dimulai dalam beberapa jam setelah paparan merkuri dan berlangsung beberapa hari. Rasa logam diikuti oleh stomatitis dengan iritasi gingiva, pernapasan berbau dan goyahnya gigi. Efek sistemik paling serius dan paling sering terjadi akibat Hg anorganik ialah toksisitas renal. Terjadi nekrosis tubuli ginjal disertai oliguria atau anuria; namun kerusakan glomerular lebih menonjol. Hal ini disebabkan oleh efek langsung merkuri pada membran basal glomerulus dan efek tidak langsung yang diperantarai oleh kompleks imun. Kerusakan ginjal umumnya terjadi akibat paparan kronis Hg anorganik. **Sindrom akrodinia (pink disease)** umumnya juga akibat paparan

kronis terhadap ion merkuri anorganik. Sindrom akrodinia berupa eritem ekstremitas, dada dan wajah, dengan fotofobia, diaforesis, mual, takikardi, dan sembelit atau diare. Kompleks gejala ini terlihat secara eksklusif akibat termakannya merkuri dan diduga merupakan reaksi hipersensitivitas terhadap merkuri.

Hg Organik. Kebanyakan data toksikologi Hg organik pada manusia menyangkut metilmerkuri sebagai akibat paparan tidak disengaja. Gejala paparan metilmerkuri sebagian besar bersifat neurologis seperti gangguan penglihatan (skotoma dan penyempitan medan penglihatan), ataksia, parestesia, neurastenia, kehilangan pendengaran, disartri, kemunduran mental, tremor, gangguan motorik, paralisis dan kematian. Daerah otak yang sangat peka terhadap efek toksik metilmerkuri ialah korteks serebri (terutama korteks visual) dan lapisan granular serebelum. Efek metilmerkuri pada fetus dapat terjadi walaupun ibunya asimtomatik, yaitu berupa kemunduran mental dan gangguan neuromuskular.

DIAGNOSIS KERACUNAN MERKURI. Riwayat paparan terhadap merkuri sangat menolong dalam diagnosis keracunan merkuri. Tanpa adanya riwayat serupa itu, kecurigaan klinik harus dikonfirmasi dengan analisis laboratorium. Batas tertinggi merkuri dalam darah ialah 0,03-0,04 ppm. Kadar merkuri dalam darah di atas 0,04 ppm harus dianggap abnormal pada orang dewasa. Karena metilmerkuri terkumpul dalam eritrosit dan merkuri anorganik tidak, maka distribusi merkuri total antara eritrosit dan plasma merupakan petunjuk yang membedakan keracunan Hg anorganik atau organik. Pengukuran merkuri total dalam eritrosit memberikan perkiraan yang lebih baik untuk kandungan metilmerkuri dalam tubuh daripada untuk kandungan Hg anorganik. Hubungan antara kadar merkuri dalam darah dan frekuensi beberapa gejala keracunan metilmerkuri dapat dilihat pada Tabel 53-1. Kadar merkuri dalam plasma merupakan indeks yang lebih baik dari kandungan merkuri anorganik, namun tidak ada dokumentasi tentang hubungan antara kandungan merkuri dalam tubuh dan kadar Hg anorganik dalam plasma. Hubungan antara kadar Hg anorganik dalam darah dan toksisitasnya tergantung dari bentuk paparan. Misalnya paparan uap merkuri mengakibatkan kadar dalam otak kira-kira sepuluh kali lebih tinggi daripada kadar akibat paparan garam Hg anorganik dengan dosis sama.

Tabel 53-1. HUBUNGAN ANTARA FREKUENSI GEJALA KERACUNAN METILMERKURI DENGAN KADAR MERKURI DALAM DARAH

Kadar merkuri dalam darah ($\mu\text{g/ml}$)	Kasus dengan gejala (%)					
	Parestesia	Ataksia	Gangguan penglihatan	Disartri	Gangguan pendengaran	Meninggal
0,1 - 0,5	5	0	0	5	0	0
0,5 - 1,0	42	11	21	5	5	0
1,0 - 2,0	60	47	53	24	5	0
2,0 - 3,0	79	60	56	25	13	0
3,0 - 4,0	82	100	58	75	36	17
4,0 - 5,0	100	100	83	85	66	28

Kadar merkuri dalam urin juga digunakan sebagai ukuran kandungan merkuri dalam tubuh. Batas tertinggi untuk ekskresi merkuri dalam urin pada orang normal ialah 25 $\mu\text{g/L}$. Terdapat suatu hubungan linear antara kadar dalam plasma dan ekskresi merkuri dalam urin setelah pajanan uap merkuri. Ini terbukti pada pekerja sebuah pabrik kloralkali yang mengalami tremor bila kadar dalam urin mencapai 500 $\mu\text{g/L}$. Tetapi, ekskresi merkuri dalam urin bukan merupakan indikator bagi jumlah metilmerkuri dalam darah, karena metilmerkuri sebagian besar dieliminasi dalam tinja.

Rambut kaya akan gugus sulfhidril, dan kadar merkuri dalam rambut kira-kira 300 kali kadarnya dalam darah. Pertumbuhan rambut yang paling akhir mencerminkan kadar merkuri mutakhir dalam darah. Rambut manusia tumbuh kira-kira 20 cm setahun, dan riwayat mengenai pajanan dapat diperoleh dengan analisis segmen rambut yang berbeda.

PENGOBATAN KERACUNAN MERKURI. Pengukuran kadar merkuri dalam darah harus dilakukan secepat mungkin setelah adanya keracunan logam tersebut.

Uap Unsur Merkuri. Tindakan terapeutik mencakup: segera mengakhiri pajanan dan memberi perhatian khusus terhadap fungsi paru. Bantuan napas mungkin diperlukan secara akut. Terapi kelasi seperti pada keracunan Hg anorganik hendaknya dimulai segera dan dilanjutkan sesuai dengan kondisi klinis dan kadar merkuri dalam darah/urin.

Merkuri Anorganik. Tindakan segera terhadap keseimbangan cairan dan elektrolit dan status hema-

tologis sangat penting dalam pajanan oral moderat hingga berat. Emesis harus dilakukan jika penderita sadar. Bilas lambung dapat dilakukan sebagai alternatif. Karbon aktif dan magnesium sulfat (katartik) diberikan untuk membatasi absorpsi lebih lanjut.

Terapi kelasi dengan **dimerkaprol** digunakan secara rutin untuk mengobati keracunan merkuri anorganik atau unsur Hg. Dosis dimerkaprol yang dianjurkan ialah 5 mg/kgBB, yang disusul dengan 2,5 mg/kgBB secara IM setiap 12 jam selama 10 hari. Penisilamin 250 mg secara oral setiap 6 jam bisa digunakan sendiri atau selanjutnya dikombinasikan dengan dimerkaprol. Kemajuan hasil terapi dapat dipantau dengan mengukur kadar merkuri dalam urin dan darah.

Hemodialisis boleh jadi diperlukan pada pasien keracunan dengan penurunan fungsi ginjal. Dalam hal ini kelator masih bisa digunakan, karena kompleks dimerkaprol-merkuri dapat dikeluarkan dengan cara dialisis.

Merkuri Organik. Merkuri organik berantai pendek, terutama metilmerkuri adalah bentuk merkuri paling sulit untuk dikeluarkan dari tubuh, diduga karena sukar diikat oleh kelator. **Dimerkaprol dikontraindikasikan** pada keracunan metilmerkuri karena dimerkaprol terbukti meningkatkan kadar metilmerkuri pada hewan coba. Penisilamin memudahkan ekskresi metilmerkuri dari tubuh, tetapi hasil terapi keracunan metilmerkuri dengan penisilamin tidak memuaskan. Penisilamin dengan dosis yang biasa digunakan untuk mengobati keracunan Hg anorganik, hanya menghasilkan sedikit penurunan kadar metilmerkuri dalam darah; diperlukan dosis yang lebih besar (2 g per hari) pada keracunan Hg

organik. Hemodialisis konvensional tak berarti dalam pengobatan keracunan metilmerkuri, karena metilmerkuri terkumpul dalam eritrosit dan hanya sejumlah kecil yang terdapat dalam plasma.

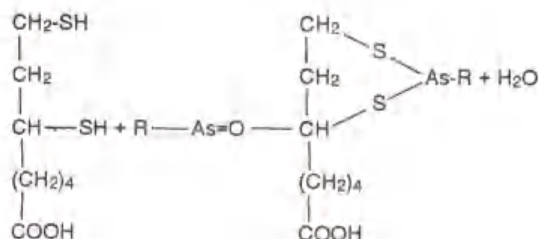
2.3. ARSEN

Arsen (As) digunakan lebih dari 2400 tahun yang lampau di Yunani dan Roma sebagai racun dan untuk pengobatan. Sekarang As hanya penting dalam pengobatan penyakit tropis tertentu. Di Amerika Serikat dampak As atas kesehatan sangat menonjol akibat paparan dari industri dan lingkungan. Arsen dijumpai dalam tanah, air dan udara. Unsur As ditemukan sebagai hasil sampingan dari peleburan tembaga, timah, seng dan logam lainnya. Ini dapat mengakibatkan dilepasnya As ke lingkungan. Arsen kadang-kadang digunakan sebagai bahan tambahan pada makanan unggas dan hewan ternak lainnya untuk meningkatkan pertumbuhan. Sumber utama paparan As di lingkungan kerja adalah dari pabrik pembuat herbisida dan pestisida yang mengandung As. Jumlah As yang dikonsumsi manusia rata-rata per hari ialah 300 µg. Hampir semua jumlah ini ditelan bersama makanan dan air. Pada umumnya, toksisitas As meningkat dengan urutan sebagai berikut : As organik < As⁵⁺ < As³⁺ < arsin (AsH₃).

MEKANISME KERJA

Arsenat adalah suatu *uncoupler* pada proses fosforilasi oksidatif mitokondria. Kerjanya dihubungkan dengan substitusi kompetitif arsenat dengan fosfat anorganik sehingga terbentuk ester arsenat yang cepat dihidrolisis. Proses ini disebut **arsenolisis**.

Arsen trivalen, termasuk arsenit anorganik, terutama mengikat gugus sulfhidril. Dengan demikian As trivalen menghambat enzim yang mengandung gugus -SH. Sistem piruvat dehidrogenase terutama sensitif terhadap As trivalen karena interaksinya dengan dua kelompok sulfhidril dari asam lipoat akan membentuk cincin stabil seperti tampak pada reaksi di bawah ini :



FARMAKOKINETIK

Absorpsi As organik sebagai obat melalui usus bervariasi. Distribusinya tergantung dari lama pemberian dan jenis As. Sebagian besar As disimpan dalam hati, ginjal, jantung dan paru. Karena tingginya kandungan sulfhidril dalam keratin, kadar As yang tinggi dijumpai dalam rambut dan kuku. Pengendapan dalam rambut dimulai 2 minggu setelah pemberian, dan As tetap utuh pada tempat ini selama bertahun-tahun. Arsen juga diendapkan dalam tulang dan gigi untuk waktu yang lama. Arsen dieliminasi melalui tinja, urin, keringat, ASI, rambut, kulit dan paru. Pada manusia sebagian besar As dikeluarkan melalui urin. Masa paruh untuk ekskresi As dalam urin adalah 3-5 hari.

FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI

Sistem Kardiovaskular. Dosis kecil As anorganik menyebabkan vasodilatasi ringan. Dosis lebih besar menyebabkan dilatasi kapiler dan meningkatnya permeabilitas kapiler yang paling nyata di daerah splanik, sehingga bisa terjadi transudasi plasma dan penurunan volume intravaskular. Kerusakan miokard dan hipotensi muncul kemudian. Kelainan EKG bisa berlangsung terus selama berbulan-bulan setelah penyembuhan intoksikasi akut.

Saluran Cerna. Dosis kecil As anorganik, terutama senyawa trivalen, menyebabkan hiperemia splanik ringan. Transudasi kapiler plasma, yang diakibatkan oleh dosis lebih besar, menimbulkan vesikel pada mukosa saluran cerna. Vesikel pecah dan epitel terlepas, plasma keluar ke lumen usus dan mengental. Adanya kerusakan jaringan dan efek katartik akibat cairan yang meningkat dalam lumen usus menyebabkan peristalsis meningkat dan diare seperti air cucian beras. Proliferasi epitel normal ditekan, sehingga meningkatkan kerusakan. Akhirnya kerusakan pada saluran cerna mengakibatkan hematemesis dan melena.

Ginjal. Arsen bisa menyebabkan kerusakan pembuluh kapiler ginjal, tubuli dan glomeruli. Yang dipengaruhi mula-mula adalah glomeruli sehingga terjadi proteinuria. Kemudian terjadi berbagai tingkat nekrosis tubular dan degenerasi. Oliguria disertai proteinuria, hematuria dan silinderuria sering disebabkan oleh pajanan As.

Kulit. Secara akut, As bersifat vesikan (menimbulkan vesikel) mengakibatkan nekrosis dan pengelupasan kulit. Arsen anorganik dosis rendah yang termakan secara kronis menyebabkan vasodilatasi kulit, hiperkeratosis, terutama pada telapak tangan dan tumit, dan hiperpigmentasi pada tubuh, kaki dan tangan. Akhirnya menyebabkan atrofi, degenerasi dan mungkin kanker kulit. Erupsi kulit lazim pada penderita yang menerima pengobatan As anorganik.

Sistem Saraf. Pajanan kronis terhadap As anorganik bisa menyebabkan neuritis perifer. Pada kasus berat, medula spinalis bisa terkena. Setelah As anorganik termakan secara akut dengan dosis toksik, kira-kira 5% penderita mengalami depresi sentral tanpa gejala saluran cerna. Gejala neurologis mencakup sakit kepala berat, kantuk, bingung, demam, kejang dan koma. Kelemahan otot juga terjadi pada kaki dan tangan, dan bila pajanan berlanjut, refleks tendo berkurang dan terjadi atrofi otot. Kelainan serebral terutama karena gangguan vaskular yang terjadi pada substansia grisea dan alba berupa fokus nekrosis hemoragi yang multipel dan simetris.

Darah. Arsen anorganik mempengaruhi sumsum tulang dan mengubah komposisi sel darah. Evaluasi hematologis biasanya mengungkapkan anemia dengan leukemia ringan sampai moderat; eosinofilia bisa juga dijumpai. Anisositosis menjadi nyata dengan pajanan yang meningkat terhadap As. Vaskularisasi sumsum tulang meningkat. Sejumlah kasus agranulositosis pernah dilaporkan disebabkan oleh glikobiasol.

Hati. Arsen anorganik dan sejumlah As organik sangat toksik terhadap hati dan menyebabkan infiltrasi lemak, nekrosis sentral dan sirosis hepatitis. Dosis terapi obat tripanosoma, triparasamid, dapat menyebabkan kerusakan hati ringan sampai berat. Kerusakan umumnya terjadi pada parenkim hati, tetapi pada beberapa kasus gambaran klinis sangat mirip dengan obstruksi saluran empedu. Kelainan utama berupa perikolangitis dan trombi empedu dalam saluran empedu yang lebih kecil.

Karsinogenesis dan teratogenesis. Arsen menyebabkan putusnya kromosom pada kultur leukosit manusia dan bersifat teratogenik pada hamster. Banyak sekali bukti epidemiologis yang menyatakan bahwa penggunaan air minum yang mengandung As secara menahun atau pajanan kronis terhadap As anorganik yang ditemukan pada cairan penyemprot kebun anggur atau untuk memandikan biri-biri, merupakan predisposisi terjadinya karsinoma skuamosa intraepidermis dan karsinoma basalis. Bukti-bukti telah menunjukkan bahwa penggunaan kronis larutan Fowler (K-arsenit) untuk psoriasis atau penyakit kulit lainnya dapat berakibat kanker kulit. Di kalangan orang yang bekerja dengan logam terdapat korelasi kuat antara kanker paru dengan intensitas dan lamanya pajanan terhadap As. Hemangiosarkoma ditemukan pada pekerja kebun anggur yang terpajan As secara kronis.

KERACUNAN ARSEN AKUT

Peraturan pemerintah mengurangi kandungan As yang diperbolehkan pada makanan dan lingkungan pekerjaan, telah meningkatkan segi keamanan dan menurunkan jumlah intoksikasi serta jumlah penggunaan As. Tetapi produksi herbisida yang mengandung As tetap meningkat. Timbulnya keracunan As akibat kecelakaan, homisid dan bunuh diri telah menurun dalam dasawarsa terakhir ini. Dahulu As_2O_3 menjadi penyebab umum keracunan karena banyak tersedia, tidak mempunyai rasa, dan berbentuk seperti gula.

Gejala awal keracunan As akut ialah rasa tidak enak dalam perut, bibir rasa terbakar, penyempitan tenggorokan dan susah menelan, disusul oleh nyeri lambung hebat, muntah proyektil dan diare berat. Gejala lain ialah oliguria, proteinuria, hematuria dan anuria. Penderita sering mengeluh kejang otot skelet dan haus. Jika kehilangan cairan terus berlanjut, akan timbul syok. Kejang hipoksik dapat terjadi dalam fase lanjut, berakhir dengan koma dan kematian.

Dengan pengobatan yang tepat dan cepat, penderita dapat bertahan melewati fase akut dengan gejala sisa neuropati serta gangguan lainnya. Pernah dilaporkan dari suatu penelitian terhadap 57 pasien, 37 mengalami neuropati perifer dan 5 orang mengalami ensefalopati.

KERACUNAN ARSEN KRONIS

Tanda dini keracunan As kronis yang paling umum ialah kelemahan dan nyeri otot, pigmentasi kulit, hiperkeratosis dan udem. Gejala lain ialah napas dan keringat bau bawang putih, hipersalivasi, hiperhidrosis, stomatitis, *coryza*, lakrimasi, parestesia, gatal, dermatitis, vitiligo dan alopesia. Dapat pula terjadi hepatomegali, obstruksi saluran empedu, gangguan fungsi ginjal, neuritis perifer, ensefalopati dan kerusakan sumsum tulang.

PENGobatan KERACUNAN ARSEN. Setelah pajanan akut terhadap As, maka tindakan suportif perlu diambil untuk menstabilkan penderita dan mencegah penyerapan racun lebih lanjut. Perhatian khususnya diarahkan untuk mengoreksi volume cairan intravaskular, karena efeknya terhadap saluran cerna dapat mengakibatkan syok hipovolemik yang fatal. Untuk memperbaiki hipotensi diperlukan cairan infus dengan obat yang menaikkan tekanan darah, misalnya dopamin. Terapi kelasi harus dimulai dengan dimerkaprol 3 mg/kgBB IM tiap 4 jam sampai gejala abnormal reda. Pengobatan dilanjutkan dengan penisilamin 4 x 250 mg/hari secara oral selama 4 hari berikutnya. Jika gejala berulang kembali setelah dihentikannya terapi kelasi, maka dapat dilakukan pemberian ulang penisilamin.

Keracunan As kronis dapat diobati dengan dimerkaprol dan penisilamin, tetapi penisilamin per oral saja biasanya sudah cukup. Dialisis ginjal mungkin diperlukan pada nefropati arsen berat; keberhasilan dengan cara dialisis ini pernah dilaporkan.

2.4. KADMIUM

Kadmium merupakan logam toksik yang penting saat ini. Dalam alam, kadmium tercampur dengan seng dan Pb; ekstraksi serta pengolahan kedua logam terakhir ini sering menyebabkan pencemaran lingkungan oleh kadmium. Unsur kadmium ditemukan dalam tahun 1817, tetapi baru digunakan kira-kira 50 tahun yang lalu. Resistensi yang tinggi terhadap korosi, sifat elektrokimiawi yang berharga, dan sifat kimiawi yang bermanfaat lainnya menyebabkan kadmium digunakan secara luas dalam *electroplating* dan galvanisasi, dalam pembuatan plastik, warna cat (kuning) dan baterai nikel-kadmium. Pencemaran lingkungan dengan kadmium akan bertambah karena hanya kurang

dari 5% kadmium yang mengalami daur ulang. Batu bara dan bahan bakar fosil lainnya mengandung kadmium, dan pembakaran benda ini melepaskan unsur kadmium ke dalam lingkungan. Pekerja pada tempat peleburan dan pabrik pengolahan logam lainnya dapat terpajan kadmium kadar tinggi di udara; namun bagi kebanyakan penduduk, yang paling utama ialah pada kontaminasi makanan. Bahan makanan yang tidak tercemar mengandung kadmium kurang dari 0,05 µg per gram berat basah, dan jumlah asupan rata-rata per hari kira-kira 50 µg. Air minum biasanya tidak memberikan tambahan yang berarti dalam kadmium, tetapi rokok sebaliknya. Setiap batang rokok mengandung 1 sampai 2 µg kadmium. Walaupun absorpsi kadmium melalui paru 10%, mengisap satu bungkus rokok per hari berarti mengkonsumsi kira-kira 1 mg kadmium per tahun. Kerang serta hati dan ginjal hewan merupakan bahan makanan yang mengandung kadmium melebihi 0,05 µg/g. Bila beras dan gandum terkontaminasi kadmium dalam tanah dan air, maka kadar kadmium bisa meningkat secara mencolok (1 µg/g). Di Fuchu, Jepang setelah Perang Dunia II, sejumlah besar orang menderita nyeri reumatik dan otot, penyakit tersebut diberi nama itai-itai (*ouch-ouch*). Kemudian diketahui bahwa kadmium yang berasal dari limbah sebuah pabrik pengolahan Pb-seng telah mencemari sawah setempat.

FARMAKOKINETIK

Kadmium sukar diabsorpsi dari saluran cerna. Absorpsinya pada hewan coba kira-kira 1,5%, dan pada manusia kira-kira 5%. Absorpsi kadmium melalui saluran napas para perokok antara 10-40%. Selanjutnya kadmium diangkut dalam darah, sebagian besar terikat pada eritrosit dan albumin. Setelah distribusi, kira-kira 50% dari jumlah kadmium dalam tubuh ditemukan pada hati dan ginjal. Waktu paruh kadmium dalam tubuh berkisar antara 10-30 tahun. Eliminasi kadmium melalui feses secara kuantitatif lebih penting daripada melalui urin.

KERACUNAN KADMIUM AKUT

Keracunan akut biasanya terjadi karena menghirup debu dan asap yang mengandung kadmium (kadmium oksida), dan garam kadmium yang termakan. Efek toksik dini disebabkan oleh peredaran setempat. Kadmium yang termakan akan

menimbulkan mual, muntah, salivasi, diare dan kejang perut. Secara akut, kadmium lebih toksik bila dihirup. Tanda dan gejala yang timbul dalam waktu beberapa jam meliputi peradangan saluran napas atas, sakit dada, mual, pusing dan diare. Toksisitas bisa berkembang menjadi udem paru atau emfisema residual dengan fibrosis peribronkial dan perivaskular.

KERACUNAN KADMIUM KRONIS

Efek toksik pajanan kronis kadmium agak berbeda, tergantung dari caranya masuk tubuh. Ginjal terkena akibat pajanan melalui paru atau saluran cerna. Efek yang berarti pada paru hanya terlihat setelah adanya pajanan lewat jalan napas.

Ginjal. Kadar kadmium 200 $\mu\text{g/g}$ ginjal, akan menyebabkan cedera ginjal; ada kemungkinan bahwa metalotionein sebagai pengikat kadmium, melindungi ginjal pada kadar kadmium yang lebih rendah. Proteinuria disebabkan oleh cedera tubuli proksimal. Pengukuran β_2 -mikroglobulin dalam urin merupakan petunjuk paling peka terhadap nefrotoksisitas kadmium. Pada pajanan kadmium berat, terjadi cedera glomeruli, berkurangnya filtrasi serta timbulnya aminoasiduria, glikosuria dan proteinuria. Sifat cedera glomeruli tersebut tidak diketahui tetapi mungkin melibatkan suatu komponen autoimun.

Paru. Sesak napas merupakan keluhan yang paling sering terjadi karena emfisema dan fibrosis paru. Patogenesisnya tidak diketahui, namun secara spesifik kadmium menghambat sintesis α_1 -antitripsin plasma; dan terdapat asosiasi antara defisiensi α_1 -antitripsin bawaan yang berat dengan emfisema pada manusia.

Sistem Kardiovaskular. Peran kadmium dalam menyebabkan hipertensi sangat kontroversial. Penelitian awal yang bersifat epidemiologis memperlihatkan bahwa orang yang meninggal karena hipertensi mengandung kadmium lebih tinggi dan rasio kadmium seng lebih tinggi dalam ginjal dibandingkan dengan orang yang meninggal karena sebab lain. Namun demikian, hipertensi tidak menonjol pada keracunan kadmium dalam industri. Efek hipertensi yang ditimbulkan kadmium pada manusia masih belum jelas.

Tulang. Salah satu tanda utama penyakit itai-itai ialah osteomalasia. Tetapi penelitian di Swedia dan Inggris tidak menyokong hal ini. Jumlah asupan

kalsium dan vitamin larut-lemak seperti vitamin D jauh lebih tinggi di negara ini daripada di Jepang. Korban di Jepang kebanyakan terdiri dari wanita multipara dan pascamenopause. Jadi, mungkin terdapat suatu interaksi antara kadmium, gizi dan penyakit tulang. Penyimpanan kalsium dalam tulang menurun pada orang yang terpajan kadmium. Efek kadmium ini bisa disebabkan oleh gangguan terhadap pengaturan ginjal atas keseimbangan kalsium dan fosfat.

Testis. Nekrosis testikuler terjadi pada hewan coba dengan pajanan akut kadmium; tetapi hal ini tidak ditemukan pada manusia.

PENGOBATAN KERACUNAN KADMIUM. Terapi efektif untuk keracunan kadmium sukar dilakukan. Setelah penghirupan akut, penderita harus dipindahkan dari sumber kadmium dan ventilasi paru harus dipantau dengan cermat. Napas buatan dan terapi steroid mungkin diperlukan. Terapi kelasi dengan CaNa_2EDTA umumnya diberikan, meskipun tidak terbukti bermanfaat. Dimerkaprol dikontraindikasikan karena obat ini meningkatkan nefrotoksisitas. Hal tersebut mungkin karena kadmium didistribusi ke tempat yang sukar dicapai oleh kelator.

2.5. BESI

Meskipun besi bukan suatu racun lingkungan, garam besi yang digunakan untuk mengobati anemia kekurangan besi sering merupakan sumber keracunan yang tidak disengaja pada anak. Pembahasan tentang keracunan besi akut dapat dilihat dalam Bab 50.

2.6. LOGAM BERAT RADIOAKTIF

Meluasnya produksi dan penggunaan logam berat radioaktif untuk pembangkit listrik tenaga nuklir, senjata nuklir, riset laboratorium, industri dan diagnosis medis menimbulkan masalah dalam keracunan oleh logam tersebut. Karena hampir semua toksisitas logam radioaktif merupakan akibat radiasi ion, maka pengobatan bukan saja ditujukan pada kelasi logam tersebut, tetapi juga untuk mengeluarkan logam dari tubuh secepat dan sesempurna mungkin. Pengobatan sindrom radiasi akut sebagi-

an besar bersifat simptomatik. Telah diselidiki efektivitas reduktor organik misalnya sisteamin untuk mencegah pembentukan radikal bebas, tetapi keberhasilannya masih terbatas.

Produk radioaktif utama yang menyebabkan kecelakaan radioaktif atau yang digunakan pada senjata nuklir meliputi ^{239}Pu , ^{137}Cs , ^{144}Ce , dan ^{90}Sr . Telah terbukti sangat sukar mengeluarkan isotop Sr dan Ra dari tubuh dengan kelator. Beberapa faktor yang menyebabkan logam radioaktif relatif resisten terhadap terapi kelasi adalah: (1) afinitas logam bersifat spesifik terhadap masing-masing kelator; dan (2) radiasi Sr dan Ra pada tulang dapat menghancurkan pembuluh kapiler sekitarnya sehingga arus darah dalam tulang menurun dan radioisotop sukar dicapai. Telah banyak kelator yang dimanfaatkan dalam percobaan termasuk DTPA yang terbukti efektif untuk meningkatkan pengeluaran ^{239}Pu . Satu gram DTPA (*diethylene triamine penta asetat*) yang diberikan dengan infus secara perlahan tiga kali seminggu, mempertinggi pengeluaran radioisotop 50-100 kali lipat. Efektivitas pengobatan menurun bila pajanan telah berlangsung lama dan mula terapi terlambat.

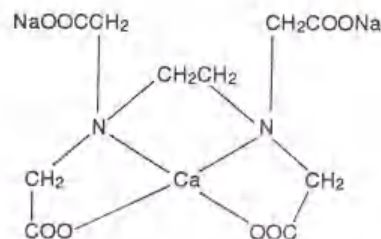
3. ANTAGONIS LOGAM BERAT

3.1. KALSIMUM DINATRIUM EDETAT

SEJARAH DAN KIMIA.

Asam etilendiamintetraasetat (EDTA), garam natriumnya (natrium edetate, Na_2EDTA) dan sejumlah derivatnya banyak digunakan selama bertahun-tahun sebagai reagensia dalam industri dan laboratorium karena kemampuannya mengikat logam divalen dan trivalen. Kation yang digunakan untuk membuat garam EDTA yang larut dalam air berperan penting dalam toksisitas kelator tersebut. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa Na_2EDTA menyebabkan tetani hipokalsemia. Namun demikian, dalam penelitian lebih lanjut didapatkan bahwa kelat kalsium dinatrium edetat (CaNa_2EDTA) yang relatif nontoksik dapat dimanfaatkan untuk pengobatan keracunan logam yang afinitasnya terhadap Na_2EDTA lebih tinggi daripada Ca^{2+} .

Struktur CaNa_2EDTA adalah sebagai berikut :



Kalsium dinatrium edetat

MEKANISME KERJA

Efek farmakologis CaNa_2EDTA disebabkan oleh ikatannya dengan logam divalen dan trivalen dalam tubuh. Ion logam bebas (baik eksogen maupun endogen) dengan afinitas tinggi terhadap CaNa_2EDTA akan menggantikan kalsium dari ikatannya, dan diekskresi. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pemberian CaNa_2EDTA memobilisasi logam Zn, Mn dan Fe. CaNa_2EDTA digunakan sebagai terapi utama dalam pengobatan intoksikasi Pb; keberhasilannya sebagian disebabkan oleh kapasitas Pb menggeser kalsium dari kelat. Meningkatnya mobilisasi dan ekskresi Pb menunjukkan bahwa Pb dapat bereaksi dengan EDTA. Sebaliknya Hg tidak bereaksi terhadapnya, meskipun data in vitro menunjukkan bahwa Hg dapat menggeser kalsium dari CaNa_2EDTA . Hg tidak berikatan dengan EDTA, mungkin karena ikatan Hg sangat kuat dengan gugus-SH atau mengalami sekuesterisasi dalam kompartemen tubuh yang tidak dapat dipenetrasi CaNa_2EDTA .

Tulang merupakan sumber utama dari Pb yang diikat oleh CaNa_2EDTA . Setelah kelasi ini Pb mengalami redistribusi dari jaringan lunak ke tulang.

FARMAKOKINETIK

Kurang dari 5% CaNa_2EDTA diabsorpsi dari saluran cerna. Degradasi metabolik EDTA sangat kecil. Obat ini didistribusi terutama dalam cairan ekstraseluler, tetapi sangat sedikit yang masuk ke cairan serebrospinal yaitu 5% dari kadar dalam plasma. Waktu paruh CaNa_2EDTA setelah pemberian IV antara 20-60 menit; kira-kira 50% dikeluarkan dalam urin dalam waktu 1 jam dan lebih 95% dalam waktu 24 jam. Karena itu diperlukan ginjal yang memadai agar terapi berhasil. Pengubahan

pH atau kecepatan aliran urin tidak mempengaruhi kecepatan ekskresi.

TOKSISITAS

Pemberian cepat Na_2EDTA secara IV dapat menyebabkan tetani hipokalsemia, tetapi infus yang lambat (kurang dari 15 mg per menit) pada orang normal sama sekali tidak menimbulkan gejala hipokalsemia karena adanya persediaan kalsium ekstrasvaskular. Sebaliknya, CaNa_2EDTA dapat diberikan secara IV dalam jumlah relatif besar tanpa menimbulkan efek yang merugikan, karena perubahan kadar kalsium dalam plasma dan seluruh tubuh dapat diabaikan.

Efek toksik CaNa_2EDTA terutama terhadap ginjal. Kelainan yang terlihat berupa vakuolisasi hidrops, hilangnya *brushborder* dan degenerasi sel tubuli proksimal. Cedera tubuli dapat ditimbulkan oleh CaNa_2EDTA atau Na_2EDTA dosis tinggi. Perubahan dalam tubuli distal dan glomeruli tidak begitu mencolok. Efek terhadap ginjal biasanya reversibel, dan kelainan ini segera hilang setelah pemberian obat dihentikan. Toksisitas ini mungkin berhubungan dengan lewatnya sejumlah besar logam yang diikat melalui tubuli dalam waktu relatif singkat selama terapi. Disosiasi kelat dapat terjadi karena adanya kompetisi terhadap ligan secara fisiologis atau karena adanya perubahan pH dalam sel lumen tubuli. Akan tetapi mekanisme toksisitas yang lebih mungkin, adalah interaksi antara kelator dengan logam endogen dalam sel tubuli proksimal.

Efek samping lain yang berhubungan dengan penggunaan CaNa_2EDTA antara lain malaise, letih dan rasa haus berlebihan yang disusul oleh demam. Hal ini dapat disertai oleh mialgia berat, sakit kepala bagian frontal, anoreksia, mual dan muntah, meningkatnya frekuensi dan keinginan berkemih. Efek samping lain ialah bersin, penyumbatan hidung dan lakrimasi, glukosuria, anemia, dermatitis dengan gambaran mirip kelainan kulit akibat kekurangan vitamin B_6 , penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, memanjangnya waktu protrombin, dan inversi gelombang T dari EKG.

POSOLOGI

CaNa_2EDTA tersedia sebagai suntikan yang mengandung 200 mg/ml. Pemberian CaNa_2EDTA secara IM akan diabsorpsi secara baik, tetapi timbul rasa sakit di tempat suntik. Untuk pemakaian IV,

CaNa_2EDTA diencerkan dengan dekstrosa 5% atau garam fisiologis dan diberikan perlahan-lahan sekurang-kurangnya dalam 1 jam. Pengenceran ini diperlukan untuk menghindari tromboflebitis.

Untuk anak, dosis maksimal per hari ialah 75 mg/kgBB yang dibagi dalam dua atau tiga kali pemberian. Guna mengurangi nefrotoksitas, produksi urin yang memadai harus diusahakan sebelum dan selama pengobatan dengan CaNa_2EDTA . Tetapi pada penderita yang mengalami ensefalopati dan tekanan intrakranial yang meningkat, kelebihan cairan harus dihindarkan. Suntikan dinatrium edetat dibutuhkan untuk pengobatan hiperkalsemia.

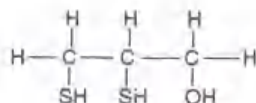
INDIKASI

Penggunaan CaNa_2EDTA untuk pengobatan intoksikasi berbagai logam sudah dibahas di atas. Kelas dengan EDTA selain mengikat logam berat juga mengikat Ca^{2+} . Kalsium ini merupakan salah satu komponen *atherosclerotic plaque*, sehingga timbul spekulasi bahwa EDTA dapat menghilangkan *atherosclerotic plaque*. Setelah menelaah semua literatur ilmiah tentang masalah ini dengan seksama, American Heart Association (AHA) menyimpulkan bahwa penggunaan EDTA untuk menghilangkan *atherosclerotic plaque* tidak terbukti secara ilmiah, sehingga tidak menganjurkannya untuk pengobatan aterosklerosis.

3.2. DIMERKAPROL

SEJARAH DAN KIMIA

Selama Perang Dunia II telah dilakukan usaha intensif untuk mengembangkan antidotum terhadap *lewisite*, semacam gas As yang digunakan dalam perang. Karena diketahui As bereaksi dengan molekul yang mengandung -SH, maka Stocken dan Thompson meneliti secara sistematis dan menemukan senyawa yang mampu berkompetisi dengan radikal -SH jaringan tubuh untuk berikatan dengan As. Penelitian mereka menunjukkan bahwa As akan membentuk cincin kelat yang sangat stabil dan relatif nontoksik dengan dimerkaprol (2,3-dimerkapto-propanol). Selanjutnya dimerkaprol disebut *British antilewisite* (BAL). Dimerkaprol ternyata juga memberikan perlindungan terhadap efek toksik logam berat lainnya. Struktur kimianya adalah sebagai berikut:



Dimerkaprol

BAL berupa cairan bening, tanpa warna, kental dan berminyak dengan bau tajam tidak sedap yang merupakan sifat khas senyawa merkaptan. Zat ini larut dalam air, juga dalam minyak sayur, alkohol, dan berbagai pelarut organik lainnya. Karena tidak stabil dalam larutan polar, maka digunakan minyak kacang sebagai pelarut. BAL dan senyawa tiol sejenis dengan mudah dioksidasi in vitro bila ada katalisator. Agaknya, oksidasi in vivo membentuk suatu senyawa siklik S-S.

MEKANISME KERJA

Efek farmakologi BAL adalah hasil pembentukan kompleks kelasi antara gugus sulfhidril dengan logam. Reaksi BAL dengan Hg, emas dan arsen diharapkan membentuk kompleks yang stabil untuk meningkatkan eliminasi logam tersebut. Di dalam tubuh kompleks kelasi dapat mengalami disosiasi dan BAL teroksidasi. Selain itu, ikatan sulfur-logam menjadi labil dalam cairan tubuh yang asam, dan ini meningkatkan toksisitas logam-logam tersebut terhadap ginjal. Oleh karena itu, pengaturan dosis dirancang untuk mempertahankan kadar BAL dalam plasma yang memadai agar membentuk kompleks (BAL : logam) 2 : 1 yang lebih stabil dan ekskresinya cepat.

BAL jauh lebih efektif bila diberikan segera setelah pajanan terhadap logam, karena BAL lebih efektif mencegah hambatan enzim bergugus -SH daripada mengaktifkannya kembali. Prinsip terapi ini berlaku untuk penggunaan semua kelator.

BAL mengantagonis efek biologis logam terutama arsen, emas dan Hg yang membentuk merkaptid dengan gugus -SH selular yang esensial. BAL juga digunakan dalam kombinasi dengan CaNa_2EDTA untuk mengobati keracunan Pb. Intoksikasi selenit, yang mengoksidasi enzim bergugus -SH, tidak dipengaruhi oleh BAL.

FARMAKOKINETIK

BAL tidak dapat diberikan secara oral, harus disuntikkan IM dalam. Kadar puncak dalam darah

dicapai dalam waktu 30-60 menit. Waktu paruhnya singkat; degradasi metabolik dan ekskresinya umumnya sempurna dalam waktu 4 jam. Penyuntikan BAL pada hewan coba meningkatkan ekskresi sulfur netral melalui urin yang 50% berasal dari BAL. Kenaikan asam glukuronat dalam urin menunjukkan bahwa sebagian BAL diekskresi sebagai glukuronid.

TOKSISITAS

Pemberian BAL pada manusia menghasilkan berbagai macam efek samping yang biasanya lebih banyak menimbulkan rasa khawatir tetapi tidak serius; walaupun demikian efek samping ini menunjukkan bahwa jumlah ditiol yang dapat diberikan harus dibatasi. Reaksi terhadap BAL terjadi pada kira-kira 50% pasien yang menerima 5 mg/kgBB IM. Pemberian ulang dengan interval sedikitnya 4 jam tidak menimbulkan efek kumulasi. Salah satu respons paling konsisten terhadap BAL ialah naiknya tekanan darah sistolik disertai takikardi. Kenaikan tekanan darah sebanding dengan dosis yang diberikan dan bisa mencapai 50 mmHg bila dosis ulangan yang sama (5 mg/kgBB) diberikan dalam jarak waktu 2 jam. Tekanan darah naik dengan cepat tetapi kembali normal dalam waktu 2 jam.

Gejala lain kebanyakan paralel dengan perubahan tekanan darah yaitu mual dan muntah; sakit kepala; rasa terbakar pada bibir, mulut dan kerongkongan; rasa tercekik pada kerongkongan; sakit dada atau lengan; konjungtivitis, lakrimasi, rinore dan hipersalivasi; tangan terasa tertusuk-tusuk; rasa panas pada penis; berkeringat terutama pada tangan dan dahi; sakit perut dan kadang-kadang timbul abses steril yang nyeri di tempat suntik. Gejala ini sering disertai rasa cemas dan khawatir. Gejala akibat BAL pada anak sama seperti pada orang dewasa, meskipun kira-kira 50% bisa mengalami demam yang akan hilang sesudah obat dihentikan. Leukosit polimorfonuklear dapat menurun selintas. BAL bisa menyebabkan anemia hemolitik pada penderita defisiensi G6PD. BAL dikontraindikasikan pada penderita insufisiensi hati, kecuali kelainan hati akibat keracunan arsen.

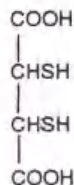
SEDIAAN

Dimerkaprol tersedia dalam bentuk larutan suntik 100 mg/ml dalam minyak kacang. Regimen

pengobatan telah dijelaskan pada pembahasan masing-masing logam.

3.3. ASAM 2,3-DIMERKAPTOSUKSINAT

Asam dimerkaptosuksinat, seperti BAL, merupakan senyawa disulfhidril dengan struktur sebagai berikut :



Asam 2,3-Dimerkaptosuksinat

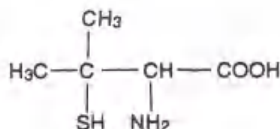
Asam dimerkaptosuksinat efektif secara oral dan jauh kurang toksik dibandingkan dengan BAL. Penggunaan obat ini masih dalam penelitian, dan ada harapan digunakan sebagai kelator yang efektif secara oral dan relatif tidak toksik untuk pengobatan keracunan merkuri, arsen dan timbal.

3.4. PENISILAMIN

SEJARAH DAN KIMIA

Tahun 1953 penisilamin diisolasi untuk pertama kali dari urin penderita penyakit hati yang menderita penisilin. Penemuan sifat kelatornya mengakibatkan obat ini digunakan untuk terapi penyakit Wilson dan intoksikasi logam berat.

Penisilamin adalah D-dimetilsistein dengan struktur sebagai berikut :



Penisilamin

Penisilamin dibuat dari degradasi hidrolitik penisilin, dan tidak beraktivitas antibakteri. Yang digunakan di klinik adalah bentuk D-isomer. Penisilamin membentuk kelat dengan tembaga, merkuri, seng dan timbal serta meningkatkan ekskresi logam-logam ini dalam urin.

FARMAKOKINETIK

Penisilamin diabsorpsi secara baik dari saluran cerna (40-70%); ini merupakan kelebihan penisilamin dari kelator lain. Kadar puncak dalam darah diperoleh antara 1-2 jam setelah obat diberikan. Penisilamin diekskresi dengan cepat melalui urin. Berbeda dengan sistein, penisilamin agak resisten terhadap sistein desulfhidrase atau L-asam amino oksidase. Akibatnya penisilamin relatif stabil *in vivo*. Hal ini menjelaskan efektivitas penisilamin dan kurang efektifnya sistein dalam meningkatkan ekskresi logam, meskipun *in vitro* kedua senyawa ini membentuk kelat logam yang stabil. Penjelasan ini diperkuat oleh fakta bahwa N-asetilpenisilamin bahkan lebih efektif daripada penisilamin dalam memberikan perlindungan terhadap efek toksik merkuri, karena derivat asetil lebih resisten terhadap degradasi metabolik daripada senyawa induknya. Biotransformasi penisilamin sebagian besar terjadi dalam hati, dan sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk asal. Bentuk metabolit dijumpai dalam urin dan tinja.

INDIKASI

Penisilamin digunakan untuk mengobati keracunan tembaga, merkuri, timbal dan mengobati penyakit Wilson (degenerasi hepatolikuler karena kelebihan tembaga), sistinuria dan artritis reumatoid. Penisilamin digunakan pada sistinuria karena penisilamin membentuk senyawa disulfida dengan sistein; zat ini relatif mudah larut, dengan demikian menurunkan pembentukan batu ginjal yang mengandung sistein.

Mekanisme kerja penisilamin pada artritis reumatoid belum diketahui dengan pasti, meskipun supresi terhadap penyakit bisa diakibatkan oleh penurunan kadar faktor IgM reumatoid secara berarti. Uniknya, penurunan ini tidak disertai oleh penurunan kadar imunoglobulin dalam plasma. Penggunaan eksperimental lainnya dari penisilamin meliputi pengobatan sirosis bilier primer dan skleroderma. Mekanisme kerja penisilamin pada penyakit ini

perut, diare, demam, kram kaki dan takikardi. Kadang-kadang dilaporkan terjadinya katarak. Kontraindikasi penggunaan deferoksamin meliputi kehamilan, insufisiensi ginjal dan anuria.

POSOLOGI

Deferoksamin mesilat tersedia dalam botol kecil yang mengandung 500 mg. Pada keracunan besi akut, lebih diutamakan pemberian IM, kecuali jika penderita dalam keadaan syok. Untuk orang dewasa dan anak diberikan 1 g, disusul dengan 2 x 500 mg tiap 4 jam. Dosis 500 mg ini bisa diteruskan dengan interval 4-12 jam, tergantung dari respons klinis, tetapi jumlah obat yang diberikan tidak boleh melebihi 6 g dalam waktu 24 jam. Pemberian IV diperlukan bagi penderita yang berada dalam keadaan syok. Jadwal dan pembatasan dosis sama seperti pada pemberian IM, tetapi kecepatan infus tidak boleh melebihi 15 mg/kgBB per jam. Begitu keadaan klinis mengizinkan, pemberian secara IV harus dihentikan dan obat diberikan secara IM. Aspek lain dari pengobatan keracunan besi akut telah dibicarakan dalam Bab 50. Untuk intoksikasi besi kronis misalnya pada talasemia, dianjurkan untuk menggunakan dosis 0,5-1,0 g per hari secara IM. Pada penderita talasemia yang sedang men-

dapat transfusi darah perlu diberikan 2,0 g deferoksamin secara infus dengan kecepatan tidak melebihi 15 mg/kgBB per jam pada vena lain. Deferoksamin tidak dianjurkan untuk mengobati hemokromatosis primer; untuk ini flebotomi merupakan tindakan pengobatan terpilih.

3.6. ASAM DIETILENTRIAMINPENTA-ASETAT

Asam dietilentriaminpentaasetat (DTPA) seperti halnya EDTA, adalah suatu kelator asam polikarboksilat, tetapi afinitasnya lebih besar terhadap kebanyakan logam berat. Banyak penelitian pada hewan menunjukkan bahwa spektrum efektivitas klinik DTPA serupa dengan spektrum efektivitas klinik EDTA. Karena afinitasnya yang relatif besar terhadap logam, DTPA pernah dicoba pada kasus keracunan logam berat yang tidak memberikan respons terhadap EDTA, terutama sekali keracunan yang disebabkan oleh logam radioaktif. Manfaat DTPA ternyata terbatas karena sulit mencapai penyimpanan logam di intraseluler. Penggunaan DTPA masih dalam penelitian, dan lebih banyak digunakan CaNa_2EDTA karena DTPA cepat mengikat kalsium.

XVII. ADENDUM

54. INTERAKSI OBAT

Arini Setiawati

- | | |
|--|----------------------------------|
| 1. Pendahuluan | 3.3. Interaksi dalam metabolisme |
| 2. Inkompatibilitas | 3.4. Interaksi dalam ekskresi |
| 3. Interaksi farmakokinetik | 4. Interaksi farmakodinamik |
| 3.1. Interaksi dalam absorpsi di saluran cerna | 5. Interaksi lain-lain |
| 3.2. Interaksi dalam distribusi | |

1. PENDAHULUAN

Diantara berbagai faktor yang mempengaruhi respons tubuh terhadap pengobatan terdapat faktor **interaksi obat**. Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan, atau dengan obat lain. Dalam bab ini uraian dibatasi hanya pada interaksi antar obat (obat resep maupun obat bebas).

Interaksi antar obat dapat berakibat menguntungkan atau merugikan. Interaksi yang **menguntungkan**, misalnya (1) penisilin dengan probenesid: probenesid menghambat sekresi penisilin di tubuli ginjal sehingga meningkatkan kadar penisilin dalam plasma dan dengan demikian meningkatkan efektivitasnya dalam terapi gonore; (2) kombinasi obat antihipertensi: meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping; (3) kombinasi obat antikanker: juga meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping; (4) kombinasi obat antituberkulosis: memperlambat timbulnya resistensi kuman terhadap obat; dan (5) antagonisme efek toksik obat oleh antidotnya masing-masing. Pembahasan lebih lengkap dapat dilihat dalam bab mengenai obat yang bersangkutan. Hanya interaksi yang **merugikan** yang akan diuraikan dalam bab ini.

Pengobatan dengan beberapa obat sekaligus (**polifarmasi**)—yang menjadi kebiasaan para dokter—memudahkan terjadinya interaksi obat. Suatu

survei yang dilaporkan pada tahun 1977 mengenai polifarmasi pada penderita yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa insidens efek samping pada penderita yang mendapat 0-5 macam obat adalah 3,5%, sedangkan yang mendapat 16-20 macam obat adalah 54%. Peningkatan insidens efek samping yang jauh melebihi peningkatan jumlah obat yang diberikan bersama ini diperkirakan akibat terjadinya interaksi obat yang juga makin meningkat.

Interaksi obat dianggap **penting secara klinik** bila berakibat meningkatkan toksisitas dan/atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi, jadi terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (indeks terapi yang rendah atau *slope* log DEC yang curam), misalnya glikosida jantung, antikoagulan, dan obat-obat sitostatik. Demikian juga interaksi yang menyangkut obat-obat yang biasa digunakan atau yang sering diberikan bersama tentu lebih penting daripada obat yang jarang dipakai.

Insidens interaksi obat yang penting dalam klinik sukar diperkirakan karena (1) dokumentasinya masih sangat kurang; (2) seringkali lolos dari pengamatan karena kurangnya pengetahuan para dokter akan mekanisme dan kemungkinan terjadinya interaksi obat sehingga interaksi obat berupa peningkatan toksisitas seringkali dianggap sebagai reaksi idiosinkrasi terhadap salah satu obat sedangkan

interaksi berupa penurunan efektivitas seringkali diduga akibat bertambahnya keparahan penyakit; selain itu terlalu banyak obat yang saling berinteraksi sehingga sulit untuk diingat; dan (3) kejadian atau keparahan interaksi dipengaruhi oleh variasi individual (populasi tertentu lebih peka misalnya penderita lanjut usia atau yang berpenyakit parah, adanya perbedaan kapasitas metabolisme antar individu), penyakit tertentu (terutama gagal ginjal atau penyakit hati yang parah), dan faktor-faktor lain (dosis besar, obat ditelan bersama-sama, pemberian kronik).

Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan atas 3 mekanisme, yakni: (1) interaksi farmaseutik atau inkompatibilitas, (2) interaksi farmakokinetik, dan (3) interaksi farmakodinamik.

2. INKOMPATIBILITAS

Inkompatibilitas ini terjadi diluar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Pencampuran obat demikian menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dan lain-lain, atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat.

Bagi seorang dokter, interaksi farmaseutik yang penting adalah interaksi antar obat suntik dan interaksi antara obat suntik dengan cairan infus. Lebih dari 100 macam obat tidak dapat dicampur dengan cairan infus. Lagipula, banyak obat suntik tidak kompatibel dengan berbagai obat suntik lain, yaitu dengan bahan obatnya atau dengan bahan pembawanya (*vehicle*). Oleh karena itu, dianjurkan tidak mencampur obat suntik dalam satu semprit atau dengan cairan infus kecuali bila jelas diketahui tidak ada interaksi. Contohnya, gentamisin mengalami inaktivasi bila dicampur dengan karbenisilin, demikian juga penisilin G bila dicampur dengan vitamin C, sedangkan amfoterisin B mengendap dalam larutan garam fisiologis atau larutan Ringer.

3. INTERAKSI FARMAKOKINETIK

Interaksi farmakokinetik terjadi bila salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabo-

lisme atau ekskresi obat kedua sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun. Akibatnya, terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut. Interaksi farmakokinetik tidak dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, sekalipun struktur kimianya mirip, karena antar obat segolongan terdapat variasi sifat-sifat fisikokimia yang menyebabkan variasi sifat-sifat farmakokinetiknya.

3.1. INTERAKSI DALAM ABSORPSI DI SALURAN Cerna

Interaksi langsung. Interaksi secara fisik/kimiawi antar obat dalam lumen saluran cerna sebelum absorpsi dapat mengganggu proses absorpsi. Interaksi ini dapat dihindarkan/sangat dikurangi bila obat yang berinteraksi diberikan dengan jarak waktu minimal 2 jam. Contoh interaksi ini dapat dilihat pada Tabel 54-1.

Perubahan pH cairan saluran cerna. Cairan saluran cerna yang alkalis, misalnya akibat antasid, akan meningkatkan kelarutan obat bersifat asam yang sukar larut dalam cairan tersebut, misalnya aspirin. Dalam suasana alkalis, aspirin lebih banyak terionisasi sehingga absorpsi per satuan luas area absorpsi lebih lambat, tetapi karena sangat luasnya area absorpsi di usus halus maka kecepatan absorpsi secara keseluruhan tidak banyak dipengaruhi. Dengan demikian, dipercepatnya disolusi aspirin oleh basa akan mempercepat absorpsinya. Akan tetapi, suasana alkalis di saluran cerna akan mengurangi kelarutan beberapa obat bersifat basa (misalnya tetrasiklin) dalam cairan saluran cerna, dengan akibat mengurangi absorpsinya.

Berkurangnya keasaman lambung oleh antasid akan mengurangi pengrusakan obat yang tidak tahan asam sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya, dan mengurangi absorpsi Fe, yang diabsorpsi paling baik bila cairan lambung sangat asam.

Perubahan waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus (motilitas saluran cerna). Usus halus adalah tempat absorpsi utama untuk semua obat termasuk obat bersifat asam. Di sini absorpsi terjadi jauh lebih cepat daripada di lambung. Oleh karena itu, makin cepat obat sampai di usus halus, makin cepat pula absorpsinya. Dengan demikian, obat yang memperpendek waktu

Tabel 54-1. CONTOH INTERAKSI FARMAKOKINETIK

Obat A	Obat B	Efek
I. Absorpsi		
a. Interaksi langsung		
* Tetrasiklin	Kation multivalen (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} dalam antasid, Ca^{2+} dalam susu, Fe^{2+} dalam sediaan besi)	Terbentuk kelat yang tidak diabsorpsi → jumlah absorpsi obat A dan Fe^{2+} ↓
* Digoksin, digitoksin,	Kolestiramin	Obat A diikat oleh obat B → jumlah absorpsi obat A ↓
* Digoksin, linkomisin	kortikosteroid, tiroksin, Kaolin-pektin	Obat A diadsorpsi oleh obat B → jumlah absorpsi obat A ↓
* Digoksin	Mg trisilikat, $\text{Al}(\text{OH})_3$ gel	Idem
* Rifampisin	Bentonit (bahan pengisi tablet PAS)	Idem
b. Perubahan pH cairan saluran cerna		
* NaHCO_3	Aspirin	Kecepatan disolusi B ↑ → kecepatan absorpsi obat B ↑
* NaHCO_3	Tetrasiklin	Kelarutan obat B ↓ → jumlah absorpsi obat B ↓
* Antasid	Penisilin G, eritromisin	pH lambung ↑ → pengrusakan obat B ↓ → jumlah absorpsi obat B ↑
* Antasid	Fe	pH lambung ↑ → jumlah absorpsi obat B ↓
* Vitamin C	Fe	pH lambung ↓ → jumlah absorpsi obat B ↑
c. Perubahan waktu pengosongan lambung dan transit usus		
* Antikolinergik antidepresi trisiklik	Parasetamol, diazepam, pro- pranolol, fenilbutazon	Obat A memperpanjang waktu pengosongan lambung → memperlambat absorpsi obat B
* Analgesik narkotik	Parasetamol	Idem
* Antikolinergik, antidepresi trisiklik	Levodopa	Obat A memperpanjang waktu pengosongan lambung → bioavaila- bilitas obat B ↓
* $\text{Al}(\text{OH})_3$ gel	Isoniazid, klorpromazin	Idem
* Litium	Klorpromazin	Idem
* Antikolinergik	Digoksin	Obat A memperpanjang waktu transit usus → bioavailabilitas obat B ↑
* Antidepresi trisiklik	Dikumarol	Idem
* Metoklopramid	Parasetamol, diazepam, propranolol	Obat A memperpendek waktu pengos- ongan lambung → mempercepat absorpsi obat B

Tabel 54-1. CONTOH INTERAKSI FARMAKOKINETIK (Sambungan)

Obat A	Obat B	Efek
* Metoklopramid	Levodopa	Obat A memperpendek waktu pengosongan ambung → bioavailabilitas obat B ↑
* Metoklopramid	Digoksin	Obat A memperpendek waktu transit usus → bioavailabilitas obat B ↓
* Mg (OH) ₂	Digoksin, prednison, dikumarol	Idem
d. Efek toksik pada saluran cerna		
* Kolkisin (kronik)	Vitamin B12	Obat A mengganggu absorpsi obat B
* Neomisin (kronik)	Penisilin, digoksin	Idem
* Neomisin (kronik)	Kolesterol, asam-asam empedu, vitamin A	Obat A mengganggu pembentukan misel → menghambat absorpsi obat B
e. Mekanisme tidak diketahui		
* Al(OH) ₃	Propranolol, indometasin	Obat A mengurangi jumlah absorpsi obat B
* Fenobarbital	Griseofulvin, dikumarol	Idem
* Sulfasalazin	Digoksin	Idem

II. Distribusi

Ikatan protein plasma : Obat B (ikatan protein sangat kuat) menggeser obat A (ikatan protein kurang kuat dibanding obat B) dari ikatannya dengan protein plasma → efek/toksitas obat A ↑

* Warfarin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat, klofibrat, fenitoin, sulfipirazon, asam mefenamat	Perdarahan
* Tolbutamid, klorpropamid	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat	Hipoglikemia
* Metotreksat	Salisilat, sulfonamid	Pansitopenia
* Fenitoin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat, valproat	Toksitas fenitoin ↑
* Kinin	Pirimetamin	Sinkonisme, depresi sumsum tulang
* Bilirubin	Salisilat, sulfonamid	Kernikterus pada neonatus

III. Metabolisme

a. Metabolisme dipercepat : Obat A menginduksi sintesis enzim metabolisme obat B → metabolisme obat B ↑
→ kadar plasma obat B ↓ sedangkan metabolitnya ↑

* Fenobarbital	Barbiturat, fenitoin, warfarin, dikumarol, hormon seks steroid (kontrasepsi oral), kortikosteroid, digitoksin, kuinidin, fenilbutazon, kloramfenikol, parasetamol, bilirubin, tiroksin
* Fenitoin	Kortikosteroid, hormon seks steroid, kuinidin

Tabel 54-1. CONTOH INTERAKSI FARMAKOKINETIK (Sambungan)

Obat A	Obat B	Efek
* Fenitoin	Kortikosteroid, hormon seks steroid, kuinidin	
* Rifampisin	Tolbutamid, antikoagulan oral, kortikosteroid, hormon seks steroid, INH, PAS	
* Karbamazepin	Fenitoin, warfarin	
* Fenilbutazon	Kortikosteroid, hormon seks steroid	
* DDT	Kortikosteroid, hormon seks steroid, tiroksin	
* Merokok, makanan panggang arang	Teofilin, dekstropropoksifen	
b. Metabolisme dihambat : Obat B menghambat metabolisme obat A → efek/toksisitas obat A ↑		
* Fenitoin	Dikumarol, disulfiram, kloramfenikol, fenilbutazon, simetidin, dekstropropoksifen, INH (pada asetilator lambat), PAS, sikloserin, klorpromazin, imipramin	
* Dikumarol	Kloramfenikol, fenilbutazon, oksifenbutazon	
* Warfarin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, kotrimoksazol, disulfiram, metronidazol, simetidin, dekstropropoksifen	
* Tolbutamid	Dikumarol, fenilbutazon, oksifenbutazon, kloramfenikol, probenesid, salisilat, Penghambat MAO	
* 6-merkaptopurin,	Alopurinol azatioprin	
* Lidokain	Simetidin	
* Imipramin	Klorpromazin, haloperidol	
* Suksinilkolin	Heksafluorenium, prokain	
c. Perubahan alir darah hepar (=Q_H)		
* Obat-obat dengan E _H tinggi : lidokain, propranolol, nitroglicerol, morfin, dan lain-lain	Propranolol Isoproterenol Fenobarbital	Obat B menurunkan curah jantung → Q _H ↓ → Cl _H obat A ↓ Obat B meningkat curah jantung → Q _H ↑ → Cl _H obat A ↑ Obat B meningkat Q _H → Cl _H obat A ↑
IV. Ekskresi		
a. Ekskresi melalui empedu dan sirkulasi enterohepatik		
* Probenesid	Rifampisin, indometasin	Obat A mengurangi ekskresi obat B melalui empedu → efek obat B ↑
* Neomisin, rifampisin	Kontrasepsi oral	Obat A mensupresi bakteri usus → menghambat sirkulasi enterohepatik obat B → efek obat B ↓

Tabel 54-1. CONTOH INTERAKSI FARMAKOKINETIK (Sambungan)

Obat A	Obat B	Efek
b. Sekresi tubuli ginjal		
* Probenesid	Metotreksat, penisilin, dapson, furosemid, sulfinpirazon, PAS, indometasin	Obat A menghambat sekresi obat B ke dalam tubuli ginjal → bersihkan ginjal obat B ↓ → efek/toksistas obat B ↑
* Salisilat	Metotreksat, penisilin	
* Sulfonamid	Metotreksat,	
* Fenilbutazon	Klorpropamid, asetoheksamid, penisilin	
* Dikumarol	Klorpropamid	Obat A menghambat sekresi obat B ke dalam tubuli ginjal → efek obat B sebagai urikosurik ↓ Obat A menghambat sekresi obat B ke dalam tubuli ginjal → efek obat B sebagai diuretik ↓
* Furosemid	Gentamisin, sefaloridin	
* Indometasin, sulfinpirazon	Penisilin	
* Salisilat	Probenesid, sulfinpirazon	
* Fenilbutazon, indometasin	Tiazid, furosemid	
c. Perubahan pH urin		
* Obat bersifat basa : amfetamin, efedrin, fenfluramin, kuinidin	Amonium klorida (untuk pengobatan pada keracunan obat A)	Obat B mengasamkan urin → bersihkan ginjal obat A ↑ → efek obat A ↓
	Natrium bikarbonat, asetazolamid	Obat B membasakan urin → bersihkan ginjal obat A ↓ → efek obat A ↑
* Obat bersifat asam : salisilat, fenobarbital	Natrium bikarbonat (untuk pengobatan pada keracunan obat A), antasid misalnya Al(OH) ₃ dan Mg (OH) ₂	Obat B membasakan urin → bersihkan ginjal obat A ↑ → efek obat A ↓

pengosongan lambung, misalnya metoklopramid, akan mempercepat absorpsi obat lain yang diberikan pada waktu yang sama. Sebaliknya, obat yang **memperpanjang waktu pengosongan lambung**, misalnya antikolinergik, antidepresi trisiklik, beberapa antihistamin, antasid garam Al dan analgesik narkotik, akan memperlambat absorpsi obat lain. Kecepatan pengosongan lambung biasanya hanya mempengaruhi kecepatan absorpsi tanpa mempengaruhi jumlah obat yang diabsorpsi. Ini berarti, kecepatan pengosongan lambung biasanya hanya mengubah tinggi kadar puncak dan waktu

untuk mencapai kadar tersebut tanpa mengubah bioavailabilitas obat. Sebagai kecualian adalah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama oleh enzim dalam dinding lambung dan usus halus (misalnya levodopa dan klorpromazin). Karena kapasitas metabolisme dinding usus halus lebih terbatas dibandingkan kapasitas absorpsinya, maka makin cepat obat ini sampai di usus halus, makin tinggi bioavailabilitasnya.

Waktu transit dalam usus biasanya tidak mempengaruhi absorpsi obat, kecuali untuk : (1) obat yang sukar larut dalam cairan untuk saluran

cerna misalnya digoksin dan kortikosteroid, atau sukar diabsorpsi misalnya dikumarol, sehingga memerlukan waktu untuk melarut dan diabsorpsi; (2) obat yang diabsorpsi secara aktif hanya di satu segmen usus halus, misalnya Fe dan riboflavin di usus halus bagian atas, vitamin B12 di ileum. Obat yang memperpendek waktu transit dalam usus (misalnya metoklopramid, laksans, antasid, garam Mg) akan mengurangi jumlah absorpsi obat tadi. Sebaliknya, obat yang memperpanjang waktu transit usus (sama dengan obat yang memperpanjang waktu pengosongan lambung) akan meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut.

Kompetisi untuk mekanisme absorpsi aktif. Obat yang merupakan analog dari zat makanan, misalnya levodopa, metildopa dan 6-merkaptopurin, diabsorpsi aktif melalui mekanisme yang sama dengan mekanisme untuk zat makanan. Oleh karena itu, absorpsi obat tersebut dapat dihambat secara kompetitif oleh zat makanan yang bersangkutan. Misalnya, absorpsi levodopa dihambat oleh fenilalanin yang berasal dari diet tinggi protein (2 g/kg/hari). Sebaliknya, diet rendah protein (0,5 g/kg/hari) akan meningkatkan absorpsi levodopa.

Perubahan flora usus. Flora normal usus berperan antara lain dalam: (1) sintesis vitamin K dan merupakan sumber vitamin K yang penting (di samping dari diet) (2) memecah sulfasalazin menjadi bagian-bagiannya yang aktif; (3) sebagian metabolisme obat (misalnya levodopa); dan (4) hidrolisis glukuronid yang diekskresi melalui empedu sehingga terjadi sirkulasi enterohepatik yang memperpanjang kerja obat (misalnya kontrasepsi oral).

Pemberian antibakteri berspektrum lebar (misalnya tetrasiklin, kloramfenikol, amipisilin, sulfonamid) akan mengubah/mensupresi flora normal usus, dengan akibat: meningkatkan efektivitas antikoagulan oral (antagonis vitamin K) yang diberikan bersama, mengurangi efektivitas sulfasalazin, meningkatkan bioavailabilitas levodopa, dan mengurangi efektivitas kontrasepsi oral.

Efek toksik pada saluran cerna. Terapi kronik dengan asam mefenamat, neomisin dan kolkisin menimbulkan sindrom malabsorpsi yang menyebabkan absorpsi obat lain terganggu.

Mekanisme tidak diketahui. Beberapa obat mengurangi jumlah absorpsi obat lain dengan mekanisme yang tidak diketahui.

3.2. INTERAKSI DALAM DISTRIBUSI

Interaksi dalam ikatan protein plasma. Banyak obat terikat pada protein plasma, obat yang bersifat asam terutama pada albumin, sedangkan obat yang bersifat basa pada asam α_1 -glikoprotein. Oleh karena jumlah protein plasma terbatas, maka terjadi kompetisi antara obat bersifat asam maupun antara obat bersifat basa untuk berikatan dengan protein yang sama. Tergantung dari kadar obat dan afinitasnya terhadap protein, maka suatu obat dapat digeser dari ikatannya dengan protein oleh obat lain, dan peningkatan kadar obat bebas menimbulkan peningkatan efek farmakologiknya. Akan tetapi keadaan ini hanya berlangsung sementara karena peningkatan kadar obat bebas juga meningkatkan eliminasinya sehingga akhirnya tercapai keadaan mantap yang baru dimana kadar obat total menurun tetapi kadar obat bebas kembali seperti sebelumnya (mekanisme kompensasi).

Interaksi dalam ikatan protein ini, meskipun banyak terjadi, tetapi yang menimbulkan masalah dalam klinik hanyalah yang menyangkut obat dengan sifat berikut: (1) mempunyai ikatan yang kuat dengan protein plasma (minimal 85%) dan volume distribusi yang kecil sehingga sedikit saja obat yang dibebaskan akan meningkatkan kadarnya 2-3 kali lipat; ini berlaku terutama untuk obat bersifat asam, karena kebanyakan obat bersifat basa volume distribusinya sangat luas; (2) mempunyai batas keamanan yang sempit, sehingga peningkatan kadar obat bebas tersebut dapat mencapai kadar toksik; (3) efek toksik yang serius telah terjadi sebelum kompensasi tersebut di atas terjadi, misalnya terjadinya perdarahan pada antikoagulan oral, hipoglikemia pada antidiabetik oral; dan (4) eliminasinya mengalami kejenuhan, misalnya fenitoin, salisilat dan dikumarol, sehingga peningkatan kadar obat bebas tidak disertai dengan peningkatan kecepatan eliminasinya.

Interaksi ini lebih nyata pada penderita dengan hipoalbuminemia, gagal ginjal, atau penyakit hati yang berat, akibat berkurangnya jumlah albumin plasma, ikatan obat bersifat asam dengan albumin, serta menurunnya eliminasi obat.

Interaksi dalam ikatan jaringan. Kompetisi untuk ikatan dalam jaringan terjadi misalnya antara digoksin dan kuinidin, dengan akibat peningkatan kadar plasma digoksin.

3.3. INTERAKSI DALAM METABOLISME

Metabolisme obat dipercepat. Banyak obat yang larut dalam lemak dapat menginduksi sintesis enzim mikrosom hati, misalnya fenobarbital, fenitoin, rifampisin, karbamazepin, etanol, fenilbutazon, dan lain-lain. Tergantung dosis dan obatnya, induksi terjadi setelah 1-4 minggu. Waktu yang sama diperlukan untuk hilangnya efek induksi setelah obat penginduksi dihentikan. Zat penginduksi seperti DDT dan gameksan bertahan lebih lama karena zat ini disimpan dalam lemak tubuh dan mempunyai waktu paruh biologik yang sangat panjang. Merokok dan makanan panggang arang menghasilkan hidrokarbon polisiklik yang juga merupakan zat penginduksi enzim metabolisme.

Setiap reaksi metabolisme dikatalisis oleh beberapa jenis enzim yang berbeda dalam spesifitas substratnya dan kemampuannya untuk diinduksi (ditentukan secara genetik). Oleh karena itu, tergantung dari jenis enzim yang diinduksinya, suatu zat penginduksi dapat mempercepat metabolisme beberapa obat tetapi tidak mempengaruhi metabolisme obat-obat yang lain.

Bila metabolit hanya sedikit atau tidak mempunyai efek farmakologik, maka zat penginduksi mengurangi efek obat. Sebaliknya, bila metabolit lebih aktif atau merupakan zat yang toksik, maka zat penginduksi meningkatkan efek atau toksisitas obat.

Dipercepatnya metabolisme antikoagulan oral oleh fenobarbital atau rifampisin menyebabkan dosis warfarin perlu ditingkatkan 2-4 kali lipat (dalam waktu beberapa minggu) untuk mengembalikan efektivitasnya. Kemudian, sewaktu obat penginduksi tersebut dihentikan, dosis warfarin harus diturunkan kembali (secara bertahap dalam waktu beberapa minggu) untuk mencegah terjadinya perdarahan.

Pemberian rifampisin atau zat penginduksi lain pada akseptor kontrasepsi oral dapat menyebabkan terjadinya kehamilan. Pada penderita cangkok ginjal yang mendapat kortikosteroid sebagai imunosupresi, pemberian rifampisin atau zat penginduksi lain dapat menyebabkan terjadinya penolakan cangkok ginjal tersebut.

Hepatotoksitas parasetamol meningkat pada penderita yang mendapat fenobarbital atau pada alkoholik yang kronik.

Metabolisme obat dihambat. Penghambatan metabolisme suatu obat menyebabkan peningkatan

kadar plasma obat tersebut sehingga meningkatkan efek atau toksisitasnya. Kebanyakan interaksi demikian terjadi akibat kompetisi antar substrat untuk enzim metabolisme yang sama. Obat yang seringkali menghambat metabolisme obat lain adalah, eritromisin, ketokonazol, kloramfenikol, dikumarol, disulfiram, simetidin, fenilbutazon dan propoksifen. Efek penghambatan ini menjadi lebih nyata bila menyangkut obat poten yang metabolismenya mengalami kejenuhan, seperti fenitoin dan dikumarol, atau pada penderita dengan penyakit hati yang berat, status gizi yang buruk, usia ekstrim, atau kelainan genetik, di mana terdapat aktivitas enzim metabolisme yang rendah. Eritromisin dilaporkan meningkatkan kadar plasma karbamazepin, benzodiazepin, teofilin, kortikosteroid, disopiramid dan siklosporin.

Perubahan alir darah hepar ($=Q_H$). Untuk obat yang dimetabolisme oleh hepar dengan kapasitas tinggi (mempunyai rasio ekstraksi hepar $=E_H$ yang tinggi), bersihan heparnya sangat dipengaruhi oleh perubahan Q_H .

3.4. INTERAKSI DALAM EKSRESI

Ekskresi melalui empedu dan sirkulasi enterohepatik. Gangguan dalam ekskresi melalui empedu terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport (sekresi aktif ke dalam empedu) yang sama. Sedangkan sirkulasi enterohepatik dapat diputuskan dengan mensupresi bakteri usus yang menghidrolisis konjugat obat atau dengan mengikat obat yang dibebaskan sehingga tidak dapat direabsorpsi.

Sekresi tubuli ginjal. Penghambatan sekresi di tubuli ginjal terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport aktif yang sama, terutama sistem transport untuk obat asam dan metabolit yang bersifat asam.

Perubahan pH urin. Perubahan ini akan menghasilkan perubahan bersihan ginjal (melalui perubahan jumlah reabsorpsi pasif di tubuli ginjal) yang berarti secara klinik hanya bila: (1) fraksi obat yang diekskresi utuh oleh ginjal cukup besar (lebih dari 30%), dan (2) obat berupa basa lemah dengan pK_a 7,5-10 atau asam lemah dengan pK_a 3,0-7,5.

4. INTERAKSI FARMAKODINAMIK

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologi yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik. Interaksi farmakodinamik merupakan sebagian besar dari interaksi obat yang penting dalam klinik. Berbeda dengan interaksi farmakokinetik, interaksi farmakodinamik seringkali dapat di ekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena penggolongan obat memang berdasarkan persamaan efek farmakodinamiknya. Di samping itu, kebanyakan interaksi farmakodinamik dapat diramalkan kejadiannya, karena itu dapat dihindarkan bila dokter mengetahui mekanisme kerja obat yang bersangkutan dan menggunakan logikanya.

Selanjutnya akan dibahas mekanisme interaksi yang lebih terinci, masing-masing dengan beberapa contohnya yang penting dalam klinik dan menyangkut obat yang sering digunakan. Ini harus dibedakan dari interaksi yang tidak mempengaruhi hasil terapi dan yang baru terlihat pada percobaan hewan atau in vitro (belum tentu terjadi pada manusia), yang jumlahnya jauh lebih banyak.

INTERAKSI PADA RESEPTOR. Interaksi pada sistem reseptor yang sama biasanya merupakan antagonisme antara agonis dan antagonis/bloker dari reseptor yang bersangkutan. Beberapa contoh agonis dan antagonis untuk reseptor tertentu dapat dilihat pada Tabel 54-2.

INTERAKSI FISILOGIK. Interaksi pada sistem fisiologi yang sama dapat menghasilkan peningkatan atau penurunan respons (potensi atau an-

Tabel 54-2. CONTOH INTERAKSI PADA RESEPTOR

Reseptor	Agonis	Antagonis
Kolinergik/muskarinik	Asetilkolin, fisostigmin	Atropin, propantelin, triheksifenidil antihistamin H ₁ , fenotiazin, antidepresi trisiklik, kuinidin, disopiramid
Nikotinik neuromuskular	Asetilkolin, neostigmin	d-Tubokurarin, galamin, pankuronium, vekuronium
Nikotinik ganglia	Asetilkolin, nikotin	Mekamilamin, trimetafan
Adrenergik α_1	Norepinefrin, epinefrin, fenilefrin, fenilpropanolamin	Fenoksibenzamin, fentolamin, prazosin, fenotiazin, antidepresi trisiklik
Adrenergik α_2	Norepinefrin, epinefrin, klonidin, metildopa	Yohimbin
Adrenergik β_1	Isoproterenol, epinefrin, norepinefrin, dobutamin	Beta-bloker nonselektif (propranolol, oksprenolol dan lain-lain) dan selektif β_1 (metoprolol, atenolol)
Adrenergik β_2	Isoproterenol, epinefrin, salbutamol, terbutalin	Beta-bloker nonselektif (propranolol, oksprenolol, nadolol, pindolol dan lain-lain) dan selektif β_2 (butoksamin)
Dopaminergik	Dopamin, bromokriptin	Fenotiazin, tioxanten, butirofenon
Serotoninerjik	Serotonin, LSD	Metilsergid, siproheptadin, pizotifen, fenotiazin, mianserin
Histamin H ₁	Histamin	Klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, siproheptadin, antidepresi trisiklik
Histamin H ₂	Histamin	Simetidin, ranitidin
Opioid	Morfin, nalorfin, metadon, petidin	Nalokson, nalorfin
Estrogen	Estrogen	Klomifen, tamoksifen
Reseptor vitamin K dalam sel hati	Vitamin K	Antikoagulan kumarin

tagonisme). Contoh interaksi ini dapat dilihat pada Tabel 54-3.

PERUBAHAN DALAM KESETIMBANGAN CAIRAN DAN ELEKTROLIT. Perubahan ini dapat mengubah efek obat, terutama yang bekerja pada jantung, transmisi neuromuskular dan ginjal. Contoh obatnya dapat dilihat pada Tabel 54-4.

GANGGUAN MEKANISME AMBILAN AMIN DI UJUNG SARAF ADRENERGIK. Penghambat saraf adrenergik (guanetidin, bretilium, betanidin, debrisoquin dan guanadrel) diambil oleh ujung saraf adrenergik dengan mekanisme transport aktif untuk norepinefrin. Mekanisme ambilan ini, yang diperlukan agar obat tersebut dapat bekerja (sebagai

antihipertensi), dapat dihambat secara kompetitif oleh amin simpatomimetik misalnya yang terdapat dalam obat flu (fenilefrin, fenilpropanolamin, efedrin, pseudoefedrin) atau obat yang menekan napsu makan (amfetamin, mazindol), antidepresi trisiklik (amitriptilin, imipramin, desipramin, maprotilin), kokain dan fenotiazin (klorpromazin). Dengan demikian, obat ini mengantagonisasi efek hipotensif penghambat saraf adrenergik.

INTERAKSI DENGAN PENGHAMBAT MONO-AMIN OKSIDASE (PENGHAMBAT MAO). Penghambat MAO menghasilkan akumulasi norepinefrin dalam jumlah besar di ujung saraf adrenergik. Pemberian penghambat MAO bersama amin simpatomimetik kerja tidak langsung (fenilefrin, fenil-

Tabel 54-3. CONTOH INTERAKSI FISIOLOGIK

Obat A	Obat B	Efek
Hipnotik/sedatif	Analgesik narkotik, antihistamin, antikonvulsi, antipsikotik, antidepresi, reserpin, klonidin, metildopa, etanol, dan lain-lain	Depresi SSP ↑
Antihipertensi	Diuretik, penghambat SSP, anestetik, anti- psikotik, antidepresi	Efek obat A ↑
Antihipertensi	Simpatomimetik	Efek obat A ↓
Diazoksid	Hidralazin, antihipertensi poten lainnya	Hipotensi berat
Penghambat neuromuskular kompetitif (d-tubokurarin, pankuronium, dan lain-lain)	Anestetik (eter, enfluran, isofluran, metoksi- fluran, halotan), anestetik lokal, kuinidin, aminoglikosida, garam Mg, tetrasiklin, kolistin, klindamisin, linkomisin.	Efek obat A ↑
Antikoagulan	Aspirin, antiinflamasi nonsteroid asam lainnya	Efek obat A ↑
Antikoagulan kumarin	Klofibrat, tiroksin, steroid anabolik, antibiotik spektrum lebar	Efek obat A ↑
Aminoglikosida	Asam etakrinat, furosemid, vankomisin, sisplatin	Ototoksisitas ↑
Aminoglikosida	Sefaloridin, sefalotin, amfoterisin B, sisplatin, siklosporin, vankomisin, kolistin, furosemid	Nefrotoksisitas ↑
Antidiabetik	Beta-bloker	Efek obat A ↑
Antidiabetik	Tiazid, diazoksid, kortikosteroid, kontrasepsi oral	Efek obat A
Litium	Haloperidol, metildopa	} Demensia irreversibel, tremor, bingung, gejala ekstrapiramidal
Haloperidol	Metildopa	
Fenotiazin	Etanol	Gejala-gejala ekstrapiramidal
Amfetamin	Litium	Stimulasi SSP oleh obat A ↓
Nitrogliserin sublingual	Nitrat kerja lama (penggunaan jangka panjang)	Efek obat A ↓ (terjadi toleransi silang)

Tabel 54-4. CONTOH PERUBAHAN KESETIMBANGAN CAIRAN DAN ELEKTROLIT

Obat A	Obat B	Efek
Digitalis	Diuretik, amfoterisin B	Hipokalemia oleh obat B toksisitas obat A ↑
Penghambat neuromuskular kompetitif (<i>d</i> -tubokurarin, pankuronium, dan lain-lain)	Diuretik, amfoterisin B	Hipokalemia oleh obat B hiperpolarisasi motor endplate efek obat A ↑
Antiaritmia (lidokain, fenitoin, kuinidin, prokainamid)	Diuretik, amfoterisin B	Hipokalemia oleh obat B efek obat A ↑
Digitalis	Suksinilkolin	Penglepasan K yang cepat dari dalam sel otot oleh obat B aritmia ventrikel oleh obat A (terutama pada penderita dengan trauma jaringan lunak atau luka bakar yang luas)
Diuretik yang meretensi K (amilorid, triamteren, spironolakton)	Garam K	Hiperkalemia, terutama pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal
Litium	Diuretik	Natriuresis oleh obat B → retensi obat A → toksisitas obat A ↑
Litium	NaHCO ₃	Obat B meningkatkan ekskresi obat A melalui ginjal → efek obat A ↓
Antihipertensi (misalnya guanetidin, diuretik, β-bloker)	Fenilbutazon, oksifenbutazon, indometasin	Retensi air dan garam oleh obat B → efek obat A ↓

propanolamin, efedrin, pseudoefedrin, amfetamin atau tiramin), menyebabkan penglepasan norepinefrin jumlah besar tersebut sehingga terjadi krisis hipertensi, sakit kepala berdenyut yang hebat, dan kadang-kadang perdarahan intraserebral. Tiramin, yang banyak terdapat dalam keju, bir, anggur dan makanan lain yang mengalami fermentasi, biasanya dimetabolisme oleh MAO di dinding usus dan di hati sebelum dapat mencapai sirkulasi sistemik. Tetapi pada penderita yang mendapat penghambat MAO, tiramin terlindung dari metabolisme oleh MAO dan dapat mencapai ujung saraf adrenergik melalui sirkulasi.

Reaksi hipertensif yang sama juga terjadi awal pengobatan dengan guanetidin, bretilium, betanidin, debrisoquin, guanadrel dan reserpin, bila diberikan bersama penghambat MAO. Demikian juga pemberian penghambat MAO bersama dopamin *l*-dopa atau metildopa akan menimbulkan efek yang sama. Pemberian penghambat MAO bersama antidepressi trisiklik, anestetik atau petidin kadang-kadang dapat menimbulkan hiperpireksia dan eksitasi serebral (agitasi, tremor, konvulsi, dan koma).

5. INTERAKSI LAIN-LAIN

INTERAKSI ANTAR ANTIMIKROBA. Pada meningitis yang disebabkan oleh pneumokokus yang sensitif terhadap ampisilin, pemberian ampisilin bersama kloramfenikol menimbulkan antagonisme. Pemberian ketokonazol bersama amfoterisin B untuk penyakit jamur sistemik bersifat antagonisme.

LAIN-LAIN

Obat A	Obat B	Efek
<i>l</i> -dopa	Vitamin B ₆	Obat B meningkatkan aktivitas enzim metabolisme obat A di perifer efek obat A ↓
Klonidin	Sotalol	Tekanan darah ↑ (pada beberapa penderita)
Spironolakton	Aspirin	Obat B mengurangi efek diuretik obat A

55. FARMAKOKINETIK KLINIK

Arini Setiawati

1. Prinsip farmakokinetik
 - 1.1. Model farmakokinetik tubuh manusia
 - 1.2. Kinetika linear dan nonlinear
 - 1.3. Parameter farmakokinetik
 - 1.4. Infus kontinu dan dosis berulang
2. Penetapan regimen dosis optimal
 - 2.1. Batas kadar terapi obat
 - 2.2. Langkah penetapan regimen dosis optimal

Efek obat terhadap tubuh pada dasarnya merupakan akibat interaksi obat dengan reseptornya; maka secara teoritis intensitas efek obat, baik efek terapi maupun efek toksik, tergantung dari kadar obat di tempat reseptor atau tempat kerjanya. Oleh karena kadar obat di tempat kerja belum dapat diukur, maka sebagai penggantinya diambil kadar obat dalam plasma/serum yang umumnya dalam keseimbangan dengan kadarnya di tempat kerja (lihat pada Gambar 1-1, Bab 1). Telah terbukti bahwa untuk kebanyakan obat, terdapat hubungan linear antara efek farmakologik obat dengan kadarnya dalam plasma atau serum; tetapi tidak demikian halnya antara efek dengan dosis obat. Hal ini disebabkan karena kadar obat dalam plasma ditentukan tidak hanya oleh dosis obat tetapi juga oleh faktor-faktor farmakokinetik yang ternyata sangat bervariasi antar individu (lihat Bab 56).

Disiplin ilmu farmakokinetik klinik menerapkan prinsip farmakokinetik dalam klinik, yakni dalam farmakoterapi. Untuk itu disini diberikan prinsip farmakokinetik yang perlu diketahui oleh seorang dokter agar dapat menetapkan regimen dosis yang optimal bagi masing-masing penderita dengan berpedoman pada kadar obat dalam plasma atau serum.

Saat ini telah tersedia data farmakokinetik obat, yang meliputi berbagai parameter farmakokinetik, yaitu bioavailabilitas oral, waktu paruh, bersih (*clearance*), dan volume distribusi, dalam keadaan fisiologik maupun patologik. Beberapa kondisi fisiologik dan berbagai kondisi patologik dapat menimbulkan perubahan pada parameter farmakokinetik obat (lihat Bab 56). Data farmakokinetik terutama penting untuk obat yang memperlihatkan batas keamanan sempit, artinya telah menimbulkan

efek toksik pada kadar yang sedikit lebih tinggi dari kadar yang menimbulkan efek terapi; untuk obat demikian juga telah diketahui kadar terapi dan kadar toksiknya. Perhitungan farmakokinetik untuk menetapkan regimen dosis berdasarkan data populasi akan cocok untuk sebagian besar penderita, tetapi belum tentu cocok untuk sejumlah penderita yang lain. Ini berarti bahwa untuk sebagian kecil penderita masih perlu dilakukan penyesuaian dosis lebih lanjut, khususnya untuk obat-obat dengan batas keamanan yang sempit.

Beberapa obat tidak memperlihatkan hubungan yang jelas antara kadar dalam plasma dengan efek farmakologiknya, misalnya β -bloker dengan efek antihipertensinya. Untuk obat seperti ini sulit untuk mengadakan pendekatan farmakokinetik dalam menentukan dosis.

1. PRINSIP FARMAKOKINETIK

Farmakokinetik menggunakan model matematik untuk menguraikan proses-proses absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi, dan memperkirakan besarnya kadar obat dalam plasma sebagai fungsi dari besarnya dosis, interval pemberian dan waktu.

1.1. MODEL FARMAKOKINETIK TUBUH MANUSIA

MODEL 1 KOMPARTEMEN. Menurut model ini, tubuh dianggap sebagai 1 kompartemen tempat obat menyebar dengan seketika dan merata ke

seluruh cairan dan jaringan tubuh. Model ini terlalu disederhanakan sehingga untuk kebanyakan obat kurang tepat.

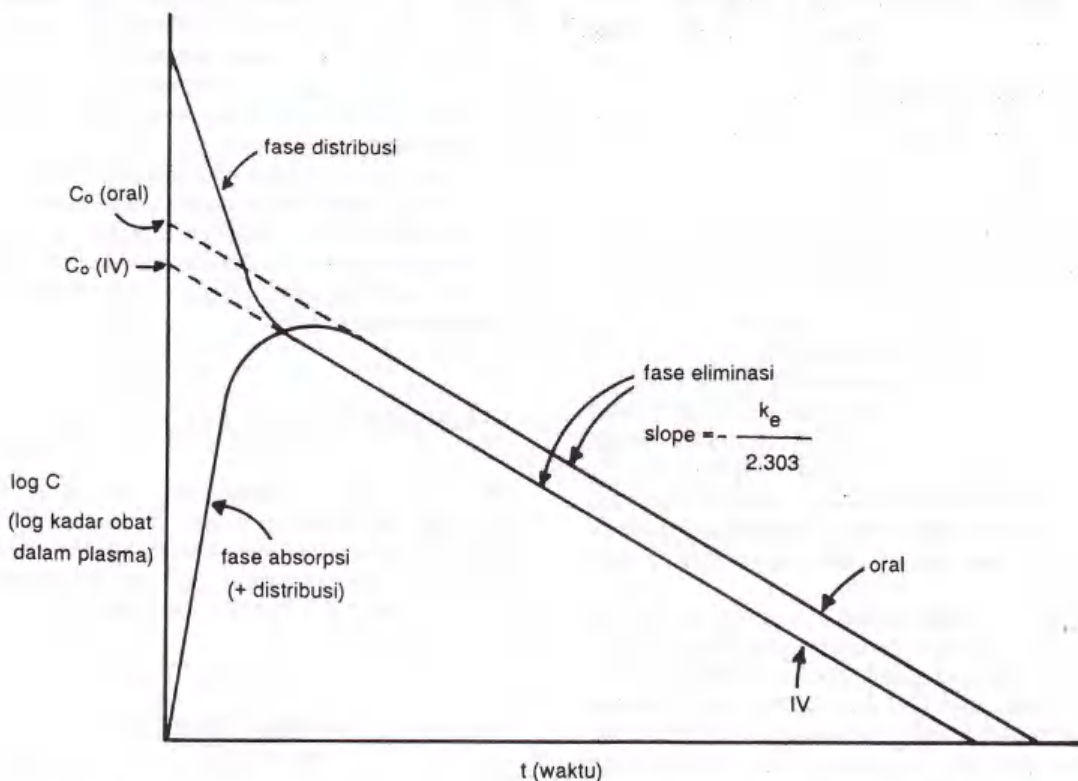
MODEL 2 KOMPARTEMEN. Tubuh dianggap terdiri atas kompartemen sentral dan kompartemen perifer. **Kompartemen sentral** terdiri dari darah dan berbagai jaringan yang banyak dialiri darah seperti jantung, paru, hati, ginjal dan kelenjar-kelenjar endokrin. Obat tersebar dan mencapai keseimbangan dengan cepat dalam kompartemen ini. **Kompartemen perifer** adalah berbagai jaringan yang kurang dialiri darah misalnya otot, kulit dan jaringan lemak, sehingga obat lambat masuk ke dalamnya. Model 2 kompartemen ini pada prinsipnya sama dengan model 1 kompartemen, bedanya hanya dalam proses distribusi karena adanya kompartemen perifer; eliminasi tetap dari kompartemen sentral. Model ini ternyata cocok untuk banyak obat.

MODEL 3 KOMPARTEMEN. Kompartemen perifer dibagi atas kompartemen perifer yang dangkal

(kompartemen 2) dan kompartemen perifer yang dalam (kompartemen 3).

Model mana yang cocok untuk suatu obat tergantung obatnya dan dapat diperkirakan dari profil kurva kadar obat dalam plasma terhadap waktu. Dalam penelitian farmakokinetik tentu saja harus digunakan model yang paling cocok untuk obat yang bersangkutan. Tetapi untuk **perhitungan regimen dosis di klinik**, yang harus cepat dan tidak perlu terlalu tepat karena selalu harus disesuaikan kembali menurut respons penderita, cukup digunakan model 1 kompartemen untuk pemberian oral dan kalau perlu model 2 kompartemen untuk pemberian IV. Pada pemberian bolus IV, biasanya fase distribusi terlihat dengan jelas (yang menandakan 2 kompartemen), sedangkan pada pemberian oral, fase distribusinya seringkali tertutup oleh fase absorpsi (Gambar 55-1).

Untuk keperluan farmakokinetik klinik, maka pembahasan selanjutnya akan dibatasi pada model 1 kompartemen saja.



Gambar 55-1. Kurun waktu kadar obat dalam plasma setelah pemberian IV dan oral, untuk obat-obat yang mengikuti kinetika *first order*.

1.2. KINETIKA LINEAR DAN NONLINEAR

KINETIKA LINEAR ATAU KINETIKA FIRST ORDER. Proses-proses absorpsi, distribusi dan eliminasi (metabolisme dan ekskresi bentuk utuh) yang dialami oleh hampir semua obat pada dosis terapi mengikuti *kinetika first order*, artinya kecepatan proses-proses tersebut sebanding dengan jumlah obat yang ada (yang tinggal). Jadi jumlah obat yang diabsorpsi, didistribusi dan dieliminasi per satuan waktu makin lama makin sedikit, sebanding dengan jumlah obat yang masih belum mengalami proses-proses tersebut. *Kinetika first order* ini terjadi pada proses-proses yang tidak mengalami kejenuhan.

Pada obat-obat dengan *kinetika first order* atau *kinetika linear* ini terdapat hubungan yang linear antara log kadar obat dalam plasma dengan waktu pada fase absorpsi, distribusi dan eliminasinya (Gambar 55-1), demikian juga antara dosis obat yang diberikan dengan kadar plasma yang dicapai pada seorang individu; yang terakhir ini menjadi dasar perhitungan dalam menyesuaikan dosis pada kegiatan *Therapeutic Drug Monitoring* (lihat uraian di bawah).

KINETIKA ZERO ORDER. Proses-proses yang berlangsung dengan kecepatan konstan per satuan waktu (tidak tergantung dari jumlah obat yang masih tinggal) dikatakan mengikuti *kinetika zero order*. Sebagai contoh: proses disolusi obat dan infus obat.

KINETIKA NONLINEAR. Eliminasi obat dalam dosis toksik mula-mula mengikuti *kinetika zero order* karena kapasitas metabolisme hati dan/atau kapasitas ekskresi ginjal mengalami kejenuhan, kemudian setelah jumlah obat dalam tubuh menurun, kembali mengikuti *kinetika first order*.

Untuk beberapa obat, *kinetika nonlinear* terjadi pada dosis terapi, misalnya difenilhidantoin dan salisilat. Pada obat-obat dengan *kinetika nonlinear* ini, terdapat hubungan yang *nonlinear* antara kadar obat dalam plasma dengan waktu pada fase eliminasinya, demikian juga antara dosis obat yang diberikan dengan kadar plasma yang dicapai pada seorang individu.

Pembahasan selanjutnya dibatasi pada *kinetika obat first order*.

1.3. PARAMETER FARMAKOKINETIK

BIOAVAILABILITAS atau **AVAILABILITAS SISTEMIK** (=F). Parameter ini menunjukkan fraksi dari dosis obat yang mencapai peredaran darah sistemik dalam bentuk aktif. Bila obat dalam bentuk aktif diberikan *secara IV* maka F=1, tetapi bila disuntikkan dalam bentuk derivat yang perlu dikonversi dalam tubuh, maka F = fraksi yang dikonversi menjadi bentuk aktif, misalnya kloramfenikol etil-suksinat, hidrokortison Na-suksinat, klindamisin fosfat.

Bila obat diberikan *per oral* maka F biasanya kurang dari 1 dan besarnya bergantung pada jumlah obat yang dapat menembus dinding saluran cerna (jumlah obat yang diabsorpsi) dan jumlah obat yang mengalami eliminasi presistemik (metabolisme lintasan pertama) di mukosa usus dan dalam hepar. Obat-obat yang mengalami eliminasi presistemik misalnya propranolol, metoprolol, levodopa, klorpromazin, morfin, propoksifen, verapamil dan diltiazem.

Besarnya bioavailabilitas suatu obat oral digambarkan oleh AUC (*area under the curve*) atau luas area di bawah kurva kadar obat dalam plasma terhadap waktu, dari obat oral tersebut dibandingkan dengan AUC-nya pada pemberian IV. Ini disebut bioavailabilitas oral, dan merupakan bioavailabilitas absolut dari obat oral tersebut.

Bioavailabilitas oral = Bioavailabilitas absolut = F

$$= \frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{IV}}}$$

Bioavailabilitas suatu sediaan obat (preparat dagang) disebut bioavailabilitas produk yang bersangkutan. Ini ditentukan selain oleh bahan baku obatnya, juga oleh formulasi produk tersebut; besarnya dibandingkan dengan bioavailabilitas produk penemunya, sehingga merupakan bioavailabilitas relatif dari produk tersebut.

Bioavailabilitas suatu produk x = Bioavailabilitas relatif =

$$= \frac{\text{AUC}_{\text{oral produk x}}}{\text{AUC}_{\text{oral produk standar}}}$$

VOLUME DISTRIBUSI (V_d). Parameter ini menunjukkan volume penyebaran obat dalam tubuh dengan kadar plasma atau serum. V_d tidak perlu menunjukkan volume penyebaran obat yang sesungguhnya ataupun volume secara anatomik, tetapi hanya volume imajinasi dimana tubuh dianggap sebagai 1 kompartemen yang terdiri dari plasma atau serum, dan V_d menghubungkan jumlah obat dalam tubuh dengan kadarnya dalam plasma atau serum.

$$V_d = \frac{X}{C} = \frac{D_{IV}}{C_o (IV)} = \frac{F \cdot D_{oral}}{C_o (oral)}$$

dimana :

- | | | |
|-------------------|---|---------------------------|
| X | = jumlah obat dalam tubuh | } pada waktu
yang sama |
| C | = kadar obat dalam plasma atau serum | |
| D _{IV} | = dosis obat pada pemberian IV | |
| D _{oral} | = dosis obat pada pemberian oral | |
| F | = fraksi dosis oral yang mencapai peredaran darah sistemik dalam bentuk aktif | |
| | = bioavailabilitas oral | |
| C _o | = kadar plasma/serum pada waktu t = 0 (ekstrapolasi garis eliminasi ke t = 0, lihat Gambar 55-1). | |

Besarnya V_d ditentukan oleh ukuran dan komposisi tubuh, fungsi kardiovaskular, kemampuan molekul obat memasuki berbagai kompartemen tubuh, dan derajat ikatan obat dengan protein plasma dan dengan berbagai jaringan. Obat yang tertimbun dalam jaringan sehingga kadar dalam plasma rendah sekali mempunyai V_d yang besar sekali (misalnya digoksin), sedangkan obat yang terikat dengan kuat pada protein plasma sehingga kadar dalam plasma cukup tinggi mempunyai V_d yang kecil (misalnya warfarin, tolbutamid, dan salisilat).

BERSIHAN TOTAL (TOTAL BODY CLEARANCE = Cl). Cl adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh seluruh tubuh (ml/menit). Parameter ini menunjukkan kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat. Untuk obat dengan kinetika *first order*, Cl merupakan bilangan konstan pada kadar obat yang biasa ditemukan dalam klinik.

$$Cl = \frac{\text{laju eliminasi oleh seluruh tubuh}}{\text{kadar obat dalam plasma}}$$

Pada pemberian dosis tunggal :

$$Cl = \frac{D_{IV}}{AUC_{IV}} = \frac{F \cdot D_{oral}}{AUC_{oral}}$$

dimana : AUC = *Area Under the Curve* = luas area di bawah kurva kadar obat dalam plasma terhadap waktu (dari 0 $\rightarrow \infty$)

Bersihan total merupakan hasil penjumlahan bersihan berbagai organ dan jaringan tubuh, terutama ginjal dan hepar.

$$Cl = Cl_R + Cl_H + Cl_o$$

Cl_R = bersihan renal

Cl_H = bersihan hepar

Cl_o = bersihan organ lain

Laju eliminasi oleh organ = jumlah obat yang masuk organ per satuan waktu dikurangi jumlah obat yang keluar organ per satuan waktu.

$$= Q \cdot C_A - Q \cdot C_V = Q (C_A - C_V)$$

dimana : Q = aliran darah organ

C_A = kadar obat yang masuk (dalam darah arteri)

C_V = kadar obat yang keluar (dalam darah vena)

$$Cl_{organ} = \frac{\text{laju eliminasi oleh organ}}{\text{kadar obat yang masuk}}$$

$$Cl_{organ} = \frac{Q (C_A - C_V)}{C_A} = Q \cdot E$$

$$\frac{C_A - C_V}{C_A} = E = \text{rasio ekstraksi obat oleh organ}$$

Bersihan hepar ($=Cl_H$) ialah volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh hepar (ml/menit).

$$Cl_H \text{ (plasma)} = \frac{\text{laju metabolisme obat oleh hepar}}{\text{kadar obat dalam plasma}}$$

$$= \frac{Cl_i C_u}{C} = \frac{Cl_i f_u C}{C} = Cl_i f_u \dots\dots (a)$$

$$Cl_H \text{ (darah)} = Q_H E_H = \frac{Q_H Cl_i f_B}{Q_H + Cl_i f_B} \dots\dots (b)$$

di mana : Cl_i = bersihan intrinsik hepar, yaitu kemampuan enzim dalam hepar untuk memetabolisme obat bebas per satuan waktu (tanpa dibatasi Q_H)

C_u = kadar obat bebas dalam plasma

f_u = fraksi obat bebas dalam plasma

f_B = fraksi obat bebas dalam darah

Q_H = aliran darah hepar

E_H = rasio ekstraksi hepar

Jadi besarnya Cl_H dipengaruhi oleh aktivitas enzim metabolisme (Cl_i), ikatan protein plasma (f_u) dan aliran darah hepar (Q_H).

Bila Cl_i **besar**, dibandingkan dengan jumlah obat yang masuk hepar, maka semua obat yang dibawa oleh darah ke hepar akan dimetabolisme (E_H **tinggi**, mendekati 1). Dalam hal ini Cl_H (darah) tidak dipengaruhi oleh ikatan protein maupun oleh perubahan kecil dalam Cl_i (akibat induksi atau penyakit hepar yang ringan), tetapi dibatasi oleh Q_H (Cl_H mendekati nilai Q_H , lihat persamaan b), jadi sangat dipengaruhi oleh perubahan Q_H . Sebagai contoh: propranolol, lidokain, nitrogliserin dan morfin.

Bila Cl_i **kecil** dibandingkan dengan jumlah obat yang masuk hepar, maka hanya sebagian kecil obat yang akan dimetabolisme (E_H **rendah**, mendekati 0). Dalam hal ini Cl_H (plasma) sebanding dengan fraksi obat bebas (f_u) dan Cl_i (lihat persamaan a), sehingga dipengaruhi oleh perubahan ikatan protein (akibat penyakit atau interaksi obat) dan oleh perubahan Cl_i (akibat induksi atau penyakit hepar), tetapi tidak atau hanya sedikit dipengaruhi

oleh Q_H . Sebagai contoh : fenitoin, teofilin, tolbutamid dan warfarin.

Pada orang normal, bersihan hepar paling banyak dipengaruhi oleh aktivitas enzim metabolisme hepar (Cl_i) yang sangat bervariasi antar individu akibat variasi genetik yang besar. Di samping itu, untuk obat dengan Cl_i yang rendah, ada pengaruh induksi atau inhibisi enzim tersebut oleh obat lain atau faktor lingkungan.

Pada sirosis hepatis, tidak hanya Cl_i yang menurun akibat kerusakan parenkim hati, tetapi Q_H juga menurun karena terjadinya aliran darah pintas sehingga hanya sebagian dari alir darah portal yang melewati bagian hepar yang normal. Oleh karena itu pada penyakit ini terjadi penurunan Cl_H untuk semua obat yang dimetabolisme oleh hepar, baik obat dengan Cl_i atau E_H tinggi maupun rendah. Ini berarti bahwa pada sirosis hepatis, semua obat yang eliminasinya terutama melalui hepar harus diturunkan dosisnya.

Bersihan ginjal ($=Cl_R$) adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh ginjal (ml/menit).

$$Cl_R \text{ (plasma)} = \frac{\text{laju ekskresi obat utuh oleh ginjal}}{\text{kadar obat dalam plasma}}$$

$$= \frac{\text{laju filtrasi} + \text{laju sekresi} - \text{laju reabsorpsi}}{\text{kadar plasma}}$$

$$\text{Laju filtrasi obat} = GFR \cdot C_u = GFR \cdot f_u \cdot C$$

di mana : GFR = laju filtrasi glomerulus

C_u = kadar obat bebas dalam plasma

f_u = fraksi obat bebas dalam plasma

C = kadar obat dalam plasma

Jadi, laju filtrasi obat ditentukan oleh alir darah ginjal, fungsi ginjal dan ikatan obat dengan protein plasma. Laju sekresi aktif di tubuli biasanya tergantung dari alir darah ginjal dan ada atau tidaknya kompetisi dengan zat-zat lain, dan tidak tergantung dari ikatan protein. Sedangkan laju reabsorpsi ditentukan oleh kelarutan bentuk nonion dalam lemak, pH urin dan laju aliran urin.

Analog dengan Cl_H , maka :

$$\begin{aligned} Cl_R &= Q_R \cdot E_R \\ (\text{darah}) &= \text{alir darah ginjal} \times \text{rasio ekstraksi ginjal} \end{aligned}$$

Bila E_R tinggi (akibat laju sekresi yang tinggi) maka Cl_R dibatasi oleh Q_R dan tidak atau hanya sedikit dipengaruhi oleh ikatan protein maupun oleh insufisiensi ginjal yang ringan (misalnya penisilin G, konyugat glukuronid). Sebaliknya, bila E_R rendah (filtrasi saja, atau dengan laju sekresi yang rendah, atau dengan laju reabsorpsi yang tinggi) maka Cl_R dipengaruhi oleh ikatan protein dan oleh penyakit ginjal, tetapi tidak atau hanya sedikit dipengaruhi oleh Q_R (misalnya digoksin, gentamisin).

Pada **orang normal**, **bersihan ginjal** paling banyak dipengaruhi oleh **pH urin**, terutama untuk obat-obat yang bersifat asam atau basa lemah.

$$\begin{aligned} f_R &= \frac{Cl_R}{Cl} \\ &= \text{fraksi obat diekskresi utuh oleh ginjal} \\ &\quad \text{dari dosis yang bioavailabel} \end{aligned}$$

WAKTU PARUH ELIMINASI ($= t_{1/2}$). Ini adalah waktu yang diperlukan untuk turunnya kadar obat dalam plasma atau serum pada fase eliminasi (setelah fase absorpsi dan distribusi) menjadi separuhnya. Untuk obat-obat dengan kinetika *first order*, $t_{1/2}$ ini merupakan bilangan konstan, tidak tergantung dari besarnya dosis, interval pemberian, kadar plasma maupun cara pemberian.

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$$

k_e = konstanta laju eliminasi *first order*.

$$\text{Slope fase eliminasi} = - \frac{k_e}{2.303} \quad (\text{Gambar 55-1})$$

$$Cl = k_e \cdot V_d = \frac{0.693}{t_{1/2}} V_d$$

Bersihan (Cl), yang merupakan ukuran kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat, tergantung tidak hanya dari $t_{1/2}$, tetapi juga dari V_d . Misalnya diazepam, $t_{1/2}$ nya memanjang dengan meningkatnya usia, tetapi bersihannya tetap karena V_d nya juga meningkat.

Meskipun $t_{1/2}$ bukan indeks yang baik untuk kecepatan eliminasi obat, tetapi $t_{1/2}$ merupakan indeks yang baik untuk waktu mencapai keadaan mantap (*steady state*) atau t_{ss} , waktu untuk menghilangkan obat dari tubuh (sama besar dengan t_{ss}), dan untuk memperkirakan interval dosis atau T (lihat di bawah).

1.4. INFUS KONTINYU DAN DOSIS BERULANG

Pada pemberian infus yang kontinyu atau dosis berulang, akan terjadi peningkatan kadar obat (akumulasi) sampai tercapai **keadaan mantap** (*steady state*), di mana kadar obat tidak lagi meningkat (stabil) karena kecepatan eliminasi obat oleh tubuh telah menyamai kecepatan masuknya obat ke dalam tubuh.

Kadar mantap atau **kadar steady state** (C_{ss}) dicapai setelah 4-5 x waktu paruh obat.

$$\begin{aligned} t_{ss} &= 4.5 \times t_{1/2} \\ t_{90\% ss} &= 3.3 \times t_{1/2} \end{aligned}$$

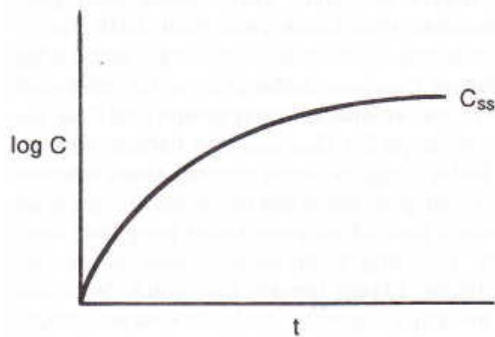
INFUS KONTINYU. C_{ss} dicapai ketika kecepatan eliminasi obat oleh tubuh (Cl) telah menyamai kecepatan masuknya obat ke dalam tubuh (kecepatan infus).

Dosis awal (*Loading dose* = D_L) ialah dosis yang dimaksudkan untuk langsung mencapai C_{ss} (C_{ss} adalah kadar terapi = C_{ther})

$$D_L = C_{ss, \max} \times V_d \quad (\text{IV})$$

$$= C_{ss, \max} \times \frac{V_d}{F} \quad (\text{oral})$$

$$= \frac{F \cdot D_M}{V_d} \times \frac{1}{1 - e^{-k_e T}} \times \frac{V_d}{F} = \frac{D_M}{1 - e^{-k_e T}}$$



$$C_{ss} = \frac{R_{inf}}{Cl}$$

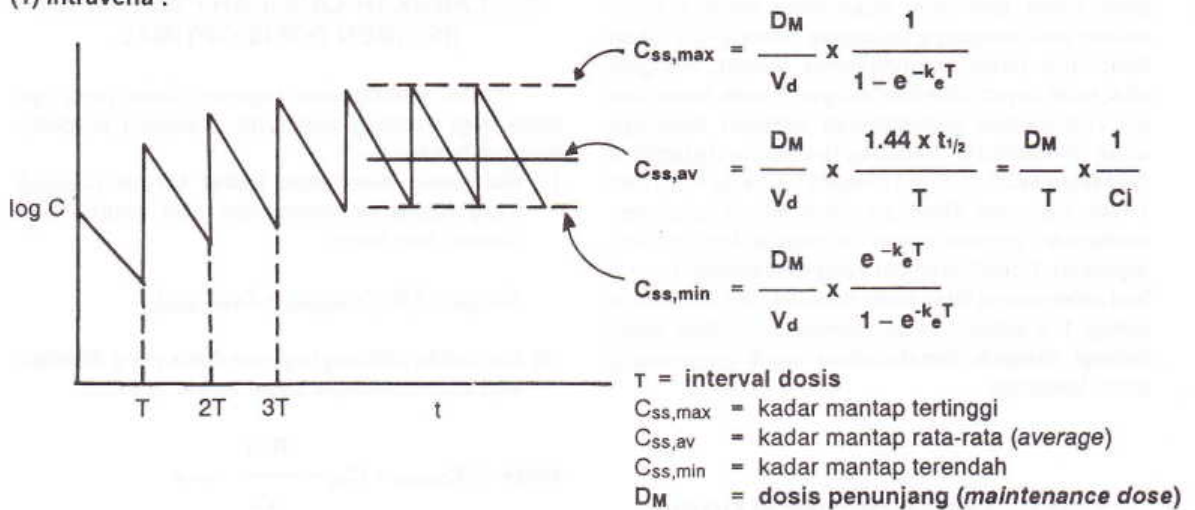
$$= \frac{R_{inf}}{k_e \cdot V_d}$$

$$= \frac{R_{inf}}{V_d} \times 1.44 \times t_{1/2}$$

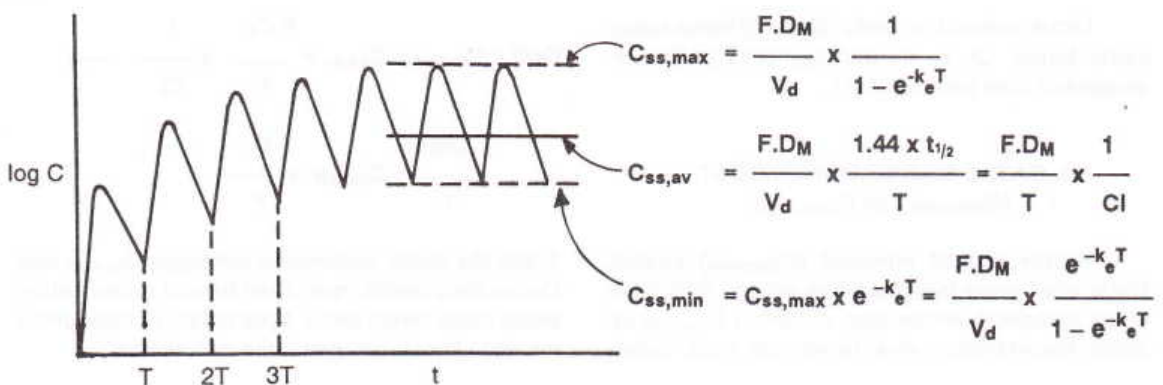
R_{inf} = kecepatan infus

DOSIS BERULANG

(1) Intravena :



(2) Oral :



D_L biasanya diberikan untuk obat-obat yang $t_{1/2}$ nya relatif terlalu panjang dibandingkan dengan waktu yang diinginkan untuk mencapai kadar terapi, misalnya :

- tetrasiklin ($t_{1/2} \sim 11$ jam)
- digoksin ($t_{1/2} \sim 36$ jam), tetapi digitalisasi biasanya dibagi dalam 3-4 dosis yang diberikan selama 1-2 hari
- lidokain ($t_{1/2} \sim 1$ jam) untuk aritmia setelah infark miokard.

Interval dosis (T). Dari segi farmakokinetik, T yang rasional untuk kebanyakan obat sama dengan $t_{1/2}$ eliminasi obat yang bersangkutan, dengan demikian kadarnya berfluktuasi 2 x lipat ($C_{ss,max} = 2 \times C_{ss,min}$). Obat dengan $t_{1/2}$ yang pendek dapat diberikan dengan T beberapa kali $t_{1/2}$ nya bila obatnya cukup aman untuk diberikan dalam dosis yang jauh lebih besar dari yang dibutuhkan untuk menimbulkan efek terapinya (misalnya penisilin G). Akan tetapi bila batas keamanannya sempit, mungkin obat tidak dapat diberikan dengan T lebih besar dari $t_{1/2}$ nya karena kemungkinan fluktuasi kadarnya akan melampaui batas-batas kadar terapinya (misalnya teofilin). Obat dengan $t_{1/2}$ yang lebih dari 1 hari, biasanya diberikan sekali sehari untuk memudahkan pemberiannya (misalnya fenobarbital, digoksin). Difenilhidantoin yang mempunyai $t_{1/2} \sim 1$ hari sebenarnya tidak perlu diberikan 3 x sehari tapi cukup 1 x sehari. Tetapi pemberian dalam dosis terbagi mungkin dimaksudkan untuk mengurangi iritasi lambung.

2. PENETAPAN REGIMEN DOSIS OPTIMAL

Untuk maksud ini perlu diketahui batas-batas kadar terapi, Cl , F , V_d dan $t_{1/2}$ obat yang bersangkutan (dari kepustakaan).

2.1. BATAS KADAR TERAPI OBAT ($C_{ther,min}$ dan $C_{ther,max}$)

Kadar efektif minimal ($C_{ther,min}$) adalah kadar obat yang menghasilkan sekitar 50% efek terapi maksimal. Kadar obat di bawah $C_{ther,min}$ ini dapat menimbulkan efek terapi tapi tidak cukup

untuk kebanyakan penderita. $C_{ther,max}$ adalah **kadar toksik minimal**, yakni kadar obat yang menghasilkan efek toksik pada tidak lebih dari 5-10% penderita. Obat-obat yang sangat aman tidak mempunyai $C_{ther,max}$, sedangkan untuk obat-obat dengan batas keamanan yang sempit nilai $C_{ther,max}$ biasanya hanya 2 x $C_{ther,min}$, dan bahkan memerlukan kadar tinggi ini untuk mendapatkan respons terapi, sedangkan beberapa penderita lainnya telah mengalami efek toksik pada kadar yang jauh lebih rendah. Tumpang tindih antara kadar terapi dan kadar toksik adalah umum, dan untuk beberapa obat, misalnya digoksin, meliputi kisaran (*range*) kadar yang cukup lebar. Regimen dosis yang optimal akan menghasilkan kadar mantap, yang tertinggi maupun yang terendah, di dalam batas-batas terapi obat.

2.2. LANGKAH-LANGKAH PENETAPAN REGIMEN DOSIS OPTIMAL

Untuk menetapkan regimen dosis yang optimal bagi seorang penderita dilakukan langkah-langkah berikut :

- (1) Mula-mula ditentukan **kadar target (C_{target})** yang biasanya merupakan nilai tengah dari kisaran nilai terapi.

$$C_{target} = 1/2 (C_{ther,min} + C_{ther,max})$$

- (2) Kemudian dihitung regimen dosis yang diharapkan akan mencapai kadar target tersebut :

$$\text{Infus : } C_{target} = C_{ss} = \frac{R_{inf}}{Cl} \rightarrow$$

$$R_{inf} = C_{target} \times Cl$$

$$\text{Oral : } C_{target} = C_{ss,av} = \frac{F \cdot D_M}{T} \times \frac{1}{Cl} \rightarrow$$

$$\frac{D_M}{T} = C_{target} \times \frac{Cl}{F}$$

T dan D_M dipilih sedemikian sehingga $C_{ss,max}$ dan $C_{ss,min}$ hasil perhitungan akan berada dalam batas-batas kadar terapi dan T tidak terlalu pendek untuk menjaga kepatuhan penderita makan obat.

$$C_{ss,max} = \frac{F \cdot D_M}{V_d} \times \frac{1}{1 - e^{-k_e T}}$$

$$C_{ss,min} = C_{ss,max} \times e^{-k_e T}$$

$$k_e = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

Bila diinginkan kadar target segera dicapai, maka diberikan dosis awal (DL):

$$\text{Bolus IV : } D_L = C_{target} \times V_d$$

$$\text{Oral : } D_L = C_{target} \times \frac{V_d}{F}$$

Untuk perhitungan regimen dosis ini digunakan nilai-nilai Cl , F , V_d dan $t_{1/2}$ dari kepustakaan, bukan dari masing-masing penderita yang bersangkutan (karena tidak diketahui), maka C_{ss} yang dicapai belum tentu cocok, dan ternyata memang berkisar antara 35-270% dari C_{target} . Variasi ini terlalu besar untuk obat-obat yang batas keamanannya sempit. Oleh karena itu, terutama untuk obat-obat demikian, C_{ss} yang dicapai dalam plasma atau serum perlu diukur.

- (3) Sampel darah harus diambil setelah tercapai keadaan mantap, yakni setelah paling sedikit $4-5 \times t_{1/2}$, bila obat diberikan tanpa dosis awal. Tetapi untuk obat-obat yang toksik, sampel diambil setiap $2 \times t_{1/2}$ dan dosisnya langsung disesuaikan bila kadar yang dicapai lebih tinggi dari yang diharapkan. Selain itu, sampel darah harus diambil tepat sebelum dosis berikutnya, yakni waktu kadar obat paling rendah ($C_{ss,min}$), kecuali untuk obat-obat yang kerjanya hanya di bagian awal dari interval dosis (sampel harus diambil segera setelah pemberian) dan untuk obat-obat yang $t_{1/2}$ nya lebih dari 1 hari sehingga fluktuasi kadarnya kecil sekali sepanjang hari (sampel dapat diambil setiap saat setelah fase distribusinya selesai).
- (4) Penyesuaian regimen dosis obat dilakukan berdasarkan respons klinik penderita dan/atau kadar plasmanya. Harus diingat bahwa respons klinik penderita merupakan determinan

utama dalam melakukan penyesuaian dosis, artinya dalam menentukan kadar plasma yang akan dituju (kadar plasma target). Selama respons klinik dapat dijadikan pegangan, kadar plasma hanya menjadi determinan tambahan. Hanya bila respons klinik tidak dapat dijadikan pegangan, maka penyesuaian dosis ditentukan sepenuhnya oleh kadar plasma dengan menggunakan perhitungan berikut :

Dosis baru =

$$\text{Dosis lama} \times \frac{\text{kadar plasma target}}{\text{kadar plasma yang diukur}}$$

- Individualisasi regimen dosis obat dengan pertolongan pengukuran kadar obat dalam plasma merupakan kegiatan monitoring kadar terapi obat (*therapeutic drug monitoring* = TDM). Dengan tujuan untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan farmakoterapi, TDM diperlukan untuk obat-obat atau keadaan-keadaan klinik berikut :
- (1) Obat poten dengan *margin of safety* yang sempit, misalnya digoksin, fenitoin, aminoglikosida, antiaritmia dan teofilin.
 - (2) Obat yang menimbulkan kadar plasma sangat bervariasi pada dosis yang biasa diberikan, contohnya propranolol, fenitoin, teofilin, aspirin, dan antidepresan trisiklik.
 - (3) Obat yang efek farmakologiknya sukar atau tidak dapat dikuantifikasi dari respons kliniknya, misalnya obat-obat profilaksis termasuk antikonvulsi.
 - (4) Obat yang efek toksiknya sukar dikenali secara klinik atau tidak dapat dibedakan dengan efek subterapinya, misalnya digoksin.
 - (5) Penderita dengan penyakit ginjal, hepar, kardiovaskular atau saluran cerna; pada penderita ini hubungan antara dosis dan kadar plasma dapat sangat menyimpang.
 - (6) Kasus-kasus kegagalan terapi dengan dosis yang biasa diberikan; tidak efektif atau menimbulkan efek toksik.
 - (7) Polifarmasi dengan kemungkinan terjadi interaksi obat.
 - (8) Penderita yang tidak patuh atau kepatuhannya diragukan.

TDM tidak diperlukan untuk :

- (1) Obat yang relatif aman
- (2) Penderita yang memberikan respons klinis yang baik pada dosis yang biasa diberikan.

56. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI RESPONS PENDERITA TERHADAP OBAT

Arini Setiawati dan Armen Muchtar

1. Pendahuluan
2. Kondisi fisiologik
 - 2.1. Anak
 - 2.2. Usia lanjut
3. Kondisi patologik
 - 3.1. Penyakit saluran cerna
 - 3.2. Penyakit kardiovaskular
 - 3.3. Penyakit hati
 - 3.4. Penyakit ginjal
4. Faktor genetik
5. Faktor-faktor lain
6. Penutup

1. PENDAHULUAN

Obat biasanya diberikan dalam **dosis biasa** atau **dosis rata-rata**, yang cocok untuk sebagian besar penderita. Untuk penderita lainnya, dosis biasa ini terlalu besar sehingga menimbulkan efek toksik atau terlalu kecil sehingga tidak efektif. Berbagai faktor yang dapat mempengaruhi respons penderita terhadap obat dapat dilihat pada Gambar 56-1.

Tanpa adanya kesalahan medikasi, kepatuhan penderita menentukan jumlah obat yang diminum. Faktor-faktor farmakokinetik menentukan berapa dari jumlah obat yang diminum dapat mencapai tempat kerja obat untuk bereaksi dengan reseptornya. Faktor-faktor farmakodinamik menentukan intensitas efek farmakologik yang ditimbulkan oleh kadar obat di sekitar tempat reseptor tersebut.

Untuk kebanyakan obat, keragaman respons penderita terhadap obat terutama disebabkan oleh adanya perbedaan individual yang besar dalam faktor-faktor farmakokinetik; kecepatan biotransformasi suatu obat menunjukkan variasi yang terbesar. Untuk beberapa obat, perubahan dalam faktor-faktor farmakodinamik merupakan sebab utama yang menimbulkan keragaman respons penderita. Variasi dalam berbagai faktor farmakokinetik dan farmakodinamik ini berasal dari perbedaan individual dalam kondisi fisiologik, kondisi patologik, faktor genetik, interaksi obat dan toleransi.

DOSIS YANG DIBERIKAN (RESEP)

- Kepatuhan penderita
- Kesalahan medikasi

DOSIS YANG DIMINUM

Faktor-faktor farmakokinetik

- absorpsi (jumlah dan kecepatan)
- distribusi (ukuran dan komposisi tubuh, distribusi dalam cairan-cairan tubuh, ikatan dengan protein plasma dan jaringan)
- biotransformasi
- ekskresi

} eliminasi (kecepatan)

KADAR DI TEMPAT KERJA OBAT

- * Kondisi fisiologik
- * Kondisi patologik
- * Faktor genetik
- * Interaksi obat
- * Toleransi

Faktor-faktor farmakodinamik

- interaksi obat-reseptor
- keadaan fungsional jaringan
- mekanisme homeostatik

} sensitivitas reseptor/jaringan

INTENSITAS EFEK FARMAKOLOGIK (RESPONS PENDERITA)

Gambar 56-1. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi respons penderita terhadap obat

2. KONDISI FISIOLOGIK

2.1. ANAK

Usia, berat badan, luas permukaan tubuh atau kombinasi faktor-faktor ini dapat digunakan untuk menghitung dosis anak dari dosis dewasa.

Untuk perhitungan dosis, usia anak dibagi dalam beberapa kelompok usia sbb.: sampai 1 bulan (neonatus), sampai 1 tahun (bayi), anak 1-5 tahun, dan anak 6-12 tahun.

Berat badan digunakan untuk menghitung dosis yang dinyatakan dalam mg/kg. Akan tetapi, perhitungan dosis anak dari dosis dewasa berdasarkan berat badan saja, seringkali menghasilkan dosis anak yang terlalu kecil karena anak mempunyai laju metabolisme yang lebih tinggi sehingga per kg berat badannya seringkali membutuhkan dosis yang lebih tinggi daripada orang dewasa (kecuali pada neonatus).

Luas permukaan tubuh lebih tepat untuk menghitung dosis anak karena banyak fenomena fisik lebih erat hubungannya dengan luas permukaan tubuh. Berdasarkan luas permukaan tubuh ini, besarnya dosis anak sebagai persentase dari dosis dewasa dapat dilihat pada Tabel 56-1.

Tabel 56-1. USIA, BERAT BADAN, DAN DOSIS ANAK

Usia	Berat badan (kg)	Dosis anak* (% dosis dewasa)
Neonatus**	3,4	< 12,5
1 bulan**	4,2	< 14,5
3 bulan	5,6	18
6 bulan	7,7	22
1 tahun	10	25
3 tahun	14	33
5 tahun	18	40
7 tahun	23	50
12 tahun	37	75

* Dihitung berdasarkan luas permukaan tubuh.

** Untuk neonatus sampai usia 1 bulan, gunakan dosis yang lebih kecil dari dosis yang dihitung berdasarkan luas permukaan tubuh ini. Untuk bayi prematur, gunakan dosis yang lebih rendah lagi, sesuai dengan kondisi klinik penderita.

NEONATUS DAN BAYI PREMATUR

Pada usia ekstrim ini terdapat perbedaan respons yang terutama disebabkan oleh **belum sempurnanya berbagai fungsi farmakokinetik tubuh**, yakni (1) fungsi biotransformasi hati (terutama glukuronidasi, dan juga hidroksilasi) yang kurang; (2) fungsi ekskresi ginjal (filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli) yang hanya 60-70% dari fungsi ginjal dewasa; (3) kapasitas ikatan protein plasma (terutama albumin) yang rendah; dan (4) sawar darah-otak serta sawar kulit yang belum sempurna. Dengan demikian diperoleh kadar obat yang tinggi dalam darah dan jaringan. Di samping itu terdapat **peningkatan sensitivitas reseptor** terhadap beberapa obat. Akibatnya terjadi respons yang berlebihan atau efek toksik pada dosis yang biasa diberikan berdasarkan perhitungan luas permukaan tubuh. Contoh obat dengan respons yang berlainan pada neonatus dan bayi prematur dapat dilihat pada Tabel 56-2.

Prinsip umum penggunaan obat pada neonatus dan bayi prematur adalah :

(1) Hindarkan penggunaan sulfonamid, aspirin, heksaklorofen (kadar berapapun untuk kulit yang tidak utuh, kadar 3% atau lebih untuk kulit yang utuh), morfin, barbiturat IV.

(2) Untuk obat-obat lain : gunakan dosis yang lebih rendah dari dosis yang dihitung berdasarkan luas permukaan tubuh (lihat Tabel 56-1). Tidak ada pedoman umum untuk menghitung berapa besar dosis harus diturunkan, maka gunakan *educated guess* atau bila ada, ikuti petunjuk dari pabrik obat yang bersangkutan. Kemudian monitor respons klinik penderita, dan bila perlu monitor kadar obat dalam plasma, untuk menjadi dasar penyesuaian dosis pada masing-masing penderita.

2.2. USIA LANJUT

Perubahan respons penderita usia lanjut disebabkan oleh banyak faktor, yakni :

(1) Penurunan fungsi ginjal (filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli) merupakan perubahan faktor farmakokinetik yang terpenting. Penurunan filtrasi glomerulus sekitar 30% pada usia 65 tahun. Perubahan farmakokinetik lainnya adalah penurunan kapasitas metabolisme beberapa obat, berkurangnya kadar albumin plasma (sehingga dapat meningkatkan kadar obat bebas), pengurangan berat badan dan cairan tubuh serta penambahan lemak tubuh

Tabel 56-2. PERUBAHAN RESPONS TERHADAP OBAT PADA UMUR-UMUR EKSTRIM

Obat	Respons	Mekanisme utama
Neonatus dan bayi prematur		
* Heksaklorofen topikal	Neurotoksisitas	Sawar kulit belum sempurna.
* Sulfonamid, salisilat, vitamin K sintetik	Kernikterus (bilirubin masuk otak)	Obat mendesak bilirubin dari ikatan protein plasma, kapasitas ikatan protein plasma ↓, glukuronidasi bilirubin oleh hepar ↓, dan sawar darah-otak belum sempurna.
* Kloramfenikol	Sindrom bayi abu-abu	Glukuronidasi obat oleh hepar ↓, dan filtrasi obat utuh oleh glomerulus ginjal ↓ → kadar obat dalam plasma dan jaringan ↑
* Aminoglikosida (misalnya gentamisin)	Intoksikasi	Filtrasi glomerulus ↓
* Morfin, barbiturat IV	Depresi pernapasan	Sawar darah-otak belum sempurna
* Oksigen	Retrolental fibroplasia	Tidak diketahui
Usia lanjut		
* Digoksin	Intoksikasi	Berat badan ↓, filtrasi glomerulus ↓, adanya gangguan elektrolit, dan penyakit kardiovaskular yang lanjut.
* Antihipertensi (terutama penghambat saraf adrenergik)	Sinkope akibat hipotensi postural, insufisiensi koroner	Mekanisme homeostatik kardiovaskular ↓
* Diuretik tiazid, furosemid	Hipotensi, hipokalemia, hipovolemia, hiperglikemia, hiperurikemia	Berat badan ↓, fungsi ginjal ↓, dan mekanisme homeostatik kardiovaskular ↓
* Antikoagulan	Perdarahan	Respons hemostatik vaskular ↓
* Antikoagulan oral	Perdarahan	Respons hemostatik vaskular ↓, sensitivitas reseptor di hati ↑, dan ikatan protein plasma ↓
* Barbiturat	Bervariasi dari gelisah sampai psikosis (terutama kebingungan mental)	Sensitivitas otak ↑, metabolisme hepar ↓
* Diazepam, nitrazepam, flurazepam	Depresi SSP ↑	Sensitivitas otak ↑, metabolisme hepar ↓
* Fenotiazin (mis. klorpromazin)	Hipotensi postural, hipotermia, reaksi koreiform	Sensitivitas otak ↑, metabolisme hepar ↓
* Triheksifenidil	Kebingungan mental, halusinasi, konstipasi, retensi urin	Sensitivitas otak ↑, eliminasi ↓
* Streptomisin, asam etakrinat	Ototoksisitas	Fungsi ginjal ↓
* Isoniazid	Hepatotoksisitas	Metabolisme hepar ↓
* Klorpropamid	Hipoglikemia	Berat badan ↓, filtrasi glomerulus ↓

(sehingga dapat mengubah distribusi obat), dan berkurangnya absorpsi aktif. Resultante dari semua perubahan ini adalah kadar obat yang lebih tinggi dan bertahan lebih lama dalam darah dan jaringan. Waktu paruh obat dapat meningkat sampai 50%.

(2) Perubahan faktor-faktor farmakodinamik, yakni peningkatan sensitivitas reseptor, terutama reseptor di otak (terhadap obat-obat yang bekerja sentral), dan penurunan mekanisme homeostatik, misalnya homeostatik kardiovaskular (terhadap obat-obat antihipertensi).

(3) Adanya berbagai penyakit (lihat uraian di bawah).

(4) Penggunaan banyak obat sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi obat.

Akibatnya, seringkali terjadi respons yang berlebihan atau efek toksik serta berbagai efek samping bila mereka mendapat dosis yang biasa diberikan kepada penderita dewasa muda. Untuk contoh obatnya, lihat Tabel 56-2.

Prinsip umum penggunaan obat pada penderita usia lanjut adalah :

- (1) Berikan obat hanya yang betul-betul diperlukan, artinya hanya bila ada indikasi yang tepat. Bila diperlukan efek plasebo, berikan plasebo yang sesungguhnya (yang tidak mengandung bahan aktif).
- (2) Pilih obat yang memberikan rasio manfaat-risiko paling menguntungkan bagi penderita usia lanjut (misalnya bila diperlukan hipnotik, jangan digunakan barbiturat), dan tidak berinteraksi dengan obat lain atau penyakit lain pada penderita yang bersangkutan.
- (3) Mulai pengobatan dengan dosis separuh lebih sedikit dari dosis yang biasa diberikan kepada penderita dewasa muda.
- (4) Selanjutnya sesuaikan dosis obat berdasarkan respons klinik penderita, dan bila perlu dengan memonitor kadar obat dalam plasma penderita. Dosis penunjang yang tepat pada umumnya lebih rendah daripada dosis untuk penderita dewasa muda.
- (5) Berikan regimen dosis yang sederhana (yang ideal 1x sehari) dan sediaan obat yang mudah ditelan (sebaiknya sirup atau tablet yang dilarutkan dalam air) untuk memelihara kepatuhan penderita.
- (6) Periksa secara berkala semua obat yang dimakan penderita, dan hentikan obat yang tidak diperlukan lagi.

Besarnya dosis dapat diperkirakan dari berat badan penderita, indeks terapi obat, dan cara eliminasi obat. Untuk obat-obat yang eliminasi utamanya melalui ekskresi ginjal (misalnya digoksin, amino-

glikosid dan klorpropamid), besarnya penurunan dosis dapat diperhitungkan berdasarkan besarnya penurunan bersih kreatinin penderita. Sedangkan untuk obat-obat lain, besarnya penurunan dosis hanya dikira-kira saja berdasarkan *educated guess*.

3. KONDISI PATOLOGIK

Karena banyaknya jenis penyakit, maka pembahasan dibatasi pada penyakit organ-organ utama yang melaksanakan fungsi farmakokinetik tubuh, yakni saluran cerna, kardiovaskular, hati dan ginjal.

3.1. PENYAKIT SALURAN CERNA

Penyakit ini dapat mengurangi kecepatan dan/atau jumlah obat yang diabsorpsi pada pemberian oral melalui perlambatan pengosongan lambung, percepatan waktu transit dalam saluran cerna, malabsorpsi, dan/atau metabolisme dalam saluran cerna (lihat contoh pada Tabel 56-3).

Prinsip umum pemberian obat pada penyakit saluran cerna adalah :

- (1) Hindarkan obat iritan (misalnya KCl, aspirin, anti-inflamasi nonsteroid lainnya) pada keadaan stasis/hipomotilitas saluran cerna.
- (2) Hindarkan sediaan lepas lambat dan sediaan salut enterik pada keadaan hiper- maupun hipomotilitas saluran cerna.
- (3) Berikan levodopa dalam kombinasi dengan karbidopa.
- (4) Untuk obat-obat lain: dosis harus disesuaikan berdasarkan respons klinik penderita dan/atau bila perlu melalui pengukuran kadar obat dalam plasma.

3.2. PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Penyakit ini mengurangi distribusi obat dan alir darah ke hepar dan ginjal untuk eliminasi obat sehingga kadar obat tinggi dalam darah dan menimbulkan efek yang berlebihan atau efek toksik (contoh obat pada Tabel 56-3).

Prinsip umum pemberian obat pada keadaan ini : (1) Turunkan dosis awal (D_L) maupun dosis penunjang (D_M); (2) Sesuaikan dosis berdasarkan respons klinik penderita dan/atau bila perlu melalui pengukuran kadar obat dalam plasma.

Tabel 56-3. PERUBAHAN RESPONS TERHADAP OBAT PADA BERBAGAI KEADAAN PATOLOGIK

Penyakit	Obat	Respons	Mekanisme utama
Penyakit saluran cerna			
* Diare/gastroenteritis	Digoksin, kontrasepsi oral, fenitoin, sediaan salut enterik, sediaan lepas lambat	Respons ↓	Waktu transit dalam saluran cerna ↓ → waktu untuk obat melarut dan diabsorpsi ↓ → jumlah obat yang diabsorpsi ↓
* Stenosis pilorus	Parasetamol, aspirin	Respons ↓	Kecepatan pengosongan lambung ↓ → kecepatan absorpsi ↓
* Stenosis pilorus, konstipasi	Levodopa	Respons ↓	Waktu pengosongan lambung ↑, waktu transit dalam saluran cerna ↑ → metabolisme di dinding lambung dan usus ↑ → jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik ↓
* Stenosis esofagus, pilorus atau duodenum	KCl, aspirin, obat iritan lain	Ulserasi lokal	Obat tertahan lama di suatu tempat di saluran → cerna penglepasan obat iritan di tempat tersebut
* Stenosis esofagus, pilorus atau duodenum	KCl, aspirin, atau obat iritan lain dalam sediaan lepas lambat atau sediaan salut enterik	Ulserasi di usus halus (di samping ulserasi lokal)	Obat iritan dilepaskan secara mendadak dalam jumlah besar di usus halus yang sedang stasis
* Sindrom malabsorpsi	Digoksin, penisilin V	Respons ↓	Kapasitas absorpsi ↓
Penyakit kardiovaskular			
* Infark miokard, terutama dengan syok atau gagal jantung	Lidokain	Intoksikasi	Volume distribusi ↓, alir darah hepar untuk eliminasi ↓ → kadar obat ↓
* Idem	Prokainamid, kuinidin	Intoksikasi	Volume distribusi ↓, alir darah ginjal untuk eliminasi ↓ → kadar obat ↓
Penyakit hati			
* Koma/prekoma hepaticum	Morfin, barbiturat	Ensefalopati	Sensitivitas otak ↑, depresi pernapasan
* Sirosis dengan udem atau asites	Diuretik tiazid, diuretik kuat	Ensefalopati	Kehilangan banyak K
* Hepatitis, sirosis hepatis	Antikoagulan oral	Perdarahan	Sintesis faktor-faktor pembekuan darah ↓
* Ikterus obstruktif	fidem	Idem	Absorpsi vitamin K ↓
* Penyakit hati/empedu kolestatik	Kontrasepsi oral	Kolestasis, toksitas estrogen ↑	Metabolisme estrogen ↓

Tabel 56-3. PERUBAHAN RESPONS TERHADAP OBAT PADA BERBAGAI KEADAAN PATOLOGIK (Sambungan)

Penyakit	Obat	Respons	Mekanisme utama
* Penyakit hati berat	Sedatif-hipnotik, analgesik-narkotik, antipsikotik, antihistamin	Koma	Sensitivitas otak ↑
	Antidiabetik oral	Hipoglikemi, ikterus (sulfonilurea), asidosis laktat (biguanid)	Metabolisme ↓, kadar obat bebas ↑
	Teofilin	Toksisitas ↑	Metabolisme ↓
	Rifampisin, isoniazid, pirazinamid, eritromisin estolat, metildopa, klofibrat, bezafibrat, klorpromazin, penghambat MAO, natrium valproat, preparat emas, parasetamol dosis besar, ketokonazol	Hepatotoksisitas ↑	Metabolisme ↓
	Lidokain	Toksisitas SSP ↑	Metabolisme ↓
	Suksinilkolin	Respons ↑	Pseudokolinesterase plasma ↓
	Aspirin	Perdarahan lambung	Metabolisme ↓, kadar obat bebas ↑
	Fenilbutazon	Perdarahan lambung, retensi cairan	Metabolisme ↓, kadar obat bebas ↑
	Androgen, steroid anabolik	Toksisitas ↑	Metabolisme ↓
	Klomifen	Toksisitas ↑	Metabolisme ↓
	Simetidin	Kebingungan mental	Metabolisme ↓
	Metotreksat	Depresi sumsum tulang	Metabolisme ↓
	Antasid garam Ca, difenoksilat	Koma	Konstipasi
* Sirosis	Kloramfenikol	Depresi sumsum tulang	Metabolisme ↓
	Niridazol	Toksisitas SSP ↑	Metabolisme ↓
* Penyakit hati berat, terutama dengan disfungsi ginjal	Fenitoin	Toksisitas SSP ↑	Metabolisme ↓, kadar obat bebas ↑
* Hepatitis viral akut, ikterus akibat obat	Ergotamin	Toksisitas ↑	Metabolisme ↓

Tabel 56-3. PERUBAHAN RESPONS TERHADAP OBAT PADA BERBAGAI KEADAAN PATOLOGIK (Sambungan)

Penyakit	Obat	Respons	Mekanisme utama
Penyakit Ginjal			
Gagal ginjal	Penisilin dosis besar	Ensefalopati, anemia hemolitik	Ekskresi
Gagal ginjal kronik	Aminoglikosid	Ototoksisitas, nefrotoksisitas, blok neuromuskular	Ekskresi
Gangguan ginjal	Tetrasiklin	Kerusakan ginjal (azotemia)	Ekskresi ↓ → efek anti anabolik ↑
Gagal ginjal	Digoksin	Toksisitas	Ekskresi ↓ gangguan elektrolit
Gagal ginjal	Prokainamid	Toksisitas	Ekskresi ↓
Gagal ginjal kronik	Diuretik merkuri	Nekrosis tubular akut	Ekskresi ↓
Gagal ginjal	Spironolakton, triamteren, amilorid	Hiperkalemia	Ekskresi ↓
Gagal ginjal lanjut	Tiazid	Respons ↓ hiperurikemia, hiperkalsemia, hiperglikemia	Ekskresi ↓
Gagal ginjal etakrinat	Furosemid, asam	Ototoksisitas ↑	Ekskresi ↓
Gagal ginjal kronik	Klorpropamid, asetoheksamid	Hipoglikemia	Ekskresi ↓
Uremia	Aspirin	Perdarahan lambung	Ikatan protein plasma ↓
Uremia	Tiopental	Respons ↑	Sensitivitas otak ↑, ikatan protein plasma ↓
Gagal ginjal, usia lanjut yang sakit parah	Simetidin	Kebingungan mental, konvulsi	Ekskresi ↓

3.3. PENYAKIT HATI

Penyakit ini mengurangi metabolisme obat di hati dan sintesis protein plasma sehingga meningkatkan kadar obat, terutama kadar bebasnya, dalam darah dan jaringan. Akibatnya terjadi respons yang berlebihan atau efek toksik. Tetapi perubahan respons ini baru terjadi pada penyakit hati yang parah, dan tidak terlihat pada penyakit hati yang ringan karena hati mempunyai kapasitas cadangan yang besar.

Pada penyakit hati yang parah juga terdapat peningkatan sensitivitas reseptor di otak terhadap

obat-obat yang mendepresi SSP (sedatif-hipnotik, analgesik narkotik), diuretik yang menimbulkan hipokalemi, dan obat yang menyebabkan konstipasi, sehingga pemberian obat-obat ini dapat menimbulkan ensefalopati hepatic. Berkurangnya sintesis faktor-faktor pembekuan darah pada penyakit hati meningkatkan respons penderita terhadap anti-koagulan oral.

Udem dan asites pada penyakit hati kronik dapat diperburuk oleh obat-obat yang menyebabkan retensi cairan, misalnya antiinflamasi nonsteroid, kortikosteroid dan kortikotropin. Di samping itu, ada obat-obat yang hepatotoksik. Hepatotoksisitas

yang berhubungan dengan besarnya dosis terjadi pada dosis yang lebih rendah, dan hepatotoksitas yang idiosinkratik terjadi lebih sering pada penderita dengan penyakit hati.

Contoh obat dengan perubahan atau peningkatan respons pada penyakit hati dapat dilihat pada Tabel 56-3.

Prinsip umum penggunaan obat pada penyakit hati yang berat:

(1) Sedapat mungkin dipilih obat yang eliminasinya terutama melalui ekskresi ginjal.

(2) Hindarkan penggunaan : obat-obat yang menekan SSP (terutama morfin), diuretik tiazid dan diuretik kuat, obat-obat yang menyebabkan konstipasi, antikoagulan oral, kontrasepsi oral, dan obat-obat hepatotoksik. Sedatif yang paling aman pada penyakit hati adalah oksazepam dan lorazepam.

(3) Gunakan dosis yang lebih rendah dari normal, terutama untuk obat-obat yang eliminasi utamanya melalui metabolisme hati. Tidak ada pedoman umum untuk menghitung besarnya penurunan dosis, maka gunakan *educated guess*. Mulailah dengan dosis kecil, kemudian dosis disesuaikan berdasarkan respons klinik penderita, dan bila perlu dengan pengukuran kadar obat dalam plasma, serta uji fungsi hati pada penderita dengan fungsi hati yang berfluktuasi.

3.4. PENYAKIT GINJAL

Penyakit ini mengurangi ekskresi obat aktif maupun metabolitnya yang aktif melalui ginjal sehingga meningkatkan kadarnya dalam darah dan jaringan, dan menimbulkan respons yang berlebihan atau efek toksik. Di samping itu penyakit ginjal dapat mengurangi kadar protein plasma (sindrom nefrotik) atau mengurangi ikatan protein plasma (oleh adanya peningkatan kadar ureum dan asam lemak bebas dalam darah) sehingga meningkatkan kadar obat bebas dalam darah, mengubah keseimbangan elektrolit dan asam - basa, meningkatkan sensitivitas atau respons jaringan terhadap beberapa obat, dan mengurangi atau menghilangkan efektivitas beberapa obat (lihat contoh pada Tabel 56-3).

Prinsip umum penggunaan obat pada gagal ginjal :

(1) Sedapat mungkin dipilih obat yang eliminasinya terutama melalui metabolisme hati, untuk obatnya sendiri maupun untuk metabolit aktifnya.

(2) Hindarkan penggunaan : golongan tetrasiklin untuk semua derajat gangguan ginjal (kecuali doksisiklin dan minosiklin yang dapat diberikan asal fungsi ginjal tetap dimonitor), diuretik merkuri, diuretik hemat K, diuretik tiazid, antidiabetik oral, dan aspirin (parasetamol mungkin merupakan analgesik yang paling aman pada penyakit ginjal).

(3) Gunakan dosis yang lebih rendah dari normal, terutama untuk obat-obat yang eliminasi utamanya melalui ekskresi ginjal.

Untuk penurunan dosis tersebut dapat digunakan perhitungan sebagai berikut :

$$G = 1 - f_R \left(1 - \frac{Cl_{Cr,F}}{Cl_{Cr,N}} \right)$$

G = faktor penyesuaian dosis menurut Giusti-Hayton

f_R = fraksi obat yang diekskresi utuh dalam urin dari dosis yang bioavailabel

Cl_R = fraksi bersihan renal dari bersihan total obat dalam keadaan fungsi ginjal normal

$Cl_{Cr,N}$ = bersihan kreatinin pada penderita dengan fungsi ginjal normal

$Cl_{Cr,F}$ = bersihan kreatinin pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal

Penyesuaian regimen dosis penunjang (D_M) dapat dilakukan dengan 3 cara :

(1) Besar dosis per kali (D_M) tetap, interval dosis (T) diperpanjang : $T_F = T_N \times 1/G$

(2) Interval dosis (T) tetap, besar dosis per kali (D_M) diperkecil : $D_{M,F} = D_{M,N} \times G$.

(3) Gabungan (1) dan (2) : D_M diperkecil dan T diperpanjang, asalkan total dosis per satuan waktu pada gangguan fungsi ginjal = nilai tersebut pada ginjal normal $\times G$.

Hasil perhitungan tersebut belum tentu merupakan dosis yang tepat karena masih ada faktor-faktor farmakokinetik dan farmakodinamik yang tidak diperhitungkan di samping fungsi ginjal dapat berubah dengan cepat. Oleh karena itu, dosis tersebut hanya merupakan pedoman untuk pengobatan awal, yang harus disesuaikan kembali berdasarkan respons klinik penderita, dan untuk obat dengan batas-batas keamanan yang sempit sebaiknya kadar obat dalam plasma juga dimonitor secara berkala.

4. FAKTOR GENETIK

Kemampuan memetabolisme obat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Metabolisme obat yang dikendalikan oleh banyak gen akan membentuk distribusi kemampuan metabolisme yang berbentuk unimodal pada suatu populasi. Metabolisme obat yang dikendalikan oleh gen tunggal (yang berpadu dengan pengaruh lingkungan) akan membentuk distribusi dengan 2 atau 3 modus bila sebagian dari anggota populasi mempunyai cacat pada gen tersebut. Oleh karena itu di sini disebut terjadi polimorfisme metabolisme obat. Dengan demikian individu dalam suatu populasi dapat dibagi 2 kelompok yaitu pemetabolisme ekstensif dan pemetabolisme lemah. Berbagai dampak klinik dapat timbul akibat terjadinya polimorfisme genetik dalam kemampuan memetabolisme obat.

Farmakogenetik adalah cabang ilmu farmakologi klinik yang mempelajari perubahan respons terhadap obat yang disebabkan oleh faktor genetik. Disiplin ini bertujuan mengidentifikasi perbedaan-perbedaan tersebut, mengetahui sebab-sebabnya pada tingkat molekuler, dan mengembangkan cara-

cara sederhana untuk mengenali orang-orangnya, sehingga dosis obat yang sesuai dapat diberikan kepada mereka. Beberapa obat yang menimbulkan perbedaan respons berdasarkan faktor genetik dapat dilihat pada Tabel 56-4.

5. FAKTOR-FAKTOR LAIN

INTERAKSI OBAT. Perubahan respons penderita akibat interaksi obat telah dibahas dalam Bab 54.

TOLERANSI. Toleransi adalah penurunan efek farmakologik akibat pemberian berulang. Berdasarkan mekanismenya ada 2 jenis toleransi, yakni toleransi farmakokinetik dan toleransi farmakodinamik.

Toleransi farmakokinetik biasanya terjadi karena obat meningkatkan metabolismenya sendiri (obat merupakan *self inducer*), misalnya barbiturat dan rifampisin.

Toleransi farmakodinamik atau **toleransi seluler** terjadi karena proses adaptasi sel atau reseptor terhadap obat yang terus menerus berada di lingkungannya. Dalam hal ini jumlah obat yang

Tabel 56-4. CONTOH OBAT YANG MENIMBULKAN RESPONS BERBEDA KARENA PERBEDAAN GENETIK

Obat	Respons	Mekanisme kerja
Isoniazid, hidralazin, prokainamid, sulfametazin, dapson	Asetilator cepat : respons ↓, toksisitas oleh derivat N-asetil ↑ Asetilator lambat : toksisitas ↑	Perbedaan aktivitas enzim N-asetil-transferase
Debrisokuin, metoprolol, lidokain, perheksilin	Hidroksilator ekstensif : respons ↓ Hidroksilator lemah : respons ↑	Perbedaan aktivitas salah satu sitokrom P450 hati yang mengoksidasi debrisokuin/spartein
S-mefenitoin, diazepam, omeprazol	Hidroksilator ekstensif : responsasi ↓ Hidroksilator lemah : respons ↑	Perbedaan aktivitas salah satu sitokrom P450 hati yang mengoksidasi S-mefenitoin
Suksinilkolin	Apnea ↑	Aktivitas pseudokolinesterase dalam plasma ↓
Primakuin, klorokuin, kuinin, kuinidin, sulfa, sulfon, nitrofurantoin, kloramfenikol, aspirin, PAS	Hemolisis pada pemberian bersama obat-obat yang bersifat oksidator	Defisiensi glukose-6-fosfat dehidrogenase
Halotan, suksinilkolin	Hipertermia maligna	Tidak diketahui

mencapai reseptor tidak berkurang tetapi karena sensitivitas reseptornya berkurang maka responsnya berkurang. Toleransi ini dapat terjadi terhadap barbiturat, opiat, benzodiazepin, amfetamin dan nitrat organik.

Takifilaksis adalah toleransi farmakodinamik yang terjadi secara akut. Ini terjadi pada pemberian amin simpatomimetik yang kerjanya tidak langsung (misalnya efedrin) akibat deplesi neurotransmiter dari gelembung sinaps.

BIOAVAILABILITAS. Perbedaan bioavailabilitas antar preparat dari obat yang sama (bioinekivalensi) yang cukup besar dapat menimbulkan respons terapi yang berbeda (inekivalensi terapi). Untuk obat dengan batas-batas keamanan yang sempit, dan obat untuk penyakit yang berbahaya (*life-saving drugs*), perbedaan bioavailabilitas antara 10-20% sudah cukup untuk menimbulkan inekivalensi terapi. Contoh obat yang seringkali menimbulkan masalah dalam bioavailabilitasnya adalah : digoksin, fenitoin, dikumarol, tolbutamid, eritromisin, amfoterisin B, dan nitrofurantoin.

EFEK PLASEBO. Dalam setiap pengobatan, respons yang diperlihatkan penderita merupakan resultante dari efek farmakologik obat yang diberikan dan efek plasebo (efek yang bukan disebabkan oleh obat) yang selalu terikut selama pengobatan. Efek plasebo ini dapat berbeda secara individual dan dapat berubah dari waktu ke waktu pada individu yang sama. Efek ini dapat memperbaiki respons penderita terhadap pengobatan, tetapi dapat juga merugikan, tergantung dari kualitas hubungan dokter-penderita. Manifestasinya dapat berupa perubahan emosi, perasaan subyektif, dan gejala obyektif yang berada di bawah kontrol saraf otonom ataupun somatik.

PENGARUH LINGKUNGAN. Faktor-faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi respons penderita

terhadap obat antara lain kebiasaan (merokok, minum alkohol) dan keadaan sosial budaya (makanan, pekerjaan, tempat tinggal). Hidrokarbon polisiklik yang terdapat dalam asap rokok menginduksi sintesis enzim metabolisme obat-obat tertentu (misalnya teofilin) sehingga mempercepat biotransformasi obat-obat tersebut dan dengan demikian mengurangi respons penderita.

6. PENUTUP

Dari uraian di atas jelaslah bahwa **pengaruh berbagai faktor** tersebut pada respons penderita terhadap obat pada umumnya menyebabkan **regimen dosis obat perlu disesuaikan**. Besarnya penyesuaian dosis biasanya tidak dapat diperhitungkan, jadi hanya dikira-kira saja berdasarkan *educated guess*, kecuali dalam hal penyesuaian terhadap berat badan dan penyesuaian akibat gangguan fungsi ginjal. Penyesuaian dosis hasil perhitungan tidak menjamin dosis yang tepat, karena di samping adanya asumsi-asumsi dalam melakukan perhitungan farmakokinetik sehingga kadar yang dicapai belum tentu dalam batas-batas kadar terapi, masih ada faktor-faktor farmakodinamik yang tidak diperhitungkan, yang dapat memberikan respons yang menyimpang meskipun kadar yang dicapai sudah benar. Tetapi penyesuaian dosis hasil perhitungan tentunya lebih mendekati dosis yang tepat dibandingkan dengan dosis hasil perkiraan saja. Jadi pada prinsipnya, **penyesuaian dosis hasil perhitungan maupun hasil perkiraan hanya merupakan langkah pertama yang masih memerlukan penyesuaian dosis lebih lanjut berdasarkan respons klinik dan/atau kadar obat dalam plasma penderita**.

VI. OBAT KARDIOVASKULAR

20. OBAT GAGAL JANTUNG

Armen Muchtar dan Zunilda S. Bustami

1. Pendahuluan
2. Digitalis (obat utama gagal jantung)
 - 2.1. Sejarah
 - 2.2. Sumber dan kimia
 - 2.3. Farmakodinamik
 - 2.4. Farmakokinetik
 - 2.5. Intoksikasi
- 2.6. Interaksi obat
- 2.7. Penggunaan klinik
- 2.8. Sediaan dan posologi
3. Obat gagal jantung lain
 - 3.1. Diuretik → mengurangi beban hulu & hilir
 - 3.2. Vasodilator → beban hulu
 - 3.3. Inotropik lain → memperbaiki kontraktilitas

1. PENDAHULUAN

Gagal jantung kongestif adalah sindrom klinik yang ditimbulkan oleh gangguan fungsi jantung yang dapat berupa menurunnya kontraktilitas, berkurangnya massa jantung yang berkontraksi, gangguan sinergi kontraksi, atau berkurangnya kelenturan. Sindrom ini terjadi karena curah jantung tidak memadai untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Gangguan fungsi pompa jantung itu menyebabkan bendungan sirkulasi dengan segala akibatnya. Tujuan utama pengobatan gagal jantung adalah mengurangi gejala akibat bendungan sirkulasi, memperbaiki kapasitas kerja dan kualitas hidup, serta memperpanjang harapan hidup. Untuk itu pendekatan awal adalah memperbaiki berbagai gangguan yang mampu pulih untuk menghilangkan beban kardiovaskular yang berlebihan, misalnya mengobati hipertensi, mengobati anemia, mengurangi berat badan, atau memperbaiki stenosis aorta. Gagal jantung yang tetap bergejala walaupun penyakit yang mendasarinya telah diobati memerlukan pembatasan aktivitas fisik, pembatasan asupan garam, dan obat.

Kebanyakan penderita gagal jantung memperlihatkan gangguan fungsi sistolik. Pada penderita demikian terapi obat dimaksudkan untuk (1)

menghilangkan gejala bendungan sirkulasi dengan memperbaiki kontraktilitas miokard, (2) mengurangi beban pengisian ventrikel (*preload* = beban hulu), dan menurunkan tahanan perifer (*afterload* = beban hilir). Obat-obat utama untuk tujuan itu adalah glikosida digitalis dan zat inotropik lainnya untuk memperbaiki kontraktilitas, diuretik untuk mengurangi beban hulu dan pada akhirnya juga beban hilir, serta vasodilator yang mengurangi beban hilir.

Digitalis semula merupakan obat yang selalu diberikan kepada penderita gagal jantung. Tetapi ternyata bahwa efektivitas diuretik pada gagal jantung sama dengan digitalis, terutama pada pasien dengan edema sebagai gejala utama gagal jantung. Pembahasan mengenai obat lain yang diindikasikan pada gagal jantung juga ada dalam bab ini.

Efek utama glikosida jantung adalah terhadap fungsi mekanik dan listrik jantung. Manfaatnya pada gagal jantung kongestif terutama karena efek peningkatan kontraktilitas jantung. Namun manfaat jangka lama pada penderita ini masih diragukan. Glikosida jantung yang sekarang banyak digunakan mempunyai batas keamanan yang sempit, sehingga terasa perlu menemukan obat lain yang kurang toksik tetapi dengan khasiat inotropik yang sama. Beberapa obat baru misalnya amrinon dan beberapa perangsang adrenoseptor- β kini terbukti

bermanfaat untuk mengatasi gagal jantung. Beberapa vasodilator yaitu nitroprusid, nitroglicerine, α -bloker dan penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme*, ACE), telah terbukti berguna pada gagal jantung tertentu. Penelitian mutakhir telah membuktikan bahwa penghambat ACE dan vasodilator lain sangat bermanfaat dalam menurunkan angka kematian gagal jantung. Uraian tentang penghambat ACE dan vasodilator terdapat dalam bab-bab lain, tetapi penggunaannya pada gagal jantung akan dibahas dalam bab ini.

2. DIGITALIS *efek toksik ↑*

2.1. SEJARAH

Tanaman obat yang mengandung glikosida jantung sudah dikenal sejak zaman Mesir kuno. Bangsa Romawi menggunakannya sebagai diuretik, penguat jantung, perangsang muntah, dan racun tikus. Dalam dunia kedokteran modern, kegunaan digitalis sebagai obat telah dikukuhkan oleh William Withering (1875) dalam risalahnya yang berjudul *An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases*. Dalam tulisannya itu ia mengemukakan bahwa digitalis mempunyai kekuatan terhadap jantung yang melebihi obat lainnya, dan ke-

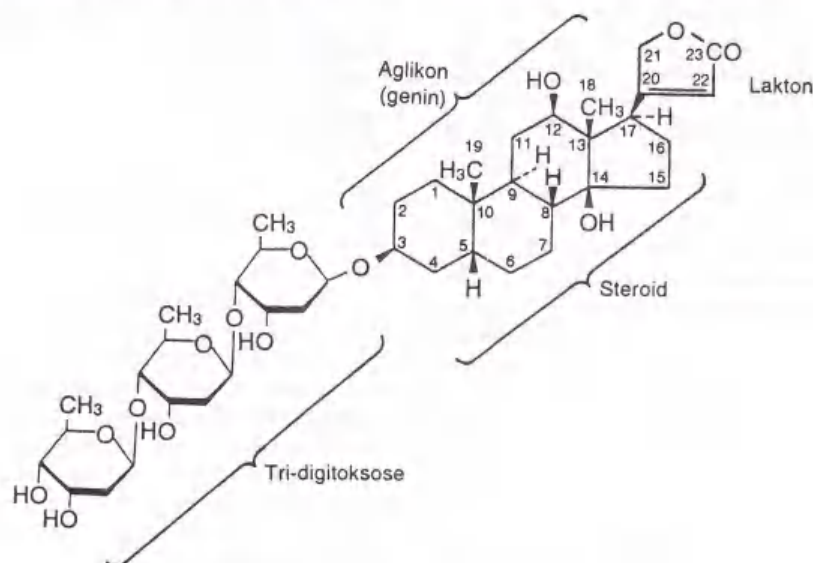
kuatan ini dapat diarahkan ke tujuan-tujuan yang bermanfaat. Di samping itu ia juga menulis bahwa digitalis harus digunakan secara cermat berhubung efek toksiknya mudah timbul.

Walaupun Withering telah meletakkan dasar-dasar ilmiah penggunaannya, digitalis masih digunakan secara serampangan pada abad ke-19. Baru pada permulaan abad ke-20 dilakukan penelitian lebih lanjut tentang sifat-sifat farmakologi dan terapi digitalis. Mula-mula didapatkan bahwa digitalis bermanfaat untuk pengobatan fibrilasi atrium, kemudian terbukti bahwa penggunaan utamanya adalah untuk gagal jantung kongestif.

2.2 SUMBER DAN KIMIA

Digitalis yang sering digunakan berasal dari daun *Digitalis purpurea*, tetapi biji dan daun tanaman digitalis jenis lain juga berisi zat aktif. Biji *Strophantus kombe* atau *Strophantus hispidus* menghasilkan zat aktif yang dinamakan **strofantin**, sedangkan dari *Strophantus gratus* dihasilkan **ouabain**. Di samping itu beberapa tumbuhan laut, misalnya ganggang laut *Urginea maritima*, juga mengandung zat aktif yang bersifat merangsang kerja jantung.

Digitalis merupakan glikosida yang terdiri atas steroid, cincin laktone, dan beberapa molekul heksosa. Rumus bangun dari prototip glikosida jantung, **digoksin**, dapat dilihat pada Gambar 20-1. Ga-



Gambar 20-1. Rumus bangun digoksin

bungan steroid dengan cincin lakton dinamai **aglikon (genin)** yang merupakan gugus aktif, sedangkan 1-4 gugus gula yang terikat pada aglikon menentukan kelarutan glikosida tersebut dalam air dan lemak.

Melalui proses hidrolisis, akan dilepaskan aglikon yang struktur kimianya mirip asam empedu, sterol, hormon kelamin, dan kortikosteroid. Pada atom C₁₇ dari inti siklopentanoperhidrofenantren melekat cincin lakton tak jenuh, sedangkan gugus metil, hidroksil, dan aldehid terikat pada tempat-tempat tertentu yang tidak sama untuk tiap-tiap aglikon. Umumnya kerja aglikon pada miokard lebih lemah dan lebih singkat, tetapi efek toksiknya menyamai glikosida.

Semua aglikon alam mengandung gugus OH pada atom C₁₄, dan kebanyakan juga membawa gugus OH pada atom C₃, tempat terikatnya molekul gula. Gugus hidroksil pada atom C₃ ini sangat reaktif, dan dari tempat ini dihasilkan turunan semisintetik dari reaksi antara aglikon dengan senyawa asam organik, gula, xantin, dan senyawa lainnya. Misalnya asetilstrofantidin yang tidak digunakan di klinik tetapi banyak digunakan dalam eksperimen karena mula kerjanya cepat dan berlangsung singkat.

Jumlah dan posisi gugus OH menentukan kelarutan obat dalam air dan lemak, derajat ikatan protein, dan kecepatan metabolisme serta lama kerja. Sedangkan saturasi cincin lakton akan sangat mengurangi aktivitas dan mempercepat mula kerjanya pada jantung. Bila cincin lakton rusak maka aktivitasnya akan hilang sama sekali.

2.3 FARMAKODINAMIK

Sifat farmakodinamik utama digitalis adalah inotropik positif, yaitu meningkatkan kekuatan kontraksi miokardium. Pada penderita yang mengalami gangguan fungsi sistolik, efek inotropik positif ini akan menyebabkan peningkatan curah jantung sehingga tekanan vena berkurang, ukuran jantung mengecil, dan refleks takikardia yang merupakan kompensasi jantung, diperlambat. Tekanan vena yang berkurang akan mengurangi gejala bendungan, sedangkan sirkulasi yang membaik, termasuk ke ginjal, akan meningkatkan diuresis dan hilangnya udem. Digitalis juga menyebabkan perlambatan denyut ventrikel pada fibrilasi dan flutter atrium, dan pada kadar toksik menimbulkan disritmia. Jadi, efektivitas digitalis pada gagal jantung kongestif

timbul karena kerja langsungnya dalam meningkatkan kontraksi miokardium.

Digitalis juga bekerja langsung pada otot polos pembuluh darah, selain itu efeknya pada jaringan saraf mempengaruhi secara tidak langsung aktivitas mekanik dan listrik jantung serta resistensi dan daya tampung pembuluh darah. Akhirnya, perubahan dalam sirkulasi akibat digitalis sering diikuti oleh perubahan refleks pada aktivitas autonom dan keseimbangan hormonal yang secara tidak langsung berpengaruh baik terhadap fungsi kardiovaskuler. Karena itu uraian tentang efek digitalis terhadap jantung dan peredaran darah akan dibahas dari sudut efek langsung dan tak langsungnya terhadap jantung, diikuti efek terhadap fungsi jantung dan efek terpadu digitalis, terakhir efeknya terhadap seluruh sistem kardiovaskuler. Efek langsung maupun tak langsung ini keduanya mempengaruhi sistem mekanik (kontraktilitas) dan listrik jantung.

EFEK LANGSUNG

KONTRAKTILITAS MIOKARDIUM. Mekanisme meningkatnya kontraktilitas otot jantung oleh digitalis sangat kompleks. Besarnya efek ini sesuai dengan besarnya dosis (*dose-dependent positive inotropic effect*). Efek ini berlaku untuk otot atrium dan ventrikel, dan secara kualitatif sama untuk otot jantung yang normal maupun yang gagal. Efek terhadap aktivitas mekanik ini terlihat pada kontraksi isometrik maupun isotonik. Digitalis yang diberikan pada sediaan otot jantung dalam kondisi isometrik akan meningkatkan tegangan (*tension*) otot. Di samping itu, digitalis meningkatkan kecepatan timbulnya tegangan ini dan memperpendek waktu yang diperlukan untuk mencapai puncak tegangan. Efek ini terjadi tanpa adanya perubahan dalam tegangan istirahat. Secara kualitatif, keadaan ini dapat disamakan dengan keadaan ketika jantung teregang pada akhir diastole.

Kemampuan digitalis meningkatkan tegangan isometrik sangat bergantung pada kondisi awal otot jantung. Peningkatan tegangan isometrik jauh lebih besar pada otot jantung yang melemah (regangan otot tidak lagi disertai peningkatan curah sekuncup) dibanding terhadap otot jantung normal (regangan otot disertai peningkatan curah sekuncup).

Mekanisme kerja. Efek inotropik positif digitalis didasarkan atas 2 hal, yaitu (1) penghambatan enzim Na⁺K⁺ adenosin trifosfatase (Na⁺K⁺-ATPase) yang terikat di membran sel miokard

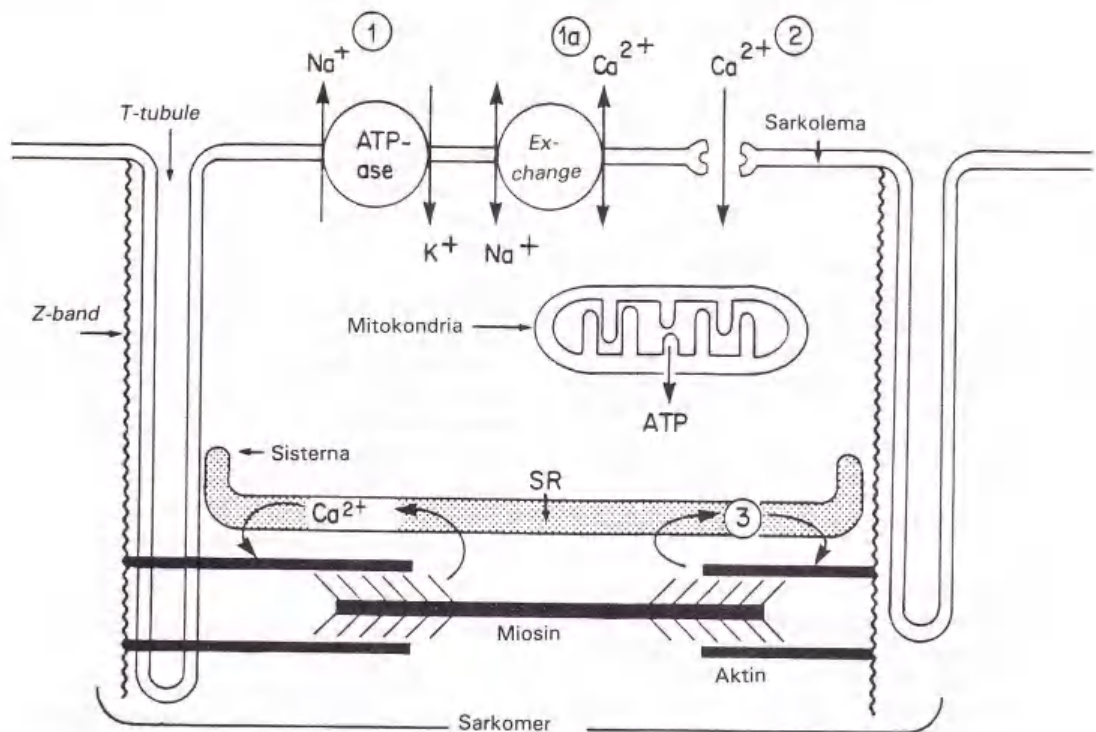
(sarkolema) dan berperan dalam mekanisme pompa Na^+ ; dan (2) peningkatan arus masuk lambat (*slow inward current*) Ca^{++} ke intrasel pada potensial aksi.

Pada fisiologi otot jantung terjadi pertukaran ion-ion di intrasel dan ekstrasel. Pertukaran ini terjadi karena perbedaan kadar ion-ion tersebut di dalam dan luar sel, misalnya pada pertukaran Ca^{++} intrasel dengan Na^+ ekstrasel. Selain itu terjadi juga pertukaran ion melalui mekanisme pompa yang memerlukan energi karena keluar masuknya ion melawan kadar yang tinggi. Ini terjadi pada pertukaran Na^+ dan K^+ melalui suatu mekanisme pompa.

Energi untuk pompa Na^+ diperoleh dari hidrolisis ATP oleh enzim Na^+ , K^+ -ATPase, maka penghambatan enzim ini menyebabkan terhambatnya

pertukaran K^+ ekstrasel dengan Na^+ intrasel dengan akibat meningkatnya kadar Na^+ dan menurunnya K^+ di dalam sel. Peningkatan Na^+ intrasel ini menyebabkan pertukaran Ca^{++} intrasel dengan Na^+ ekstrasel melalui sistem karier Na^+ - Ca^{++} exchange terhambat dan Ca^{++} intrasel meningkat.

Di samping itu, oleh sebab yang belum diketahui dengan jelas, peningkatan kadar Ca^{++} intrasel akan menyebabkan semakin banyaknya Ca^{++} yang masuk lewat *slow channel*. Ion Ca^{++} yang masuk ke dalam sel menyebabkan pelepasan Ca^{++} tambahan dari depot intraseluler (sarkoplasmik retikulum). Peningkatan kadar Ca^{++} intrasel akan menyebabkan semakin banyak Ca^{++} yang terikat pada reseptornya di miofibril (troponin C) dan memperkuat kontraksi jantung.



Gambar 20-2. Mekanisme kerja digitalis

Keterangan gambar:

Pompa Na^+ bekerja dengan energi yang diperoleh dari hidrolisis ATP oleh Na^+ , K^+ -ATPase untuk memompakan Na^+ dari dalam sel ke ekstrasel; digitalis menghambat enzim ini (1). Dalam hambatan pompa Na^+ ini, meningkatnya kadar Na^+ intrasel menyebabkan kadar Ca^{++} intrasel meningkat melalui mekanisme karier Na^+ - Ca^{++} exchange (1a). Pada fase plateau potensial aksi, masuknya Ca^{++} lewat *slow channel* juga ditingkatkan oleh digitalis (2). Pada setiap potensial aksi Ca^{++} dilepaskan dari cadangannya di retikulum sarkoplasma (3).

AKTIVITAS LISTRIK. Serabut Purkinje. Efek langsung digitalis terhadap aktivitas listrik serabut jantung paling banyak disidiki pada serabut Purkinje. Efek toksik digitalis misalnya, dapat dijelaskan berdasarkan pengaruhnya terhadap serabut ini. Efek pemberian digitalis pada aktivitas listrik di serabut Purkinje meliputi: (1) menurunnya potensial istirahat (RP) atau potensial diastolik maksimal (MDP) yang akan memperlambat laju depolarisasi cepat (fase 0) dan mengurangi kecepatan (*velocity*) konduksi; (2) memperpendek masa potensial aksi (APD) yang menyebabkan serabut otot lebih mudah terangsang; dan (3) meningkatnya otomatisitas karena meningkatnya laju depolarisasi fase 4 sehingga fase ini makin curam. Makin tinggi kadar obat, perlambatan laju depolarisasi makin nyata, dan masa potensial aksi makin pendek.

Digitalis meningkatkan kecenderungan untuk timbulnya potensial aksi secara spontan. Kemudian, karena obat ini memperpendek masa potensial aksi yang berarti memperpendek juga masa refrakter, serabut otot jantung mudah sekali memberi tanggapan terhadap potensial aksi spontan ini. Potensial aksi spontan yang selintas ini timbul karena dua hal. Pertama, digitalis menyebabkan bertambah curamnya fase 4 potensial aksi (lihat atas), dan kedua, digitalis dapat menimbulkan depolarisasi ikutan lambat (*delayed afterdepolarization*).

Depolarisasi ikutan ini dapat terjadi pada setiap keadaan dimana terjadi peningkatan cadangan ion Ca^{++} intrasel, misalnya tingginya Ca^{++} di ekstrasel, frekuensi kontraksi yang semakin tinggi, pemberian beta-agonis, dan pemberian digitalis. Sebaliknya depolarisasi itu dapat ditekan dengan mengurangi arus masuk Ca^{++} , misalnya dengan Ca bloker.

Pada mulanya depolarisasi selintas terlihat sebagai depolarisasi bawah ambang yang muncul pada awal fase 4. Bila depolarisasi itu cukup kuat dan mencapai ambang, maka terbentuklah impuls ektopik. Jadi, digitalis dapat menyebabkan impuls ektopik melalui dua cara yang berbeda yaitu melalui peningkatan depolarisasi fase 4 yang normal dan melalui depolarisasi ikutan yang datang kemudian. Secara klinis kedua mekanisme ini tidak mungkin dibedakan.

Serabut khusus lain. Digitalis memperlihatkan efek langsung terhadap serabut yang ada di nodus sinoatrium (nodus SA), nodus atrioventrikel (nodus AV), dan pada serabut khusus di atrium. Efek langsung pada atrium berupa penghentian pembentukan impuls nodus SA, hanya terjadi pada dosis toksik. Efek pada kadar terapi terutama berda-

sarkan efek tidak langsung lewat saraf autonom. Efek digitalis terhadap nodus AV juga hanya terjadi pada kadar tinggi berupa penekanan konduksi melalui AV. Efek langsung terhadap nodus AV menimbulkan penurunan kecepatan konduksi, peningkatan periode refrakter efektif (ERP) dan akhirnya dapat menimbulkan blok AV. Pengaruh terhadap serabut khusus atrium (*specialized atrial fibers*) sama dengan pengaruh terhadap serabut Purkinje. Dalam hal ini, yang paling penting, digitalis bukan hanya meningkatkan otomatisitas karena peningkatan laju fase 4 depolarisasi, tetapi juga menimbulkan fokus ektopik akibat terjadinya depolarisasi ikutan lambat.

Serabut otot atrium dan ventrikel. Efek langsung digitalis terhadap lama potensial aksi (APD, *Action Potential Duration*) di serabut otot ventrikel serupa dengan efeknya pada serabut Purkinje. Perpendekan APD yang terjadi tidak mencolok, tetapi mungkin terlihat sebagai perpendekan interval QT pada EKG. Pengaruh lain ialah meningkatnya kecuraman fase 2 (*plateau*) dan menurunnya kecuraman fase 3 yang terlihat sebagai perubahan segmen ST dan gelombang T. Digitalis tidak mempengaruhi depolarisasi fase 4 serabut otot atrium atau ventrikel, tetapi dapat menimbulkan depolarisasi ikutan lambat (*delayed after depolarization*).

EFEK TAK LANGSUNG

AKTIVITAS LISTRIK. Tidak diragukan lagi bahwa berbagai efek digitalis terhadap aktivitas listrik dan mekanik jantung mamalia didasarkan atas pengaruhnya terhadap aktivitas saraf autonom dan sensitivitas jantung terhadap neurotransmiter saraf tersebut. Penurunan frekuensi sinus oleh digitalis (**efek kronotropik negatif**) pada gagal jantung sebagian besar disebabkan oleh peningkatan efek vagal dan sebagian lagi karena penurunan tonus simpatis secara refleks. Perubahan ini diikuti dengan perbaikan sirkulasi. Perubahan aktivitas autonom lainnya sangat kompleks dan belum dipahami benar.

Efek tak langsung pada sistem saraf autonom terjadi pada kadar terapi dan kadar toksik. Pada kadar rendah efek parasimpatomimetik lebih menonjol. Peningkatan aktivitas vagus ini kelihatannya merupakan gabungan efek pada berbagai tempat di sistem saraf yaitu baroreseptor di arteri, nukleus vagus sentral, ganglion nodosum dan ganglion autonom. Karena persarafan kolinergik lebih banyak di atria, maka efek tak langsung ini lebih jelas di atria

dan nodus AV daripada di serabut Purkinje. Selain itu ada bukti bahwa digitalis meningkatkan kepekaan nodus SA terhadap asetilkolin.

Perubahan aktivitas simpatis oleh digitalis juga sangat kompleks. Penelitian pada nodus SA dan nodus AV menunjukkan bahwa dalam kadar tertentu digitalis dapat menurunkan sensitivitas terhadap katekolamin dan impuls serabut eferen, tetapi eferen simpatis meningkat pada kadar toksik digitalis. Peranan peningkatan efek norepinefrin dalam timbulnya aritmia oleh digitalis telah terbukti dalam penelitian pada serabut Purkinje terisolasi dan dari kenyataan bahwa beta-bloker mampu mengurangi atau mencegah aritmia oleh digitalis.

Gabungan efek langsung dan tak langsung digitalis pada jantung dan sirkulasi yang normal cukup jelas, tetapi pada gagal jantung kongestif, efek akhirnya dapat berbeda. Pada orang normal dalam istirahat, digitalis tidak mempengaruhi irama sinus, walaupun frekuensi maksimal yang dicapai selama latihan jelas berkurang. Pada keadaan dengan irama sinus yang meningkat misalnya pada gagal jantung, efek kronotropik negatif digitalis biasanya sangat menonjol. Di sini peniadaan aktivitas kompensasi simpatis ikut menentukan efek akhir.

Serabut atrium, baik serabut penghantar maupun serabut ototnya, sangat peka terhadap asetilkolin. Pada kadar terapi digitalis, efek tak langsungnya lebih menonjol daripada efek langsung. Asetilkolin yang dilepaskan menyebabkan meningkatnya potensial istirahat, menurunnya automatisitas (fase 4 depolarisasi lambat) serabut penghantar atrium, dan memperpendek masa potensial aksi dan masa refrakter efektif.

Walaupun efek tak langsung digitalis pada atrium cenderung melawan efek langsungnya (penurunan potensial istirahat) pengaruh digitalis yang paling nyata pada kadar terapi adalah pemendekan masa potensial aksi dan masa refrakter efektif. Perubahan ini memungkinkan atrium bereaksi terhadap stimulasi yang datang dengan kecepatan tinggi. Hal ini menerangkan terjadinya fibrilasi atrium pada *flutter* atrium yang diobati dengan digitalis.

Nodus AV sangat dipengaruhi oleh kerja tak langsung digitalis. Asetilkolin menyebabkan penurunan amplitudo serta laju timbulnya potensial aksi dan menyebabkan sedikit hiperpolarisasi nodus ini. Selain itu pemulihan eksitabilitas diperlambat. Akibatnya kecepatan hantaran diperlambat dan masa refrakter efektif sangat diperpanjang. Gangguan konduksi dapat berlanjut menjadi blokade jantung total. Penurunan kepekaan terhadap norepinefrin

akan memperkuat efek ini. Jadi pada nodus AV efek langsung dan tak langsung digitalis akan menimbulkan perubahan yang sama. Hasil akhir yang paling penting adalah menurunnya kecepatan penyaluran impuls dari atrium ke ventrikel, sehingga pemberian digitalis pada takikardi, fibrilasi, dan *flutter* atrium akan menyebabkan penurunan frekuensi denyut ventrikel karena sebagian impuls gagal diteruskan lewat nodus AV.

Pada sistem His dan Purkinje sistem saraf simpatis lebih berperan, karena itu berbeda dari nodus SA, atrium, dan nodus AV, efek tak langsung digitalis pada serabut hantaran ventrikel ini terutama dilewatkan melalui sistem simpatis. Peningkatan aktivitas simpatis diduga berperan dalam timbulnya aritmia pada intoksikasi digitalis, ini terbukti pada jantung yang diputus persarafan simpatisnya: dosis toksik digitalis menyebabkan henti jantung dan bukan aritmia atau fibrilasi ventrikel.

Sebagai kesimpulan dapat dikatakan bahwa efek tak langsung digitalis yang terutama diperantarai oleh vagus, menyebabkan perubahan aktivitas nodus SA, atrium, dan nodus AV. Dalam kadar terapi efek tak langsung terhadap fungsi sistem hantaran ventrikel dan otot ventrikel tidak berarti.

EFEK TERHADAP BERBAGAI GANGGUAN IRAMA JANTUNG IN SITU

Efek digitalis terhadap aktivitas listrik jantung yang utuh telah dipelajari secara mendalam. Ada banyak kesamaan antara efek toksik digitalis pada jantung anjing dan jantung manusia. Pemahaman tentang efek terapi dan efek toksik digitalis pada manusia banyak didasarkan pada penelitian yang dilakukan pada anjing.

Kerja digitalis pada fibrilasi atrium. Efek utama digitalis terhadap laju denyut ventrikel pada fibrilasi atrium berdasarkan atas efeknya terhadap nodus AV. Masa refrakter efektif nodus AV diperpanjang oleh digitalis, terutama karena efeknya meningkatkan tonus vagus dan menurunkan kepekaan terhadap katekolamin. Hasil akhir dari kerja ini adalah menurunnya frekuensi denyut ventrikel yang seringkali disertai dengan perbaikan fungsi ventrikel.

Selain melalui hantaran AV, digitalis menurunkan denyut ventrikel melalui kerja tak langsungnya pada atrium yang diperantarai asetilkolin yaitu memperpendek masa potensial aksi dan masa refrakter efektif serabut atrium. Akibatnya terjadi peningkatan frekuensi rangsangan pada serabut

atrium. Impuls yang diteruskan ke nodus AV ini sebagian besar akan hilang begitu saja karena terperangkap dalam masa refrakter nodus AV dan hanya sebagian kecil saja yang lolos untuk menjangsang ventrikel.

Kerja digitalis pada flutter atrium. *Flutter* atrium biasanya terjadi akibat gerakan melingkar jaringan atrium yang rusak (lihat Bab 21). Secara eksperimental terbukti bahwa bila n.vagus sebelumnya dihambat oleh atropin, pemberian digitalis akan memperlambat frekuensi *flutter* dan mengembalikan denyut ke irama sinus normal. Pada sediaan yang sama tetapi dengan n. vagus yang masih utuh, digitalis seringkali mengubah *flutter* atrium menjadi fibrilasi atrium dan pemberian atropinlah yang mengembalikan irama sinus. Hal ini dapat diterangkan melalui kerja langsung dan tak langsung digitalis terhadap masa refrakter atrium. Bila n. vagus dihambat, digitalis memperpanjang masa refrakter, tetapi bila saraf tak dihambat, masa refrakter efektif diperpendek. Efek vagal ini tidak merata diseluruh atrium, masa refrakter atrium sangat memendek pada beberapa tempat dan tidak berubah sama sekali pada tempat lain. Akibatnya gelombang depan (*front wave*) *flutter* terputus-putus dan ini menimbulkan fibrilasi.

Efek digitalis pada penderita sindrom Wolff-Parkinson-White. Digitalis dapat memperpendek masa refrakter serabut pintas yang tidak melalui nodus AV, sedemikian rupa sehingga lebih banyak impuls atrium yang masuk ke ventrikel dan menyebabkan fibrilasi ventrikel. Penurunan keadaan refrakter ini terlihat pada 30% penderita sindrom Wolff-Parkinson White yang menerima obat ini. Oleh karena itu digitalis dikontraindikasi pada penyakit ini.

EFEK TERHADAP ELEKTROKARDIOGRAM

Digitalis menimbulkan gambaran yang khas pada EKG, sehingga dapat menjadi tanda bahwa penderita sedang dalam pengobatan dengan digitalis. Akan tetapi perubahan ini tidak dapat digunakan untuk memperkirakan besar dosis digitalis yang diberikan atau derajat digitalisasi. Lebih dari itu, efek digitalis seringkali tumpang-tindih dengan kelainan yang berasal dari penyakit jantungnya sendiri. Hal ini harus diingat sewaktu pembacaan EKG.

Dalam waktu 2-4 jam setelah dosis besar digitalis oral, terlihat perubahan EKG yang jelas. Mula-mula akan terlihat perubahan pada gelombang T

atau segment S-T. Amplitudo gelombang T akan menurun, mendatar atau terbalik pada satu atau lebih hantaran (*lead*). Segmen ST dapat pula mengalami depresi bila kompleks QRS mencuat ke atas, tetapi kadang-kadang segmen ST meninggi bila kompleks QRS melekok ke bawah. Perubahan pada segmen ST dan gelombang T dapat terjadi sendiri-sendiri atau timbul bersamaan. Pada hantaran prekordial, perubahan yang terjadi dapat menyerupai perubahan yang ditimbulkan oleh penyakit jantung koroner atau penyumbatan pembuluh koroner yang masih baru. Setelah latihan fisik, dapat terjadi depresi pada titik J, mirip depresi yang terjadi pada iskemia jantung.

Interval PR diperpanjang oleh digitalis, jarang sampai lebih dari 0,25 detik kecuali bila ada gangguan sistem konduksi. Perubahan ini terjadi lebih lambat dari perubahan pada segmen ST dan gelombang T. Atropin dapat meniadakan blokade AV yang ringan yang ditimbulkan oleh digitalis, tetapi efek langsung (antiadrenergik) digitalis tidak dapat diatasi oleh atropin.

Interval Q-T diperpendek oleh digitalis karena repolarisasi ventrikel dipercepat. Dosis besar kadang-kadang menimbulkan perubahan dalam besar dan bentuk gelombang P. Digitalis dapat memperlebar kompleks QRS pada sindrom Wolff-Parkinson White yang mungkin terjadi melalui perlambatan bangkitan impuls pada nodus AV tanpa mempengaruhi waktu konduksi pada serabut pintas. Efek ini dapat diiadakan oleh atropin. Hampir semua bentuk kelainan EKG pada kerusakan jantung dapat disimulasi oleh digitalis, tetapi bila pelebaran QRS terjadi sewaktu irama sinus normal, dapat dipastikan bahwa perubahan itu disebabkan oleh penyakit, karena digitalis tidak menimbulkan pelebaran QRS.

EFEK TERHADAP SISTEM KARDIOVASKULAR

Efek akhir digitalis terhadap sistem kardiovaskular bukan saja merupakan gabungan dari perubahan kekuatan kontraksi ventrikel dan frekuensi denyut jantung tetapi juga dipengaruhi oleh efeknya terhadap saraf autonom dan otot polos pembuluh darah, serta refleks penyesuaian yang terjadi karena perubahan hemodinamik yang ditimbulkannya. Efek ini berbeda tergantung dari normal tidaknya jantung dan sirkulasi. Pada jantung normal efek inotropik positif digitalis tidak disertai peningkatan curah jantung, bahkan menurunkannya. Hal tersebut antara lain disebabkan oleh meningkatnya

resistensi vaskular sistemik dan menurunnya denyut jantung. Berdasarkan hal ini digitalis hanya berguna bila sudah terjadi gagal jantung.

PADA GAGAL JANTUNG. Untuk memahami efek digitalis pada penderita gagal jantung kongestif, perlu dimengerti faktor yang mengatur kontraktilitas jantung dan perubahan yang terjadi pada penyakit ini. Selanjutnya perlu pula dimengerti perubahan lain yang sifatnya sekunder terhadap gagal jantung, misalnya retensi garam dan air dan refleks homeostatik terhadap gagal jantung.

Kekuatan kontraksi ventrikel dikendalikan oleh faktor ekstrinsik misalnya tonus simpatis, dan faktor intrinsik yaitu frekuensi kontraksi dan panjang serabut sesaat sebelum awal sistole. Selain itu, hasil kerja ventrikel ditentukan juga oleh volumenya dan interaksi antara *afterload* dan ventrikel sewaktu berkontraksi.

Untuk menguraikan efek digitalis pada gagal jantung perlu dimengerti hubungan tekanan dengan volume yang dikemukakan oleh Patterson dan Starling di tahun 1914. Bila panjang serabut pada akhir diastolik bertambah karena regangan isi jantung yang bertambah, maka kekuatan kontraksi ventrikel bertambah (sampai batas tertentu), sehingga isi sekuncup dan kerja sekuncup juga bertambah. Besarnya isi sekuncup maupun kerja jantung dalam sekali sistol (kerja sekuncup) untuk suatu volume akhir diastolik tertentu tergantung dari kemampuan kontraksi (status inotropik) ventrikel. Pada gagal jantung, kemampuan kontraksi ventrikel sudah berkurang, sehingga diperlukan volume akhir diastolik yang lebih besar, untuk menghasilkan kerja tertentu. Hal itu berarti bahwa isi sekuncup pada volume akhir diastolik tertentu lebih rendah daripada keadaan normal, sehingga sisa yang tertinggal pada akhir sistolik lebih banyak. Dengan pengisian yang tetap, volume dan tekanan akhir diastolik makin meningkat demikian juga volume ventrikel. Tetapi otot ventrikel tidak mampu lagi untuk menghasilkan peningkatan tegangan, maka yang terjadi hanyalah dilatasi yang semakin parah diikuti curah jantung yang makin menurun.

Selanjutnya akan terjadi mekanisme kompensasi ekstrakardial untuk mengatasi kekurangan curah jantung. Ini biasanya berupa peningkatan tonus simpatis dan penurunan aktivitas vagus, yang menyebabkan peningkatan frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard, resistensi vaskular sistemik, dan tonus vena. Retensi garam dan air yang terjadi akibat penurunan aliran darah ginjal akan mening-

katkan volume sirkulasi, dan ini merupakan beban bagi jantung. Peningkatan tekanan vena terjadi karena adanya venokonstriksi, bertambahnya volume intravaskuler, dan meningginya tekanan ventrikel kanan pada akhir diastolik.

Manfaat digitalis pada gagal jantung terutama berdasarkan atas efek inotropik positifnya. Efek penting lainnya adalah kerja tak langsungnya berupa penurunan denyut sinus. Karena efek inotropik positif ini, fungsi ventrikel membaik, isi sekuncup meningkat (jantung sanggup memompa lebih banyak darah) dan volume akhir sistolik menurun. Selanjutnya, isi ventrikel pada saat awal diastol menurun, dan bila pengisian tetap, tekanan serta volume akhir diastol akan menurun. Walaupun panjang serabut berkurang (karena isi ventrikel berkurang), kuat kontraksi ventrikel tetap meningkat disertai peningkatan isi sekuncup karena adanya perbaikan status inotropik. Maka terjadi pengecilan jantung dan peningkatan curah jantung, walaupun denyut jantung menurun. Perbaikan sirkulasi akan menurunkan aktivitas simpatis yang selanjutnya akan menurunkan resistensi sistemik sehingga beban hilir ventrikel kiri menurun dan fungsi jantung membaik.

Mekanisme berkurangnya udem oleh digitalis cukup menarik perhatian. Selain karena perbaikan curah jantung, digitalis akan menurunkan aktivitas simpatis karena perbaikan hemodinamik sehingga aliran darah ke ginjal membaik. Efek langsung digitalis terhadap serabut aferen otonom di jantung mengakibatkan penurunan impuls simpatis seluruh tubuh termasuk ke ginjal. Ini terbukti dari penetasan asetilstrofantidin ke permukaan epikardium ventrikel atau suntikan ke dalam sirkulasi koroner anjing yang segera menyebabkan penurunan aktivitas simpatis di ginjal. Kelihatannya efek ini diperantarai oleh reseptor saraf di jantung yang berhubungan dengan serabut aferen vagus. Mekanisme ini dapat menerangkan sejumlah respons lainnya terhadap digitalis yang terlihat sebelum kerja inotropik positif menjadi nyata.

Walaupun efek utamanya adalah meningkatkan kontraksi jantung, efek digitalis terhadap tonus dan daya tampung (*capacitance*) vena cukup berarti karena keduanya dapat mengubah tekanan yang tersedia untuk pengisian ventrikel. Pemahaman hubungan timbal balik ini penting untuk diketahui karena pada gagal jantung kongestif digitalis seringkali diberikan bersama diuretik (yang menurunkan volume darah dan tekanan pengisian ventrikel) dan vasodilator (yang menurunkan *preload*, *afterload* atau keduanya).

2.4. FARMAKOKINETIK

Pembahasan mengenai farmakokinetik digitalis akan dibatasi pada digoksin dan digitoksin, karena kedua sediaan ini paling banyak digunakan dan paling banyak diteliti efek klinisnya. Data farmakokinetik yang penting untuk digoksin dan digitoksin diringkas dalam Tabel 20-1.

ABSORPSI. Penyerapan digoksin pada pemberian per oral agak bervariasi dan sangat ditentukan oleh jenis sediaan yang digunakan, adanya makanan, serta waktu pengosongan lambung. Absorpsi paling baik pada sediaan dalam vehikulum zat hidro-alkoholik. Terdapat perbedaan bioavailabilitas antar obat dari pabrik yang berbeda, bahkan antar tablet dengan nomor adon (*batch number*) berbeda dari suatu pabrik, dan ini menimbulkan masalah klinis yang bermakna. Absorpsi dari sediaan tertentu dapat rendah sekali, yaitu 40%, sementara yang lain mencapai 75%. Perbedaan bioavailabilitas terjadi karena perbedaan kecepatan dan derajat disolusi. Oleh karena itu dianjurkan agar setiap dokter menggunakan satu macam sediaan yang sudah

dikenalnya secara tetap, atau menuliskan nama pabrik pembuatnya bila obat diresepkan berdasarkan nama generik.

Penyerapan digoksin dihambat oleh adanya makanan dalam saluran cerna, melambatnya pengosongan lambung, dan sindrom malabsorpsi. Pemberian bersama obat-obat seperti kolestiramin, kolestipol, kaolin, pektin karbon aktif juga mengurangi absorpsi. Demikian pula pemberian neomisin, siklofosamid, vinkristin, dan laksans. Pada 10% penderita, digoksin diubah dalam jumlah yang cukup banyak menjadi dihidrodigoksin oleh mikroorganisme usus dan resin pengikat steroid. Kadar puncak digoksin dalam plasma dicapai dalam waktu 2-3 jam setelah pemberian per oral dengan efek maksimal selama 4-6 jam. Bila digoksin tidak diberikan dalam dosis beban (*loading dose*), diperlukan waktu sampai 1 minggu untuk mencapai kadar mantap (*steady state*) dalam plasma, karena waktu paruh obat dalam tubuh adalah antara 1 sampai 2 hari.

Penyerapan digitoksin lebih sempurna (mendekati 100%) daripada digoksin karena digitoksin lebih larut dalam lemak. Maka dosis IV diasumsikan sama dengan dosis oral. Tidak ada masalah bio-

Tabel 20-1. DOSIS, WAKTU TIMBULNYA EFEK DAN NASIB DIGOKSIN DAN DIGITOKSIN PADA MANUSIA

	Digoksin	Digitoksin
Dosis digitalisasi (rata-rata)		
Oral	0,75 - 1,5 mg	0,8 - 1,2 mg
IV	0,5 - 1,0 mg	0,8 - 1,2 mg
Dosis pemeliharaan per hari (rata-rata)		
Oral	0,125 - 0,5 mg	0,05 - 0,2 mg
IV	0,25 mg	0,1 mg
Mula kerja		
Oral	1,5 - 6 jam	3 - 6 jam
IV	5 - 30 menit	30 - 120 menit
Efek maksimal		
Oral	4 - 6 jam	6 - 12 jam
IV	1,5 - 3 jam	4 - 6 jam
Absorpsi intestinal	40 - 90% (75%)	90 - 100%
Ikatan protein plasma	25%	95%
Waktu paruh disposisi	1,6 hari	4 - 7 hari
Jalur eliminasi	ginjal	hati
Siklus enterohepatik	sedikit	banyak
Kadar terapi (plasma)	0,5 - 2,0 ng/ml	10 - 35 ng/ml

availabilitas penting dengan digitoksin, tetapi kecepatan penyerapannya dipengaruhi oleh faktor-faktor yang sama dengan digoksin. Karena waktu paruhnya yang panjang, kadar mantap dalam plasma lambat tercapai dan pemulihan dari keracunan juga lebih lambat.

DISTRIBUSI. Distribusi glikosida dalam tubuh berlangsung lambat, sebagian karena volume distribusinya yang besar (kira-kira 6 L/kg). Seperti halnya dengan obat lain, gagal jantung memperlambat tercapainya kadar mantap. Kira-kira 25% digoksin terikat pada protein plasma, sedangkan digitoksin lebih dari 95%. Perbedaan dalam ikatan protein ini sebagian akan menimbulkan perbedaan dalam volume distribusi dan kadar terapi. Digitalis disebar ke hampir semua jaringan, termasuk ke eritrosit, otot skelet, dan jantung. Pada keadaan seimbang, kadar dalam jaringan jantung 15-30 kali lebih tinggi daripada kadar dalam plasma, sementara kadar dalam otot skelet setengah kadar dalam jantung. Ikatan glikosida jantung dengan jaringan menurun apabila kadar K^+ ekstrasel meningkat. Efek maksimal baru timbul 1 jam atau lebih setelah kadar maksimal di jantung tercapai.

ELIMINASI. Digoksin dieliminasi terutama melalui ginjal. Obat ini mengalami filtrasi di glomerulus dan disekresi melalui tubulus. Ada sedikit reabsorpsi di lumen tubulus, dan ini menjadi nyata bila kecepatan aliran cairan tubulus sangat berkurang. Beberapa penderita lainnya membentuk antibodi terhadap glikosida sehingga efek terapi tidak terjadi.

Digitoksin dimetabolisme secara aktif oleh enzim mikrosom hati, dan salah satu metabolitnya adalah digoksin. Metabolisme digitoksin dapat dipercepat oleh obat yang merangsang enzim mikrosom yaitu fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, dan rifampisin; efek ini bervariasi antar penderita.

Waktu paruh eliminasi digoksin rata-rata adalah 1,6 hari, dan sangat ditentukan oleh fungsi ginjal. Tindakan-tindakan yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal, seperti pemberian vasodilator dapat menimbulkan perubahan yang nyata dalam eliminasi digoksin. Waktu paruh eliminasi digitoksin hampir 7 hari dan tidak banyak berubah pada gangguan faal hati. Hal ini mencerminkan cadangan hati yang besar dalam metabolisme obat ini. Digitoksin mengalami siklus enterohepatik, tetapi hanya sedikit obat utuh yang dieliminasi melalui usus.

Pada usia lanjut dosis digoksin perlu dikurangi karena bersihan kreatinin dan volume distribusi berkurang. Pada pasien obese, perhitungan dosis se-

baiknya berdasarkan berat badan ideal; pemberian digoksin atas berat badan aktual dapat melebihi dosis yang diperlukan sebab kadar digoksin dalam jaringan lemak sangat sedikit. Dosis digoksin perlu dikurangi pada penderita gangguan fungsi ginjal. Sebaliknya gangguan absorpsi usus halus dapat mengganggu absorpsi obat, tetapi penyakit hati kronis agaknya tidak mempengaruhi farmakokinetik digoksin secara berarti.

2.5. INTOKSIKASI

Rasio terapi digitalis sangat sempit sehingga 5-20% penderita umumnya memperlihatkan gejala toksik dengan manifestasi yang sukar dibedakan dengan tanda-tanda gagal jantung. Keracunan ini biasanya terjadi karena (1) pemberian dosis beban yang terlalu cepat; (2) akumulasi akibat dosis penunjang yang terlalu besar; (3) adanya predisposisi untuk keracunan; atau (4) takar lajak.

Efek toksik digitalis sering dijumpai dan dapat sedemikian berat sehingga menyebabkan kematian. Sebab yang paling sering ialah pemberian bersama diuretik yang menyebabkan depleksi kalium. Gejalanya berbeda-beda, dapat mengenai hampir semua sistem organ dalam tubuh, dan umumnya merupakan kelanjutan dari efek farmakodinamiknya. Efek toksik utama ialah terhadap jantung yang bila luput dari perhatian atau tidak ditangani dengan baik, sering kali berakhir dengan kematian. Karena itu para dokter harus mengetahui tanda-tanda awal keracunan, mengenal kondisi penderita, mengenal obat-obat yang meningkatkan risiko keracunan, dan menguasai cara mengatasi keracunan. Penderita pun harus diberitahukan tentang hal-hal yang mungkin mereka alami selama pengobatan.

EFEK TOKSIK TERHADAP JANTUNG

Gejala umum intoksikasi digitalis tampak pada saluran cerna dan susunan saraf pusat tetapi gejala yang paling berbahaya adalah gangguan irama denyut dan konduksi jantung (perlambatan dari blok AV total). Dalam kadar yang sangat tinggi obat dapat mengganggu konduksi di atrium yang pada gambaran EKG tampak sebagai perpanjangan gelombang P.

Penting disadari bahwa tidak semua gangguan ritme yang menyertai kadar digitalis plasma yang tinggi merupakan tanda keracunan digitalis. Sedangkan kadar obat yang rendah dalam plasma,

tidak dapat menyingkirkan kemungkinan terjadinya keracunan dan aritmia akibat obat. Pengukuran kadar obat dalam plasma hanya merupakan petunjuk kasar dalam penentuan efektivitas dan keracunan, karena penyakit jantungnya sendiri dapat menimbulkan aritmia dan gangguan konduksi jantung. Diagnosis aritmia karena digitalis ditentukan berdasarkan respons yang terlihat setelah obat dihentikan.

Walaupun manifestasi keracunan digitalis dapat menyerupai setiap bentuk aritmia atau kelainan konduksi, ada beberapa kelainan yang khas. Digitalis dapat menyebabkan sinus bradikardia dan dapat menimbulkan blokade SA total, terutama pada penderita dengan penyakit pada sinus SA. Keracunan dapat pula bermanifestasi dalam bentuk gangguan ritme atrium, termasuk depolarisasi prematur, takikardia supraventrikel paroksismal dan nonparoksismal. Aritmia ini sangat mungkin disebabkan oleh depolarisasi ikutan atau rangsang *reentry* akibat depresi konduksi nodus AV dan nodus SA; mungkin pula karena peningkatan otomatisitas oleh digitalis. Belum ada cara pemeriksaan yang dapat membedakan berbagai mekanisme aritmia ini.

Efek digitalis pada taut AV (*AV junction*) penting untuk efek terapi maupun efek toksiknya. Keracunan ditandai oleh adanya blokade AV berat dan munculnya ritme taut AV yang dipercepat (*accelerated AV junctional rhythm*). Kelainan yang khas dapat berupa denyut lepas (*escape beat*) atau berupa takikardia taut AV nonparoksismal. Jenis aritmia ini hampir selalu karena digitalis, tetapi sesekali dapat disebabkan oleh infark miokard inferior atau miokarditis akut.

Gangguan irama ventrikel yang paling sering menyertai keracunan digitalis adalah depolarisasi prematur, yang muncul sebagai pulsus bigeminus atau trigeminus, tetapi aritmia ini tidak spesifik untuk digitalis. Keracunan digitalis dapat pula menimbulkan takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel. Takikardia ventrikel mungkin berasal dari otomatisitas serabut Purkinje yang meningkat.

EFEK SAMPING LAIN. Gejala saluran cerna. Anoreksia, mual, dan muntah merupakan gejala keracunan digitalis paling dini. Dan hilang dalam beberapa hari bila pemberian obat dihentikan. Mual dan muntah terutama berdasarkan atas efek langsung digitalis pada pusat muntah di batang otak; selain itu juga akibat efek iritasi langsung terhadap saluran cerna yaitu oleh pulvus folia digitalis. Gejala

anoreksia seringkali tidak terdeteksi pada pasien lanjut usia dan depresi.

Gejala neurologik. Sakit kepala, letih, lesu, dan pusing ialah gejala umum yang dapat dijumpai pada awal keracunan digitalis, kelemahan otot, mudah letih merupakan gejala yang menonjol. Neuralgia, biasanya mengenai 1/3 bagian bawah muka sehingga menyerupai neuralgia trigemini, dapat merupakan gejala paling awal, paling berat, dan bahkan dapat merupakan satu-satunya gejala intoksikasi digitalis; ekstremitas dan punggung dapat pula terkena; sesekali dapat terjadi kejang. Gejala mental dapat berupa disorientasi, pikiran kacau, afasia, bahkan delirium atau halusinasi. Efek neuropsikiatri terutama cenderung timbul pada penderita usia lanjut yang disertai penyakit aterosklerotik walaupun peran digitalis di sini tidak jelas.

Penglihatan. Penglihatan sering kabur. Sering terlihat tepi yang berwarna putih sekitar bayangan objek yang gelap, dan objek seperti berembun. Penglihatan warna dapat terganggu (*chromatopsia*) terutama terhadap warna kuning dan hijau. Penderita dengan intoksikasi digitalis sering mengeluh segalanya tampak kuning. Ambliopia, diplopia dan skotoma selintas dapat pula timbul. Pernah pula dilaporkan bahwa digitalis dapat menimbulkan neuritis retrobulber dan kerusakan saraf penglihatan.

Efek samping lain berupa ginekomastia pada pria dapat ditimbulkan oleh digitalis. Diduga karena digitalis mempunyai efek estrogenik karena struktur kimianya mirip hormon kelamin.

FAKTOR YANG MEMPERMUDAH INTOKSIKASI

Penyebab intoksikasi digitalis yang paling sering ialah pemberian dosis pemeliharaan yang terlalu besar. Berbagai faktor berperan dalam mengubah kepekaan jantung terhadap digitalis. Kadar K^+ plasma yang rendah barangkali merupakan sebab keracunan yang paling penting karena kebanyakan penderita gagal jantung menerima diuretik. Dialisis dapat pula menimbulkan deplesi kalium. Kadar Ca^{++} yang terlalu tinggi pada plasma dapat pula berperan dalam menimbulkan keracunan. Hal ini terjadi karena istirahat di tempat tidur yang lama, mieloma, dan penyakit paratiroid. Kadar magnesium yang rendah dalam plasma memberikan efek yang sama seperti kadar kalsium yang tinggi. Hipotiroid meningkatkan kecenderungan terjadinya keracunan karena eliminasi digitalis ditekan, dan

dalam keadaan ini jantung lebih peka terhadap digitalis. Sebaliknya, penderita hipertiroid mungkin memerlukan dosis digitalis yang lebih besar untuk mencapai efek terapi. Bila hiperkalemia timbul pada seorang penderita yang sedang menerima dosis pemeliharaan digitalis, blok AV total dapat terjadi.

Aktivitas simpatik yang tinggi dan sejumlah obat dapat meningkatkan aritmia karena digitalis. Pada beberapa penderita, mikroorganisme usus dapat mengubah digoksin yang diminum menjadi metabolit inaktif, yaitu dihidrodigoksin, maka pemberian antibiotik yang menekan flora usus tersebut akan menambah obat asal yang diserap, dan ini dapat menimbulkan keracunan.

Faktor lain yang ikut berperan dalam keracunan digitalis adalah keadaan jantung itu sendiri, misalnya iskemia miokard dan gagal jantung yang berat. Pada iskemia ada kecenderungan menurunnya penyediaan energi yang kemudian akan menekan fungsi pompa Na^+ . Pada gangguan sirkulasi atau oksigenisasi berat akan ada hipoksia dan asidosis. Hal yang terakhir ini sudah pasti mempermudah keracunan karena penurunan pH akan disertai oleh peningkatan Ca^{++} dan hambatan pompa Na^+ . Pada gagal jantung berat akan terjadi peningkatan aktivitas simpatik atau pengosongan simpanan norepinefrin, dan keduanya mungkin berperan menimbulkan keracunan. Usia lanjut hampir selalu memerlukan dosis pemeliharaan yang rendah, dan sebaliknya bayi dan anak, seringkali memerlukan dosis yang lebih tinggi daripada dosis yang dihitung menurut berat badan. Tetapi bayi prematur biasanya sangat peka terhadap digitalis. Selama 24 sampai 48 jam setelah serangan infark miokard kemungkinan terjadinya efek toksik digitalis terhadap irama dan konduksi lebih besar.

PENGOBATAN KERACUNAN DIGITALIS

Keracunan digitalis hampir selalu dapat diatasi bila dikelola dengan tepat. Yang penting ialah menegakkan diagnosis yang benar. Penderita sedapatnya dirawat di ruang perawatan intensif sehingga pemantauan EKG dapat dilakukan terus menerus. Pemberian digitalis dan diuretik yang menurunkan kadar K^+ harus dihentikan. Bila aritmia cukup berat, diperlukan terapi tambahan. Garam kalium, fenitoin, dan lidokain paling efektif untuk mengatasi keracunan digitalis. Pemberian K^+ , secara oral maupun IV menurunkan ikatan digitalis dengan jaringan jantung dan secara langsung

meniadakan efek kardiotoxik digitalis. Kadar K^+ sebelum dan sewaktu pemberian kalium penting diukur. Bila nilainya normal atau rendah, penambahan K^+ biasanya menekan denyut ektopik dan aritmia akibat digitalis, dan depresi hantaran AV diperbaiki. Sebaliknya bila kadar awal K^+ dalam plasma tinggi, penambahan K^+ lebih lanjut akan memperberat blokade AV dan menekan otomatisasi pacu ventrikel sehingga mungkin terjadi hambatan AV total dan henti jantung. Pemberian K^+ dikontraindikasikan bila ada blok AV yang berat.

Di antara antiaritmia, fenitoin dan lidokain sangat efektif menekan aritmia atrium dan ventrikel akibat digitalis. Antiaritmia lain misalnya kuinidin, prokainamid dan propranolol sewaktu-waktu dapat efektif, tetapi cenderung menyebabkan aritmia juga. Di samping itu, kuinidin dapat meninggikan kadar digitalis dalam plasma. Atropin kadang-kadang dapat mengurangi sinus bradikardia, henti nodus SA, dan blokade jantung derajat II dan III. Penggunaan renjat listrik (*electrical countershock*) sebagai antiaritmia pada penderita dalam digitalisasi berbahaya karena dapat menimbulkan kelainan konduksi yang berat dan aritmia ventrikel. Bila renjat listrik harus digunakan, kekuatannya harus serendah mungkin. Pada keracunan berat, dapat dipertimbangkan pemberian antibodi terhadap digitalis (*fragment Fab*), kompleks Fab-digitalis diekskresi melalui urin.

2.6. INTERAKSI OBAT

Kuinidin meninggikan kadar digitalis karena obat ini mula-mula menggeser digoksin dari ikatannya di jaringan. Tingginya kadar mantap terutama karena obat ini mengurangi bersihan ginjal sebanyak 40-50%. Perubahan yang timbul sebanding dengan tingginya dosis kuinidin, akan tetapi ada perbedaan individual dalam besarnya peningkatan. Pada umumnya kadar digoksin naik dua kali, tetapi kisarannya dapat mencapai empat kali. Kadar digoksin plasma mulai meningkat dalam waktu 24 jam setelah kuinidin diberikan dan mantap setelah 4 hari, setelah itu tetap tinggi kecuali bila dosis digoksin dikurangi. Bila digoksin dan kuinidin diberikan bersama, efek digoksin terhadap jantung dan susunan saraf pusat meningkat dan akhirnya dapat terjadi gejala-gejala keracunan. Oleh karena itu, penderita yang diobati sekaligus dengan digitalis dan kuinidin harus diawasi dengan cermat terutama gambaran EKG-nya, dan kadar digoksin plasma dimonitor hingga tercapai kadar mantap yang baru. Obat lain yang dapat menimbulkan interaksi yang

mirip dengan kuinidin adalah kuinin, verapamil, diltiazem, dan amiodaron.

Amfoterisin B dapat menimbulkan hipokalemia, sehingga mempermudah timbulnya intoksikasi digitalis. Pemberian β -adrenergik atau suksinilkolin mungkin meningkatkan aritmia pada penderita yang mendapat digitalis. Beberapa obat seperti nifedipin, spironolakton, amilorid, dan triamteren dilaporkan dapat menurunkan bersihan digoksin oleh ginjal. Obat-obat perangsang enzim mikrosom hati, misalnya fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, rifampisin dan lain-lain mempercepat metabolisme digoksin.

2.7. PENGGUNAAN KLINIK

GAGAL JANTUNG. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, digitalis bukan satu-satunya obat pada gagal jantung. Pada gagal jantung ringan, pemberian digitalis baru dipertimbangkan bila pembatasan aktivitas fisik, pengurangan garam, penggunaan diuretik, dan vasodilator belum menolong. Penurunan kerja jantung karena berkurangnya beban hilir dan menurunnya tekanan pengisian ventrikel (yang disebabkan oleh diuretik dan vasodilator) seringkali cukup untuk mengatasi gejala gagal jantung. Dengan demikian digitalis tidak mutlak digunakan untuk setiap kasus. Lebih lanjut, karena pemberian digitalis jangka lama disertai dengan toksisitas yang nyata, seyogianya obat ini tidak diberikan kecuali bila ada indikasi yang jelas.

Peran digitalis dalam pengobatan gagal jantung telah lebih tegas dengan rampungnya beberapa penelitian berpembanding. Pada beberapa penelitian, penghentian digitalis pada penderita yang juga mendapat diuretik atau vasodilator atau keduanya tidak nyata memperburuk fungsi jantung. Pada penelitian lain ditemukan bahwa digitalis bermanfaat dalam pengobatan gagal jantung pada penderita yang irama jantungnya normal tetapi keluhanannya tidak dapat disembuhkan dengan diuretik. Pada penderita dengan irama sinus ini digoksin memang bermanfaat tetapi manfaatnya tidak besar. Dibandingkan dengan vasodilator penghambat ACE, digitalis sama efektif tetapi membawa risiko lebih besar. Maka sekarang ini, digitalis baru digunakan bila pembatasan aktivitas fisik, pengurangan asupan garam, serta pemberian diuretik dan vasodilator belum memberi efek terapi yang memadai. Tetapi bila gagal jantung disertai dengan fibrilasi atrium, digitalis masih merupakan obat pilihan, walaupun tersedia cara-cara lain pengendalian irama ventrikel.

Efek inotropik positif digitalis mungkin penting untuk penderita gagal jantung kronis, tetapi respons terhadap pengobatan sangat ditentukan oleh penyakit yang mendasarinya dan beratnya gangguan jantung, termasuk aritmia yang sering terjadi pada penderita demikian.

Gagal jantung dapat terjadi akibat (1) peningkatan kebutuhan aliran darah seperti pada penderita anemia atau bocor kiri ke kanan (*left to right shunt*); (2) peningkatan rintangan aliran misalnya pada hipertensi; dan (3) penurunan kapasitas kerja jantung misalnya pada penyakit arteri koroner. Pada dua penyebab pertama, digitalis dapat memperlihatkan efek inotropik positif yang kuat tetapi sirkulasi tidak dikembalikan ke tingkat normal. Pada penyebab ketiga, walaupun efek inotropik digitalis sudah maksimal, perbaikan fungsi tetap terbatas.

Digitalis paling efektif bila gagal jantung disebabkan oleh iskemia, hipertensi, kelainan katup, kelainan jantung bawaan atau kardiomiopati. Sebaliknya digitalis tidak bermanfaat pada gagal jantung akibat tirotoksikosis, anemia kronik, beriberi dan fistula A-V; pada keadaan ini pengobatan ditujukan untuk memperbaiki kelainan primer. Digitalis juga tidak efektif pada *cor pulmonale* kecuali bila fungsi ventrikel kiri berkurang. Respons yang buruk terhadap digitalis juga dijumpai pada demam reumatik yang aktif dan bentuk-bentuk lain miokarditis serta pada miokardiopati yang sudah lanjut. Perbaikan fungsi jantung oleh digitalis tergantung dari kapasitas cadangan jantung. Pada jantung yang rusak hebat, digitalis tidak banyak manfaatnya.

Digitalis tidak dianjurkan pada 48 jam pertama setelah infark miokard akut sebab obat ini sering menyebabkan timbulnya aritmia ventrikel. Takiaritmia supraventrikel yang sering timbul pada infark miokard ini diatasi dengan kardioversi DC, sedangkan gagal jantung kongestif dengan bendungan paru yang juga sering terjadi, dapat diatasi dengan diuretik atau vasodilator. Walaupun digitalis terbukti dapat memperbaiki hemodinamik pada penderita-penderita ini, penggunaannya hanya dibenarkan bila benar-benar dibutuhkan disertai pemantauan kadar digoksin dan kalium.

PENGGUNAAN LAIN

Fibrilasi atrium. Sekalipun tidak ada gagal jantung, digitalis berguna pada fibrilasi atrium. Pada keadaan ini denyut ventrikel yang terlalu cepat menimbulkan gejala palpitasi, dan menurunkan kapasitas kerja jantung yang akhirnya dapat menjelma menjadi gagal jantung.

Tujuan terapi digitalis pada fibrilasi atrium adalah **mengurangi frekuensi denyut ventrikel**. Fibrilasi atrium sendiri jarang dihambat oleh digitalis, dan pemberian digitalis tidak ditujukan untuk menghilangkan keadaan ini. Dosis yang diberikan disesuaikan agar dicapai denyut ventrikel 60-80 x per menit dalam keadaan istirahat, dan tidak melebihi 100 x per menit sewaktu latihan fisik sedang. Bila digitalis gagal menurunkan denyut ventrikel yang memadai, verapamil atau β -bloker dapat pula dicoba. Kadang-kadang digitalis digunakan sebagai obat pencegahan pada penderita yang cenderung mengalami fibrilasi atrium.

Flutter atrium. Digitalis dapat digunakan untuk mengendalikan *flutter* atrium. Efek primernya adalah meningkatkan masa refrakter efektif nodus AV. Efek ini hampir selalu disertai penurunan denyut ventrikel, melalui peningkatan derajat hambatan AV. Lebih lanjut, digitalis mencegah peningkatan mendadak denyut ventrikel sewaktu gerak badan, terkejut, atau akibat faktor lain yang menurunkan tonus vagus dan peningkatan efek simpatis pada nodus AV. Digitalis dapat menghentikan *flutter* atrium; akan tetapi biasanya diperlukan dosis besar sehingga orang lebih menyukai tindakan kardioversi. Digitalis dapat pula mengubah *flutter* atrium menjadi fibrilasi atrium, dan ini mempermudah pengendalian denyut ventrikel. Selanjutnya, bila digitalis dihentikan pemberiannya fibrilasi ini dapat kembali menjadi irama sinus. Perubahan dari *flutter* ke fibrilasi dan pengembalian ke irama sinus yang normal agaknya berdasarkan atas efek vagal digitalis. Bila digitalis diberikan sebelum pemberian kuinidin untuk mengkonversi *flutter* atrium ke irama sinus, risiko timbulnya keracunan digitalis meningkat.

Takikardia paroksismal. Takikardia paroksismal pada atrium dan nodus AV merupakan takiaritmia yang paling sering dijumpai sesudah fibrilasi atrium. Takikardia jenis ini seringkali dapat berhenti secara tiba-tiba dengan upaya mempertinggi aktivitas vagus. Dalam hal ini pemberian digitalis sering berhasil, agaknya karena efek perangsangan vagus. Untuk gangguan ini diperlukan pemberian sediaan IV kerja cepat. Harus diingat bahwa takikardia supraventrikel paroksismal yang disertai hambatan AV dapat merupakan manifestasi intoksikasi digitalis yang berat. Karena itu penting untuk memastikan diagnosis dan etiologi takiaritmia sebelum memberikan digitalis.

Digitalis jangan diberikan untuk mengobati fibrilasi atau *flutter* atrium pada anomali konduksi AV,

kecuali jika dapat dipastikan bahwa digitalis tidak meningkatkan frekuensi ventrikel akibat perpendekan ERP lintasan tambahan (*accessary pathway*).

2.8. SEDIAAN DAN POSOLOGI

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Untuk memperbaiki dan mempertahankan sirkulasi yang memadai pada gagal jantung maupun pada fibrilasi dan *flutter* atrium, diperlukan pemberian digitalis jangka panjang yang selalu memberikan kadar terapi di jantung. Bila tidak diperlukan efek yang segera, digitalis diberikan dalam dosis pemeliharaan setiap hari per oral; dengan cara ini efeknya baru terlihat setelah 4 x waktu paruh eliminasi. Akan tetapi, bila diperlukan efek terapi penuh dalam waktu singkat, maka harus diberikan dosis beban (*loading dose*) digitalis secara oral atau parenteral, agar langsung dicapai kadar terapi. Selanjutnya, pengobatan diberikan dengan dosis pemeliharaan yang lebih kecil.

Dosis beban biasanya disebut **dosis digitalisasi**, dan besarnya sukar diperkirakan. Secara teori, ini adalah kadar mantap cadangan total obat dalam tubuh yang adekuat yang menghasilkan efek terapi. Tetapi penetapan dosis tergantung keadaan individu. Dengan menerapkan prinsip perhitungan farmakokinetik, dosis ini dapat diperhitungkan. Akan tetapi, perhitungan ini masih harus disesuaikan dengan kondisi penderita, yaitu keadaan jantung dan penyebab kelainan jantungnya, serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya toksistas. Maka dosis digitalisasi mungkin jauh di bawah dosis yang diperhitungkan atau mungkin mencapai dosis toksik. Dalam praktek, dosis digitalisasi dipilih berdasarkan perkiraan, untuk itu Tabel 20-1 dapat dijadikan patokan dengan tetap mempertimbangkan faktor-faktor yang mempengaruhi kebutuhan penderita akan digitalis.

Kalau perlu dosis awal dapat diberikan secara IV; dan bila yakin bahwa penderita tidak dalam terapi digitalis, 1 mg digoksin dapat diberikan secara IV dalam waktu 5 menit atau lebih. Seringkali dosis ini dibagi dalam 2 kali pemberian dengan selang waktu 3-4 jam. Setelah dosis beban, dosis pemeliharaan diberikan setiap hari, dan setelah jangka waktu tertentu mungkin perlu dinaikkan atau diturunkan dosisnya sesuai dengan respons terapi dan kadar obat dalam plasma. Pemantauan kadar obat dan penyesuaian dosis secara individual ini

penting mengingat toksisitas digitalis yang sering berakibat kematian.

Besarnya dosis pemeliharaan sama dengan jumlah obat yang dieliminasi dari tubuh setiap hari yaitu kira-kira 35% dari seluruh timbunan dalam tubuh untuk digoksin dan kira-kira 10% untuk digitoksin. Pada fibrilasi atrium, dosis dapat disesuaikan dengan efeknya pada penurunan kecepatan denyut ventrikel yang diinginkan pada keadaan istirahat maupun latihan fisik. Penilaian efek digitalis pada penderita gagal jantung lebih sulit dilakukan, dan hendaknya ditujukan untuk mengukur perubahan tanda dan gejala gagal jantung seperti berat badan, dan berbagai parameter fungsi kardiovaskuler.

SEDIAAN DAN PEMILIHANNYA

Glikosida jantung yang tersedia di pasaran adalah tablet lanatosid C 0,25 mg; digoksin 0,25 mg dan beta-metildigoksin 0,1 mg. Zat aktif pada bubuk daun digitalis terutama adalah digitoksin; sediaan ini harus ditera secara hayati dengan bahan standard. Serbuk ini tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul yang berisi 100 mg. Digoksin juga tersedia dalam bentuk sediaan injeksi.

Semua glikosida digitalis mempunyai kerja farmakologi yang sama tetapi bervariasi dalam hal potensi, mula kerja, kecepatan absorpsi, serta laju dan jalan ekskresi. Karena itu dokter harus mengenal dengan baik sediaan yang dipilihnya. Pemilihan sediaan, dosis, dan cara pemberian dilakukan berdasarkan keadaan klinik penderita. Digitalis yang mula kerjanya cepat, misalnya digoksin, dapat diberikan IV bila diperlukan efek yang segera misalnya pada gagal jantung kongestif yang akut, sedangkan pada kasus yang tidak terlalu berat dan untuk terapi pemeliharaan digunakan digoksin atau digitoksin oral.

Digoksin dapat diberikan secara IV atau oral; tidak boleh secara IM karena menimbulkan nyeri hebat dan nekrosis otot. Setelah pemberian per oral efek baru terlihat dalam waktu 1,5 sampai 2 jam tergantung dari faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi dan bioavailabilitas tabletnya. Waktu paruh eliminasinya relatif pendek, sehingga kadar mantap digoksin dapat diubah dalam waktu yang cukup pendek. Karena waktu paruh yang pendek ini pula, efek terapi akan segera hilang bila penderita tidak minum obat beberapa kali saja, tetapi keuntungannya efek toksik juga hilang lebih cepat setelah obat dihentikan.

Tidak ada masalah bioavailabilitas dengan digitoksin. Obat ini hampir seluruhnya diserap pada pemberian per oral. Kelebihannya dibandingkan dengan digoksin ialah bahwa kadar digitoksin dalam plasma lebih lama bertahan, sehingga bermanfaat pada penderita yang kurang patuh. Kerugiannya adalah efek toksik digitoksin juga bertahan lebih lama sampai beberapa hari, setelah terapi dihentikan karena waktu paruh yang panjang.

3. OBAT GAGAL JANTUNG LAIN

3.1. DIURETIK

Pada gagal jantung, berkurangnya volume darah arterial menyebabkan ginjal menahan air dan garam. Sistem renin-angiotensin-aldosteron pun dipacu sehingga terbentuk angiotensin II yang merangsang sekresi aldosteron. Aldosteron menambah retensi natrium disertai pembuangan kalium. Semua ini yang menyebabkan retensi cairan pada penderita gagal jantung. Diuretik memacu ekskresi NaCl dan air sehingga beban hulu berkurang dan gejala bendungan paru dan bendungan sistemik berkurang. Diuretik juga mengurangi volume ventrikel kiri dan tegangan dindingnya sehingga resistensi perifer menurun. Kini, diuretik merupakan pilihan pertama pada gagal jantung kronik yang ringan dengan irama sinus. Pada gagal jantung yang lebih berat, penggunaan diuretik harus lebih hati-hati dan pengaruhnya terhadap gangguan elektrolit yang telah ada sebelumnya harus dipertimbangkan.

Pada fungsi ginjal yang normal, tiazid adalah obat terpilih untuk gagal jantung. Golongan obat ini meningkatkan ekskresi Na^+ dan Cl^- melalui urin. Secara sekunder terjadi pengeluaran K^+ yang akan membahayakan penderita yang juga mendapat digitalis, karena itu pada penderita demikian perlu dilakukan pengukuran kadar elektrolit secara berkala. Hipokalemia yang ditimbulkan oleh tiazid dapat diatasi dengan tambahan K^+ atau dengan pemberian diuretik hemat kalium.

Diuretik kuat, misalnya furosemid, bermanfaat pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus < 30 ml/menit), atau penderita yang udemnya menetap. Furosemid biasanya digunakan untuk menangani bendungan paru pada infark miokard akut. Penggunaan diuretik yang berlebihan dihindari sebab hipovolemia yang diakibat-

kannya akan mengurangi curah jantung, mengganggu fungsi ginjal, dan menyebabkan kelemahan umum. Selain itu, diuretik yang berlebihan dapat menyebabkan pula udem yang refrakter. Pada keadaan demikian, diuretik sebaiknya diberikan secara berselang untuk mempertahankan keadaan bebas udem.

Pembahasan lebih rinci tentang diuretik dapat dilihat pada Bab 25.

3.2. VASODILATOR

Seperti telah dijelaskan, gagalnya fungsi pompa jantung menyebabkan dipacunya berbagai mekanisme kompensasi di antaranya meningkatnya tonus simpatis dan aktivasi sistem RAA untuk mempertahankan pengisian jantung. Mekanisme ini pada mulanya diimbangi dengan dilepasnya zat-zat pengatur endogen untuk memacu natriuresis dan vasodilatasi sehingga tercapai kembali keseimbangan homeostasis. Namun, pada gagal jantung yang berlanjut, keseimbangan ini akan bergeser sehingga vasokonstriksi dan retensi cairan lebih menonjol. Lama kelamaan beban jantung semakin berat karena resistensi perifer yang meningkat. Vasodilator mengurangi vasokonstriksi yang berlebihan ini.

Vasodilator kini berperan penting dalam mengatasi gagal jantung, lebih-lebih yang berhubungan dengan hipertensi, penyakit jantung iskemik, insufisiensi mitral atau aorta dan kardiomiopati yang menyebabkan bendungan. Efeknya relatif berbeda tergantung dari pembuluh mana yang dipengaruhi, arteriol (pembuluh resisten) atau vena (pembuluh penampung). Arteriodilator terutama mengurangi beban tahanan pada aorta sehingga isi sekuncup lebih banyak, sedangkan venodilator menyebabkan berkurangnya tekanan pengisian ventrikel kiri sehingga daya tampungnya saat diastol membaik. Ini menyebabkan hilangnya gejala bendungan paru.

Pemilihan vasodilator untuk penderita gagal jantung dilakukan berdasarkan gejala gagal jantung dan parameter hemodinamik yang ada. Pada penderita yang tekanan pengisiannya (*filling pressure*) tinggi sehingga sesak napas merupakan gejala yang menonjol, **venodilator** akan membantu mengurangi gejala. Sebaliknya, penderita dengan curah jantung yang rendah yang ditandai dengan kelelahan umum (*fatigue*) akan tertolong dengan **arteriodilator**. Tetapi pada penderita gagal jantung

kronis yang kurang responsif terhadap pengobatan, biasanya kedua faktor di atas berperan sehingga diperlukan vasodilator yang sekaligus bekerja pada arteriol dan vena.

Contoh obat yang berfungsi sebagai arteriodilator adalah, hidralazin, fentolamin; sebagai venodilator : nitrat organik; dan yang bekerja seimbang sebagai dilator arteri dan vena adalah penghambat ACE, α -bloker serta Na-nitroprusid.

Secara praktis, vasodilator dibedakan juga menurut jangka waktu penggunaannya. Vasodilator parenteral, misalnya Na-nitroprusid atau nitroglicerine IV digunakan dalam jangka pendek untuk gagal jantung kronik yang mengalami eksaserbasi akut yang berat yang tak teratasi oleh digitalis dan diuretik, juga untuk gagal jantung kiri akut yang disertai udem paru. Pemberian vasodilator oral jangka panjang ditujukan untuk gagal jantung kronik. Dalam kelompok ini termasuk penghambat ACE dan vasodilator lain.

Pemberian ACE. Dalam kelompok ini dikenal kaptopril, enalapril, dan lisinopril. Enalapril mempunyai masa kerja yang lebih panjang. Pada kebanyakan penderita gagal jantung refrakter, kaptopril memperbaiki hemodinamik maupun kemampuan kerja, dan mengurangi gejala gagal jantung. Manfaatnya ternyata tampak juga pada penderita yang aktivitas renin plasmanya rendah. Kaptopril sering menyebabkan hilangnya hipokalemia dan hiponatremia, serta memperbaiki ketahanan hidup. Penghambat ACE yang semula diindikasikan untuk penderita yang kurang responsif terhadap digitalis dan diuretik, kini juga digunakan untuk awal pengobatan gagal jantung.

Penghambat ACE dapat menggantikan digitalis untuk gagal jantung ringan sampai sedang yang telah mendapat diuretik. Walaupun demikian, digitalis lebih baik untuk penderita yang fungsi sistol ventrikel kiri sangat berkurang, pada penderita takiaritmia supraventrikel yang ventrikelnnya sangat peka, atau pada mereka yang cenderung mengalami hipotensi bila mendapat vasodilator. Hipotensi mungkin timbul pada awal terapi dengan penghambat ACE, maka obat ini harus dimulai dengan dosis rendah yang kemudian disesuaikan dengan kebutuhan secara hati-hati, terutama pada penderita usia lanjut, dan pada keadaan hiponatremia atau dehidrasi. Pada kelompok ini diuretik mungkin perlu dikurangi dahulu dosisnya.

Penghambat ACE mengurangi volume dan tekanan pengisian ventrikel kiri, tetapi juga meningkatkan curah jantung. Denyut jantung dan

tekanan darah akan menurun pada awalnya, sedangkan pada penggunaan jangka panjang alir darah ginjal meningkat.

Dosis kaptopril yang dianjurkan adalah 2-3 kali 6,25 mg - 12,5 mg sehari dan perlahan-lahan dinaikkan bila perlu. Efek samping dengan dosis ini sangat jarang terjadi. Kaptopril tersedia sebagai tablet 12,5; 25; dan 50 mg. Dosis enalapril mulai dengan 2 kali 1,25 mg sehari untuk kemudian dinaikkan bertahap. Sediaan tersedia sebagai tablet 5 dan 10 mg. Lisinopril yang tersedia sebagai tablet 5, 10, dan 20 mg, dimulai dengan dosis 2,5 mg sekali sehari.

Na-NITROPRUSID. Karena berefek arteriodilator dan venodilator, obat ini mengurangi tekanan pengisian dan meningkatkan curah jantung pada penderita gagal jantung dengan gangguan fungsi pompa yang berat. Obat ini lebih efektif dan lebih cepat mula kerjanya dibandingkan dengan furosemid. Meningkatnya isi sekuncup yang ditimbulkannya dapat mengimbangi turunnya resistensi perifer sehingga tekanan darah biasanya tidak banyak berubah. Kombinasi dengan zat inotropik misalnya dobutamin akan meningkatkan efektivitasnya, lebih-lebih pada penderita dengan komplikasi hipotensi.

Dosis yang biasa diberikan adalah 15-20 µg/menit pada orang dewasa dan 0,1-8 µg/kgBB/menit pada anak-anak.

NITROGLISERIN. Indikasi utama obat ini ialah pada angina pectoris (lihat Bab 23) maka obat ini merupakan pilihan pertama untuk eksaserbasi akut gagal jantung pada penderita penyakit jantung koroner berat, dan pada mereka yang tekanan pengisiannya sangat tinggi sementara tekanan arteriольnya agak rendah. Nitrogliserin mengurangi beban hulu sama baiknya dengan nitroprusid, tetapi efeknya pada arteriоль kecil. Manfaatnya terutama jelas dalam menurunkan bendungan paru.

HIDRALAZIN. Obat ini tergolong arteriodilator, sehingga penggunaan jangka panjang pada gagal jantung kongestif akan memperbaiki hemodinamik dan meningkatkan aliran darah ke ginjal dan tungkai, tetapi tidak memperbaiki kemampuan kerja. Refleks takikardi yang sering timbul dalam pengobatan hipertensi jarang terjadi pada pengobatan gagal jantung.

Toleransi terhadap hidralazin dapat terjadi pada sebagian kasus sehingga pengobatan jangka panjang dengan hidralazin sering tidak efektif. Dosis yang diperlukan bervariasi, tetapi biasanya lebih besar daripada dosis sebagai antihipertensi.

Prazosin. α -bloker ini bekerja terhadap arteriоль maupun vena dan efeknya lebih jelas pada kerja fisik ketimbang pada istirahat. Hipotensi ortostatik yang sering muncul dalam pengobatan hipertensi jarang tampak pada pengobatan gagal jantung. Toleransi secara hemodinamik dan klinik dapat terjadi pada prazosin. Kemungkinan ini dapat dikurangi dengan (a) menambahkan diuretik, (b) meningkatkan dosis prazosin, atau (c) menggantinya dengan vasodilator lain.

3.3. INOTROPIK LAIN

Agonis adrenergik dan penghambat fosfodiesterase adalah obat yang juga digunakan untuk terapi gagal jantung karena efek meningkatkan kontraktilitas miokard. Obat-obat ini biasanya digunakan untuk gagal jantung yang tidak dapat diatasi dengan digitalis, diuretik, dan vasodilator.

Agonis adrenergik. Dopamin, selain merangsang reseptor β_1 di miokard, juga merangsang reseptor dopamin di ginjal dan pembuluh mesenterium, serta reseptor α . Obat ini terutama digunakan untuk mengatasi syok kardiogenik yang disertai hipotensi, tetapi juga bermanfaat untuk terapi jangka pendek gagal jantung kronik refrakter yang berat.

Dobutamin dan ibopamin, suatu katekolamin sintetik, terutama bekerja pada adrenoseptor β_1 di miokard, hanya sedikit mempengaruhi reseptor β_2 dan α , tidak mempengaruhi reseptor dopamin. Dosis sedang meningkatkan kontraktilitas miokard tanpa meningkatkan frekuensi denyut jantung, sedangkan dosis lebih besar meningkatkan tekanan darah dan frekuensi denyut jantung. Hal ini agaknya menunjukkan kerjanya yang relatif selektif pada otot ventrikel.

Pada gagal jantung kronis dobutamin digunakan dalam jangka pendek untuk meningkatkan curah jantung. Dibandingkan dengan dopamin, obat ini lebih efektif dalam menurunkan tekanan pengisian ventrikel karena tidak meningkatkan tahanan perifer. Penggunaan bersama nitroprusid akan meningkatkan curah jantung lebih besar dan menurunkan resistensi perifer lebih banyak daripada penggunaan masing-masing obat. Kombinasi dengan nitrogliserin IV pun lebih memperbaiki fungsi jantung.

Dobutamin juga digunakan sebagai zat inotropik pada operasi jantung. Efektivitasnya sama dengan isoproterenol, bahkan beberapa peneliti memperlihatkan bahwa obat ini lebih sedikit menyebab-

kan takikardia dan aritmia. Golongan obat-obat ini agaknya kurang bermanfaat untuk penggunaan jangka lama, sebab terdapat petunjuk terjadinya desensitisasi adrenoseptor.

Takikardia dan hipertensi yang sering terjadi pada penggunaan dobutamin dapat diatasi dengan mengurangi dosis. Mual, sakit kepala, palpitasi, nyeri angina, sesak napas, dan aritmia ventrikel kadang-kadang terjadi; dobutamin juga dapat meningkatkan respons ventrikel terhadap fibrilasi atrium. Pada penderita penyakit jantung koroner tanpa gagal jantung, dobutamin dapat menyebabkan iskemia miokard.

Dobutamin HCl tersedia dalam bentuk serbuk 250 mg untuk penggunaan IV dengan dosis 2,5 - 10 $\mu\text{g/kgBB/menit}$; kadang-kadang dosis perlu dinaikkan sampai 40 $\mu\text{g/kgBB/menit}$. Obat ini dilarutkan dengan H_2O steril atau dekstrosa 5%, tidak boleh dengan Na-bikarbonat karena tak tercampurkan dengan larutan basa.

Amrinon dan milrinon. Kedua derivat bipiridin ini tampaknya bermanfaat untuk terapi akut gagal jantung. Kerjanya menghambat enzim fosfodiesterase F III (spesifik untuk jantung) yang menguraikan cAMP. Penghambatan enzim ini menyebabkan kadar cAMP intrasel meningkat sehingga ambilan Ca^{++} oleh sel miokard akan bertambah banyak. Maka efek inotropiknya bergantung pada cadangan cAMP intrasel. Obat ini juga bekerja langsung mengurangi resistensi perifer. Menurut penelitian terhadap sejumlah pasien, penambahan amrinon segera memperbaiki performans jantung dan kemampuan kerja pasien, tetapi manfaatnya dalam penggunaan jangka panjang masih belum diketahui. Amrinon digunakan untuk pengobatan gagal jantung kongestif jangka pendek yang refrakter terhadap digitalis, diuretik atau vasodilator.

Efek samping obat termasuk gangguan saluran cerna, hepatotoksitas, demam, trombositopenia reversibel, dan lain-lain.

21. OBAT ANTIARITMIA

Armen Muchtar dan F.D. Suyatna

1. Pendahuluan
2. Elektrofisiologi jantung
 - 2.1. Potensial istirahat
 - 2.2. Potensial aksi
 - 2.3. Eksitabilitas dan *refractoriness*
 - 2.4. Kesigapan (*responsiveness*) dan konduksi
3. Mekanisme aritmia
 - 3.1. Aritmia karena gangguan pembentukan impuls
 - 3.2. Aritmia yang disebabkan kelainan konduksi impuls
4. Klasifikasi obat antiaritmia
5. Pembahasan obat-obat
 - 5.1. Kelas IA : Kuinidin, Prokainamid dan Disopiramid
 - Kelas IB : Lidokain, Fenitoin, Tokainid dan Meksiletin
 - Kelas IC : Flekainid, Enkainid dan Propafenon
 - Kelas II : Propranolol, Asebutolol dan Esmolol
 - Kelas III: Bretilium, Amiodaron dan Sotalol
 - Kelas IV : Verapamil dan Diltiazem

1. PENDAHULUAN

Farmakoterapi aritmia jantung didasarkan pada pengetahuan tentang mekanisme, manifestasi klinik dan perjalanan alamiah aritmia yang hendak diobati dan pengertian yang jernih tentang farmakologi dari obat yang hendak digunakan. Pengetahuan farmakologi mencakup tentang pengaruh obat terhadap sifat-sifat elektrofisiologik jaringan jantung yang normal dan abnormal, efeknya terhadap sifat-sifat mekanik jantung dan pembuluh darah, interaksinya dengan sistem saraf otonom, dan efeknya terhadap organ lain. Terapi aritmia yang optimal memerlukan pemahaman yang baik mengenai farmakokinetik obat aritmia dan pengaruh penyakit terhadap obat. Akhirnya diperlukan pengetahuan yang luas mengenai efek samping obat antiaritmia dan pemantauan interaksinya dengan obat lain selama pengobatan.

2. ELEKTROFISIOLOGI JANTUNG

2.1. POTENSIAL ISTIRAHAT

Antara permukaan luar dan permukaan dalam membran sel jantung, ada perbedaan muatan yang

dinamakan **potensial istirahat** (V_m). Untuk kebanyakan sel jantung, besar potensial istirahat adalah - 80 sampai -90 mV, relatif terhadap cairan ekstrasel.

Potensial ini terjadi karena adanya perbedaan kadar ion, terutama Na^+ dan K^+ di permukaan luar dan dalam membran yang dihasilkan oleh transport aktif ion. Nilai lazim untuk kadar ion di dalam sel (i) dan cairan ekstrasel (o) dalam milimol per liter air adalah $[K]_o = 4$, $[K]_i = 150$, $[Na]_o = 140$ dan $[Na]_i = 6$ sampai 12. Persamaan Nernst dapat digunakan dalam menghitung besarnya tegangan (potensial) yang diperlukan untuk mempertahankan perbedaan kadar transmembran kation tertentu pada nilai yang konstan :

$$E_x = \frac{RT}{F} \ln \frac{[X]_o}{[X]_i}$$

dimana E_x adalah nilai tegangan, X_o dan X_i adalah kadar kation X di luar dan di dalam sel, R adalah konstanta gas, T adalah suhu absolut dan F adalah konstanta Faraday. Dengan menggunakan kadar ion yang telah disebut diatas, nilai $E_K = -97$ mV dan $E_{Na} = +65$ mV. Karena membran sel yang sedang istirahat terutama permeabel terhadap K^+ , maka

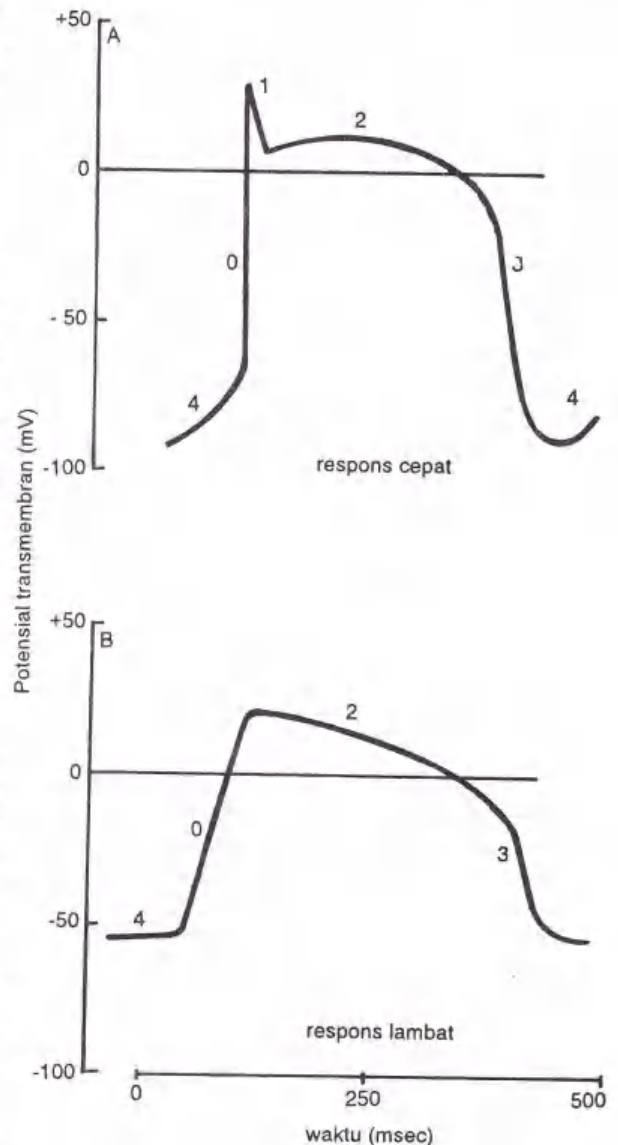
nilai V_m mendekati E_K . Akan tetapi ion lain, seperti Na^+ juga ikut menentukan besarnya V_m dalam keadaan membran istirahat, dan juga pompa Na (karena pompa ini menukar 3 Na^+ untuk 2 K^+).

2.2. POTENSIAL AKSI

Pada miokardium ditemukan beberapa jenis sel. Sel yang terpenting adalah sel jantung yang berfungsi untuk **bekerja** (*working myocardial cells*) dari atrium dan ventrikel; dan sel-sel yang berfungsi dalam **konduksi** impuls yaitu sel pacu (*pacemaker*) pada nodus SA dan AV serta serabut Purkinje yang berfungsi menghantarkan impuls listrik dengan cepat keseluruh jantung. Sel jantung yang berfungsi kontraksi dalam keadaan normal tidak mempunyai kemampuan automatisitas. Sedangkan sel pacu (*pacemaker*) dapat memulai suatu impuls listrik sendiri, menjalar keseluruh bagian jantung sehingga terjadi kontraksi (*excitation-contraction coupling*) selaras.

Bila sel jantung dirangsang terjadi suatu rentetan peristiwa perubahan potensial, yang disebabkan oleh perubahan arus ion melewati membran (transmembran). Potensial aksi transmembran yang khas pada serabut Purkinje diperlihatkan pada Gambar 21-1. Suatu potensial aksi terbagi atas beberapa fase. Fase 0 = depolarisasi cepat (*upstroke*); fase 1 = repolarisasi cepat sampai mencapai potensial yang datar (*plateau*); fase 2 = dataran potensial aksi; fase 3 = repolarisasi cepat; dan fase 4 = potensial diastolik.

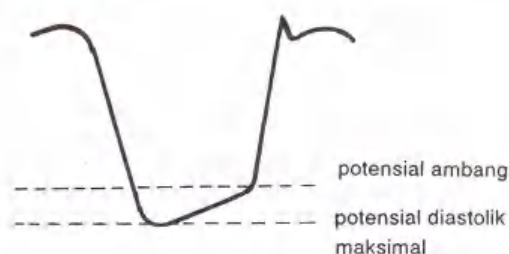
Pada otot atrium dan ventrikel yang biasa, V_m sewaktu diastol konstan; sel-selnya beristirahat dan baru memberikan respons jika menerima jalaran impuls atau rangsang luar. Tetapi sel sistem konduksi (nodus SA, AV dan His-Purkinje) memperlihatkan depolarisasi spontan phase-4 (*self excitation, automaticity*). Sewaktu diastol, sel-sel pacu (*pacemaker*) ini menunjukkan peningkatan secara perlahan rasio permeabilitas Na^+ terhadap K^+ . Arus yang ditimbulkan oleh ion Na^+ dan K^+ ini disebut **arus pacu** (*pacemaker current*) yang baru timbul bila V_m menjadi lebih negatif daripada -50 mV dan menimbulkan depolarisasi secara progresif sewaktu diastol. Arus masuk ion Ca^{++} lewat kanal T mungkin berperan pada bagian akhir fase-4. Aktivitas nodus SA lebih cepat daripada serabut Purkinje (ini penting sebagai pusat memulai kontraksi jantung yang sinkron), karena kinetika arus pacu pada nodus ini berlangsung lebih cepat.



Gambar 21-1. Diagram respons cepat dan respons lambat serabut purkinje mamalia.

- A. Respons cepat : Fase-fase respons cepat terdiri atas depolarisasi cepat (0), repolarisasi (1,2,3), dan depolarisasi diastolik lambat (4).
- B. Respons lambat : Respons lambat dimulai dari potensial transmembran yang lebih positif, yang memperlihatkan depolarisasi lambat, dan berlangsung lebih lama. Potensial aksi seperti ini menjalar sangat lambat dengan masa refrakter yang panjang.

Ciri lain dari sel pacu ini (nodus SA dan AV) adalah potensial aksinya memperlihatkan peningkatan fase nol yang lambat, sedangkan fase 1, 2 dan 3 tidak dapat dipisahkan dengan jelas. Serabut otomatis yang ada di sinus dan sistem His-Purkinje mencapai nilai negatif potensial istirahat yang maksimal pada akhir fase 3 repolarisasi, yang kemudian diikuti oleh depolarisasi spontan; eksitasi terjadi bila V_m mencapai **potensial ambang** yang kritis (lihat Gambar 21-2). Kecepatan perubahan potensial pada sel otomatis yang normal ditentukan oleh : 1) nilai potensial diastolik maksimal; 2) kecepatan depolarisasi fase 4; dan 3) nilai potensial ambang.



Gambar 21-2. Diagram potensial aksi arus pacu (mis. serabut Purkinje)

Pergerakan ion yang menjadi dasar bagi potensial aksi masih terus diteliti pada sel jantung tunggal atau pada membran plasma yang diisolasi dengan menggunakan tehnik penjepitan tegangan (*voltage clamp technique* atau dapat juga dengan metode *patch-clamp*). Secara ringkas pergerakan ion itu tercantum dalam Tabel 21-1).

Potensial aksi jantung dapat dibedakan atas dua kelompok, yaitu berespons **lambat** dan **cepat** (Gambar 21-1). Depolarisasi pada respons cepat ditimbulkan oleh pemasukan ion Na^+ yang sangat banyak dan cepat ke dalam sel. Potensial aksi pada atrium, ventrikel dan serabut Purkinje adalah contoh dari respons cepat. Respons lambat memperlihatkan peningkatan fase 0 yang lambat, menjalar sangat lambat dan mempunyai faktor keamanan konduksi yang rendah. Potensial aksi pada sinus dan nodus AV adalah contoh respons lambat yang terlihat pada kondisi normal. Arus utama depolarisasi untuk respons lambat dibawa oleh ion Ca^{++} melalui kanal Ca^{++} tipe L.

2.3. EKSITABILITAS DAN REFRACTORINESS

Yang dimaksud dengan **eksitabilitas** adalah kekuatan impuls listrik yang diperlukan untuk merangsang jantung. Suatu sel jantung mempunyai eksitabilitas yang tinggi bila dapat distimulasi oleh impuls listrik yang rendah. *Refractoriness* adalah istilah yang merujuk pada masa refrakter efektif (ERP) yang berarti jarak waktu sekurang-kurang-

Tabel 21-1. ARUS ION DAN POTENSIAL AKSI SERABUT PURKINJE

Arus	Ion utama pada arus itu	Fase potensial aksi	Perubahan muatan	Arah aliran arus	Fungsi fisiologik
i_{Na}	Na^+	0	+65	ke dalam	depolarisasi fase 0
i_{to1}	K^+	1	-50 -- -80	ke luar	repolarisasi cepat fase I
i_{to2}	K^+	1	?	ke luar	belum diketahui
$i_{\text{Ca,L}}$	Ca^{++}	1,2	+60 -- +80	ke dalam	fase plateau potensial aksi; mencetuskan penguatan Ca^{++} intrasel
$i_{\text{Ca,T}}$	Ca^{++}	1,2	+40	ke dalam	belum diketahui
i_{K}	K^+	3	-70	ke luar	repolarisasi fase 3
i_{K1}	K^+	0,1,2,3,4	-90	ke luar	memelihara potensial istirahat, cenderung merepolarisasi
i_{f}	Na^+	4	-10 -- -20	ke dalam	mendorong depolarisasi spontan
i_{bi}	$\text{Na}^+, \text{Ca}^{++}$	0,1,2,3,4	+40	ke dalam	cenderung menimbulkan depolarisasi

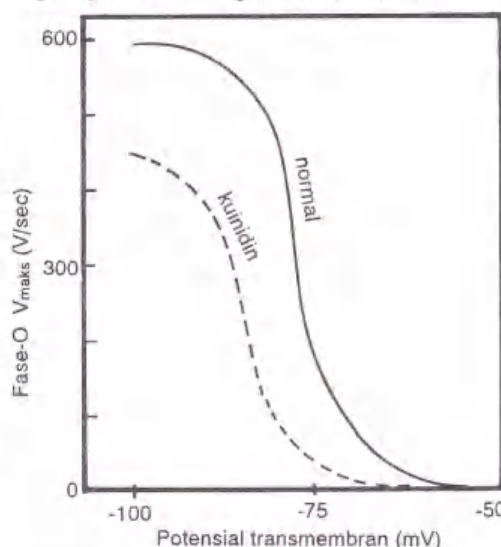
nya yang diperlukan antara dua respons jaringan agar dapat menimbulkan penyaluran rangsang. Pada sel jantung yang berespons cepat, **masa refrakter efektif** hampir sama dengan lama potensial aksi (APD). Pada sel jantung yang berespons lambat, *refractoriness* dapat melampaui repolarisasi penuh (ERP lebih panjang dari APD) karena arus masuk ion Ca^{++} ke dalam sel, pulih secara lambat setelah inaktivasi. Obat-obat antiaritmia memperpanjang ERP relatif terhadap APD di berbagai jenis sel jantung.

2.4. KESIGAPAN (RESPONSIVENESS) DAN KONDUKSI

Istilah **kesigapan membran** (*membrane responsiveness*) digunakan untuk menerangkan respons serabut jantung terhadap suatu rangsang. Serabut jantung tidak mampu menumbuhkan respons yang normal sampai terjadi repolarisasi sempurna. Perubahan dalam kecepatan maksimal depolarisasi selama fase 0 (V_{max}) merupakan petunjuk mengenai sistem konduksi Na^+ atau derajat pemulihan kembali kanal Na^+ setelah inaktivasi. V_{max} fase 0 merupakan determinan penting dari **kecepatan konduksi dan penghambatan impuls prematur**. Pada serabut Purkinje kecepatan maksimal depolarisasi (V_{max}) dari suatu respons sangat tergantung pada potensial istirahat transmembran (V_m) pada saat awal eksitasi (lihat Gambar 21-3). Pada serabut normal, tetapan waktu pemulihan kanal Na^+ setelah inaktivasi sangat singkat, sehingga pemulihan kecepatan maksimal depolarisasi (V_{max}) terutama merupakan fungsi tegangan (potensial) transmembran sewaktu repolarisasi terjadi. Akibatnya V_{max} adalah sama bila suatu serabut jantung dirangsang pada tingkat V_m tertentu, lepas dari apakah serabut itu dirangsang selama repolarisasi fase 3 atau fase 4. Ada 3 hal yang memperpanjang (tetapan) waktu pemulihan kanal Na^+ yaitu : 1) nilai V_m yang lebih positif; 2) selama pengobatan dengan obat-obat antiaritmia; dan 3) pada kelainan membran akibat suatu penyakit misalnya pada infark.

Hubungan yang berbentuk huruf S antara V_{max} dan V_m adalah khas bukan saja pada sel Purkinje tetapi juga pada otot atrium dan ventrikel. Sel-sel pada nodus sinotrial dan atrioventrikel tidak memperoleh kembali **kesigapan** penuh sampai repolarisasi selesai. Ada faktor pengaman yang cukup besar pada otot jantung (kecuali pada nodus

SA dan AV), sehingga kecepatan konduksinya baru berubah secara berarti bila V_{max} menjadi setengahnya atau kurang dari nilai normal.



Gambar 21-3. Kesigapan membran (*membrane responsiveness*)

Kesigapan membran dalam satu serabut Purkinje diperlihatkan pada gambar di atas. Kecepatan maksimal depolarisasi selama fase-0 (V_{max}) disajikan sebagai fungsi potensial transmembran pada waktu aktivasi. Garis kontinu memperlihatkan hubungannya pada keadaan normal, sedangkan garis terputus menunjukkan efek kuinidin kadar sedang dan tinggi. Kuinidin menggeser hubungan ini pada axis potensial sehingga respons yang lemah diperoleh pada setiap tingkat potensial transmembran. Kecepatan maksimal depolarisasi juga dikurangi oleh obat ini.

3. MEKANISME ARITMIA

Yang dimaksud dengan aritmia adalah kelainan dalam kecepatan, irama, tempat asal dari impuls, atau gangguan konduksi yang menyebabkan perubahan dalam urutan normal aktivasi atrium dan ventrikel. Secara klinis, aritmia ventrikel dibagi atas yang benigna, yang dapat menjadi maligna (potensial maligna) dan maligna yang dapat menyebabkan kematian mendadak (Tabel 21-2). Aritmia tersebut dapat timbul karena kelainan dalam **pembentukan impuls, konduksi impuls, atau keduanya**.

Tabel 21-2. KLASIFIKASI PROGNOSIS ARITMIA VENTRIKEL

	Benigna	Potensial maligna	Maligna
Risiko mati mendadak	sangat rendah	sedang	tinggi
Gejala klinik	palpitasi	palpitasi	palpitasi, sinkop, henti jantung
Penyakit jantung	biasanya tak ada	ada	ada
Parut dan hipertrofi	tidak ada	ada	ada
LVEF	normal	rendah	rendah
Frekuensi VPD	rendah-sedang	sedang-tinggi	sedang-tinggi
Takikardia ventrikel	tidak ada	tidak ada	ada berkelanjutan
Gangguan hemodinamik	tidak ada	tak ada-ringan	sedang-berat

LVEF = *left ventricular ejection fraction*VPD = *ventricular premature depolarization*

3.1. ARITMIA KARENA GANGGUAN PEMBENTUKAN IMPULS

Ada banyak contoh aritmia yang timbul, baik karena peningkatan atau kegagalan automatisitas normal.

3.1.1. AUTOMATISITAS NORMAL YANG BERUBAH

Hanya ada beberapa jenis sel jantung memperlihatkan automatisitas dalam keadaan normal, yaitu nodus SA, nodus AV distal, dan sistem His-Purkinje.

NODUS SA. Pada nodus ini, frekuensi impuls dapat diubah oleh aktivitas otonomik atau penyakit intrinsik. Aktivitas vagal yang meningkat dapat memperlambat atau menghentikan aktivitas sel pacu di nodus SA dengan cara meninggikan konduktansi K^+ (gK). Arus K^+ ke luar meningkat, sel pacu mengalami hiperpolarisasi, dan memperlambat atau menghentikan depolarisasi. Peningkatan aktivitas simpatis ke nodus SA meningkatkan kecepatan depolarisasi fase 4. Penyakit intrinsik di nodus SA diduga menjadi penyebab aktivitas pacu yang salah pada sindrom sinus sakit (*sick sinus syndrome*).

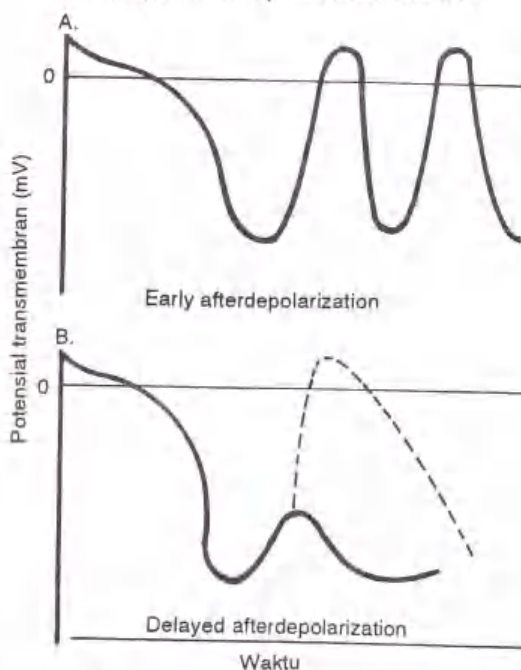
Serabut Purkinje. Automatisitas yang menguat pada sistem His- Purkinje merupakan penyebab aritmia yang umum pada manusia. Peningkatan aktivitas simpatis dapat menyebabkan bertambahnya kecepatan depolarisasi spontan. Efek vagus terhadap sistem His- Purkinje belum diketahui dengan baik. Dalam keadaan sakit, automatisitas pada sistem His-Purkinje dapat menurun. Pada sindrom sinus sakit aktivitas sel pacu pada ventrikel dan nodus SA tertekan.

3.1.2. PEMBENTUKAN IMPULS ABNORMAL

Aritmia yang berasal dari sumber impuls yang abnormal dapat dibagi dua, yaitu **automatisitas abnormal** dan **aktivitas terpicu** (*triggered activity*). Yang dimaksud dengan automatisitas abnormal adalah terjadinya depolarisasi diastolik spontan pada nilai V_m yang sangat rendah (lebih positif), pada sel yang dalam keadaan normal mempunyai potensial yang jauh lebih negatif. Aktivitas terpicu adalah pembentukan impuls pada fase repolarisasi yang sudah mencapai ambang. Kedua mekanisme ini sangat berbeda dari mekanisme pembentukan automatisitas normal. Di samping itu kedua mekanisme ini dapat menyebabkan pembentukan impuls pada serabut yang biasanya tidak mempunyai fungsi otomatis (misalnya sel otot atrium atau ventrikel yang biasa).

AUTOMATISITAS ABNORMAL. Serabut Purkinje, sel atrium, dan sel ventrikel dapat memperlihatkan depolarisasi distolik spontan dan cetusan otomatisitas berulang bila potensial istirahat V_m diturunkan secara nyata (misalnya sampai -60mV atau kurang negatif). Mekanisme ionik untuk otomatisitas abnormal seperti itu belum diketahui tetapi mungkin disebabkan oleh arus masuk K^+ dan Ca^{++} ke dalam sel.

EARLY AFTERDEPOLARIZATION. Ini adalah depolarisasi sekunder yang terjadi sebelum repolarisasi selesai, yaitu berawal pada potensial aksi (Gambar 21-4A). Dalam eksperimen *early afterdepolarization* dapat ditimbulkan pada serabut Purkinje dengan cara meregang serabut, atau karena hipoksia dan perubahan kimiawi.



Gambar 21-4. Dua bentuk aktivitas terpicu (*triggered activity*) pada serabut purkinje.

- Depolarisasi ikutan dini (*early afterdepolarization*). Repolarisasi disela oleh depolarisasi sekunder. Respons ini dapat merangsang serabut didekatnya dan menjalar.
- Depolarisasi ikutan terlambat (*delayed afterdepolarization*). Setelah repolarisasi penuh tercapai, potensial istirahat (V_m) kembali mengalami depolarisasi selintas. Jika mencapai ambang, dapat terjadi penjarangan respons.

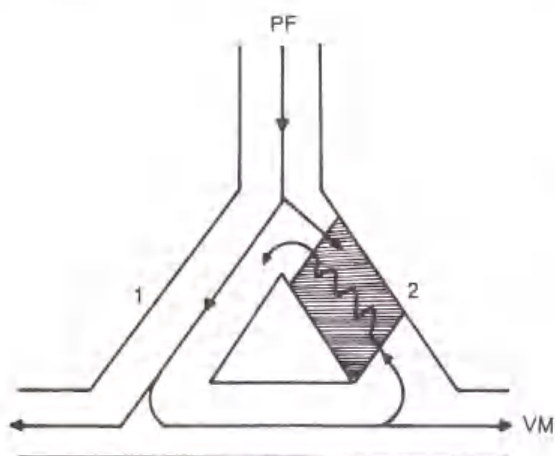
DELAYED AFTERDEPOLARIZATION. Ini adalah depolarisasi sekunder yang terjadi pada awal diastol, yaitu setelah repolarisasi penuh dicapai. *Delayed afterdepolarization* tidak dapat tercetus dengan sendirinya (*de novo*), tetapi tergantung dari adanya potensial aksi sebelumnya. Peristiwa ini terjadi bila sel tertentu terpapar katekolamin, digitalis atau kadar K^+ ekstrasel yang rendah, atau kadar Na^+ yang rendah dan Ca^{++} tinggi dalam perfusat. Depolarisasi seperti ini dapat mencapai ambang dan menimbulkan depolarisasi tunggal yang prematur. Bila depolarisasi prematur ini diikuti oleh depolarisasi berikutnya, maka akan terjadi sepasang ekstrasistol atau berubah menjadi takiaritmia. Beberapa faktor dapat meningkatkan amplitudo *delayed afterdepolarization* dan mencetuskan aktivitas terpicu, yaitu frekuensi denyut jantung yang meningkat, sistol prematur, peningkatan Ca^{++} ekstrasel, katekolamin dan obat lain, khususnya digitalis.

AKTIVITAS TERPICU. Seperti yang telah diuraikan sebelumnya, *delayed afterdepolarization* dapat menimbulkan ekstrasistol tunggal, atau berulang (*triggered activity*). Walaupun tidak dapat timbul *de novo*, aktivitas terpicu dapat berlangsung terus menerus. Aktivitas terpicu mempunyai banyak kesamaan dengan takiaritmia-arus-balik, sehingga sukar untuk mengetahui mana di antara keduanya yang menyebabkan takiaritmia.

3.2. ARITMIA YANG DISEBABKAN KELAINAN KONDUKSI IMPULS

Aritmia dapat timbul karena munculnya aktivasi berulang yang dimulai oleh suatu depolarisasi. Aritmia seperti itu yang sering juga dinamai aritmia arus-balik (*re-entrant arrhythmia*) dapat berkelanjutan, tetapi tidak tercetus sendiri. Faktor-faktor yang menentukan terjadinya arus-balik adalah adanya hambatan searah, dan rintangan anatomis atau fungsional terhadap konduksi sehingga terbentuk arus melingkar (sirkuit). Di samping itu panjang lintasan sirkuit harus lebih besar daripada panjang gelombang impuls jantung, di mana panjang gelombang merupakan hasil perkalian antara kecepatan konduksi dengan masa refrakter (lihat Gambar 21-5). Untuk terjadinya arus-balik, konduksi impuls harus sangat diperlambat,

masa refrakter harus nyata dipersingkat, atau keduanya. Konduksi di sinus dan nodus AV biasanya sangat lambat; perlambatan lebih lanjut oleh aktivasi prematur atau oleh penyakit mempermudah timbulnya arus-balik. Walaupun arus-balik biasanya terjadi pada lintasan konduksi yang lambat, tetapi dapat juga terjadi pada lintasan konduksi yang biasanya cepat seperti serabut Purkinje dalam keadaan patologis. Demikian pula, walaupun perlambatan konduksi merupakan dasar patofisiologi arus-balik, parameter lain juga dapat berperan seperti pemendekan potensial aksi dan *refractoriness*.



Gambar 21-5. Arus-balik (*reentry*)

Diagram ini menggambarkan salah satu bentuk re-eksitasi arus-balik pada ventrikel. Suatu serabut Purkinje (PF) yang bercabang berakhir pada seutas otot ventrikel (VM). Daerah yang diarsir pada cabang 2 merupakan daerah yang terdepolarisasi yang merupakan tempat hambatan searah; impuls yang berasal dari sinus dihambat di daerah ini, tetapi impuls retrograd dapat menjalar. Konduksi retrograd pada cabang 2 yang lambat memberi cukup waktu bagi serabut di cabang 1 untuk pulih dan bereaksi terhadap impuls yang datang kembali. Suatu reaktivasi tunggal pada cabang 1 akan menghasilkan depolarisasi prematur ventrikel tunggal; dan jika konduksi berlanjut dalam sirkuit akan terjadi takikardia ventrikel. Obat antiaritmia dapat meniadakan arus-balik dengan cara menimbulkan hambatan dua arah atau menghilangkan hambatan searah pada cabang 2.

RESPONS CEPAT YANG BERUBAH

Bila potensial membran istirahat lebih positif daripada -75 mV (misalnya pada regangan atau kadar K^+ ekstrasel yang tinggi), V_{max} dan kecepatan konduksi menurun secara nyata disebabkan oleh inaktivasi kanal cepat Na^+ yang *voltage-dependent* (lihat Gambar 21-3). Bila potensial istirahat berada antara -50 dan -65 mV, kecepatan konduksi sangat berkurang, dan respons cepat yang abnormal memungkinkan terjadinya arus-balik. Bila potensial membran lebih positif daripada -50 mV, kanal Na^+ tidak aktif dan respons cepat tidak muncul. Pada nilai V_m yang rendah seperti itu respons cepat melemah dan mungkin gagal meneruskan konduksi.

RESPONS LAMBAT DAN KONDUKSI SANGAT LAMBAT.

Potensial aksi yang lambat muncul pada serabut Purkinje yang terpapar ion K^+ ekstrasel yang tinggi dan katekolamin. Pada rentang tegangan di mana potensial lambat muncul, arus Na^+ ke dalam sel tidak diaktifkan dan arus pacu samasekali berhenti, sehingga kedua arus ini tidak mempunyai peran dalam pembentukan respons lambat. Arus yang menyebabkan potensial lambat itu adalah arus ion Ca^{++} ke dalam sel (i_{Ca}). Karena arus ini relatif kecil kekuatannya, respons lambat lebih mudah terjadi jika arus ion ke luar berkurang. Karakteristik respons lambat adalah amplitudonya antara $40-80$ mV, kecepatan depolarisasinya adalah $1-2$ volt per detik, dan berlangsung selama $0,4-1$ detik (lihat Gambar 21-1,B). Akibatnya respons lambat menjalar sangat lambat sedemikian rupa sehingga arus-balik dapat terjadi dalam lintasan yang sangat pendek. Di samping itu lama potensial aksi dan *refractoriness* dapat sangat memendek pada daerah di pangkal tempat penghambatan, yang timbul karena adanya arus repolarisasi didekatnya.

KEMAKNAAAN REENTRY. Arus-balik (*re-entry*) dapat muncul pada berbagai tempat di jantung, tetapi lebih mudah terjadi di sekitar nodus SA dan AV. Arus-balik di daerah ini dapat ditimbulkan pada jantung yang normal dengan menggunakan stimulasi prematur untuk memperlambat konduksi dan menghasilkan hambatan searah fungsional. Dalam klinik takikardia supraventrikel paroksismal biasanya disebabkan oleh arus-balik. Arus-balik pada sistem His-Purkinje dianggap sebagai penyebab depolarisasi prematur ventrikel yang berpasangan (pulsus bigeminus) dan takikardia ventrikel pada manusia.

4. KLASIFIKASI OBAT ANTIARITMIA

Obat antiaritmia dikelompokkan menurut efek elektrofisiologik dan mekanisme kerjanya (Tabel 21-3). Akan tetapi haruslah diketahui bahwa obat-obat dalam satu kelas sesungguhnya berbeda; suatu obat mungkin efektif dan aman bagi penderita tertentu, tetapi yang lain belum tentu.

Sebagian besar informasi yang digunakan untuk mengelompokkan obat antiaritmia berasal dari hasil kajian pada hewan. Misalnya, klasifikasi pada Tabel 21-3 sangat mengandalkan atas observasi yang dilakukan pada atrium kelinci dan anjing atau serabut Purkinje anak sapi. Obat-obat yang berada dalam kelas I secara langsung mengubah arus kation pada membran, khususnya ion K^+ dan Na^+ . Akan tetapi ada manfaatnya untuk memilah lebih lanjut kelompok obat ini berdasarkan kesanggupannya dalam menekan V_{max} (dengan cara menyekat kanal cepat Na^+) dan yang memperlambat repolarisasi membran. Kelas II meliputi obat-obat yang terutama mempunyai efek tak langsung terhadap parameter elektrofisiologi, melalui kesanggupannya dalam menghambat reseptor beta. Obat-obat yang ada di kelas III adalah yang belum jelas mekanisme kerjanya, tetapi mereka sama-

sama mempunyai kemampuan untuk memperlambat repolarisasi membran (dan dengan demikian memperpanjang *refractoriness*), sedangkan efeknya terhadap V_{max} adalah sedikit. Akhirnya, obat yang ada di kelas IV mempunyai efek depresi yang relatif selektif terhadap kanal Ca^{++} , khususnya jenis L.

5. PEMBAHASAN OBAT-OBAT

5.1. KELAS IA : KUINIDIN, PROKAINAMID DAN DISOPIRAMID

Obat antiaritmia kelas IA menghambat arus masuk ion Na^+ , menekan depolarisasi fase 0, dan memperlambat kecepatan konduksi serabut Purkinje miokard ke tingkat sedang pada nilai V_{max} istirahat normal (Tabel 21-3). Efek ini diperkuat bila membran sel terdepolarisasi, atau bila frekuensi eksitasi meningkat. Walaupun kuinidin sering dianggap sebagai prototip, prokainamid tidak mempunyai kemampuan yang sama seperti kuinidin atau disopiramid dalam menyekat reseptor kolinergik muskarinik atau seperti disopiramid dalam menyekat kanal Ca^{++} .

Tabel 21-3. KLASIFIKASI OBAT ANTIARITMIA BERDASARKAN MEKANISME KERJANYA (Vaughan-Williams)

Kelas	Mekanisme kerja	Obat
I	Penyekat kanal natrium	
A	Depresi sedang fase 0 dan konduksi lambat (2+), memanjangkan repolarisasi	Kuinidin, prokainamid, disopiramid
B	Depresi minimal fase 0 dan konduksi lambat (0 — 1+), mempersingkat repolarisasi	Lidokain, meksiletin, fenitoin, tokainid
C	Depresi kuat fase 0, konduksi lambat (3+ — 4+), efek ringan terhadap repolarisasi	Enkainid, flekainid, indekainid
II	Penyekat adrenoseptor beta	Propranolol, asebutilol, esmolol
III	Memanjangkan repolarisasi	Amiodaron, bretilium, sotalol
IV	Penyekat kanal Ca^{++}	Verapamil, diltiazem

Besar efek relatif terhadap kecepatan konduksi dinyatakan dalam skala 1+ sampai 4+.

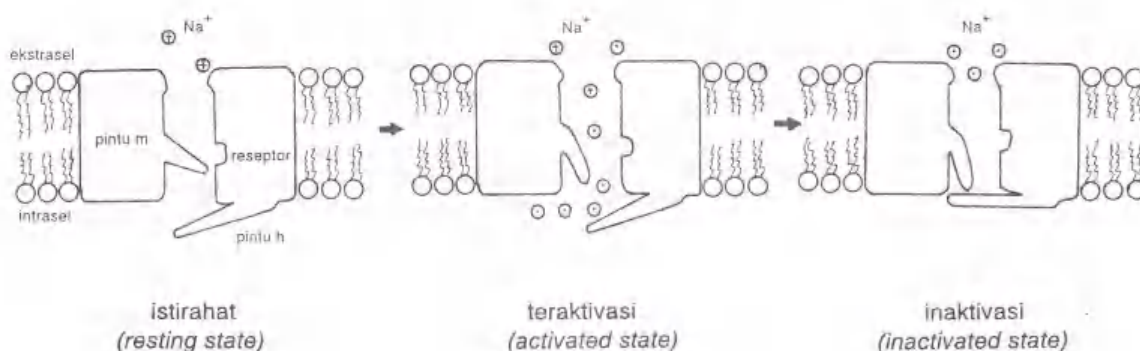
EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Obat antiaritmia kelas IA mempunyai efek yang kuat terhadap hampir semua jenis sel di jantung. Tergantung pada obatnya, sifat-sifat listrik sel jantung dipengaruhi pula secara tak langsung oleh perubahan regulasi autonomik yang ditimbulkan oleh obat.

Kinetika kanal cepat Na^+ . Arus masuk ion Na^+ ke dalam sel lewat kanal Na^+ diduga diatur oleh suatu sistem pintu (*gating mechanism*). Dalam membuka dan menutup kanal Na^+ , sistem pintu ini mengalami beberapa perubahan konformasi (lihat Gambar 21-6). Terbukanya kanal Na^+ ini terjadi pada fase 0 potensial aksi dan bersifat *voltage-dependent* (jika potensial membran lebih negatif, maka kanal Na^+ semakin banyak terbuka, sehingga semakin banyak dan cepat ion Na^+ masuk ke dalam sel). Keadaan kanal Na^+ saat terbuka ini disebut keadaan **teraktivasi** (*activated state*).

Peristiwa depolarisasi akibat masuknya ion Na^+ ke dalam sel sewaktu potensial aksi selanjutnya diikuti oleh menutupnya kanal Na^+ (oleh pintu h). Keadaan ini disebut **inaktivasi** (*inactivated state*), di mana arus masuk Na^+ ke dalam sel terhenti. Sementara itu ion-ion lain (Cl^- , Ca^{++} , K^+) berperan dalam potensial aksi hingga terjadi repolarisasi. Keadaan inaktivasi kanal Na^+ ini terjadi sewaktu fase plateau (fase 1 dan 2) potensial aksi.

Pada fase 3 akhir dan fase 4, kanal Na^+ mengalami pemulihan (*recovery state*) dari keadaan inaktivasi menjadi keadaan **istirahat** (*resting state*) di mana kanal tersebut dalam keadaan siap membuka bila ada stimulus. Keadaan inaktivasi berbeda dengan keadaan istirahat yaitu pada keadaan inaktivasi kanal Na^+ tidak siap (*available*) untuk dirangsang, sedangkan pada keadaan istirahat kanal Na^+ dapat membuka bila dirangsang. Keadaan tidak siap ini biasa juga dikenal sebagai refrakter. Oleh karena diperlukan waktu agar kanal Na^+ dapat



Gambar 21-6. Diagram kanal Na^+ .

Kanal ini berupa protein dengan 2 pintu (m dan h). Dalam keadaan istirahat (pintu m tertutup), ion Na^+ tidak dapat masuk ke dalam sel. Bila ada stimulus (gelombang depolarisasi), pintu m membuka dan kanal melewati Na^+ dalam jumlah besar (**keadaan teraktivasi**). Setelah beberapa saat (msec) pintu h (yang bergerak lebih lambat) akan menutup, sehingga arus masuk Na^+ terhenti (**keadaan inaktivasi**). Keadaan inaktivasi ini bersifat refrakter dan tidak dapat distimulasi. Selanjutnya, kanal Na^+ kembali mengalami perubahan konformasi dan berada dalam keadaan istirahat. Anestetik lokal (antiaritmia kelas I dan amiodaron) dapat menempati reseptornya pada protein kanal sewaktu teraktivasi (fase 0) atau inaktivasi (fase 2), karena pada kedua fase ini, afinitas obat (anestetik lokal) terhadap reseptornya tinggi; sedangkan pada fase istirahat afinitas ini rendah. Bila reseptor obat ini ditempati, maka ion Na^+ tidak dapat masuk ke dalam sel. Obat-obat ini menempati reseptornya dan terlepas (bukan merupakan ikatan kovalen) selama siklus perubahan konformasi kanal Na^+ . Kanal sel normal yang dihambat obat selama siklus aktivasi-inaktivasi akan cepat terlepas dari reseptornya dalam fase istirahat. Sebaliknya kanal yang dalam keadaan depolarisasi kronis (V_m lebih positif), bila diberikan obat akan pulih lebih lama. Dengan cara demikian, maka obat-obat ini (kelas I) menghambat aktivitas listrik jantung berlebihan pada keadaan misalnya takikardia atau depolarisasi kronis.

membuka dalam siklus potensial aksi, maka sifat ini disebut sebagai *time-dependent*.

Kanal lambat Ca^{++} juga mempunyai kinetika seperti kanal Na^+ , hanya pada kanal Ca^{++} perubahan-perubahan ini terjadi pada potensial yang lebih positif dan berlangsung lebih lambat.

Automatisitas. Walaupun semua obat kelas IA dapat menyebabkan depresi berat nodus sinoatrial pada penderita sindrom sinus sakit, hanya disopiramid yang dengan jelas memperlambat aktivitas sinus SA jantung manusia yang mengalami denervasi. Pada manusia normal, kuinidin dapat meningkatkan irama sinus melalui penghambatan kolinerjik atau secara refleks meningkatkan aktivitas simpatis.

Disopiramid biasanya hanya sedikit mengubah irama sinus, karena efek depresi langsung dapat diimbangi oleh efek antikolinergiknya yang menonjol. Dalam kadar terapi, kuinidin, prokainamid dan disopiramid secara nyata menurunkan kecepatan picu (*firing rate*) serabut Purkinje. Efek ini terjadi secara langsung yaitu mengurangi kemiringan depolarisasi fase 4 dan mengubah potensial ambang mendekati nol. Perubahan potensial ambang disebabkan oleh penyekatan kanal Na^+ dan perlambatan kecepatan reaktivasi. Penurunan kemiringan fase 4 ini belum bisa diterangkan. Efek terhadap automatisitas normal pada serabut His-Purkinje ini berbahaya pada pengobatan aritmia bila ada blok AV. Pada kadar terapi obat kelas IA mempunyai efek yang kecil terhadap automatisitas abnormal pada serabut Purkinje yang terdepolarisasi nyata atau terhadap *delayed afterdepolarization*. Akan tetapi obat-obat ini dapat mencegah aktivitas terpicu dengan cara mencegah depolarisasi prematur yang memulai proses itu atau dengan cara menggeser potensial ambang ke arah positif.

Eksitabilitas, kesigapan dan konduksi. Obat-obat kelas IA meninggikan ambang arus listrik diastolik pada otot atrium dan ventrikel dan pada serabut Purkinje. Obat-obat ini juga meninggikan ambang fibrilasi pada atrium dan ventrikel. Amplitudo, lonjakan (*overshoot*) dan V_{max} fase 0 di atrium, ventrikel dan sel Purkinje diturunkan secara *dose-dependent* tanpa perubahan yang nyata dari V_m . *Upstroke* respons prematur ditekan karena obat ini menyebabkan perubahan voltase dan reaktivasi; V_{max} dikurangi dan memanjang untuk mencapai nilai mantapnya (lihat Gambar 21-3). Perubahan yang *time-dependent* ini paling jelas pada nilai V_m yang rendah.

Lama potensial aksi dan refractoriness. Kuinidin, prokainamid dan disopiramid menyebabkan pemanjangan lama potensial aksi dari atrium, ventrikel atau sel Purkinje yang normal. Masa refrakter efektif dari sel-sel ini memanjang lebih dari yang diharapkan daripada perubahan potensial aksi akibat perubahan kesigapan, seperti telah dikemukakan di atas.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Aritmia arus-balik diadukan oleh obat kelas IA berdasarkan efeknya terhadap masa refrakter efektif, kesigapan dan konduksi. Contohnya, bila terjadi depolarisasi prematur ventrikel disebabkan oleh arus-balik pada serabut Purkinje, hambatan searah dapat diubah menjadi hambatan dua arah, sehingga arus balik tidak terjadi (Gambar 21-5).

Mekanisme kerja obat kelas IA pada *flutter* atau fibrilasi atrium adalah berdasarkan penghapusan arus-balik ini, tetapi lebih kompleks.

Efek elektrokardiografik. Dalam kadar terapi pada manusia, obat-obat kelas IA tidak atau hanya sedikit menimbulkan perubahan frekuensi denyut jantung, interval P-R, H-V dan kompleks QRS. Efek terhadap interval A-H dapat berbeda, kuinidin cenderung memperpendek interval ini (dan meningkatkan frekuensi denyut jantung), karena efeknya terhadap pengaturan autonomik jantung. Pelebaran kompleks QRS berhubungan dengan kadar obat dalam plasma, dan efek ini seringkali berguna untuk memantau pengobatan.

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM. Pada percobaan hewan, kuinidin mempunyai efek seperti atropin, menghambat efek stimulasi vagus atau asetilkolin. Kuinidin juga mempunyai sifat penyekat reseptor- α . Kerja ini dapat menyebabkan vasodilatasi, yang melalui baroreseptor merangsang aktivitas saraf simpatis. Secara bersama, penghambatan kolinerjik dan peningkatan aktivitas adrenergik- β yang disebabkan oleh kuinidin ini dapat meningkatkan kecepatan sinus dan memperkuat konduksi pada nodus AV pada sebagian penderita.

Efek antikolinergik prokainamid jauh lebih lemah daripada kuinidin, dan prokainamid tidak menghambat adrenergik- α .

Efek antikolinergik disopiramid hanya sepersepuluh atropin. Sifat ini biasanya meniadakan efek depresi langsung pada sinus dan nodus AV. Obat ini tidak mempunyai khasiat antagonis adrenergik- α dan β .

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

KUINIDIN. Bila diberikan peroral, kuinidin sulfat diabsorpsi dengan cepat dan kadar puncak dalam plasma tercapai dalam waktu 60-90 menit. Penyerapan kuinidin glukonat adalah lebih lambat dan barangkali kurang sempurna, kadar puncak dalam plasma baru tercapai setelah 3-4 jam sesudah pemberian peroral. Walaupun kuinidin dapat diberikan secara intramuskular, obat ini menimbulkan rasa sakit pada tempat suntikan dan meningkatkan kreatin kinase plasma secara nyata.

Sekitar 90% kuinidin terikat pada protein (α 1-acidic glycoprotein dan albumin). Obat ini didistribusikan dengan cepat ke hampir semua jaringan, kecuali otak, dan volume distribusinya (V_d) adalah 2-3 liter per kilogram.

Kuinidin dimetabolisme sebagian besar di hati, metabolitnya dan kira-kira 20% senyawaan asal di ekskresikan dalam urin. Waktu paruhnya adalah sekitar 6 jam. Hampir semua metabolit dalam urin merupakan bentuk hidroksilasi pada cincin kuinolin atau cincin kuinolidin. Sejumlah kecil senyawaan dihidroksi juga ditemukan. Fraksi (persentase) kuinidin yang dimetabolisme dan jalan metabolismenya agaknya berbeda pada tiap penderita. Masih belum jelas apakah kadar kuinidin dalam plasma meningkat pada penderita gagal ginjal dan payah jantung kongestif; hal ini dipersulit lagi oleh adanya metabolit kuinidin yang aktif terhadap jantung.

Kuinidin difiltrasi diglomeruli dan diekskresi oleh tubuli proksimal. Karena kuinidin adalah basa lemah, reabsorpsinya ditekan dan ekskresinya diperkuat bila pH urin asam. Bila pH urin ditingkatkan dari 6-7 menjadi 7-8, bersihan kuinidin oleh ginjal berkurang sebanyak 50% dan kadarnya dalam plasma meningkat. Keadaan ini dalam klinik jarang terjadi, kecuali bila penderita minum natrium bikarbonat atau asetazolamid atau bila ada asidosis tubuli ginjal.

PROKAINAMID. Prokainamid diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna setelah pemberian peroral pada orang normal. Kadar puncak dicapai 45-70 menit setelah minum kapsul, tetapi sedikit lebih lambat setelah minum tablet. Dalam minggu pertama setelah infark miokard akut, absorpsi oral mungkin buruk, tercapainya kadar puncak mungkin sangat terlambat, dan kadar obat mungkin tidak cukup untuk mengontrol aritmia. Formulasi lepas lambat prokainamid dapat meningkatkan lama kerja

menjadi 8 jam atau lebih, tetapi bioavailabilitasnya lebih rendah dari kapsul standar.

Sekitar 20% prokainamid terikat protein dalam plasma. Obat ini dengan cepat didistribusi keseluruh jaringan tubuh kecuali ke otak, dan volume distribusinya adalah sekitar 2 liter per kilogram. Akan tetapi nilai ini dapat menurun banyak pada penderita gagal jantung atau syok. Kompensasi terhadap perubahan ini harus diperhitungkan dalam penentuan dosis.

Prokainamid dieliminasi melalui ekskresi ginjal dan metabolisme di hati. Jalur metabolisme utama adalah melalui N-asetilasi oleh enzim N-asetiltransferase yang pada populasi terdistribusikan secara bimodal. Akan tetapi, ada sistem asetilasi lain yang tidak memperlihatkan variasi genetik dan juga berperan dalam metabolisme prokainamid. Pada asetilator cepat atau pada insufisiensi ginjal, 40% atau lebih dosis prokainamid dapat diekskresikan sebagai N-asetil prokainamid (NAPA), dan kadar NAPA dalam plasma dapat menyamai atau melebihi kadar obat asal. Senyawaan ini yang telah diberi nama *acecainide*, efek antiaritmianya kurang kuat, dan secara kualitatif mempunyai efek antiaritmia yang berbeda. Walaupun *acecainide* memperpanjang lama potensial aksi serabut Purkinje, efeknya lebih kecil terhadap V_{max} dan otomatisitas. Oleh karena itu, untuk pengelolaan penderita secara optimal, sebaiknya tersedia data tentang kadar prokainamid dan NAPA.

Sampai sekitar 70% dari dosis prokainamid dieliminasi dalam bentuk yang tak berubah dalam urin. Prokainamid adalah basa lemah yang mengalami filtrasi, ekskresi dan reabsorpsi di ginjal. Peningkatan pH urin menyebabkan penurunan ekskresi prokainamid.

Bila fungsi intrinsik ginjal menurun, kadar prokainamid dalam plasma meningkat nyata. Akan tetapi, bila ureum darah meningkat, fraksi dosis prokainamid yang diekskresi secara utuh menurun, dan NAPA dapat berakumulasi ketingkat yang berbahaya.

DISOPIRAMID. Sekitar 90% dosis oral disopiramid diabsorpsi, dan sebagian kecil mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Kadar puncak dalam plasma tercapai dalam 1-2 jam setelah pemberian peroral.

Pada kadar terapi yang normal (3 μ g/ml) kira-kira 70% disopiramid terikat pada protein plasma, fraksi yang terikat berbanding terbalik dengan kadar total dalam plasma. Volume distribusi disopiramid

adalah sekitar 0,6 liter per kilogram, tetapi nilai ini tergantung dosis karena ikatan proteinnya dapat jenuh.

Sekitar 50% dosis disopiramid diekskresikan oleh ginjal dalam keadaan utuh, 20% dalam bentuk metabolit dealkilasi, dan 10% dalam bentuk lain. Metabolit monodealkilasi mempunyai efek antiaritmia dan antikolinergiknya yang lebih lemah daripada senyawa induk. Waktu paruh eliminasi adalah 5-7 jam, dan nilai ini memanjang pada gagal ginjal (dapat mencapai 20 jam atau lebih).

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

KUINIDIN. Kuinidin hanya tersedia dalam sediaan peroral, walaupun pada keadaan tertentu obat ini dapat diberikan secara intramuskular atau intravena. Dosis oral yang biasa adalah 200- 300 mg yang diberikan 3 atau 4 kali sehari untuk penderita dengan kontraksi atrium dan ventrikel prematur atau untuk terapi pemeliharaan. Dosis yang lebih tinggi atau pemberian yang lebih sering dapat digunakan secara terbatas untuk pengobatan takikardia ventrikel paroksismal. Selama terapi pemeliharaan, kuinidin biasanya mencapai kadar mantap dalam waktu 24 jam, dan kadarnya dalam plasma akan berfluktuasi kurang dari 50% di antara dua dosis. Karena adanya variasi individual yang besar, interaksi obat, dan sebab lain dari ketidakseragaman, dianjurkan melakukan pemeriksaan ECG secara cermat setelah dosis awal kuinidin dan mengukur kadar plasma setelah keadaan mantap tercapai. Selanjutnya penyesuaian dosis seringkali diperlukan.

PROKAINAMID. Prokainamid hidroklorida (Pro-nestyl) tersedia dalam bentuk tablet dan kapsul (250 sampai 500 mg) dan sebagai tablet lepas lambat (250 sampai 1.000 mg). Suntikan prokainamid hidroklorida berisi 100 atau 500 mg/ml dan digunakan untuk suntikan intramuskular dan intra-vena.

Kadar plasma yang diperlukan untuk memperoleh efek antiaritmia biasanya antara 3-10 µg/ml, dan kadang-kadang lebih tinggi. Kemungkinan toksisitas menjadi lebih besar bila kadar plasma meningkat di atas 8 µg/ml. Efek pro-kainamid terhadap jantung diperkuat bila kadar K⁺ plasma meningkat.

Pada aritmia akut atau tak stabil diperlukan prokainamid IV untuk kecepatan, ketepatan dan efek yang jelas. Dosis muat total tidak pernah diberikan secara IV tunggal karena dapat menyebabkan

hipotensi. Suatu cara yang cepat dan aman untuk memperoleh kadar efektif dalam plasma adalah pemberian intravena intermiten : 100 mg disuntikan selama 2-4 menit, tiap 5 menit sampai aritmia terkontrol, atau efek samping terlihat, atau sampai dosis total (1.000 mg) tercapai tanpa ada perbaikan. Interval pemberian setiap 5 menit memberikan kesempatan melakukan pemeriksaan tekanan darah dan ECG, sehingga kemungkinan terjadinya hipotensi berat atau pelebaran QRS dapat dihindari.

Untuk terapi oral jangka lama, biasanya diperlukan dosis total 3- 6 g/hari. Karena waktu paruh eliminasinya pendek (3 jam pada orang normal, 5-8 jam pada penderita penyakit jantung), obat ini perlu diberikan lebih sering. Akan tetapi pemberian prokainamid tiap 6-8 jam biasanya memadai. Kadar mantap tercapai dalam satu hari karena waktu paruh pendek.

DISOPIRAMID. Tersedia dalam bentuk tablet 100 atau 150 mg basa. Dosis total harian adalah 400-800 mg yang pemberiannya terbagi atas 4 dosis. Penyesuaian dosis perlu dilakukan pada gagal ginjal, dan pada penderita ini kadar plasma, efek terapi dan efek toksik perlu dimonitor dengan cermat.

PENGUNAAN TERAPI

Obat-obat dalam kelas IA mempunyai spektrum kerja yang luas dan efektif untuk pengobatan jangka panjang dan jangka pendek aritmia supraventrikel dan ventrikel. Individualisasi dosis biasanya diperlukan sejak dari permulaan pengobatan, sebab kadar plasma dan respons antiaritmik berbeda untuk tiap penderita. Rekaman Holter ECG selama 24 jam perlu dilakukan beberapa kali untuk meyakinkan kontrol aritmia yang memadai. Demikian pula perlu dilakukan pengawasan cermat akan kemungkinan timbulnya reaksi toksik.

Kuinidin, prokainamid dan disopiramid dapat bermanfaat untuk pengobatan takikardia supraventrikel paroksismal (PSVT) baik yang disebabkan oleh arus-balik di nodus AV, maupun pada sindrom Wolff-Parkinson-White. Pada PSVT karena takikardia berulang di nodus AV, digitalis atau cara lain dicoba dahulu sebelum pemberian obat kelas IA. Pada sindrom Wolff-Parkinson-White obat-obat ini memperlambat konduksi dan meningkatkan *refractoriness* pada serabut tambahan yang menghubungkan atrium dan ventrikel, sehingga mencegah serangan PSVT.

Kuinidin, prokainamid dan disopiramid dahulu merupakan obat-obat terpilih untuk *flutter* atau fibrilasi atrium. Tetapi sejak ditemukannya metode **kardioversi arus searah (DC)**, obat-obat ini berfungsi sebagai obat penunjang. Penderita yang direncanakan untuk kardioversi, sebelumnya diberikan salah satu dari obat ini selama 1-2 hari. Diharapkan sekitar sepertiga penderita *flutter* atau fibrilasi atrium akan berubah menjadi irama sinus, sedangkan yang dua pertiga memerlukan *DC shock*. Pengobatan pemeliharaan dengan obat antiaritmia dilakukan setelah *DC shock* guna mencegah kambuh penyakit. Bila telah diperoleh ritme sinus yang menetap setelah kardioversi, pemberian obat harus disesuaikan untuk mencapai nilai mantap optimal sebagai dosis pemeliharaan (untuk kuinidin: 2-5 µg/ml).

Obat kelas IA efektif untuk pengobatan jangka panjang depolarisasi prematur ventrikel dan takikardia ventrikel berulang atau untuk pencegahan fibrilasi ventrikel. Depolarisasi prematur ventrikel (VPD) adalah suatu gangguan ritme yang paling umum. VPD perlu diobati bila menimbulkan palpitasi, gangguan hemodinamik atau berubah menjadi fatal. Bila mengobati VPD, dosis obat harus disesuaikan dan perlu dilakukan pencatatan Holter ECG 24 jam untuk menetapkan efek terapi obat. Biasanya, dosis obat dinaikkan sampai VPD lenyap atau berkurang sebanyak 70%, dan selanjutnya dosis dipertahankan. Bila aritmia ventrikel ini disebabkan oleh suatu proses akut, seperti bedah jantung terbuka, infark miokard akut, atau miokarditis akut, pengobatan dapat dihentikan setelah gangguan itu lewat.

Obat kelas IA tidak digunakan untuk pengobatan takikardia ventrikular menetap dan aritmia yang disebabkan digitalis, karena efek toksiknya mudah timbul. Takikardia ventrikular menetap biasanya diatasi dengan kardioversi dan aritmia oleh digitalis dapat diobati lebih baik dengan obat lain (lidokain, fenitoin, antibiotik anti-digoksin).

EFEK SAMPING

KUINIDIN. Kira-kira sepertiga penderita yang menerima kuinidin akan mengalami efek samping yang segera terlihat dan memerlukan penghentian pengobatan. Karena kuinidin mempunyai rasio terapi yang rendah, maka setiap penderita memerlukan pengawasan yang baik.

Efek toksik kardiovaskular. Bila kadar kuinidin naik melebihi 2 µg/ml, kompleks QRS dan interval

Q-Tc akan melebar dengan cepat. Perubahan ini berguna dalam pemantauan terapi kuinidin. Bila kompleks QRS memanjang lebih dari 50%, dosis harus diturunkan. Pada kadar obat yang tinggi, efek toksik terhadap jantung menjadi berat, sehingga dapat timbul blokade atau henti SA, blokade AV derajat tinggi, aritmia ventrikel atau asistol. Konduksi impuls menjadi sangat diperlambat disemua bagian jantung. Di samping itu, serabut Purkinje dapat terdepolarisasi dan memperlihatkan otomatisitas abnormal. Perubahan ini berlanjut menjadi aritmia dengan bentuk aneh (*bizarre arrhythmias*) pada keracunan kuinidin yang berat. Takikardia ventrikel polimorfik (*torsades de pointes*) yang disebabkan oleh kuinidin merupakan kejadian yang mengancam jiwa dan harus diobati dengan segala usaha. Penderita dirawat di ruang intensif dengan pemantauan ECG terus menerus dan diberikan natrium laktat atau bikarbonat, katekolamin, glukagon, dan magnesium sulfat. Kuinidin dan metabolit hidroksinya dapat dieliminasi dengan cara dialisis.

Kadang-kadang kuinidin menyebabkan sincope atau mati mendadak. Pada beberapa keadaan, hal ini merupakan akibat dari kadar kuinidin yang tinggi dalam plasma atau merupakan toksisitas pada pemberian bersama digitalis. Akan tetapi, *torsades de pointes* dapat terjadi pada individu yang sensitif dengan kadar kuinidin plasma yang rendah atau dalam rentang kadar terapi. Individu yang memperlihatkan gejala Q-T panjang (*long Q-T syndrome*) atau interval Q-T memanjang pada pemberian kuinidin dosis rendah merupakan individu dengan kemungkinan besar mengalami aritmia *torsades de pointes* dan seyogyanya tidak diberikan kuinidin. Faktor risiko lain untuk *torsades de pointes* adalah bradikardia dan hipokalemia.

Komplikasi lain yang sering terjadi bila kuinidin digunakan untuk pengobatan fibrilasi atrium adalah peningkatan frekuensi ventrikel (takikardia paradoks). Kuinidin dan obat lain kelas IA dapat menyebabkan penurunan nyata frekuensi denyut atrium pada pengobatan fibrilasi atrium. Bila frekuensi denyut atrium menurun, denyut ventrikel dapat menaik secara mendadak, karena penurunan jumlah konduksi yang terperangkap (*concealed*) di nodus AV. Pada beberapa penderita, kuinidin (atau disopiramid) dapat menunjukkan efek antikolinergik yang jelas. Dalam hal ini walaupun takikardia paradoks jarang terjadi, tetapi adanya efek antikolinergik yang demikian kuat menyebabkan penderita fibrilasi atau *flutter* atrium perlu diberi digitalis

sebelumnya bila hendak diobati dengan obat antiaritmia kelas IA.

Kuinidin dapat menimbulkan hipotensi, terutama bila diberi secara intravena. Respons ini mungkin ditimbulkan oleh efek penyekatan adrenergik- α . Kajian hemodinamik menandakan bahwa hipotensi karena kuinidin disebabkan oleh vasodilatasi, tanpa disertai oleh perubahan curah jantung yang berarti.

Kemungkinan terjadinya emboli setelah perubahan dari fibrilasi atrium ke irama sinus merupakan masalah. Atrium yang fibrilasi tidak menghasilkan kontraksi, sehingga trombi dapat terbentuk pada atrium kiri. Setelah kembali ke irama sinus, kontraksi atrium dapat melepaskan trombus dan menyebabkan *stroke*. Akan tetapi, risiko jangka panjang embolisasi sistemik lebih besar pada fibrilasi atrium yang menetap daripada bila berubah ke irama sinus. Untuk mencegah timbulnya emboli ini, pada penderita yang hendak menjalani kardioversi terencana (*elective*), biasanya diberi anti-koagulan selama 1-2 minggu sebelumnya.

Efek samping lain. Kuinidin dapat menimbulkan *cinchonism* ringan yang gejalanya meliputi tinitus, tuli, penglihatan kabur, dan keluhan saluran cerna. Pada keracunan berat timbul sakit kepala, diplopia, fotofobia, perubahan persepsi warna, bersamaan dengan gejala bingung, delirium dan psikosis. Kulit terasa panas dan merah, mual, muntah, diare dan nyeri abdominal dapat pula terjadi.

Hipersensitivitas terhadap kuinidin dapat menyebabkan demam. Reaksi anafilaksis dapat terjadi, tetapi sangat jarang. Trombositopenia atas dasar reaksi antigen-antibodi jarang terjadi, tetapi bila terjadi dapat fatal. Penderita trombositopenia perlu dirawat di rumah sakit sampai waktu perdarahan kembali normal, dan perlu diobati dengan kortikosteroid. Bronkokonstriksi dapat terjadi sebagai akibat reaksi hipersensitivitas.

PROKAINAMID

Efek samping kardiovaskular. Kadar prokainamid dalam plasma yang berlebihan menimbulkan perubahan ECG yang mirip seperti pada kuinidin. Untungnya, gejala perpanjangan Q-T yang nyata dan *torsades de pointes* lebih jarang terlihat dan biasanya terjadi pada gagal ginjal, ketika kadar NAPA dalam plasma meningkat tajam. Sama seperti kuinidin, prokainamid memperlambat frekuensi denyut atrium pada fibrilasi atrium, sebab itu dapat menimbulkan takikardi paradoks di ventrikel.

Bila prokainamid diberikan intravena dapat terjadi hipotensi. Infus intermiten atau kontinyu dengan dosis tidak melebihi 600 mg yang diberikan dalam 25-30 menit umumnya tidak menimbulkan hipotensi. Kadar toksik prokainamid dapat menurunkan kerja jantung dan mempermudah timbulnya hipotensi.

Efek samping lain. Selama pemberian prokainamid per oral, gejala saluran cerna (anoreksia, mual, muntah, dan diare) dapat terjadi, tetapi gejala ini lebih jarang terjadi dibandingkan pada penggunaan kuinidin. Prokainamid dapat menimbulkan efek samping SSP berupa pusing, psikosis, halusinasi dan depresi.

Kadang-kadang demam muncul selang beberapa hari pengobatan dimulai, sehingga pemberian prokainamid tak dapat dilanjutkan. Dalam beberapa minggu pertama dapat terjadi agranulositosis diikuti infeksi fatal. Hitung leukosit dan diferensial harus dilakukan secara teratur selama pengobatan, dan keluhan nyeri tenggorokan harus diketahui dengan segera. Mialgia, angioedema, *rash*, vaskulitis jari, dan fenomena Reynaud dapat ditimbulkan oleh prokainamid.

Prokainamid dapat menyebabkan gejala yang menyerupai **lupus eritematosus sistemik (SLE)**. Artralgia merupakan gejala yang paling umum; perikarditis, gangguan pleura, demam dan hepatomegali adalah gejala-gejala yang sering dijumpai. Komplikasi yang paling berat ialah terjadinya perdarahan perikardial yang disertai tamponade. Gejala SLE yang timbul karena obat berbeda dari yang alamiah. Pada SLE karena obat tidak ada predileksi pada wanita, otak dan ginjal jarang terkena, jarang terjadi leukopenia, anemia, trombositopenia dan hiperglobulinemia, dan tidak terjadi reaksi positif (palsu) bila diuji dengan test serologik untuk sifilis. Gejala SLE hilang bila prokainamid dihentikan. Paling sedikit 60-70% penderita yang menerima prokainamid mempunyai antibodi antinukleus setelah 1-12 bulan pengobatan. Tetapi hanya 20-30% dari penderita dengan antibodi positif akan berkembang menjadi sindrom SLE bila pengobatan dilanjutkan. Bila gejala muncul, sel LE sering ditemukan. Timbulnya antibodi antinukleus saja tidak cukup dijadikan alasan untuk menghentikan pengobatan dengan prokainamid. Pengobatan baru dihentikan bila gejala klinis muncul. Antibodi antinukleus lebih cepat muncul pada penderita asetilator lambat, dan jarang ditemukan pada penggunaan NAPA.

DISOPIRAMID

Efek samping (antikolinergik) disopiramid berupa mulut kering, konstipasi, penglihatan kabur dan hambatan miksi. Efek ini lebih sering terjadi pada disopiramid dibandingkan dengan obat lain dalam kelas IA. Disopiramid dapat menyebabkan mual, nyeri abdomen, muntah atau diare, tetapi keluhan saluran cerna ini lebih jarang terjadi dibandingkan kuinidin. Disopiramid menurunkan curah jantung dan kinerja ventrikel kiri melalui efek depresi langsung dan konstiksi arteriolar, sehingga harus dilakukan dengan sangat hati-hati pada penderita dengan bakat gagal jantung. Efek samping kardiovaskular disopiramid lebih menonjol daripada obat lain dari kelas IA. Tekanan darah biasanya meningkat sementara setelah pemberian secara intravena; walaupun curah jantung menurun, tetapi resistensi perifer meningkat dengan nyata.

INTERAKSI OBAT

Obat yang menginduksi enzim hati, seperti fenobarbital atau fenitoin, dapat memperpendek lama kerja kuinidin dengan cara mempercepat eliminasinya. Tetapi karena terdapat banyak perbedaan dalam kepekaan penderita terhadap induksi enzim, maka sulit untuk meramalkan penderita mana yang terkena. Bila kuinidin diberikan pada penderita yang mempunyai kadar digoksin plasma yang stabil, kadar digoksin akan meningkat dua kali karena bersihannya menurun. Kadang-kadang pada penderita yang sedang menerima antikoagulan oral terjadi peningkatan waktu protrombin setelah pemberian kuinidin. Karena kuinidin berkhasiat sebagai penyekat adrenoseptor- α , interaksi aditif dapat terjadi bila diberikan bersama vasodilator atau obat penurunan volume plasma. Misalnya, nitroglicerol dapat menimbulkan hipotensi ortostatik yang berat pada penderita yang sedang mendapat kuinidin. Peningkatan kadar K^+ plasma akan memperbesar efek obat antiaritmia kelas IA terhadap konduksi jantung.

KELAS IB : LIDOKAIN, FENITOIDIN, TOKAINID DAN MEKSILETIN

Obat antiaritmia kelas IB sedikit sekali mengubah depolarisasi fase 0 dan kecepatan konduksi di serabut Purkinje bila nilai V_m normal (lihat Tabel 21-3). Akan tetapi efek penekanan obat kelas IB

terhadap parameter ini sangat diperkuat bila membran terdepolarisasi atau bila frekuensi eksitasi dinaikan. Berlawanan dengan obat kelas IA, obat kelas IB mempercepat repolarisasi membran. Lidokain merupakan prototip, tetapi obat ini tidak tersedia untuk pemberian oral.

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Automatisitas. Dalam kadar terapi, obat kelas IB sangat jarang menekan nodus SA, tetapi penekanan dapat terjadi pada penderita yang mengidap gangguan sinus. Dalam kadar terapi, obat ini mengurangi kemiringan depolarisasi fase 4 pada serabut Purkinje. Efek ini disebabkan oleh penurunan arus pacu dan peningkatan arus ion K^+ keluar sel. Akan tetapi, kemampuan tokainid dan meksiletin untuk mengurangi automatisitas serabut Purkinje lebih menyerupai kuinidin, yaitu menggeser potensial ambang ke arah nilai V_m yang lebih positif. Lidokain dapat pula menekan automatisitas pada serabut Purkinje yang terdepolarisasi dan teregang, dan baik lidokain maupun fenitoin adalah efektif dalam meniadakan *triggered activity* pada *delayed afterdepolarization* yang disebabkan oleh digitalis. Efek ini timbul karena arus K^+ keluar lebih banyak daripada arus ke dalam sel yang kecil yang menyebabkan depolarisasi, atau karena penurunan arus Na^+ ke dalam sel.

Eksitabilitas, kesigapan dan konduksi. Obat kelas IB menyebabkan peningkatan ambang arus listrik diastolik pada serabut Purkinje dengan cara meningkatkan konduktansi K^+ tanpa mengubah nilai V_m atau potensial ambang. Obat-obat ini juga meningkatkan ambang fibrilasi ventrikel. Efek lidokain terhadap kesigapan membran adalah kompleks. Hubungan yang mantap antara V_{max} dan V_m di serabut Purkinje hanya sedikit diubah oleh lidokain dalam kadar terapi, tetapi respons cepat dicegah pada nilai V_m yang rendah. Efek ini disebabkan karena lidokain meningkatkan arus K^+ keluar sel. Efek lidokain terhadap kesigapan membran tergantung pada kadar K^+ dalam sel; bila kadar ini rendah (kurang dari 4,5 mM), maka pengaruh lidokain hanya sedikit, bila kadar K^+ antara 5,6 - 6,0 mM, lidokain dalam kadar terapi menurunkan V_{max} pada setiap nilai V_m . Dalam kadar toksik, lidokain menggeser kesigapan dengan cara seperti kuinidin. Efek lidokain terhadap kesigapan membran tergantung penggunaan dan meningkat bila denyut jantung menjadi cepat.

Lidokain dan obat lain dalam kelas IB biasanya tak mempengaruhi kecepatan konduksi dalam sistem His-Purkinje atau otot ventrikel yang normal. Dalam keadaan abnormal, obat-obat ini dapat meningkatkan atau menurunkan kecepatan konduksi pada kedua jaringan tersebut. Pada jaringan iskemik, obat kelas IB menurunkan kecepatan konduksi secara nyata. Pada jaringan yang terdepolarisasi oleh regangan atau bila K^+ ekstra sel yang rendah, lidokain dapat menyebabkan hiperpolarisasi dan peningkatan yang nyata dalam kecepatan konduksi. Belum diketahui apakah obat lain dalam kelas IB mempunyai sifat yang sama seperti lidokain.

Obat antiaritmia kelas IB hampir tidak mempengaruhi lama potensial aksi serabut atrium. Obat-obat ini menurunkan secara nyata lama potensial aksi di serabut Purkinje dan otot ventrikel; efek ini terjadi karena penghambatan arus Na^+ yang terjadi selama fase *plateau* potensial aksi. Perubahan yang paling nyata terlihat adalah pada bagian sistem His-Purkinje, dimana lama potensial aksi paling panjang. Obat-obat ini memperpendek masa refrakter efektif.

Obat kelas IB dapat meniadakan arus-balik di ventrikel, dengan cara menimbulkan blokade dua arah atau memperbaiki konduksi. Blokade searah dalam arus balik pada jaringan iskemik diubah menjadi blokade dua arah. Pada penderita dengan gangguan nodus AV dan konduksi ventrikel, tokainid dan meksiletin lebih efektif menurunkan kecepatan konduksi daripada lidokain.

Obat kelas IB jauh kurang efektif dibandingkan obat kelas IA dalam memperlambat frekuensi denyut atrium pada *flutter* dan fibrilasi atrium, atau dalam mengubah aritmia ini menjadi irama sinus. Hal ini disebabkan oleh efek obat-obat kelas IB terhadap *refractoriness* dan kesiapan atrium sangat kecil.

Sangat berbeda dari kelas IA, obat-obat yang berada dalam kelas IB hampir tidak mempengaruhi ECG; interval Q-T dapat memendek, tetapi kompleks QRS tidak melebar. Masa refrakter nodus AV memendek atau tak berubah; pada penderita *flutter* atrium dan yang memperlihatkan pemendekan masa refrakter nodus AV, akan terlihat peningkatan yang nyata dalam respons ventrikel. Biasanya masa refrakter efektif pada sistem His-Purkinje memendek selama pengobatan, akan tetapi dapat memanjang pada penderita dengan penyakit berkas His (*bundle-branch disease*).

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM

Kecuali fenitoin, obat kelas IB tidak mempengaruhi sistem saraf otonom. Efek fenitoin kebanyakan berasal dari SSP; serabut eferen vagus dipengaruhi, dan serabut eferen saraf simpatis jantung yang terangsang pada intoksikasi digitalis dapat ditekan oleh fenitoin.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

LIDOKAIN. Walaupun lidokain diserap dengan baik setelah pemberian peroral, obat ini mengalami metabolisme yang ekstensif sewaktu melewati hati, dan hanya sepertiga yang dapat mencapai sirkulasi sistemik. Banyak penderita yang mengalami mual, muntah, dan gangguan perut setelah pemberian peroral, sehingga cara ini tak digunakan. Obat ini hampir sempurna diserap setelah pemberian intramuskular.

Sekitar 70% lidokain dalam plasma terikat protein, hampir semuanya dengan α 1-acid glycoprotein. Distribusi berlangsung cepat, volume distribusi adalah 1 liter per kilogram; volume ini menurun pada penderita gagal jantung. Tidak ada lidokain yang diekskresi secara utuh dalam urin. Deetilasi di hati menghasilkan metabolit yang aktif dan tak aktif. Penyakit hati yang berat atau perfusi yang menurun ke hati menurunkan kecepatan metabolisme. Bersihan lidokain mendekati kecepatan aliran darah di hati, sehingga perubahan aliran darah hati akan mengubah kecepatan metabolisme. Bersihan lidokain dapat menurun bila infus berlangsung lama. Waktu paruh eliminasi adalah sekitar 100 menit.

FENITOIN. Hanya beberapa hal penting dari penggunaan fenitoin sebagai obat antiaritmia yang perlu dibicarakan di sini. Diskusi yang lebih rinci ada pada bab lain. Absorpsi fenitoin dari saluran cerna berlangsung lambat dan tak menentu. Absorpsi setelah suntikan intramuskular juga lambat dan tak sempurna. Sekitar 90% fenitoin dalam plasma diikat oleh albumin, fraksi ini berkurang bila ada uremia. Setelah pemberian intravena, fenitoin disebar dengan cepat ke jaringan. Obat ini dieliminasi melalui hidroksilasi di hati dan metabolit yang terbentuk tidak berkhasiat antiaritmia. Metabolisme berlangsung lambat dan tidak dipengaruhi oleh perubahan aliran darah hati. Sistem enzim yang memetabolisme fenitoin menjadi jenuh pada rentang kadar terapi. Karenanya, waktu paruh eliminasi adalah tergantung dosis dan toksisitas dapat muncul secara tak terduga.

TOKAINID. Tokainid diabsorpsi dengan sempurna setelah pemberian peroral, kadar puncak dalam plasma muncul dalam waktu 1-2 jam. Sekitar 40% tokainid diekskresi dalam urin dalam bentuk utuh. Waktu paruh dalam plasma adalah 11-15 jam, dan nilai ini naik dua kali lipat pada penderita gagal ginjal atau gagal hati.

MEKSILETIN. Pada pemberian peroral, meksiletin diabsorpsi dengan baik dan bioavailabilitas sistemiknya adalah sekitar 90%. Obat ini dieliminasi melalui metabolisme hati, sekitar 10% dosis ditemui dalam bentuk yang tak berubah dalam urin. Waktu paruh adalah kira-kira 10 jam.

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

LIDOKAIN. Lidokain hidroklorida (Xylocain) tersedia untuk pemberian intravena dalam larutan untuk infus. Larutan ini tidak mengandung pengawet, simpatomimetik atau vasokonstriktor lain. Aritmia katatrofik dapat terjadi bila preparat berisi amin simpatomimetik digunakan secara tak sengaja. Untuk memperoleh kadar efektif dengan cepat, diberikan dosis 0,7 - 1,4 mg/kg BB secara intravena. Dosis berikutnya mungkin diperlukan 5 menit kemudian, tetapi jumlahnya tak lebih dari 200-300 mg dalam waktu 1 jam. Dosis harus lebih kecil bila diberikan pada penderita gagal jantung. Untuk *loading dose* obat dapat diberikan secara infus cepat. Infus intravena dengan kecepatan tetap digunakan untuk mempertahankan kadar efektif. Infus dalam rentang dosis 1-4 mg per menit menghasilkan kadar terapi dalam plasma setinggi 1-5 µg/ml dalam waktu 7-10 jam. Pada penderita payah jantung atau syok, kecepatan infus yang sama menghasilkan kadar plasma sedikitnya dua kali lebih tinggi, karena aliran darah ke hati berubah secara dramatis. Bila diberikan intramuskular sebesar 4-5 mg/kg BB, maka kadar lidokain efektif tercapai dalam waktu 15 menit dan kadar terapi bertahan selama 90 menit.

FENITOIN. Fenitoin dapat diberikan peroral atau intravena secara intermiten. Preparat suntikan mempunyai pH 12 dan menyebabkan flebitis berat bila diberi per infus. Aritmia yang kritis tidak boleh diobati dengan cara suntikan intramuskular karena absorpsinya tidak dapat dipercaya. Rancangan waktu untuk suntikan intravena intermiten adalah 100 mg fenitoin yang diberikan tiap 5 menit sampai aritmia terkendali atau timbul efek samping.

Kecepatan suntikan tak boleh melebihi 50 mg per menit. Biasanya diperlukan dosis sebesar 700 mg, dan jarang melebihi 1.000 mg. Pengobatan dengan fenitoin peroral dimulai dengan dosis tinggi, karena fenitoin mempunyai waktu paruh yang panjang. Hari pertama diberi 15 mg/kg BB, hari kedua 7,5 mg/kg BB dan selanjutnya diberi dosis pemeliharaan 4-6 mg/kg BB (umumnya antara 300-400 mg/hari). Dosis pemeliharaan oral dapat diberikan tunggal atau terbagi dua dalam sehari.

TOKAINID. Tokainid hidroklorida (Tonocard) tersedia sebagai tablet 400 mg dan 600 mg. Dosis oral biasanya adalah 400-600 mg tiap 8 jam, tak boleh melebihi 2.400 mg/hari dan harus diturunkan kurang dari 1.200 mg pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal atau hati.

MEKSILETIN. Meksiletin hidroklorida (Mexitex) tersedia dalam kapsul 150, 200, dan 250 mg. Dosis oral biasa adalah 200-300 mg (maksimal 400 mg) yang diberikan tiap 8 jam dengan makanan atau antasid. Untuk mendapatkan respons cepat, diberikan dosis awal 400 mg. Penurunan dosis diperlukan pada penderita dengan gangguan hati.

PENGUNAAN TERAPI

LIDOKAIN. Lidokain hanya digunakan untuk pengobatan aritmia ventrikel, terutama di ruang perawatan intensif. Lidokain efektif terhadap aritmia ventrikel yang disebabkan oleh infark miokard akut, bedah jantung terbuka, dan digitalis.

FENITOIN. Fenitoin digunakan untuk pengobatan aritmia ventrikel dan atrium yang disebabkan oleh digitalis. Fenitoin efektif untuk mengatasi aritmia ventrikel yang timbul setelah bedah jantung terbuka, dan infark miokard, tetapi lidokain sama efektifnya dan lebih mudah diberikan. Fenitoin mengurangi kejadian aritmia ventrikel dalam tahun pertama setelah infark miokard bila kadar dalam plasma dipertahankan di atas 10 µg/ml; kadar setinggi ini diperoleh dengan dosis 400-500 mg/hari. Fenitoin juga efektif untuk mengobati berbagai bentuk aritmia ventrikel yang timbul karena intoksikasi digitalis. Takikardia ventrikel yang menetap pada penderita penyakit jantung koroner, dan takiaritmia yang menyertai sindrom Q-T panjang juga dapat diobati secara efektif, bila fenitoin diberi bersama dengan penyekat adrenoseptor-β. Fenitoin tidak efektif untuk aritmia atrium seperti fluter, fibrilasi atrium dan SVT.

TOKAINID DAN MEKSILETIN. Kedua obat ini diindikasikan untuk pengobatan aritmia ventrikel. Penderita yang responsif terhadap lidokain akan responsif pula dengan tokainid dan meksiletin. Pengobatan jangka lama dengan tokainid dan meksiletin menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Kedua obat kurang efektif dibandingkan prokainamid atau kuinidin. Meksiletin dapat menekan takikardia ventrikel pada beberapa penderita yang tidak respons terhadap kuinidin atau obat lain dari kelas IA.

EFEK SAMPING

Obat antiaritmia kelas IB mempunyai efek samping jantung yang lebih ringan dari kelas IA atau IC. Mereka jarang menyebabkan efek proaritmia yang berat dan jarang menimbulkan gagal jantung.

Efek samping lidokain terhadap jantung sangat sedikit. Efek samping utamanya adalah terhadap SSP. Pada kadar plasma mendekati 5 µg/ml, gejala SSP seperti disosiasi, parestesia (perioral), mengantuk dan agitasi, tidak jelas terlihat. Pada kadar yang lebih tinggi dapat menyebabkan pendengaran berkurang, disorientasi, kedutan otot, kejang, dan henti napas. Bila terlihat gejala diatas, kecepatan infus harus diturunkan.

Efek samping fenitoin yang paling menonjol pada pengobatan aritmia jangka pendek merupakan gejala SSP yaitu mengantuk, nistagmus, vertigo, ataksia, dan mual. Memberatnya gejala berhubungan erat dengan peningkatan kadar dalam plasma. Pada pengobatan aritmia jangka pendek, timbulnya gejala neurologi menandakan kadar plasma yang melebihi 20 µg/ml. Informasi ini memberikan kita petunjuk yang berharga, yaitu bila aritmia tidak berespons terhadap fenitoin pada kadar 20 µg/ml, maka dosis tidak perlu ditinggikan karena tetap tidak akan ada respons.

Tokainid dan meksiletin menyebabkan gejala SSP berupa pusing, ringan kepala dan tremor, dan gejala saluran cerna berupa mual, muntah dan anoreksia. Tokainid dapat menyebabkan agranulositosis, depresi sumsum tulang, dan trombositopenia. Selanjutnya granulositopenia dapat diikuti oleh infeksi, sepsis dan kematian. Oleh karena itu, pada pengobatan dengan tokainid, pemeriksaan darah tepi perlu dilakukan tiap minggu selama 3 bulan dan tokainid hanya digunakan bila dengan obat lain tidak efektif.

INTERAKSI OBAT

Beta bloker dapat mengurangi aliran darah hati pada penderita penyakit jantung, dan akan menyebabkan penurunan kecepatan metabolisme lidokain dan meningkatkan kadarnya dalam plasma.

Obat-obat yang bersifat basa dapat mengganjikan lidokain dari ikatannya pada α 1-acid glycoprotein. Kadar lidokain plasma meninggi pada penderita yang menerima simetidin. Mekanisme interaksinya ini kompleks, dan selama pemberian simetidin perlu penyesuaian dosis lidokain. Lidokain dapat memperkuat efek suksinilkolin. Metabolisme meksiletin dapat dipercepat bila diberikan bersama fenitoin atau rifampisin. Interaksi fenitoin dengan obat lain tidak dibicarakan dalam bab ini.

KELAS IC : FLEKAINID, ENKAINID DAN PROPAFENON

Obat kelas IC berafinitas tinggi terhadap kanal Na^+ di sarkolema (membran sel). Obat ini merupakan antiaritmia yang paling poten dalam memperlambat konduksi dan menekan arus masuk Na^+ ke dalam sel dan kompleks prematur ventrikel spontan. Enkainid dan flekainid telah digunakan dalam praktek, sedangkan propafenon dan indekainid sedang dalam penelitian. Peran obat-obat kelas IC dalam pengobatan aritmia ventrikel dan supraventrikel sedang diteliti.

EFEK TERHADAP ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Obat-obat dalam kelas IC terikat erat dan menyekat kanal Na^+ . Dengan demikian obat-obat ini menurunkan V_{max} dan lonjakan (*overshoot*) potensial aksi di atrium, ventrikel dan serabut Purkinje; perlambatan konduksi di bagian jantung ini, paling nyata pada sistem His-Purkinje. Dibandingkan dengan penghambat kanal Na^+ lainnya (kuinidin, lidokain), flekainid terlepas (berdisosiasi) sangat lambat dari ikatannya dengan protein kanal, sehingga depresi V_{max} dan perpanjangan lama kompleks QRS juga terlihat pada jantung dengan frekuensi denyut jantung normal (fisiologis). Efeknya adalah relatif kecil terhadap repolarisasi, lama potensial aksi, dan masa refrakter efektif di serabut Purkinje. Masa refrakter nodus AV dan serabut tambahan diperpanjang oleh obat ini. Di samping itu

propafenon mempunyai efek penghambat β -adrenoseptor yang lemah.

EFEK ELEKTROKARDIOGRAFI

Pada kadar terapi, obat-obat kelas IC mempunyai efek yang kecil terhadap frekuensi denyut jantung, akan tetapi efeknya besar terhadap interval P-R dan lama kompleks QRS. Interval P-R dapat mencapai 0,3 detik dan kompleks QRS dapat diperpanjang menjadi 0,18 detik; dosis harus diturunkan bila melebihi nilai-nilai ini. Interval Q-Tc dapat diperpanjang karena pelebaran kompleks QRS, tetapi interval J-T (dari akhir QRS ke ujung gelombang T) selalu memendek. Kajian elektrofisiologi memperlihatkan peningkatan interval P-A, A-H dan H-V; yang terakhir ini dapat memanjang menjadi 15-20 msec, lebih panjang daripada yang ditemukan dengan obat aritmia kelas yang lain.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

FLEKAINID. Flekainid diabsorpsi hampir sempurna setelah pemberian peroral dan kadar puncak dalam plasma muncul dalam waktu 3 jam. Flekainid dimetabolisme oleh hati, sekitar 40% diekskresi dalam urin dalam bentuk tak berubah; metabolitnya tak berkhasiat antiaritmia. Waktu paruh eliminasi rata-rata 11 jam. Lambatnya eliminasi flekainid ditambah dengan cukup lebarnya batas antara kadar efektif dengan kadar toksik dalam plasma, memungkinkan pemberian obat setiap 12 jam. Flekainid dapat berakumulasi pada penderita gagal ginjal, dan ECG harus dipantau dengan cermat selama pengobatan.

ENKAINID. Enkainid diabsorpsi hampir sempurna setelah pemberian per oral, tetapi bioavailabilitas turun menjadi 30% melalui metabolisme lintas pertama di hati. Kadar puncak dalam plasma tercapai dalam waktu 30-90 menit. Enkainid dimetabolisme oleh sitokrom P450 hati dan mempunyai waktu paruh 2-3 jam. Sekitar 10% populasi secara genetik menderita defisiensi dalam sistem P450, di mana bioavailabilitas enkainid meningkat menjadi lebih besar daripada 80% dan waktu paruhnya memanjang menjadi 10-12 jam. Ada dua metabolit aktif yang terbentuk: *O-desmethylencaïnide* (ODE) dengan waktu paruh 3-4 jam dan *3-methoxy-O-desmethylencaïnide* (MODE) dengan waktu paruh 6-12 jam. Kedua metabolit ini yang menunjukkan efek antiaritmia (yang lebih poten daripada enkainid)

terutama MODE, menarik perhatian untuk diteliti lebih lanjut. Sementara senyawa induk bertanggung jawab untuk efek obat pada 10% penderita yang memetabolisme enkainid secara lambat, metabolitnya yang menghasilkan efek antiaritmia pada sebagian besar penderita. Diperlukan 3-5 hari untuk menilai pada setiap pemberian dosis tertentu efek farmakologik enkainid atau metabolitnya. Tetapi, respons klinis dan dosis efektif tidak tergantung dari genotip metabolik penderita. Akumulasi dalam plasma terjadi pada penderita gagal ginjal, sehingga dosis perlu diturunkan.

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

FLEKAINID. Flekainid asetat (Tambocor) tersedia untuk pemberian peroral sebagai tablet 50, 100 dan 150 mg. Dosis awal adalah 2 kali 100 mg/hari. Dosis dapat dinaikkan tiap 4 hari dengan menambahkan 100 mg/hari (maksimum 400-600 mg/hari), yang diberikan 2 atau 3 kali sehari. Efek terapi biasanya tercapai pada kadar plasma 0,2-1 $\mu\text{g/ml}$; diatas itu mulai terjadi toksisitas.

ENKAINID. Enkainid hidroklorida (Enkaïd) tersedia untuk pemberian peroral sebagai kapsul 25, 35, dan 50 mg. Dosis awal adalah 25 mg, diberikan tiga kali sehari, dosis ini dapat dinaikkan tiap 3-5 hari sampai mencapai 4 kali 50 mg/hari. Penyesuaian dosis diperlukan pada penderita dengan gangguan hati atau ginjal.

Flekainid dan enkainid (serta propafenon dan indekainid) diindikasikan untuk aritmia ventrikel yang mengancam jiwa. Pemberian obat harus dilakukan di rumah sakit pada penderita dengan aritmia ventrikel maligna, gagal jantung kongestif, blok 2 berkas (*bifascicular block*) atau gangguan fungsi sinus.

INTERAKSI OBAT

Simetidin mengurangi bersihan flekainid total sebanyak 13-27% dan memperpanjang waktu paruh eliminasi pada orang sehat. Pemberian flekainid bersama digoksin meningkatkan kadar digoksin. Bila diberikan bersama propranolol, kadar kedua obat dalam plasma naik. Walaupun hasil studi ini berasal dari orang sehat, kombinasi flekainid dengan obat-obat tersebut diatas pada orang sakit harus dilakukan secara berhati-hati.

EFEK SAMPING

Semua obat kelas IC menimbulkan efek samping yang sama pada jantung. Efek proaritmia terjadi pada 8-15% penderita dengan aritmia ventrikel maligna, dan dianggap jarang terjadi pada penderita aritmia ventrikel benigna. Akan tetapi, baru-baru ini dilaporkan enkainid dan flekainid meningkatkan risiko kematian mendadak dan henti jantung pada penderita yang pernah mengalami infark miokard dan penderita dengan aritmia ventrikel asimtomatik. Berdasarkan hal ini, obat kelas IC tidak diindikasikan lagi untuk aritmia ventrikel benigna atau belum menjadi maligna. Semua obat di kelas IC dapat menimbulkan disfungsi sinus; gagal jantung juga diperberat, tetapi efek ini hanya terjadi dengan flekainid dan enkainid. Dosis terapi flekainid dan enkainid yang tinggi menyebabkan gangguan penglihatan pada 10-15% penderita. Propafenon dilaporkan menimbulkan granulositopenia dan SLE. Kadar plasma flekainid, enkainid, dan propafenon meningkat bila diberikan bersama simetidin.

KELAS II β -BLOKER : PROPRANOLOL, ASEBUTOLOL DAN ESMOLOL

Farmakologi β -bloker dibicarakan di bab lain. Hanya sifat-sifat yang bertalian dengan penggunaannya sebagai obat antiaritmia. Propranolol, asebutilol dan esmolol diindikasikan untuk pengobatan aritmia. Metoprolol, propranolol dan timolol digunakan sebagai profilaksis sesudah infark miokard untuk menurunkan kejadian mati mendadak.

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK KEJANTUNG

Hampir semua efek antiaritmia β -bloker dapat diterangkan berdasarkan hambatan selektif terhadap adrenoseptor- β . Propranolol memperlihatkan dua efek langsung lain yang berkaitan dengan efek antiaritmia, yaitu meningkatkan arus masuk ion K^+ , dan pada kadar yang tinggi menekan arus masuk ion Na^+ yang dikenal sebagai efek stabilisasi membran.

Automatisitas. Perangsangan adrenoseptor-menyebabkan peningkatan kemiringan depolarisasi fase 4 yang nyata, dan kecepatan pembentukan impuls di nodus SA. Efek ini dihambat secara kompetitif oleh β -bloker. Efek obat ini terhadap ke-

cepatan sinus lemah bila katekolamin tak ada. Tetapi pada penderita yang mengidap penyakit β -bloker dapat sangat memperlambat kecepatan denyut sinus. Penghambatan yang nyata terhadap automatisitas serabut Purkinje juga terjadi sewaktu kecepatan pembentukan impulsnya dipacu oleh katekolamin. Dalam beberapa keadaan, serabut Purkinje jantung memerlukan kerja katekolamin untuk mempertahankan aktivitas spontannya. Dalam hal ini, antagonis adrenoseptor- β dapat secara total meniadakan automatisitas di sistem His-Purkinje. Pada kadar yang rendah, propranolol meningkatkan arus keluar K^+ di serabut Purkinje, seperti lidokain dan fenitoin, dan efek ini ikut pula menurunkan automatisitas. Antagonis adrenoseptor- β yang lain tidak mempunyai efek seperti ini.

Kesigapan dan konduksi. Hanya dalam kadar yang sangat tinggi (1.000-3.000 ng/ml), propranolol menekan kesigapan membran serabut Purkinje. Kadar ini jauh melebihi kadar penghambatan adrenoseptor- β (100-300 ng/ml). Akan tetapi, kadar di atas 1.000 ng/ml kadang-kadang diperlukan untuk mengendalikan aritmia ventrikel. Respons prematur yang beramplitudo rendah ditiadakan oleh propranolol. Efek ini sama seperti yang terlihat dengan lidokain atau fenitoin dan diduga timbul karena peningkatan konduktansi kanal K^+ . Respons lambat dan *afterdepolarizations* dapat tergantung pada katekolamin; β -bloker menghilangkan aritmia yang timbul karena kedua mekanisme ini.

Lama potensial aksi dan refractoriness. Penekanan adrenoseptor- β mempunyai efek yang lemah terhadap lama potensial aksi pada nodus SA, atrium dan nodus AV, sedangkan efek terhadap potensial aksi di otot ventrikel atau serabut Purkinje bervariasi. Semua β -bloker meningkatkan masa refrakter efektif pada nodus AV secara nyata. Hal ini merupakan dasar utama dari penggunaan obat ini untuk pengobatan aritmia.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Pada takikardia supraventrikel yang terjadi karena adanya arus-balik melalui nodus AV, β -bloker meniadakan arus-balik dengan cara meningkatkan *refractoriness* nodus AV. Pada ventrikel, obat ini meniadakan respons lambat yang tergantung dengan katekolamin (*catecholamine-dependent*). Di samping itu, propranolol dapat merepolarisasi jaringan yang terdepolarisasi oleh regangan atau kadar K^+ ekstrasel yang rendah, dan dengan demikian memperkuat respons cepat di otot ventrikel yang iskemik. Pada

kadar yang lebih tinggi, propranolol dan aseptulolol memperlihatkan efek yang menyerupai kuinidin terhadap fase 0 depolarisasi dan kesiapan serabut Purkinje. Di samping mengendalikan aritmia, β -bloker juga memperbaiki iskemia miokard dengan cara mengurangi konsumsi oksigen otot jantung.

Efek elektrokardiografik. Beta-bloker sedikit memperpanjang interval P-R dan tak ada efek terhadap kompleks QRS. Efek terhadap interval Q-Tc berbeda untuk tiap jenis β -bloker. Pada manusia, penghambatan adrenoseptor- β menyebabkan masa refrakter efektif meningkat secara nyata, tetapi tidak ada peningkatan interval H-V.

Semua β -bloker yang digunakan untuk mengobati aritmia tidak mempengaruhi N. vagus dan komponen adrenoseptor α . Propranolol memblok adrenoseptor- β_1 dan β_2 dan berefek anestetik lokal, tetapi tidak memperlihatkan aktivitas simpatomimetik intrinsik. Aseptulolol dan esmolol adalah antagonis adrenoseptor β_1 yang relatif selektif. Aseptulolol memperlihatkan aktivitas simpatomimetik intrinsik dan stabilisasi membran, sedangkan esmolol tidak.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

PROPRANOLOL. Pada pemberian per oral, propranolol diabsorpsi sangat baik, tetapi metabolisme lintas pertama menurunkan bioavailabilitasnya menjadi 25%. Waktu paruh eliminasi adalah sekitar 4 jam. Seperti lidokain, ekstraksi propranolol oleh hati adalah sangat tinggi dan eliminasinya banyak berkurang bila aliran darah ke hati menurun. Propranolol dapat mengurangi eliminasinya sendiri dengan cara menurunkan curah jantung dan aliran darah hati, terutama pada penderita gagal jantung kiri.

ASEBUTOLOL. Seperti propranolol, aseptulolol juga diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna. Bioavailabilitasnya per oral kurang dari 50%, nilai ini lebih tinggi pada usia lanjut dan memerlukan penyesuaian dosis. Metabolit utama adalah N-asetil aseptulolol (diasetolol) yang sama kuat efeknya dengan aseptulolol sebagai β -bloker dan lebih selektif pada adrenoseptor β_1 . Waktu paruh eliminasi aseptulolol adalah 3 jam, dan 8-12 jam untuk diasetolol. Diasetolol dieliminasi sebagian besar oleh ginjal, sehingga dosis aseptulolol perlu disesuaikan pada gagal ginjal.

ESMOLOL. Esmolol hanya diberikan secara infus intravena, waktu paruh distribusinya hanya 2 menit. Ikatan esternya dihidrolisis dalam darah dengan cepat oleh esterase sel darah merah. Waktu paruh eliminasi adalah 8 menit dan metabolitnya tidak aktif.

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

PROPRANOLOL. Propranolol terutama diberikan per oral untuk pengobatan aritmia jangka lama. Kadar plasma yang memperlihatkan efek terapi sangat bervariasi (20-1.000 ng/ml) dan tergantung pada jenis aritmia yang diobati. Dosis berkisar dari 30 sampai 320 mg per hari untuk pengobatan aritmia yang sensitif terhadap obat ini. Untuk menekan beberapa jenis aritmia ventrikel mungkin diperlukan dosis sebesar 1.000 mg per hari. Propranolol biasanya diberikan sebanyak 3 sampai 4 kali sehari. Lama kerja dapat diperpanjang dengan pemberian dosis lebih besar, karena propranolol mempunyai batas keamanan yang lebih lebar daripada obat antiaritmia yang lain. Dalam keadaan darurat, propranolol dapat diberikan secara intravena, dengan dosis antara 1-3 mg diberikan dalam beberapa menit disertai pemantauan ECG yang cermat, tekanan darah dan tekanan arteri pulmonalis. Dosis dapat diulangi setelah beberapa menit bila perlu. Dosis yang jauh lebih rendah diberikan untuk memperoleh kadar terapi dalam plasma pada pemberian intravena.

ASEBUTOLOL. Aseptulolol diberikan per oral untuk pengobatan aritmia jantung. Dosis awal adalah dua kali 200 mg. Dosis dinaikkan secara perlahan sampai mencapai 600-1.200 mg yang terbagi dalam dua dosis.

ESMOLOL. Esmolol diberikan secara intravena untuk pengobatan jangka pendek atau sebagai pengobatan kegawatan pada takikardia supraventrikel.

PENGUNAAN TERAPI

Propranolol terutama digunakan untuk pengobatan takiaritmia supraventrikel, yang meliputi fibrilasi atrium, flutter atrium atau takikardia supraventrikel paroksismal. Tujuan pengobatan pada jenis aritmia ini adalah untuk memperlambat denyut ventrikel dan bukannya meniadakan aritmia. Efek

propranolol dalam hal ini adalah menghambat pengaruh adrenoseptor- β terhadap nodus AV, sehingga terjadi peningkatan *refractoriness* nodus AV. Jarang sekali propranolol mengubah aritmia supraventrikel menjadi irama sinus. Tidak jarang propranolol ditambahkan pada pengobatan fibrilasi dan flutter atrium dengan digitalis, bila dengan digitalis saja tidak tercapai efek terapi. Efek aditif ini merupakan gabungan antara peningkatan tonus vagus oleh digitalis dan hambatan adrenoseptor- β pada nodus AV oleh propranolol.

Esmolol diindikasikan untuk mengontrol dengan cepat kecepatan denyut ventrikel pada penderita dengan fibrilasi dan flutter atrium pasca bedah atau keadaan kedaruratan lain dimana diperlukan pengendalian dengan obat yang masa kerjanya singkat.

Propranolol merupakan pilihan yang paling baik untuk pengobatan depolarisasi prematur ventrikel yang bergejala klinis pada penderita yang tidak berpenyakit jantung organik. Bila aritmia ventrikel terpacu oleh gerak badan atau emosi, dosis yang relatif kecil (8-160 mg/hari) sudah cukup untuk pencegahan. Pada penderita dengan penyakit jantung iskemik, propranolol dapat memperbaiki aritmia ventrikel dengan cara mengurangi iskemia. Akan tetapi, kebanyakan aritmia ventrikel tidak berespons dengan baik atau sama sekali tak berespons terhadap propranolol dosis biasa. Propranolol dosis besar (500-1.000 mg/hari) mungkin diperlukan untuk mengontrol aritmia ventrikel. Propranolol merupakan obat terpilih untuk aritmia ventrikel berat pada sindrom Q-T panjang. Asebutolol telah diperlihatkan efektif dalam pengobatan kompleks prematur ventrikel.

Dalam tiga uji klinik besar, propranolol (3 x 60-80 mg/hari), metoprolol (2 x 100 mg/hari) dan timolol (2 x 10 mg/hari) diperlihatkan efektif untuk menurunkan kematian dan infark non fatal dalam waktu 1 (satu) tahun setelah serangan infark pertama.

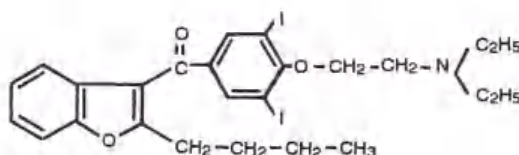
EFEK SAMPING

Secara faali pada penderita gagal jantung terdapat aktivitas simpatis tinggi untuk mempertahankan kontraksi ventrikel. Sebab itu bila pada keadaan ini digunakan β -bloker sebagai obat antiaritmia, akan terjadi hipotensi atau gagal ventrikel kiri. Akan tetapi, banyak penderita gagal jantung yang dapat menerima pengobatan jangka panjang de-

ngan propranolol bila digunakan bersama digitalis, vasodilator atau diuretik. Karena β -bloker menghambat konduksi di nodus AV maka dapat terjadi blok AV atau asistol. Penghentian β -bloker pada penderita angina pectoris secara mendadak dapat memperberat angina dan aritmia jantung, dan menimbulkan infark miokard akut.

KELAS III : BRETIILUM, AMIODARON DAN SOTALOL

Obat-obat dalam kelas III ini mempunyai sifat farmakologik yang berlainan, tetapi sama-sama mempunyai kemampuan memperpanjang lama potensial aksi dan *refractoriness* serabut Purkinje dan serabut otot ventrikel. Ketiga obat ini mempengaruhi sistem saraf otonom secara nyata.



Amiodaron

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Semua obat kelas III memperpanjang lama potensial aksi dan masa refrakter efektif serabut Purkinje dan otot ventrikel. Kecuali bretilium, efek kedua obat lain terhadap nodus AV kurang kuat.

Automatisitas. Efek langsung obat kelas III terhadap automatisitas nodus SA dan serat Purkinje hanya sedikit. Pada pemberian parenteral, bretilium meningkatkan automatisitas selintas dengan cara melepaskan norepinefrin dari ujung saraf simpatis. Secara eksperimental efek ini dapat dicegah dengan mengosongkan cadangan katekolamin dengan reserpin atau dengan β -bloker. Amiodaron menurunkan secara nyata automatisitas nodus

sinatrial dan sistem His-Purkinje melalui mekanisme yang belum diketahui. Sotalol menurunkan otomatisitas, karena obat ini merupakan β -bloker.

Obat kelas III mempunyai efek yang lemah terhadap ambang potensial diastolik, tetapi meningkatkan secara nyata ambang fibrilasi ventrikel.

Kesigapan dan konduksi. Bretilium dan sotalol tidak mempunyai efek yang nyata terhadap kesigapan membran dan konduksi serabut Purkinje. Amiodaron berikatan dengan kanal Na^+ yang dalam keadaan inaktif, menurunkan kesigapan membran dan konduksi di serabut Purkinje. Konduksi melalui nodus AV ditekan secara nyata oleh sotalol dan amiodaron, tetapi hanya sedikit oleh bretilium.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Obat kelas III diduga meniadakan aritmia arus-balik dengan cara memperpanjang masa refrakter, tanpa mempengaruhi penyaluran impuls. Di samping itu bretilium dapat menyebabkan repolarisasi dan peningkatan kecepatan konduksi pada daerah yang terdepolarisasi dengan cara melepaskan katekolamin.

Efek elektrokardiografik. Pada kadar terapi, amiodaron dan sotalol menurunkan frekuensi denyut jantung, tetapi bretilium hanya sedikit efeknya. Pada pengobatan jangka lama dengan amiodaron terjadi sinus bradikardia simptomatik. Amiodaron dan sotalol memperpanjang interval P-R, sedangkan bretilium tidak. Semua obat memperpanjang interval Q-Tc, J-T, P-A dan A-V. Amiodaron memperpanjang interval H-V dan lama kompleks QRS.

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM. Sotalol adalah suatu β -bloker, sedangkan amiodaron mempunyai khasiat penghambatan adrenoseptor- α dan β non kompetitif. Bretilium (seperti guanetidin) diambil dan dikonsentrasikan ke dalam ujung saraf simpatis. Mula-mula bretilium melepaskan norepinefrin dari ujung saraf simpatis, tetapi kemudian mencegah penglepasannya. Ketiga obat kelas III ini tidak mempunyai efek terhadap aktivitas vagal.

EFEK HEMODINAMIK. Ketiga obat kelas III ini tidak mempengaruhi kontraktilitas. Akan tetapi penghambatan adrenoseptor- β oleh sotalol dapat menurunkan fungsi jantung pada penderita yang curah jantungnya dipertahankan oleh aktivitas simpatis. Bretilium dapat meningkatkan kontraktilitas miokard pada awal pemberian, tetapi obat ini dapat menim-

bulkan hipotensi ortostatik. Amiodaron menurunkan kebutuhan oksigen dan meningkatkan kinerja (*performance*) jantung karena menyebabkan relaksasi otot polos vaskular dan menurunkan resistensi vaskular sistemik serta koroner.

ABSORPSI, DISTRIBUSI DAN ELIMINASI

BRETILUM. Absorpsi oral bretilium adalah buruk, karena merupakan amonium kwaterner. Setelah pemberian intramuskular, bretilium dieliminasi hampir semuanya melalui ginjal, tanpa dimetabolisme. Waktu paruh adalah sekitar 9 jam, dan naik menjadi 15-30 jam pada penderita gagal ginjal.

AMIODARON. Amiodaron diabsorpsi secara lambat dan tidak sempurna pada pemberian per oral; bioavailabilitasnya adalah sekitar 45%, dan berbeda antar individu. Pada pemberian per oral, kadar puncak tercapai setelah 5-6 jam. Amiodaron terikat pada jaringan dan dimetabolisme secara lambat di hati. Waktu paruhnya panjang, yaitu 25-60 hari. Pada pengobatan jangka panjang, metabolit desetilnya yang aktif berkumulasi dalam plasma melebihi kadar senyawa induk.

SOTALOL. Sotalol diabsorpsi dengan cepat pada pemberian per oral, dan bioavailabilitasnya hampir 100%. Kadar maksimum plasma dicapai 2-3 jam sesudah pemberian, dan hanya sedikit yang terikat protein plasma. Waktu paruhnya adalah sekitar 10-11 jam. Eliminasi adalah melalui urin dalam bentuk tak berubah sehingga dosisnya perlu disesuaikan pada gagal ginjal.

SEDIAAN, DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

BRETILUM. Bretilium tersedia dalam larutan 50 mg/ml. Obat ini perlu diencerkan menjadi 10 mg/ml, dan dosisnya adalah 5-10 mg/kgBB yang diberikan per infus selama 10-30 menit. Dosis berikutnya diberikan 1-2 jam kemudian bila aritmia belum teratasi atau setiap 6 jam sekali untuk pemeliharaan. Interval dosis harus diperpanjang pada penderita dengan gangguan faal ginjal. Dalam keadaan darurat, misalnya resusitasi jantung, dosis 5 mg/kg BB tanpa pengenceran dapat diberikan secara intravena; bila fibrilasi ventrikel belum teratasi, dosis dapat ditingkatkan menjadi 10 mg/kg BB, dan diulangi bila perlu. Untuk pemberian intramuskular, dosisnya adalah 5-10 mg/kg BB tanpa pengenceran, dan diulangi tiap 1-2 jam bila aritmia

belum teratasi atau dilanjutkan dengan pemberian tiap 6-8 jam untuk pemeliharaan.

AMIODARON. Amiodaron HCl tersedia sebagai tablet 200 mg. Karena memerlukan waktu beberapa bulan untuk mencapai efek penuh, diperlukan dosis *loading* 600-800 mg/hari (selama 4 minggu), sebelum dosis pemeliharaan dimulai dengan 400-800 mg/hari. Pengobatan dinilai setelah 2-8 minggu; biasanya dengan menggunakan stimulasi ventrikel terprogram. Pengobatan diteruskan bila aritmia ventrikel tidak dapat dibangkitkan lagi atau bila aritmia tidak lagi simpatomatik. Kadar terapi efektif pada pengobatan jangka lama adalah 1-2,5 µg/ml.

SOTALOL. Sotalol masih dikembangkan formulasinya. Untuk pengobatan aritmia ventrikel, dosisnya adalah 2 kali 80-320 mg. Dosis awal adalah 2 kali 80 mg/hari dan bila perlu dosis ditambah tiap 3-4 hari. Keberhasilan terapi dinilai dengan pencatatan ECG selama 24 jam atau dengan stimulasi ventrikel terprogram.

PENGUNAAN TERAPI

Bretilium hanya diindikasikan untuk pengobatan aritmia ventrikel yang mengancam jiwa, yang gagal diobati dengan obat-obat antiaritmia lini pertama (*first line*) seperti lidokain atau prokainamid. Pemberian bretilium harus dilakukan dalam ruang perawatan intensif. Fibrilasi ventrikel yang refrakter dan berat memberikan respons sangat baik. Takikardia ventrikel biasanya memberikan respons setelah beberapa waktu (6 jam atau lebih) setelah pemberian satu dosis.

Amiodaron hanya digunakan untuk fibrilasi ventrikel berulang dan untuk takikardia ventrikel yang tak stabil dan berkelanjutan. Pengobatan harus dimulai di rumah sakit dan dinilai dengan test provokasi yang dipantau secara cermat dengan ECG dan peralatan elektrofisiologi lainnya.

Sotalol mungkin merupakan obat yang lebih aman daripada amiodaron, dan mungkin menjadi obat pilihan pertama pada aritmia ventrikel yang maligna. Sotalol agaknya efektif pula untuk pengobatan takikardia supraventrikel paroksismal dan fibrilasi atrium.

EFEK SAMPING

Hipotensi adalah efek samping utama bretilium bila diberikan intravena untuk pengobatan arit-

mia akut. Pemberian intravena cepat dapat menimbulkan mual dan muntah. Obat antidepresan trisiklik dapat mencegah ambilan bretilium oleh ujung saraf adreseptor.

Efek samping amiodaron sering terjadi dan meningkat secara nyata setelah 1 tahun pengobatan; dapat mengenai berbagai organ, dan dapat membawa kematian. Lebih dari 75% penderita yang diobati selama 1-2 tahun mengalami efek samping, dan sebanyak 25-33% penderita menghentikan pengobatan karena efek samping. Efek samping pada paru-paru terjadi pada 10-15% penderita yang telah diobati selama 1-3 tahun, dan menyebabkan kematian pada 10% penderita. Gangguan fungsi hati sering terlihat, tetapi jarang membawa kematian. Mikrodeposit kornea yang asimtomatik terjadi pada semua penderita. Fotosensitivitas kulit terlihat pada 10-15% penderita, dan kulit berwarna biru terlihat pada 5% penderita pada pengobatan jangka panjang. Bertambah beratnya aritmia terjadi pada 2-5% penderita. Amiodaron menghambat konversi tiroksin menjadi triiodotironin dan menimbulkan kelainan uji fungsi tiroid; gejala hipotiroid terjadi pada 5% penderita dan 2% penderita mengalami hipertiroid.

Pengobatan dengan sotalol dilaporkan dapat menimbulkan gagal jantung (1%), proaritmia (2,5%) dan bradikardia (3%). *Torsades de pointes* muncul pada 2% penderita yang diobati untuk aritmia ventrikel maligna, biasanya dalam minggu pertama pengobatan, dan setelah interval Q-Tc memanjang dengan jelas. Oleh karena itu dosis sotalol perlu diturunkan bila interval Q-Tc melebihi 0,5 detik.

INTERAKSI OBAT

Amiodaron meningkatkan kadar dan efek digoksin, warfarin, kuinidin, prokainamid, fenitoin, enkanid, flekainid dan diltiazem. Amiodaron meningkatkan kecenderungan bradikardia, henti sinus, dan penghambatan AV bila diberikan bersama β -bloker atau penghambat kanal Ca^{++} . Karena eliminasinya lambat, gejala interaksi dapat bertahan selama beberapa minggu setelah obat dihentikan.

KELAS IV (ANTAGONIS KALSIMUM) : VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

Obat-obat antiaritmia kelas IV adalah penghambat kanal Ca^{++} . Efek klinis penting dari an-

tagonis Ca^{++} untuk pengobatan aritmia adalah penekanan potensial aksi yang Ca^{++} dependent dan perlambatan konduksi di nodus AV. Verapamil adalah satu-satunya penghambat kanal Ca^{++} yang dewasa ini dipasarkan sebagai obat antiaritmia, sedangkan manfaat diltiazem masih dalam penelitian. Verapamil, yang merupakan turunan papaverin, menyekat kanal Ca^{++} di membran otot polos dan otot jantung.

EFEK ELEKTROFISIOLOGIK JANTUNG

Verapamil dan diltiazem mempunyai efek langsung terhadap elektrofisiologi dan mekanik otot jantung dan otot polos pembuluh darah.

Pembentukan impuls. Verapamil dan diltiazem memperlambat pembentukan impuls spontan di nodus SA pada percobaan in vitro. Tetapi, in vivo pada hewan dan pada manusia, denyut jantung hanya sedikit melambat, karena efek langsung ini dilawan oleh aktivitas refleks simpatis yang timbul karena vasodilatasi arteri.

Verapamil menurunkan kecepatan depolarisasi spontan fase 4 di serabut Purkinje dan dapat menghambat *delayed after depolarization* dan *triggered activity* yang terlihat pada toksisitas digitalis eksperimental.

Efek terhadap aritmia arus-balik. Efek yang paling nyata dari verapamil dan diltiazem adalah menurunkan kecepatan konduksi melalui nodus AV dan memperpanjang masa refrakter fungsional nodus AV. Efek ini diduga merupakan efek langsung dari penyekatan kanal Ca^{++} . Depresi nodus AV menyebabkan penurunan respons ventrikel pada fibrilasi atau *flutter* atrium dan menghilangkan takikardia supraventrikel paroksismal.

Efek elektrokardiografik. Verapamil dan diltiazem meningkatkan interval P-R pada irama sinus, dan memperlambat kecepatan ventrikel pada fibrilasi atrium.

EFEK TERHADAP SISTEM SARAF OTONOM. Verapamil dan diltiazem tidak mempunyai efek antikolinergik dan penghambatan adrenoseptor- β jantung. Akan tetapi verapamil mempunyai aktivitas penghambatan adrenoseptor α .

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Untuk mengubah PSVT menjadi irama sinus, verapamil dengan dosis 5-10 mg diberikan secara

intravena selama 2-3 menit. Untuk mengendalikan irama ventrikel pada fibrilasi atau *flutter* atrium, verapamil diberikan dalam dosis 10 mg selama 2-5 menit, dan bila perlu diulangi dalam waktu 30 menit. Untuk mencegah kembalinya PSVT atau untuk mengontrol irama ventrikel pada fibrilasi atrium, diberikan dosis oral 240-480 mg/hari dibagi dalam 3-4 dosis. Walaupun indikasinya belum disetujui, diltiazem telah digunakan untuk pencegahan PSVT dalam dosis 60-90 mg, yang diberikan tiap 6 jam.

PENGUNAAN TERAPI

Verapamil telah menjadi obat pilihan pertama untuk pengobatan serangan akut takikardia supraventrikel paroksismal yang disebabkan oleh arus-balik pada nodus AV atau karena anomali hubungan nodus AV. Verapamil juga bermanfaat untuk penurunan segera respons ventrikel pada fibrilasi atau *flutter* atrium bila aritmia tidak disertai dengan sindrom Wolff-Parkinson-White. Pemberian verapamil intravena dengan dosis 75 μ g/ml memperlambat respons ventrikel sebanyak 30% pada penderita fibrilasi atrium. Takikardia atrium dengan blok AV yang disebabkan keracunan digitalis mungkin merupakan *delayed after depolarization* dan *triggered activity*. Verapamil mungkin efektif menghilangkan aritmia ini, tetapi penggunaannya mengandung bahaya karena menyebabkan blokade AV tambahan dan menekan otomatisitas di sistem His-Purkinje.

Verapamil dan diltiazem tidak digunakan pada pengobatan aritmia ventrikel, kecuali jika penyebabnya adalah spasme arteri koronaria. Dalam hal ini, penggunaan antagonis Ca^{++} tersebut adalah untuk menghilangkan spasme koroner dan memperbaiki toleransi jaringan ventrikel terhadap iskemia, dan bukan sebagai obat antiaritmia.

EFEK SAMPING

Efek samping utama dari verapamil dan diltiazem adalah pada jantung dan saluran cerna. Penggunaan obat ini secara intravena dikontraindikasikan pada penderita hipertensi, gagal jantung berat, sindrom sinus sakit, blok AV, sindrom Wolff-Parkinson-White, atau takikardia ventrikel. Verapamil dapat meningkatkan frekuensi denyut ventrikel bila diberikan intravena kepada penderita sindrom Wolff-Parkinson-White dan fibrilasi atrium;

hal ini terjadi karena peningkatan refleksi simpatis. Pada beberapa penderita, penurunan masa refrakter efektif pada berkas Kent juga berperan dalam peningkatan frekuensi denyut ventrikel. Verapamil dapat pula menyebabkan hipotensi berat atau fibrilasi ventrikel pada penderita dengan takikardia ventrikel. Bradikardia sinus, blok AV, gagal jantung kiri atau hipotensi dapat terjadi secara tak terduga pada penderita berusia lanjut. Dosis yang lebih rendah dengan kecepatan suntikan yang lebih lambat harus digunakan pada penderita yang berusia di atas 60 tahun. Efek samping saluran cerna dari verapamil terutama adalah konstipasi, tetapi

keluhan saluran cerna bagian atas dapat pula terjadi.

INTERAKSI OBAT

Pemberian verapamil bersama β -bloker atau digitalis secara aditif dapat menimbulkan bradikardia atau blok AV yang nyata. Interaksi ini terjadi pada nodus SA atau nodus AV. Di samping itu verapamil berinteraksi dengan digoksin dengan cara yang sama dengan interaksi kuinidin-digoksin. Pemberian verapamil atau diltiazem bersama reserpin atau metildopa yang dapat mendeprimasi sinus, akan memperhebat bradikardia sinus.

22. ANTIHIPERTENSI

Arini Setiawati dan Zunilda S. Bustami

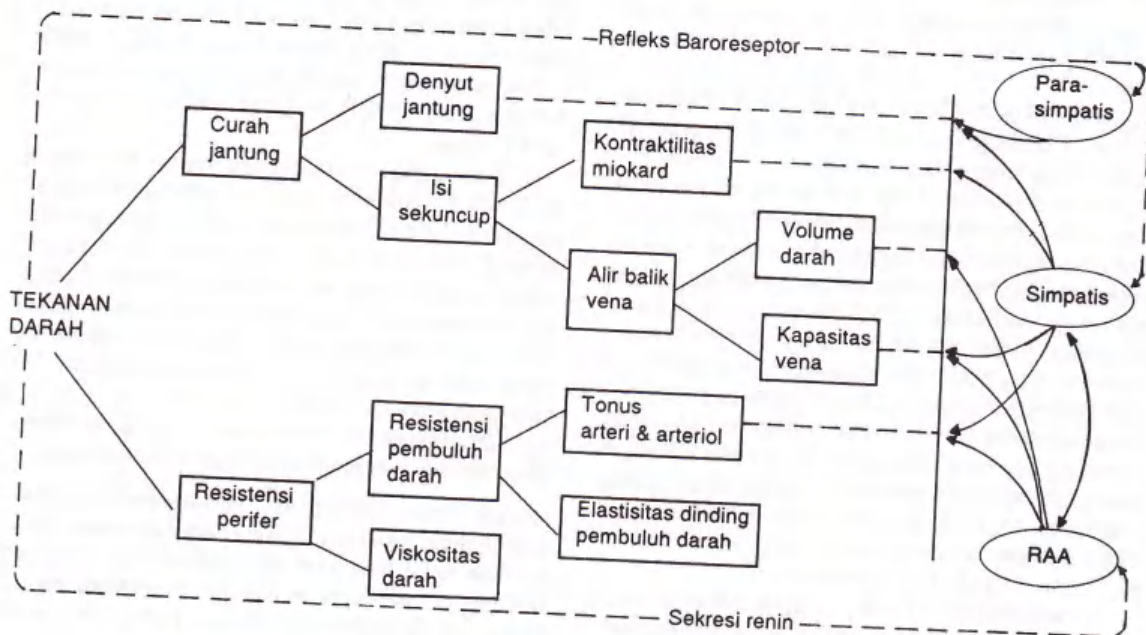
1. Pendahuluan
 - 1.1. Pengaturan tekanan darah
 - 1.2. Hipertensi
 - 1.3. Prinsip pengobatan hipertensi
2. Obat antihipertensi
 - 2.1. Diuretik
 - 2.2. Penghambat adrenergik
 - 2.3. Vasodilator
 - 2.4. Penghambat enzim konversi angiotensin
 - 2.5. Antagonis kalsium

1. PENDAHULUAN

1.1. PENGATURAN TEKANAN DARAH

Tekanan darah (TD) ditentukan oleh 2 faktor utama yaitu **curah jantung** dan **resistensi perifer**. Curah jantung adalah hasil kali denyut jantung

dan isi sekuncup. Besar isi sekuncup ditentukan oleh kekuatan kontraksi miokard dan alir balik vena. Resistensi perifer merupakan gabungan resistensi pada pembuluh darah (arteri dan arteriol) dan viskositas darah. Resistensi pembuluh darah ditentukan oleh tonus otot polos arteri dan arteriol, dan elastisitas dinding pembuluh darah (**Gambar 22-1**).



Gambar 22-1. Faktor-faktor yang mempengaruhi Tekanan Darah
RAA = Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron

Pengaturan TD didominasi oleh tonus simpatis yang menentukan frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard dan tonus pembuluh darah arteri maupun vena; sistem parasimpatis hanya ikut mempengaruhi frekuensi denyut jantung. Sistem simpatis juga mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) melalui peningkatan sekresi renin. Homeostasis TD dipertahankan oleh refleksi baroreseptor sebagai mekanisme kompensasi yang terjadi seketika, dan oleh sistem RAA sebagai mekanisme kompensasi yang berlangsung lebih lambat.

1.2. HIPERTENSI

DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI

Diagnosis hipertensi tidak boleh ditegakkan berdasarkan sekali pengukuran, kecuali bila TD diastolik (TDD) ≥ 120 mm Hg dan/atau TD sistolik (TDS) ≥ 210 mm Hg. Pengukuran pertama harus dikonfirmasi pada sedikitnya 2 kunjungan lagi dalam waktu 1 sampai beberapa minggu (tergantung dari tingginya TD tersebut). Diagnosis hipertensi ditegakkan bila dari pengukuran berulang-ulang tersebut diperoleh nilai rata-rata TDD ≥ 90 mm Hg dan/atau TDS ≥ 140 mm Hg (lihat Tabel 22-2).

Pengukuran TD harus dilakukan dengan cara berikut. Penderita harus duduk dengan santai di kamar yang tenang sedikitnya 5 menit sebelum pengukuran dilakukan. Mereka tidak boleh merokok atau minum kopi dalam waktu 30 menit sebelumnya. Pengukuran dilakukan dengan sfigmomanometer air raksa yang cuff-nya cukup panjang sehingga dapat menutup sedikitnya 80% dari lingkaran lengan penderita. Penderita harus duduk dengan lengan tidak tertutup pakaian dan disangga setinggi jantung. Cuff dipompa sampai 20-30 mm Hg di atas TDS dan kemudian tekanan diturunkan dengan kecepatan 2-3 mm Hg per detik. Sebagai TDD diambil Korotkoff fase V. Pengukuran dilakukan minimal 2 kali selang sedikitnya 15 detik dan diambil nilai rata-ratanya. Bila 2 pengukuran pertama berbeda lebih dari 5 mm Hg, harus dilakukan pengukuran lagi.

Pengukuran TD dalam posisi duduk digunakan untuk skrining awal. Untuk evaluasi lengkap, juga diukur TD dalam posisi berbaring dan berdiri; yang terakhir ini setelah berdiri dengan tenang sedikitnya 2 menit.

Klasifikasi hipertensi dibedakan berdasarkan tingginya TD, derajat kerusakan organ dan etiologinya. Klasifikasi berdasarkan tingginya TD pada penderita usia 18 tahun ke atas dapat dilihat pada Tabel 22-1.

Tabel 22-1. KLASIFIKASI TEKANAN DARAH (TD)*

Kategori	TDD (mmHg)	TDS (mmHg)
Normal	< 85	< 130
Normal tinggi	85 - 89	130 - 139
Hipertensi		
tingkat 1 (ringan)	90 - 99	140 - 159
tingkat 2 (sedang)	100 - 109	160 - 179
tingkat 3 (berat)	110 - 119	180 - 209
tingkat 4 (sangat berat)	≥ 120	≥ 210

* Klasifikasi baru menurut The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Amerika Serikat, dalam laporannya yang ke-5 pada tahun 1992 (JNC-V)

Makin tinggi TD, makin besar risiko untuk mengalami komplikasi yang fatal dan nonfatal. Risiko komplikasi pada setiap tingkat hipertensi ini meningkat beberapa kali lipat bila telah terdapat kerusakan organ sasaran (*target organ disease* = TOD), misalnya hipertrofi ventrikel kiri, serangan iskemia selintas (TIA), gangguan fungsi ginjal, atau perdarahan retina.

Seseorang dikatakan menderita hipertensi labil, bila TD-nya tidak selalu berada dalam kisaran hipertensif. Pada hipertensi akselerasi, peningkatan TD terjadi progresif dan cepat, disertai kerusakan vaskular yang terlihat pada funduskopi sebagai perdarahan retina tetapi tanpa udem papil. Hipertensi maligna adalah hipertensi akselerasi yang disertai udem papil; pada keadaan ini TD seringkali lebih dari 200/140 mm Hg.

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dibagi atas hipertensi esensial dan hipertensi sekunder.

HIPERTENSI ESENSIAL. Hipertensi esensial, juga disebut hipertensi primer atau idiopatik, adalah hipertensi yang tidak jelas etiologinya. Lebih dari 90% kasus hipertensi termasuk dalam kelompok ini. Kelainan hemodinamik utama pada hipertensi esensial adalah peningkatan resistensi perifer.

Penyebab hipertensi esensial adalah multifaktor, terdiri dari faktor genetik dan lingkungan. Faktor

keturunan bersifat poligenik dan terlihat dari adanya riwayat penyakit kardiovaskular dalam keluarga. Faktor predisposisi genetik ini dapat berupa sensitivitas terhadap natrium, kepekaan terhadap stres, peningkatan reaktivitas vaskular (terhadap vaso-konstriktor), dan resistensi insulin. Paling sedikit ada 3 faktor lingkungan yang dapat menyebabkan hipertensi, yakni makan garam (natrium) berlebihan, stres psikis, dan obesitas.

HIPERTENSI SEKUNDER. Prevalensi hipertensi sekunder ini hanya sekitar 5-8% dari seluruh penderita hipertensi. Hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh penyakit ginjal (hipertensi renal), penyakit endokrin (hipertensi endokrin), obat, dan lain-lain.

Hipertensi renal dapat berupa (1) hipertensi renovaskular, yakni hipertensi akibat lesi pada arteri ginjal sehingga menyebabkan hipoperfusi ginjal, misalnya stenosis arteri ginjal dan vaskulitis intrarenal; atau (2) hipertensi akibat lesi pada parenkim ginjal yang menimbulkan gangguan fungsi ginjal, misalnya glomerulonefritis, pielonefritis, penyakit ginjal polistikistik, nefropati diabetik, dan lain-lain.

Hipertensi endokrin terjadi misalnya akibat kelainan korteks adrenal (aldosteronisme primer, sindrom Cushing), tumor di medula adrenal (feokromositoma), akromegali, hipotiroidisme, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, dan lain-lain.

Penyakit lain yang dapat menimbulkan hipertensi adalah koarktasio aorta, kelainan neurologik (tumor otak, ensefalitis, dsb), stres akut (luka bakar, bedah, dsb), polisitemia, dan lain-lain.

Beberapa obat, misalnya kontrasepsi hormonal (paling sering), hormon adrenokortikotropik, kortikosteroid, simpatomimetik amin (efedrin, fenilefrin, fenilpropanolamin, amfetamin), kokain, siklosporin, dan eritropoietin, juga dapat menyebabkan hipertensi.

PROGNOSIS HIPERTENSI

Hipertensi akan menimbulkan komplikasi atau kerusakan pada berbagai organ sasaran, yakni jantung, pembuluh darah otak, pembuluh darah perifer, ginjal, dan retina.

Ada 2 jenis komplikasi hipertensi: (1) **Komplikasi hipertensif**, yakni komplikasi yang langsung disebabkan oleh hipertensi itu sendiri, misalnya perdarahan otak, ensefalopati hipertensif, hipertrofi

ventrikel kiri, gagal jantung kongestif, gagal ginjal, aneurisma aorta, dan hipertensi akselerasi/maligna (perdarahan retina dengan/tanpa udem pupil); (2) **Komplikasi aterosklerotik**, yakni komplikasi akibat proses aterosklerosis, yang disebabkan tidak hanya oleh hipertensi sendiri, tetapi juga oleh banyak faktor lain, misalnya peningkatan kolesterol serum, merokok, diabetes melitus, dll. Komplikasi aterosklerotik ini berupa penyakit jantung koroner (PJK), infark miokard, trombosis serebral, dan klau-dikasio.

Berbagai faktor yang berperan dalam menimbulkan komplikasi kardiovaskular ini disebut **faktor risiko kardiovaskular**. Berbagai faktor risiko ini dapat dibagi atas : (1) yang tidak dapat diubah, yakni riwayat keluarga, umur, dan jenis kelamin pria; dan (2) yang dapat diubah, yakni hipertensi, lipid darah (terutama kolesterol) yang tinggi, kebiasaan merokok, diabetes melitus, obesitas, inaktivitas fisik, asam urat darah yang tinggi, dan penggunaan estrogen sintetis.

Kematian akibat hipertensi yang tidak diobati terutama berupa (1) *stroke* pada penderita dengan hipertensi berat dan resisten, (2) gagal ginjal pada penderita dengan retinopati lanjut dan kerusakan ginjal, dan (3) penyakit jantung (gagal jantung dan PJK) pada sebagian besar penderita dengan hipertensi sedang. Penyakit jantung merupakan penyebab kematian yang utama. Kematian akibat infark miokard 2-3 kali lipat kematian akibat *stroke*.

Mengingat prognosis yang buruk ini, maka **evaluasi** penderita hipertensi ditujukan untuk mengetahui 3 hal berikut : (1) ada/tidaknya etiologi yang jelas (hipertensi sekunder) yang mungkin dapat diperbaiki; (2) ada/tidaknya komplikasi pada organ sasaran; dan (3) ada/tidaknya faktor risiko kardiovaskular lainnya. Untuk mengetahui ini, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap serta beberapa pemeriksaan laboratorium yang relevan.

1.3. PRINSIP PENGOBATAN HIPERTENSI

TUJUAN PENGOBATAN HIPERTENSI

Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas akibat TD tinggi. Ini berarti TD harus diturunkan serendah mungkin yang tidak mengganggu fungsi ginjal, otak, jantung, maupun kualitas hidup, sambil

dilakukan pengendalian faktor-faktor risiko kardiovaskular lainnya. Telah terbukti bahwa makin rendah TD diastolik dan sistolik, makin baik prognosisnya. Pada umumnya, **sasaran TD** pada penderita muda adalah $< 140/90$ mm Hg (sampai $130/85$ mm Hg), sedangkan pada penderita usia lanjut sampai umur 80 tahun $< 160/90$ mm Hg (sampai 145 mm Hg sistolik bila dapat ditoleransi).

MANFAAT TERAPI HIPERTENSI

Menurunkan TD dengan antihipertensi (AH) telah terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, yaitu *stroke*, iskemia jantung, gagal jantung kongestif, dan memberatnya hipertensi.

Hasil gabungan dari 14 uji klinik pada hampir 37.000 penderita **dewasa** dengan **semua tingkat hipertensi** menunjukkan bahwa penurunan TDD $5-6$ mm Hg dengan AH menurunkan insidens *stroke* 42% dan PJK 14% selama 4-6 tahun. Pemberian AH pada hampir 8.500 penderita hipertensi usia lanjut menurunkan mortalitas *stroke* 33% dan mortalitas koroner 26% selama 4-6 tahun; sedangkan pada lebih dari 4.700 penderita hipertensi sistolik, penurunan TD $11/3$ mm Hg dengan AH menurunkan insidens *stroke* 33%, PJK 27% dan gagal jantung 55% setelah rata-rata 4,5 tahun.

Jadi AH lebih efektif untuk mengurangi insidens *stroke* dan gagal jantung dibandingkan PJK, maka pengobatan hipertensi menyebabkan terjadinya pergeseran dalam penyebab kematian di antara penderita hipertensi, dulu paling banyak gagal jantung sekarang PJK.

Kurang efektifnya AH untuk menurunkan insidens PJK mungkin disebabkan : (1) sebagai komplikasi aterosklerotik, banyak faktor lain ikut berperan; (2) pengobatan tidak cukup dini dan tidak cukup panjang untuk dapat menghambat proses aterosklerotik; (3) AH yang digunakan di masa lalu, diuretik atau β -bloker dalam dosis besar, menimbulkan efek samping metabolik yang meningkatkan risiko koroner; (4) penurunan TD yang berlebihan pada penderita dengan kelainan koroner akan meningkatkan kembali kejadian koroner (kurva J); dan (5) ketidakpatuhan penderita pada pengobatan.

PEDOMAN UMUM TERAPI HIPERTENSI

Keputusan untuk memulai pengobatan hipertensi tidak hanya ditentukan oleh tingginya TD,

tetapi juga oleh adanya faktor risiko kardiovaskular lainnya, dan adanya TOD. Makin tinggi TD, adanya faktor risiko kardio-vaskular yang lain, dan/atau sudah adanya TOD, makin tinggi risiko terjadinya morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Bagi mereka ini, manfaat pengobatan hipertensi makin besar. Sebaliknya, pada hipertensi ringan tanpa disertai faktor risiko lain atau TOD, manfaat pengobatan hipertensi kecil sekali, sehingga penderita mungkin lebih dirugikan oleh adanya efek samping yang ditimbulkan oleh AH. Berdasarkan pertimbangan manfaat dan kerugian ini, maka JNC-V menggunakan rekomendasi berikut untuk memulai pengobatan hipertensi pada orang dewasa.

TD yang meningkat pada pengukuran pertama harus dipastikan dengan pemeriksaan ulang selang satu sampai beberapa minggu sebelum diputuskan untuk diobati (lihat Tabel 22-2). Kecuali bila TD sangat tinggi (diastolik ≥ 120 mm Hg atau sistolik ≥ 210 mm Hg) atau disertai dengan TOD, maka penderita perlu segera diobati.

Tabel 22-2. REKOMENDASI UNTUK MEMULAI PENG-OBATAN HIPERTENSI BERDASARKAN PENGUKURAN TD PERTAMA

Pengukuran pertama		Follow-up yang dianjurkan
TDD	TDS	
< 85	< 130	Periksa ulang dalam 2 tahun
85 - 89	130 - 139	Periksa ulang dalam 1 tahun. Bila TD menetap, terapkan modifikasi pola hidup.
90 - 99	140 - 159	Pastikan dalam 2 bulan -TDD 90-94 dan/atau TDS 140-149 tanpa faktor risiko utama lain: terapkan modifikasi pola hidup, dan periksa ulang setiap 3-6 bulan. -TDD 90-94 dan/atau TDS 140-149 dengan faktor risiko utama lain; TDD 95-99 dan/atau TDS 150-159 tanpa/dengan faktor risiko lain: terapkan dulu modifikasi pola hidup selama 3-6 bulan, dan berikan AH bila TD menetap.
100 - 109	160 - 179	Pastikan dan obati dalam 1 bulan
110 - 119	180 - 209	Pastikan dan obati dalam 1 minggu

MODIFIKASI POLA HIDUP

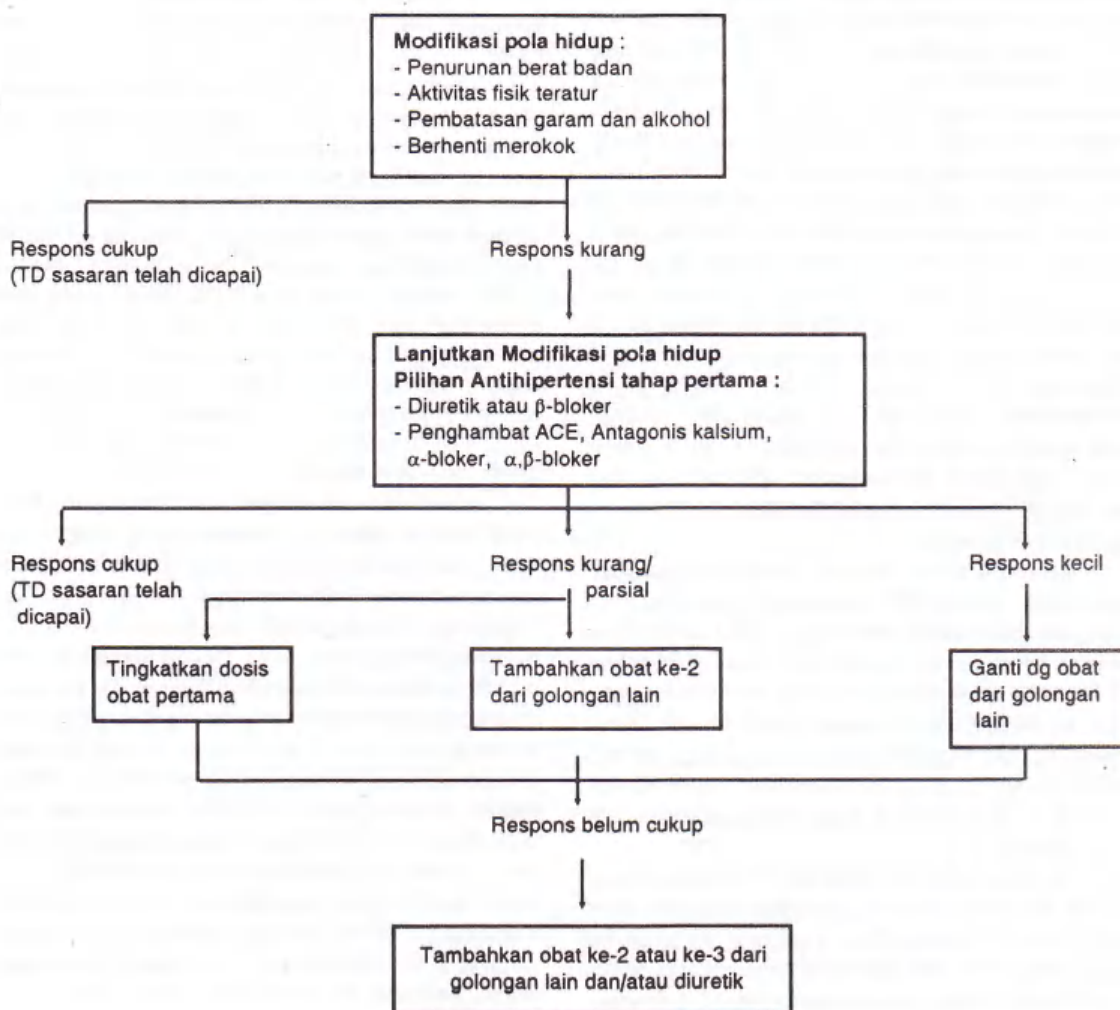
Modifikasi pola hidup (dulu disebut **terapi nonfarmakologik**) berikut berguna untuk menurunkan TD pada penderita hipertensi, meningkatkan efek AH, mencegah peningkatan TD pada mereka dengan TD normal tinggi; dan/atau mengurangi risiko kardiovaskular secara keseluruhan: (1) Menurunkan berat badan bila gemuk. (2) Latihan fisik (aerobik) secara teratur. (3) Mengurangi makan garam menjadi < 2,3 g natrium atau < 6 g NaCl sehari. (4) Makan K, Ca dan Mg yang cukup dari diet. (5) Membatasi minum alkohol (maksimal 20-30 ml

etanol sehari). (6) Berhenti merokok serta mengurangi makan kolesterol dan lemak jenuh untuk kesehatan kardiovaskular secara keseluruhan. Kombinasi (1), (2), (3), dan (5) yang diterapkan pada penderita hipertensi ringan selama rata-rata 4,4 tahun ternyata dapat menurunkan TD sekitar 9/9 mm Hg.

TERAPI FARMAKOLOGIK

Pada prinsipnya, pengobatan hipertensi dilakukan secara **bertahap** (lihat Tabel 22-3).

Tabel 22-3. TAHAPAN TERAPI HIPERTENSI



Obat antihipertensi (AH) yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 22-4.

HIPERTENSI RINGAN DAN SEDANG (tingkat 1 dan 2)

Tahap awal adalah modifikasi pola hidup sebagai dasar terapi hipertensi, dengan AH ditambahkan di atasnya. Sebagai **AH tahap pertama**, baik JNC-V (1992) maupun WHO/ISH (1993) merekomendasikan **monoterapi** dengan salah satu dari 5 golongan obat berikut : **diuretik, β -bloker, penghambat ACE, antagonis kalsium, dan α -bloker (termasuk α, β -bloker)**. Ke-5 golongan AH tersebut di atas terpilih sebagai AH tahap pertama, karena tidak banyak menimbulkan efek samping yang mengganggu dan tidak menimbulkan toleransi pada pemberian jangka panjang, sehingga dapat digunakan sebagai monoterapi. Penurunan TD rata-rata yang ditimbulkan oleh ke-5 golongan obat tersebut sebanding, tetapi variasi antarindividu besar. **Pilihan obat** bagi masing-masing penderita (**individualisasi terapi**) bergantung pada (1) efek samping metabolik dan subyektif yang ditimbulkan; (2) adanya penyakit lain yang mungkin diperbaiki atau diperburuk oleh AH yang dipilih (Tabel 22-5); (3) adanya penggunaan obat lain yang mungkin berinteraksi dengan AH yang diberikan (Tabel 22-6); (4) adanya bukti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas (diuretik atau β -bloker); dan (5) biaya pengobatan, yang mencakup tidak hanya harga obat yang mungkin akan digunakan seumur hidup, tetapi juga biaya pemeriksaan laboratorium rutin dan terapi tambahan yang diperlukan pada penggunaan AH tertentu.

Antihipertensi lainnya, yakni **vasodilator langsung, adrenolitik sentral (α_2 agonis) dan penghambat saraf adrenergik**, tidak digunakan untuk monoterapi tahap pertama tetapi merupakan antihipertensi tambahan. Hal ini disebabkan obat-obat ini menimbulkan toleransi akibat terjadi retensi cairan (pada vasodilator langsung, juga terjadi refleks simpatis yang menstimulasi sistem kardiovaskular), dan menimbulkan efek samping yang mengganggu pada kebanyakan penderita.

Dosis awal pada Tabel 22-4 melindungi penderita dari efek samping meskipun mungkin tidak cukup untuk menimbulkan respons penurunan TD yang diinginkan. Bila diperlukan peningkatan dosis, hal ini harus dilakukan setelah minimal 2-4 minggu,

yaitu setelah dosis terdahulu menimbulkan efek hipotensif yang maksimal. Interval kunjungan ini ditentukan oleh ada tidaknya TOD, faktor risiko utama lainnya, efek samping obat, dan kelainan uji laboratorium, serta kepatuhan penderita terhadap pengobatan.

Dosis maksimal pada Tabel 22-4 ditentukan dengan pertimbangan bahwa (1) untuk banyak AH, kebutuhan dosis bagi **penderita Oriental** lebih rendah dibandingkan **penderita Kaukasia**; dan (2) untuk AH tahap pertama : bila respons masih belum cukup, lebih baik ditambahkan AH lain daripada meningkatkan dosis lebih lanjut, sedangkan untuk AH tambahan : tidak dianjurkan untuk diberikan sebagai monoterapi melainkan sebagai obat tambahan. Karena itu banyak di antara dosis maksimal ini lebih rendah daripada anjuran JNC-V, dan kebanyakan merupakan dosis yang disetujui Dirjen POM.

Bila setelah 1-3 bulan, respons terhadap obat pertama ini belum cukup, maka ada 3 pilihan : (a) bila ada respons yang parsial (TDD turun minimal 5 mm Hg) dan tidak ada efek samping yang berarti, maka dosis obat pertama ini dapat ditingkatkan lagi ke arah dosis maksimalnya; (b) dalam hal (a) dapat juga ditambahkan obat ke-2 dari golongan lainnya. (c) bila respons terlalu kecil (TDD turun kurang dari 5 mm Hg) atau telah muncul efek samping yang mengganggu, gantilah dengan obat dari golongan tahap pertama lainnya; Pilihan (b) biasanya untuk hipertensi yang lebih berat, karena untuk hipertensi yang lebih ringan biasanya cukup dengan monoterapi (pilihan a atau c).

Kombinasi AH dengan cara kerja yang berbeda menyebabkan TD sasaran dapat dicapai dengan menggunakan dosis yang lebih kecil untuk masing-masing AH sehingga mengurangi kemungkinan timbulnya efek samping yang kejadiannya bergantung pada dosis. Dalam kombinasi AH, biasanya digunakan diuretik sebagai obat pertama atau kedua, karena obat ini akan meningkatkan efek antihipertensi semua AH lainnya, kecuali kalsium antagonis yang efeknya hanya sedikit/tidak ditingkatkan. Diuretik akan sinergistik dengan efek antihipertensi penghambat ACE serta meningkatkan efek β -bloker, α -bloker, vasodilator langsung, adrenolitik sentral, dan penghambat saraf adrenergik. Kombinasi α -bloker dengan diuretik akan mengurangi efek diuretik terhadap lipid darah. Kombinasi antara berbagai AH dapat dilihat pada Tabel 22-7.

Tabel 22-4. BERBAGAI ANTIHIPERTENSI (AH) ORAL DENGAN DOSIS DAN SEDIAANNYA

Jenis obat	Dosis antihipertensi (mg/hari)			Sediaan
	Awal	Maksimal***	Frekuensi pemberian	
A. ANTIHIPERTENSI TAHAP PERTAMA				
1. Diuretik				
a. Diuretik tiazid dan sejenisnya				
- Hidroklorotiazid	12,5	25	1 x	Tablet 25 mg; 50 mg
- Klortalidon	12,5	25	1 x	Tablet 50 mg
- Bendroflumetiazid	2,5	5	1 x	Tablet 5 mg
- Indapamid	1,25	2,5	1 x	Tablet 2,5 mg
- Xipamid	10	20	1 x	Tablet 20 mg
b. Diuretik kuat				
- Furosemid - biasa	20 (1x)	80	2 x	Tablet 40 mg
- lepas lambat	30 (1x)	60	2 x	Kapsul 30 mg
c. Diuretik hemat kalium				
- Amilorid	5 (1x)	10	1-2 x	Tablet 5 mg
- Spironolakton	25 (1x)	100	1-2 x	Tablet 25 mg; 100 mg
2. Beta-bloker				
a. Kardioselektif				
- Asebutolol*	200 (1x)	800	2 x	Kapsul 200 mg; Tablet 400 mg
- Atenolol*	25	100	1 x	Tablet 50 mg; 100 mg
- Bisoprolol	5	10	1 x	Tablet 5 mg
- Metoprolol - biasa	50 (1x)	200	1-2 x	Tablet 50 mg; 100 mg
- lepas lambat	100	200	1 x	Tablet 100 mg
b. Nonselektif				
- Alprenolol	100	200	2 x	Tablet 50 mg
- Karteolol*	2,5	10	2-3 x	Tablet 5 mg
- Nadolol*	20	160	1 x	Tablet 40 mg; 80 mg
- Oksprenolol - biasa	80	320	2 x	Tablet 40 mg; 80 mg
- lepas lambat	80	320	1 x	Tablet 80 mg; 160 mg
- Pindolol*	5 (1x)	40	2 x	Tablet 5 mg; 10 mg
- Propranolol	40	160	2 x	Tablet 10 mg; 40 mg
- Timolol	20	40	2 x	Tablet 10 mg; 20 mg
3. Alfa-bloker				
- Doxazosin	1-2**	4	1 x	Tablet 1 mg; 2 mg
- Prazosin	0,5(1x)-1**	4	2 x	Tablet 1 mg; 2 mg
- Terazosin	1-2**	4	1 x	Tablet 1 mg; 2 mg
- Bunazosin	1,5	3	3 x	Tablet 0,5 mg; 1 mg
Alfa,beta-bloker				
- Labetalol	100	300	2 x	Tablet 100 mg
4. Penghambat ACE				
- Kaptopril*	25	100	2 x	Tablet 12,5; 25; 50 mg
- Lisinopril*	5	20	1 x	Tablet 5; 10; 20 mg
- Enalapril*	5	40	1-2 x	Tablet 5; 10 mg
- Benazepril*	10 (1x)	20	2 x	Tablet 10 mg
- Delapril*	15	60	2 x	Tablet 15 mg
- Fosinopril	10	40	1 x	Tablet 10 mg
- Kulnapril*	5 (1x)	40	2 x	Tablet 5; 10; 20 mg

Tabel 22-4. BERBAGAI ANTIHIPERTENSI (AH) ORAL DENGAN DOSIS DAN SEDIAANNYA (Sambungan)

Jenis obat	Dosis antihipertensi (mg/hari)			Sediaan
	Awal	Maksimal***	Frekuensi pemberian	
- Perindopril*	2	8	1 x	Tablet 4 mg
- Ramipril*	1,25	5	1 x	Kapsul 1,25; 2,5; 5 mg
- Silazapril*	1,25-2,5**	5	1 x	Tablet 2,5 mg
5. Antagonis kalsium				
- *Verapamil - biasa	80	320	2 x	Tablet 80 mg
- Diltiazem - biasa	90	360	3 x	Tablet 30; 60 mg
- lepas lambat	180	360	2 x	Kapsul 90; 180 mg
- Nifedipin - biasa	15	30	3 x	Tablet 5; 10 mg
- retard	20	40	2 x	Tablet 10; 20 mg
- oros	30	30	1 x	Tablet 30 mg
- Amlodipin	2,5	7,5	1 x	Tablet 5 mg
- Felodipin	5	10	1 x	Tablet 5; 10 mg
- Isradipin	2,5	10	2 x	Tablet 2,5 mg
- Nikardipin - biasa	60	120	3 x	Tablet 20 mg
- lepas lambat	80	160	2 x	Kapsul 40 mg
B. ANTIHIPERTENSI TAMBAHAN				
1. Adrenolitik sentral (α_2 agonis)				
- Metildopa	250	1.000	2 x	Tablet 125; 250 mg
- Klonidin	0,075	0,6	2 x	Tablet 0,075; 0,15 mg
- Guanfasin	0,5	2	1 x	Tablet 1 mg
2. Penghambat saraf adrenergik				
- Reserpin	0,05	0,25	1 x	Tablet 0,1; 0,25 mg
- Rauwolfia (akar)	25	100	1 x	Tablet 50; 100 mg
- Guanetidin	10	50	1 x	Tablet 10; 25 mg
- Guanadrel	10	50	2 x	Tablet 10; 25 mg
3. Vasodilator langsung				
- Hidralazin	25	100	2-4 x	Tablet 25; 50 mg
- Minoksidil	2,5	40	1-2 x	Tablet 2,5; 10 mg

* Eliminasi obat terutama melalui ginjal sehingga dosis harus dikurangi dengan adanya gangguan fungsi ginjal (kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl)

** Dosis yang lebih rendah hanya perlu diberikan selama beberapa hari (paling lama 1 minggu)

*** Bukan dosis maksimal yang sesungguhnya tetapi batas atas dosis yang biasa diberikan untuk pengobatan hipertensi di Indonesia. Oleh karena itu, dosis ini boleh dilampaui untuk kasus-kasus yang berat atau resisten.

Belum diterima sebagai antihipertensi di Indonesia.

Nama obat yang dicetak tebal adalah obat pilihan dalam kelasnya.

Tabel 22-5. PILIHAN ANTIHIPERTENSI (AH) BERDASARKAN KARAKTERISTIK PENDERITA/ADANYA PENYAKIT PENYERTA

Karakteristik penderita/ Penyakit penyerta	AH yang dianjurkan	AH yang tidak dianjurkan
1. Demografik/Pola hidup		
- Usia < 50 tahun	BB, ACEI, AB	Diuretik
- Usia lanjut	Diuretik, CA	Guanetidin, Guandrel, AB, Labetalol, Adrenolitik sentral
- Aktif fisik	ACEI, CA, AB	BB
- Perokok	AB	BB
- Perlu menghindari sedasi	Semua lainnya	Adrenolitik sentral
- Tidak patuh	Dosis sekali sehari	Adrenolitik sentral
- Menghindari gangguan seksual	ACEI, CA, AB	Diuretik, BB, Guanetidin, Guanadral, Adrenolitik sentral
2. Penyakit Kardiovaskular		
- Angina		
. stabil kronik	BB non-ISA, CA	Vasodilator langsung
. vasospastik	CA	BB, Vasodil. langsung
- Pasca-infark miokard	BB non-ISA, ACEI	Vasodilator langsung
- Gagal jantung	Diuretik, ACEI	BB, CA, Labetalol
- Bradikardia/blok jantung, sick sinus syndrome	-	BB, Labetalol, Verapamil, Diltiazem
- Takiaritmia supraventrikular	Verapamil, BB	Vasodilator langsung
- Kardiomiopati hipertropik dengan disfungsi diastolik berat	BB, Verapamil, Diltiazem	Diuretik, ACEI, AB, Vasodil. langsung
- Hipertrofi ventrikel lain (LVH)	Semua lainnya	Vasodilator langsung
- Sirkulasi hiperdinamik	BB	Vasodilator langsung
- Penyakit vaskuler perifer	CA, AB	BB, Labetalol
- Hipertensi pada kehamilan		
. Hipertensi kronik	Metildopa	ACEI
. Preeklamsia	Metildopa, Hidralazin	Diuretik, ACEI
- Hipertensi akibat siklosporin	CA, Labetalol	-
- Nyeri kepala vaskular/migren	BB non-ISA	-
3. Penyakit Ginjal		
- Stenosis arteri ginjal bilateral/ ginjal tunggal	-	ACEI
- Gangguan fungsi ginjal		
. Awal (Ccr 1,5-2,5 mg/dl)	-	Diuretik hemat K, Suplemen K
. Lanjut (Ccr > 2,5 mg/dl)	Diuretik kuat, Indapamid	Diuretik tiazid, Diuretik hemat K, Suplemen K, ACEI
- Nefropati diabetik	ACEI	-
4. Penyakit Paru		
- Asma/PPOM	-	BB, Labetalol, ACEI
5. Penyakit Endokrin/Metabolik		
- Diabetes melitus	ACEI, AB	BB, Diuretik
- Gout/Hiperurisemia	-	Diuretik
- Feokromositoma	AB ($\pm$ BB)	BB sendiri

Tabel 22-5. PILIHAN ANTIHIPERTENSI (AH) BERDASARKAN KARAKTERISTIK PENDERITA/ADANYA PENYAKIT PENYERTA (Sambungan)

Karakteristik penderita/ Penyakit penyerta	AH yang dianjurkan	AH yang tidak dianjurkan
- Dislipidemia - Obesitas	AB ACEI, Diuretik	Diuretik, BB non-ISA -
6. Penyakit/Kondisi Lain		
- Penyakit hati	-	Metildopa, Labetalol
- Depresi	-	Reserpin, Adrenolitik sentral, BB
- Ulkus peptikum	CA	Reserpin
- Tremor esensial	BB nonselektif	-
- Glaukoma	BB, Diuretik	-
- Hipertrofi prostat jinak (BPH)	AB	Diuretik
- Penggunaan NSAID	CA, AB	ACEI, BB, Diuretik
* Verapamil, diltiazem, dan nikardipin meningkatkan kadar plasma siklosporin		
BB = β -bloker	DHP	= Dihidropiridin (mis. Nifedipin)
AB = α -bloker	ISA	= aktivitas simpatomimetik intrinsik (mis. Pindolol)
CA = Kalsium antagonis	Ccr	= kreatinin serum
ACEI = Penghambat ACE		

Tabel 22-6. INTERAKSI ANTARA ANTIHIPERTENSI DENGAN OBAT LAIN

Antihipertensi (AH)	↓ Efek AH	↑ Efek AH	Efek AH terhadap Obat lain
1. Diuretik	- Kolestiramin } Kolestipol } ↓ abs. AH - AINS : ↓ efek AH	- Tiazid + furosemid → ↑ diuresis	- ↑ kadar Li (↑ reabsorpsi di tubuli ginjal) - Dislipidemia } sukar DM } dikendalikan
2. Beta-bloker	- AINS : ↓ efek AH - Rifampin } Merokok } ↓ kadar AH Fenobarb. } (induksi enzim)	- Simetidin : ↑ kadar AH (hambatan enzim) - kuinidin : ↑ hipotensi	- Verap. } ↑ depresi SA & AV Dilt. } ↑ efek inotropik negatif - Reserpin : ↑ bradikardia, sinkope - ↑ kadar teofilin, lidokain, klorpromazin (↓ metabolisme di hati) - DM } sukar di- Dislipidemia } kendalikan
3. Penghambat ACE	- AINS : ↓ efek AH - Antacid : ↓ abs. AH	- Diur.: ↑ efek AH (hipovolemia)	- Dekongestan nasal : ↑ TD (α_1 agonis) - Suplemen K } Diur. hemat K } → hiper- AINS } kalemia - ↑ kadar Li

Tabel 22-6. INTERAKSI ANTARA ANTIHIPERTENSI (AH) DENGAN OBAT LAIN (Sambungan)

Antihipertensi (OAH)	↓ Efek AH	↑ Efek AH	Efek AH terhadap Obat lain
4. Kalsium antagonis	- Rifampin Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin } ↓ kadar Verap. - Karbamazepin : ↓ kadar Dilt.	- Simetidin : ↑ kadar AH (hambatan enzim)	- Verap. } ↑ kadar digoksin, karbamazepin Dilt. - Verap. ↑ kadar kulinidin, teofilin - Verap. } ↑ kadar siklosporin Dilt. Nikardipin
5. Alfa-bloker		- AH lain (terutama diur.) : ↑ hipotensi postural	
6. Penghambat saraf adrenergik	- TCAD Amfetamin Kokain Klorpromazin SM tidak langsung } ↓ efek AH (hambatan ambilan AH ke dalam ujung saraf adrenergik) - Dekongestan nasal (SM langsung) : reaksi hipertensi (supersensitivitas reseptor oleh AH) - MAOI : reaksi hipertensi (NE yg dilepaskan AH tidak dirusak MAO)		
7. Adrenolitik sentral	- BB : ↑ gejala putus obat klonidin - TCAD SM tidak langsung } ↓ efek metildopa		- Metildopa : ↑ kadar Li
AINS = Antiinflamasi nonsteroid TCAD = Antidepresi trisiklik MAOI = Penghambat MAO abs. = absorpsi Li = Litium Verap. = Verapamil Dilt. = Diltiazem SM = Simpatomimetik Diur. = Diuretik DM = Diabetes melitus			

Tabel 22-7. KOMBINASI ANTARA BERBAGAI ANTIHIPERTENSI (AH)

	Diuretik	β-bloker	Penghambat ACE	Kalsium antagonis	α-bloker
Diuretik	***	+	+	—	+
β-bloker	+	***	+	+	+
Penghambat ACE	+	+	***	+	+
Kalsium antagonis	—	+	+	***	+
α-bloker	+	+	+	+	***

+ hasil baik (aditif atau sinergistik)

* hati-hati pada gangguan fungsi jantung atau gangguan konduksi, terutama dengan verapamil atau diltiazem

— tidak dianjurkan, karena penambahan efek hanya sedikit/tidak ada

Sebelum melangkah ke tahap pengobatan selanjutnya, sebab-sebab kegagalan/kurangnya respons terhadap AH yang telah diberikan harus diteliti lebih dulu (lihat Tabel 22-8).

Tabel 22-8. SEBAB-SEBAB KEGAGALAN TERAPI HIPERTENSI

1. Ketidapatuhan penderita : biaya pengobatan, instruksi tidak jelas, efek samping obat, dan frekuensi pemberian yang tidak praktis.
2. Obatnya sendiri : dosis terlalu rendah, kombinasi yang tidak cocok, terjadinya toleransi, interaksi dengan obat lain (lihat Tabel 22-6).
3. Adanya kondisi lain : obesitas, diet tinggi natrium atau alkohol, retensi cairan, kerusakan ginjal yang progresif, kurangnya pemberian diuretik, hipertensi akselerasi/maligna.
4. Hipertensi sekunder (renal, endokrin, obat-obat penyebab hipertensi, lihat butir 1,2).
5. Pseudohipertensi

Bila TD sasaran telah tercapai dan dosis obat-obat AH yang digunakan telah stabil, maka menggantinya dengan **kombinasi tetap** yang komposisinya hampir sama akan menyederhanakan regimen obat sehingga mungkin dapat meningkatkan kepatuhan penderita dan mengurangi ongkos pengobatan. Kombinasi tetap tidak boleh digunakan bila hipertensi sukar dikontrol atau bila dosis salah satu obatnya perlu sering disesuaikan. Bila TD telah stabil, interval kunjungan biasanya cukup 3-6 bulan sekali.

HIPERTENSI BERAT DAN SANGAT BERAT (tingkat 3 dan 4)

Monoterapi jarang mencukupi, AH ke-2 atau ke-3 seringkali perlu ditambahkan dengan interval yang lebih singkat bila TD belum juga terkendali. Selain itu, dosis maksimal beberapa obat dapat ditingkatkan. Penderita dengan hipertensi tingkat 4 (TDD ≥ 120 mm Hg) perlu segera diobati, dan bila ada TOD yang bermakna, mungkin perlu dirawat di rumah sakit. Kecuali pada hipertensi mendesak dan hipertensi darurat, penurunan TD lebih baik dilakukan **perlahan-lahan** dalam waktu berminggu-minggu dengan pemberian obat oral.

HIPERTENSI SISTOLIK

Hipertensi sistolik adalah hipertensi dengan TDD normal (< 90 mm Hg) dan TDS tinggi (≥ 140 mm Hg). Ini sering terjadi pada usia lanjut. Bila terjadi pada remaja atau dewasa muda, seringkali menunjukkan sirkulasi hiperdinamik dan kelak akan terjadi peningkatan TDD. Mula-mula diterapkan modifikasi pola hidup untuk menurunkan TDS yang meningkat ini. Tetapi bila TDS menetap ≥ 160 mm Hg, AH mulai diberikan.

HIPERTENSI RESISTEN

Hipertensi dianggap resisten bila TD awal $\geq 180/115$ mm Hg tidak dapat diturunkan sampai $< 160/100$ mm Hg dengan kombinasi 3 AH dosis hampir maksimal pada penderita yang patuh makan obatnya. Bila TD awal $< 180/115$ mm Hg, hipertensi dianggap resisten bila TD tidak dapat mencapai normotensi ($< 140/90$ mm Hg) dengan kombinasi AH tersebut di atas. Kombinasi AH harus terdiri atas sedikitnya 3 AH dari golongan yang berbeda, dengan salah satu di antaranya adalah diuretik.

Untuk penderita usia lanjut dengan hipertensi sistolik, hipertensi dianggap resisten bila TDS awal > 200 mm Hg tidak dapat diturunkan menjadi < 170 mm Hg dengan kombinasi 3 AH dosis yang cukup pada penderita yang patuh makan obatnya, atau bila TDS awal antara 160 - 200 mm Hg tidak dapat diturunkan menjadi < 160 mm Hg atau dengan sedikitnya 10 mm Hg.

Penurunan TD, sekalipun tidak mencapai TD sasaran, tetap dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas.

PENGURANGAN / PENGHENTIAN ANTI-HIPERTENSI

Bila TD telah terkendali selama 1 tahun atau lebih dan sedikitnya 4 kali kunjungan, AH dapat mulai dikurangi, secara bertahap dan perlahan. Satu per satu AH diturunkan dulu dosisnya, baru kemudian dihentikan, sedangkan modifikasi pola hidup terus dijalankan. Secara umum, pengurangan AH hanya berhasil pada penderita yang menerapkan modifikasi pola hidup, sedangkan yang berhasil menghentikan AH adalah penderita hipertensi ringan, usia muda, berat badan normal, pola hidup yang baik, dan tanpa TOD. Akan tetapi, penderita yang dapat mengurangi/menghentikan AH ini harus

diperiksa secara teratur karena TD biasanya naik kembali berbulan-bulan atau bertahun-tahun kemudian, terutama bila perbaikan pola hidup tidak dipertahankan.

KRISIS HIPERTENSI : HIPERTENSI DARURAT DAN HIPERTENSI MENDESAK (URGEN)

Hipertensi darurat adalah keadaan yang memerlukan penurunan TD dengan segera (dalam waktu 1 jam, tidak perlu sampai normal) untuk mencegah atau membatasi TOD, biasanya dengan terapi parenteral. Contohnya ialah ensefalopati hipertensif, perdarahan intrakranial, gagal jantung kiri akut dengan edema paru, aneurisma aorta *dissecting*, infark miokard akut atau mengancam, eklamsia, cedera otak, krisis feokromositoma, interaksi MAOI dengan obat atau makanan.

Hipertensi mendesak adalah keadaan yang menghendaki penurunan TD dalam waktu 24 jam, biasanya dengan obat oral. Contohnya ialah hipertensi akselerasi-maligna (TDD biasanya > 140 mm Hg disertai dengan perdarahan dan eksudat pada retina dan udem papil) tanpa gejala-gejala yang berat atau komplikasi organ sasaran yang progresif, infark otak aterotrombotik dengan hipertensi berat, krisis hipertensi akibat penghentian mendadak AH, dan hipertensi perioperatif yang berat.

Obat-obat yang digunakan dan cara pemberiannya dapat dilihat pada Tabel 22-9. Kebanyakan hipertensi darurat pada awalnya diberi terapi parenteral, tetapi beberapa obat oral yang memberikan penurunan TD yang cepat dapat juga digunakan. Tidak ada keuntungan klinis yang jelas antara pemberian sublingual dan oral dari nifedipin atau kaptopril.

Pada pengobatan hipertensi mendesak maupun darurat, hendaknya dipilih obat-obat yang dapat menurunkan TD selama 30 menit sampai beberapa jam. Peningkatan TD saja, tanpa adanya gejala-gejala atau bukti TOD, jarang memerlukan terapi darurat. Risiko pengobatan yang terlalu agresif pada hipertensi krisis harus selalu dipertimbangkan. Bahkan pemberian obat oral untuk hipertensi mendesak dapat menimbulkan iskemia miokard dan hipoperfusi serebral.

HIPERTENSI PADA USIA LANJUT

Sebagian besar hipertensi pada usia lanjut adalah hipertensi sistolik, di samping hipertensi

diastolik. **Pseudohipertensi** kadang-kadang ditemukan, akibat kekakuan arteri brakial sehingga tidak dapat dijepit dengan *cuff* stigmomanometer tekanan tinggi. Pseudohipertensi ini dapat diduga dari (1) tidak adanya TOD dan (2) arteri radial tetap teraba pada tekanan *cuff* yang seharusnya menjepit arteri brakial.

Terapi AH ternyata bermanfaat bagi penderita hipertensi usia lanjut (lihat uraian pada MANFAAT TERAPI HIPERTENSI).

Tujuan terapi adalah TD < 160/90 mm Hg untuk penderita sampai usia 80 tahun dengan TDS > 180 mm Hg, atau menurunkan 20 mm Hg untuk TDS 160-179 mm Hg. Bila ditoleransi, TD dapat diturunkan lebih rendah lagi. Bila TDS 140-160 mm Hg, terapkan modifikasi pola hidup untuk menurunkan atau membantu menurunkan TD.

Pemberian AH pada penderita usia lanjut harus hati-hati karena pada mereka ini terdapat : (a) penurunan refleks baroreseptor sehingga mereka lebih mudah mengalami hipotensi ortostatik; (b) gangguan autoregulasi otak sehingga iskemia serebral mudah terjadi dengan hanya sedikit penurunan TD sistemik; (c) penurunan fungsi ginjal dan hati sehingga terjadi akumulasi obat; (d) pengurangan volume intravaskular sehingga lebih sensitif terhadap deplesi cairan; dan (e) sensitivitas terhadap hipokalemia sehingga mudah terjadi aritmia dan kelemahan otot.

Karena itu : (1) Obat-obat yang dapat menimbulkan hipotensi ortostatik, yakni guanetidin, guanadrel, α -bloker, dan labetalol, sebaiknya dihindarkan atau bila perlu diberikan harus dengan hati-hati; (2) TD diturunkan perlahan-lahan dengan cara: dosis awal yang lebih rendah, dan peningkatan dosis yang lebih kecil dengan interval yang lebih panjang dari biasanya pada penderita yang lebih muda; (3) Pilihan AH harus secara individual, berdasarkan adanya kondisi penyerta. Pilihan untuk hipertensi tanpa komplikasi adalah dosis rendah diuretik atau antagonis kalsium, misalnya HCT 12,5 mg/hari.

HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Terdiri dari (1) hipertensi esensial kronik, (2) preeklamsia-eklamsia, (3) hipertensi kronik dengan preeklamsia, dan (4) hipertensi selintas.

Pada hipertensi esensial kronik, hipertensi telah ada sebelum hamil atau telah terdiagnosis sebelum kehamilan minggu ke-20. Tujuan terapi adalah mengurangi kejadian komplikasi akibat TD

Tabel 22-9. OBAT UNTUK KRISIS HIPERTENSI : DARURAT DAN MENDESAK

Obat	Dosis & Cara pemberian	Mula kerja
1. Vasodilator parenteral		
- Na nitroprusid	Infus IV : 0,25 - 10 ug/kg/min, dosis maksimum hanya utk 10 menit	Segera
- Nitrogliserin	Infus IV : 5 - 100 ug	2 - 5 menit
- Diazoksid	Bolus IV : 50 - 150 mg, berulang Infus IV : 15 - 30 mg/min	1 - 2 menit
- Hidralazin	Bolus IV : 10 - 20 mg IM : 10 - 40 mg	10 menit 20 - 30 menit
- Enalaprilat	Bolus IV : 0,625 - 1,25 mg tiap 6 jam	15 - 60 menit
2. Penghambat adrenergik parenteral		
- Fentolamin	Bolus IV : 5 - 15 mg	1 - 2 menit
- Trimetafan	Infus IV : 1 - 4 mg/min	1 - 5 menit
- Labetalol	Bolus IV : 20 - 80 mg tiap 10 menit Infus IV : 2 mg/min	5 - 10 menit
- Metildopa	Infus IV : 250 - 500 mg tiap 6 jam	30 - 60 menit
3. Obat oral		
- Nifedipin biasa	Oral : 10 - 20 mg, ulang setelah 30 menit	15 - 30 menit
- Kaptopril	Oral : 25 mg, ulang bila perlu	15 - 30 menit
- Klonidin	Oral : 0,1 - 0,2 mg, ulang tiap jam, bila perlu sampai total 0,6 mg	30 - 60 menit
- Labetalol	Oral : 200 - 400 mg, ulang tiap 2-3 jam	30 menit-2 jam

tinggi pada si ibu sambil menghindari terapi yang merugikan fetusnya. Diuretik atau AH lain kecuali penghambat ACE boleh diteruskan bila telah digunakan sebelum hamil. **Penghambat ACE** menyebabkan fetus mengalami gagal ginjal dan kematian bila obat ini digunakan si ibu selama 2 trimester terakhir. Bagi wanita yang tidak makan AH ketika mulai hamil dan yang AH-nya dihentikan pada awal kehamilan, berhenti bekerja atau menambah istirahat mungkin dapat menurunkan TD bila TDD 90-100 mm Hg. Membatasi makan garam harus dijalankan bila tindakan ini efektif pada penderita tersebut. AH hanya diberikan bila TDD $\geq$ 100 mmHg. Penurunan TD harus perlahan-lahan agar aliran darah uteroplasental yang cukup dapat dipertahankan.

Antihipertensi terpilih adalah metildopa karena obat ini paling banyak dievaluasi pada kehamil-

an. **Beta-bloker** sebanding dengan metildopa dalam hal efektivitas, serta aman bila digunakan pada akhir kehamilan, tetapi penggunaan pada awal kehamilan mengganggu pertumbuhan fetus.

Preeklamsia adalah suatu kondisi khas kehamilan, yang terjadi setelah 20 minggu hamil. Kondisi ini ditandai dengan perfusi yang buruk pada banyak organ, yang mengakibatkan peningkatan TD disertai proteinuria dan/atau edema, serta kadang-kadang gangguan koagulasi dan gangguan fungsi hati. TDS meningkat $\geq$ 30 mm Hg dan TDD (Korotkoff fase V) meningkat $\geq$ 15 mm Hg dibandingkan dengan nilai rata-rata selama 20 minggu pertama kehamilan. Bila TD sebelumnya tidak diketahui, nilai 140/90 mm Hg atau lebih dianggap tidak normal. Preeklamsia ini dapat dengan cepat berkembang menjadi fase konvulsif yang disebut eklamsia. Preeklamsia biasanya terjadi pada kehamilan pertama.

Keputusan untuk memberikan AH harus didasarkan pada keselamatan ibunya, karena tidak jelas apakah penurunan TD akan menguntungkan fetus, sedangkan pengobatan ini tidak menyembuhkan preeklamsia. Terapi dengan AH dimulai bila TDD ≥ 100 mm Hg. Bila kelahiran tidak diharapkan dalam 24 jam, diberikan obat oral, yakni **metildopa**, **Hidralazin**, antagonis kalsium, β -bloker, dan **labetalol** merupakan obat tambahan atau obat pengganti. **Diuretik** akan makin memperburuk perfusi organ sehingga harus dihindarkan pada preeklamsia.

Bila kelahiran akan segera terjadi, diberikan AH parenteral. **Hidralazin intravena** efektif dan telah digunakan dengan aman pada kehamilan, sedangkan data penggunaan **diazoksid**, **labetalol**, dan **klonidin** masih terbatas.

Penggunaan aspirin dosis rendah (60 mg sehari) sebagai antiplatelet ternyata tidak dapat mencegah atau mengobati preeklamsia.

2. OBAT ANTIHIPERTENSI

Karena kebanyakan AH telah dibahas secara umum pada **Bab 6 dan 25**, maka pada bab ini hanya akan dibahas segi penggunaannya sebagai antihipertensi. Golongan AH yang belum dibahas pada bab lain, yakni penghambat enzim konversi angiotensin (penghambat ACE) dan vasodilator langsung, di sini akan dibicarakan lebih terinci. Status obat-obat ini dalam pengobatan hipertensi telah dibahas pada PRINSIP PENGOBATAN HIPERTENSI, sedangkan posologi dan sediaannya tercantum pada **Tabel 22-4**.

2.1. DIURETIK

Uraian rinci tentang golongan obat ini dapat dilihat pada **Bab 25**.

Mekanisme antihipertensi. Khasiat antihipertensi diuretik berawal dari efeknya meningkatkan ekskresi natrium, klorida, dan air, sehingga mengurangi volume plasma dan cairan ekstrasel. TD turun akibat berkurangnya curah jantung, sedangkan resistensi perifer tidak berubah pada awal terapi. Pada pemberian kronik, volume plasma kembali tetapi masih kira-kira 5% di bawah nilai sebelum pengobatan. Curah jantung kembali mendekati normal. TD tetap turun karena sekarang resistensi perifer menurun. Vasodilatasi perifer yang terjadi kemu-

dian ini tampaknya bukan efek langsung tiazid tetapi karena adanya penyesuaian pembuluh darah perifer terhadap pengurangan volume plasma yang terus menerus. Kemungkinan lain adalah berkurangnya volume cairan interstisial berakibat berkurangnya kekakuan dinding pembuluh darah dan bertambahnya daya lentur (*compliance*) vaskular.

DIURETIK TIAZID DAN SEJENISNYA

Berbagai tiazid (misalnya hidroklorotiazid, bendroflumetiazid) dan diuretik yang sejenis (misalnya klorotalidon, indapamid) mempunyai mekanisme kerja yang sama. Dalam dosis yang ekuipoten, berbagai obat ini menimbulkan efek antihipertensi dan toksisitas yang tidak berbeda satu sama lain, kecuali indapamid mungkin lebih efektif daripada tiazid lainnya pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal. Perbedaan utama antara berbagai obat ini terletak dalam masa kerjanya.

Efek antihipertensi tiazid berlangsung lebih lama dan terjadi pada dosis yang jauh lebih rendah daripada efek diuretiknya. Efek hipotensifnya baru terlihat setelah 2-3 hari dan mencapai maksimum setelah 2-4 minggu. Karena itu, peningkatan dosis tiazid harus dilakukan dengan interval tidak kurang dari 4 minggu.

Penggunaan sebagai antihipertensi. Sampai sekarang tiazid merupakan obat utama dalam terapi antihipertensi pada penderita dengan fungsi ginjal yang normal. Obat ini terutama efektif untuk penderita hipertensi dengan kadar renin yang rendah, misalnya (kebanyakan) penderita yang lebih tua. Tiazid digunakan sebagai obat tunggal pada penderita hipertensi ringan sampai sedang, atau dalam kombinasi dengan AH lain pada penderita yang TD-nya tidak dapat dikendalikan dengan diuretik saja. Tiazid menurunkan TD berdiri maupun berbaring, jarang menimbulkan hipotensi postural, ditoleransi penderita dengan baik, harganya relatif murah, dapat diberikan sekali sehari, dan efek hipotensifnya bertahan pada penggunaan jangka panjang.

Tiazid seringkali dikombinasi dengan AH lain karena (1) tiazid meningkatkan efek hipotensif obat lain yang mekanisme kerjanya berbeda sehingga dosis obat tersebut dapat dikurangi, dan dengan demikian mengurangi jumlah dan beratnya efek samping; dan (2) tiazid mencegah terjadinya retensi cairan oleh AH lainnya sehingga efek hipotensif obat-obat tersebut dapat bertahan.

Efek samping dan Perhatian. Tiazid dapat menimbulkan berbagai efek samping metabolik, yakni hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperurisemia, hiperkalsemia, hiperglikemia, hiperkoles-terolemia, dan hipertrigliseridemia. Tiazid dapat mencetuskan gout akut. Untuk menghindari efek metabolik ini, tiazid harus digunakan dengan dosis rendah dan dilakukan pengaturan diet.

Kecuali indapamid, tiazid kehilangan efektivitasnya sebagai diuretik maupun antihipertensi pada gagal ginjal (kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl). Untuk kasus demikian digunakan diuretik kuat. Hipokalemia meningkatkan efek toksik digitalis, yang diberikan bersama untuk gagal jantung. Tiazid juga menimbulkan gangguan fungsi seksual dan rasa lemah.

Efek hipotensif diuretik diantagonisasi oleh obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS), terutama indometasin, melalui hambatan sintesis prostaglandin yang bersifat vasodilator dan berperan penting dalam pengaturan aliran darah ginjal serta metabolisme air dan garam. Pada akhirnya AINS menyebabkan retensi natrium dan air, yang mengurangi efek hampir semua AH. AINS juga menyebabkan hiperkalemia.

DIURETIK KUAT DAN DIURETIK HEMAT KALIUM

Diuretik kuat, misalnya furosemid, merupakan AH yang lebih efektif dibandingkan tiazid untuk hipertensi dengan gangguan fungsi ginjal atau gagal jantung. Mula kerjanya lebih cepat dan efek diuretiknya lebih kuat daripada tiazid. **Tetapi tiazid lebih efektif untuk bentuk-bentuk hipertensi lainnya.** Karena itu, penggunaan diuretik kuat sebagai AH oral biasanya dicadangkan untuk penderita dengan kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl atau gagal jantung. Masa kerjanya pendek sehingga untuk mengendalikan TD diperlukan pemberian minimal 2 kali sehari.

Seperti halnya tiazid, perubahan kadar kalium plasma oleh diuretik kuat berhubungan dengan efek diuretiknya, dan tidak dengan efek hipotensifnya. Efek samping diuretik kuat sama dengan tiazid kecuali tidak menyebabkan hiperkalsemia. Untuk menghindari efek metabolik ini, diuretik kuat harus digunakan dengan dosis rendah disertai pengaturan diet.

Diuretik hemat kalium merupakan diuretik lemah, penggunaannya terutama dalam kombinasi dengan

diuretik lain untuk mencegah atau mengurangi hipokalemia dari diuretik lain. Diuretik hemat kalium dapat menyebabkan hiperkalemia, terutama pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal atau bila dikombinasi dengan penghambat ACE, suplemen kalium, atau AINS. Pada penderita dengan kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl, penggunaannya harus dihindarkan.

Spirolakton dalam dosis sampai dengan 100 mg sehari mempunyai efek hipotensif yang sebanding dengan hidroklortiazid. Spirolakton adalah antagonis spesifik dari aldosteron, maka merupakan obat pilihan utama untuk hiperaldosteronisme primer. Efek sampingnya adalah ginekomastia, mastodinia, menstruasi tidak teratur, dan berkurangnya libido pada pria.

2.2. PENGHAMBAT ADRENERGIK

Uraian rinci mengenai golongan obat ini dapat dilihat pada **Bab 6**.

PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR β (β -BLOKER)

Mekanisme antihipertensi. Mekanisme kerja β -bloker sebagai antihipertensi masih belum jelas. Diperkirakan ada beberapa cara : (1) pengurangan denyut jantung dan kontraktilitas miokard menyebabkan curah jantung berkurang. Refleks baroreseptor serta hambatan reseptor β_2 vaskular menyebabkan resistensi perifer pada awalnya meningkat. Pada pemberian kronik resistensi perifer menurun, mungkin sebagai penyesuaian terhadap pengurangan curah jantung yang kronik; (2) hambatan pelepasan NE melalui hambatan reseptor β_2 presinaps; (3) hambatan sekresi renin melalui hambatan reseptor β_1 di ginjal; dan (4) efek sentral. Berbagai mekanisme ini memberikan kontribusi yang berbeda-beda dalam menimbulkan efek antihipertensi dari setiap β -bloker.

Penurunan TD oleh β -bloker yang diberikan per oral berlangsung lambat. Efek ini mulai terlihat dalam 24 jam sampai 1 minggu setelah terapi dimulai, dan tidak diperoleh penurunan TD lebih lanjut setelah 2 minggu bila dosisnya tetap. Obat ini tidak menimbulkan hipotensi ortostatik. Pada orang normal, pemberian kronik obat ini tidak menimbulkan hipotensi.

Penggunaan sebagai antihipertensi. Beta-bloker diberikan sebagai obat pertama pada penderita

hipertensi ringan sampai sedang dengan PJK (terutama setelah infark miokard akut) atau dengan aritmia supraventrikuler maupun ventrikuler tanpa kelainan konduksi, pada penderita muda dengan sirkulasi hiperdinamik, dan pada penderita yang memerlukan antidepresi trisiklik atau antipsikotik (karena efek antihipertensi β -bloker tidak dihambat oleh obat-obat tersebut). Beta-bloker lebih efektif pada penderita yang lebih muda dan kurang efektif pada penderita yang lebih tua. Penggunaan β -bloker dalam kombinasi, dapat dilihat pada **Tabel 22-7**.

Efek antihipertensi β -bloker berlangsung lebih lama daripada bertahtannya kadar plasma. Hal ini mungkin disebabkan oleh ikatan β -bloker pada jaringan. Karena itu, kadar plasma β -bloker tidak berhubungan dengan efek antihipertensinya, dan tidak dapat digunakan sebagai pedoman terapi.

Efektivitas berbagai β -bloker sebagai antihipertensi tidak berbeda satu sama lain bila diberikan dalam dosis yang ekuipoten. Ada atau tidaknya kardioselektivitas, ISA, MSA, maupun kemampuan obat masuk otak tidak memberikan perbedaan dalam efektivitas sebagai antihipertensi tetapi memberikan perbedaan dalam menentukan pilihan β -bloker mana yang paling tepat bagi masing-masing penderita, karena adanya perbedaan efek pada penyakit penyerta dan profil efek samping yang ditimbulkan. Beta-bloker dengan ISA kurang efektif untuk PJK dan belum terbukti efektif untuk pascainfark miokard, meskipun kurang menimbulkan efek samping metabolik.

Efek samping dan Perhatian. Lihat juga uraian pada Bab 6.

Secara umum, efek samping β -bloker (termasuk labetalol) berupa bronkospasme, memperburuk gangguan pembuluh darah perifer, rasa lelah, insomnia, eksaserbasi gagal jantung, dan menutupi gejala-gejala hipoglikemia; juga, hipertrigliseridemia dan menurunkan kadar kolesterol HDL (kecuali β -bloker dengan ISA dan labetalol); serta mengurangi kemampuan berolahraga. Karena itu β -bloker (termasuk labetalol) **tidak boleh** diberikan pada penderita dengan asma, PPOM, gagal jantung dengan disfungsi sistolik, blok jantung derajat 2 dan 3, *sick sinus syndrome*, dan penyakit vaskular perifer; serta harus digunakan dengan hati-hati pada penderita diabetes. Beta-bloker tidak boleh dihentikan mendadak pada penderita dengan PJK. Efek sam-

ping metabolik dari β -bloker dapat dikurangi dengan pengaturan diet.

Terapi hipertensi dengan β -bloker pada penderita dengan gagal ginjal kronik telah dilaporkan menyebabkan fungsi ginjal memburuk. Efek ini mungkin disebabkan oleh pengurangan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus akibat pengurangan curah jantung dan penurunan TD oleh obat. Berbeda dengan penderita angina, pada penderita hipertensi jarang sekali terjadi hipertensi *rebound* pada penghentian β -bloker secara mendadak.

PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR α (α -BLOKER)

Hanya α -bloker yang selektif memblokir adrenoseptor α_1 , yang berguna untuk pengobatan hipertensi. Alfa-bloker yang nonselektif juga menghambat adrenoseptor α_2 di ujung saraf adrenergik sehingga meningkatkan pelepasan NE. Efek NE di jantung tidak dihambat, sehingga terjadi perangsangan jantung yang berlebihan (efek langsung maupun tidak langsung melalui refleks simpatis akibat vasodilatasi perifer). Hal ini menyebabkan α -bloker yang nonselektif kurang efektif sebagai antihipertensi. Alfa₁-bloker yang tersedia sebagai antihipertensi saat ini adalah prazosin, terazosin, doksazosin, dan bunazosin.

Mekanisme antihipertensi. Alfa₁-bloker menghambat reseptor α_1 di pembuluh darah terhadap efek vasokonstriksi NE dan E sehingga terjadi dilatasi arterioli dan vena. Dilatasi arterioli menurunkan resistensi perifer, dan dengan demikian menurunkan TD. Akibatnya terjadi refleks takikardi tetapi hanya sedikit dan denyut jantung menurun kembali setelah pemberian kronik. Venodilatasi mengurangi alir balik vena. Hambatan venokonstriksi dapat menyebabkan hipotensi ortostatik yang dapat menjadi simptomatik, terutama pada pemberian dosis awal (fenomena dosis pertama, lihat di bawah).

Penggunaan sebagai antihipertensi. JNC-V (1992) dan WHO/ISH (1993) memasukkan α -bloker dan α , β -bloker sebagai AH tahap pertama. Obat-obat ini tidak menimbulkan toleransi pada penggunaan jangka panjang sebagai AH, berbeda dengan efek α -bloker pada gagal jantung.

Alfa-bloker merupakan **satu-satunya** golongan AH yang memberikan **efek positif terhadap lipid darah** (menurunkan kolesterol LDL dan trigliserida, dan meningkatkan kolesterol HDL). Alfa-bloker juga dapat menurunkan resistensi insulin (di

disamping penghambat ACE), mengurangi gangguan vaskular perifer, memberikan sedikit efek bronkodilatasi dan mengurangi serangan asma akibat latihan fisik, merelaksasi otot polos prostat dan leher kandung kemih sehingga mengurangi gejala-gejala hipertrofi prostat, tidak mengganggu aktivitas fisik, dan tidak berinteraksi dengan AINS. Karena itu, α -bloker dianjurkan penggunaannya pada penderita hipertensi yang disertai diabetes, dislipidemia, obesitas, gangguan resistensi perifer, asma, hipertrofi prostat, dan perokok. Merokok meningkatkan trigliserida dan menurunkan kolesterol HDL dalam darah. Alfa-bloker juga dapat dianjurkan untuk penderita muda yang aktif secara fisik, dan mereka yang menggunakan AINS.

Efek samping dan Perhatian. Efek samping utama adalah hipotensi ortostatik. **Fenomena dosis pertama** adalah hipotensi ortostatik yang simtomatik dan terjadi pada beberapa dosis pertama, tetapi dapat juga terjadi sewaktu peningkatan dosis; yang berat berupa kehilangan kesadaran selintas, dan yang ringan berupa pusing kepala atau kepala terasa ringan. Fenomena ini terutama terjadi bila dosis awal terlalu besar, pada penderita dengan deplesi cairan (termasuk orang puasa atau membatasi garam), penderita usia lanjut, atau yang sedang makan AH lain. Toleransi terhadap fenomena ini terjadi dengan cepat, mekanismenya tidak diketahui. Untuk mencegah/mengurangi efek samping ini, dosis awal harus kecil dan diberikan sebelum tidur selama beberapa hari, demikian juga peningkatan dosis harus dilakukan perlahan-lahan. Pemberian pada penderita usia lanjut, penderita dengan deplesi cairan, dan penambahan pada AH lain, harus dilakukan dengan hati-hati. Ini juga berlaku untuk **labetalol**. Dalam hal ini, **doxazosin** mempunyai keuntungan, fenomena dosis pertama jarang sekali terjadi karena obat ini mempunyai mula kerja yang lambat (efek maksimal dicapai 6-8 jam setelah dosis) sehingga penurunan TD terjadi secara perlahan.

Efek samping lain yang lebih jarang adalah sakit kepala, palpitasi, rasa lelah, udem perifer, hidung tersumbat, mual, dan lain-lain.

ADRENOLITIK SENTRAL

KLONIDIN. Mekanisme kerja obat ini dapat dilihat pada Bab 5. Efek hipotensifnya disertai dengan penurunan resistensi perifer. Curah jantung mula-mula menurun tetapi kembali ke nilai awal pada

pemberian jangka panjang. Klonidin juga sedikit mengurangi denyut jantung, antara lain akibat peningkatan tonus vagal.

Klonidin oral biasanya digunakan sebagai obat **ke-2** atau **ke-3** bila TD sasaran belum dapat dicapai dengan diuretik sebagai obat pertama atau ke-2. Obat ini juga digunakan untuk menggantikan penghambat adrenergik lain dalam **kombinasi 3 obat** dengan diuretik dan vasodilator pada hipertensi yang resisten. Klonidin juga berguna untuk beberapa hipertensi mendesak.

Efek samping yang paling sering adalah mulut kering dan sedasi, yang terjadi pada 50% penderita, tetapi efek ini hilang dalam 2-4 minggu meskipun obat diteruskan. Sampai 10% penderita harus menghentikan klonidin karena menetapnya sedasi, pusing, mulut kering, mual, konstipasi, atau impotensi. Gejala ortostatik kadang-kadang terjadi. Efek samping sentral termasuk mimpi buruk, insomnia, cemas, dan depresi. Bila digunakan tunggal, klonidin dapat menyebabkan **retensi cairan** sehingga mengurangi efek hipotensinya. Karena itu, obat ini paling baik digunakan bersama diuretik.

Penghentian mendadak dapat menimbulkan **reaksi putus obat** dengan gejala-gejala akibat aktivitas simpatis yang berlebihan (rasa gugup, sakit kepala, nyeri abdomen, takikardi, dan berkeringat). Gejala-gejala ini dapat disertai dengan **krisis hipertensi** (peningkatan TD dengan cepat ke nilai yang sangat tinggi) dan kadang-kadang aritmia ventrikel. Sindrom putus obat ini terutama terjadi pada penderita yang mendapat **dosis besar** (lebih dari 1,2 mg sehari, tetapi juga dilaporkan terjadi pada penderita yang mendapat 0,6 mg klonidin sehari) atau yang juga menghentikan β -bloker yang diberikan bersama. Sindrom ini biasanya mulai 12-48 jam setelah dosis terakhir. Hipertensi di atas nilai awal dapat bertahan sampai 7-10 hari. Karena itu, klonidin tidak boleh diberikan pada penderita yang tidak patuh makan obat. Penghentian klonidin harus dilakukan bertahap dalam waktu 1 minggu atau lebih. Meskipun demikian, sindrom putus obat masih dapat terjadi. Dalam hal ini klonidin harus diberikan kembali atau diberikan obat lain (lihat pada **HIPERTENSI MENDESAK**). Reaksi putus obat juga dapat terjadi pada adrenolitik sentral lainnya, terutama bila dikombinasi dengan β -bloker dan ke-2 obat dihentikan sekaligus.

GUANABENZ DAN GUANFASIN. Sifat-sifat farmakologik termasuk efek sampingnya mirip klonidin.

Efek antihipertensi **guanabenz** mencapai maksimal 2-4 jam setelah pemberian oral dan menghilang 10 jam kemudian. Bioavailabilitasnya baik, waktu paruhnya sekitar 6 jam, dan sebagian besar obat dimetabolisme.

Guanfasin mempunyai waktu paruh yang relatif panjang (14-18 jam). Obat ini dieliminasi terutama melalui ginjal dalam bentuk utuh dan metabolit.

METILDOPA. Mekanisme kerja obat ini dapat dilihat dalam **Bab 5**. Metildopa mengurangi resistensi perifer tanpa banyak mengubah denyut jantung dan curah jantung. Tetapi, pada penderita usia lanjut, curah jantung dapat menurun akibat berkurangnya denyut jantung dan isi sekuncup yang terjadi sekunder terhadap turunnya beban hulu. Penurunan TD mencapai maksimal 6-8 jam setelah dosis oral, TD turun lebih banyak sewaktu penderita berdiri daripada sewaktu berbaring. Hipotensi ortostatik dapat terjadi tetapi tidak seberat yang ditimbulkan oleh penghambat saraf adrenergik. Bila digunakan sendiri, obat ini dapat menimbulkan **retensi cairan** sehingga kehilangan efek hipotensifnya. Keadaan ini disebut **toleransi semu**.

Metildopa biasanya ditambahkan sebagai obat ke-2 bila TD sasaran belum tercapai dengan diuretik saja. Obat ini efektif dalam kombinasi dengan tiazid tetapi penggunaannya dibatasi oleh seringnya timbul efek samping. Metildopa merupakan pilihan utama untuk pengobatan hipertensi pada **kehamilan**. Preparat IV digunakan terutama untuk hipertensi pascabedah.

Absorpsi metildopa dari saluran cerna bervariasi dan tidak lengkap. Bioavailabilitas oral rata-rata 25-50%. Sekitar 63% diekskresi utuh dalam urin. Pada insufisiensi ginjal terjadi akumulasi obat dan metabolitnya. Waktu paruh obat sekitar 2 jam dan meningkat pada penderita dengan uremia. Dosis harus dikurangi pada penderita dengan gangguan fungsi hati atau ginjal, sesuai dengan respons hipotensif penderita.

Efek samping yang paling sering adalah sedasi, hipotensi postural, pusing, mulut kering dan sakit kepala. Sedasi seringkali hilang setelah minggu pertama terapi, tetapi dapat terjadi lagi sewaktu dosis ditingkatkan. Ketajaman mental berkurang pada beberapa penderita, tetapi reversibel. Efek samping lainnya adalah gangguan tidur, depresi mental, impotensi, kecemasan, penglihatan kabur, dan hidung tersumbat.

Efek samping yang lebih serius tetapi lebih jarang adalah anemia hemolitik, trombositopenia, leukopenia, hepatitis, dan sindrom seperti lupus. Pada terapi yang lama, uji Coombs positif ditemukan pada 10-20% penderita, sedangkan **anemia hemolitik** terjadi pada kurang dari 5% di antaranya. Uji Coombs positif tidak memerlukan penghentian obat, tetapi bila hemolisis terjadi, metildopa harus segera dihentikan. Kortikosteroid dapat mengurangi hemolisis yang berat. Metildopa dapat menimbulkan hepatitis selintas pada 3% penderita. Kelainan ini biasanya muncul dalam 2-3 bulan pertama pengobatan dan biasanya reversibel. Tetapi, pada beberapa kasus, hepatitis ini dapat berlanjut menjadi **nekrosis hati** yang fatal. Metildopa dapat menurunkan kadar kolesterol HDL.

Efek hipotensif metildopa ditingkatkan oleh diuretik dan dikurangi oleh antidepresi trisiklik dan amin simpatomimetik. Penghentian metildopa secara mendadak dapat menimbulkan **fenomen rebound** berupa peningkatan TD yang mendadak. Bila ini terjadi, metildopa harus diberikan kembali, atau diberikan obat lain (lihat HIPERTENSI MEN-DESAK). Seperti halnya dengan klonidin dan adrenolitik sentral lainnya, metildopa juga jangan diberikan pada penderita yang tidak patuh makan obat.

PENGHAMBAT SARAF ADRENERGIK

RESERPIN DAN ALKALOID RAUWOLFIA. Mekanisme kerja obat ini dapat dilihat pada **Bab 6**. Reserpin mengurangi resistensi perifer, denyut jantung dan curah jantung. Hipotensi ortostatik jarang terjadi pada dosis rendah yang sekarang dianjurkan. **Retensi cairan** dengan akibat hilangnya efek antihipertensi dapat terjadi bila tidak diberikan bersama diuretik.

Reserpin biasanya diberikan sebagai obat ke-2. Obat ini merupakan antihipertensi yang efektif, terutama dalam kombinasi dengan tiazid, untuk pengobatan hipertensi ringan sampai sedang. Reserpin murah, diberikan sekali sehari. Setelah efek antihipertensi tercapai, efektivitas kombinasi ini bertahan dan hanya sedikit berubah walaupun penderita makan obatnya secara tidak teratur.

Reserpin mempunyai mula kerja yang lambat dan masa kerja yang panjang. Oleh karena itu peningkatan dosis tidak boleh dilakukan lebih cepat dari setiap 5-7 hari. Sedangkan penambahan obat lain bila diperlukan hanya boleh dilakukan setelah 3-4 minggu.

Efek samping dan Perhatian. Pada dosis terapi yang sekarang dianjurkan (sampai 0,25 mg sehari), tidak banyak efek samping yang dijumpai. Yang paling sering terlihat ialah letargi dan kongesti nasal. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah bradikardia, mulut kering, diare, mual, muntah, anoreksia, bertambahnya nafsu makan, hiperasiditas lambung, mimpi buruk, depresi mental, disfungsi seksual (berkurangnya libido, impotensi, dan gangguan ejakulasi), dan ginekomastia. **Depresi mental** yang ditimbulkan reserpin mungkin cukup parah sampai penderita perlu dirawat di rumah sakit atau sampai berakibat bunuh diri; ini dapat terjadi pada dosis berapapun tetapi paling sering pada dosis tinggi (0,5 - 1 mg atau lebih sehari). Karena itu reserpin dikontraindikasikan pada penderita dengan riwayat depresi, dan bila gejala depresi muncul sewaktu pengobatan dengan reserpin, obat ini harus segera dihentikan. Depresi akibat reserpin dapat bertahan berbulan-bulan setelah obat dihentikan. Reserpin dosis rendah (kurang dari 0,125 mg sehari), dalam kombinasi dengan tiazid, seringkali efektif untuk menurunkan TD dengan efek samping yang lebih sedikit.

Karena reserpin dapat meningkatkan sekresi asam lambung maka harus diberikan dengan hati-hati pada penderita dengan riwayat **ulkus peptikum**. Bila timbul gejala-gejala yang menunjukkan kambuhnya ulkus, reserpin harus dihentikan. Reserpin juga meningkatkan tonus dan motilitas saluran cerna sehingga tidak boleh diberikan pada penderita dengan riwayat kolitis ulseratif. Karena reserpin menurunkan ambang kejang, maka harus digunakan dengan hati-hati pada penderita epilepsi. Dosis besar dapat menimbulkan gejala-gejala ekstrapiramidal.

GUANETIDIN. Uraian rinci tentang obat ini dapat dilihat pada **Bab 6**.

Efek hipotensif obat ini disebabkan oleh berkurangnya curah jantung (akibat berkurangnya alir balik vena serta kontraktilitas dan denyut jantung) dan turunnya resistensi perifer. Guanetidin merupakan venodilator yang kuat, sehingga **hipotensi ortostatik** yang hebat dan juga hipotensi akibat kegiatan fisik sering terjadi. Obat ini juga sering menimbulkan **diare** dan kegagalan ejakulasi.

Guanetidin dicadangkan untuk kasus-kasus hipertensi berat yang tidak responsif terhadap obat-obat lain. Tetapi sekarang guanetidin jarang digunakan karena: (1) sukarnya mengatur dosis tanpa menyebabkan hipotensi ortostatik atau diare dan (2)

adanya AH lain, misalnya kaptopril dan minoksidil, yang efektif untuk hipertensi resisten dan kurang menimbulkan efek samping dibanding guanetidin.

GUANADREL. Mekanisme kerja dan mekanisme antihipertensi obat ini mirip guanetidin. Demikian juga efek samping guanadrel, mirip guanetidin, tetapi insidens diare lebih rendah dengan guanadrel.

PENGHAMBAT GANGLION

Uraian rinci dapat dilihat pada **Bab 8**.

TRIMETAFAN. Obat ini merupakan satu-satunya penghambat ganglion yang masih digunakan di klinik. Kerjanya singkat dan digunakan IV untuk (1) menurunkan TD dengan segera pada beberapa hipertensi darurat, terutama aneurisma aorta *dissecting* yang akut, dan (2) untuk menghasilkan hipotensi terkendali selama dilakukan bedah saraf atau bedah kardiovaskular sehingga dapat dicegah hilangnya banyak darah.

Efek samping yang ditimbulkan adalah paresis usus dan kandung kemih, hipotensi ortostatik, penglihatan kabur, dan mulut kering.

2.3. VASODILATOR

HIDRALAZIN

Mekanisme kerja. Hidralazin merelaksasi secara langsung otot polos arteriol dengan mekanisme yang masih belum dapat dipastikan. Salah satu kemungkinan mekanisme kerjanya adalah sama dengan kerja nitrat organik dan natrium nitroprusid, yaitu dengan melepaskan nitrogen oksida (NO) yang mengaktifkan guanilat siklase dengan hasil akhir defosforilasi berbagai protein, termasuk protein kontraktile, dalam sel otot polos. Vasodilatasi yang terjadi menimbulkan reaksi kompensasi yang kuat berupa peningkatan denyut dan kontraktilitas jantung, peningkatan renin plasma, dan retensi cairan yang semuanya akan melawan efek hipotensif obat. Hidralazin menurunkan TD diastolik lebih banyak daripada TD sistolik dengan menurunkan resistensi perifer. Oleh karena hidralazin lebih selektif mendilatasi arteriol daripada vena, maka hipotensi postural jarang terjadi.

Penggunaan. Hidralazin oral biasanya ditambahkan sebagai obat ke-3 kepada diuretik dan β -bloker,

Retensi cairan akan dihambat oleh diuretik sedangkan refleks takikardia terhadap vasodilatasi akan dihambat oleh β -bloker. Karena tidak menimbulkan sedasi atau hipotensi ortostatik, hidralazin dapat ditambahkan sebagai obat ke-2 kepada diuretik untuk penderita usia lanjut yang tidak dapat mentoleransi efek samping penghambat adrenergik. Pada mereka ini, refleks baroreseptor seringkali kurang sensitif sehingga biasanya tidak terjadi takikardia dengan hidralazin tanpa β -bloker. Hidralazin oral kini jarang digunakan, karena AH yang baru sekarang ini umumnya sangat efektif dan aman. Hidralazin IV digunakan untuk hipertensi darurat, terutama glomerulonefritis akut atau eklamisia.

Farmakokinetik. Absorpsi dari saluran cerna cepat dan hampir sempurna, tetapi mengalami metabolisme lintas pertama di hati, yang besarnya ditentukan oleh fenotipe asetilasi penderita. Pada **asetilator lambat** dicapai kadar plasma yang lebih tinggi, insidens hipotensi berlebihan dan toksisitas lainnya juga lebih tinggi, sehingga perlu dosis yang lebih kecil.

Efek samping dan Perhatian. Seperti vasodilator lainnya, hidralazin menyebabkan **retensi natrium dan air** bila tidak diberikan bersama diuretik. Sakit kepala dan takikardia sering terjadi bila hidralazin diberikan sendiri dan dapat dikurangi bila dimulai dengan dosis rendah yang ditingkatkan secara perlahan. Takikardia juga dapat diatasi bila diberikan bersama β -bloker. Hidralazin dapat menyebabkan iskemia miokard pada penderita PJK; hal ini tidak terjadi bila diberikan bersama β -bloker dan diuretik. Hidralazin meningkatkan kecepatan ejeksi ventrikel kiri, maka **kontraindikasi** pada penderita dengan aneurisma aorta *dissecting*. Gangguan saluran cerna, muka merah dan *rash* juga dapat terjadi.

Hidralazin dapat menyebabkan **sindrom lupus** dengan uji antibodi antinuklear (ANA) positif, demam, mialgia, artralgia, splenomegali, udem, dan sel-sel LE dalam darah perifer. Sindrom ini lebih sering terjadi pada asetilator lambat yang mendapat hidralazin 200 mg sehari atau lebih, dan juga lebih sering terjadi pada wanita. Efek ini biasanya reversibel bila obat dihentikan. Hidralazin tidak perlu dihentikan pada penderita dengan uji ANA positif tanpa gejala lupus.

Neuropati perifer, diskasia darah, hepatotoksitas, dan kolangitis akut dapat terjadi meskipun jarang. Neuropati dapat dikoreksi dengan pemberian piridoksin.

Hidralazin parenteral untuk hipertensi darurat dapat menyebabkan takikardia, sakit kepala, muntah, dan memburuknya angina pectoris.

MINOKSIDIL

Mekanisme kerja. Minoksidil mengalami penambahan gugus sulfat di hati sebelum aktif sebagai vasodilator arteriol yang poten; kerjanya langsung pada sel otot polos vaskular dengan meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap K^+ sehingga terjadi hiperpolarisasi. Dilatasi arteriol oleh minoksidil menurunkan resistensi perifer dan menurunkan TD diastolik dan sistolik. Besarnya penurunan TD oleh minoksidil sebanding dengan tingginya TD awal, dan efek hipotensifnya minimal pada subjek yang normotensif. Efek hipotensif minoksidil disertai dengan refleks peningkatan denyut jantung dan curah jantung.

Penggunaan. Minoksidil lebih poten dan kerjanya lebih lama daripada hidralazin. Obat ini efektif pada hampir semua penderita, maka berguna untuk terapi jangka panjang hipertensi berat yang refrakter terhadap kombinasi 3 obat yang terdiri dari diuretik, penghambat adrenergik dan vasodilator lain. Minoksidil efektif untuk hipertensi akselerasi atau maligna dan pada penderita dengan penyakit ginjal lanjut. Minoksidil harus diberikan bersama diuretik dan β -bloker atau penghambat adrenergik lain untuk mengatasi retensi cairan dan takikardia serta meningkatkan respons pengobatan.

Efek samping dan perhatian. Retensi cairan sering terjadi, tetapi biasanya dapat diatasi dengan pemberian tiazid dan/atau furosemid. Sakit kepala dan takikardia juga sering terjadi; takikardia dapat dicegah bila diberikan bersama β -bloker. Seperti hidralazin, minoksidil dapat mencetuskan angina pectoris pada penderita PJK, yang dapat dicegah bila diberikan bersama diuretik dan β -bloker.

Minoksidil dapat menyebabkan **efusi pleural dan perikardial** pada sekitar 3% penderita. Komplikasi ini paling sering terjadi pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal yang berat dan mungkin akibat retensi cairan. Efusi ini biasanya hilang bila minoksidil dihentikan.

Hipertensi rebound dapat terjadi, terutama bila minoksidil dihentikan mendadak. Minoksidil biasanya tidak menyebabkan hipotensi ortostatik, tetapi efek ortostatik yang hebat terjadi bila minoksidil diberikan bersama guanetidin.

Hipertrikosis terjadi pada sekitar 80% penderita setelah 1-2 bulan terapi. Efek samping ini sangat tidak menyenangkan bagi wanita dan anak-anak. Pertumbuhan rambut yang abnormal mula-mula muncul di wajah dan belakangan meluas ke bagian-bagian lain; dan ini mungkin disertai perubahan kulit menjadi berwarna gelap dan kasar. Efek samping ini menghilang perlahan-lahan bila obat dihentikan.

Efek samping lain yang kadang-kadang terjadi adalah mual, sakit kepala, rasa lelah, erupsi obat dan nyeri tekan di dada.

Farmakokinetik. Bioavailabilitas minoksidil sekitar 90%. Waktu paruhnya sekitar 4,2 jam, tetapi masa kerjanya jauh lebih panjang (kira-kira 24 jam). Metabolismenya ekstensif, terutama menjadi metabolit yang tidak aktif. Ekskresi obat utuh dalam urin 12%. Kadar plasma tidak berkorelasi dengan respons terapi.

DIAZOKSID

Mekanisme kerja. Diazoksid bekerja langsung pada sel otot polos arteriol, mengaktifkan kanal K^+ yang sensitif ATP sehingga terjadi hiperpolarisasi; dan ini menyebabkan dilatasi arteriol; vena tidak dipengaruhi. Obat ini, yang diberikan IV, menurunkan TD dengan cepat. Denyut jantung dan curah jantung meningkat. Retensi natrium dan air dapat terjadi dan menghilangkan efek hipotensif diazoksid, tetapi ini dapat diatasi dengan pemberian diuretik kuat.

Penggunaan. Obat ini digunakan untuk banyak hipertensi darurat tetapi kerjanya tidak seefektif nitroprusid. Diazoksid efektif untuk hipertensi ensefalopati, hipertensi maligna, dan hipertensi berat yang disertai dengan glomerulonefritis akut atau kronik. Obat ini juga digunakan untuk mengendalikan TD dengan cepat pada preeklamsia yang refrakter terhadap hidralazin.

Diazoksid tidak boleh diberikan pada insufisiensi koroner atau serebral, karena penurunan TD yang cepat dapat mencetuskan iskemia koroner atau serebral.

Efek samping dan Perhatian. Diazoksid menimbulkan retensi cairan dan hiperglikemia. Bila obat ini digunakan untuk waktu lebih dari 12-24 jam, restriksi natrium atau pemberian diuretik poten mungkin diperlukan. Hiperglikemia yang ringan dan selintas tidak memerlukan pengobatan, kecuali

pada penderita diabetes. Efek samping lain adalah hipotensi, takikardia, iskemia jantung dan otak akibat hipotensi, azotemia, reaksi hipersensitivitas, mual dan muntah. Obat ini dapat mengganggu proses kelahiran dengan menyebabkan relaksasi uterus.

Farmakokinetik. Waktu paruh diazoksid 20-60 jam, tetapi efek hipotensifnya lebih pendek dan bervariasi antara 4-20 jam. Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal, ikatan diazoksid dengan albumin menurun, sehingga efek hipotensif obat ini menjadi lebih besar. Eliminasi obat, kira-kira sepertiga melalui ekskresi ginjal dan duapertiga melalui metabolisme hati.

NATRIUM NITROPRUSID

Mekanisme kerja. Gugus nitroso pada molekul natrium nitroprusid akan dilepaskan menjadi NO sewaktu kontak dengan eritrosit. NO mengaktifkan enzim guanilat siklase pada otot polos pembuluh darah dan menyebabkan dilatasi arteriol dan vena. Dilatasi vena menyebabkan darah terkumpul di perifer sehingga efek hipotensif lebih efektif pada saat berdiri, dan curah jantung biasanya tidak meningkat. Denyut jantung biasanya meningkat karena mekanisme refleksi. Vasodilatasi arteriol dan vena oleh nitroprusid mengurangi beban hulu dan beban hilir jantung, sehingga mengurangi kerja jantung lebih banyak dibandingkan vasodilatasi arteriol saja oleh diazoksid, hidralazin atau minoksidil.

Nitroprusid diberikan sebagai infus IV. Kerjanya maksimal dalam 1-2 menit, dan efeknya segera hilang setelah infus dihentikan. TD dapat dititrasi dengan mudah ke nilai berapa saja dengan mengatur kecepatan infus. Toleransi atau resistensi terhadap obat ini jarang terjadi. Kecepatan infus biasanya 0,5-10 ug/kg/ menit; dosis rata-rata 3 ug/kg/menit mengurangi TD diastolik sebanyak 30-40%. Bila kecepatan infus 10 ug/kg/menit tidak menghasilkan penurunan TD yang cukup dalam 10 menit, pemberian nitroprusid harus dihentikan untuk menghindari toksisitas.

Penggunaan. Nitroprusid adalah obat yang kerjanya paling cepat dan selalu efektif untuk pengobatan hipertensi darurat, apapun penyebabnya. Obat ini menurunkan TD dengan segera, tetapi diperlukan infus yang kontinu untuk mempertahankan efek hipotensifnya. Nitroprusid merupakan **obat pilihan utama** untuk kebanyakan krisis hipertensi yang memerlukan terapi parenteral, termasuk

krisis yang disertai dengan infark miokard akut dan gagal jantung kiri. Pada penderita hipertensi dengan perdarahan serebral atau subaraknoid, infus nitroprusid dapat menurunkan TD ke nilai yang diinginkan dan menaikkannya kembali ke nilai yang lebih tinggi bila terjadi perburukan neurologik.

Efek samping dan Perhatian. Efek samping akut merupakan akibat dari vasodilatasi berlebihan dan hipotensi. Biasanya ini dapat dicegah dengan memonitor TD secara ketat dan menggunakan pompa infus yang kecepatannya dapat diatur. Efek samping lainnya berupa mual, muntah, dan *muscle twitching*.

Efek toksik dapat terjadi akibat konversi nitroprusid menjadi sianida dan tiosianat. Akumulasi sianida dapat terjadi bila kecepatan infus > 2 ug/kg/menit dan dapat dicegah bila diberikan juga natrium tiosulfat secara bersamaan. Tiosianat adalah metabolit nitroprusid yang diekskresi dalam urin dengan waktu paruh 3-4 hari. Risiko keracunan tiosianat meningkat bila lama infus lebih dari 24-48 jam, terutama pada penderita dengan gangguan ginjal. Tanda-tanda dan gejala-gejala keracunan tiosianat berupa anoreksia, mual, kelelahan, disorientasi, dan psikosis toksik akut. Kadar plasma tiosianat harus dimonitor dan tidak boleh melampaui 0,1 mg/ml. Kadar tiosianat yang berlebihan juga dapat mengganggu fungsi tiroid. Pada gagal ginjal, tiosianat dengan mudah dieliminasi melalui hemodialisis. Juga terjadi methemoglobinemia dan asidosis.

Nitroprusid dapat memperburuk hipoksemia arteri pada penderita dengan PPOM karena obat ini mengganggu vasokonstriksi pembuluh darah paru yang hipoksik sehingga meningkatkan ketidakseimbangan antara ventilasi dan perfusi.

Hipertensi *rebound* dapat terjadi setelah infus nitroprusid jangka pendek dihentikan mendadak, mungkin karena kadar renin plasma meningkat secara persisten.

2.4. PENGHAMBAT ENZIM KONVERSI ANGIOTENSIN

Kaptopril adalah penghambat enzim konversi angiotensin (penghambat ACE) yang pertama ditemukan. Sejak itu telah dikembangkan banyak penghambat ACE lain, dan yang telah resmi beredar di Indonesia adalah enalapril, lisinopril, kuina-

pril, perindopril, ramipril, silazapril, benazepril, delapril, dan fosinopril. Secara umum penghambat ACE dapat dibedakan atas (1) yang bekerja langsung, yakni kaptopril dan lisinopril; dan (2) yang bekerja tidak langsung (merupakan *prodrug*), yakni semua yang lainnya.

SISTEM RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON (RAA)

Renin disekresi oleh sel jukstaglomerular di dinding arteriol aferen dan glomerulus ke dalam darah bila perfusi ginjal menurun (akibat menurunnya TD atau adanya stenosis pada arteri ginjal), bila terdapat deplesi natrium (penurunan kadar natrium dalam tubuli ginjal), dan/atau bila terdapat stimulasi adrenergik (melalui reseptor β_1).

Renin, yang merupakan enzim proteolitik, akan memecah angiotensinogen, suatu α -globulin yang disintesis dalam hati dan beredar dalam darah, menjadi angiotensin I (AI). AI yang relatif tidak aktif akan dikonversi dengan cepat sekali oleh ACE yang terikat pada membran sel endotel yang menghadap ke lumen di seluruh sistem vaskuler, menjadi angiotensin II (AII) yang sangat aktif. AII bekerja pada reseptor di otot polos vaskuler, korteks adrenal, jantung, dan SSP untuk menimbulkan konstriksi arteriol dan venula (efek pada arteriol lebih kuat), stimulasi sintesis dan sekresi aldosteron, stimulasi jantung dan sistem simpatis, dan efek di SSP berupa stimulasi konsumsi air dan peningkatan sekresi ADH. Akibatnya terjadi peningkatan resistensi perifer, reabsorpsi natrium dan air, serta peningkatan denyut jantung dan curah jantung. Peningkatan TD ini mengaktifkan mekanisme umpan balik yang mengurangi sekresi renin.

ACE juga adalah enzim kininase II yang menginaktifkan bradikinin. Bradikinin merupakan vasodilator arteriol sistemik yang poten, kerjanya melalui produksi EDRF (*endothelial-derived relaxing factor*) dan prostaglandin oleh sel-sel endotel vaskuler.

Sistem RAA tidak berperan aktif dalam mempertahankan homeostasis TD pada subjek dengan volume darah dan kadar natrium yang normal, tetapi berperan penting dalam mempertahankan TD dan volume intravaskular sewaktu terdapat deplesi natrium dan cairan.

MEKANISME ANTIHIPERTENSI

Penghambat ACE mengurangi pembentukan Ang II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron yang menyebabkan terjadinya ekskresi natrium dan air, serta retensi kalium. Akibatnya terjadi penurunan TD pada penderita hipertensi esensial maupun hipertensi renovaskuler. Kadar plasma Ang II dan aldosteron menurun, sedangkan kadar plasma Ang I dan aktivitas renin plasma (PRA) meningkat karena mekanisme kompensasi. Sekresi aldosteron, yang dipengaruhi oleh faktor-faktor lain di samping sistem renin-angiotensin, mungkin kembali ke nilai awal pada terapi jangka panjang. Karena efek vasokonstriksi Ang II paling kuat antara lain pada pembuluh darah ginjal, maka berkurangnya pembentukan Ang II oleh penghambat ACE menimbulkan vasodilatasi renal yang kuat, sehingga terjadi peningkatan aliran darah ginjal.

Penurunan TD oleh penghambat ACE disertai dengan penurunan resistensi perifer, tanpa disertai refleks takikardia. Penghambat ACE juga mengurangi tonus vena. Besarnya penurunan TD oleh penghambat ACE berbanding lurus dengan PRA awal, tetapi hanya pada pemberian akut, dan tidak pada pemberian kronik. Tampaknya kerja golongan obat ini tidak hanya melalui sistem RAA, tetapi juga melalui sistem kinin. Hambatan inaktivasi bradikinin oleh penghambat ACE meningkatkan bradikinin dan prostaglandin vasodilator sehingga meningkatkan vasodilatasi akibat hambatan pembentukan Ang II .

Seperti halnya dengan diuretik, penghambat ACE mempunyai kurva dosis-respons yang relatif curam pada kisaran dosis rendah dan menjadi relatif rata pada kisaran dosis tinggi.

Diuretik atau diet rendah garam merangsang sekresi renin dan mengaktifkan sistem RAA sehingga memberikan efek sinergistik dengan penghambat ACE. Pada penggunaan jangka panjang, tidak terjadi toleransi terhadap efek hipotensif golongan obat ini. Penghentian obat-obat ini secara mendadak tidak menimbulkan fenomena *rebound*.

PENGUNAAN SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Sejak JNC-IV (1988) dan WHO/ISH (1989), penghambat ACE telah menjadi salah satu golongan AH tahap pertama. Penghambat ACE efektif untuk hipertensi yang ringan, sedang maupun berat. Sebagai monoterapi, penghambat ACE sama efektivitasnya dengan golongan AH lainnya. Peng-

hambat ACE efektif sebagai AH pada sekitar 70% penderita. Penurunan TD sekitar 10/5 sampai 15/12 mm Hg. Besarnya penurunan TD ini sebanding dengan tingginya TD sebelum pengobatan.

Penghambat ACE terutama efektif pada hipertensi dengan PRA yang tinggi, yakni pada kebanyakan hipertensi maligna dan hipertensi renovaskuler, dan pada kira-kira 1/5 populasi hipertensi esensial, tetapi obat ini juga efektif pada hipertensi dengan PRA yang normal dan yang rendah. Karena itu penentuan PRA tidak berguna untuk individualisasi terapi.

Pada hipertensi berat, penghambat ACE dapat ditambahkan sebagai vasodilator obat ke-3 pada diuretik dan β -bloker. Kombinasi dengan diuretik memberikan efek antihipertensi yang sinergistik (kira-kira 85% penderita TD-nya terkendali dengan kombinasi ini), sedangkan efek hipokalemia diuretik dicegah atau dikurangi. Kombinasi dengan β -bloker memberikan efek yang aditif. Kombinasi dengan vasodilator, termasuk prazosin dan nifedipin, memberikan efek yang baik. Tetapi pemberian bersama penghambat adrenergik lainnya yang menghambat respons adrenergik α dan β (misalnya metildopa, klonidin, labetalol, prazosin + β -bloker), sebaiknya dihindarkan karena dapat menimbulkan hipotensi yang berat dan berkepanjangan.

Penghambat ACE lebih efektif pada penderita yang lebih muda bila digunakan sendiri. Obat-obat ini terpilih untuk penderita hipertensi dengan gagal jantung kongestif yang juga merupakan indikasi penghambat ACE.

Penghambat ACE oral dapat digunakan untuk hipertensi mendesak, sedangkan preparat IV (enalaprilat) digunakan pada hipertensi darurat.

EFEK SAMPING DAN PERHATIAN

Batuk kering merupakan efek samping yang paling sering terjadi, insidensinya sampai 10-20%, lebih sering pada wanita dan pada malam hari. Efek samping ini bergantung pada besarnya dosis, dan reversibel bila obat dihentikan.

Efek samping berupa *rash* dan gangguan pengecap lebih sering terjadi pada penggunaan kaptopril karena adanya gugus sulfhidril pada obat ini, yang tidak dimiliki oleh penghambat ACE lainnya. Sekitar 10% penderita yang mendapat kaptopril mengalami *rash* makulopapular atau morbiliform. Reaksi dermatologik ini menghilang bila obat

dihentikan dan tidak selalu muncul kembali bila obat diberikan lagi; beberapa *rash* eritematosus hilang meskipun obat diteruskan.

Gangguan pengecap (*disgeusia*) terjadi pada kira-kira 7% penderita yang diberi kaptopril; gangguan ini bersifat reversibel, tetapi pemberian kaptopril mungkin perlu dihentikan bila terjadi anoreksia dan penurunan berat badan. *Rash* dan *disgeusia* lebih jarang terjadi bila digunakan dosis rendah (≤ 150 mg sehari).

Udem *angioneurotik*, yang dapat terjadi pada penggunaan semua penghambat ACE, dapat cukup parah sampai menjadi fatal, tetapi hanya terjadi $< 0,1\%$. Risiko udem ini meningkat pada penderita yang meneruskan obat meskipun sudah terjadi ulkus di mulut atau *rash* kulit.

Dosis pertama penghambat ACE dapat menimbulkan *hipotensi simptomatik* yang berat, terutama pada penderita yang mengalami deplesi cairan akibat pemberian diuretik, diet rendah garam, atau dialisis, atau pada penderita yang *hiponatremik*. Untuk mengurangi efek samping ini, dosis dimulai serendah mungkin dan dinaikkan perlahan-lahan, dosis pertama dan setiap kali peningkatan dosis diberikan sebelum tidur, dan sebaiknya dosis diuretik dikurangi atau dihentikan dulu beberapa waktu sebelum memulai penghambat ACE. Diuretik dapat diberikan kembali kemudian, bila diperlukan. Pada penderita dengan penyakit jantung koroner, *hipotensi akut* ini dapat mencetuskan serangan angina.

Gagal ginjal akut yang reversibel dapat terjadi pada penderita dengan stenosis arteri ginjal pada kedua ginjal atau pada satu-satunya ginjal yang berfungsi, akibat berkurangnya kadar *Al* yang pada kondisi ini diperlukan untuk konstriksi arteriol glomerulus eferen dan mempertahankan filtrasi glomerulus yang cukup; pada penderita ini penghambat ACEI tidak boleh diberikan.

Proteinuria (> 1 g/hari) jarang terjadi. Dulu banyak dilaporkan pada penggunaan kaptopril dosis tinggi sekali dan terutama terjadi pada penderita yang mempunyai penyakit parenkim ginjal. Demikian juga dengan *neutropenia*, efek samping ini juga jarang terjadi; dulu banyak dilaporkan pada penggunaan kaptopril dosis tinggi dan terutama terjadi pada penderita dengan penyakit kolagen atau penyakit parenkim ginjal.

Hiperkalemia yang bermakna secara klinik jarang terjadi pada penderita dengan fungsi ginjal normal. Risiko hiperkalemia meningkat bila obat-obat ini diberikan pada penderita dengan gangguan

fungsi ginjal, atau diberikan bersama suplemen kalium atau diuretik hemat kalium.

Penghambat ACE tidak menimbulkan efek samping metabolik pada penggunaan jangka panjang, yakni tidak mengubah metabolisme karbohidrat maupun kadar lipid dan asam urat dalam plasma. Penghambat ACE, di samping α -bloker, juga dapat mengurangi *resistensi insulin*, sehingga menjadi AH terpilih pada hipertensi dengan NIDDM atau dengan obesitas.

Pada saat ini penghambat ACE menjadi AH terpilih pada hipertensi dengan *nefropati diabetik*. Diperkirakan bahwa dilatasi arteriol glomerulus eferen oleh penghambat ACE akan mengurangi perbedaan tekanan hidraulik pada pembuluh kapiler glomerulus sehingga dapat mengurangi kebocoran albumin yang menyebabkan kerusakan membran dasar glomerulus, sehingga dapat memperlambat proses terjadinya *glomerulosklerosis diabetik*.

Efek hipotensi penghambat ACE dilawan oleh obat-obat *AINS*, terutama indometasin, melalui hambatan sintesis prostaglandin yang bersifat vasodilator dan berperan penting dalam aliran darah ginjal serta metabolisme air dan garam. Pada akhirnya *AINS* menyebabkan retensi natrium dan air, yang mengurangi efek hampir semua AH. Penghambat ACE tidak boleh diberikan pada kehamilan trimester 2 dan 3 karena dapat menyebabkan gagal ginjal dan kematian pada fetus.

FARMAKOKINETIK

KAPTOPRIL. Bioavailabilitas oral 60-65%, dan berkurang bila diberikan bersama makanan, maka obat ini harus diberikan 1 jam sebelum makan. Ikatan dengan protein plasma sekitar 30%. Waktu paruh eliminasinya sekitar 2,2 jam. Ekskresi utuh dalam urin terjadi pada 40% dari dosis yang bioavailabel, maka pada gangguan ginjal dosis obat harus dikurangi.

ENALAPRIL. Enalapril adalah *prodrug* yang dipecah dalam hati menjadi bentuk aktifnya, enalaprilat. Bioavailabilitas oral 40% dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Waktu paruh enalaprilat setelah dosis berulang 11 jam dan meningkat bila terdapat gangguan ginjal sehingga pada keadaan ini dosis obat harus dikurangi.

LISINOPRIL. Bioavailabilitas oral antara 30-50%, dan tidak dipengaruhi makanan. Waktu paruhnya sekitar 12 jam, dan sama sekali tidak terikat pada

protein plasma. Hampir 100% dari dosis yang bio-availabel diekskresi utuh dalam urin.

2.5. ANTAGONIS KALSIMUM

Pembahasan mengenai mekanisme kerja antagonis kalsium secara umum, serta efek samping dan perhatian untuk ke-3 prototipe antagonis kalsium, yakni verapamil, diltiazem dan nifedipin, dapat dilihat pada **Bab 23**.

Berbagai antagonis kalsium yang telah resmi beredar di Indonesia sebagai antihipertensi, dengan dosis dan sediaannya, dapat dilihat pada **Tabel 22-4**. Beberapa perbedaan penting lainnya antara berbagai antagonis kalsium tersebut dapat dilihat pada **Tabel 22-10**.

Tabel 22-10 menunjukkan bahwa :

(1). **Golongan dihidropiridin (DHP, yakni nifedipin, nikardipin, isradipin, felodipin dan amlodipin)** bersifat **vaskuloselektif** dan generasi yang baru mempunyai selektivitas yang lebih tinggi. Sifat vas-

kuloselektif dari golongan DHP ini menguntungkan pada penggunaannya sebagai antihipertensi karena (a) tidak ada efek langsung pada nodus AV dan SA; (b) menurunkan resistensi perifer tanpa depresi fungsi jantung yang berarti; dan (c) relatif aman dalam kombinasi dengan β -bloker.

(2). **Bioavailabilitas oral** yang rendah dari kebanyakan antagonis kalsium disebabkan oleh eliminasi presistemik (metabolisme lintas pertama) di hati yang tinggi. Hal ini menghasilkan kadar plasma yang sangat bervariasi karena mudah dipengaruhi oleh faktor-faktor absorpsi maupun faktor-faktor metabolisme di hati. Dalam hal ini, bioavailabilitas oral yang tinggi dari **amlodipin** menguntungkan karena menghasilkan kadar plasma yang tinggi dan *predictable*.

(3). **Kadar puncak** yang cepat dicapai oleh kebanyakan antagonis kalsium menyebabkan TD turun dengan cepat, dan ini dapat mencetuskan iskemia miokard atau serebral. Absorpsi yang lambat dari **amlodipin** menyebabkan TD turun dengan perlahan.

Tabel 22-10. BEBERAPA PERBEDAAN PENTING ANTARA BERBAGAI ANTAGONIS KALSIMUM

	Generasi I			Generasi II			
	V	D	N	Nk	I	F	A
1. Selektivitas vaskuler	-	+	2+	3+	3+	4+	3+
2. Bioavailabilitas oral (%)	15-30	40	40-60	10-18	15-20	12-21	60-65
3. T_{max} (jam) - biasa	1-2	1-2	0,5-1	0,3-1	1,5	1-2	6-9
- retard	5-10	3-4	2	?	-	3-6	-
4. $T_{1/2}$ eliminasi (jam)	3-7	3-7	2-3	7-8	9	10-14	35-48
5. Frekuensi dosis/hari							
- biasa	2x	3x	3x	3x	2x	2x	1x
- retard	1-2x	2x	1-2x	2x	-	1x	-
6. Metabolisme hati (%)	>95	>95	>95	>99	100	>99	>90
Metabolit	aktif	aktif	inaktif	inaktif	inaktif	inaktif	(lambat) inaktif
7. Ekskresi utuh lewat ginjal (%)	3-4	1-4	<0,1	<0,3	-	<0,5	<10
8. Interaksi :							
- digoksin plasma	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↔
- siklosporin plasma	↑	↑	↔	↑	?	?	↔
- simetidin	-	+	+	+	?	+	-

V = Verapamil
D = Diltiazem

N = Nifedipin
Nk = Nikardipin

I = Isradipin
F = Felodipin

A = Amlodipin

(4) dan (5). Waktu paruh eliminasi yang pendek/ sedang dari kebanyakan antagonis kalsium menyebabkan obat harus diberikan 2-3 x sehari, bila dipaksakan 1 x sehari belum tentu dapat bekerja 24 jam penuh. Waktu paruh amlodipin yang panjang memastikan dapat bekerja 24 jam penuh, kadarnya pada 24 jam masih 2/3 dari kadar puncaknya.

(6). **Metabolisme** yang hampir sempurna oleh hati dari semua antagonis kalsium menunjukkan bahwa penggunaannya pada penderita dengan sirosis hati dan penderita usia lanjut harus dengan hati-hati.

(7). **Ekskresi** utuh lewat ginjal yang kecil dari semua antagonis kalsium menunjukkan tidak perlunya perubahan dosis pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal.

(8). Hanya isradipin dan amlodipin yang tidak meningkatkan kadar digoksin yang diberikan bersama; dan hanya verapamil dan amlodipin yang kadarnya tidak ditingkatkan oleh simetidin yang diberikan bersama.

PENGUNAAN SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Sejak JNC-IV (1988) dan WHO/ISH (1989), antagonis kalsium telah menjadi salah satu golongan AH tahap pertama. Sebagai monoterapi, antagonis kalsium memberikan efek antihipertensi yang sama besarnya dengan golongan AH lainnya.

Kombinasi antagonis kalsium dengan β -bloker, penghambat ACE atau α -bloker memberikan efek yang baik, tetapi antagonis kalsium hanya memberikan penambahan efek yang kecil bila ditambahkan pada diuretik. Kombinasi antara verapamil atau diltiazem dengan β -bloker memberikan efek antihipertensi yang aditif, tetapi efeknya pada konduksi jantung dan kontraktilitas jantung juga aditif. Nifedipin dapat ditambahkan sebagai vasodilator obat ke-3 pada diuretik + β -bloker atau penghambat adrenergik lainnya. Seperti halnya dengan diuretik, pembatasan garam pada penderita yang mendapat antagonis kalsium juga tidak berguna.

EFEK SAMPING DAN PERHATIAN

Golongan dihidropiridin merupakan vasodilator yang poten; bila disertai dengan mula kerja yang cepat misalnya pada pemberian nifedipin, maka akan terjadi (a) penurunan TD yang besar dan cepat; hipotensi berlebihan ini dapat mengakibat-

kan iskemia miokard atau serebral; (b) refleks simpatik yang kuat berupa takikardia, palpitasi, yang dapat mencetuskan serangan angina pada penderita PJK; dan (c) banyak efek samping akibat vasodilatasi akut, yakni sakit kepala, pusing dan muka merah. Hipotensi yang berlebihan lebih sering terjadi pada penderita usia lanjut, penderita dengan deplesi cairan, dan yang sedang mendapat AH lain. Mula kerja yang lambat pada amlodipin menyebabkan penurunan TD yang perlahan, sehingga mencegah (a) dan mengurangi (b) dan (c) tersebut di atas. Karena itu, nifedipin sediaan biasa (kapsul) sebaiknya hanya digunakan untuk hipertensi yang sangat berat (hipertensi mendesak), atau sebagai vasodilator obat ke-3 pada hipertensi berat. Sedangkan untuk monoterapi hipertensi ringan dan sedang sebaiknya digunakan bentuk *retard* yang akan menghasilkan penurunan TD yang lebih gradual dan bertahan lebih lama.

Edema perifer, yang merupakan efek samping akibat vasodilatasi yang menetap (*sustained*), terjadi pada semua antagonis kalsium, terutama golongan DHP, paling sering terjadi dengan nifedipin, tetapi juga terjadi dengan amlodipin. Ini disebabkan oleh keluarnya cairan dari dalam pembuluh kapiler ke ruang interstisium. Udem bersifat lokal dan tidak disertai retensi garam dan air, maka tidak dapat diobati dengan diuretik, dan tidak ada hubungannya dengan gagal jantung.

Semua efek samping akibat vasodilatasi tersebut di atas juga terjadi dengan verapamil dan diltiazem, tetapi lebih sering dengan golongan DHP, karena yang terakhir ini merupakan vasodilator perifer yang lebih poten.

Bradikardia dan gangguan konduksi terutama terjadi dengan verapamil, kurang dengan diltiazem, dan tidak terjadi dengan golongan DHP. Karena itu verapamil dan diltiazem tidak boleh diberikan pada penderita dengan bradikardia, blok AV derajat 2 dan 3, dan *sick sinus syndrome*. Aritmia ini lebih nyata bila verapamil dikombinasi dengan obat-obat seperti β -bloker, kuinidin, atau digitalis. Efek inotropik negatif paling kuat dimiliki oleh verapamil, kurang oleh diltiazem, dan minimal oleh golongan DHP. Karena itu pemberian antagonis kalsium pada gagal jantung harus dengan hati-hati (verapamil bahkan tidak boleh diberikan pada gagal jantung sedang sampai berat), sedangkan untuk kombinasi dengan β -bloker, digunakan golongan DHP. Kombinasi ini menguntungkan karena β -bloker dapat mengatasi refleks simpatik yang ditimbulkan oleh golongan DHP.

Efek samping lain, yakni konstipasi, retensi urin dan refluks esofagus, merupakan akibat relaksasi otot polos saluran cerna dan kandung kemih. **Konstipasi** sering terjadi pada pemberian **verapamil**, terutama pada penderita yang mudah mengalami konstipasi. Hiperplasia gusi juga dapat terjadi dengan semua antagonis kalsium.

Seperti halnya klonidin dan beberapa β -bloker, penghentian mendadak antagonis kalsium dapat mengakibatkan angina atau infark miokard pada penderita dengan penyakit dasar koroner.

Kalsium antagonis **tidak** mempunyai efek samping metabolik, baik terhadap lipid, karbohidrat maupun asam urat.

10. Metabolisme yang banyak dipengaruhi oleh obat ini adalah metabolisme lemak. Obat ini dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, trigliserida, dan asam lemak bebas. Obat ini juga dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas.

11. Efek samping lain yang dapat terjadi pada pemberian obat ini adalah gangguan ginjal. Obat ini dapat meningkatkan kadar kreatinin serum dan dapat menyebabkan gangguan ginjal.

12. Obat ini dapat menyebabkan gangguan hati. Obat ini dapat meningkatkan kadar bilirubin serum dan dapat menyebabkan gangguan hati.

PENGUNTAHAN SEBAGAI ANTIEPILEPTIK

Obat ini telah lama dikenal sebagai obat anti-epilepsi. Obat ini telah terbukti efektif dalam mengobati epilepsi. Obat ini juga dapat digunakan sebagai obat anti-angina, obat anti-hipertensi, dan obat anti-iskemia. Obat ini juga dapat digunakan sebagai obat anti-arrhythmia. Obat ini juga dapat digunakan sebagai obat anti-angina, obat anti-hipertensi, dan obat anti-iskemia. Obat ini juga dapat digunakan sebagai obat anti-arrhythmia.

EFEK SAMPING DAN TERAPATI

Obat ini dapat menyebabkan efek samping yang serius. Efek samping yang serius yang dapat terjadi pada pemberian obat ini adalah gangguan ginjal, gangguan hati, dan gangguan paru. Obat ini juga dapat menyebabkan efek samping yang ringan, seperti konstipasi, retensi urin, dan refluks esofagus.

Obat ini juga dapat menyebabkan efek samping yang ringan, seperti konstipasi, retensi urin, dan refluks esofagus. Obat ini juga dapat menyebabkan efek samping yang ringan, seperti konstipasi, retensi urin, dan refluks esofagus. Obat ini juga dapat menyebabkan efek samping yang ringan, seperti konstipasi, retensi urin, dan refluks esofagus.

23. OBAT ANTIANGINA

Arini Setiawati dan F. D. Suyatna

1. Pendahuluan
 - 1.1. Patofisiologi angina pectoris
 - 1.2. Jenis angina pectoris
 - 1.3. Obat-obat antiangina
2. Nitrat organik
 - 2.1. Kimia
 - 2.2. Farmakodinamik
 - 2.3. Farmakokinetik
 - 2.4. Sediaan dan posologi
 - 2.5. Efek samping, perhatian dan kontraindikasi
 - 2.6. Indikasi
3. Penghambat adrenoseptor- β
 - 3.1. Mekanisme antiangina
 - 3.2. Sifat farmakologik dan dosis antiangina
 - 3.3. Efek samping, perhatian dan kontraindikasi
4. Penghambat kanal Ca
 - 4.1. Farmakodinamik
 - 4.2. Farmakokinetik dan dosis antiangina
 - 4.3. Efek samping, perhatian dan kontraindikasi
 - 4.4. Indikasi lain
5. Penggunaan klinik
 - 5.1. Angina stabil kronik
 - 5.2. Angina varian
 - 5.3. Angina tidak stabil

1. PENDAHULUAN

1.1. PATOFISIOLOGI ANGINA PEKTORIS

Penyebab umum iskemia jantung ialah aterosklerosis pembuluh darah koroner. Gangguan perfusi miokardium pada insufisiensi koroner menimbulkan perubahan biokimiawi, elektrofisiologi dan mekanis pada jantung. Hipoksemia pada bagian jantung yang mengalami iskemia menyebabkan pergeseran metabolisme dari aerobik menjadi anaerobik, yang menghasilkan akumulasi asam laktat dan penurunan pH intrasel serta menimbulkan nyeri angina yang khas. Berkurangnya produksi energi (ATP) menyebabkan penurunan kontraktilitas dan kemampuan mempertahankan homeostasis intrasel.

Iskemia juga menyebabkan perubahan elektrofisiologi jantung berupa inversi gelombang T dan perubahan segmen ST (depresi segmen ST pada iskemia subendokard, elevasi pada iskemia transmural). Dasar kelainan ini adalah terganggunya homeostasis ion intrasel. Bagian intrasel menjadi lebih positif sehingga terjadi potensial aksi yang

amplitudonya lebih kecil, berkurangnya kecepatan depolarisasi dan konduksi. Ketidakstabilan elektrofisiologi jantung dapat menyebabkan takikardi atau fibrilasi ventrikel. Aritmia maligna merupakan salah satu penyebab kematian mendadak pada penderita iskemia jantung.

Pada angina, perubahan kadar plasma enzim petanda (*marker*) kerusakan jaringan (jantung) tidak nyata meningkat. Perubahan ini menjadi jelas pada infark jantung, dan enzim petanda (CPK, SGOT, SGPT, LDH) yang berasal dari sitosol ini meningkat dalam darah.

Iskemia jantung timbul apabila terjadi ketidakseimbangan antara suplai oksigen di satu pihak dengan kebutuhan oksigen otot jantung di pihak lain. Gangguan keseimbangan ini dapat terjadi apabila suplai menurun (misalnya aterosklerosis atau spasme koroner) atau kebutuhan meningkat (misalnya kerja fisik).

Suplai oksigen ditentukan oleh banyaknya aliran koroner dan ekstraksi oksigen oleh otot jantung. Oleh karena ekstraksi oksigen oleh otot jantung hampir maksimal ($\pm 75\%$) walaupun dalam keadaan tanpa beban tambahan, maka suplai oksigen terutama ditentukan oleh aliran koroner.

Kebutuhan oksigen otot jantung meningkat bila terjadi peningkatan frekuensi jantung, kontraktilitas, tekanan darah atau volume ventrikel. Perubahan hemodinamik ini terlihat misalnya dalam keadaan latihan fisik yang seringkali merupakan faktor pencetus timbulnya serangan angina pectoris pada penderita dengan aterosklerosis koroner.

Kebutuhan oksigen otot jantung ditentukan oleh 4 determinan utama yaitu : (1) volume ventrikel pada akhir diastole (*preload* jantung) yang ditentukan terutama oleh banyaknya alir balik vena; (2) tegangan dinding ventrikel selama sistole (*afterload* jantung), yang ditentukan oleh tekanan aorta dan ukuran ventrikel. Tekanan aorta atau tekanan darah ditentukan terutama oleh resistensi perifer; (3) frekuensi denyut jantung; (4) kontraktilitas miokard.

Faktor lain (minor) yang juga berperan dalam menentukan kebutuhan oksigen otot jantung adalah energi aktivasi dan metabolisme basal.

Berkurangnya suplai oksigen pada iskemia jantung menimbulkan gejala angina pectoris atau tanpa gejala (*silent*). Gejala klasik angina pectoris ditandai dengan adanya *referred pain* daerah dermatom yang dipersarafi oleh segmen T₁ - T₄, yaitu nyeri substernal menjalar ke lengan kiri bagian medial. Bila iskemia berlangsung lama dan berat maka akan terjadi infark jantung.

Untuk mengerti pengobatan angina pectoris perlu dimengerti jenis angina pectoris.

1.2. JENIS ANGINA PEKTORIS

Secara klinis dikenal tiga jenis angina pectoris.

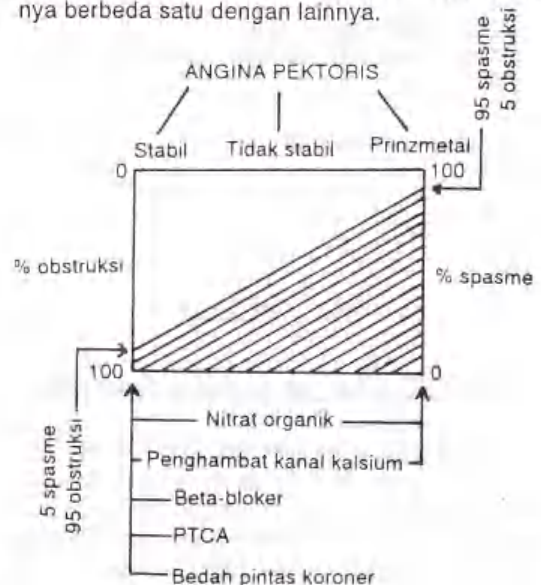
Pada **angina klasik (angina stabil kronik, *effort-induced angina*)**, iskemia jantung terjadi karena adanya sumbatan anatomik berupa aterosklerosis koroner sehingga aliran koroner tidak dapat memenuhi kebutuhan jantung yang meningkat. Angina stabil kronik adalah angina yang paling umum ditemukan dan terjadi setelah kerja fisik, emosi atau makan.

Angina varian (angina Prinzmetal) terjadi karena vasospasme koroner (sumbatan fungsional) dan timbul sewaktu istirahat, yang mengakibatkan berkurangnya suplai oksigen pada jaringan jantung.

Angina tidak stabil ditandai dengan meningkatnya frekuensi dan lama serangan angina (*crescendo*), diinduksi oleh adanya stimulus ringan dan terjadi baik sewaktu istirahat maupun kerja fisik. Angina tidak stabil meliputi kelompok penderita (1) yang baru (dalam 6 minggu) mengalami serangan

angina yang berat dan sering; (2) yang mengalami angina sewaktu istirahat; (3) angina stabil yang bertambah berat, lebih sering dan lebih lama; (4) angina yang mengalami infark jantung akut atau infark yang semakin memburuk. Akhir dari angina tidak stabil bervariasi; dapat bersifat sementara dan segera berakhir menjadi angina stabil atau dapat menjadi bertambah buruk, terutama kelompok 2 & 4 yang mempunyai prognosis buruk, karena dapat menjadi angina stabil yang sulit diobati, infark jantung atau mati mendadak. Agregasi trombosit dan pembentukan trombus diduga berperan penting dalam patogenesis angina tidak stabil.

Perlu ditekankan bahwa pada semua jenis angina termasuk angina karena vasospasme koroner juga terdapat aterosklerosis, walaupun beratnya berbeda satu dengan lainnya.



Gambar 23-1. Berbagai jenis angina pectoris serta cara-cara pengobatannya

PTCA = Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Dimodifikasi dari Opie, 1984).

Gambar 23-1 menunjukkan angina stabil dengan penyebab hampir murni obstruksi (95%) di ekstrim kiri dan angina Prinzmetal dengan penyebab hampir murni spasme (95%) di ekstrim kanan. Kedua angina ekstrim ini jarang ditemukan. Kebanyakan angina terletak di antara kedua ekstrim tersebut, artinya merupakan campuran dari kedua jenis angina tersebut. Juga angina tidak stabil mempunyai kedua komponen tersebut.

1.3. OBAT-OBAT ANTIANGINA

Penanganan angina pectoris harus dilakukan dengan segera dan meliputi pemberian obat-obatan, menghilangkan faktor predisposisi dan pencetus, dan sebagainya. Tujuan pengobatan angina stabil adalah mengembalikan aliran darah koroner fisiologis pada jaringan jantung iskemik dan/atau mengurangi kebutuhan oksigen otot jantung, sedangkan pengobatan angina varian (Prinzmetal) ditujukan untuk mengurangi spasme koroner.

Sampai sekarang penggunaan obat-obat masih merupakan cara terpenting dalam penanganan angina pectoris (Gambar 23-1).

Pemberian obat antiangina bertujuan untuk : (1) mengatasi atau mencegah serangan akut angina pectoris; dan (2) pencegahan jangka panjang serangan angina. Tujuan ini dapat dicapai dengan mengembalikan imbalan dan mencegah terjadinya ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard, dengan cara meningkatkan suplai oksigen (meningkatkan aliran darah koroner) ke bagian miokard yang iskemik dan/atau mengurangi kebutuhan oksigen jantung (mengurangi kerja jantung).

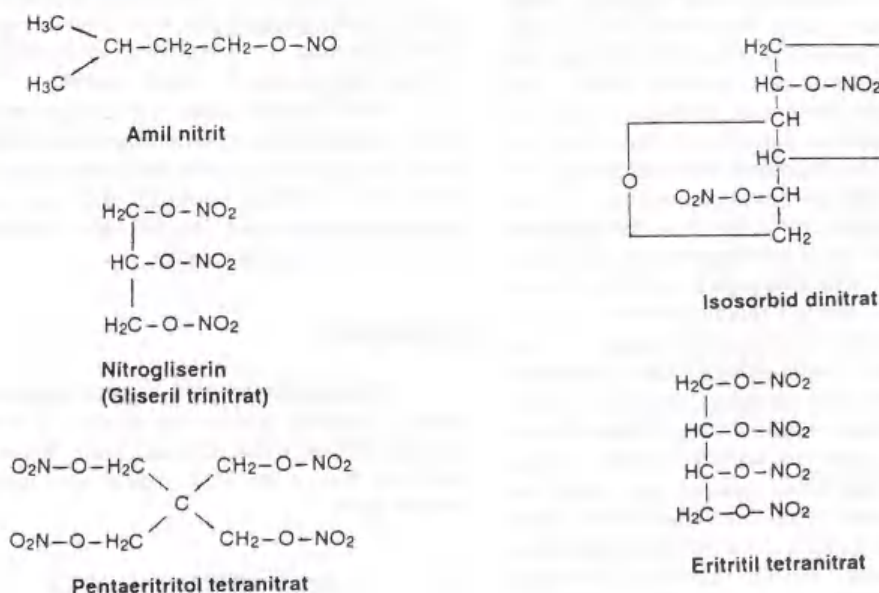
Ada 3 kelompok obat antiangina yang utama, yakni nitrat organik, β -bloker dan antagonis kalsium (Gambar 23-1).

2. NITRAT ORGANIK

2.1. KIMIA

Nitrat organik adalah ester alkohol polivalen dengan asam nitrat, sedangkan nitrit organik adalah ester asam nitrit (Gambar 23-2). Ester nitrat ($-C-O-NO_2$) dan nitrit ($-C-O-NO$) berbeda dengan senyawa nitro ($C-NO_2$). Jadi nama nitroglicerol adalah salah untuk senyawa gliseril trinitrat tetapi nama ini telah diterima secara luas dan resmi.

Amilnitrit, ester asam nitrit dengan alkohol, merupakan cairan yang mudah menguap dan biasa diberikan melalui inhalasi. Nitrat organik dengan berat molekul rendah (misalnya nitroglicerol) berbentuk seperti minyak, relatif mudah menguap. Sedangkan ester nitrat lainnya yang berat molekulnya tinggi (misalnya eritritil tetranitrat, pentaeritritol tetranitrat dan isosorbid dinitrat) berbentuk padat. Golongan nitrat mudah larut dalam lemak, sedangkan metabolitnya lebih mudah larut dalam air. Nitrat dan nitrit organik serta senyawa lain yang dapat berubah dalam tubuh menjadi nitrogen oksida (NO) secara kolektif disebut nitrovasodilator.



Gambar 23-2. Struktur kimia berbagai nitrat organik.

2.2. FARMAKODINAMIK

MEKANISME KERJA

Nitrat organik melalui pembentukan radikal bebas nitrogen oksida (NO) menstimulasi guanilat siklase sehingga kadar siklik-GMP dalam sel otot polos meningkat. Selanjutnya siklik-GMP menyebabkan defosforilasi miosin sehingga terjadi relaksasi otot polos.

EFEK KARDIOVASKULAR

Nitrat organik menimbulkan relaksasi otot polos, termasuk arteri dan vena. Pada dosis rendah nitroglicerine terutama menimbulkan dilatasi vena sedangkan arterioli hanya sedikit dipengaruhi. Venodilatasi ini menyebabkan turunnya tekanan diastolik akhir (*end-diastolic pressure*) ventrikel kiri dan kanan. Resistensi vaskular sistemik biasanya tidak berubah, frekuensi denyut jantung tidak berubah atau meningkat sedikit karena refleks, resistensi vaskular paru dan curah jantung menurun. Pembuluh darah arterioli di wajah melebar (*flushing*) dan timbul sakit kepala berdenyut karena dilatasi arteri meningeal. Pada dosis tinggi dan pemberian cepat, nitrat organik menimbulkan venodilatasi dan dilatasi arterioli perifer sehingga tekanan sistolik maupun diastolik menurun, curah jantung berkurang, dan frekuensi jantung meningkat (refleks takikardia). Penderita akan tampak pucat, lemah dan mengeluh pusing. Aliran darah koroner meningkat sementara, tetapi kemudian menurun karena tekanan darah arteri dan curah jantung menurun. Efek hipotensi nitrat organik ini terutama terjadi pada penderita dalam posisi berdiri, karena dalam posisi berdiri darah semakin banyak berkumpul dalam vena sehingga curah jantung semakin menurun. Hipotensi juga terjadi bila obat diberikan berulang dengan interval pendek.

Menghilangnya gejala angina pectoris pada pemberian nitrat organik diduga karena menurunnya kerja jantung dan perbaikan sirkulasi koroner. Nitrat organik memperbaiki sirkulasi koroner pada penderita aterosklerosis koroner bukan dengan cara meningkatkan aliran koroner total, tetapi dengan menimbulkan redistribusi aliran darah pada jantung. Daerah subendokard yang sangat rentan terhadap iskemia karena pembuluh darahnya mengalami kompresi tiap sistole akan mendapatkan perfusi lebih baik pada pemberian nitrat organik. Hal ini diduga karena nitrat organik

menyebabkan dilatasi pembuluh darah koroner yang besar di daerah epikardial dan bukan pembuluh darah yang kecil (arterioli), sehingga tidak terjadi *steal phenomenon*. *Steal phenomenon* adalah suatu keadaan berkurangnya aliran darah di daerah iskemik karena terjadinya vasodilatasi pada daerah normal akibat pemberian vasodilator (arterioli), sehingga perfusi di jaringan sehat lebih baik. Pada jaringan yang iskemik terjadi vasodilatasi yang hampir maksimal karena di daerah tersebut berkumpul zat-zat bersifat asam yang menimbulkan dilatasi seperti laktat, fosfor inorganik (otoregulasi), sehingga pemberian vasodilator yang mempengaruhi tonus pembuluh darah kecil tidak bermanfaat. Sebaliknya, karena nitrat organik menimbulkan dilatasi pembuluh koroner yang besar (epikardial) maka redistribusi aliran darah ke daerah iskemik (yang berdilatasi akibat otoregulasi) menjadi lebih baik (dibandingkan dengan jaringan normal).

Nitrat organik menurunkan kerja jantung melalui efek dilatasi pembuluh darah sistemik. Venodilatasi menyebabkan penurunan alir darah balik ke jantung, sehingga tekanan akhir diastolik ventrikel (beban hulu) dan volume ventrikel menurun. Beban hulu yang menurun juga memperbaiki perfusi subendokard. Vasodilatasi menyebabkan penurunan resistensi perifer sehingga beban hilir (tegangan dinding ventrikel sewaktu sistole) berkurang. Akibatnya, kerja jantung dan konsumsi oksigen menjadi berkurang. Ini merupakan mekanisme antiangina yang utama dari nitrat organik.

Nitrat organik tidak mempengaruhi inotropi dan kronotropi jantung secara langsung, tetapi pada dosis tinggi aliran koroner dapat berkurang karena terjadinya refleks takikardi dan peningkatan kontraktilitas miokard. Hal ini dapat menimbulkan serangan angina paradoks.

EFEK LAIN

Nitrovasodilator menimbulkan relaksasi pada hampir semua otot polos, misalnya bronkhus, saluran empedu, dan saluran cerna. Tetapi karena efeknya hanya selintas, maka tidak digunakan dalam klinik.

2.3. FARMAKOKINETIK

Nitrat organik mengalami denitrasi oleh enzim glutathione-nitrat organik reduktase dalam hati. Meta-

bolit yang terjadi bersifat lebih larut dalam air dan efek vasodilatasinya lebih lemah atau hilang. Karena kelarutan dalam lemak yang baik dan metabolisme yang cepat, maka bioavailabilitas dan lama kerja nitrat organik terutama ditentukan oleh biotransformasinya. Eritritil tetranitrat mengalami degradasi 3 kali lebih cepat daripada nitroglicerol, sedangkan isosorbid dinitrat dan pentaeritritol tetranitrat mengalami denitrasi 1/6 dan 1/10 kali nitroglicerol. Kadar puncak nitroglicerol terjadi dalam 4 menit setelah pemberian sublingual dengan waktu paruh 1-3 menit; Metabolitnya berefek vasodilatasi 10 kali lebih lemah, tetapi waktu paruhnya lebih panjang, yaitu kira-kira 40 menit.

Pada pemberian isosorbid dinitrat sublingual, kadar maksimal dalam plasma tercapai dalam 6 menit, dan waktu paruhnya 45 menit. Metabolitnya, isosorbid-2-mononitrat dan isosorbid-5-mononitrat mempunyai waktu paruh yang lebih panjang (2-5 jam) dan diduga ikut menentukan efek terapi isosorbid dinitrat. Pada pemberian oral, sebagian besar/hampir seluruh dosis dimetabolisme di hati pada lintasan pertama sehingga bioavailabilitas oral obat-obat ini rendah, misalnya bioavailabilitas oral isosorbid dinitrat 22% dan nitroglicerol 1%. Ekskresi terutama dalam bentuk glukuronid dari metabolit denitrat, sebagian besar melalui ginjal.

2.4. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Untuk mengatasi serangan angina, maka yang terpenting adalah memilih nitrat organik dengan mula kerja obat yang cepat. Sebaliknya untuk tujuan pencegahan timbulnya angina, maka yang terpenting ialah lama kerja obat. Mula kerja dan lama kerja obat **tergantung** dari cara pemberian dan formulasi farmasi. Pemberian nitrat organik **sublingual** efektif untuk mengobati serangan angina akut. Dengan cara ini absorpsi berlangsung cepat dan obat terhindar dari metabolisme lintas pertama di hati sehingga bioavailabilitasnya sangat meningkat (isosorbid dinitrat 30% dan nitroglicerol 38%). Mula kerja obat tampak dalam 1-2 menit, tetapi efeknya dengan cepat menurun sehingga setelah 1 jam hilang sama sekali.

Nitrat organik dapat diberikan **per oral** untuk tujuan pencegahan timbulnya serangan angina. Dalam hal ini obat tersebut harus diberikan dalam dosis cukup besar agar kemampuan metabolisme hati untuk obat ini menjadi jenuh. Mula kerja nitrat

organik oral adalah lambat, puncaknya tercapai dalam 60-90 menit dan lama kerja berkisar 3-6 jam.

Nitrat organik dapat juga diberikan **intravena** agar kadar obat dalam sirkulasi sistemik yang tinggi cepat tercapai. Nitroglicerol IV bermanfaat untuk pengobatan **vasospasme koroner** dan **angina pectoris tidak stabil** dan mungkin merupakan cara terbaik untuk pengobatan segera **angina akut** dan **gagal jantung kongestif**. Seringkali sediaan ini juga digunakan untuk mengendalikan tekanan darah selama dan sesudah bedah pintas koroner, dan untuk hipertensi pulmonal yang menyertai gagal napas akut.

Pemberian nitroglicerol dalam bentuk **salep** atau **disk** dimaksudkan untuk tujuan profilaksis karena obat diabsorpsi secara perlahan lewat kulit. Efek terapi tampak dalam 60 menit dan berakhir dalam 4-8 jam. Pada sediaan disk, nitroglicerol terdapat sebagai depot dengan reservoir suatu polimer pada plester. Mula kerja lambat dan puncak efek tercapai setelah 1-2 jam.

Dosis, interval pemberian, mula kerja/efek puncak dan lama kerja masing-masing sediaan nitrat tersebut dapat dilihat pada Tabel 23-1.

2.5. EFEK SAMPING, PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

EFEK SAMPING

Hampir semua efek samping nitrat organik merupakan akibat dari kerjanya pada **sistem kardiovaskular**. Sakit kepala umum ditemukan dan biasanya berkurang bila obat dilanjutkan atau dosis dikurangi. Efek samping lain berupa pusing, rasa lemah dan sinkop yang berhubungan dengan hipotensi postural; takikardia dan palpitasi. Efek ini diperkuat oleh alkohol. Sesekali dapat timbul **rash**. Bila terjadi takikardia berat, maka perfusi jantung menurun di samping meningkatkan kerja jantung sehingga dapat memperburuk iskemia jantung (angina). Karena itu dosis nitroglicerol harus dititrasi demikian rupa sehingga cukup untuk menghilangkan angina, tetapi tidak sampai menimbulkan hipotensi atau takikardia.

Penggunaan yang kontinyu menimbulkan **toleransi**, bukan hanya pada efek samping, tapi juga pada efek antiangina dari nitrat kerja lama. Hal ini terlihat dari memendeknya masa kerja pada penggunaan kronik, padahal kadarnya dalam plasma lebih tinggi daripada penggunaan akut. Toleransi

Tabel 23-1. SEDIAAN, DOSIS, MULA KERJA DAN LAMA KERJA BERBAGAI NITRAT ORGANIK UNTUK TERAPI ANGINA

Sediaan	Dosis	Interval	Mula kerja / Efek puncak	Lama kerja
1. Nitrat kerja singkat				
a) Sediaan sublingual	Kecil	Sewaktu-waktu	cepat (beberapa menit)	Singkat (≤ 1 jam)
* Nitroglicerlin	0,15 - 0,6 mg	Sewaktu-waktu	1-2 menit / 4 menit	10 - 30 menit
* Isosorbid dinitrat	2,5 - 10 mg	Sewaktu-waktu	3,4 menit / 6 menit	10 - 60 menit
* Eritritril tetranitrat*	5 - 10 mg	Sewaktu-waktu	5 menit / 15 menit	10 - 45 menit
b) Amil nitrit inhalasi*	0,18 - 0,3 ml	Sewaktu-waktu	Segera	3 - 5 menit
2. Nitrat kerja lama				
a) Sediaan oral	Besar	Teratur	Lambat / 60-90 menit	3 - 6 jam
* Nitroglicerlin				
- lepas lambat	2,5 - 9 mg	2-4 x sehari		
* Isosorbid dinitrat				
- biasa	20 - 40 mg	tiap 4 - 6 jam		
- lepas lambat	40 - 80 mg	tiap 8 - 12 jam		8 - 10 jam
* Isosorbid 5-mononitrat				
- biasa	20 - 40 mg	tiap 8 jam		8 jam
* Eritritril tetranitrat				
- biasa*	10 mg	3 x sehari	15-30 menit / 60 menit	6 - 8 jam
* Pentaeritritol tetranitrat				
- biasa	10 - 40 mg	4 x sehari		
- lepas lambat*	30 - 80 mg	tiap 12 jam	1 - 2 jam	12 jam
b) Nitroglicerlin topikal				
- salep 2% (15 mg/2,5 cm)	1,25 - 5 cm	tiap 4 - 8 jam	≤ 60 menit	4 - 8 jam
- transdermal (disc/patch)	2,5 - 15 mg	tiap 24 jam	lambat / 1 - 2 jam	16 jam
c) Nitroglicerlin transmucosal/ buccal*	1 mg	tiap 3 - 6 jam	2 - 5 menit	5 jam
3. Nitroglicerlin infus intravena	5 ug/menit, kecepatan dinaikkan 5 ug/menit tiap 3-5 menit			< 8 menit setelah infus dihentikan

* Tidak tersedia di Indonesia.

si lebih mudah terjadi pada pemberian sediaan lepas lambat karena kadar nitrat dalam plasma dipertahankan untuk waktu lama. Nitroglicerlin trans-dermal menimbulkan toleransi dengan cepat karena menghasilkan kadar plasma nitrat yang bertahan selama 24 jam. Pada penderita angina, nitroglicerlin transdermal dosis tinggi menunjukkan efektivitas yang jelas sampai 8 jam, tetapi jarang mencapai lama kerja 24 jam, sekalipun pada pemberian pertama dan kadar nitrat dalam plasma tetap tinggi. Ini berarti toleransi telah terjadi dalam 24 jam pertama. Untuk mencegah terjadinya toleransi ini atau untuk memulihkan sensitivitasnya, disk harus dilepas sekitar 8 jam setiap harinya. Di samping itu, toleransi terhadap nitrat kerja lama menimbulkan toleransi silang dengan nitrat kerja singkat. Toleransi pada dosis rendah tidak menjadi

masalah, tapi pada toleransi yang memerlukan dosis tinggi, pemberian nitrat perlu dihentikan sementara (beberapa hari) untuk mengembalikan sensitivitas penderita terhadap nitrat.

Ketergantungan pada nitrat terjadi setelah penggunaan kronik. Oleh karena itu penghentian terapi kronik ini harus dilakukan secara bertahap untuk menghindari timbulnya fenomena *rebound* berupa vasospasme yang berlebihan dengan akibat memburuknya angina sampai terjadi infark miokard dan kematian mendadak.

Udem perifer kadang-kadang terjadi pada pemberian nitrat kerja lama, oral maupun topikal. Semua nitrat organik dapat menimbulkan *rash*, tetapi tampaknya paling sering pada pemberian pentaeritritol tetranitrat. Sediaan nitrat topikal dapat menimbulkan dermatitis kontak.

PERHATIAN

Nitrat organik harus digunakan secara hati-hati pada penderita dengan (1) peningkatan tekanan intrakranial (trauma kapitis, perdarahan serebral); (2) hipotensi berat (tekanan sistolik kurang dari 90 mm Hg); (3) hipovolemia yang belum diatasi; (4) kardiomiopati hipertrofik; (5) stenosis aorta; dan (6) takiaritmia.

Kombinasi nitrat organik dengan vasodilator lain seperti hidralazin, prazosin, nifedipin dan lain-lain dapat menimbulkan hipotensi berat.

KONTRAINDIKASI

Nitrat organik dikontraindikasikan pada penderita yang hipersensitif terhadap golongan obat ini.

2.6. INDIKASI

1. Angina pectoris.

Karena nitrat organik menurunkan kebutuhan oksigen dan meningkatkan suplai oksigen miokard, maka obat ini efektif untuk pengobatan angina yang disebabkan oleh aterosklerosis koroner maupun vasospasme koroner.

Dalam terapi angina, penanganan faktor predisposisi harus diikutsertakan seperti hipertensi, anemia, tirotoksikosis, obesitas, gagal jantung, dan aritmia.

2. Penggunaan lain,

2.1. Gagal jantung kongestif.

Nitrat organik, melalui kerja utamanya venodilatasi, menyebabkan penurunan alir balik vena dan tekanan pengisian ventrikel, sehingga menghilangkan kongesti paru. Biasanya diperlukan dosis yang lebih tinggi dibandingkan dosis untuk angina. Namun, venodilatasi berlebihan akan mengurangi curah jantung.

Pada gagal jantung kronik, nitrat organik dapat meningkatkan kapasitas kerja fisik, meskipun hanya sedikit memperbaiki curah jantung. Bila diberikan bersama vasodilator arteriol (hidralazin) bahkan dapat memperpanjang hidup bila regimen pengobatan juga mencakup digitalis dan diuretik.

2.2. Infark jantung

Kegunaan vasodilator dalam pengobatan infark jantung adalah untuk mengurangi

luas infark dan untuk mempertahankan jaringan miokard yang masih hidup dengan cara mengurangi kebutuhan oksigen otot jantung. Dahulu nitroglicerine tidak digunakan pada infark jantung akut karena efek hipotensi dan refleks takikardinya. Tetapi bila nitroglicerine IV diberikan pada dosis yang cukup untuk memperbaiki dan mempertahankan curah sekuncup, maka kongesti paru akan berkurang dengan mengurangi tekanan pengisian ventrikel; selain itu kebutuhan oksigen otot jantung akan menurun. Sekalipun demikian karena adanya laporan yang kontradiktif, maka diperlukan data tambahan untuk menetapkan penggunaan nitrat organik dalam pengobatan infark jantung.

3. PENGHAMBAT ADRENOSEPTOR BETA

Uraian terinci mengenai penghambat adreno-septor- β yang selanjutnya akan disebut β -bloker dapat dilihat dalam Bab 6. Uraian di sini dibatasi hanya pada aspek-aspek yang berhubungan dengan penggunaan β -bloker sebagai antiangina.

3.1. MEKANISME ANTIANGINA

Beta-bloker efektif untuk pengobatan angina stabil kronik karena : (1) mengurangi kebutuhan oksigen miokard dengan cara mengurangi frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard dan tekanan darah (beban hilir) melalui penghambatan adreno-septor- β di jantung, sewaktu kerja fisik; (2) meningkatkan suplai oksigen miokard dengan cara mengurangi tegangan dinding ventrikel selama sistole (beban hilir), serta memperlambat denyut jantung (waktu diastole memanjang) sehingga perfusi subendokard meningkat.

Tidak semua efek β -bloker menguntungkan terhadap suplai dan kebutuhan oksigen miokard. Beta-bloker juga meningkatkan kebutuhan oksigen miokard melalui penurunan frekuensi denyut dan kontraktilitas jantung sehingga meningkatkan waktu sistole (*systolic ejection period*) dan volume ventrikel (*left ventricular end-diastolic volume*). Selain itu, β -bloker juga mengurangi suplai oksigen miokard yang terjadi karena vasokonstriksi koroner akibat

meningkatkan tonus α -adrenergik (*unmasking effect*). Akan tetapi sebagai hasil akhir, efek β -bloker adalah menurunkan konsumsi oksigen miokard, terutama selama kerja fisik. Berdasarkan efek farmakodinamik diatas, maka β -bloker bermanfaat untuk pengobatan angina stabil dan tidak berguna, bahkan dapat memperburuk angina karena vasospasme koroner.

3.2. SIFAT-SIFAT FARMAKOLOGIK DAN DOSIS ANTIANGINA

Berbagai β -bloker yang telah mapan di pasaran pada saat ini dapat dilihat pada Tabel 23-2 bersama sifat-sifat farmakologik yang relevan dengan penggunaannya dalam klinik serta dosisnya sebagai antiangina.

Beta-bloker yang kardioselektif mengurangi bahaya terjadinya bronkospasme pada penderita dengan gangguan jalan napas (misalnya, asma bronkial dan penyakit paru obstruktif kronik) dan mengurangi terjadinya hipoglikemia pada penderita diabetes melitus. Tetapi kardioselektivitas ini sifatnya relatif, hanya ada pada dosis rendah, dan hilang pada dosis tinggi. Walaupun β -bloker yang kardioselektif atau mempunyai ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*) kurang menimbulkan konstriksi bronkus, penggunaan obat-obat ini untuk penyakit bronkospastik (asma) harus dilakukan dengan sangat hati-hati. Di antara ke-4 β -bloker yang kardioselektif, yakni aseptulolol, atenolol, metoprolol dan biso-

prolol, kardioselektivitas aseptulolol paling lemah karena salah satu metabolitnya aktif pada kedua reseptor β_1 dan β_2 .

Beta-bloker dengan ISA atau aktivitas agonis parsial mengurangi terjadinya bradikardi istirahat. Sifat ini tidak bermanfaat bagi penderita dengan insufisiensi jantung, tetapi mempunyai keuntungan pada penderita dengan gangguan sirkulasi perifer. Beta-bloker dengan ISA kurang efektif untuk pengobatan angina stabil yang berat.

Agonis adrenoreseptor- β mengaktivasi *hormone-sensitive lipase* yang pada jaringan lemak sehingga asam lemak bebas meningkat dalam darah. Beta-bloker mengurangi penglepasan asam lemak ini, sehingga sedikit mengubah profil lipid darah. Beta-bloker nonselektif (misal propranolol) meningkatkan kadar trigliserid plasma dan menurunkan kadar HDL pada sejumlah penderita, sedangkan kadar kolesterol total biasanya tidak berubah. Beta-bloker yang mempunyai ISA kuat seperti pindolol tidak menimbulkan perubahan-perubahan tersebut. Perubahan lipid darah ini dipandang tidak menguntungkan bagi penderita angina dan hipertensi. Tetapi penelitian terdahulu menunjukkan bahwa β -bloker yang telah terbukti dapat mengurangi insidens kematian mendadak (akibat serangan jantung) pada penderita pasca infark adalah atenolol, propranolol, timolol, metoprolol dan alprenolol. Berdasarkan hal ini maka agaknya efek kardioprotektif β -bloker tidak tergantung dari kardioselektivitas, ada atau tidaknya ISA, dan pengaruhnya terhadap lipid darah.

Tabel 23-2. BERBAGAI β -BLOKER DENGAN SIFAT FARMAKOLOGIK DAN DOSIS ANTIANGINA

Beta-bloker	Kardio-selektivitas	Aktivitas simpatomimetik intrinsik	Larut dalam air/lemak	Eliminasi melalui hati/ginjal	t _{1/2} eliminasi (jam)	Dosis antiangina	
						mg/hari	frekuensi pemberian
1. Aseptulolol	+	+	air dan lemak	ginjal dan hati	3-12	400-800	2-3 x
2. Metoprolol	++	-	lemak dan air	hati	3-6	150-400	3-4 x
3. Atenolol	++	-	air	ginjal	6-8	50-100	1 x
4. Bisoprolol	+++	-	lemak dan air	hati dan ginjal	11	5	1 x
5. Propranolol	-	-	lemak	hati	2-6	120-480	3-4 x
6. Timolol	-	-	lemak dan air	hati dan ginjal	4-5	30-60	3 x
7. Nadolol	-	-	air	ginjal	20-24	40-240	1 x
8. Pindolol	-	++	air dan lemak	ginjal dan hati	3-4	15-45	3 x
9. Oksiprenolol	-	+	lemak dan air	hati	2	120-480	3-4 x
10. Alprenolol	-	++	lemak	hati	2-3	150-400	3-4 x

Beta-bloker yang lipofilik hampir seluruhnya dimetabolisme dalam hati, bahkan sebagian besar dari dosis telah mengalami metabolisme pada lintasan pertama di hati sehingga bioavailabilitas oral rendah, kadar plasma yang dicapai sangat bervariasi antar individu dan waktu paruhnya pendek. Beta-bloker yang lipofilik ini juga mudah masuk ke dalam otak sehingga sering menimbulkan efek samping sentral. Beta-bloker yang mudah larut dalam air (hidrofilik) dieliminasi terutama melalui ginjal sehingga dosisnya harus dikurangi atau interval pemberiannya diperpanjang pada penderita dengan insufisiensi ginjal. Beta-bloker hidrofilik ini umumnya mempunyai waktu paruh yang panjang.

Pada hipertensi, efek antihipertensi β -bloker masih ada walaupun kadarnya dalam darah sudah sangat menurun. Sedangkan pada angina, efek antiangina β -bloker lebih berkorelasi dengan kadarnya dalam darah. Oleh karena itu, untuk angina, β -bloker harus diberikan lebih sering, terutama untuk β -bloker dengan waktu paruh yang pendek (kurang dari 6 jam), misalnya metoprolol, propranolol, dan oksprenolol, perlu diberikan 3-4 kali sehari. Peran sediaan lepas lambat (*slow release*) β -bloker untuk angina masih belum jelas.

Membrane stabilizing activity (MSA) atau aktivitas seperti anestetik lokal dari β -bloker tidak penting dalam klinik karena efek ini hanya muncul pada dosis yang tinggi sekali (100 x dosis terapi).

3.3. EFEK SAMPING, PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

EFEK SAMPING

Efek samping β -bloker kebanyakan merupakan kelanjutan dari efek farmakologiknya, yaitu akibat blokade adrenoseptor- β adrenergik: bradikardi, blok AV, gagal jantung, bronkospasme dan lain-lain. Gagal jantung, walaupun jarang, dapat terjadi mendadak atau pelan-pelan, biasanya pada penderita dengan gangguan fungsi jantung.

Efek samping β -bloker yang bukan kelanjutan efek farmakologiknya adalah (1) efek pada saluran cerna: mual, muntah, diare ringan, konstipasi; (2) efek sentral: mimpi buruk, insomnia, halusinasi, rasa capai, pusing, depresi; dan (3) reaksi alergi: rash, demam dan purpura; bila timbul reaksi ini obat harus dihentikan.

KONTRAINDIKASI

Beta-bloker dikontraindikasikan pada penderita dengan: (1) penyakit paru obstruktif, kecuali untuk asma ringan atau bronkitis kronik yang asimtomatik yang sangat memerlukan β -bloker. Dalam hal ini dapat diberikan β -bloker yang kardioselektif bersama β_2 -agonis untuk mengatasi bronkokonstriksi yang mungkin terjadi; (2) diabetes melitus yang mudah terserang hipoglikemia pada pengobatan dengan insulin atau hipoglikemik oral; (3) penyakit vaskular perifer yang berat (nekrosis kulit, klaudikasio yang memburuk); (4) disfungsi jantung yang sedang sampai berat, kecuali akibat hipertensi, aritmia atau takikardi sinus yang responsif terhadap β -bloker; (5) blok AV derajat 2-3; dan (6) *sick sinus syndrome* atau bradikardi.

PERHATIAN

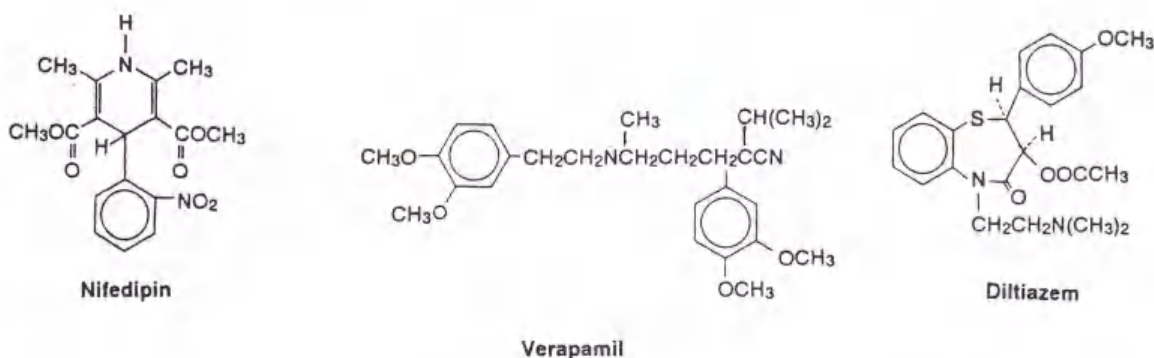
Beta-bloker harus diberikan dengan hati-hati pada penderita dengan: (1) diabetes melitus yang stabil (yang tidak mudah terserang hipoglikemia): dapat diberikan β -bloker yang kardioselektif; (2) gangguan sirkulasi perifer yang ringan, dapat diberikan β -bloker dengan ISA atau β -bloker yang kardioselektif; (3) gagal jantung yang ringan, dapat diberikan β -bloker dengan ISA; (4) gangguan konduksi jantung yang ringan (derajat 1), dapat diberikan β -bloker dengan ISA.

Pemberian β -bloker bersama digitalis dapat memberikan efek aditif dalam mendepresi konduksi AV sehingga dapat terjadi disosiasi AV dan henti jantung.

Bila pemberian β -bloker hendak dihentikan, harus dilakukan secara bertahap karena bila dihentikan mendadak dapat terjadi fenomena *rebound*, mengakibatkan angina makin memburuk sampai terjadi infark miokard. Sindrom putus obat ini tampaknya kurang terjadi pada β -bloker dengan ISA.

4. PENGHAMBAT KANAL Ca^{2+}

Penghambat kanal Ca^{2+} (*Calcium channel blocker*, CCB) adalah sekelompok obat yang bekerja dengan menghambat masuknya ion Ca^{2+} melewati *slow channel* yang terdapat pada membran sel (sarkolema). Struktur kimia CCB sangat berbeda satu sama lainnya (lihat Gambar 23-3). Obat ini pertama kali dilaporkan mempunyai efek kronotro-



Gambar 23-3. Struktur kimia Nifedipin, Diltiazem dan Verapamil

pik dan inotropik negatif oleh Hass & Hartfelder (1962), yang terjadi karena terhambatnya arus masuk ion Ca^{2+} ke dalam sel jantung (Fleckenstein dkk., 1967). Nama lain yang biasa dipakai untuk golongan obat ini adalah *calcium antagonist* atau *calcium entry blocker*.

Berdasarkan struktur kimianya, CCB dapat dibedakan atas 5 golongan :

- 1) **Dihidropiridin (DHP)** : nifedipin, nikardipin, felodipin, amlodipin, dll.
- 2) **Difenilalkilamin** : verapamil, galopamil, tiapamil, dll.
- 3) **Benzotiazepin** : diltiazem.
- 4) **Piperazin** : sinarizin, flunarizin, dll.
- 5) **Lain-lain** : prenilamin, perheksilin, dll.

Golongan 1, 2 dan 3 menghambat secara selektif kanal Ca^{2+} (90-100%), sedangkan kelompok lainnya menghambat kanal Ca^{2+} (50-70%) dan kanal Na^+ .

Uraian selanjutnya dibatasi pada ke-3 prototipe CCB, yakni nifedipin, verapamil dan diltiazem.

4.1. FARMAKODINAMIK

MEKANISME KERJA

Pada otot jantung dan otot polos vaskuler, ion Ca^{2+} terutama berperan dalam peristiwa kontraksi. Meningkatnya kadar ion Ca^{2+} dalam sitosol akan

meningkatkan kontraksi. Masuknya ion Ca^{2+} dari ruang ekstrasel (2mM) ke dalam ruang intrasel dipacu oleh perbedaan kadar (kadar Ca^{2+} ekstrasel 10.000 kali lebih tinggi daripada kadar Ca^{2+} intrasel sewaktu diastole) dan karena ruang intrasel bermuatan negatif. Pada otot jantung mamalia, masuknya ion Ca^{2+} meningkatkan kadar Ca^{2+} sitosol dan mencetuskan pelepasan ion Ca^{2+} dalam jumlah cukup banyak dari depot intrasel (retikulum sarkoplasmik) sehingga aparat kontraktile (sarkomer) bekerja. Masuknya ion Ca^{2+} terutama berlangsung lewat *slow channel*. *Slow channel* berbeda dengan *fast Na channel* yang melewatkan ion Na^+ dari ruang ekstrasel menuju ruang intrasel dan dihambat oleh tetrodotoksin. Kanal Ca^{2+} tidak dihambat oleh tetrodotoksin.

Secara umum ada 2 macam kanal kalsium pada membran sel eksitabel : (1) *Voltage-operated* (VOC) atau *potential-dependent channel* (PDC), yang terbuka oleh depolarisasi; (2) *Receptor-operated channel* (ROC), yang terbuka oleh norepinefrin atau neurotransmiter lain tanpa terjadi depolarisasi.

VOC juga dibagi dalam 3 sub tipe L, N dan T atas dasar konduktansi dan sensitivitas kanal tersebut terhadap perubahan potensial. Dari ke-3 sub tipe ini, hanya tipe L yang sensitif terhadap CCB. CCB terutama bekerja pada jantung dan otot vaskuler, karena pada kedua jaringan ini banyak terdapat tipe L. Kanal L terdiri dari 5 subunit, yakni α_1 , α_2 , β , γ dan δ , dan reseptor CCB terdapat pada subunit α_1 . Nifedipin, verapamil dan diltiazem berikatan dengan subunit α_1 di tempat yang berlainan tetapi berdekatan

an dan saling mempengaruhi. Dibandingkan dengan CCB organik, maka CCB anorganik seperti Co dan La, menghambat kanal Ca^{2+} secara tidak selektif dan tidak bersifat *frequency-dependent*.

Untuk kontraksi, otot jantung memerlukan ion Ca^{2+} yang masuk dari luar sel di samping ion Ca^{2+} dari gudang intrasel, otot polos bergantung hampir seluruhnya pada ion Ca^{2+} ekstrasel, sedangkan otot rangka tidak memerlukan ion Ca^{2+} ekstrasel. Oleh karena itu CCB menghambat kontraksi otot polos dan otot jantung, tetapi tidak menghambat kontraksi otot rangka.

Pada otot polos vaskuler terdapat 3 macam kanal Ca^{2+} untuk kontraksi, yakni VOC, ROC dan SOC (*stretch-operated channel*). VOC (terbuka pada perangsangan saraf) dan ROC (terbuka pada perangsangan NE/Epi) menentukan tonus vaskuler oleh perangsangan ekstrinsik. SOC yang terbuka pada perangsangan otot sendiri (miogenik) menentukan tonus vaskuler basal (intrinsik). Ion Ca^{2+} dalam sitoplasma akan berikatan dengan kalmodyulin, menimbulkan fosforilasi *myosin light chain* dan kontraksi.

CCB jauh lebih aktif dalam menyebabkan dilatasi arterioler daripada dilatasi vena. Pada arteri besar, VOC lebih sensitif terhadap CCB dibanding ROC. Akan tetapi pada arterioler, yang menentukan resistensi perifer, sensitivitas VOC terhadap CCB sama dengan ROC.

Pada jantung, ion Ca^{2+} ekstrasel selain diperlukan untuk kontraksi otot jantung, juga untuk pembentukan impuls SA dan AV. Dengan demikian, CCB menyebabkan efek inotropik negatif, kronotropik negatif, dan penghambatan konduksi AV.

Jadi, CCB terutama bekerja pada otot polos vaskuler (menyebabkan dilatasi arterioler perifer dan koroner), otot jantung (menimbulkan efek inotropik negatif), nodus AV dan nodus SA (menyebabkan hambatan konduksi AV dan denyut jantung).

Berbagai CCB menunjukkan aktivitas yang berbeda terhadap otot polos vaskuler dan terhadap jantung. Hanya golongan 2 (verapamil) dan golongan 3 (diltiazem) yang mempunyai efek hambatan yang bermakna terhadap nodus AV dan SA. Aktivitas hambatan CCB terhadap kontraksi otot polos vaskuler dibanding hambatannya terhadap kontraksi otot jantung disebut **selektivitas vaskuler**.

CCB golongan DHP bersifat **vaskuloselektif**, artinya DHP lebih aktif menghambat kontraksi otot polos vaskuler dibanding kontraksi otot jantung, generasi yang baru mempunyai selektivitas yang lebih tinggi dibanding nifedipin. Sifat vaskuloselektif

ini, di samping tidak adanya efek yang bermakna pada nodus AV dan SA, membawa keuntungan pada :

- (1) pengobatan hipertensi : menurunkan tahanan tepi tanpa efek samping pada jantung, dan relatif aman dalam kombinasi dengan β -bloker.
- (2) pengobatan angina: mengurangi serangan angina tanpa efek samping pada jantung, dan relatif aman dalam kombinasi dengan β -bloker,
- (3) gangguan fungsi jantung : lebih aman.

Hambatan influks Ca^{2+} melalui kanal Ca^{2+} oleh CCB bersifat kompetitif. Efek ini dapat diatasi dengan pemberian larutan Ca^{2+} , agonis β_1 (epinefrin, isoproterenol) atau glikosida jantung.

Efek kardiovaskular N, V dan D diringkaskan dalam Tabel 23-3.

MEKANISME ANTIANGINA

Antagonis kalsium mengurangi kebutuhan oksigen miokard melalui (1) vasodilatasi perifer (terutama arterioler) sehingga menurunkan *afterload* (semua antagonis kalsium : $N > V > D$); (2) pengu-rangan kontraktilitas miokard ($V > D$); dan (3) penurunan frekuensi denyut jantung ($D > V$).

Tabel 23-3. EFEK KARDIOVASKULAR NIFEDIPIN, VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

Efek kardiovaskular	Nifedipin (N)	Verapamil (V)	Diltiazem (D)
Resistensi perifer ($N > V > D$)	↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓
Tekanan darah ($N > V = D$)	↓↓↓	↓↓	↓↓
Refleks simpatik ($N > V > D$)	↑↑↑	↑↑	↑
Efek inotropik ($V > D$)	-	↓↓	↓
Frekuensi denyut jantung	↑↑	↑↓	↓↓↓
Curah jantung	↑↑	↑↓	↓
Tonus arteri koroner ($N > D > V$)	↓↓↓	↓↓	↓↓↓
Konduksi AV ($V > D$)	-	↓↓	↓
Periode refrakter AV ($V > D$)	-	↑↑	↑

Antagonis kalsium meningkatkan suplai oksigen miokard melalui (1) dilatasi langsung arteri epikardial ($N > D > V$) sehingga dapat mengatasi atau mencegah vasospasme koroner pada angina vasospastik; (2) penurunan tekanan darah ($N > V > D$) sehingga tegangan dinding ventrikel selama sistole (*afterload*) berkurang dan akibatnya perfusi subendokard meningkat; (3) dilatasi arteri epikardial disertai dilatasi arteriol koroner yang lemah (sehingga resistensi koroner hanya sedikit berkurang dan autoregulasi hanya sebagian dihambat) menyebabkan aliran darah miokard meningkat terutama di daerah iskemik, di mana arteriol berdilatasi paling lebar akibat autoregulasi yang masih berfungsi; (4) dilatasi stenosis eksentris pada arteri epikardial (yang ternyata belum berdilatasi secara maksimal) sehingga meningkatkan aliran darah di pascastenos (daerah yang iskemik); dan (5) penurunan denyut jantung ($D > V$) sehingga memperpanjang waktu diastolik, dan dengan demikian meningkatkan perfusi subendokard.

Tetapi antagonis kalsium meningkatkan kebutuhan oksigen miokard melalui (1) penurunan frekuensi denyut jantung ($D > V$) sehingga memperpanjang waktu sistolik, dan dengan demikian meningkatkan kerja jantung; dan (2) pengurangan kontraktilitas miokard ($V > D$) sehingga memperbesar volume ventrikel (*preload*).

Dari mekanisme di atas, jelaslah bahwa antagonis kalsium efektif untuk angina akibat vasospasme koroner maupun aterosklerosis koroner.

4.2. FARMAKOKINETIK DAN DOSIS ANTIANGINA

Nifedipin (N), verapamil (V) dan diltiazem (D) mudah larut dalam lemak sehingga mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun sublingual, dan dieliminasi terutama melalui metabolisme di hati. Tetapi karena sebagian dari dosis oral dimetabolisme pada lintasan pertama di hati, maka bioavailabilitas obat-obat ini tidak begitu tinggi, terutama untuk V dan D. Pada pemberian berulang, metabolisme lintas pertama ini berkurang sehingga bioavailabilitas obat meningkat, karena enzim metabolisme mengalami kejenuhan. Dengan demikian, pemberian berulang juga memperpanjang waktu paruh dan mengurangi bersihan V dan D.

Norverapamil, yang merupakan metabolit aktif dari verapamil, mempunyai efek vasodilatasi yang

lebih lemah dari verapamil dan tidak berefek langsung terhadap jantung. Metabolit ini mempunyai waktu paruh yang panjang (8-13 jam) sehingga akan terakumulasi pada pemberian verapamil dosis berulang. Metabolit utama diltiazem adalah desasetildiltiazem yang mempunyai efek vasodilatasi separuh diltiazem. Metabolit derivat dihidropiridin tidak aktif.

Sirosis hepatis meningkatkan bioavailabilitas V dan N sekitar 2 x lipat, dan waktu paruhnya 3-4 x lipat, serta mengurangi bersihannya sampai separuhnya atau lebih, sehingga dosis obat-obat ini harus diturunkan pada penderita ini. Sirosis juga mempengaruhi farmakokinetik diltiazem, tetapi dalam skala yang lebih kecil. Gagal ginjal telah terbukti tidak mempengaruhi bersihan V, D, maupun N.

Pada pemberian bersama digoksin atau derivatnya (β -metildigoksin, β -asetildigoksin), verapamil secara konsisten meningkatkan kadar plasma digoksin meskipun besarnya peningkatan tersebut bervariasi. Tetapi nifedipin maupun diltiazem tidak selalu meningkatkan kadar serum digoksin. Peningkatan kadar digoksin yang cukup tinggi hanya ditemukan pada sebagian penderita yang mendapat N atau D, sedangkan pada sebagian penderita lainnya kadar digoksin tidak berubah. Interaksi ini diperkirakan akibat hambatan bersihan ginjal dari digoksin oleh CCB.

Kadar plasma siklosporin meningkat pada pemberian bersama D atau V, N dan D meningkatkan kadar plasma fenitoin. Kadar plasma teofilin ditingkatkan oleh N dan V. V juga meningkatkan kadar plasma karbamazepin. Semua interaksi ini tampaknya akibat hambatan enzim mikrosomal hati oleh V, D, maupun N. Sebaliknya, pemberian bersama simetidin (penghambat enzim sitokrom P₄₅₀) meningkatkan kadar plasma N dan D, tetapi tidak mempengaruhi farmakokinetik V.

Pemberian rifampisin bersama verapamil sangat menurunkan kadar plasma verapamil; hal ini tampaknya akibat induksi enzim metabolisme verapamil oleh rifampisin. Tidak ada data untuk N dan D dengan rifampisin, tetapi interaksi yang sama diperkirakan akan terjadi.

Oleh karena serangan pada angina Prinzmetal biasanya lebih hebat dan lebih lama dibandingkan pada angina stabil kronik, maka untuk angina varian ini seringkali diperlukan dosis CCB yang lebih tinggi.

Resume tentang farmakokinetik dan dosis antiangina dari N, V dan D dapat dilihat pada Tabel 23-4.

Tabel 23-4. SIFAT FARMAKOKINETIK DAN DOSIS ANTIANGINA NIFEDIPIN, VERAPAMIL, DAN DILTIAZEM

	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
1. Absorpsi oral (%)	90 - 100	> 90	80 - 90
2. Bioavailabilitas oral (%) - dosis tunggal	40 - 60	15 - 30	40
- dosis berulang	↔	↑ (2-2,5 x)	↑ (~ 2x)
- usia lanjut			
- sirosis hati	90	52	↑ (69%)
- gagal ginjal	↔	↔	↔
3. Mula kerja (menit) - sublingual	3		
- oral	< 20	~ 30	< 30
4. Waktu mencapai kadar puncak (jam)	1/2 - 1	1 - 2	1 - 2
5. Ikatan protein (%)	92 - 98	90	78 - 87
6. Eliminasi utama	metabolisme hati	metabolisme hati	metabolisme hati
7. Metabolit aktif	-	norverapamil	a) desasetil-diltiazem b) N-desmetil diltiazem
* aktivitas kardiovaskuler (% obat utuh)		20	a) 40 - 50 b) 20
8. Waktu paruh (jam) - dosis tunggal	2 - 3	3 - 7	3 - 7
- dosis berulang	↔	↑ (1 1/2 - 2 x)	↑ (~ 9)
- usia lanjut	↑	↑	11
- sirosis hati	7	↑ (4 x)	-
- gagal ginjal	↔	↔	↔
9. Bersihan - dosis berulang	-	↓ (< 1/2 x)	↓ (< 1/2 x)
- sirosis hati	↓ (> 1/2 x)	↓ (1/2 x)	↓ (kecil)
- usia lanjut	↓	↓	↓
- gagal ginjal	↔	↔	↔
10. Interaksi			
* kadar plasma digoksin (%)	↑ (0 - 45%)	↑ (75-100%)	↑ (0-40%)
* kadar plasma siklosporin	-	↑	↑ (75%)
* kadar plasma fenitoin	↑	-	↑
* kadar plasma teofilin	↑	↑	↔
* kadar plasma karbamazepin	-	↑	-
* kadar plasma propranolol	-	-	↑
* kadar plasma dengan adanya simetidin (%)	↑ (80%)	↔	↑
* penurunan kadar plasma oleh rifampisin (%)	-	40 - 100	-
11. Dosis antiangina (sehari)			
* angina stabil kronik	3 x 10-20 mg	3 x 80-120 mg	3-4 x 60 mg
* angina Prinzmetal	3-4 x 20-30 mg	3-4 x 80-120 mg	3-4 x 60-90 mg

4.3. EFEK SAMPING, PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

EFEK SAMPING

Efek samping CCB yang utama merupakan kelanjutan dari efek farmakologiknya pada pem-

buluh darah dan jantung, yakni (1) vasodilatasi berlebihan ($N \gg V > D$); (2) efek inotropik negatif ($V > D > N$); (3) depresi konduksi AV ($V > D \gg N$); dan (4) depresi nodus SA.

Efek samping akibat vasodilatasi berlebihan berupa nyeri kepala berdenyut, pusing, muka merah, udem perifer, hipotensi, refleks takikardi dan

palpitasi. Berkurangnya perfusi koroner akibat hipotensi berlebihan dan/atau meningkatnya kerja jantung akibat terjadinya takikardi dapat menimbulkan atau memperburuk serangan angina; ini dapat terjadi pada pemberian nifedipin dosis terapi.

Efek inotropik negatif CCB tidak menjadi masalah bila fungsi jantung penderita baik, tetapi dapat menimbulkan gagal jantung pada penderita dengan gangguan fungsi jantung. Kemungkinan terjadinya gagal jantung ini lebih besar bila CCB diberikan bersama obat lain yang juga bersifat inotropik negatif, misalnya β -bloker.

Depresi konduksi AV menimbulkan blok AV, terutama bila pemberian CCB dikombinasi dengan obat lain yang juga mendepresi konduksi AV, misalnya β -bloker atau digitalis. Depresi nodus SA dapat menimbulkan bradikardi sinus dan henti sinus.

Efek samping saluran cerna (mual, muntah, konstipasi dan sebagainya) jarang terjadi, kecuali konstipasi oleh verapamil cukup sering dijumpai.

Nifedipin. Efek sampingnya terutama akibat efek vasodilatasi berlebihan (Tabel 23-5). Insidensnya tinggi (sekitar 20%) tetapi biasanya ringan dan da-

pat membaik dengan berjalannya waktu. Efek samping ini dapat dikurangi dengan menurunkan dosis atau kombinasi dengan β -bloker.

Telah disebutkan bahwa nifedipin (V dan D tidak) dapat menimbulkan serangan angina. Rasa nyeri muncul kira-kira 30 menit setelah makan obat. Bila ini terjadi, obat harus diturunkan dosisnya atau dihentikan.

Verapamil. Efek sampingnya terutama akibat depresi konduksi AV, efek inotropik negatif dan depresi nodus SA, dan juga akibat vasodilatasi berlebihan (Tabel 23-5). Asistole, hipotensi berat, gagal jantung, syok kardiogenik, bradikardi sinus, dan henti sinus biasanya terjadi pada pemberian verapamil intravena, pada penderita dengan gangguan konduksi AV, gangguan fungsi jantung atau penyakit nodus SA, atau bila verapamil diberikan dalam kombinasi dengan β -bloker. Pemberian verapamil IV bersama β -bloker IV merupakan kontraindikasi, karena memperbesar kemungkinan terjadinya blok AV dan depresi fungsi ventrikel yang berat.

Pemberian verapamil oral pada penderita dengan jantung sehat hanya menimbulkan nyeri

Tabel 23-5. EFEK SAMPING ANTAGONIS KALSIMUM : NIFEDIPIN, VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
Insidens efek samping	20%	10-15%	2-10 %
Menghentikan obat	2-6%	1-2%	
Cara mengurangi insidens	* turunkan dosis atau * kombinasi dengan β -bloker	* hati-hati dalam pemilihan penderita * pengawasan yang baik	
Efek samping yang sering/ relatif sering	* nyeri kepala berdenyut (7%) * muka merah (5-7%) * pusing (3-12%) * edema perifer * hipotensi * takikardia * kelemahan otot * mual * serangan angina (timbul/memburuk)	* konstipasi * nyeri kepala berdenyut * pusing * muka merah * edema perifer * blok AV (berat bila IV) * hipotensi (berat bila IV) * asistole (IV) * gagal jantung (terjadi/memburuk; IV). * syok kardiogenik (IV) * bradikardi sinus (IV) * sinus arrest (IV)	* nyeri kepala berdenyut * pusing * edema perifer * rash kulit * mual * astenia * bradikardi

Tabel 23-6. PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI ANTAGONIS KALSIMUM, NIFEDIPIN VERAPAMIL DAN DILTIAZEM

Kondisi	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
1. Disfungsi jantung - Tidak berat	–	Perhatian (kontrol dulu dengan digitalis dan diuretik)	
- Berat (fraksi ejeksi < 30 %)	–	Kontraindikasi (kecuali akibat aritmia supra-ventrikuler)	Perhatian (kontrol dulu dengan digitalis dan/atau diuretik)
2. Sick sinus syndrome (tanpa pacu jantung ventrikel) Bradikardi (< 55/menit)	–	Kontraindikasi (bradikardi sinus, sinus arrest)	
3. Blok AV - Derajat 1	–	Perhatian (blok AV ↑)	
- Derajat 2-3 (tanpa pacu jantung ventrikel)	–	Kontraindikasi (blok jantung total, asistole, syok kardiogenik)	
4. Hipotensi berat (sistole < 90 mmHg) atau Syok kardiogenik	Perhatian	Kontraindikasi (kecuali akibat takiaritmia supraventrikuler)	
5. Stenosis katup aorta	Perhatian (gagal jantung)	–	
6. Flutter/fibrilasi atrium dengan sindrom WPW	–	Kontraindikasi (oral, IV) (aritmia ventrikuler)	Kontraindikasi (IV) (aritmia ventrikuler)
7. Takikardia ventrikuler	–	Kontraindikasi (bila IV) (fibrilasi ventrikuler)	
8. Kombinasi dengan β -bloker	–	Perhatian (bila ke-2 obat oral) (hipotensi berat, blok AV, bradikardi, gagal jantung) Kontraindikasi (bila ke-2 obat IV) (hipotensi berat, blok AV, asistole, bradikardi, blok SA, gagal jantung)	
9. Kombinasi dengan digoksin - Tanpa toksisitas digitalis	Perhatian (kadar plasma digoksin ↑)	Perhatian (kadar plasma digoksin ↑ ; blok AV, bradikardi)	
- Dengan toksisitas digitalis	Perhatian	Kontraindikasi (blok AV total, asistole)	Perhatian (blok AV ↑)
10. Kombinasi dengan obat anti-hipertensi	Perhatian (efek hipotensif ↑)	Perhatian (efek hipotensif ↑)	

Tabel 23-6. PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI ANTAGONIS KALSIUM, NIFEDIPIN VERAPAMIL DAN DILTIAZEM (SAMBUNGAN)

Kondisi	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
11. Kombinasi dengan anti-aritmia	—	Perhatian (blok AV ↑)	
12. Sirosis hati; usia lanjut	Perhatian (dosis ↓)	Perhatian (dosis ↓)	
13. Kehamilan	Kontraindikasi (embriotoksik dan teratogenik pada hewan)	Perhatian (embriotoksik pada hewan)	
14. Menyusui	Perhatian (hentikan menyusui)	Perhatian (hentikan menyusui; diltiazem kadar dalam ASI ~ dalam serum)	

kepala berdenyut, pusing, konstipasi, wajah merah, udem perifer, blok AV derajat 1 atau 2 dan hipotensi, dengan insidens yang tidak begitu tinggi. Efek samping yang paling sering terjadi (sampai 15%) adalah konstipasi. Efek samping ini berhubungan dengan dosis dan biasanya dapat diobati dengan laksans, tetapi pada 1-2% penderita, verapamil harus dihentikan sama sekali.

Diltiazem. Efek sampingnya mirip dengan verapamil, tetapi diltiazem lebih lemah dalam menimbulkan depresi konduksi AV dan efek inotropik negatif, serta jarang sekali menimbulkan konstipasi. Oleh karena itu insidens efek sampingnya lebih rendah dibandingkan kedua CCB lainnya (Tabel 23-5).

Kebanyakan efek samping CCB berhubungan dengan besarnya dosis. Oleh karena itu dosis untuk setiap penderita harus dititrasi untuk mendapatkan dosis efektif sekecil mungkin. Efek samping kardiovaskuler akibat CCB dosis berlebih dapat diantagonisasi dengan garam Ca^{++} dan/atau adrenalin, dan bila perlu atropin.

PERHATIAN DAN KONTRAINDIKASI

Nifedipin dan dihidropiridin lainnya adalah CCB yang paling aman untuk penderita dengan gagal jantung, karena CCB golongan DHP bersifat

vaskuloselektif (lihat butir 4.1). Golongan DHP juga paling aman untuk dikombinasi dengan digitalis atau β -bloker, karena DHP tidak berefek pada nodus AV. Tetapi kombinasi DHP dengan β -bloker dapat menimbulkan hipotensi berat dan/atau gagal jantung bila diberikan kepada penderita dengan risiko tinggi, yakni penderita dengan angina pectoris berat, aterosklerosis pada tiga pembuluh koroner (*triple-vessel disease*), gangguan fungsi jantung dan/atau riwayat infark miokard.

Sebaliknya verapamil, karena efeknya terhadap otot jantung, nodus SA dan nodus AV, dikontraindikasikan pada gagal jantung yang berat, *sick sinus syndrome*, blok AV derajat 2-3, hipotensi atau syok kardiogenik flutter/fibrilasi atrium dengan sindrom WPW. Kombinasi verapamil dengan β -bloker intravena juga merupakan kontraindikasi; demikian juga kombinasi CCB dengan digoksin bila terdapat toksisitas digitalis (Tabel 23-6).

Diltiazem, karena sifatnya yang hampir sama dengan verapamil, kontraindikasinya hampir sama pula (Tabel 23-6).

4.4. INDIKASI LAIN

CCB diindikasikan juga untuk hipertensi, dan takiaritmia supraventrikular; pembahasan untuk indikasi tersebut dapat dibaca pada Bab 20 dan 21.

DIPIRIDAMOL. Obat ini adalah vasodilator koroner yang poten, kerjanya lebih kuat pada pembuluh darah koroner dibandingkan pembuluh darah perifer. Karena itu, pada dosis yang biasa diberikan, yakni dosis yang menurunkan resistensi koroner dan meningkatkan aliran darah koroner, dipiridamol hanya sedikit mempengaruhi tekanan darah sistemik dan aliran darah perifer. Dipiridamol bekerja terutama pada arteriol koroner, sehingga memperlihatkan *steal phenomenon*. Oleh karena itu obat ini tidak berguna, baik untuk *angina of effort* maupun untuk angina varian. Berbagai uji klinik telah menunjukkan bahwa dipiridamol tidak menurunkan frekuensi maupun keparahan serangan angina dan tidak meningkatkan kemampuan penderita melakukan kerja fisik. Dengan demikian, obat ini tidak lagi mempunyai tempat untuk terapi angina. Di negara-negara seperti Amerika dan Inggris, penggunaan obat ini sebagai antiangina telah lama ditinggalkan.

Sebagai antiplatelet/antitrombotik, dipiridamol sendiri tidak mempunyai efek klinik. Dalam kombinasi dengan aspirin, obat ini memperpanjang umur trombosit pada penderita dengan penyakit trombotik, tetapi ternyata tidak efektif untuk mencegah kambuhnya infark miokard. Satu-satunya indikasi dipiridamol yang dianjurkan pada saat ini adalah untuk pencegahan primer tromboemboli pada penderita dengan katup jantung buatan, dalam kombinasi dengan warfarin.

5. PENGGUNAAN KLINIK

5.1. ANGINA STABIL KRONIK

Telah disebutkan bahwa pada angina stabil kronik biasanya juga terdapat vasospasme koroner. Oleh karena itu yang dimaksud dengan angina stabil kronik di sini mencakup angina yang mempunyai komponen vasospasme yang kecil.

Bila serangan jarang terjadi atau terjadi sewaktu kerja fisik maksimal, maka cukup diobati dengan nitrat kerja singkat (*short-acting nitrates*) yang dapat mengatasi serangan secara cepat sewaktu-waktu serangan muncul, dan dapat mencegah timbulnya serangan sewaktu-waktu serangan diperkirakan akan muncul (*pencegahan akut*). Telah disebutkan pula bahwa di antara nitrat kerja singkat, nitrogliserin sublingual merupakan obat terpilih karena mula kerjanya paling cepat.

Bila serangan lebih kerap timbul sehingga mengganggu kegiatan sehari-hari, maka diperlukan obat untuk pencegahan jangka panjang, yakni nitrat kerja lama (*long-acting nitrates*), β -bloker atau CCB. Nitrat kerja singkat diberikan sewaktu-waktu serangan muncul/diperkirakan akan muncul.

TAHAP 1 : MONOTERAPI

Nitrat kerja lama, β -bloker atau CCB sangat efektif untuk terapi jangka lama *angina of effort*.

NITRAT KERJA LAMA. Sediaan ini sering digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk terapi jangka panjang *angina of effort* karena sudah lama dikenal sebagai antiangina yang sangat efektif dan cukup aman. Efek sampingnya dapat diduga dan mudah diobati. Syarat utama penggunaan nitrat kerja lama adalah respons yang jelas terhadap nitrogliserin sublingual. Tetapi harus diingat bahwa toleransi dapat terjadi pada penggunaan kronik, dan dapat terjadi toleransi silang dengan nitrat kerja singkat.

BETA-BLOKER. Golongan ini paling sering digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk terapi jangka panjang *angina of effort*, yakni pada (1) penderita dengan nyeri angina yang jelas berhubungan dengan kerja fisik, terutama bagi mereka yang sangat aktif, karena penurunan denyut jantung dan tekanan darah pada waktu kerja fisik paling jelas pada golongan obat ini; (2) semua penderita dengan angina pascatang infark bila tidak ada kontraindikasi; (3) penderita angina dengan hipertensi yang reaktif atau takikardi; dan (4) penderita angina dengan ekstrasistol ventrikel akibat kerja fisik.

ISA dari β -bloker mengurangi efektivitas β -bloker untuk *angina of effort*, terutama untuk angina yang berat (lihat butir 3.2). Sifat-sifat farmakologik lainnya (kardioselektivitas, kelarutan air/lemak) tidak mempengaruhi efektivitas β -bloker sebagai antiangina, tetapi menentukan pilihan β -bloker mana yang paling cocok untuk masing-masing penderita (lihat butir 3.2). Beta-bloker tidak menimbulkan toleransi pada penggunaan jangka panjang.

PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Obat ini makin sering digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk terapi jangka panjang angina stabil kronik, karena secara umum, CCB dan β -bloker efektivitasnya sebanding untuk jenis angina ini. Selain itu CCB lebih jarang menimbulkan efek samping yang serius dibandingkan β -bloker. CCB menjadi obat terpilih

terutama bila : (1) Beta-bloker merupakan kontraindikasi, misalnya pada gagal jantung, *sick sinus syndrome*, blok AV derajat 2 atau lebih (untuk keadaan-keadaan ini sebaiknya dipilih nifedipin), penyakit paru obstruktif (asma), penyakit vaskular perifer atau diabetes melitus yang berat (lihat butir 3.3); dan (2) penderita tidak dapat mentoleransi efek samping β -bloker.

Pemilihan CCB. Verapamil menunjukkan efektivitas yang sebanding atau lebih baik dibandingkan dengan β -bloker dalam beberapa studi komparatif. Obat ini menjadi obat terpilih untuk penderita angina dengan aritmia supraventrikuler.

Diltiazem mempunyai efek samping yang lebih jarang atau lebih ringan dibandingkan verapamil dan nifedipin, di samping efektivitas klinik yang sebanding dengan verapamil dan efek inotropik negatif yang lemah (kurang dibanding verapamil).

Nifedipin, insidens efek sampingnya paling tinggi sehingga dosisnya perlu dititiasi secara baik. Obat ini menjadi obat terpilih bila : (1) penderita juga mendapat β -bloker; (2) penderita mempunyai gangguan fungsi jantung, nodus SA atau konduksi AV; dan (3) penderita angina dengan hipertensi yang serius. DHP generasi baru efek sampingnya lebih jarang atau lebih ringan dibanding nifedipin.

Dengan demikian diperkirakan bahwa, tanpa adanya kontraindikasi dan keadaan-keadaan khusus seperti tersebut di atas, di antara ke-3 prototipe CCB, diltiazem akan terpilih sebagai monoterapi untuk sebagian besar penderita *angina of effort*.

Selanjutnya, bila monoterapi dengan nitrat kerja lama, β -bloker atau CCB ternyata tidak cukup efektif, maka diberikan terapi kombinasi antara ketiga golongan obat tersebut. Oleh karena mekanisme kerjanya berlainan, maka akan diperoleh efek terapi aditif, sedangkan efek sampingnya berkurang karena dosis masing-masing obat dalam kombinasi dikurangi, di samping adanya efek saling menetralkan dalam efek sampingnya.

TAHAP 2 : TERAPI KOMBINASI 2 OBAT

NITRAT KERJA LAMA + PENGHAMBAT KANAL KALSIMUM. Kombinasi ini digunakan untuk angina yang berat, baik *angina of effort* maupun angina akibat vasospasme. Kombinasi ini memberikan

efek aditif dalam mengurangi kebutuhan oksigen miokard, karena nitrat kerja lama mengurangi beban hulu, sedangkan CCB mengurangi beban hilir jantung. Kombinasi ini juga aditif dalam mendilatasi stenosis eksentris pada arteri epikardial dan dalam mencegah atau mengatasi spasme pada arteri koroner tersebut. Tetapi kombinasi ini dapat menimbulkan vasodilatasi berlebihan sehingga terjadi hipotensi berat. Kombinasi nitrat kerja lama dengan verapamil merupakan kombinasi yang sangat efektif karena verapamil selain mengurangi beban hilir jantung, juga berefek depresi jantung sehingga dapat mengurangi efek samping nitrat pada jantung. Kombinasi nitrat kerja lama dengan nifedipin atau DHP lainnya dianjurkan terutama untuk penderita angina dengan gagal jantung, *sick sinus syndrome* atau gangguan konduksi AV, di mana kombinasi β -bloker + CCB tidak tepat atau bahkan tidak boleh diberikan.

BETA-BLOKER + PENGHAMBAT KANAL KALSIMUM. Nifedipin atau DHP lainnya adalah CCB yang paling aman untuk dikombinasi dengan β -bloker karena DHP tidak berefek langsung pada nodus AV maupun nodus SA, serta tidak mempunyai efek inotropik negatif *in vivo*. Tetapi karena β -bloker memblok refleksi simpatis di jantung, maka efek langsung inotropik negatif dari nifedipin tidak lagi dinetralkan oleh refleksi simpatis akibat vasodilatasi yang ditimbulkan nifedipin. Pada penderita dengan fungsi jantung normal, kombinasi β -bloker + nifedipin dapat diberikan dengan aman, tetapi pada penderita dengan gangguan fungsi jantung, kombinasi ini harus diberikan dengan hati-hati karena dapat menimbulkan gagal jantung dan/atau hipotensi berat.

Kombinasi β -bloker dengan verapamil atau diltiazem memberikan efek aditif dalam mendepresi konduksi AV, nodus SA dan kontraktilitas miokard, sehingga dapat menimbulkan hipotensi berat, blok AV, bradikardi berat dan gagal jantung. Oleh karena itu kombinasi β -bloker + verapamil/diltiazem hanya boleh diberikan pada penderita tanpa gangguan konduksi AV, nodus SA maupun fungsi jantung, secara oral dan dengan hati-hati. Pemberian kombinasi ini secara IV atau pada penderita dengan salah satu gangguan tersebut di atas, yang ringan sekalipun, merupakan kontraindikasi. Dengan demikian jelaslah bahwa untuk kombinasi dengan β -bloker, sebaiknya dipilih nifedipin atau DHP lainnya, sedangkan kombinasi β -bloker dengan verapamil atau diltiazem tidak dianjurkan.

Kombinasi β -bloker + nifedipin telah terbukti lebih efektif daripada monoterapi dengan masing-masing obat pada *angina of effort*, terutama karena β -bloker memblok refleks takikardi yang ditimbulkan oleh nifedipin. Selain itu nifedipin mengurangi peningkatan tonus arteri koroner yang ditimbulkan oleh β -bloker, serta mengurangi *afterload*. Beta-bloker mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard terutama sewaktu kerja fisik. Selama kerja fisik, kombinasi β -bloker + nifedipin menimbulkan denyut jantung dan tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan frekuensi jantung dan tekanan darah pada pemberian masing-masing obat. Oleh karena itu kombinasi ini diberikan terutama bila terdapat peningkatan frekuensi jantung yang hebat sewaktu kerja fisik atau bila terdapat hipertensi yang tidak cukup terkontrol dengan masing-masing obat. Akan tetapi dosis masing-masing obat ini dalam kombinasi harus dititiasi dengan baik untuk menghindari terjadinya hipotensi yang berlebihan.

Kombinasi β -bloker + nifedipin ini tampaknya lebih dapat ditoleransi penderita dan lebih efektif dibandingkan kombinasi β -bloker + nitrat kerja lama (isosorbid dinitrat).

TAHAP 3 : TERAPI KOMBINASI 3 OBAT

NITRAT KERJA LAMA + BETA-BLOKER + PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Kombinasi ini hanya diberikan bila *angina of effort* tidak dapat diatasi dengan kombinasi 2 jenis obat antiangina. Nitrat kerja-lama mengurangi beban hulu, β -bloker menurunkan denyut jantung dan kontraktilitas miokard, sedangkan CCB (hanya golongan DHP yang boleh digunakan dalam keadaan ini) mengurangi beban hilir, sehingga diperoleh efek aditif dalam mengurangi kebutuhan oksigen miokard. Tetapi terapi yang maksimal ini ternyata tidak lebih efektif dibandingkan dengan terapi kombinasi 2 obat, bahkan pada lebih dari setengah jumlah penderitanya, kombinasi β -bloker + nifedipin saja lebih efektif. Hal ini mungkin karena pada kombinasi 3 obat terjadi terlalu banyak vasodilatasi sehingga mengurangi tekanan perfusi koroner.

5.2. ANGINA VARIAN

Angina varian yang murni (penyebabnya hanya vasospasme koroner) jarang ditemukan, dan sebagian besar penderita dengan vasospasme

koroner juga mempunyai aterosklerosis koroner. Prinsip pengobatan untuk angina varian yang akan diuraikan di sini berlaku untuk semua jenis angina di mana **vasospasme koroner memegang peran penting atau utama** dalam patogenesisnya (**angina vasospastik**), termasuk (1) angina sewaktu istirahat (akan diuraikan pada butir 5.3); (2) *angina of effort* dengan elevasi segmen ST; (3) *angina of effort* dengan ambang serangan yang bervariasi sewaktu kerja fisik pada jam atau hari yang berlainan; dan (4) angina yang muncul segera setelah terjadinya infark miokard.

Untuk jenis-jenis angina vasospastik tersebut di atas, nitrat dan penghambat kanal kalsium merupakan penghambat vasospasme yang kuat, karena kerjanya langsung mendilatasi arteri epikardial tempat spasme terjadi, sehingga langsung dapat mengatasi atau mencegah terjadinya vasospasme tersebut. Bila diperlukan **terapi akut**, nitrat oral memberikan efek selama beberapa jam, sedangkan nitroglicerine sublingual hanya beberapa menit.

Untuk terapi jangka panjang angina vasospastik, **penghambat kanal kalsium merupakan obat terpilih**, karena: (1) CCB tidak menimbulkan toleransi pada penggunaan jangka panjang; (2) tidak ada sediaan nitrat yang kerjanya cukup panjang untuk dapat melindungi penderita dari serangan vasospasme yang seringkali terjadi di pagi buta (terutama pada angina varian), sedangkan dengan sediaan nitrat lepas lambat dan transdermal, toleransi justru lebih mudah atau cepat terjadi (lihat butir 2.5); dan (3) CCB mempunyai efek antihipertensi, sehingga menguntungkan untuk penderita angina yang disertai hipertensi.

Nifedipin, diltiazem maupun verapamil sangat efektif untuk indikasi ini; efektivitas verapamil sama atau sedikit lebih rendah dibandingkan nifedipin dan diltiazem. **Pemilihan penghambat kanal kalsium** mana yang akan digunakan untuk masing-masing penderita ditentukan oleh perbedaan sifat masing-masing CCB tersebut. Misalnya, verapamil dipilih untuk penderita angina vasospastik yang disertai takikardi supraventrikuler dan dikontraindikasikan pada penderita angina varian yang disertai gagal jantung kiri; nifedipin atau DHP lainnya untuk penderita dengan gangguan konduksi jantung, bradikardi sinus, disfungsi jantung, atau hipertensi, atau untuk dikombinasi dengan β -bloker; sedangkan diltiazem digunakan bila diinginkan juga penurunan denyut jantung sebagai salah satu tujuan terapi atau bila ditakutkan terjadi efek samping hipotensi pada

penderitanya. Insidens efek samping dengan diltiazem dilaporkan paling rendah di antara ketiga prototipe CCB, maka seperti halnya untuk penderita *angina of effort*, obat ini juga diperkirakan akan terpilih sebagai monoterapi untuk sebagian besar penderita angina varian.

Pemberian β -bloker pada angina varian dapat memperburuk vasospasme koroner. Telah disebutkan bahwa penghambatan adrenoseptor- β_2 pada arteri koroner oleh β -bloker menyebabkan dominasi adrenoseptor- α pada arteri tersebut. Telah diketahui bahwa aktivitas adrenoseptor- α tampaknya memegang peran penting dalam menimbulkan vasospasme koroner. Jadi β -bloker dikontraindikasikan untuk angina varian bila diberikan sendiri. Akan tetapi bila β -bloker perlu diberikan, misalnya karena adanya hipertensi yang reaktif atau takikardi, maka β -bloker harus diberikan dalam kombinasi dengan CCB atau nitrat.

Meskipun untuk pengobatan jangka pendek, manfaat klinik CCB untuk indikasi ini sudah jelas, manfaat untuk pengobatan jangka panjang masih belum diketahui. Dari data pendahuluan yang ada, tampaknya golongan obat ini tidak dapat mencegah timbulnya infark miokard dan kematian mendadak, meskipun gejala-gejala anginanya dapat diatasi dengan baik.

TAHAP 1 : MONOTERAPI. Pada tahap ini diberikan salah satu penghambat kanal kalsium dalam dosis terbagi 3-4 x sehari : nifedipin sampai dosis 120 mg sehari, atau verapamil sampai dosis 480 mg sehari, atau diltiazem sampai dosis 360 mg sehari.

TAHAP 2 : TAMBAHKAN NITRAT KERJA LAMA. Kombinasi ini aditif dalam mendilatasi arteri epikardial, dan dengan demikian dalam mencegah atau mengatasi vasospasme koroner; juga aditif dalam mendilatasi stenosis eksentrik pada arteri koroner tersebut. Dosis masing-masing obat harus dikurangi untuk menghindari terjadinya hipotensi berlebihan yang berakibat memburuknya perfusi koroner.

TAHAP 3 : PENGGANTIAN PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Dalam tahap ini jenis CCB diganti, tetapi nitrat kerja lama tetap diberikan.

TAHAP 4 : KOMBINASI 2 PENGHAMBAT KANAL KALSIUM. Nifedipin + diltiazem atau nifedipin + verapamil memberikan efek terapi yang aditif. Dosis masing-masing CCB dapat ditingkatkan, bila

perlu sampai hampir maksimal, karena efeknya terhadap denyut jantung berlawanan. Nitrat kerja lama ditambahkan bila perlu. Dosis masing-masing obat harus disesuaikan agar tidak terjadi hipotensi berlebihan.

Pada angina varian, penghentian pengobatan dengan penghambat kanal kalsium dapat menimbulkan infark miokard atau bahkan kematian tiba-tiba. Oleh karena itu pada penderita dengan serangan yang disertai aritmia yang berbahaya, bila terapi perlu dihentikan, harus dilakukan dengan hati-hati di rumah sakit. Pada penderita dengan risiko rendah yang telah bebas dari serangan angina selama beberapa bulan sampai 1 tahun, terapi dapat dihentikan secara bertahap. Tetapi bila gejala timbul kembali, CCB harus diberikan kembali dalam dosis penuh.

Banyak di antara penderita angina varian menjadi penderita angina stabil di kemudian hari. Tetapi kambuhnya spasme koroner selalu dapat terjadi, meski setelah bertahun-tahun. Pada angina stabil, terapi mungkin diperlukan seumur hidup.

5.3. ANGINA TIDAK STABIL

Tidak semua kasus angina tidak stabil akan berakhir dengan infark miokard atau kematian mendadak, tetapi tidak jelas kasus mana yang akan mengalami infark atau mati mendadak. Ketidakpastian ini menyebabkan terapi maksimal perlu diberikan pada semua kasus angina tidak stabil.

Terapi angina tidak stabil ditujukan untuk mengatasi nyeri angina dengan cepat dan mencegah kambuhnya iskemia serta terjadinya infark miokard atau kematian mendadak sampai lebih dari 1 tahun. Oleh karena setiap kasus berbeda patogenesisnya, maka cara terapi terbaik adalah individualisasi dan bertahap, dimulai dengan masuk rumah sakit (Unit Perawatan Koroner Intensif) dan istirahat total (*bed rest*).

TAHAP 1 : FARMAKOTERAPI AWAL. Pengobatan intensif segera diberikan dan ditujukan untuk mengatasi nyeri angina.

(1) Obat terpilih untuk terapi awal adalah nitrat, yakni nitroglicerine sublingual (bila perlu diulang tiap 10-15 menit) dikombinasi dengan nitrat oral (mulai dengan dosis rendah dan kemudian dosis ditingkatkan). Bila hasilnya belum memuaskan, diberikan nitrat intravena;

(2) Bila hasil masih kurang memuaskan, **ditambahkan penghambat kanal kalsium atau β -bloker**.

Penghambat kanal kalsium dipilih untuk angina sewaktu istirahat karena telah diketahui bahwa vasospasme koroner memegang peran utama dalam patogenesis kelompok angina ini. Demikian juga CCB dipilih untuk angina stabil yang tiba-tiba memburuk dan angina yang baru mulai tetapi langsung parah, karena diperkirakan bahwa keadaan-keadaan tersebut merupakan akibat dari terjadinya vasospasme koroner.

Beta-bloker dapat juga diberikan pada angina vasospastik ini karena disini β -bloker ditambahkan pada nitrat (lihat butir 5.2), tentunya bila tidak ada kontraindikasi seperti gagal jantung dan lain-lain. Dalam kombinasi dengan nitrat, ternyata β -bloker memberikan hasil yang baik sehingga **kombinasi nitrat + β -bloker** ini telah menjadi terapi standar untuk angina tidak stabil selama bertahun-tahun. Efektivitas β -bloker, tanpa nitrat atau CCB, pada angina tidak stabil merupakan kontroversi.

(3) Hasil yang **terbaik** diperoleh dari kombinasi **nitrat + penghambat kanal kalsium + β -bloker (*triple therapy*)**. Dalam hal ini β -bloker ditambahkan pada CCB atau sebaliknya, bila hasil masih belum memuaskan dengan nitrat + CCB atau nitrat

+ β -bloker saja; atau CCB dan β -bloker ditambahkan sekaligus pada nitrat (CCB yang dipilih untuk dikombinasi dengan β -bloker adalah nifedipin atau DHP lainnya).

TAHAP 2 : ARTERIOGRAFI KORONER. Bila *triple therapy* tidak berhasil mengatasi manifestasi iskemik miokard dalam 6-12 jam, arteriografi koroner perlu dilakukan untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas dari patogenesisnya, sehingga dapat ditetapkan penatalaksanaan yang optimal.

TAHAP 3 : Tergantung dari hasil arteriografi tersebut, **terapi trombolitik, angioplasti (PTCA) atau bedah pintas koroner** harus dilakukan dengan segera.

Pada penderita yang nyeri anginanya dapat diatasi dengan farmakoterapi, sebaiknya dilakukan juga arteriografi koroner untuk menentukan apakah angioplasti (PTCA) atau bedah pintas koroner diperlukan atau diperkirakan akan menguntungkan.

Meskipun CCB sangat efektif untuk angina tidak stabil dengan penyebab utama vasospasme, belum cukup data untuk menilai apakah pengobatan ini mengurangi mortalitas. Sebaliknya, terapi jangka panjang dengan antitrombotik aspirin tampaknya mengurangi insidens infark miokard pada penderita dengan angina tidak stabil.

24. HIPOLIPIDEMIK

F.D. Suyatna dan Tony Handoko S.K.

1. Pendahuluan
 - 1.1. Definisi dan masalah
 - 1.2. Aterosklerosis dan metabolisme lemak
 - 1.3. Lipid plasma
 - 1.4. Pilahan hiperlipidemia
 - 1.5. Pengaturan diet
 - 1.6. Menghilangkan faktor risiko
 - 1.7. Pemberian obat
2. Obat yang menurunkan lipoprotein plasma
 - 2.1. Asam fibrat
 - 2.2. Resin
 - 2.3. Penghambat HMGCoA reduktase
 - 2.4. Asam nikotinat
 - 2.5. Probukol
 - 2.6. Lain-lain
3. Pengobatan hiperlipoproteinemia

1. PENDAHULUAN

1.1. DEFINISI DAN MASALAH

Hipolipidemik adalah obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid plasma. Tindakan menurunkan kadar lipid plasma merupakan salah satu tindakan yang ditujukan untuk menurunkan risiko penyulit aterosklerosis.

Arteriosklerosis, adalah suatu penyakit yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri. Dikenal 3 bentuk arteriosklerosis yaitu aterosklerosis, arteriosklerosis Monckeberg dan arteriolosklerosis. **Aterosklerosis** adalah bentuk arteriosklerosis yang paling umum ditemukan, ditandai dengan terdapatnya aterom pada bagian intima arteri yang berisi kolesterol, zat lipoid dan lipofag. Pembuluh darah yang terkena adalah arteri besar dan sedang yaitu pembuluh serebral, vertebral, koroner, renal, aorta dan pembuluh di tungkai.

Komplikasi terpenting dari arteriosklerosis adalah penyakit jantung koroner, gangguan pembuluh darah serebral dan gangguan pembuluh darah perifer. Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian utama di negara yang telah maju dan semakin sering ditemukan di negara kita. Faktor risiko yang merupakan predisposisi untuk timbulnya penyakit koroner adalah hiperlipidemia, hipertensi, kebiasaan merokok, diabetes melitus,

kurang gerak, keturunan dan stress. Dengan demikian dapat dimengerti bahwa penyakit jantung koroner merupakan penyakit multifaktorial dan pemberian pengobatannya harus dilakukan bersamaan dengan tindakan untuk mengatasi faktor risiko lainnya.

1.2. ATEROSKLEROSIS DAN METABOLISME LEMAK

Hubungan antara aterosklerosis dan metabolisme lemak telah menjadi perhatian para ahli patologi dalam abad ke 19, dan semakin mendapat perhatian setelah Gettler (1950) melaporkan bahwa kadar plasma kolesterol pada penderita penyakit jantung koroner lebih tinggi daripada orang normal. Gofman (1950) mendapatkan peningkatan **lipoprotein ringan** (*low density lipoprotein*, LDL) pada penderita penyakit koroner. Albrink dan Mann (1959) mendapatkan bahwa kadar trigliserid pada penderita penyakit koroner juga meningkat. Penelitian prospektif di Framingham menunjukkan bahwa insidens dan kasus baru penyakit koroner paling tinggi jumlahnya pada kelompok dengan kadar lemak dan lipoprotein plasma yang paling tinggi.

Insidens penyakit koroner lebih rendah di negara yang sedang berkembang dibanding dengan negara yang sudah maju dan hal ini dihubungkan antara lain dengan diet lemak yang jauh lebih tinggi di negara yang sudah maju.

Penelitian selama perang dunia ke 2 dan penelitian pada hewan coba memberikan harapan bahwa aterosklerosis bersifat reversibel. Atas dasar tersebut di atas dilakukan usaha untuk mencegah dan memperbaiki aterosklerosis antara lain dengan menurunkan kadar kolesterol dan trigliserid dalam plasma.

Selain meningkatkan risiko penyakit koroner, peningkatan lipoprotein juga dapat menimbulkan pankreatitis.

1.3. LIPID PLASMA

Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserid, fosfolipid dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Skema lipoprotein seperti dalam Gambar 1 menunjukkan bahwa pada inti terdapat ester kolesterol dan trigliserida, dikelilingi oleh fosfolipid, kolesterol non-ester dan apolipoprotein. Zat-zat tersebut beredar dalam darah sebagai lipoprotein larut plasma. Lipoprotein ini bertugas mengangkut lipid dari tempat sintesisnya menuju tempat penggunaannya. Apolipoprotein berfungsi untuk mempertahankan struktur lipoprotein dan mengarahkan metabolisme lipid tersebut. Diagnosis hiperlipidemia aterogenik yang tepat membutuhkan penentuan abnormalitas lipoprotein yang spesifik dan pengobatan diarahkan untuk memperbaiki kelainan lipoprotein, bukan

hanya menurunkan kadar total kolesterol dan trigliserid plasma saja.

Lipid darah diangkut dengan 2 cara (lihat gambar 2) : (1) jalur eksogen dan (2) jalur endogen.

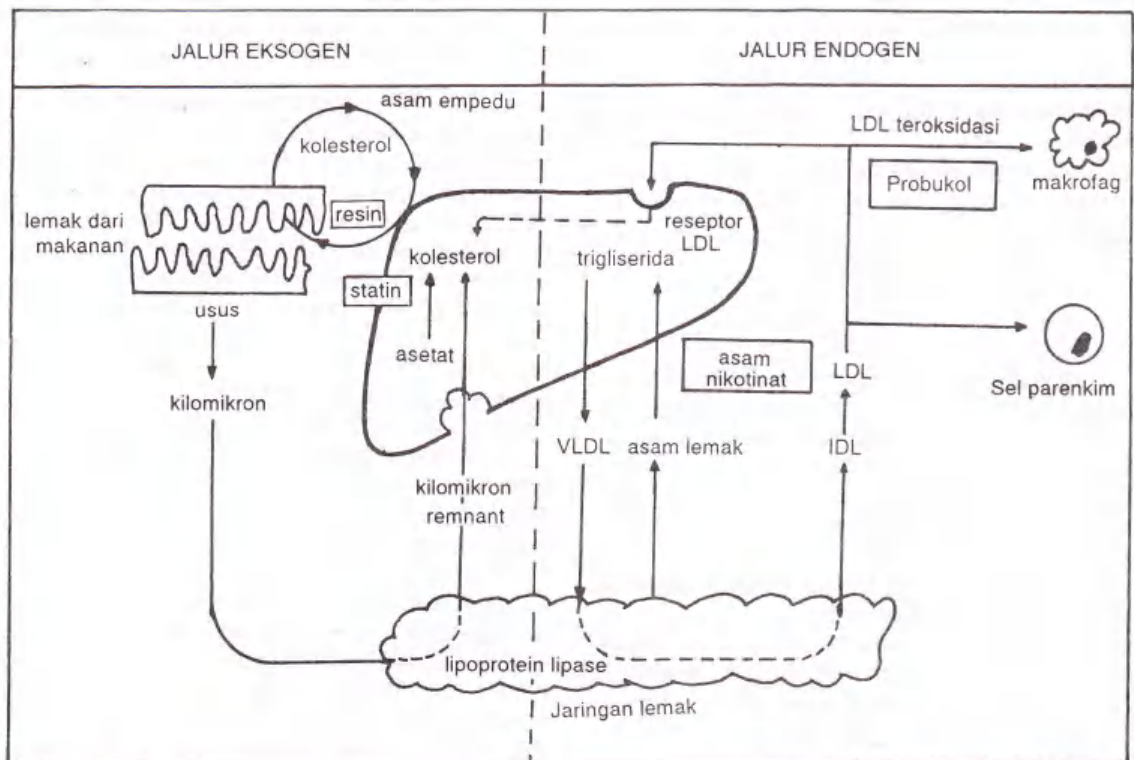
Jalur eksogen. Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas sebagai kilomikron. Kilomikron ini akan diangkut dalam saluran limfe lalu ke dalam darah via duktus torasikus. Di dalam jaringan lemak, trigliserid dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibat hidrolisis ini maka akan terbentuk asam lemak dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas akan menembus endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserid kembali (cadangan) atau dioksidasi (energi).

Kilomikron remnan adalah kilomikron yang telah dihilangkan sebagian besar trigliseridnya sehingga ukurannya mengecil tetapi jumlah ester kolesterol tetap. Kilomikron remnan ini akan dibersihkan oleh hati dari sirkulasi dengan mekanisme endositosis oleh lisosom. Hasil metabolisme ini berupa kolesterol bebas yang akan digunakan untuk sintesis berbagai struktur (membran plasma, mielin, hormon steroid dsb.), disimpan dalam hati sebagai kolesterol ester lagi atau diekskresi ke dalam empedu (sebagai kolesterol atau asam empedu) atau diubah jadi lipoprotein endogen yang dikeluarkan ke dalam plasma. Kolesterol juga dapat disintesis dari asetat dibawah pengaruh enzim HMG CoA reduktase yang menjadi aktif jika terdapat kekurangan kolesterol endogen. Asupan kolesterol dari darah juga diatur oleh jumlah reseptor LDL yang terdapat pada permukaan sel hati.

Jalur endogen. Trigliserid dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya trigliserid dan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi partikel lipoprotein yang lebih kecil yaitu IDL dan LDL. LDL merupakan lipoprotein yang mengandung kolesterol paling banyak (60-70 %). LDL mengalami katabolisme melalui reseptor seperti diatas dan jalur non reseptor. Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen. Penderita hiperkolesterolemia familial heterozigot mempunyai kira-kira 50 % reseptor LDL yang fungsional. Pada pasien katabolisme LDL oleh hati dan jaringan perifer berkurang sehingga kadar kolesterol plasmanya meningkat. Peningkatan kadar kolesterol sebagian disalurkan ke dalam makrofag yang akan membentuk sel busa



Gambar 1. Partikel lipoprotein



Gambar 2. Jalur transpor lipid dan tempat kerja obat

(foam cells) yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis prematur. Bentuk homozigot lebih jarang dan lebih berbahaya sehingga pada usia anak dapat terjadi serangan infark jantung. HDL berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron dibawah pengaruh enzim *lecithin: cholesterol acyltransferase* (LCAT). Ester kolesterol ini akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL atau IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transport kolesterol dari perifer menuju ke hati untuk dikatabolisasi. Aktivitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiaterogenik.

Pada gambar ini juga ditunjukkan tempat di mana obat hipolipidemik bekerja.

LIPOPROTEIN. Dengan elektroforesis lipoprotein dibedakan menjadi 5 golongan besar (Tabel 1).

(1) **Kilomikron.** Lipoprotein dengan berat molekul terbesar ini lebih dari 80 % komponennya terdiri dari trigliserid yang berasal dari makanan dan kurang dari 5 % kolesterol ester. Kilomikron membawa trigliserid dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka, juga membawa kolesterol makanan ke hati. Kilomikronemia pascamakanan (postprandial) mereada 8-10 jam sesudah makan. Adanya kilomikron dalam plasma sewaktu puasa dianggap abnormal. Kilomikron membentuk lapisan krim di atas plasma yang didinginkan.

(2) **Lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL, very low density lipoprotein).** Lipoprotein ini terdiri dari 60 % trigliserid (endogen) dan 10-15 % kolesterol. Lipoprotein ini dibentuk dari asam lemak bebas di hati. Karena asam lemak bebas dan gliserol dapat

Tabel 1. KLASIFIKASI DAN KOMPOSISI LIPOPROTEIN

Parameter	kilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densitas	< 1.006	< 1,006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.21
Berat molekul	(0,4-30)x10 ⁹	(5-10)x10 ⁶	(3,9-4,8)x10 ⁶	2.75 x 10 ⁶	(3.6-1.75)x10 ⁵
Diameter (nm)	> 70	25.0-70.0	22.0-24.8	19.6-22.7	4-10
Mobilitas elektroforesis	Origin	pre-β	broad β (antara β-pre β)	β	α
Komposisi (% berat)					
Kolesterol non ester	2	5-8	8	13	6
Kolesterol ester	5	11-14	22	49	13
Fosfolipid	7	20-23	25	27	28
Trigliserida	84	44-60	30	11	3
Protein	2	4-11	15	23	50
Apoprotein (% total)	AI	7,4	trace	-	67
apolipoprotein)	AII	4,2	trace	-	22
	B-100	trace	36,9	50-70	98
	B-48	22,5	trace	trace	-
	CI, CII, CIII	66	49,9	5-10	trace
	EII, EIII, EIV	-	13,0	10-20	1-2
	-	-	-	-	trace
Sintesis	usus	hati, usus	Intravaskuler	intravaskuler	usus,hati

disintesis dari karbohidrat, maka makanan kaya karbohidrat akan meningkatkan jumlah VLDL. Kadar trigliserid juga mungkin berubah oleh pengaruh berat badan, minum alkohol, stres dan latihan fisik. Efek aterogenik VLDL belum begitu jelas, tetapi hipertrigliseridemia mungkin merupakan tanda bahwa kadar HDL kolesterol rendah dan sering dihubungkan dengan kegemukan, intoleransi glukosa dan hiperurisemia. Pernah dilaporkan neuropati sensoris perifer yang diduga disebabkan oleh hipertrigliseridemia, membaik setelah kadar trigliserid diturunkan. Jika plasma pasien didinginkan semalam (4°C) maka peningkatan kadar VLDL tampak sebagai kekeruhan dibawah lapisan atas. Apabila lapisan atas berupa krim maka kadar kilomikron juga meningkat.

(3) Lipoprotein densitas sedang (IDL, intermediate density lipoprotein). IDL ini kurang mengandung trigliserid (30%), lebih banyak kolesterol (20%) dan relatif lebih banyak mengandung apopro-

tein B dan E. IDL adalah zat perantara yang terjadi sewaktu VLDL dikatabolisme menjadi LDL, tidak terdapat dalam kadar yang besar kecuali bila terjadi hambatan konversi lebih lanjut. Bila terdapat dalam jumlah banyak IDL akan terlihat sebagai kekeruhan pada plasma yang didinginkan meskipun ultra sentrifugasi perlu dilakukan untuk memastikan adanya IDL.

(4) Lipoprotein densitas rendah (LDL, low density lipoprotein). LDL merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol terbesar pada manusia (70 % total). Partikel LDL mengandung trigliserid sebanyak 10 % dan kolesterol 50 %. LDL merupakan metabolit VLDL, fungsinya membawa kolesterol ke jaringan perifer (untuk sintesis membran plasma dan hormon steroid). Kadar LDL plasma tergantung dari banyak faktor termasuk kolesterol dalam makanan, asupan lemak jenuh, kecepatan produksi dan eliminasi LDL dan VLDL. LDL adalah komponen normal plasma dalam keadaan puasa. Plasma yang

mengandung LDL kadar tinggi tetap jernih setelah proses pendinginan karena LDL berukuran relatif kecil.

(5) Lipoprotein densitas tinggi (HDL, *high density lipoprotein*). Saat ini dikenal 3 jenis HDL yaitu HDL₁ dan HDL₂ dan HDL₃. HDL₁ didapatkan pada hewan dan manusia yang mengkonsumsi diet tinggi kolesterol dan pernah dihubungkan dengan induksi aterosklerosis. Komponen HDL ialah 13 % kolesterol, kurang dari 5 % trigliserid dan 50 % protein. Kadar HDL kira-kira sama pada laki-laki dan perempuan sampai pubertas, kemudian menurun pada laki-laki sampai 20 % lebih rendah daripada kadar pada perempuan. Pada individu dengan nilai lipid yang normal, kadar HDL relatif menetap sesudah dewasa (kira-kira 45 mg/dl pada pria dan 54 mg/dl pada wanita).

HDL penting untuk bersihkan trigliserid dan kolesterol, dan untuk transport serta metabolisme ester kolesterol dalam plasma. HDL biasanya membawa 20 - 25 % kolesterol darah. Kadar tinggi HDL₂ dan HDL₃ dihubungkan dengan penurunan insiden penyakit dan kematian karena aterosklerosis. Mekanisme proteksi HDL terhadap penyakit jantung koroner belum diketahui dengan jelas.

HDL berfungsi mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang.

Kadar HDL menurun pada kegemukan, perokok, penderita diabetes yang tidak terkontrol dan pada pemakai kombinasi estrogen- progestin. HDL secara normal terdapat dalam plasma puasa, tetapi plasma yang didinginkan tetap jernih walaupun HDL terdapat dalam jumlah besar karena HDL lebih kecil daripada LDL.

1.4. PILAHAN HIPERLIPIDEMIA

HIPERLIPOPROTEINEMIA

Hiperlipoproteinemia dibedakan atas lima macam berdasarkan jenis lipoprotein yang meningkat. Hiperlipidemia ini mungkin primer atau sekunder akibat diet, penyakit atau pemberian obat.

Hiperlipidemia primer dibagi dalam 2 kelompok besar (Tabel 2): (a) Hiperlipoproteinemia monogenik karena kelainan gen tunggal yang diturunkan. Sifat penurunan ini mengikuti hukum Mendel; (b) Hiperlipoproteinemia poligenik/multifaktorial. Kadar

Tabel 2. PENYAKIT, PROFIL LIPID DAN OBATNYA

Jenis penyakit	Peningkatan lipoprotein	Kadar lipid plasma (mg/dl) T = trigliserid K = kolesterol	Pilihan pertama	Obat Lain-lain
Monogenik				
Defisiensi lipoprotein lipid familial	kilomikron	T : 10.000 K : 500	-	-
Disbetalipoproteinemia tipe III familial	kilomikron & IDL	T : 350 K : 350	gemfibrozil	asam nikotinat, klofibrat
Hiperkolesterolemia familial (heterozigot)	LDL	T : 100 K : 350	statin ± resin	probukol atau asam nikotinat ± resin
Hipertrigliseridemia familial	VLDL	T : 500 K : 200	asam nikotinat, gemfibrozil	klofibrat
Hiperlipidemia multipel	vLDL dan LDL	T : 100-500 K : 250-400	asam nikotinat, gemfibrozil	klofibrat, resin
Multifaktorial				
Hiperkolesterolemia poligenik	LDL	T : 100 K : 280	resin, statin	probukol, β-sitosterol, neomisin
Hipertrigliseridemia	VLDL	T : 500 K : 200	gemfibrozil	asam nikotinat, klofibrat

kolesterol pada kelompok ini ditentukan oleh gabungan faktor-faktor genetik dengan faktor lingkungan. Diet lemak jenuh dan kolesterol mempengaruhi kadar kolesterol pada pasien-pasien ini.

Jenis poligenik lebih banyak ditemukan daripada monogenik, tetapi jenis monogenik mempunyai kadar kolesterol yang lebih tinggi. Tabel 2 menggambarkan pembagian hiperlipidemia primer dan kemungkinan pemilihan obat.

Individu dengan hiperlipoproteinemia primer juga mungkin menderita hiperlipidemia sekunder yang menimbulkan perubahan gambaran lipidnya. Hiperlipoproteinemia sekunder berhubungan dengan diabetes melitus yang tidak terkontrol, minum alkohol, hipotiroidisme, penyakit obstruksi hati, sindrom nefrotik, uremia, penyakit penimbunan glikogen atau disproteinemia (mieloma multipel, makroglobulinemia, lupus eritematosus). Keberhasilan pengobatan penyakit dasar biasanya memperbaiki hiperlipoproteinemia. Hiperlipoproteinemia sekunder juga dapat disebabkan oleh pemberian kortikosteroid, estrogen, androgen, diuretik atau penghambat adrenoseptor beta.

Di samping menyebabkan aterosklerosis, hiperlipoproteinemia mungkin menimbulkan xantoma pada kulit dan tendo. Hipertrigliseridemia mungkin mencetuskan serangan nyeri perut yang berhubungan dengan pankreatitis dan hepatosplenomegali.

Pengetahuan mengenai kadar kolesterol dan trigliserid dapat digunakan untuk menduga jenis lipoprotein mana yang meningkat, sehingga bermanfaat dalam menegakkan diagnosis genetik. Jika kadar kolesterol meningkat sedangkan trigliserid normal, maka hal ini hampir selalu disebabkan oleh kenaikan kadar LDL dan merupakan hiperkolesterolemia poligenik. Jika ditemukan peningkatan kadar trigliserid (200-800 mg/dl) dengan kadar kolesterol normal, maka hal ini hampir selalu menunjukkan adanya kenaikan VLDL. Peningkatan kadar trigliserid di atas 1000 mg/dl biasanya menunjukkan adanya kilomikron dengan atau tanpa kenaikan VLDL.

Perbedaan antara hipertrigliserid primer dengan sekunder sulit dilakukan, karena adanya beberapa faktor ikutan. Kenaikan moderat kolesterol dan trigliserid menunjukkan adanya kenaikan LDL dan VLDL; hal ini biasanya ditemukan pada hiperlipoproteinemia familial jenis multipel, hiperkolesterolemia familial atau adanya disbetalipoproteinemia familial.

Klasifikasi hiperlipoproteinemia yang dikenal adalah klasifikasi Frederickson atau NHLBI yang

membagi hiperlipoproteinemia atas dasar fenotip plasma (Tabel 3). Klasifikasi ini merupakan alat bantu yang penting karena meliputi berbagai kelainan metabolisme yang berhubungan dengan keadaan hiperlipoproteinemia, mengidentifikasi jenis lipoprotein yang meningkat dengan gejala klinik serta bermanfaat dalam menentukan pengobatan tanpa memandang etiologi penyakit. Kekurangannya adalah bahwa sistem ini cenderung menggabungkan jenis penyakit yang secara etiologi berbeda ke dalam satu kelas penyakit.

Tipe I. Tipe ini memperlihatkan hiperkilomikronemia pada waktu puasa bahkan dengan diet lemak normal dan biasanya disebabkan oleh defisiensi lipoprotein lipase yang dibutuhkan untuk metabolisme kilomikron. Beberapa keluarga yang kekurangan apoprotein CII dilaporkan memperlihatkan sindrom yang sama. Trigliserid serum meningkat dengan jelas, dan rasio kolesterol/trigliserid biasanya $< 0,2/1$. Kelainan tipe I biasanya muncul sebelum pasien berumur 10 tahun dengan gejala: kolik, nyeri perut berulang, xantoma dan hepatosplenomegali. Pada orang dewasa nyeri yang mirip akut abdomen sering disertai demam, leukositosis, anoreksia dan muntah. Perdarahan akibat pankreatitis akut merupakan komplikasi penyakit ini yang paling berat dan kadang-kadang fatal. Aterosklerosis jantung prematur tidak dihubungkan dengan lipidemia tipe ini. Pemeriksaan biokimia menunjukkan adanya lapisan krem dipermukaan plasma pasien puasa.

Tipe II. Pada tipe ini terjadi peninggian LDL dan apoprotein B dengan VLDL kadar normal (tipe IIa) atau meningkat sedikit (tipe IIb). Gejala klinik timbul sejak masa anak pada individu homozigot, tetapi pada heterozigot gejala tidak muncul sebelum umur 20 tahun. Kelainan homozigot dan heterozigot mudah didiagnosis pada anak dengan mengukur LDL kolesterol. Bentuk paling umum hiperlipidemia tipe II diduga disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor LDL berafinitas tinggi. Pada heterozigot jumlah reseptor LDL primer fungsional kira-kira setengah nilai normal dan homozigot lebih sedikit lagi. Blokade degradasi LDL menyebabkan penimbunan LDL dalam plasma yang kemudian meningkatkan deposit lemak di dinding arteri.

Xantoma jenis tuberosa atau tendinosa timbul pada homozigot dan heterozigot, sedangkan lesi plantar sering tampak pada homozigot. Pada penderita homozigot, penyakit iskemia jantung terjadi sebelum umur 20 tahun, pada pria heterozigot per-

sentasanya mencapai 60 % pada umur 50 tahun. Jadi deteksi dini sangat penting.

Tipe III. Penimbunan IDL pada tipe ini mungkin disebabkan oleh blokade parsial dalam metabolisme VLDL menjadi LDL, peningkatan produksi apoprotein B atau peningkatan kadar apoprotein E total. Pada beberapa penderita dengan kelainan familial tipe III ditemukan defisiensi atau hilangnya apoprotein E-III yang tinggi afinitasnya terhadap hati. Pada penderita ini ambilan sisa VLDL dan sisa kilomikron oleh hati dihambat dan terjadi akumulasi di darah dan jaringan. Pada kelainan ini kolesterol serum dan trigliserid meningkat (350-800 mg/dl).

Gejala klinik muncul pada masa dewasa muda berupa xantoma pada telapak tangan dan kaki, dan kelainan tuberoeruptif di siku, lutut atau bokong yang mungkin bersifat karakteristik. Penyakit koroner, kardiovaskular dan pembuluh darah tepi terjadi lebih cepat yaitu pada usia 40-50 tahun; intoleransi glukosa serta hiperurisemia terdapat pada 40 % penderita.

Tipe IV. Tipe ini mungkin merupakan hiperlipidemia yang terbanyak dijumpai di negeri Barat. Di sini terjadi peningkatan VLDL dengan hipertrigliseridemia. Gejala klinik muncul pada usia pertengahan. Separuh dari penderita ini meningkat kadar trigliseridnya pada umur 25 tahun. Mekanisme kelainan yang familial tidak diketahui, tetapi tipe IV yang didapat biasanya bersifat sekunder akibat penyakit lain, alkoholisme berat atau diet kaya karbohidrat; dan biasanya penderita gemuk. Iskemia jantung mungkin terjadi (lebih jarang dibanding dengan tipe II) pada umur 40 tahunan atau setelahnya pada penderita dengan tipe IV familial. Xantoma umumnya tidak ada. Banyak dari penderita ini menunjukkan intoleransi glukosa dengan reaksi insulin berlebihan terhadap beban karbohidrat; dan lebih dari 40% disertai hiperurisemia.

Tipe V. Tipe ini memperlihatkan akumulasi VLDL dan kilomikron, mungkin karena gangguan katabolisme trigliserid endogen dan eksogen. Karena semua lipoprotein terdiri dari kolesterol, kadar kolesterol mungkin meningkat jika kadar trigliserida terlalu tinggi. Kelainan ini jarang ditemukan. Secara genetik mungkin bersifat heterogen dan penderita dengan kelainan familial biasanya tidak menunjukkan gejala sampai sesudah usia 20 tahun. Penderita ini memperlihatkan intoleransi terhadap karbohidrat dan lemak, serta hiperurisemia. Hubungan antara penyakit jantung iskemik dan kelainan tipe V tidak

jas, tetapi kadar trigliserid harus diturunkan untuk mengurangi terjadinya xantoma, pankreatitis dan nyeri abdominal.

Tabel 3. POLA LIPOPROTEIN PADA BERBAGAI TIPE HIPERLIPIDEMIA

Pola Lipoprotein	Peningkatan utama dalam plasma	
	Lipoprotein	Lipid
Type I	Kilomikron	Trigliserid
Type IIa	LDL	Kolesterol
Type IIb	LDL dan VLDL	Kolesterol dan trigliserid
Type III	IDL	Trigliserid dan kolesterol
Type IV	VLDL	Trigliserid
Type V	VLDL dan kilomikron	Trigliserid dan kolesterol

1.5. PENGATURAN DIET

Prinsip utama pengobatan hiperlipoproteinemia ialah mengatur diet yang mempertahankan berat badan normal dan mengurangi kadar lipid plasma. Individu dengan berat badan berlebih sebaiknya segera mulai makanan dengan diet penurunan berat badan. Mereka dianjurkan makan makanan rendah kolesterol (< 300 mg/hari), rendah lemak total (< 30 % dari kalori) dan rendah lemak jenuh (< 10 % dari kalori). Pasien defisiensi lipoprotein lipase jarang memerlukan diet dengan total lemak yang sangat rendah.

1.6. MENGHILANGKAN FAKTOR RISIKO

Bila individu dengan hiperlipoproteinemia dipacu oleh beberapa penyakit lain seperti diabetes, pecandu alkohol atau hipotiroidisme maka penyakit tersebut perlu diobati. Individu tersebut dianjurkan menghindari faktor-faktor yang dapat meningkatkan pembentukan aterosklerosis, yaitu menghentikan rokok, mengobati hipertensi, olahraga cukup dan pengawasan kadar gula darah pada penderita diabetes.

1.7. PEMBERIAN OBAT

Pengobatan hiperlipoproteinemia didasarkan karena adanya hubungan hiperlipidemia dengan aterosklerosis (koroner dan perifer), pankreatitis akut (dengan hiperglisieridemia) dan tendinitis serta xantoma (kosmetik).

Pengobatan hiperkolesterolemia terutama ditujukan bagi pasien dengan riwayat aterosklerosis prematur dalam keluarga dan dengan adanya faktor risiko lain seperti diabetes melitus, hipertensi dan merokok.

Berikut dibahas beberapa obat hipolipidemik dengan kegunaannya dalam klinik. Pengobatan hiperlipoproteinemia meliputi penelusuran jenis kelainan lipid pasien lalu pemberian obat sesuai dengan keadaan patofisiologi penyakit.

Gambar 2 ini menunjukkan mekanisme kerja obat-obat hipolipidemik dalam pengobatan hiperlipoproteinemia. Resin menghambat sirkulasi enterohepatik, statin menghambat sintesis kolesterol, asam fibrat meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, asam nikotinat menekan lipolisis dan probukol dengan mencegah oksidasi LDL (antioksidans).

2. OBAT YANG MENURUNKAN LIPOPROTEIN PLASMA

2.1. ASAM FIBRAT

KLOFIBRAT

Klofibrat adalah ester etil dari asam p-klorofenoksi-isobutirat. Klofibrat merupakan hipolipidemik yang terutama bermanfaat bagi penderita hipertiglisieridemia.

Rumus bangun derivat asam fibrat dapat di lihat pada halaman berikut

FARMAKODINAMIK. Efek terhadap lipid plasma. Penurunan kadar VLDL terjadi dalam 2 sampai 5 hari setelah pengobatan. Umumnya kadar kolesterol dan LDL juga turun. Pada penderita-penderita tertentu (hipertiglisieridemia primer, tipe IV) penurunan VLDL disertai meningkatnya kadar LDL sehingga pengaruh terhadap kolesterol plasma tidak nyata; penurunan LDL ditemukan pada penderita hiperlipidemia tipe II atau IIb. Pada Coronary Drug

Project ditemukan penurunan kolesterol plasma rata-rata sebanyak 6 % pada penderita yang mendapat pengobatan 1,8 g klofibrat seharinya, sedangkan triglisierid plasma turun 22 %. Klofibrat sangat efektif bagi penderita hiperlipoproteinemia tipe III familial dimana kadar kolesterol dapat menurun sebanyak 50 % dan triglisierid sebanyak 80 %. Agaknya klofibrat dapat memobilisasi kolesterol dari jaringan yang terlihat dari mengecilnya xantoma.

Klofibrat tidak mempunyai efek terhadap hiperkilomikronemia.

Mekanisme kerja obat ini hanya diketahui sebagian. Obat-obat ini meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga katabolisme lipoprotein kaya-triglisierida seperti VLDL dan IDL meningkat.

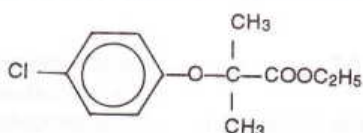
Kadar kolesterol HDL meningkat secara tidak langsung akibat menurunnya kadar triglisierida VLDL atau karena meningkatnya produksi apo A_I dan A_{II} (bezafibrat dan fenofibrat).

Efek penurunan kolesterol LDL oleh asam fibrat diduga berhubungan dengan meningkatnya bersihan VLDL dan IDL dalam hati sehingga produksi LDL menurun.

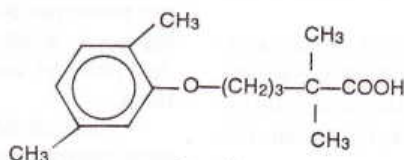
FARMAKOKINETIK. Klofibrat diabsorpsi melalui usus secara lengkap terutama bila diberikan bersama makanan dan dalam plasma terdapat sebagai asam p-klorofenoksibutirat. Pemecahan ikatan ester terjaddi sewaktu absorpsi dan puncak kadar plasma tercapai dalam beberapa jam setelah pemberian oral. Enam puluh persen dari asam ini diekskresi melalui urin sebagai glukuronid. Pemberian bersama kolestiramin hanya sedikit menunda tercapainya puncak kadar plasma. Klofibrat menggeser antikoagulan dari ikatannya dengan albumin. Obat ini mengalami konjugasi dan diekskresi dalam urin.

EFEK SAMPING. Golongan asam fibrat umumnya ditoleransi secara baik. Efek samping yang paling sering ditemukan adalah gangguan saluran cerna (mual, mencret, perut kembung, dll.) yang terjadi pada 10 % penderita. Gangguan umumnya berkurang setelah beberapa waktu. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah ruam kulit, alopesia, impotensi, lekopenia, anemia, berat badan bertambah, gangguan irama jantung, dll.

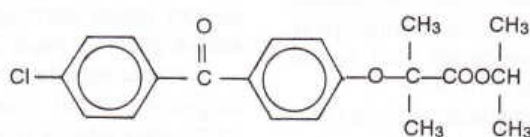
Derivat asam fibrat kadang-kadang menyebabkan peningkatan CPK dan transaminase disertai miositis (*flu-like myositis*); CPK dan transaminase dapat juga meningkat tanpa gejala miositis.



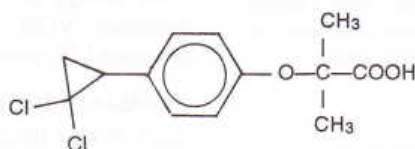
Klofibrat



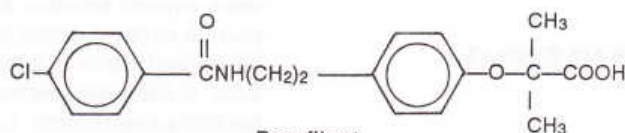
Gemfibrozil



Fenofibrat



Siprofibrat



Bezafibrat

Rumus bangun derivat asam fibrat

Indeks litogenik meningkat sehingga lebih mudah terbentuk batu empedu.

Klofibrat dikontraindikasikan pada penderita dengan gangguan hati dan ginjal, pada wanita hamil dan masa menyusui.

POSOLOGI DAN INDIKASI. Klofibrat tersedia sebagai kapsul 500 mg. Diberikan 2-4 kali sehari dengan dosis total sampai 2 g. Penambahan dosis di atas 2 g, tidak menambah efek terapi, tetapi memperbanyak efek samping. Dosis ini harus dikurangi pada penderita yang sedang menjalani hemodialisis.

Klofibrat terutama efektif pada penderita hiperlipidemia tipe III, IV dan V, sedangkan terhadap hiperlipidemia tipe II hasilnya bervariasi.

Pada sejumlah penelitian (WHO, 1978 dan The Coronary Drug Project Research Group, 1975) klofibrat tampaknya tidak efektif dalam mencegah kematian akibat aterosklerosis koroner, sehingga penggunaannya menurun.

Klofibrat mungkin dapat memperbaiki toleransi glukosa, tetapi penggunaannya harus dilakukan secara berhati-hati pada penderita sindrom nefrotik, karena efek samping obat dapat menjadi semakin nyata.

Klofibrat tidak dianjurkan diberikan pada anak karena belum ada data yang mapan.

Klofibrat menggeser antikoagulan oral dari ikatannya dengan albumin dan memperkuat efek obat-obat ini; tetapi peningkatan potensi antikoagulan mungkin disebabkan karena klofibrat mengganggu sintesis faktor-faktor pembekuan darah, disposisi vitamin K atau reseptor warfarin. Bila diberikan bersama-sama, dosis antikoagulan harus dikurangi dan waktu protrombin diperiksa secara teratur.

GEMFIBROZIL

Gemfibrozil secara struktural berbeda dengan klofibrat. Obat ini sangat efektif dalam menurunkan trigliserid plasma, sehingga produksi VLDL dan apoprotein B dalam hati menurun. Obat ini meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga bersihan partikel kaya trigliserid meningkat. Kadar kolesterol HDL juga dapat meningkat pada pemberian obat ini.

FARMAKOKINETIK. Kadar puncak gemfibrozil dalam plasma dicapai dalam 1-2 jam dan keadaan mantap tercapai dalam 7-14 hari pada pemberian 2 kali 600 mg sehari. Agaknya tidak ada hubungan antara besar dosis dengan efek penurunan lipid darah. Masa paruhnya kira-kira 1 1/2 jam; 70 % dari obat ini diekskresi secara utuh terutama dalam urin. Seperti klofibrat, obat ini juga meningkatkan efek antikoagulan warfarin. Obat ini mengalami hidrokislasi dan konjugasi serta diekskresi dalam urin. Kombinasi dengan resin menambah efek obat. Pemberian bersama penghambat HMG CoA reduktase juga meningkatkan efek obat, tetapi harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat terjadi rhabdomyolisis (lihat Penghambat HMG CoA reduktase).

EFEK SAMPING. Gemfibrozil ditoleransi dengan baik dan efek samping yang terjadi kurang dari 10% penderita. Efek samping utamanya adalah gangguan saluran cerna (sakit perut, diare, mual). Pada sejumlah penderita terjadi peningkatan fosfatase alkali dan transaminase. Peningkatan kadar CPK dengan miositis dapat terjadi pada penderita yang juga mendapat derivat statin (lovastatin). Obat ini meningkatkan indeks litogenik, tetapi tidak seperti klofibrat, hanya kurang dari 1 % penderita (tidak lebih besar daripada kontrol) yang mengalami pem-

bentukan batu empedu walaupun setelah makan obat selama 2 tahun.

Seperti derivat asam fibrat, gemfibrozil dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan empedu, wanita hamil dan menyusui. Keamanannya pada anak belum diketahui.

POSOLOGI DAN INDIKASI. Indikasi penggunaan obat adalah untuk hiperlipidemia (type III, IV atau V) yaitu pasien-pasien dengan kadar trigliserid > 750 mg/dl yang tidak bisa diatasi dengan diet dan obat penurunan trigliserid yang lain.

Dosis oral dewasa adalah 600 mg 2 x sehari, diberikan 1/2 jam sebelum makan pagi dan makan malam.

Gemfibrozil tidak efektif untuk penderita hiperkilonemia karena defisiensi lipoprotein lipase familial.

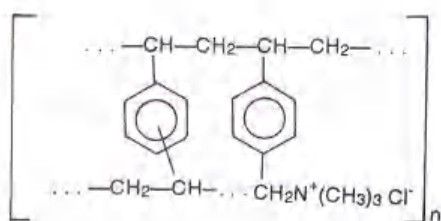
2.2. RESIN

KOLESTIRAMIN

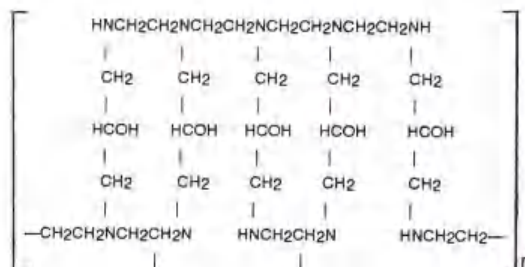
EFEK TERHADAP LIPID DARAH.

Kolestiramin adalah garam klorida dari *basic anion exchange resin* yang berbau dan berasa tidak enak. Kolestiramin dan kolestipol bersifat hidrofilik, tetapi tidak larut dalam air, tidak dicerna dan tidak diabsorpsi.

Obat ini menurunkan kadar kolesterol plasma dengan cara menurunkan LDL. Penurunan kadar LDL biasanya nyata setelah 4-7 hari dan mencapai 90 % efek maksimal dalam 2 minggu terapi. Efek obat tergantung besar dosis, tetapi banyak pasien tidak tahan menerima obat ini dalam dosis tinggi karena efek samping pada saluran cerna. Pada kebanyakan penderita, kadar trigliserida dalam plasma (VLDL) meningkat 5-20 % dalam minggu-minggu pertama lalu perlahan-lahan menurun kepada kadar sebelum terapi dalam waktu 4 minggu. Resin terutama efektif pada pasien hiperkolesterolemia familial atau poligenik dimana hanya LDL yang meningkat. Kolestiramin dilaporkan mengurangi resiko penyakit jantung koroner dan digunakan untuk jangka lama (The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, 1984).



RUMUS BANGUN KOLESTIRAMIN



RUMUS BANGUN KOLESTIPOL

Rumus bangun kolestiramin dan kolestipol dapat dilihat pada halaman berikut.

MEKANISME KERJA. Resin menurunkan kadar kolesterol dengan cara mengikat asam empedu dalam saluran cerna, mengganggu sirkulasi enterohepatik sehingga ekskresi steroid yang bersifat asam dalam tinja meningkat. Penurunan kadar asam empedu ini oleh pemberian resin akan menyebabkan meningkatnya produksi asam empedu yang berasal dari kolesterol. Karena sirkulasi enterohepatik dihambat oleh resin maka kolesterol yang diabsorpsi lewat saluran cerna akan terhambat dan keluar bersama tinja. Kedua hal ini akan menyebabkan penurunan kolesterol dalam hati. Selanjutnya penurunan kadar kolesterol dalam hati akan menyebabkan terjadinya 2 hal : pertama, meningkatnya jumlah reseptor LDL sehingga katabolisme LDL meningkat dan meningkatnya aktivitas HMG CoA reduktase. Dari sini tampak pula bahwa efek resin tergantung dari kemampuan sel hati dalam meningkatkan jumlah reseptor LDL fungsional sehingga tidak efektif untuk pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot dimana reseptor LDL fungsional tidak ada. Efek resin akan meningkat bila diberikan bersama penghambat HMG CoA reduktase (tetapi hati-hati efek samping, lihat Penghambat HMG CoA reduktase).

EFEK SAMPING. Obat ini mempunyai rasa tidak enak seperti pasir. Efek samping tersering ialah mual, muntah dan konstipasi yang berkurang setelah beberapa waktu. Konstipasi dapat dikurangi dengan makanan berserat. Klorida yang diabsorpsi dapat menyebabkan terjadinya asidosis hiperkloremik terutama pada pasien muda yang menerima dosis besar. Di samping meningkatkan trigliserida plasma, resin juga meningkatkan aktivitas fosfatase alkali dan transaminase sementara. Akibat ganggu-

an absorp-si lemak atau steatore dapat terjadi gangguan absorpsi vitamin A, D dan K serta hipoprotrombinemia.

Obat ini **mengganggu absorpsi** klorotiazid, tiroksin, digitalis, besi, fenilbutazon dan warfarin sehingga obat-obat ini harus diberikan 1 jam sebelum atau 4 jam setelah pemberian kolestiramin. Pemberian bersama antikoagulan harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat terjadi perpanjangan masa protrombin.

Dosis yang dianjurkan adalah 12-16 g sehari dibagi 2-4 bagian dan dapat ditingkatkan sampai maksimum 3 kali 8 g. Ditelan sebagai larutan atau dalam sari buah untuk mengurangi iritasi, bau dan rasa yang mengganggu. Resin tidak bermanfaat dalam keadaan hiperkilomikronemia, peninggian VLDL atau IDL, dan bahkan dapat meningkatkan kadar trigliserida. Untuk pasien hiperlipoproteinemik dengan peningkatan VLDL (tipe IIb atau IV), perlu tambahan obat lain (mis. asam nikotinat dan asam fibrat).

KOLESTIPOL

Kolestipol adalah kopolimer dari dietilpentamin dan epiklorohidrin, juga suatu resin. Penggunaannya serupa dengan kolestiramin dengan dosis 20-30g sehari. Obat ini tidak memberikan bau dan rasa yang mengganggu, sehingga lebih memudahkan kepatuhan minum obat dibandingkan dengan kolestiramin. Efek sampingnya berupa konstipasi dan gangguan gastrointestinal ringan.

2.3. PENGHAMBAT HMGCoA REDUKTASE

Suatu kemajuan dalam pengobatan hiperkolesterolemia dengan ditemukannya kelompok baru

zat yang didapat dari jamur yang bersifat kompetitor yang kuat terhadap HMGCoA reduktase suatu enzim yang mengontrol biosintesis kolesterol.

Obat-obat ini sangat efektif dalam menurunkan kadar LDL kolesterol plasma. Empat penghambat HMGCoA reduktase yang telah dipelajari pada manusia : mevastatin, lovastatin, pravastatin dan simvastatin.

Rumus bangun penghambat HMGCoA reduktase tertera di bawah ini.

EFEK TERHADAP LIPID DAN LIPOPROTEIN PLASMA

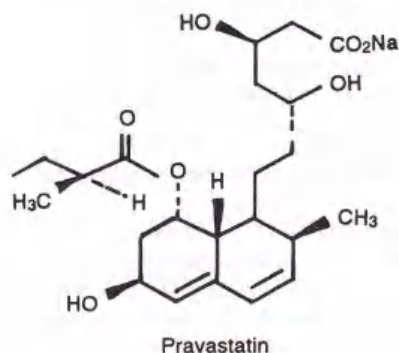
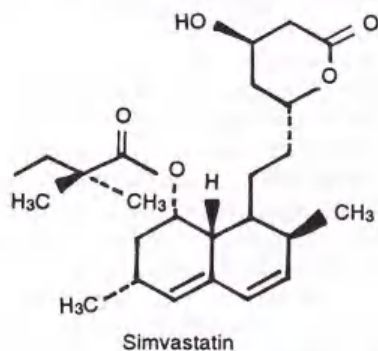
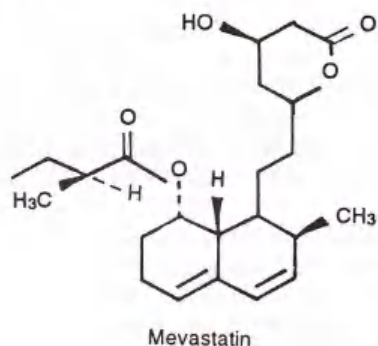
Semua penghambat HMGCoA reduktase memperlihatkan efek yang sama terhadap lipid plasma, tetapi dari semuanya data yang terbanyak adalah mengenai lovastatin. Bila diberikan pada penderita yang mengkonsumsi diet rendah kolesterol sebagai obat tunggal, lovastatin akan menurunkan LDL kolesterol plasma yang berhubungan dengan dosis. Penurunan 20 %, pada dosis 10 mg

sampai 40 %, pada dosis 80 mg per hari. Perubahan ini terutama karena penurunan total LDL partikel, juga didapat penurunan sedikit untuk setiap partikel LDL. Jumlah kolesterol dalam VLDL menurun dan kadar trigliserida menurun sampai 25 % sedangkan kadar HDL kolesterol meningkat 10 sampai 13 %. Obat ini juga efektif pada hiperkolesterolemia karena diabetes melitus atau sindrom nefrotik. Lovastatin menunjukkan efek aditif dengan kolestiramin dan kolestipol.

Penderita dengan hiperkolesterolemia type familial heterozygot (type II) yang diberi 20 g kolestipol dan 80 mg lovastatin per hari menunjukkan penurunan kolesterol total dan kolesterol LDL hampir 50 %. Efek tersebut dapat dicapai dengan kombinasi asam nikotinat dan resin pengikat asam empedu yang kurang diterima.

CARA KERJA

Penghambat HMGCoA reduktase menghambat sintesis kolesterol di hati dan hal ini akan menu-



RUMUS BANGUN PENGHAMBAT HMG CoA REDUKTASE

runkan kadar LDL plasma. Menurunnya kadar kolesterol akan menimbulkan perubahan-perubahan yang berkaitan dengan potensi obat ini.

Kolesterol menekan transkripsi 3 jenis gen yang mengatur sintesis HMGCoA sintase, HMGCoA reduktase dan reseptor LDL. Menurunnya sintesis kolesterol oleh penghambat HMGCoA reduktase akan menghilangkan hambatan ekspresi 3 jenis gen tersebut diatas, sehingga aktivitas sintesis kolesterol meningkat secara kompensatoir. Hal ini menyebabkan penurunan sintesis kolesterol oleh penghambat HMGCoA reduktase tidak besar. Rupa-rupanya obat ini melangsungkan efeknya dalam menurunkan kolesterol dengan cara meningkatkan jumlah reseptor LDL, sehingga katabolisme kolesterol terjadi semakin banyak. Dengan demikian maka obat ini dapat menurunkan kadar kolesterol (LDL). Oleh karena itu pula obat ini tidak efektif untuk penderita hiperkolesterolemia familial homozigot, karena jumlah reseptor LDL pada penderita ini sangat sedikit sekali.

ABSORPSI, NASIB DAN EKSRESI

Pada hewan dan diduga juga pada manusia lovastatin yang diberikan per oral diabsorpsi sebanyak kira-kira 30 %. Sesudah lintasan pertama melalui hati, obat ditemukan dalam bentuk plasma asal metabolit aktif atau inaktif. Sembilan puluh lima persen obat ini dan metabolitnya terikat protein plasma.

Sebagian besar produk degradasi diekskresi melalui feses dan kurang dari 10 % dalam urin. Kadar puncak lovastatin dalam plasma terlihat 2-4 jam sesudah pemberian oral tunggal. Sesudah 3 hari dengan pemberian 1 x sehari, mantap akan tercapai dan kadar plasma 1 1/2 x kadar puncak pada pemberian tunggal. Kadar lebih tinggi bisa didapat bila lovastatin diberikan bersama makanan. Lovastatin agaknya tidak menginduksi sitokrom P₄₅₀.

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

Lovastatin sudah digunakan secara luas di AS mulai 1987. Sejauh ini, lovastatin dapat diterima secara baik dan belum ada efek toksik yang dilaporkan. Kurang dari 10 % penderita menunjukkan gangguan saluran cerna, sakit kepala, "rash" (ke-merahan), tetapi gangguan ini tidak sampai perlu menghentikan pemberian obat.

Peningkatan serum transaminase asimtomatik terjadi pada 2 % pasien, untuk hal ini perlu kontrol tiap 4-6 minggu selama 15 bulan pertama pengobatan, kemudian kontrol secara periodik sesudahnya. Obat harus dihentikan jika didapatkan kadar transaminase yang tetap tinggi atau bertambah tinggi.

Kenaikan kadar kreatin fosfokinase (CPK) pada plasma yang asimtomatik terjadi pada lebih dari 11 % penderita yang menggunakan lovastatin. Secara umum ini tidak merupakan alasan untuk penghentian penggunaan lovastatin, kecuali CPK naik sampai 3 x normal, persisten dan timbul gejala miopati.

Pada penderita yang menggunakan lovastatin sebagai obat tunggal, kejadian miopati hanya kurang dari 0.2 %; tetapi pada penderita yang juga menggunakan obat lain misalnya imunosupresan (siklosporin), asam nikotinat atau gemfibrozil miopati ini dapat terjadi lebih sering dan berat. Beberapa pasien menderita rhabdomyolisis dengan myoglobinuria dan gagal ginjal. Lovastatin harus digunakan secara berhati-hati pada keadaan ini dan dosis harian dibatasi sampai 20 mg. Belum tersedia data klinik mengenai penghambat HMGCoA reduktase lain.

Lovastatin dosis tinggi menimbulkan katarak pada lensa mata anjing, walaupun hal ini belum terbukti pada manusia, perlu dilakukan pemeriksaan mata (slit lamp) pada penggunaan obat.

POSOLOGI DAN INDIKASI

Lovastatin tersedia dalam bentuk tablet 20 dan 40 mg. Dosis dimulai dari 20-40 mg per hari diberikan bersama makanan. Bila perlu sesudah 4 minggu dosis dapat ditingkatkan sampai maksimum 80 mg per hari. Obat ini sedikit lebih efektif bila diberikan dengan dosis terbagi. Bila diberikan dengan dosis tunggal, sebaiknya malam hari, sehubungan dengan ritme diurnal sintesis kolesterol.

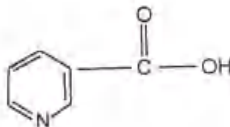
Kombinasi lovastatin dengan gemfibrozil sangat efektif pada penderita tertentu, tetapi harus hati-hati dengan kemungkinan terjadinya miopati. Lovastatin seperti obat penurun kolesterol lainnya hanya dianjurkan diberikan bila diet rendah kolesterol dan lemak jenuh telah gagal. Lovastatin merupakan terapi utama untuk penderita dengan resiko tinggi infark miokard karena hiperkolesterolemia, termasuk pasien dengan total kolesterol lebih dari 300 mg/dl atau lebih dari 240 mg/dl yang juga men-

derita penyakit koroner atau ada faktor-faktor risiko lain. Obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil karena mempunyai efek teratogenik pada hewan.

2.4. ASAM NIKOTINAT

Asam nikotinat (niasin) adalah salah satu dari komponen vitamin B kompleks yang hingga kini masih dipakai secara luas (di Amerika Serikat) untuk pengobatan hiperkolesterolemia (tipe IIa) dan tipe kombinasi (IIb dan IV). Efek ini tidak dimiliki oleh nikotinamid. Efek fisiologik asam nikotinat dibahas dalam Bab 50.

Rumus bangun asam nikotinat adalah sebagai berikut :



RUMUS BANGUN ASAM NIKOTINAT

FARMAKODINAMIK. Asam nikotinat menurunkan produksi VLDL, sehingga kadar IDL dan LDL menurun. Bagaimana jelasnya penurunan VLDL ini belum diketahui secara pasti, tetapi mungkin berhubungan dengan penghambatan lipolisis pada jaringan lemak sehingga asam lemak bebas (yang diperlukan untuk sintesis VLDL di hati menurun) dan meningkatnya aktivitas lipoprotein lipase. Akibat dari hal diatas kadar LDL akan menurun. Kadar HDL meningkat sedikit sampai sedang karena menurunnya katabolisme Apo AI oleh mekanisme yang belum diketahui.

Obat ini tidak mempengaruhi katabolisme VLDL, sintesis kolesterol total atau ekskresi asam empedu.

EFEK SAMPING. Efek samping asam nikotinat pada pengobatan hiperlipidemia yang paling mengganggu adalah gatal dan kemerahan kulit terutama di daerah wajah dan tengkuk, yang timbul dalam beberapa menit hingga beberapa jam. Efek ini agaknya dilangsungkan lewat jalur prostaglandin,

karena pemberian aspirin dapat mencegah timbulnya gangguan ini. Tetapi efek ini akan cepat hilang bila obat diteruskan (takifilaksis).

Efek samping yang paling berbahaya adalah gangguan fungsi hati ditandai dengan kenaikan kadar fosfatase alkali dan transaminase terutama pada dosis tinggi (di atas 3 gram). Gangguan faal hati ini diduga disebabkan karena penghambatan sintesis NAD.

Efek samping lain adalah gangguan saluran cerna (muntah, diare, ulkus lambung karena sekresi asam lambung meningkat, dsb.). Juga dapat terjadi *acanthosis nigricans* dan pandangan kabur pada pemakaian jangka lama, hiperurisemia dan hiperglikemia. Gangguan faal hati, hiperurisemia dan hiperglikemia bersifat reversibel dan menghilang jika obat dihentikan. Karena banyaknya efek samping asam nikotinat ini, maka banyak pasien menghentikan pengobatan dan mengganti dengan obat lain. Kombinasi niasin dengan kolestipol menurunkan kadar "thyroxin binding globulin" sehingga tiroksin total menurun.

POSOLOGI DAN INDIKASI. Asam nikotinat berguna sebagai obat pilihan pertama untuk pengobatan semua jenis hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia, kecuali tipe I. Asam nikotinat terutama bermanfaat pada pasien hiperlipoproteinemia tipe IV yang tidak berhasil diobati dengan resin.

Pada suatu studi (the Coronary Drug Project, 1975), pemberian asam nikotinat menurunkan kadar kolesterol (10 %) dan trigliserida serum (26 %) pada pasien infark jantung. Pada penelitian ini ditemukan penurunan infark jantung non fatal (27 %) tetapi angka kematian total tidak berbeda dengan plasebo setelah pengobatan 5 tahun. Tetapi pada penelitian lanjutan (15 tahun kemudian) ditemukan penurunan angka kematian total sebanyak 11 %.

Asam nikotinat biasanya diberikan per oral 2-6g sehari terbagi dalam 3 dosis bersama makanan; mula-mula dalam dosis rendah (3 kali 100-200 mg sehari) lalu dinaikkan setelah 1-3 minggu.

ASIPIMOKS

Asipimoks merupakan analog sintetis asam nikotinat yang juga menghambat lipolisis pada jaringan lemak. Obat ini menurunkan lemak darah dan meningkatkan HDL pada pasien hiperlipidemia tipe II, III, dan IV. Dibandingkan dengan asam nikotinat, asipimoks kurang mengganggu toleransi glukosa

dan saluran cerna serta kurang menimbulkan vasodilatasi di muka (flushing).

2.5. PROBUKOL

Probukol menurunkan kadar kolesterol serum dengan menurunkan kadar LDL. Obat ini tidak menurunkan kadar trigliserid serum pada kebanyakan penderita. Kadar HDL menurun lebih banyak daripada kadar LDL sehingga menimbulkan rasio LDL: HDL yang kurang menguntungkan. Penyelidikan menunjukkan probukol meningkatkan kecepatan katabolisme fraksi LDL pada pasien hiperkolesterolemia familial heterozigot dan homozigot lewat jalur non-reseptor.

Akhir-akhir ini probukol mendapat perhatian kembali karena kemungkinan bermanfaat dalam menghambat proses aterosklerosis berdasarkan efek antioksidansnya. Agaknya efek antiaterogenik probukol ini terlepas dari efek hipolipidemiknya.

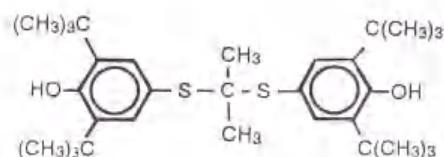
INDIKASI. Probukol dianggap sebagai obat pilihan kedua pada pengobatan hiperkolesterolemia dengan peninggian LDL. Obat ini menurunkan kadar LDL dan HDL tanpa perubahan kadar trigliserid. Efek penurunan LDL karena obat ini kurang kuat dibandingkan resin. Probukol menurunkan LDL dan mengecilkan xanthoma pada penderita hiperkolesterolemia familial homozigot.

Obat ini dapat dikombinasi dengan hipolipidemik lainnya. Pemberian bersama resin meningkatkan efek hipolipidemiknya; probukol menimbulkan konsistensi tinja yang lunak sehingga memperbaiki efek samping resin yang menimbulkan konstipasi. Kombinasi probukol dengan klofibrat tidak boleh dilakukan karena kadar HDL akan lebih rendah.

FARMAKOKINETIK. Walaupun probukol larut lemak, obat ini diabsorpsi terbatas lewat saluran cerna (< 10 %), tetapi kadar darah yang tinggi dapat dicapai bila obat ini diberikan bersama makanan. Waktu paruh eliminasi adalah 23 hari, tetapi akan memanjang pada pemberian kronik. Obat ini perlahan-lahan berkumpul dalam jaringan lemak dan bertahan selama 6 bulan atau lebih setelah dosis terakhir dimakan. Tidak ada korelasi antara kadar dalam darah dengan efek hipokolesterolemiknya. Metabolismenya tidak diketahui dan jalan ekskresi yang utama adalah melalui feses.

EFEK NONTERAPI. Probukol ditoleransi dengan baik. Reaksi yang sering terjadi berupa gangguan gastrointestinal ringan (diare, flatus, nyeri perut dan mual). Kadang-kadang terjadi eosinofilia, parestesia dan edema angioneurotik. Pada wanita yang merencanakan untuk hamil dianjurkan agar menghentikan probukol 6 bulan sebelumnya. Keamanan pada anak belum diketahui. Selama makan probukol dianjurkan agar pasien memeriksakan EKG (permanjangan interval QT) sebelum terapi, 6 bulan kemudian dan tiap tahun setelahnya. Probukol tidak boleh diberikan pada pasien infark jantung baru atau dengan kelainan EKG.

POSOLOGI. Dosis dewasa 250-500 mg sebaiknya ditelan bersama makanan, 2 kali sehari. Biasanya dikombinasi dengan obat hipolipidemik yang lain (mis. resin atau penghambat HMGCoA reduktase).



RUMUS BANGUN PROBUKOL

2.6. LAIN-LAIN

NEOMISIN SULFAT

Neomisin sulfat yang diberikan per oral dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara mirip resin yaitu membentuk kompleks tidak larut dalam asam empedu. Efek penurunan kolesterol neomisin bersifat sedang; pada pemberian 2 g/hari dalam dosis terbagi menurunkan LDL dan kolesterol total sebanyak 10-30 %, tanpa mengubah kadar trigliserid. Obat ini dapat diberikan tunggal atau bersama obat lain dengan indikasi serupa dengan resin, sebaiknya bagi pasien yang tidak cocok dengan obat hipolipidemik lainnya.

Efek samping neomisin meliputi gangguan saluran cerna, ototoksitas, nefrotoksitas (terutama pada pasien gangguan fungsi ginjal), gangguan absorpsi obat lain (digoxin) dsb.

BETA SITOSTEROL

Beta sitosterol adalah gabungan sterol tanaman yang tidak diabsorpsi saluran cerna manusia. Mekanisme kerjanya diduga menghambat absorpsi kolesterol eksogen dan diindikasikan hanya untuk pasien hiperkolesterolemia poligenik yang amat sensitif dengan penambahan kolesterol dari luar (makanan).

Efek sampingnya berupa gangguan saluran cerna (efek laksatif, mual, muntah). Dosis yang dianjurkan berkisar antara 3-6 g/hari. Mengingat khasiat terapinya yang minimal dan efek samping yang mengganggu, maka saat ini beta sitosterol tidak dianjurkan penggunaannya.

DEKSTROTIROKซิน

Merupakan isomer optik hormon tiroid yang dahulu digunakan untuk pengobatan hiperkolesterolemia. Mekanisme kerjanya dalam menurunkan kadar lipid darah diduga karena efek tironimetiknya (kemampuan menurunkan kadar lipid yang lebih besar daripada peningkatan kecepatan metabolisme).

Metabolisme LDL meningkat karena tiroksin meningkatkan jumlah reseptor LDL. Dekstrotiroksin termasuk obat hipolipidemik yang tidak direkomendasi penggunaannya saat ini. Dekstrotiroksin lebih banyak menimbulkan gangguan jantung (infark jantung, angina, aritmia) dan meningkatkan mortalitas dibandingkan plasebo (The Coronary Drug Project Research Group, 1972). Menurut sejumlah peneliti, obat ini mungkin bermanfaat untuk pengobatan hiperkolesterolemia pada anak atau orang dewasa yang tidak disertai kelainan koroner.

BEKATUL

Bekatul (Bran) populer di masyarakat baik di luar negeri maupun di Indonesia untuk mencegah arteriosklerosis. Dugaan pada permulaan adalah bahwa bekatul dapat menurunkan kadar lipid plasma. Suatu penelitian klinik menyimpulkan bahwa bekatul sampai 50 g/hari selama 12 minggu tidak menurunkan kadar lipid darah. Dugaan lain adalah serat dalam bekatul dapat memperlancar ekskresi empedu. Juga dikemukakan bahwa efek penurunan kolesterol tergantung dari kadar silikat yang kandungannya. Kegunaan bekatul dalam pencegahan arteriosklerosis masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

Obat-obat misalnya etinil estradiol, noretindron asetat, oksandrolon, halofenat dan klofikol dahulu digunakan untuk hiperlipoproteinemia tetapi sekarang tidak digunakan lagi karena tidak menguntungkan ditinjau dari pertimbangan untung-rugi risk dan benefit ratio.

3. PENGOBATAN HIPERLIPO-PROTEINEMIA

Penyakit aterosklerosis (koroner) merupakan penyakit multifaktorial, dimana kadar kolesterol tinggi merupakan salah satu faktor resiko utama. Banyak penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol total atau LDL berperan dalam pembentukan lesi aterosklerosis, sedangkan peninggian HDL dianggap protektif.

Pengobatan hiperlipoproteinemia meliputi penanganan sebab-sebab penyakit sekunder (diabetes melitus, hipotiroid, sindrom nefrotik, dsb.), pengaturan diet dan obat. Pengaturan diet dilakukan meliputi pengurangan konsumsi lemak total (terutama yang mengandung lemak jenuh), kolesterol dan kalori (untuk obesitas). Kadar kolesterol dianggap normal jika kurang dari 200 mg/dl, "borderline" jika antara 200-239 mg/dl dan hiperkolesterolemia jika diatas 240 mg/dl.

Pemberian obat dilakukan jika diet telah dilakukan selama 3-6 bulan, tanpa hasil yang memadai. Terapi dengan obat hipolipidemik dianggap penting karena mempengaruhi dan mencegah komplikasi aterosklerosis. Sekalipun demikian, karena upaya penanganan penyakit ini berlangsung untuk waktu yang lama, maka perlu ditimbang "risk-benefit" pada pemberian suatu obat hipolipidemik.

Penggunaan obat untuk hiperkolesterolemia meliputi pemberian resin atau "trial" dengan asam nikotinat, penghambat HMGCoA reduktase, derivat asam fibrat (gemfibrozil) atau probukol. Keadaan hipertrigliseridemia diobati dengan gemfibrozil dan asam nikotinat dengan kemungkinan penggunaan penghambat HMGCoA reduktase (lihat juga Tabel 2). Saat ini terdapat pemikiran penggunaan kombinasi obat hipolipidemik yang bersifat sinergistik misalnya asam nikotinat dengan resin untuk menurunkan kadar LDL pada pasien hiperkolesterolemia familial heterozigot. Contoh lain adalah probukol atau lovastatin digabung dengan resin. Perlu diingat bahwa kombinasi obat-obat tertentu dapat meningkatkan resiko timbulnya efek samping.

bermakna dalam penggunaan di klinik. Sering absorpsi ampisilin oral tidak cukup memuaskan sehingga perlu meningkatkan dosis. Ester ampisilin misalnya pivampisilin, bakampisilin dan hetasilin diabsorpsi lebih baik daripada ampisilin. Berbagai enzim dalam mukosa saluran cerna, serum dan jaringan lain menghidrolisis ester-ester ini dan membebaskan ampisilin.

Absorpsi amoksisilin di saluran cerna jauh lebih baik daripada ampisilin. Dengan dosis oral yang sama, amoksisilin mencapai kadar dalam darah yang tingginya kira-kira 2 kali lebih tinggi daripada yang dicapai oleh ampisilin, sedang masa paruh eliminasi kedua obat ini hampir sama. Penyerapan ampisilin terhambat oleh adanya makanan di lambung, sedang amoksisilin tidak.

Metisilin dan nafsilin tidak diberikan per oral sebab cepat dirusak oleh asam lambung dan absorpsinya buruk. Karbenisilin tidak diabsorpsi di saluran cerna. Dalam bentuk ester, indanil karbenisilin sangat tahan asam dan dapat diberikan oral. Pada pemberian 1 g IM, kadar puncak karbenisilin dalam plasma mencapai 15 sampai 20 µg/ml dalam 0,5 sampai 2 jam. Aktivitasnya hilang sekitar 6 jam sesudah pemberian. Waktu paruh eliminasi pada individu dengan fungsi ginjal normal, sekitar 1 jam dan dapat memanjang hingga 2 jam bila ada kelainan fungsi hati. Sekitar 50% obat ini terikat pada protein plasma.

Tikarsilin, suatu bentuk ester lain dari karbenisilin, tidak stabil pada pH asam sehingga harus diberikan parenteral. Sulbenisilin, azlosilin, mezlosilin dan piperasilin juga diberikan parenteral.

DISTRIBUSI. Penisilin G didistribusi luas dalam tubuh. Ikatan proteinnya ialah 65%. Kadar obat yang memadai dapat tercapai dalam hati, empedu, ginjal, usus, limfe dan semen, tetapi dalam CSS sukar dicapai. Bila meningen dalam keadaan normal, sukar sekali dicapai kadar 0,5 U/ml dalam CSS walaupun kadar plasmanya 50 U/ml. Adanya radang meningen lebih memudahkan penetrasi penisilin G ke CSS tetapi tercapai tidaknya kadar efektif tetap sukar diramalkan. Pemberian intratekal jarang dikerjakan karena risiko yang lebih tinggi dan efektivitasnya tidak lebih memuaskan.

Distribusi fenoksimetil penisilin, fenetisilin, penisilin isoksazolil dan metisilin pada umumnya sama dengan penisilin G. Dengan dosis yang sama, kadar puncak dalam serum tertinggi dicapai oleh diklosasilin, sedangkan kadar tertinggi obat bebas dalam serum dicapai oleh flukloksasilin. Perbedaan nyata yang terlihat antara lain adalah dalam hal pengikatan oleh protein plasma. Penisilin isoksazolil memiliki angka ikatan protein tertinggi (Tabel 43-2). Dengan dosis yang sama, dikloksasilin oral maupun IV menghasilkan kadar dalam darah lebih tinggi daripada oksasilin ataupun kloksasilin karena adanya perbedaan distribusi dan eliminasi.

Tabel 43-2. PARAMETER FARMAKOKINETIK BEBERAPA PENISILIN

Jenis Penisilin	Cara Pemberian	Dosis	Bioavailabilitas oral (% dosis)	Kadar puncak plasma (µg/ml)	Ikatan protein plasma (%)	t _{1/2} plasma (menit)
Penisilin G	IM	300.000 U	-	8 U	65	30
Penisilin V	oral	-	49	-	75	-
Metisilin	IM	1 g	-	10	40	-
Oksasilin	oral	1 g	30 - 50	5 - 10	90 - 95	30 - 60
Kloksasilin	oral	1 g	37	5 - 10	94	33
Dikloksasilin	oral	0,5 g	49	15	97	37
Flukloksasilin	oral	0,5 g	-	11	93	30 - 60
Ampisilin	oral	0,5 g	49	3	20	60 - 90
Hetasilin	oral	0,45 g	32	2,5	20	60 - 90
Pivampisilin	oral	0,5 g	65	5,7	20	60 - 90
Amoksisilin	oral	0,5 g	65 - 78	6,75	20	60 - 90
Karbenisilin	IM	1 g	-	15 - 20	50	60
Sulbenisilin	IV	4 g	-	157	-	70
Tikarsilin	IM	2 g	-	60	45	70
Azlosilin	IV	5 g	-	236,5	20 - 40	60
Mezlosilin	IM	3 g	-	100	16 - 42	60

XII. ANTIMIKROBA

39. PENGANTAR ANTIMIKROBA

R. Setiabudy dan Vincent H.S. Gan

1. Definisi
2. Aktivitas dan spektrum
3. Mekanisme kerja
4. Resistensi
5. Efek samping
6. Faktor pasien yang mempengaruhi farmakodinamik dan farmakokinetik
7. Sebab kegagalan terapi
8. Penggunaan antimikroba di klinik
 - 8.1. Indikasi
 - 8.2. Pilihan antimikroba dan posologi
 - 8.3. Kombinasi antimikroba
 - 8.4. Kemoprofilaksis antimikroba

1. DEFINISI

Antimikroba (AM) ialah obat pembasmi mikroba, khususnya mikroba yang merugikan manusia. Dalam pembicaraan di sini, yang dimaksudkan dengan mikroba terbatas pada jasad renik yang tidak termasuk kelompok parasit.

Antibiotik ialah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotik dewasa ini dibuat secara semisintetik atau sintetik penuh. Namun dalam praktek sehari-hari AM sintetik yang tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya sulfonamid dan kuinolon) juga sering digolongkan sebagai antibiotik.

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

2. AKTIVITAS DAN SPEKTRUM ANTIMIKROBA.

Berdasarkan sifat toksitas selektif, ada antimikroba yang bersifat menghambat pertumbuhan mikroba, dikenal sebagai **aktivitas bakteriostatik**; dan ada yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai **aktivitas bakterisid**. Kadar minimal yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba atau membunuhnya, masing-masing dikenal sebagai **kadar hambat minimal (KHM)** dan **kadar bunuh minimal (KBM)**. Antimikroba tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi KHM.

Sifat antimikroba dapat berbeda satu dengan lainnya. Umpamanya, penisilin G bersifat aktif terutama terhadap bakteri gram-positif, sedangkan bakteri gram-negatif pada umumnya tidak peka (resisten) terhadap penisilin G; streptomisin memiliki sifat yang sebaliknya; tetrasiklin aktif terhadap beberapa bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif, dan juga terhadap *Rickettsia* dan

Chlamydia. Berdasarkan perbedaan sifat ini antimikroba dibagi menjadi dua kelompok, yaitu berspektrum sempit (umpamanya: benzil penisilin dan streptomisin), dan berspektrum luas (umpamanya tetrasiklin dan kloramfenikol). Batas antara kedua jenis spektrum ini terkadang tidak jelas.

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

3. MEKANISME KERJA ANTIMIKROBA

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

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

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

Mikroba membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya. Berbeda dengan mamalia yang mendapatkan asam folat dari luar, kuman patogen harus mensintesis sendiri asam folat dari asam para amino benzoat (PABA) untuk kebutuhan hidupnya. Apabila sulfonamid atau sulfon menang bersaing dengan PABA untuk diikuti sertakan dalam pembentukan asam folat, maka terbentuk analog

asam folat yang nonfungsional. Akibatnya, kehidupan mikroba akan terganggu. Berdasarkan sifat kompetisi, efek sulfonamid dapat diatasi dengan meningkatkan kadar PABA.

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

PAS merupakan analog PABA, dan bekerja dengan menghambat sintesis asam folat pada *M. tuberculosis*. Sulfonamid tidak efektif terhadap *M. tuberculosis* dan sebaliknya PAS tidak efektif terhadap bakteri yang sensitif terhadap sulfonamid. Perbedaan ini mungkin disebabkan perbedaan enzim untuk sintesis asam folat yang bersifat sangat khusus bagi masing-masing jenis mikroba.

Antimikroba yang menghambat sintesis dinding sel mikroba. Obat yang termasuk dalam kelompok ini ialah penisilin, sefalosporin, basitrasin, vankomisin, dan sikloserin. Dinding sel bakteri, terdiri dari polipeptidoglikan yaitu suatu kompleks polimer mukopeptida (glikopeptida). Sikloserin menghambat reaksi yang paling dini dalam proses sintesis dinding sel; diikuti berturut-turut oleh basitrasin, vankomisin dan diakhiri oleh penisilin dan sefalosporin, yang menghambat reaksi terakhir (transpeptidasi) dalam rangkaian reaksi tersebut. Oleh karena tekanan osmotik dalam sel kuman lebih tinggi daripada di luar sel maka kerusakan dinding sel kuman akan menyebabkan terjadinya lisis, yang merupakan dasar efek bakterisidal pada kuman yang peka.

Antimikroba yang mengganggu keutuhan membran sel mikroba. Obat yang termasuk dalam kelompok ini ialah polimiksin, golongan polien serta berbagai antimikroba kemoterapeutik, umpamanya antiseptik *surface active agents*. Polimiksin sebagai senyawa amonium-kuaterner dapat merusak membran sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel mikroba. Polimiksin tidak efektif terhadap kuman gram-positif karena jumlah fosfor bakteri ini rendah. Kuman gram-negatif yang menjadi resisten terhadap polimiksin, ternyata jumlah fosfornya menurun. Antibiotik polien bereaksi dengan struktur sterol yang terdapat pada membran sel fungus sehingga mempengaruhi permeabilitas selektif membran tersebut. Bakteri tidak sensitif terhadap antibiotik polien, karena tidak memiliki struk-

tur sterol pada membran selnya. Antiseptik yang mengubah tegangan permukaan (*surface-active agents*), dapat merusak permeabilitas selektif dari membran sel mikroba. Kerusakan membran sel menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroba yaitu protein, asam nukleat, nukleotida dan lain-lain.

Antimikroba yang menghambat sintesis protein sel mikroba. Obat yang termasuk dalam kelompok ini ialah golongan aminoglikosid, makrolid, linkomisin, tetrasiklin dan kloramfenikol. Untuk kehidupannya, sel mikroba perlu mensintesis berbagai protein. Sintesis protein berlangsung di ribosom, dengan bantuan mRNA dan tRNA. Pada bakteri, ribosom terdiri atas dua sub unit, yang berdasarkan konstanta sedimentasi dinyatakan sebagai ribosom 30S dan 50S. Untuk berfungsi pada sintesis protein, kedua komponen ini akan bersatu pada pangkal rantai mRNA menjadi ribosom 70S. Penghambatan sintesis protein terjadi dengan berbagai cara.

Streptomisin berikatan dengan komponen ribosom 30S dan menyebabkan kode pada mRNA salah dibaca oleh tRNA pada waktu sintesis protein. Akibatnya akan terbentuk protein yang abnormal dan nonfungsional bagi sel mikroba. Antibiotik aminoglikosid lainnya yaitu gentamisin, kanamisin, dan neomisin memiliki mekanisme kerja yang sama, namun potensinya berbeda.

Eritromisin berikatan dengan ribosom 50S dan menghambat translokasi kompleks tRNA-peptida dari lokasi asam amino ke lokasi peptida. Akibatnya, rantai polipeptida tidak dapat diperpanjang karena lokasi asam amino tidak dapat menerima kompleks tRNA-asam amino yang baru.

Linkomisin juga berikatan dengan ribosom 50S dan menghambat sintesis protein.

Tetrasiklin berikatan dengan ribosom 30S dan menghalangi masuknya kompleks tRNA-asam amino pada lokasi asam amino.

Kloramfenikol berikatan dengan ribosom 50S dan menghambat pengikatan asam amino baru pada rantai polipeptida oleh enzim peptidil transferase.

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

mukakan di sini hanya mekanisme kerja obat yang berguna sebagai antimikroba, yaitu rifampisin dan golongan kuinolon.

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

4. RESISTENSI

Resistensi sel mikroba ialah suatu sifat tidak terganggunya kehidupan sel mikroba oleh antimikroba. Sifat ini dapat merupakan suatu mekanisme alamiah untuk bertahan hidup. Dikenal tiga pola resistensi dan sensitivitas mikroba terhadap antimikroba. **Pola I** : belum pernah terjadi resistensi bermakna yang menimbulkan kesulitan di klinik. Contoh untuk ini: *Streptococcus pyogenes* grup A terhadap penisilin G. **Pola II** : pergeseran dari sifat peka menjadi kurang peka, tetapi tidak sampai terjadi resistensi sepenuhnya. Contoh: gonokokus bukan penghasil penisilinase; sebagian besar galur (*strain*) masih peka terhadap penisilin 0,06 µg/ml, tetapi jumlah galur yang memerlukan kadar 1 µg/ml, terus bertambah. Untunglah kadar penisilin 1 µg/ml dalam darah masih dapat dicapai dengan mudah, sehingga belum ada masalah sifat resistensi klinis. **Pola III** : sifat resistensi pada taraf yang cukup tinggi, sehingga menimbulkan masalah di klinik. Contoh : galur tertentu dari *Staphylococcus* yang menghasilkan β-laktamase dapat berubah menjadi resisten terhadap penisilin G.

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

Mikroba yang semula peka terhadap suatu antimikroba, dapat berubah sifat genetiknya menjadi tidak atau kurang peka. Perubahan sifat genetik terjadi karena kuman memperoleh elemen genetik yang membawa sifat resisten; keadaan ini dikenal

sebagai resistensi didapat (*acquired resistance*). Elemen resistensi ini dapat diperoleh dari luar dan disebut resistensi yang dipindahkan (*transferred resistance*), dapat pula terjadi akibat adanya mutasi genetik spontan atau akibat rangsang AM (*induced resistance*).

Pembahasan resistensi dibagi dalam kelompok resistensi genetik, resistensi nongenetik dan resistensi silang, serta mekanisme peristiwa resistensi.

RESISTENSI GENETIK. Mutasi spontan. Dengan mutasi spontan gen mikroba berubah, sehingga mikroba yang sensitif terhadap suatu antimikroba menjadi resisten. Kejadian ini dinamakan mutasi spontan karena terjadi tanpa pengaruh ada-tidaknya antimikroba tersebut. Dengan adanya anti mikroba tersebut terjadi seleksi, galur yang telah resisten bermultiplikasi sedangkan galur yang masih sensitif terbasmi, sehingga berakhir dengan terbentuknya populasi resisten.

Resistensi dipindahkan. Mikroba dapat berubah menjadi resisten akibat memperoleh suatu elemen pembawa faktor resisten. Faktor ini mungkin didapat dengan cara transformasi, transduksi atau konjugasi. Dengan transformasi, mikroba menginkorporasi faktor resistensi langsung dari media di sekitarnya (lingkungannya). Pada transduksi, faktor resistensi dipindahkan dari suatu mikroba resisten ke mikroba sensitif dengan perantaraan bakteriofag. Dalam hal ini, yang dipindahkan ialah suatu komponen DNA dari kromosom yang mengandung faktor resistensi tersebut. Walaupun tidak berjenis kelamin, mikroba sering kali memperlihatkan suatu peristiwa yang mirip dengan kopulasi yang dikenal sebagai peristiwa konjugasi. Potensi untuk mengadakan konjugasi ditentukan oleh suatu faktor genetik, dikenal sebagai faktor seks. Faktor seks ini terdapat dalam sel kuman tertentu. Dengan konjugasi terbentuklah hubungan langsung (= "saluran") antara isi sel kuman yang saling berkonyugasi, sehingga memungkinkan perpindahan berbagai komponen antar kuman khususnya komponen pembawa faktor resistensi. Faktor resistensi yang dipindahkan terdapat dalam dua bentuk: plasmid dan episom. Plasmid merupakan suatu elemen genetik (DNA-plasmid) yang terpisah dari DNA-kromosom; jadi merupakan suatu DNA nonkromosom. Tidak setiap plasmid dapat dipindahkan. Yang dapat dipindahkan ialah plasmid faktor R, disebut juga plasmid penular (*infectious plasmids*).

Faktor R sendiri terdiri atas dua unit: Segmen RTF (*resistance transfer factor*) dan determinan-r (*unit-r*). Segmen RTF memungkinkan terjadinya perpindahan faktor R. Masing-masing unit-r membawa sifat resistensi terhadap satu antimikroba. Dengan demikian berbagai unit-r pada 1 plasmid faktor R membawa sifat resistensi terhadap berbagai antimikroba sekaligus, misalnya sulfonamid, penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin dan sebagainya. Faktor R ini ditularkan terutama di antara enterobakteria, antara lain *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Vibrio* dan lain-lain.

Gen yang membawa sifat resisten juga dapat dipindahkan oleh segmen DNA yang disebut *transposable elements*. Ada 2 bentuk *transposable elements* yang dikenal yaitu *insertion sequence* dan transposon. *Insertion sequence* hanya mengandung gen untuk proses transposisi sedangkan transposon mengandung gen yang membawa sifat resisten. Transposon dapat berpindah dari plasmid ke kromosom dan sebaliknya. Transposon menimbulkan masalah karena berbeda dengan plasmid (yang selalu bersifat ekstra kromosom), ia bersifat sangat stabil. Bahkan dalam keadaan di mana tidak ada tekanan selektif sekalipun sifat resistensi ini bertahan lama atau permanen.

RESISTENSI NONGENETIK. Bakteri dalam keadaan istirahat (inaktivitas metabolik) biasanya tidak dipengaruhi oleh antimikroba. Keadaan ini dikenal sebagai resistensi nongenetik. Mikroba tersebut dikenal sebagai *persisters*. Bila berubah menjadi aktif kembali, mikroba kembali bersifat sensitif, dan keturunannya juga tetap bersifat sensitif terhadap antimikroba seperti semula. Ini merupakan masalah pada pengobatan lepra dan tuberkulosis.

RESISTENSI SILANG. Resistensi silang, ialah keadaan resistensi terhadap antimikroba tertentu yang juga memperlihatkan sifat resistensi terhadap antimikroba yang lain.

Keadaan ini harus dibedakan dengan *multiple-drug resistance*. Pada resistensi silang, sifat resistensi ditentukan oleh satu lokus genetik; sedangkan pada *multiple-drug resistance* oleh lebih dari satu lokus, yang biasanya berada dalam elemen ekstrakromosom (plasmid faktor R). Resistensi silang biasanya terjadi antara antimikroba dengan struktur kimia yang hampir sama, umpamanya antara berbagai derivat tetrasiklin, atau antara antimikroba dengan struktur kimia yang agak berbeda tetapi mekanisme kerjanya hampir sama, misalnya linkomisin dan eritromisin.

MEKANISME RESISTENSI. Ada 5 mekanisme resistensi kuman terhadap antimikroba yaitu : (1) perubahan tempat kerja (*target site*) obat pada mikroba; (2) mikroba menurunkan permeabilitasnya sehingga obat sulit masuk ke dalam sel; (3) inaktivasi obat oleh mikroba; (4) mikroba membentuk jalan pintas untuk menghindari tahap yang dihambat oleh antimikroba; (5) meningkatkan produksi enzim yang dihambat oleh antimikroba.

5. EFEK SAMPING

Efek samping penggunaan AM dapat dikelompokkan menurut reaksi alergi, reaksi idiosinkrasi, reaksi toksik, serta perubahan biologik dan metabolik pada hospes.

REAKSI ALERGI. Reaksi alergi dapat ditimbulkan oleh semua antibiotik dengan melibatkan sistem imun tubuh hospes; terjadinya tidak bergantung pada besarnya dosis obat. Manifestasi gejala dan derajat beratnya reaksi dapat bervariasi.

Prognosis reaksi seringkali sukar diramalkan walaupun didasarkan atas riwayat reaksi alergi pasien. Orang yang pernah mengalami reaksi alergi, umpamanya oleh penisilin, tidak selalu mengalami reaksi itu kembali ketika diberikan obat yang sama. Sebaliknya orang tanpa riwayat alergi dapat mengalami reaksi alergi pada penggunaan ulang penisilin. Reaksi alergi pada kulit akibat penggunaan penisilin dapat menghilang sendiri, walaupun terapinya diteruskan. Peristiwa ini mungkin berdasarkan pada desensitisasi. Tetapi pada kejadian reaksi alergi yang lebih berat daripada eksantem kulit, tidaklah bijaksana untuk meneruskan terapi; sebab makin berat sifat reaksi pertama makin besar kemungkinan timbulnya reaksi yang lebih berat pada pemberian ulang, berupa anafilaksis, dermatitis eksfoliativa, angiodema, dan lain-lain.

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

REAKSI TOKSIK. AM pada umumnya bersifat toksik-selektif, tetapi sifat ini relatif. Efek toksik pada hospes dapat ditimbulkan oleh semua jenis AM. Yang mungkin dapat dianggap relatif tidak toksik

sampai kini ialah golongan penisilin. Dalam menimbulkan efek toksik, masing-masing AM dapat memiliki predileksi terhadap organ atau sistem tertentu pada tubuh hospes.

Golongan aminoglikosida pada umumnya bersifat toksik terutama terhadap *Nervus octavus*. Golongan tetrasiklin cukup terkenal dalam mengganggu pertumbuhan jaringan tulang, termasuk gigi, akibat deposisi kompleks tetrasiklin kalsium-ortofosfat. Dalam dosis besar obat ini bersifat hepatotoksik, terutama pada pasien pielonefritis dan pada wanita hamil. Yang dikemukakan di atas ini, hanya merupakan beberapa contoh saja. Pembahasan lebih lanjut terdapat dalam masing-masing bab antimikroba yang bersangkutan.

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

PERUBAHAN BIOLOGIK DAN METABOLIK. Pada tubuh hospes, baik yang sehat maupun yang menderita infeksi, terdapat populasi mikroflora normal. Dengan keseimbangan ekologi, populasi mikroflora tersebut biasanya tidak menunjukkan sifat patogen. Penggunaan AM, terutama yang berspektrum lebar, dapat mengganggu keseimbangan ekologi mikroflora sehingga jenis mikroba yang meningkat jumlah populasinya dapat menjadi patogen. Gangguan keseimbangan ekologi mikroflora normal tubuh dapat terjadi di saluran cerna, napas dan kelamin, dan pada kulit. Pada beberapa keadaan perubahan ini dapat menimbulkan **superinfeksi** yaitu suatu infeksi baru yang terjadi akibat terapi infeksi primer dengan suatu AM. Mikroba penyebab superinfeksi biasanya ialah jenis mikroba yang menjadi dominan pertumbuhannya akibat penggunaan AM, umpamanya kandidiasis sering timbul sebagai akibat penggunaan antibiotik berspektrum lebar, khususnya tetrasiklin.

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

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

Jika terjadi superinfeksi, tindakan yang perlu diambil untuk mengatasinya ialah; (1) menghentikan terapi dengan AM yang sedang digunakan; (2) melakukan biakan mikroba penyebab superinfeksi; dan (3) memberikan suatu AM yang efektif terhadap mikroba tersebut.

Selain menimbulkan perubahan biologik tersebut, penggunaan AM tertentu dapat pula menimbulkan gangguan nutrisi atau metabolik, umpamanya gangguan absorpsi zat makanan oleh neomisin.

6. FAKTOR PENDERITA YANG MEMENGARUHI FARMAKODINAMIK DAN FARMAKOKINETIK

Selain dipengaruhi oleh aktivitas antimikroba, efek farmakodinamik dan sifat farmakokinetiknya, efektivitas AM dipengaruhi juga oleh berbagai faktor yang terdapat pada pasien.

Umur. Neonatus pada umumnya memiliki organ atau sistem tubuh yang belum berkembang sepenuhnya. Umpamanya fungsi glukuronidasi oleh hepar belum cukup lancar, sehingga memudahkan terjadinya efek toksik oleh kloramfenikol. Fungsi ginjal sebagai alat ekskresi, juga belum lancar sehingga memudahkan terjadinya efek toksik oleh obat yang eliminasinya terutama melalui ginjal. Orang yang berusia lanjut seringkali mengalami kemunduran fungsi organ atau sistem tertentu, sehingga reaksi tubuh terhadap pemberian obat berubah, baik dalam segi farmakodinamik maupun segi farmakokinetik. Untuk kedua golongan umur tersebut di atas, posologi obat, termasuk AM, harus disesuaikan dengan keadaannya masing-masing.

Kehamilan. Pemberian obat pada ibu hamil harus disertai pertimbangan kemungkinan terjadinya efek

samping pada ibu maupun pada janin. Ibu hamil pada umumnya lebih peka terhadap pengaruh obat tertentu, termasuk AM. Sedangkan kemungkinan timbulnya efek pada fetus, tergantung pada daya obat menembus sawar uri serta usia janin. Pemberian streptomisin pada ibu yang hamil tua dapat menimbulkan ketulian pada bayi yang dilahirkan, sedangkan pemberian AM pada kehamilan trimester pertama harus diingat bahaya teratogenesisnya.

Genetik. Adanya perbedaan genetik antar ras dapat menimbulkan perbedaan reaksi terhadap obat. Sebagai contoh defisiensi enzim G6PD dapat menimbulkan hemolisis akibat pemberian sulfonamid, kloramfenikol, dapson, atau nitrofurantoin. Selanjutnya, sifat atopik yang terdapat pada seseorang, umumnya lebih memudahkan terjadinya reaksi alergi terhadap suatu obat, walaupun sebelumnya orang tersebut belum pernah mendapatkan obat yang bersangkutan.

Keadaan patologi tubuh hospes. Keadaan patologi tubuh hospes dapat mengubah farmakodinamik dan farmakokinetik AM tertentu. Keadaan fungsi hati dan ginjal penting diketahui dalam pemberian obat, termasuk pemberian AM, sebab kedua organ tersebut berpengaruh besar pada farmakokinetik obat. Sirosis hati atau gangguan faal hati yang berat dapat meningkatkan toksisitas tetrasiklin, memperpanjang waktu paruh eliminasi linkomisin, meningkatkan kadar kloramfenikol dalam darah sehingga menimbulkan bahaya toksik. Gangguan pada hepar dapat menyebabkan gangguan pada biotransformasi maupun pada ekskresi obat melalui empedu.

Antimikroba yang terutama diekskresi melalui ginjal akan mengalami kumulasi dalam tubuh hospes yang menderita gangguan fungsi ginjal. Streptomisin, kanamisin, penisilin dieliminasi dari tubuh terutama dengan ekskresi melalui ginjal. Gangguan fungsi ekskresi ginjal hanya sedikit sekali menimbulkan bahaya intoksikasi dengan penisilin, tetapi sebaliknya streptomisin, kanamisin (dan aminoglikosida lainnya) sangat potensial menimbulkan intoksikasi.

Jadi, sama dengan pemberian obat lain, pada pemberian AM sebaiknya selalu diperhatikan kemungkinan adanya gangguan fungsi organ atau sistem tubuh, khususnya hati dan ginjal, guna mendapatkan efek terapi yang optimal.

Keadaan fungsi organ/sistem lain, tetap perlu dipertimbangkan walaupun tidak dirinci di sini; umpamanya pengaruh keasaman lambung yang ke-

ungkinan besar merusak eritromisin strearat sebelum sempat diserap.

7. SEBAB KEGAGALAN TERAPI

Kepekaan kuman terhadap AM tertentu tidak menjamin efektivitas klinis. Faktor berikut dapat menjadi penyebab kegagalan terapi :

1. Dosis yang kurang : dosis suatu AM seringkali tergantung dari tempat infeksi, walaupun kuman penyebabnya sama. Sebagai contoh dosis penisilin G yang diperlukan untuk mengobati meningitis oleh pneumokokus jauh lebih tinggi daripada dosis yang diperlukan untuk pengobatan infeksi saluran nafas bawah yang disebabkan oleh kuman yang sama.
2. Masa terapi yang kurang : konsep lama yang menyatakan bahwa untuk tiap jenis infeksi perlu diberikan AM tertentu selama jangka waktu tertentu kini telah ditinggalkan. Pada umumnya para ahli cenderung melakukan individualisasi masa terapi, yang sesuai dengan tercapainya respons klinik yang memuaskan. Namun untuk penyakit tertentu seperti faringitis oleh *Str. pyogenes*, osteomielitis, endokarditis, lepra dan tuberkulosis paru tetap dipertahankan masa terapi yang cukup walaupun perbaikan klinis cepat terlihat.
3. Adanya faktor mekanik : abses, benda asing, jaringan nekrotik, sekuuster tulang, batu saluran kemih, mukus yang banyak, dan lain-lain, merupakan faktor-faktor yang dapat menggagalkan terapi dengan AM. Tindakan mengatasi faktor mekanik tersebut yaitu pencucian luka, debridemen, insisi, dan lain-lain, sangat menentukan keberhasilan mengatasi infeksi.
4. Kesalahan dalam menetapkan etiologi : Demam tidak selalu disebabkan oleh kuman. Virus, jamur, parasit, reaksi obat, dan lain-lain dapat meningkatkan suhu badan. Pemberian AM yang lazim diberikan dalam keadaan ini tidak bermanfaat.
5. Faktor farmakokinetik : Tidak semua bagian tubuh dapat ditembus dengan mudah oleh AM. Jaringan prostat ialah contoh organ yang sulit dicapai oleh kebanyakan obat dengan kadar yang adekuat. Antiseptik traktus urinarius (misalnya nitrofurantoin, asam nalidiksik, dan lain-

lain) hanya efektif untuk infeksi saluran kemih yang terlokalisasi. Obat-obat ini tidak dapat mencapai kadar terapeutik untuk infeksi di organ tubuh lain.

6. Pilihan AM yang kurang tepat : Suatu daftar AM yang dinyatakan efektif dalam uji kepekaan tidak dengan sendirinya menyatakan bahwa setiap AM yang tercantum itu akan memberi efektivitas klinik yang sama. Di sini klinikus harus dapat mengenali dan memilih AM yang secara klinis merupakan obat terpilih untuk suatu kuman tertentu. Sebagai contoh obat terpilih untuk infeksi oleh *Str. faecalis* ialah ampicilin, walaupun secara in vitro kuman tersebut juga dinyatakan sensitif terhadap sefamandol atau gentamisin.
7. Faktor pasien : Keadaan umum yang buruk dan gangguan mekanisme pertahanan badan (seluler dan humoral) merupakan faktor penting yang menyebabkan gagalnya terapi AM. Sebagai contoh obat sitostatik, immunosupresan, penyakit agamaglobulinemia kongenital, AIDS, dan lain-lain, menyebabkan gangguan mekanisme pertahanan badan.

8. PENGGUNAAN ANTIMIKROBA DI KLINIK

8.1. INDIKASI

Penggunaan terapeutik AM di klinik bertujuan membasmi mikroba penyebab infeksi. Penggunaan AM ditentukan berdasarkan indikasi dengan mempertimbangkan faktor-faktor berikut : (1) Gambaran klinik penyakit infeksi, yakni efek yang ditimbulkan oleh adanya mikroba dalam tubuh hospes, dan bukan berdasarkan atas kehadiran mikroba tersebut semata-mata; (2) Efek terapi AM pada penyakit infeksi diperoleh hanya sebagai akibat kerja AM terhadap biomekanisme mikroba, dan tidak terhadap biomekanisme tubuh hospes; (3) Antimikroba dapat dikatakan bukan merupakan "obat penyembuh" penyakit infeksi dalam arti kata sebenarnya. Antimikroba hanyalah menyingkatkan waktu yang diperlukan tubuh hospes untuk sembuh dari suatu penyakit infeksi. Seperti telah dikemukakan di atas, dengan adanya invasi oleh mikroba, tubuh hospes akan bereaksi dengan mengaktifkan meka-

nisme daya tahan tubuhnya. Sebagian besar infeksi yang terjadi pada hospes dapat sembuh dengan sendiri, tanpa memerlukan AM.

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

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

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

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

Karena AM hanya mempercepat penyembuhan penyakit infeksi, maka AM hanya diperlukan bila infeksi berlangsung lebih dari beberapa hari dan dapat menimbulkan akibat cukup berat, misalnya pada tifus abdominalis, faringitis oleh *Str. pyogenes* dengan kemungkinan komplikasi penyakit jantung reumatik di kemudian hari.

Kesimpulannya, indikasi untuk memberikan AM pada seorang pasien haruslah dipertimbangkan dengan seksama, dan sangat tergantung pada pengalaman pengamatan klinik dokter yang mengobati pasien.

8.2. PILIHAN ANTIMIKROBA DAN POSOLOGI

PILIHAN ANTIMIKROBA

Setelah dokter menetapkan perlu diberikan AM pada pasien, langkah berikutnya ialah memilih jenis AM yang tepat, serta menentukan dosis dan cara pemberiannya. Dalam memilih jenis AM yang tepat harus dipertimbangkan faktor sensitivitas mikroba terhadap AM, keadaan tubuh hospes, dan faktor biaya pengobatan.

Untuk mengetahui kepekaan mikroba terhadap AM secara pasti perlu dilakukan pembiakan kuman penyebab infeksi, yang diikuti dengan uji kepekaan. Bahan biologik dari hospes untuk pembiakan, diambil sebelum pemberian AM. Setelah pengambilan bahan tersebut, terutama dalam keadaan penyakit infeksi berat, terapi dengan AM dapat dimulai dengan memilih AM yang paling tepat berdasarkan gambaran klinik pasien. Dalam praktek sehari-hari tidak mungkin melakukan pemeriksaan biakan pada setiap terapi penyakit infeksi. Bila dapat dibuat perkiraan kuman penyebab dan pola kekekaannya, dapat dipilih AM yang tepat (Tabel 2.1).

Bila dari hasil uji kepekaan ternyata pilihan AM semula tadi tepat serta gejala klinik jelas membaik, terapi dapat dilanjutkan terus dengan AM tersebut. Dalam hal hasil uji sensitivitas menunjukkan ada AM lain yang lebih efektif, sedangkan dengan AM semula gejala klinik penyakit menunjukkan perbaikan-perbaikan yang meyakinkan, AM semula tersebut sebaiknya diteruskan. Tetapi bila hasil perbaikan klinik kurang memuaskan, AM yang diberikan semula dapat diganti dengan yang lebih tepat, sesuai dengan hasil uji sensitivitas.

Hasil uji sensitivitas umumnya berkorelasi yang baik dengan efek klinik. Dalam keadaan tertentu dapat terjadi ketidaksesuaian, umpamanya karena adanya benda asing, jaringan nekrotik, atau adanya hambatan farmakokinetik, kuman dinyatakan sensitif tetapi infeksi tidak dapat diatasi.

Bila AM hanya bersifat bakteristatik, pemusnahan mikroba masih tergantung pada daya tahan tubuh hospes, tidak demikian halnya dengan AM bakterisid. Suatu AM yang bersifat bakterisid dapat lebih pasti menghasilkan efek terapi, apalagi bila diketahui bahwa daya tahan tubuh hospes telah menurun, umpamanya pada penyakit defisiensi-

imun, leukemia akut, dan lain-lain. Pada keadaan-keadaan ini, sebaiknya digunakan AM bakterisid.

Memilih AM yang didasarkan atas luas spektrum antimikrobanya, tidak dibenarkan karena hasil terapi tidak lebih unggul daripada hasil terapi dengan AM berspektrum sempit, sedangkan superinfeksi lebih sering terjadi dengan AM berspektrum lebar.

Antimikroba yang mutakhir misalnya sefalosporin generasi III, fluorokuinolon, aminoglikosida yang baru dll, seyogyanya tidak terlalu sering digunakan untuk keperluan rutin. Tindakan ini perlu untuk menjaga supaya tetap tersedia AM efektif bila timbul masalah resistensi dalam kurun waktu tertentu.

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

Dalam menilai ongkos pengobatan, tidak cukup hanya diperhatikan harga satuan obatnya, tetapi harus pula dipertimbangkan waktu yang diperlukan untuk menyembuhkan suatu penyakit antara lain sehubungan dengan jumlah obat yang diperlukan. Biaya pengobatan merupakan salah satu aspek ekonomi suatu penyakit.

Pada infeksi berat seringkali harus segera diberikan antimikroba sementara sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologik. Pemilihan ini harus didasarkan pada pengalaman empiris yang rasional berdasarkan perkiraan etiologi yang paling mungkin serta antimikroba terbaik untuk infeksi tersebut (*educated guess*) (Tabel 2.1). Selain itu tabel ini juga dapat dimanfaatkan bila pemeriksaan mikrobiologik tidak dapat dikerjakan karena alasan tertentu.

POSOLOGI ANTIMIKROBA

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

Sebaiknya AM diberikan oral karena mudah, aman dan tidak invasif. Untuk infeksi berat AM harus diberikan secara parenteral. Cara pemberian topikal seringkali tidak memberikan efek terapi yang memuaskan, dapat menimbulkan sensitisasi dan masalah resistensi.

8.3. KOMBINASI ANTIMIKROBA

Kombinasi AM yang digunakan menurut indikasi yang tepat dapat memberi manfaat klinik yang besar. Terapi kombinasi AM yang tidak terarah akan meningkatkan biaya dan efek samping, menyeleksi galur kuman yang resisten terhadap banyak antimikroba, dan tidak meningkatkan efektivitas terapi.

INDIKASI PENGGUNAAN KOMBINASI

Dalam garis besarnya, ada empat indikasi penggunaan kombinasi tidak tetap, yaitu :

(1) **Pengobatan infeksi campuran.** Beberapa infeksi tertentu dapat disebabkan oleh lebih dari satu jenis mikroba yang peka terhadap AM yang berbeda. Dalam hal ini diperlukan pemberian kombinasi AM sesuai dengan kepekaan kuman-kuman penyebab infeksi campuran tersebut. Sebagai contoh infeksi pascabedah abdominal sering disebabkan oleh kuman anaerob (*B. fragilis*) dan kuman aerob gram- negatif yang peka terhadap AM yang berbeda. Kuman anaerob peka terhadap AM anaerobisid misalnya metronidazol, klindamisin, sefoksitin, dll., sedang yang aerob peka terhadap gentamisin, dll. Karena itu kombinasi AM untuk kuman aerob dan anaerob diindikasikan untuk keadaan ini, misalnya gentamisin dengan metronidazol.

(2) **Pengobatan awal pada infeksi berat yang etiologinya belum jelas.** Beberapa infeksi berat misalnya septisemia, meningitis purulenta dan infeksi berat lainnya memerlukan kombinasi AM, karena keterlambatan pengobatan dapat membahayakan jiwa pasien, sedangkan kuman penyebab belum diketahui. Kombinasi AM di sini diberikan dalam dosis penuh. Bila hasil pemeriksaan mikrobiologi telah diperoleh maka AM yang tidak diperlukan dapat dihentikan pemberiannya. Sebagai contoh kombinasi ampicilin dan kloramfenikol diindikasikan untuk terapi awal meningitis purulenta.

(3) **Mendapatkan efek sinergi.** Sinergisme terjadi bila kombinasi AM menghasilkan efek yang lebih besar daripada sekedar efek aditif saja terhadap kuman tertentu. Kombinasi seperti ini bermanfaat untuk infeksi *Pseudomonas* pada pasien neutropenia. Secara *in vitro*, kombinasi karbenisilin atau tikarsilin dengan aminoglikosid menghasilkan efek sinergisme. Dengan aminoglikosid saja misalnya gentamisin, infeksi seringkali tidak dapat diatasi. Penambahan karbenisilin sangat mempertinggi angka penyembuhan.

Meskipun banyak data *in vitro* yang memperlihatkan efek sinergi, secara klinis manfaat ini hanya terlihat pada pengobatan endokarditis bakterial dan pada infeksi yang dialami pasien dengan neutropenia.

(4) **Memperlambat timbulnya resistensi.** Bila mutasi merupakan mekanisme timbulnya resistensi terhadap suatu AM maka secara teoritis kombinasi AM merupakan cara efektif untuk memperlambat resistensi. Sebagai contoh bila frekuensi mutasi yang menimbulkan resistensi terhadap obat A ialah 10^{-7} dan terhadap obat B ialah 10^{-6} , maka kemungkinan mutasi yang resisten terhadap kedua obat tersebut bersama ialah 10^{-13} . Dengan demikian secara statistik kemungkinan ini dapat dikatakan kecil sekali. Tetapi ternyata penerapannya hanya terlihat pada pengobatan tuberkulosis di mana penggunaan 2 atau lebih tuberkulostatik secara nyata memperlambat timbulnya resistensi oleh kuman tuberkulosis.

Kombinasi tetap AM hanya dibenarkan bila komponen-komponen yang membentuk kombinasi itu selalu dibutuhkan bersama. Dewasa ini hanya ada sedikit sekali kombinasi tetap AM yang dianggap rasional yaitu sulfonamid-trimetoprim (misalnya kotrimoksazol), sulfadoksin-pirimetamin, asam klavulanat-amoksisilin dan sulbaktam-ampisilin.

8.4. PROFILAKSIS ANTIMIKROBA

Di Amerika sekitar 30-50 % antibiotik diberikan untuk tujuan profilaksis. Seringkali pemberian profilaksis ini merupakan penggunaan AM yang berlebihan. Uji klinik telah membuktikan bahwa pemberian profilaksis sangat bermanfaat untuk beberapa indikasi tertentu, sedangkan untuk indikasi lain sama sekali tidak bermanfaat atau kontroversial.

Secara umum dapat dikatakan bahwa bila suatu AM digunakan untuk mencegah infeksi kuman tertentu (yang peka terhadap AM tersebut) sebelum terjadinya kolonisasi dan multiplikasi, maka profilaksis ini seringkali berhasil. Tetapi bila profilaksis dimaksudkan untuk mencegah kemungkinan infeksi oleh segala macam mikroba yang ada di sekitar pasien, maka profilaksis ini biasanya gagal.

Secara garis besar profilaksis AM untuk kasus bukan bedah diberikan untuk 3 tujuan :

1. melindungi seseorang yang terpajan (*exposed*) kuman tertentu. Penisilin G mencegah infeksi streptokokus Grup A. Kotrimoksazol efektif untuk mencegah kambuhnya infeksi saluran kemih.

2. mencegah infeksi bakterial sekunder pada seseorang yang sedang menderita penyakit lain. Misalnya mencegah infeksi bakterial pada pasien koma, pasien dengan alat bantu napas, kateter dan sebagainya. Pencegahan yang bersifat "total" ini biasanya tidak berhasil. Mikroba yang resisten terutama *Enterobacteriaceae* dan jamur seringkali timbul sebagai patogen bila profilaksis diteruskan. Flora normal tubuh pasien merupakan salah satu mekanisme penting untuk mencegah kolonisasi dan infeksi oleh kuman patogen ini disebut resistensi koloni. Profilaksis tidak terarah akan mengganggu mekanisme pertahanan ini.

3. mencegah endokarditis pada pasien kelainan katup atau struktur jantung lain yang akan menempuh prosedur yang sering menimbulkan bakteremia, misalnya ekstraksi gigi, tindakan pembedahan dan lain-lain. Endokarditis terjadi karena kolonisasi kuman pada katup jantung yang rusak. Profilaksis juga perlu diberikan untuk pasien dengan lesi jantung lainnya karena deposit fibrin dan trombosit yang menjadi tempat kolonisasi sering berhubungan dengan tempat terjadinya arus darah turbulen pada jantung. Setiap tindakan yang melukai mukosa yang kaya bakteri misalnya mulut dan saluran cerna akan menyebabkan bakteremia selintas. Profilaksis ini diberikan segera sebelum tindakan.

Untuk profilaksis kasus bedah berlaku prinsip sebagai berikut : (1) Penggunaan AM untuk profilaksis selalu harus dibedakan dari penggunaan untuk terapi pada kasus-kasus bedah; (2) Pemberian profilaksis AM hanya diindikasikan untuk tindakan bedah tertentu yang sering disertai infeksi pascabedah, atau yang membawa akibat berat bila terjadi

infeksi pascabedah; (3) AM yang dipakai harus sesuai dengan jenis kuman yang potensial menimbulkan infeksi pascabedah; (4) Cara pemberian biasanya IV atau IM; (5) Pemberian dilakukan pada saat induksi anestesi, tidak dibenarkan pemberian yang lebih dini dan biasanya hanya diberikan 1-2 dosis. Pemberian profilaksis lebih dari 24 jam tidak dibenarkan.

Profilaksis untuk bedah hanya dibenarkan untuk kasus dengan resiko infeksi pasca bedah yang tinggi yaitu yang tergolong *clean-contaminated* dan *contaminated*.

Tindakan-tindakan bedah yang bersih (*clean*) tidak memerlukan profilaksis AM, kecuali bila di khawatirkan akan terjadi infeksi pasca bedah yang berat sekali.

Tabel 2.1. PILIHAN ANTIMIKROBA BERDASARKAN *EDUCATED GUESS*

JENIS INFEKSI	PENYEBAB TERSEKING	PILIHAN ANTIMIKROBA
I. SALURAN NAFAS		
- Faringitis	- virus - Str. pyogenes - C. diphtheriae	- -- - penisilin V, eritromisin, penisilin G - penisilin G, eritromisin
- Otitis media dan sinusitis	- Str. pneumoniae, H. influenzae, - S. aureus, kuman anaerob	- amoksisilin/ampisilin, eritromisin, kotrimoksazol - amoksisilin - asam klavulanat
- Bronkitis akut	- virus - Str. pneumoniae, H. influenzae - M. pneumoniae	- -- - amoksisilin/ampisilin, eritromisin - eritromisin
- Eksaserbasi akut bronkitis kronis	- Str. pneumoniae, H. influenzae, - M. pneumoniae - B. catarrhalis (jarang)	- amoksisilin/ampisilin, eritromisin, kotrimoksazol, - doksisisiklin - amoksisilin-asam klavulanat, kotrimoksazol, eritromisin
- Influenza	- virus influenza A atau B	- --
- Pneumonia bakterial	- Str. pneumoniae - H. influenzae - M. pneumoniae - S. aureus - kuman enterik gram-negatif	- penisilin G prokain, penisilin V, eritromisin, sefalosporin generasi I - amoksisilin/ampisilin, kotrimoksazol, ampicilin-sulbaktam, kloramfenikol, fluorokuinolon - eritromisin, doksisisiklin - kloksasilin, sefalosporin generasi I - sefalosporin generasi III dengan/tanpa aminoglikosid
- Tuberkulosis paru	- M. tuberculosis	- isoniazid + rifampisin + pirazinamid/etambutol
II. INFEKSI SALURAN KEMIH		
- Sistitis akut	- E. coli, S. saprophyticus, kuman gram-negatif lainnya	- nitrofurantoin, ampisilin, trimetoprim
- Pielonefritis akut	- E. coli, kuman gram-negatif lainnya, Streptococcus	- untuk pasien rawat : gentamisin (atau aminoglikosid lainnya), kotrimoksazol parenteral, sefalosporin generasi III, aztreonam - untuk pasien berobat jalan : kotrimoksazol oral, fluorokuinolon, amoksisilin-asam klavulanat
- Prostatitis akut	- E. coli, kuman gram-negatif lainnya, E. faecalis	- kotrimoksazol atau fluorokuinolon atau aminoglikosid + ampisilin parenteral
- Prostatitis kronis	- E. coli, kuman gram-negatif lainnya, E. faecalis	- kotrimoksazol, fluorokuinolon atau trimetoprim

Tabel 2.1. PILIHAN ANTIMIKROBA BERDASARKAN EDUCATED GUESS (Sambungan)

JENIS INFEKSI	PENYEBAB TERSERING	PILIHAN ANTIMIKROBA
III. INFEKSI YANG DITULARKAN MELALUI HUBUNGAN KELAMIN		
- uretritis	- N. gonorrhoeae (bukan penghasil penisilinase) - N. gonorrhoeae (penghasil penisilinase) - C. trachomatis - Ureaplasma urealyticum	- ampisilin/amoksisilin/penisilin G + probenesid, seftriakson, tetrasiklin - seftriakson, fluorokuinolon
- Herpes genital	- virus herpes simpleks	- doksisisiklin/tetrasiklin, eritromisin
- Sifilis	- T. pallidum	- doksisisiklin/tetrasiklin
- Ulkus mole	- H. ducreyi	- asiklovir - penisilin G prokain, seftriakson, tetrasiklin kotrimoksazol, eritromisin, seftriakson, tetrasiklin
IV. SALURAN CERNA		
✓ - Gingivitis dan abses gigi	- infeksi campuran kuman aerob + anaerob	- penisilin G prokain/penisilin V
✓ - Kandidiasis oral	- C. albicans	- nistatin
- Enteritis infeksiosa	- virus - Shigella - V. cholerae - E. histolytica - C. jejuni	- --- - kotrimoksazol/fluorokuinolon/ampisilin - tetrasiklin, kotrimoksazol - metronidazol
- Kolesistitis akut	- berbagai kuman enterik gram	- eritromisin/fluorokuinolon, tetrasiklin
- Peritonitis karena perforasi usus	- E. coli, berbagai kuman enterik gram-negatif, B. fragilis - E. coli, berbagai kuman enterik gram-negatif, kuman anaerob	- umumnya tidak memerlukan antimikroba - negatif lainnya - ampisilin + gentamisin, ampisilin-sulbaktam, sefazolin - ampisilin + gentamisin + metronidazol/klindamisin, gentamisin + metronidazol/klindamisin, sefoksitin
V. KARDIOVASKULAR		
- Endokarditis	- streptokokus - stafilokokus - stafilokokus yang toleran terhadap metisilin (MRSA) - kuman gram-negatif	- penisilin G + gentamisin - kloksasilin + gentamisin - vankomisin - sefotaksim + gentamisin
VI. KULIT, OTOT, TULANG		
- Impetigo, furunkel, selulitis, dll.	- Str. pyogenes, S. aureus	- kloksasilin/eritromisin, sefalosporin generasi I
✓ - Gas gangren	- Cl. perfringens	- penisilin G
- Osteomyelitis akut	- S. aureus	- kloksasilin
VII. SUSUNAN SARAF PUSAT		
- Meningitis bakterial anak/dewasa	- Str. pneumoniae, stafilokokus, H. influenzae - meningokokus	- ampisilin + kloramfenikol (sebagai terapi awal) - Penisilin G, kloramfenikol

Tabel 2.1. PILIHAN ANTIMIKROBA BERDASARKAN *EDUCATED GUESS* (Sambungan)

JENIS INFEKSI	PENYEBAB TERSEKING	PILIHAN ANTIMIKROBA
- Meningitis pada neonatus	- Berbagai kuman enterik gram-negatif	- sefalosporin generasi III
- abses otak	- Streptokokus, <i>S. aureus</i> , Enterobacteriaceae, berbagai kuman anaerob	- Penisilin G + kloramfenikol/metronidazol + sefalosporin generasi III
VIII. SEPSIS		
- neonatus	- Str. agalactiae, streptokokus lain, kuman enterik gram-negatif	- ampicilin + aminoglikosid
- anak < 5 tahun	- Str. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, <i>S. aureus</i>	- kloksasilin/ampicilin + kloramfenikol atau ampicilin + kloramfenikol
- anak > 5 tahun dan dewasa	- Kuman enterik gram-negatif, <i>S. aureus</i> , streptokokus	- kloksasilin/sefalosporin generasi I + aminoglikosida atau sefalosporin generasi III/ ampicilin-sulbaktam dengan atau tanpa aminoglikosida

Keterangan :

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

40. SULFONAMID, KOTRIMOKSAZOL DAN ANTISEPTIK SALURAN KEMIH

Yanti Mariana dan R.Setiabudy

1. Sulfonamid dan kotrimoksazol
 - 1.1. Sulfonamid
 - 1.2. Kotrimoksazol

2. Antiseptik saluran kemih
 - 2.1. Metenamin
 - 2.2. Asam nalidiksat
 - 2.3. Nitrofurantoin

1.1. SULFONAMID

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

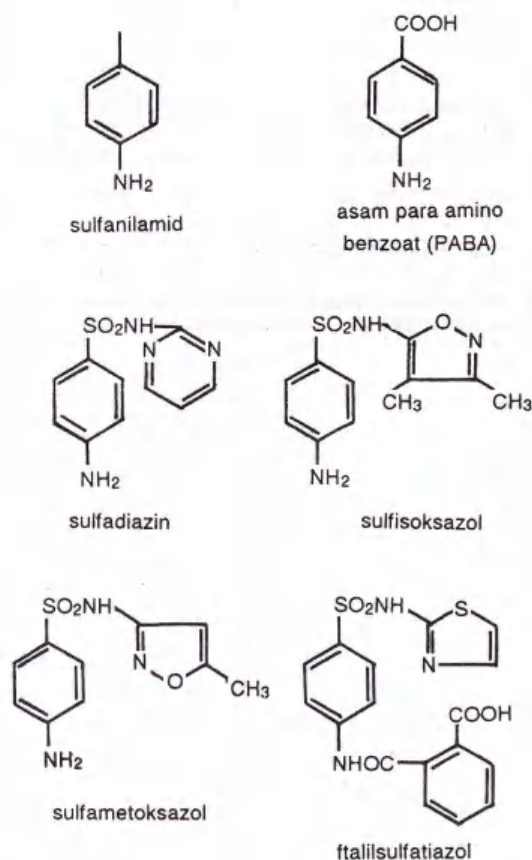
KIMIA

Sulfonamid berupa kristal putih yang umumnya sukar larut dalam air, tetapi garam natriumnya mudah larut. Rumus dasarnya adalah sulfanilamid (Gambar 40-1).

Berbagai variasi radikal R pada gugus amida ($-\text{SO}_2\text{NHR}$) dan substitusi gugus amino (NH_2) menyebabkan perubahan sifat fisik, kimia dan daya antibakteri sulfonamid.

AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Sulfonamid mempunyai spektrum antibakteri yang luas, meskipun kurang kuat dibandingkan dengan antibiotik dan strain mikroba yang resisten makin meningkat. Golongan obat ini umumnya hanya bersifat bakteriostatik, namun pada kadar yang tinggi dalam urin, sulfonamid dapat bersifat bakterisid.

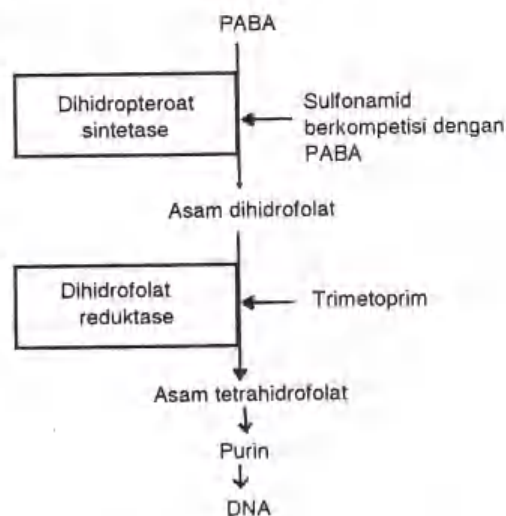


Gambar 40-1. Struktur beberapa sulfonamid dan asam para amino benzoat

SPEKTRUM ANTIBAKTERI. Kuman yang sensitif terhadap sulfa secara *in vitro* ialah *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, beberapa galur *Bacillus anthracis* dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia trachomatis* dan beberapa protozoa. Beberapa kuman enterik juga dihambat. *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* dan kuman-kuman multiresisten tidak peka terhadap obat ini. Beberapa strain *E. coli* penyebab infeksi saluran kemih telah resisten terhadap sulfonamid, karena itu sulfonamid bukan obat pilihan lagi untuk penyakit infeksi tersebut.

Banyak galur meningokokus, pneumokokus, streptokokus, stafilocokus dan gonokokus yang sekarang telah resisten terhadap sulfonamid.

MEKANISME KERJA. Kuman memerlukan PABA (*p-aminobenzoic acid*) untuk membentuk asam folat (Gambar 40-2) yang digunakan untuk sintesis purin dan asam-asam nukleat. Sulfonamid merupakan penghambat bersaing PABA.



Gambar 40-2. Mekanisme kerja sulfonamid dan trimetoprim

Efek antibakteri sulfonamid dihambat oleh adanya darah, nanah dan jaringan nekrotik, karena kebutuhan mikroba akan asam folat berkurang dalam media yang mengandung basa purin dan timidin.

Sel-sel mamalia tidak dipengaruhi oleh sulfonamid karena menggunakan folat jadi yang terdapat dalam makanan (tidak mensintesis sendiri senyawa tersebut).

Dalam proses sintesis asam folat, bila PABA digantikan oleh sulfonamid, maka akan terbentuk analog asam folat yang tidak fungsional.

KOMBINASI DENGAN TRIMETOPRIM. Senyawa yang memperlihatkan efek sinergistik paling kuat bila digunakan bersama sulfonamid ialah trimetoprim. Senyawa ini merupakan penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif. Enzim ini berfungsi mereduksi asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat, jadi pemberian sulfonamid bersama trimetoprim menyebabkan hambatan berangkal dalam reaksi pembentukan asam tetrahidrofolat (Gambar 40-2). Kombinasi kedua obat ini akan dibahas lebih lanjut pada bagian lain dari bab ini.

RESISTENSI BAKTERI. Bakteri yang semula sensitif terhadap sulfonamid dapat menjadi resisten secara *in vitro* maupun *in vivo*. Resistensi ini biasanya bersifat ireversibel, tetapi tidak disertai resistensi silang terhadap kemoterapeutik lain. Resistensi ini mungkin disebabkan oleh mutasi yang meningkatkan produksi PABA atau mengubah struktur molekul enzim yang berperan dalam sintesis folat sedemikian rupa sehingga afinitasnya terhadap sulfonamid menurun.

Timbulnya resistensi merupakan faktor yang membatasi manfaat sulfonamid dalam pengobatan penyakit infeksi, terutama infeksi yang disebabkan oleh gonokokus, stafilocokus, meningokokus, streptokokus dan beberapa galur *Shigella*.

FARMAKOKINETIK

ABSORPSI. Absorpsi melalui saluran cerna mudah dan cepat, kecuali beberapa macam sulfonamid yang khusus digunakan untuk infeksi lokal pada usus. Kira-kira 70-100 % dosis oral sulfonamid diabsorpsi melalui saluran cerna dan dapat ditemukan dalam urin 30 menit setelah pemberian. Absorpsi terutama terjadi pada usus halus, tetapi beberapa jenis sulfa dapat diabsorpsi melalui lambung.

Absorpsi melalui tempat-tempat lain, misalnya vagina, saluran nafas, kulit yang terluka, pada umumnya kurang baik, tetapi cukup menyebabkan reaksi toksik atau reaksi hipersensitivitas.

DISTRIBUSI. Semua sulfonamid terikat pada protein plasma terutama albumin dalam derajat yang berbeda-beda. Obat ini tersebar ke seluruh jaringan tubuh, karena itu berguna untuk infeksi sistemik. Dalam cairan tubuh kadar obat bentuk bebas mencapai 50-80 % kadar dalam darah. Pemberian sulfadiazin dan sulfisoksazol secara sistemik dengan dosis adekuat dapat mencapai kadar efektif dalam CSS (cairan serebrospinal) otak. Kadar taraf mantap di dalam CSS mencapai 10-80 % dari kadarnya dalam darah; pada meningitis kadar ini lebih tinggi lagi. Namun oleh karena timbulnya resistensi mikroba terhadap sulfonamid, obat ini jarang lagi digunakan untuk pengobatan meningitis. Obat dapat melalui sawar uri dan menimbulkan efek antimikroba dan efek toksik pada janin.

METABOLISME. Dalam tubuh, sulfa mengalami asetilasi dan oksidasi. Hasil oksidasi inilah yang sering menyebabkan reaksi toksik sistemik berupa lesi pada kulit dan gejala hipersensitivitas, sedangkan hasil asetilasi menyebabkan hilangnya aktivitas obat. Bentuk asetil pada N-4 merupakan metabolit utama, dan beberapa sulfonamid yang terasetilasi lebih sukar larut dalam air sehingga sering menyebabkan kristaluria atau komplikasi ginjal lain. Bentuk asetil ini lebih banyak terikat protein plasma daripada bentuk asalnya. Kadar bentuk terkonyugasi ini tergantung terutama pada besarnya dosis, lama pemberian, keadaan fungsi hati dan ginjal penderita.

EKSRESI. Hampir semua diekskresi melalui ginjal, baik dalam bentuk asetil maupun bentuk bebas. Masa paruh sulfonamid tergantung pada keadaan fungsi ginjal. Sebagian kecil diekskresi melalui tinja, empedu dan air susu ibu.

FARMAKOLOGI, SEDIAAN DAN POSOLOGI

Cara pemberian yang paling aman dan mudah ialah per oral, absorpsinya cepat dan kadar yang cukup dalam darah segera tercapai. Bila pemberian per oral tidak mungkin dilakukan maka dapat diberikan parenteral (IM atau IV). Penggunaan topikal sulfonamid umumnya telah ditinggalkan kecuali sulfasetamid untuk mata, mafenid asetat dan sulfadiazin perak untuk luka bakar, serta sulfasalazin untuk kolitis ulseratif.

Dosis obat tergantung dari umur penderita, macam dan hebatnya penyakit, cara pemberian, jenis sulfa dan keadaan fungsi ginjal; dan ini akan

diterangkan lebih lanjut pada pembicaraan masing-masing golongan sulfa.

Berdasarkan kecepatan absorpsi dan ekskresinya, sulfonamid dibagi dalam 3 golongan besar : (1) sulfonamid dengan absorpsi dan ekskresi cepat, antara lain sulfadiazin dan sulfisoksazol; (2) sulfonamid yang hanya diabsorpsi sedikit bila diberikan per oral dan karena itu kerjanya dalam lumen usus, antara lain ftalilsulfatiazol dan sulfasalazin; (3) sulfonamid yang terutama digunakan untuk pemberian topikal, antara lain sulfasetamid, mafenid, dan Ag-sulfadiazin; (4) sulfonamid dengan masa kerja panjang, seperti sulfadoksin, absorpsinya cepat dan ekskresinya lambat.

SULFONAMID DENGAN ABSORPSI DAN EKSRESI CEPAT. Sulfisoksazol.

Merupakan prototip golongan ini dengan efek antibakteri kuat. Sulfisoksazol hanya didistribusikan ke dalam cairan ekstrasel dan sebagian besar terikat pada protein plasma. Kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2-4 jam setelah pemberian dosis oral 2-4 g. Hampir 95 % obat diekskresi melalui urin dalam 24 jam sesudah pemberian dosis tunggal. Kadar obat ini dalam urin jauh melebihi kadarnya dalam darah sehingga mungkin bersifat bakterisid. Kadarnya dalam CSS hanya 1/3 dari kadar dalam darah.

Kelarutan sulfisoksazol dalam urin jauh lebih tinggi daripada sulfadiazin sehingga jarang menyebabkan hematuria atau kristaluria (0,2-0,3%). Sulfa ini dapat menggantikan golongan sulfa yang sukar larut dan toksik terhadap ginjal. Dosis permulaan untuk dewasa 2-4 g dilanjutkan dengan 1 g setiap 4-6 jam, sedangkan untuk anak 150 mg/kg berat badan sehari. Mula-mula diberikan setengah dosis tersebut, kemudian dilanjutkan dengan 1/6 dosis per hari setiap 4 jam (maksimal 6 g sehari). Sulfisoksazol dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang kadang-kadang bersifat letal. Sediaan sulfisoksazol tersedia dalam bentuk tablet 500 mg untuk pemberian oral.

Sulfametoksazol. Obat ini merupakan derivat sulfisoksazol dengan absorpsi dan ekskresi yang lebih lambat. Dapat diberikan pada penderita dengan infeksi saluran kemih dan infeksi sistemik. Kristaluria lebih sering timbul karena persentase asetilasinya tinggi.

Sulfametoksazol umumnya digunakan dalam bentuk kombinasi tetap dengan trimetoprim (di luar negeri ada sediaan tablet sulfametoksazol saja yang mengandung 500 mg zat aktif).

Sulfadiazin. Absorpsi di usus terjadi cepat dan kadar maksimal dalam darah dicapai dalam waktu 3-6 jam sesudah pemberian dosis tunggal.

Kira-kira 15-40% dari obat yang diberikan diekskresi dalam bentuk asetil yang lebih mudah diekskresi. Hampir 70% obat ini mengalami reabsorpsi di tubuli ginjal dan pemberian alkali memperbesar pembersihan ginjal dengan mengurangi reabsorpsi tubuli. Karena beberapa macam sulfa sukar larut dalam urin yang asam, maka sering timbul kristaluria dan komplikasi ginjal lainnya. Untuk mencegah ini penderita dianjurkan minum banyak air agar produksi urin tidak kurang dari 1200 ml/hari atau diberikan sediaan alkalis seperti Na-bikarbonat untuk menaikkan pH urin.

Dosis permulaan oral pada orang dewasa 2-4 g, dilanjutkan dengan 2-4 g dalam 3-6 kali pemberian; lamanya pemberian tergantung dari keadaan penyakit. Anak-anak berumur lebih dari dua bulan diberikan dosis awal setengah dosis per hari kemudian dilanjutkan dengan 60-150 mg/kg BB (maksimum 6 g/hari) dalam 4-6 kali pemberian. Sediaan biasanya terdapat dalam bentuk tablet 500 mg.

Sulfasitin (Sulfacytin) adalah sulfonamid yang ekskresinya cepat untuk penggunaan per oral pada infeksi saluran kemih. Masa paruhnya dalam darah lebih pendek daripada sulfisoksazol (4 jam vs 7 jam). Kadarnya dalam darah lebih rendah daripada kadar sulfisoksazol, oleh karena itu hanya digunakan untuk infeksi saluran kemih. Pemberian dimulai dengan dosis awal 500 mg, dilanjutkan dengan dosis 250 mg empat kali sehari. Sulfasitin tersedia dalam bentuk tablet 250 mg (tidak dipasarkan di Indonesia).

Sulfametizol. Sulfametizol termasuk golongan sulfonamid yang ekskresinya cepat, sehingga kadarnya dalam darah rendah setelah pemberian dosis biasa. Digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih dengan dosis 500-1000 mg dalam 3-4 kali pemberian sehari. Sulfametizol tersedia dalam bentuk tablet 250 atau 500 mg.

Kombinasi sulfa. Untuk mengurangi atau mencegah terjadinya kristaluria dibuat sediaan kombinasi tetap beberapa macam sulfa, misalnya sulfadiazin, sulfamerazin dan sulfametazin yang dikenal sebagai trisulfapirimidin. Kombinasi ini hanya tersedia dalam bentuk tablet atau suspensi oral. Kombinasi sulfa ini tidak menghasilkan potensi atau perluasan spektrum antibakteri.

SULFONAMID YANG HANYA DIABSORPSI SEDIKIT OLEH SALURAN Cerna.

Sulfasalazin. Obat ini digunakan untuk pengobatan kolitis ulseratif dan enteritis regional dan reumatoid arthritis. Sulfasalazin dalam usus diuraikan menjadi sulfapiridin yang diabsorpsi dan diekskresi melalui urin, dan 5-aminosalisilat yang mempunyai efek antiinflamasi. Reaksi toksik yang terjadi antara lain *Heinz-body anemia*, hemolisis akut pada penderita defisiensi G6PD, dan agranulositosis. Mual, demam, artralgia serta ruam kulit terjadi pada 20% penderita dan desensitisasi dapat mengurangi angka kejadian. Dosis awal ialah 0,5 g sehari yang ditingkatkan sampai 2-6 g sehari. Sulfasalazin tersedia dalam bentuk tablet 500 mg dan bentuk suspensi 50 mg/ml.

Suksinilsulfatiazol dan ftalisulfatiazol. Dalam kolon, kedua sulfa ini dihidrolisis oleh bakteri usus menjadi sulfatiazol yang berkhasiat antibakteri dan hampir tidak diabsorpsi oleh usus. Kedua obat ini tidak lagi dianjurkan penggunaannya karena terbukti tidak efektif untuk enteritis.

SULFONAMID UNTUK PENGGUNAAN TOPIKAL.

Sulfasetamid. Natrium sulfasetamid digunakan secara topikal untuk infeksi mata. Kadar tinggi dalam larutan 30% tidak mengiritasi jaringan mata, karena pHnya netral (7,4), dan bersifat bakterisid. Obat ini dapat menembus ke dalam cairan dan jaringan mata mencapai kadar yang tinggi, sehingga sangat baik untuk konjungtivitis akut maupun kronik.

Meskipun jarang menimbulkan reaksi sensitivitas, obat ini tidak boleh diberikan pada penderita yang hipersensitif terhadap sulfonamid.

Obat ini tersedia dalam bentuk salep mata 10% atau tetes mata 30%. Pada infeksi kronik diberikan 1-2 tetes setiap 2 jam untuk infeksi yang berat atau 3-4 kali sehari untuk penyakit kronik.

Ag-Sulfadiazin (sulfadiazin-perak). In vitro obat ini menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur, termasuk spesies yang telah resisten terhadap sulfonamid. Sulfadiazin-perak digunakan untuk mengurangi jumlah koloni mikroba dan mencegah infeksi luka bakar. Obat tidak dianjurkan untuk pengobatan luka yang besar dan dalam. Ag dilepaskan secara perlahan-lahan sampai mencapai kadar toksik yang selektif untuk mikroba. Namun mikroba dapat menjadi resisten terhadap obat ini. Ag hanya sedikit diserap tetapi sulfadiazin dapat mencapai kadar terapi bila permukaan yang diolesi cukup

luas. Walaupun jarang terjadi, efek samping dapat timbul dalam bentuk rasa terbakar, gatal dan erupsi kulit. Sulfadiazin-perak merupakan obat pilihan untuk pencegahan infeksi pada luka bakar. Obat ini tersedia dalam bentuk krem (10 mg/g) yang diberikan 1-2 kali sehari.

Mafenid (mafenid asetat) mengandung alfa-amino-p-toluen sulfonamid, digunakan secara topikal dalam bentuk krem (85 mg/g) untuk mengurangi jumlah koloni bakteri dan mencegah infeksi luka bakar oleh mikroba gram positif dan gram negatif. Obat ini tidak dianjurkan untuk pengobatan luka infeksi yang dalam. Kadang-kadang dapat terjadi superinfeksi oleh kandida. Pemberian krem 1-2 kali sehari dengan ketebalan 1-2 mm pada permukaan luka bakar. Sebelum pemberian obat, luka harus dibersihkan. Pengobatan dilanjutkan sampai dapat dilakukan pencangkokan kulit.

Mafenid cepat diabsorpsi melalui permukaan luka bakar, kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2-4 jam setelah pemberian. Efek samping berupa nyeri pada tempat pemberian, reaksi alergi dan kekeringan jaringan karena luka tidak dibalut dan metabolit obat menghambat enzim karbonat anhidrase. Urin dapat menjadi alkalis dan dapat terjadi asidosis metabolik yang berakibat sesak napas dan hiperventilasi.

SULFONAMID DENGAN MASA KERJA PANJANG. Sulfadoksin adalah sulfonamid dengan masa kerja 7 sampai 9 hari. Obat ini digunakan dalam bentuk kombinasi tetap dengan pirimetamin (500 mg sulfadoksin dan 25 mg pirimetamin) untuk pencegahan dan pengobatan malaria akibat *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin. Namun karena efek samping hebat seperti gejala Stevens-Johnson yang kadang-kadang sampai menimbulkan kematian, obat hanya digunakan untuk pencegahan bila resiko resistensi malaria cukup tinggi. Kombinasi ini juga digunakan untuk pencegahan *pneumonia pneumocystis carinii* pada penderita AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), meskipun penggunaannya belum luas dan efek sampingnya mungkin hebat.

EFEK NONTERAPI

Efek nonterapi sering timbul (sekitar 5%) pada penderita yang mendapat sulfonamid. Reaksi ini dapat hebat dan kadang-kadang bersifat fatal. Karena itu pemakaiannya harus berhati-hati. Bila mulai terlihat adanya gejala reaksi toksik atau sensitisasi,

pemakaiannya secepat mungkin dihentikan. Mereka yang pernah menunjukkan reaksi tersebut, untuk seterusnya tidak boleh diberi sulfonamid.

GANGGUAN SISTEM HEMATOPOETIK. Anemia hemolitik akut dapat disebabkan oleh reaksi alergi atau karena defisiensi aktivitas G6PD. Sulfadiazin jarang menimbulkan reaksi ini (0,05%). Agranulositosis terjadi pada sekitar 0,1% penderita yang mendapat sulfadiazin. Kebanyakan penderita sembuh kembali dalam beberapa minggu atau bulan setelah pemberian sulfonamid dihentikan. Anemia aplastik, sangat jarang terjadi dan dapat bersifat fatal. Hal ini diduga berdasarkan efek mielotoksik langsung.

Trombositopenia berat, jarang terjadi pada pemakaian sulfonamid. Trombositopenia ringan selintas lebih sering terjadi. Mekanisme terjadinya tidak diketahui.

Eosinofilia, dapat terjadi dan bersifat reversibel. Kadang-kadang disertai dengan gejala hipersensitivitas terhadap sulfonamid.

Pada penderita dengan gangguan sumsum tulang penderita AIDS atau yang mendapat kemoterapi dengan mielosupresan sering menimbulkan hambatan sumsum tulang yang bersifat reversibel.

GANGGUAN SALURAN KEMIH. Pemakaian sistemik dapat menimbulkan komplikasi pada saluran kemih, meskipun sekarang jarang terjadi karena telah banyak ditemukan sulfa yang lebih mudah larut seperti sulfisoksazol. Penyebab utama ialah pembentukan dan penumpukan kristal dalam ginjal, kaliks, pelvis, ureter, atau kandung kemih, yang menyebabkan iritasi dan obstruksi. Anuria dan kematian dapat terjadi tanpa kristaluria atau hematuria; pada autopsi ditemukan nekrosis tubular dan angiotik nekrotikans.

Bahaya kristaluria dapat dikurangi dengan membasakan (alkalinisasi) urin atau minum air yang banyak sehingga produksi urin mencapai 1000-1500 ml sehari. Kombinasi beberapa jenis sulfa dapat pula mengurangi terjadinya kristaluria seperti telah diterangkan di atas. Presipitasi sulfadiazin atau sulfamerazin tidak akan terjadi pada pH urin 7,15 atau lebih.

REAKSI ALERGI. Gambaran hipersensitivitas pada kulit dan mukosa bervariasi, berupa kelainan morbiliform, skarlatiniform, urtikariform, erisipeloid, pemfigoid, purpura, petekia, juga dapat timbul eritema nodosum, eritema multiformis tipe Stevens-Johnson, sindrom Behcet, dermatitis eksfoliativa

dan fotosensitivitas. Kontak dermatitis sekarang jarang terjadi. Gejala umumnya timbul setelah minggu pertama pengobatan tetapi mungkin lebih dini pada penderita yang telah tersensitisasi. Kecepatan terjadinya reaksi kulit 1,5% dengan sulfadiazin dan 2% dengan sulfisoksazol. Suatu sindrom yang menyerupai penyakit serum (*serum sickness*) dapat terjadi beberapa hari setelah pengobatan dengan sulfonamid. Hipersensitivitas sistemik difus kadang-kadang dapat pula terjadi. Sensitivitas silang dapat terjadi antara bermacam-macam sulfa.

Demam obat terjadi pada pemakaian sulfonamid dan mungkin juga disebabkan oleh sensitisasi; terjadi pada 3% kasus yang mendapat sulfisoksazol. Timbulnya demam tiba-tiba pada hari ketujuh sampai kesepuluh pengobatan, dan dapat disertai sakit kepala, menggigil, rasa lemah, pruritus dan erupsi kulit, yang semuanya bersifat reversibel. Demam obat ini perlu dibedakan dari demam yang menandai reaksi toksik berat misalnya agranulositosis dan anemia hemolitik akut.

Hepatitis yang terjadi pada 0,1% pasien dapat merupakan efek toksik atau akibat sensitisasi. Tanda-tanda seperti sakit kepala, mual, muntah, demam, hepatomegali, ikterus dan gangguan sel hati tampak 3-5 hari setelah pengobatan, dapat berlanjut menjadi atrofi kuning akut dan kematian. Kerusakan pada hepar dapat memburuk walaupun obat dihentikan.

LAIN-LAIN. Satu sampai 2% penderita mengeluh mual dan muntah yang mungkin bersifat sentral karena meski diberikan parenteral efek ini kadang-kadang juga timbul. Pemberian obat pada bayi dapat menyebabkan penggeseran ikatan bilirubin dengan albumin. Sulfonamid tidak boleh diberikan pada wanita hamil aterm.

INTERAKSI OBAT. Sulfonamid dapat berinteraksi dengan antikoagulan oral, antidiabetik sulfonilurea dan fenitoin. Dalam hal tersebut sulfa dapat memperkuat efek obat lain dengan cara hambatan metabolisme atau penggeseran ikatan dengan albumin. Pada pemberian bersama sulfonamid dosis obat-obat tersebut perlu disesuaikan.

PENGUNAAN KLINIK

Penggunaan sulfonamid sebagai obat pilihan pertama dan untuk pengobatan penyakit infeksi tertentu makin terdesak oleh perkembangan obat antimikroba lain yang lebih efektif serta meningkatnya jumlah mikroba yang resisten terhadap sulfa. Na-

mun peranannya meningkat kembali dengan ditemukannya kotrimoksazol.

Penggunaan topikal tidak dianjurkan karena kurang/tidak efektif, sedangkan resiko terjadinya reaksi sensitisasi tinggi, kecuali pemakaian lokal dari Na-sulfasetamid pada infeksi mata.

Infeksi saluran kemih. Sulfonamid pada saat ini bukan lagi obat pilihan pertama untuk infeksi saluran kemih, karena jumlah mikroba yang resisten makin meningkat. Namun demikian sulfisoksazol masih efektif untuk pengobatan infeksi saluran kemih dimana prevalensi resistensi mikroba masih rendah atau mikroba masih peka. Obat pilihan lain untuk infeksi saluran kemih antara lain trimetoprim-sulfametoksazol, antiseptik saluran kemih, derivat kuinolon dan ampisilin.

Kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol sangat berguna untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Masalah ini akan dibahas pada judul kotrimoksazol.

Disentri basiler. Sulfonamid tidak lagi merupakan obat terpilih, karena banyak strain yang telah resisten. Obat terpilih sekarang adalah ampisilin atau kloramfenikol. Trimetoprim-sulfametoksazol agaknya masih efektif pada pemberian per oral, meskipun di beberapa tempat telah terjadi resistensi. Dosis dewasa ialah 160 mg trimetoprim dan 800 mg sulfametoksazol setiap 12 jam selama 5 hari.

Meningitis oleh meningokokus. Banyak strain telah resisten terhadap sulfonamid, sehingga obat terpilih adalah penisilin G, ampisilin, sefalosporin generasi ketiga, atau kloramfenikol. Kemoprofilaksis perlu dipertimbangkan diberikan pada subyek yang berkontak langsung dengan penderita yang terinfeksi meningokokus. Rifampisin merupakan obat terpilih untuk profilaksis. Bila strain penyebabnya sensitif diberikan sulfisoksazol dengan dosis 1 gram setiap 12 jam sebanyak 4 dosis.

Nokardiosis. Sulfonamid sangat berguna untuk pengobatan infeksi oleh *Nocardia asteroides*. Sulfisoksazol atau sulfadiazin dapat diberikan 6-8 g/hari sampai beberapa bulan setelah semua gejala hilang. Untuk infeksi yang berat sulfonamid diberikan bersama ampisilin, eritromisin, dan streptomisin.

Trakoma dan inclusion conjunctivitis. Walaupun bukan merupakan obat terpilih, pemberian sulfonamid secara oral selama 3 minggu efektif untuk trakoma. Walaupun pemberian topikal mensupresi gejala infeksi, eradikasi mikroorganisme tidak terca-

pai. Infeksi sekunder dengan bakteri piogenik dapat diobati dengan tetrasiklin topikal. Dalam beberapa hari gejala-gejala lokal akan menghilang. Untuk *inclusion conjunctivitis (inclusion blenorrea)* diberikan salep sulfasetamid 10 % topikal selama 10 hari; dapat juga dipergunakan tetrasiklin.

Toksoplasmosis. Infeksi *Toxoplasmosis gondii* paling baik diobati dengan pirimetamin. Tetapi menurut pengalaman, lebih baik bila obat tersebut dikombinasi dengan sulfadiazin, sulfisoksazol atau trisulfapirimidin dosis penuh. Bila terjadi korioetinitis sebaiknya juga diberikan kortikosteroid.

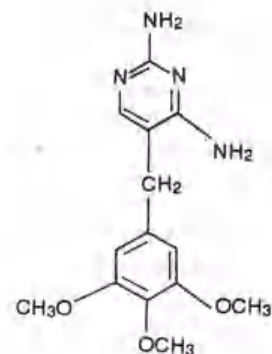
Kemoprofilaksis dengan sulfonamid. Sulfonamid juga digunakan sebagai kemoprofilaksis terutama untuk infeksi spesifik dengan bakteri-bakteri yang masih sensitif terhadap sulfa. Untuk mencegah infeksi maupun kambuhnya demam reumatik oleh *Streptococcus-hemolyticus group A*, sulfa sama efektifnya dengan penisilin oral. Sulfa tidak dapat membasmi *carrier streptokokus*, tetapi dapat mencegah timbulnya faringitis dan demam reumatik. Tetapi karena toksisitas sulfa dan kemungkinan infeksi oleh streptokokus yang resisten terhadap sulfa, maka penisilin lebih disukai untuk maksud ini. Sulfisoksazol dengan dosis 1 g, 2 kali sehari digunakan pada penderita yang hipersensitif terhadap penisilin. Dosis untuk anak setengah dari dosis orang dewasa. Bila timbul efek samping yang umumnya terjadi pada 8 minggu pertama pengobatan, maka perlu dilakukan pemeriksaan hitung leukosit setiap minggu selama 8 minggu. Untuk kemoprofilaksis disentri basiler dengan penyebab *Shigella*, kecuali strain yang telah resisten, dapat digunakan sulfadiazin atau sulfisoksazol 1-2 gram sehari selama 7 hari. Beberapa penulis menyatakan bahwa infeksi oleh meningokokus yang sensitif dapat dicegah dengan sulfadiazin atau sulfisoksazol. Namun, resistensi terhadap obat ini sekarang sangat meningkat. Profilaksis infeksi dengan sulfonamid sewaktu manipulasi saluran kemih, misalnya kateterisasi, diragukan kegunaannya.

1.2. KOTRIMOKSAZOL

Trimetoprim dan sulfametoksazol menghambat reaksi enzimatik obligat pada dua tahap yang berurutan pada mikroba, sehingga kombinasi kedua obat memberikan efek sinergi. Penemuan se-diaan kombinasi ini merupakan kemajuan penting

dalam usaha meningkatkan efektivitas klinik antimikroba. Kombinasi ini lebih dikenal dengan nama **kotrimoksazol**.

KIMIA. Sifat kimia sulfametoksazol telah dibicarakan di atas dan struktur kimianya dapat dilihat pada Gambar 40-3. Trimetoprim adalah suatu diamino-pirimidin yang bersifat basa lemah dengan pKa 7,3 dan sedikit larut dalam air. Struktur kimianya adalah sebagai berikut:



Gambar 40-3. Struktur kimia trimetoprim

EFEK TERHADAP MIKROBA

Spektrum Antibakteri. Spektrum antibakteri trimetoprim sama dengan sulfametoksazol, meskipun daya antibakterinya 20-100 kali lebih kuat daripada sulfametoksazol.

Mikroba yang peka terhadap kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol ialah: *Str. pneumoniae*, *C. diphtheriae*, dan *N. meningitis*, 50-95% strain *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pyogenes*, *Str. viridans*, *Str. faecalis*, *E. Coli*, *Pr. mirabilis*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Enterobacter*, *Aerobacter* spesies, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia* dan *Alcaligenes* spesies dan *Klebsiella* spesies. Juga beberapa strain stafilokokus yang resisten terhadap metisilin, trimetoprim atau sulfametoksazol sendiri, peka terhadap kombinasi tersebut. Kedua komponen memperlihatkan interaksi sinergistik. Kombinasi ini mungkin efektif walaupun mikroba telah resisten terhadap sulfonamid dan agak resisten terhadap trimetoprim. Sinergisme maksimum akan terjadi bila mikroba peka terhadap kedua komponen.

MEKANISME KERJA. Aktivitas antibakteri kotrimoksazol berdasarkan atas kerjanya pada dua tahap yang berurutan dalam reaksi enzimatis untuk membentuk asam tetrahidrofolat. Sulfonamid menghambat masuknya molekul PABA ke dalam molekul asam folat dan trimetoprim menghambat terjadinya reaksi reduksi dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Tetrahidrofolat penting untuk reaksi-reaksi pemindahan satu atom C, seperti pembentukan basa purin (adenin, guanin, dan timidin) dan beberapa asam amino (metionin, glisin). Sel-sel mamalia menggunakan folat jadi yang terdapat dalam makanan dan tidak mensintesis senyawa tersebut. Trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase mikroba secara sangat selektif. Hal ini penting, karena enzim tersebut juga terdapat pada sel mamalia.

Untuk mendapatkan efek sinergi diperlukan perbandingan kadar yang optimal dari kedua obat. Untuk kebanyakan kuman, rasio kadar sulfametoksazol : trimetoprim yang optimal ialah 20 : 1. Sifat farmakokinetik sulfonamid yang dipilih untuk kombinasi dengan trimetoprim sangat penting mengingat diperlukannya kadar yang relatif tetap dari kedua obat tersebut dalam tubuh. Trimetoprim pada umumnya 20-100 kali lebih poten daripada sulfametoksazol, sehingga sediaan kombinasi diformulasikan untuk mendapatkan kadar sulfametoksazol *in vivo* 20 kali lebih besar daripada trimetoprim.

RESISTENSI BAKTERI. Frekuensi terjadinya resistensi terhadap kotrimoksazol lebih rendah daripada terhadap masing-masing obat, karena mikroba yang resisten terhadap salah satu komponen masih peka terhadap komponen lainnya. Resistensi mikroba terhadap trimetoprim dapat terjadi karena mutasi. Resistensi yang terjadi pada bakteri gram negatif disebabkan oleh adanya plasmid yang membawa sifat menghambat kerja obat terhadap enzim dihidrofolat reduktase. Resistensi *S. aureus* terhadap trimetoprim ditentukan oleh gen kromosom, bukan oleh plasmid. Resistensi terhadap bentuk kombinasi juga terjadi *in vivo*. Prevalensi resistensi *E. coli* dan *S. aureus* terhadap kotrimoksazol meningkat pada penderita yang diberi pengobatan dengan sediaan kombinasi tersebut. Selama lima tahun penggunaan resistensi *S. aureus* meningkat dari 0,4% menjadi 12,6%. Dilaporkan pula terjadi-

nya resistensi pada beberapa jenis mikroba Gram negatif.

FARMAKOKINETIK

Rasio kadar sulfametoksazol dan trimetoprim yang ingin dicapai dalam darah ialah sekitar 20 : 1. Karena sifatnya yang lipofilik, trimetoprim mempunyai volume distribusi yang lebih besar dari pada sulfametoksazol. Dengan memberikan sulfametoksazol 800 mg dan trimetoprim 160 mg per oral (rasio sulfametoksazol : trimetoprim = 5 : 1) dapat diperoleh rasio kadar kedua obat tersebut dalam darah kurang lebih 20 : 1.

Trimetoprim cepat didistribusi ke dalam jaringan dan kira-kira 40 % terikat pada protein plasma dengan adanya sulfametoksazol. Volume distribusi trimetoprim hampir 9 kali lebih besar daripada sulfametoksazol. Obat masuk ke CSS dan saliva dengan mudah. Masing-masing komponen juga ditemukan dalam kadar tinggi di dalam empedu. Kira-kira 65% sulfametoksazol terikat pada protein plasma. Sampai 60% trimetoprim dan 25-50% sulfametoksazol diekskresi melalui urin dalam 24 jam setelah pemberian. Dua-pertiga dari sulfonamid tidak mengalami konjugasi. Metabolit trimetoprim ditemukan juga di urin. Pada penderita uremia, kecepatan ekskresi dan kadar urin kedua obat jelas menurun.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Kotrimoksazol tersedia dalam bentuk tablet oral, mengandung 400 mg sulfametoksazol dan 80 mg trimetoprim atau 800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim. Untuk anak tersedia juga bentuk suspensi oral yang mengandung 200 mg sulfametoksazol dan 40 mg trimetoprim/5 ml, serta tablet pediatrik yang mengandung 100 mg sulfametoksazol dan 20 mg trimetoprim. Untuk pemberian intravena tersedia sediaan infus yang mengandung 400 mg sulfametoksazol dan 80 mg trimetoprim per 5 ml. Dosis dewasa pada umumnya ialah 800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim setiap 12 jam. Pada infeksi yang berat diberikan dosis lebih besar. Pada penderita dengan gagal ginjal, diberikan dosis biasa bila bersihan kreatinin lebih dari 30 ml/menit; bila bersihan kreatinin 15-30 ml/menit, dosis 2 tablet diberikan setiap 24 jam dan bila bersihan kreatinin kurang dari 15 ml/menit, obat ini tidak boleh diberikan.

Dosis yang dianjurkan pada anak ialah trimetoprim 8 mg/kgBB/hari dan sulfametoksazol 40 mg/kgBB/hari yang diberikan dalam 2 dosis. Pemberian pada anak dibawah usia 2 tahun dan pada ibu hamil atau menyusui tidak dianjurkan.

Trimetoprim juga terdapat sebagai sediaan tunggal dalam bentuk tablet 100 dan 200 mg.

EFEK NONTERAPI

Pada dosis yang dianjurkan tidak terbukti bahwa kotrimoksazol menimbulkan defisiensi folat pada orang normal. Namun batas antara toksisitas untuk bakteri dan untuk manusia relatif sempit bila sel tubuh mengalami defisiensi folat. Dalam keadaan demikian obat ini mungkin menimbulkan megaloblastosis, leukopenia, atau trombositopenia. Kirakira 75% efek samping terjadi pada kulit, berupa reaksi yang khas ditimbulkan oleh sulfonamid. Namun demikian kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol dilaporkan dapat menimbulkan reaksi kulit sampai tiga kali lebih sering dibandingkan sulfisoksazol pada pemberian tunggal (5,9% vs 1,7%). Dermatitis eksfoliatif, sindrom Stevens-Johnson dan *toxic epidermal necrolysis* jarang terjadi. Gejala-gejala saluran cerna terutama berupa mual dan muntah; diare jarang terjadi. Glositis dan stomatitis relatif sering. Ikterus terutama terjadi pada penderita yang sebelumnya telah mengalami hepatitis kolestatik alergik. Reaksi susunan saraf pusat berupa sakit kepala, depresi dan halusinasi, disebabkan oleh sulfonamid. Reaksi hematologik lainnya ialah berbagai macam anemia (aplastik, hemolitik dan makrositik), gangguan koagulasi, granulositopenia, agranulositosis, purpura, purpura Henoch-Schönlein dan sulfhemoglobinemia. Pemberian diuretik sebelumnya atau bersamaan dengan kotrimoksazol dapat mempermudah timbulnya trombositopenia, terutama pada penderita usia lanjut dengan payah jantung; kematian dapat terjadi. Pada penderita AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*) yang diberi pengobatan kotrimoksazol untuk infeksi oleh *Pneumocystis carinii*, sering terjadi efek samping demam, lemah, erupsi kulit, dan/atau pansitopenia.

PENGUNAAN KLINIK

INFEKSI SALURAN KEMIH. Sulfonamid masih berguna untuk infeksi ringan saluran kemih bagian

bawah. Tetapi timbulnya resistensi makin meningkat terutama pada bakteri Gram negatif, sehingga sulfonamid tidak dapat diandalkan untuk pengobatan infeksi yang lebih berat pada saluran kemih bagian atas. Penting untuk membedakan infeksi pada ginjal dan infeksi pada saluran kemih bagian bawah. Pada keadaan pielonefritis akut yang disertai demam hebat dan bila ada kemungkinan timbulnya bakteremi dan syok, sebaiknya jangan diberi pengobatan dengan sulfonamid; tetapi dianjurkan pemberian suatu antimikroba yang bakterisid secara parenteral yang dipilih berdasarkan uji sensitivitas mikroba dari hasil kultur urin. Sulfonamid digunakan untuk pengobatan sistitis akut maupun kronik, infeksi kronik saluran kemih bagian atas dan bakteriuria yang asimtomatik. Sulfonamid efektif untuk sistitis akut tanpa penyulit pada wanita. Pengobatan infeksi ringan saluran kemih bagian bawah, dengan kotrimoksazol ternyata sangat efektif, bahkan untuk infeksi oleh mikroba yang telah resisten terhadap sulfonamid sendiri. Dosis 160 mg trimetoprim dan 800 mg sulfametoksazol setiap 12 jam selama 10 hari menyembuhkan sebagian besar penderita. Efek terapi sediaan kombinasi lebih baik daripada masing-masing komponennya terutama bila mikroba penyebabnya golongan *enterobacteriaceae*. Pemberian dosis tunggal (320 mg trimetoprim dengan 1600 sulfametoksazol) selama 3 hari, juga efektif untuk pengobatan infeksi akut saluran kemih yang ringan. Sediaan kombinasi ini terutama efektif untuk infeksi kronik dan berulang saluran kemih. Pada wanita, efektivitasnya mungkin disebabkan oleh tercapainya kadar terapi dalam sekret vaginal. Jumlah mikroba di sekitar *orificium urethrae* menurun sehingga kemungkinan terjadinya infeksi ulang pada saluran kemih bagian bawah berkurang. Trimetoprim juga ditemukan dalam kadar terapi pada sekret prostat dan efektif untuk pengobatan infeksi prostat. Dosis kecil (200 mg sulfametoksazol dan 40 mg trimetoprim per hari atau 2-4 kali dosis tersebut yang diberikan satu atau dua kali per minggu) efektif untuk mengurangi frekuensi kambuhnya infeksi saluran kemih pada wanita. Harus diingat bahwa trimetoprim saja juga cukup efektif untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Dosis dewasa yang umum digunakan ialah 100 mg setiap 12 jam. Untuk memberikan pengobatan dengan sediaan kombinasi tersebut perlu dipertimbangkan hasil pemeriksaan sensitivitas mikroba.

Infeksi berulang saluran kemih lebih sukar ditanggulangi daripada infeksi akut; infeksi kronik ini

pengobatan dengan sediaan kombinasi tersebut perlu dipertimbangkan hasil pemeriksaan sensitivitas mikroba.

Infeksi berulang saluran kemih lebih sukar ditanggulangi daripada infeksi akut; infeksi kronik ini mungkin disebabkan infeksi ulang oleh mikroba lain atau karena persistensi mikroba yang sama. Infeksi ulang biasanya dapat diatasi dengan antimikroba seperti sulfisoksazol, sedangkan kambuh oleh mikroba yang sama biasanya lebih sukar diatasi dan menunjukkan adanya sumber infeksi yang persisten di saluran kemih bagian atas yang sukar dibasmi. Sebab persistensi ini antara lain: (1) obstruksi yang bersifat fungsional atau mekanik yang menghambat pengosongan kandung kemih; (2) resistensi mikroba terhadap antibiotik yang biasa digunakan; (3) gangguan daya tahan tubuh seperti pada penderita diabetes melitus; (4) kombinasi dari ketiga hal di atas. Mikroba penyebabnya antara lain *Escherichia*, *Enterobacter* (*Aerobacter*), *Alcaligenes*, *Klebsiella*, *Proteus*, kokus gram positif (termasuk enterokokus) dan mikroba campuran. Laju penyembuhan infeksi kronik saluran kemih relatif rendah, apapun antimikroba yang digunakan, dan terapi supresif kronik atau pengobatan intermiten terhadap kambuhnya gejala merupakan tujuan pengobatan yang paling baik. Pengobatan dengan antibiotik pada kasus demikian ternyata tidak memberikan hasil yang lebih baik dan pemberian antibiotik jangka lama sering menimbulkan efek samping.

INFEKSI SALURAN NAFAS. Kotrimoksazol tidak dianjurkan untuk mengobati faringitis akut oleh *Str. pyogenes*, karena tidak dapat membasmi mikroba. Preparat kombinasi ini efektif untuk pengobatan bronkitis kronis dengan eksaserbasi akut. Preparat kombinasi ini juga efektif untuk pengobatan otitis media akut pada anak dan sinusitis maksilaris akut pada orang dewasa yang disebabkan oleh strain *H. influenzae* dan *Str. pneumoniae* yang masih sensitif. Beberapa galur pneumokokus penyebab bakteremia dilaporkan telah resisten terhadap obat ini.

INFEKSI SALURAN CERNA. Sediaan kombinasi ini berguna untuk pengobatan *shigellosis* karena beberapa strain mikroba penyebabnya telah resisten terhadap ampicilin. Namun demikian akhir-akhir ini dilaporkan terjadinya resistensi mikroba terhadap kotrimoksazol. Obat ini juga efektif untuk demam tifoid. Kloramfenikol tetap merupakan obat terpilih untuk demam tifoid, karena prevalensi resis-

tensi mikroba penyebabnya terhadap obat ini masih rendah.

Kotrimoksazol efektif untuk *carrier S. typhi* dan *Salmonella* spesies lain. Dosis yang dianjurkan: 160 mg trimetoprim – 800 mg sulfametoksazol dua kali sehari selama 3 bulan, tetapi dengan dosis ini penyakit masih dapat kambuh. Terjadinya penyakit kronik pada kandung empedu diduga karena kegagalan menghilangkan *carrier state* ini. Diare akut karena *E. coli* dapat dicegah atau diobati dengan pemberian trimetoprim tunggal atau kotrimoksazol.

INFEKSI OLEH PNEUMOCYSTIS CARINII. Pengobatan dengan dosis tinggi (trimetoprim 20 mg/kgBB per hari dengan sulfametoksazol 100 mg/kgBB per hari, dalam 3-4 kali pemberian) efektif untuk penderita infeksi yang berat pada penderita AIDS. Beberapa hasil penelitian telah memperlihatkan bahwa pengobatan dengan dosis kecil efektif untuk pencegahan infeksi *Pneumocystis carinii* pada penderita neutropeni.

INFEKSI GENITALIA. Karena resistensi mikroba kotrimoksazol tidak dianjurkan lagi untuk pengobatan gonore. Pemberian eritromisin 500 mg 4 kali sehari selama 10 hari atau 160 mg trimetoprim dan 800 mg sulfametoksazol per oral dua kali sehari selama 10 hari efektif untuk pengobatan *chancroid*.

INFEKSI LAINNYA. Infeksi oleh jamur nokardia dapat diobati dengan kombinasi ini. Banyak laporan mengemukakan bahwa sulfametoksazol mungkin efektif untuk pengobatan bruselosis bahkan bila ada lesi lokal seperti artritis, endokarditis atau epididimo-orkitis. Dosis yang diberikan berkisar antara 2 tablet (800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim) tiga kali sehari selama 1 minggu diikuti dengan 2 tablet per hari selama 2 minggu sampai 4-8 tablet per hari selama 2 bulan. Sebagian besar penderita sembuh terutama setelah pemberian rangkaian dosis yang disebut terakhir, namun 4% penderita kambuh dengan rangkaian dosis tersebut. Pemberian kotrimoksazol secara IV dengan karbenisilin ternyata efektif untuk pengobatan infeksi pada penderita neutropenia. Trimetoprim-sulfametoksazol juga berguna untuk pengobatan berbagai penyakit infeksi berat pada anak. Strain *S. aureus* yang telah resisten terhadap metisilin mungkin masih peka terhadap kotrimoksazol, tetapi vankomisin masih tetap merupakan obat pilihan untuk infeksi berat yang disebabkan oleh *S. aureus* yang telah resisten terhadap metisilin.

2. ANTISEPTIK SALURAN KEMIH

Beberapa obat antimikroba tidak dapat digunakan untuk mengobati infeksi sistemik yang berasal dari saluran kemih karena bioavailabilitasnya dalam plasma tidak mencukupi. Tetapi pada tubuli renalis, obat-obat ini akan mengalami pemekatan dan berdifusi kembali ke parenkim ginjal sehingga bermanfaat untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Oleh karena kadarnya hanya cukup tinggi pada saluran kemih saja, maka antimikroba seperti ini sering dianggap sebagai antiseptik lokal untuk infeksi saluran kemih.

Untuk infeksi akut saluran kemih yang disertai tanda-tanda sistemik seperti demam, menggigil, hipotensi dan lain-lain, obat antiseptik saluran kemih tidak dapat digunakan karena pada keadaan tersebut diperlukan obat dengan kadar efektif dalam plasma. Pengobatan rasional pada keadaan ini harus berdasarkan atas hasil biakan dan uji kepekaan kuman. Sementara menunggu hasil laboratorium, dapat diberikan obat golongan aminoglikosid misalnya gentamisin, atau sulfonamid, kotrimoksazol, ampicilin, sefalosporin, fluorokuinolon, dan lain-lain. Dengan pemberian selama 5-10 hari, biasanya infeksi akut dapat diredakan dan selanjutnya diberikan antiseptik saluran kemih sebagai pengobatan profilaksis atau supresif.

Infeksi saluran kemih yang sering kambuh pada pria usia lanjut seringkali disebabkan oleh adanya prostatitis kronis. Keadaan ini sulit diatasi karena obat sulit mencapai kelenjar prostat. Semua penderita dengan infeksi saluran kemih berulang harus diperiksa dengan teliti apakah disertai kelainan anatomis saluran kemih.

Perlu diingat bahwa pada gagal ginjal, hasil pengobatan seringkali tidak memuaskan karena hanya sedikit sekali obat yang dapat diekskresikan melalui ginjal. Selain itu beberapa obat mengalami akumulasi dalam badan sehingga perlu diperpanjang interval pemberiannya atau dikurangi dosisnya berdasarkan hasil pantauan kadar obat dalam plasma. Bila belum tersedia fasilitas untuk memantau kadar obat dalam plasma, bersihkan kreatinin dapat digunakan sebagai pegangan.

Antimikroba untuk infeksi akut dan sistemik saluran kemih telah dikemukakan pada bagian lain dalam buku ini, sehingga selanjutnya akan dibahas tentang antiseptik saluran kemih saja.

2.1. METENAMIN

KIMIA Metenamin atau heksamin adalah heksametilentetramin. Dalam suasana asam, metenamin terurai dan membebaskan formaldehid yang bekerja sebagai antiseptik saluran kemih. Formaldehid mematikan kuman dengan jalan menimbulkan denaturasi protein.

Reaksi ini berlangsung baik pada pH urin yang rendah. Pada pH lebih dari 7,4 obat ini tidak efektif.

EFEK ANTIMIKROBA. Metenamin aktif terhadap berbagai jenis mikroba. Kuman Gram negatif umumnya dapat pula dihambat dengan metenamin, kecuali *Proteus* karena kuman ini dapat mengubah urea menjadi amonium hidroksid yang menaikkan pH sehingga menghambat perubahan metenamin menjadi formaldehid.

Karena tidak terjadi resistensi kuman terhadap formaldehid, efektivitas metenamin tetap baik.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Metenamin dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati karena dalam lambung obat ini membebaskan amonia. Iritasi lambung sering terjadi bila diberikan dosis lebih dari 500 mg per kali.

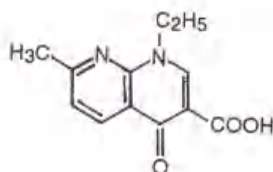
Dosis 4-8 g sehari selama lebih dari 3 minggu mungkin menimbulkan iritasi kandung kemih, proteinuria, hematuria dan erupsi kulit. Oleh karena itu dosis harus segera diturunkan bila urin telah steril. Sebenarnya metenamin tidak merupakan kontraindikasi untuk gagal ginjal, tetapi asamnya dapat memperburuk keadaan. Oleh karena itu metenamin mandelat misalnya, tidak boleh diberikan pada keadaan ini. Metenamin jangan diberikan bersama sulfonamid karena dapat menimbulkan kristaluria. Selama pengobatan dengan metenamin, penderita harus menghindari diri dari makanan/obat yang dapat meningkatkan pH urin misalnya susu, antasid.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Metenamin dan metenamin mandelat tersedia dalam bentuk tablet 0,5 g. Dosis untuk orang dewasa ialah 4 kali 1 gram/hari, diberikan setelah makan. Dosis untuk anak kurang dari 6 tahun ialah 50 mg/kgBB/hari yang dibagi dalam beberapa dosis.

INDIKASI. Obat ini digunakan untuk profilaksis terhadap infeksi saluran kemih berulang, khususnya bila ada residu kemih. Metenamin tidak diindikasikan untuk infeksi akut saluran kemih.

2.2. ASAM NALIDIKSAT

KIMIA. Kristal asam nalidiksate berupa bubuk putih atau kuning muda. Kelarutan dalam air rendah sekali, tetapi mudah larut dalam hidroksida alkali dan karbonat. Struktur molekulnya dapat dilihat pada Gambar 40-4.



Gambar 40-4. Struktur asam nalidiksate

SPEKTRUM ANTIMIKROBA. Asam nalidiksate bekerja dengan menghambat enzim DNA girase bakteri dan biasanya bersifat bakterisid terhadap kebanyakan kuman patogen penyebab infeksi saluran kemih. Obat ini menghambat *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* dan kuman-kuman koliform lainnya. *Pseudomonas spp.* biasanya resisten.

Resistensi terhadap asam nalidiksate tidak dipindahkan melalui plasmid (faktor R), tetapi dengan mekanisme lain. Resistensi terhadap asam nalidiksate telah menimbulkan masalah klinik.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian per oral, 96% obat akan diserap. Konsentrasinya dalam plasma kira-kira 20-50 µg/ml, tetapi 95% terikat dengan protein plasma. Dalam tubuh, sebagian dari obat ini akan diubah menjadi asam hidroksinalidiksate yang juga mempunyai daya antimikroba. Konyugasi terjadi sebagian besar dalam hepar. Masa paruh obat ini adalah 1 1/2-2 jam, tetapi dapat memanjang sampai 20 jam pada gagal ginjal.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Pemberian asam nalidiksate per oral kadang-kadang menimbulkan mual, muntah, ruam kulit dan urtikaria. Diare, demam, eosinofilia dan fotosensitivitas kadang-kadang timbul. Anemia hemolitik dapat juga timbul, walaupun hal ini jarang terjadi dan diduga berdasarkan defisiensi enzim G6PD.

Gejala SSP dapat berupa sakit kepala, vertigo dan kantuk. Pada anak dan bayi yang mendapat asam nalidiksate dosis tinggi, dapat timbul kejang yang mungkin disebabkan oleh peninggian tekanan intrakranial. Efek samping ini dapat pula timbul bila obat diberikan kepada penderita parkinsonisme, epilepsi dan gangguan sirkulasi darah pada otak. Asam nalidiksate tidak boleh diberikan pada bayi berumur kurang dari 3 bulan dan juga pada trimester pertama kehamilan.

Asam nalidiksate memberikan reaksi positif semua pada pemeriksaan reduksi urin menurut cara Benedict. Pada penderita dengan gangguan faal hati atau ginjal, terjadi akumulasi dalam tubuh sehingga obat ini harus diberikan hati-hati sekali.

Daya antibakterinya akan berkurang bila diberikan bersama nitrofurantoin. Oleh karena itu pemberian kombinasi asam nalidiksate dan nitrofurantoin dikontraindikasikan pada pengobatan infeksi saluran kemih.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Asam nalidiksate tersedia dalam bentuk tablet 500 mg. Dosis untuk orang dewasa ialah 4 kali 500 mg/hari. Obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil trimester pertama dan juga anak prapuber.

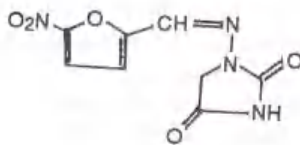
INDIKASI. Asam nalidiksate digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih bawah tanpa penyulit (misalnya sistitis akut). Obat ini tidak efektif untuk infeksi saluran kemih bagian atas, misalnya pielonefritis.

Dengan ditemukannya fluorokuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, dll.) yang mempunyai daya antibakteri dan sifat farmakokinetik yang lebih baik, tampaknya asam nalidiksate tidak akan banyak digunakan lagi di masa yang akan datang.

Asam pipemidat mempunyai indikasi klinik sama dengan asam nalidiksate. Dosisnya ialah 2 kali 400 mg/hari.

2.3. NITROFURANTOIN

KIMIA DAN EFEK ANTIMIKROBA. Nitrofurantoin adalah antiseptik saluran kemih derivat furan. Struktur molekulnya dapat dilihat pada Gambar 40-5. (lihat halaman berikut).



Gambar 40-5. Struktur nitrofurantoin

Obat ini efektif untuk kebanyakan kuman penyebab infeksi saluran kemih seperti *E. coli*, *Proteus species*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Clostridia* dan *B. subtilis*. Untuk *Proteus mirabilis* dan *Pseudomonas* obat ini kurang efektif. Resistensi dapat berkembang melalui pemindahan plasmid.

FARMAKOKINETIK. Nitrofurantoin diserap dengan cepat dan lengkap melalui saluran cerna. Pemberian obat bersama makanan bukan hanya mengurangi kemungkinan terjadinya iritasi lambung tapi juga mempertinggi bioavailabilitasnya.

Setelah diserap, obat ini terikat kuat dengan protein plasma dan cepat diekskresi melalui ginjal sehingga kadar obat bebas dalam darah tidak dapat mencapai kadar terapi. Masa paruhnya dalam serum hanya 20 menit dan kira-kira 40% obat ini diekskresi dalam bentuk asalnya, sehingga didapatkan kadar yang cukup tinggi dalam urin bila faal ginjal cukup baik.

Bila bersihan kreatinin kurang dari 40 ml/menit maka kadar obat dalam urin tidak cukup tinggi, sebaliknya terjadi akumulasi dalam darah sehingga kemungkinan terjadinya intoksikasi juga lebih besar. Dengan demikian nitrofurantoin tidak boleh diberikan pada penderita gagal ginjal.

Nitrofurantoin menyebabkan urin berwarna agak coklat.

EFEK NONTERAPI DAN KONTRAINDIKASI. Efek samping yang paling sering dijumpai ialah mual, muntah dan diare. Keluhan-keluhan ini dapat dikurangi dengan pemberian bersama makanan atau susu. Reaksi hipersensitivitas mungkin timbul berupa demam, leukopeni, granulositopeni, anemia hemolitik (pada penderita defisiensi enzim G6PD), ikterus kolestatik dan kerusakan hepatoseluler. Selain itu dapat timbul pneumonitis akibat reaksi alergi dan fibrosis pulmonus interstisial (jarang sekali terjadi).

Efek samping lain yang mungkin timbul ialah kelainan neurologik seperti sakit kepala, vertigo, kantuk, nistagmus, dan nyeri otot. Kelainan-kelainan lain bersifat sementara. Polineuropati lebih mudah terjadi pada penderita dengan gangguan faal ginjal, anemia, diabetes, defisiensi vitamin B kompleks atau gangguan keseimbangan elektrolit.

Nitrofurantoin dikontraindikasikan pada gangguan faal ginjal dengan bersihan kreatinin kurang dari 40 ml/menit. Obat ini juga dikontraindikasikan bagi wanita hamil aterm dan bayi berumur kurang dari 3 bulan, karena dapat menimbulkan anemia hemolitik.

Nitrofurantoin melawan efek anti bakteri asam nalidiksat di saluran kemih.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Nitrofurantoin tersedia dalam bentuk kapsul atau tablet 50 dan 100 mg. Dosis untuk orang dewasa ialah 3-4 kali 50-100 mg/hari. Untuk anak diberikan dosis 5-7 mg/kgBB/hari yang dibagi dalam beberapa dosis.

PENGUNAAN KLINIK. Nitrofurantoin efektif untuk mengobati bakteriuria yang disebabkan oleh infeksi saluran kemih bagian bawah. Penggunaannya terbatas untuk tujuan profilaksis atau pengobatan supresif infeksi saluran kemih menahun, yaitu setelah kuman penyebabnya dibasmi atau dikurangi dengan antimikroba lain yang lebih efektif.

Hidroksimetilnitrofurantoin digunakan dengan indikasi yang sama dengan nitrofurantoin. Dosisnya 4 kali 40 mg sehari per oral.

41. TUBERKULOSTATIK DAN LEPROSTATIK

Yusuf Zubaidi

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">1. Tuberkulostatik<ul style="list-style-type: none">1. 1. Streptomisin1. 2. Isoniazid1. 3. Rifampisin1. 4. Etambutol1. 5. Pirazinamid1. 6. Asam paraamino salisilat1. 7. Sikloserin1. 8. Kanamisin1. 9. Kapreomisin | <ul style="list-style-type: none">1.10. Etionamid1.11. Pengobatan Tuberkulosis
2. Leprostatik<ul style="list-style-type: none">2.1. Sulfon2.2. Rifampisin2.3. Klofazimin2.4. Amitiozon2.5. Obat-obat lain2.6. Kemoterapi lepra |
|---|--|

Tuberkulosis dan lepra disebabkan oleh kuman tahan asam yang sifatnya berbeda dengan kuman lain. Walaupun perkembangan penemuan obat baru untuk kedua penyakit ini tidak semarak seperti penemuan antibiotik baru untuk infeksi lain, pengenalan sifat mikobakteria lebih mendalam menyebabkan masa pengobatan dapat dipersingkat dan angka kekambuhan lebih kecil. Resistensi dan efek samping masih merupakan masalah utama dalam pengobatan tuberkulosis. Paduan obat mana yang paling baik juga masih diperdebatkan.

Pengobatan infeksi kuman tahan asam masih merupakan persoalan dan tantangan dalam bidang kemoterapi. Faktor yang mempersulit pengobatan ialah (1) kurangnya daya tahan hospes terhadap mikobakteria, (2) kurangnya daya bakterisid obat yang ada, (3) timbulnya resistensi kuman terhadap obat, dan (4) masalah efek samping obat. Tantangan ini lebih berat lagi dengan munculnya masa AIDS yang berkaitan erat dengan meningkatnya kejadian tuberkulosis.

1. TUBERKULOSTATIK

Obat yang digunakan untuk tuberkulosis digolongkan atas dua kelompok yaitu kelompok obat primer dan obat sekunder. Kelompok obat primer,

yaitu isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid, memperlihatkan efektivitas yang tinggi dengan toksisitas yang dapat diterima. Sebagian besar penderita dapat disembuhkan dengan obat-obat ini. Walaupun demikian, kadang terpaksa digunakan obat lain yang kurang efektif karena pertimbangan resistensi atau kontraindikasi pada penderita. Antituberkulosis sekunder adalah etionamid, paraaminosalisilat, sikloserin, amikasin, kapreomisin, dan kanamisin.

1.1. STREPTOMISIN

Dalam bab ini hanya akan dibicarakan penggunaan streptomisin pada tuberkulosis. Streptomisin ialah antituberkulosis pertama yang secara klinik dinilai efektif. Namun sebagai obat tunggal, bukan obat yang ideal.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Streptomisin *in vitro* bersifat bakteriostatik dan bakterisid terhadap kuman tuberkulosis. Kadar serendah 0,4 µg/ml dapat menghambat pertumbuhan kuman. Sebagian besar *M. tuberculosis strain human* dan *bovin* dihambat dengan kadar 10 µg/ml. Mikobakterium atipik fotokromatogen, skotokromatogen, nonkromatogen, dan spesies yang tumbuh cepat tidak peka terhadap streptomisin. Adanya mikroorganisme yang hidup

dalam abses atau kelenjar limfe regional serta hilangnya pengaruh obat setelah beberapa bulan pengobatan, mendukung konsep bahwa kerja streptomisin *in vivo* ialah **supresi**, bukan eradikasi kuman tuberkulosis. Obat ini dapat mencapai kavitas, tetapi relatif sukar berdifusi ke cairan intrasel.

RESISTENSI. Dalam populasi yang besar selalu terdapat kuman yang resisten terhadap streptomisin. Resistensi ini mungkin disebabkan oleh mutasi yang terjadi secara kebetulan. Kemungkinan terjadi resistensi *in vitro* dan *in vivo* sama besar. Secara umum dikatakan bahwa makin lama terapi dengan streptomisin berlangsung, makin meningkat resistensinya. Pada beberapa penderita resistensi ini terjadi dalam satu bulan. Setelah 4 bulan, 80% kuman tuberkulosis tidak sensitif lagi. Setengahnya tidak dapat dihambat dengan kadar 1000 µg/ml. Bila kavitas tidak menutup atau sputum tidak menjadi steril dalam waktu 2-3 bulan, bakteri yang tertinggal telah resisten dan pengobatan tidak efektif lagi. Penggunaan streptomisin bersama antituberkulosis lain menghambat terjadinya resistensi. Tetapi hal ini tidak mutlak, pada pengobatan jangka lama dapat juga terjadi resistensi kuman terhadap kedua obat itu.

FARMAKOKINETIK. Setelah diserap dari tempat suntikan, hampir semua streptomisin berada dalam plasma. Hanya sedikit sekali yang masuk ke dalam eritrosit. Streptomisin kemudian menyebar ke seluruh cairan ekstrasel. Kira-kira sepertiga streptomisin yang berada dalam plasma, terikat protein plasma. Streptomisin diekskresi melalui filtrasi glomerulus. Kira-kira 50-60% dosis streptomisin yang diberikan secara parenteral diekskresi dalam bentuk utuh dalam waktu 24 jam pertama. Sebagian besar jumlah ini diekskresi dalam waktu 12 jam. Masa paruh obat ini pada orang dewasa normal antara 2-3 jam, dan dapat sangat memanjang pada gagal ginjal. Ototoksitas lebih sering terjadi pada penderita yang fungsi ginjalnya terganggu.

EFEK NONTERAPI. Umumnya streptomisin dapat diterima dengan baik. Kadang-kadang terjadi sakit kepala sebentar atau malaise. Parestesi di muka terutama di sekitar mulut serta rasa kesemutan di tangan tidak mempunyai arti klinis yang penting. Reaksi hipersensitivitas biasanya terjadi dalam minggu-minggu pertama pengobatan. Streptomisin bersifat neurotoksik pada saraf kranial ke VIII, bila diberikan dalam dosis besar dan jangka lama. Walaupun demikian beberapa penderita yang baru

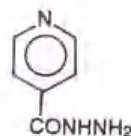
mendapat dosis total 10-12 gram dapat mengalami gangguan tersebut. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan audiometri basal dan berkala pada mereka yang mendapat streptomisin. Seperti aminoglikosida lainnya, obat ini juga **bersifat nefrotoksik**. Ototoksitas dan nefrotoksitas ini sangat tinggi kejadiannya pada kelompok usia di atas 65 tahun, oleh karena itu obat tidak boleh diberikan pada kelompok usia tersebut. Efek samping lain ialah reaksi anafilaktik, agranulositosis, anemia aplastik, dan demam obat. Belum ada data tentang efek teratogenik, tetapi pemberian obat pada trimester pertama kehamilan tidak dianjurkan. Selain itu dosis total tidak boleh melebihi 20 gram dalam 5 bulan terakhir kehamilan untuk mencegah ketulian pada bayi.

INTERAKSI OBAT. Interaksi dapat terjadi dengan obat penghambat neuromuskular berupa potensiasi penghambatan. Selain itu interaksi juga terjadi dengan obat lain yang juga bersifat ototoksik (misalnya asam etakrinat dan furosemid) dan yang bersifat nefrotoksik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Streptomisin terdapat dalam bentuk bubuk injeksi dalam vial 1 dan 5 gram. Dosisnya 20 mg/kgBB secara IM, maksimum 1 gram/hari selama 2 sampai 3 minggu. Kemudian frekuensi pemberian dikurangi menjadi 2-3 kali seminggu. Penderita dengan fungsi ginjal normal dapat menerima paduan ini untuk beberapa bulan. Dosis harus dikurangi untuk penderita usia lanjut, anak-anak, orang dewasa yang badannya kecil, dan penderita dengan gangguan fungsi ginjal.

1.2. ISONIAZID

Isoniazid atau isonikotinil hidrazid yang sering disingkat dengan INH, mempunyai rumus bangun seperti gambar di bawah. Hanya satu derivatnya yang diketahui menghambat pembelahan kuman tuberkulosis, yakni iproniazid, tetapi obat ini terlalu toksik untuk manusia.



Isoniazid

EFEK ANTIBAKTERI. Isoniazid secara *in vitro* bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid dengan KHM (konsentrasi hambatan minimum) sekitar 0,025-0,05 µg/ml. Pembelahan kuman masih berlangsung 2 sampai 3 kali sebelum dihambat sama sekali. Efek bakterisidnya hanya terlihat pada kuman yang sedang tumbuh aktif. Mikroorganisme yang sedang "istirahat" mulai lagi dengan pembelahan biasa bila kontakannya dengan obat dihentikan. Di antara mikobakteria atipik biasanya hanya *M. kansasii* yang peka terhadap isoniazid, tetapi sensitivitasnya harus selalu diuji secara *in vitro* karena kuman ini memerlukan kadar hambat yang lebih tinggi. Pada uji hewan, ternyata aktivitas isoniazid lebih kuat dibandingkan streptomisin. Isoniazid dapat menembus ke dalam sel dengan mudah.

MEKANISME KERJA. Mekanisme kerja isoniazid belum diketahui, tetapi ada beberapa hipotesis yang diajukan, di antaranya efek pada lemak, biosintesis asam nukleat, dan glikolisis. Ada pendapat bahwa efek utamanya ialah menghambat biosintesis asam mikolat (*mycolic acid*) yang merupakan unsur penting dinding sel mikobakterium. Isoniazid kadar rendah mencegah perpanjangan rantai asam lemak yang sangat panjang yang merupakan bentuk awal molekul asam mikolat. Isoniazid menghilangkan sifat tahan asam dan menurunkan jumlah lemak yang terekstraksi oleh metanol dari mikobakterium. Hanya kuman peka yang menyerap obat ke dalam selnya, dan ambilan ini merupakan proses aktif.

RESISTENSI. Petunjuk yang ada memberikan kesan bahwa mekanisme terjadinya resistensi berhubungan dengan kegagalan obat mencapai kuman atau kuman tidak menyerap obat. Pengobatan dengan INH ini juga dapat menyebabkan timbulnya *strain* baru yang resisten. Perubahan sifat dari sensitif menjadi resisten biasanya terjadi dalam beberapa minggu setelah pengobatan dimulai. Waktu yang diperlukan untuk timbulnya resistensi berbeda pada kasus yang berlainan.

FARMAKOKINETIK. Isoniazid mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kadar puncak dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian oral. Di hati, isoniazid terutama mengalami asetilasi, dan pada manusia kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik yang secara bermakna mempengaruhi kadar obat dalam plasma dan masa paruhnya. Asetilator cepat didapatkan pada orang-orang Eskimo dan Jepang, ase-

tilator lambat terutama pada orang Skandavia, Yahudi, dan Afrika Utara. Asetilasi cepat merupakan fenotip yang dominan heterozigot atau homozigot. Pada penderita yang tergolong asetilator cepat, kadar isoniazid dalam sirkulasi berkisar antara 30-50% kadar pada penderita dengan asetilasi lambat. Masa paruhnya pada keseluruhan populasi antara 1 sampai 3 jam. Masa paruh rata-rata pada asetilator cepat hampir 80 menit, sedangkan nilai 3 jam adalah khas untuk asetilator lambat. Masa paruh obat ini dapat memanjang bila terjadi insufisiensi hati. Perlu ditekankan bahwa perbedaan kecepatan asetilasi ini tidak berpengaruh pada efektivitas atau toksisitas isoniazid bila obat ini diberikan setiap hari. Tetapi, bila penderita tergolong asetilator cepat dan mendapat isoniazid seminggu sekali maka penyembuhannya mungkin kurang baik.

Isoniazid mudah berdifusi ke dalam sel dan semua cairan tubuh. Obat terdapat dengan kadar yang cukup dalam cairan pleura dan cairan asites. Kadar dalam cairan serebrospinal kira-kira 20% kadar dalam cairan plasma. Isoniazid mudah mencapai material kaseosa. Kadar obat ini pada mulanya lebih tinggi dalam plasma dan otot daripada dalam jaringan yang terinfeksi, tetapi kemudian obat tertinggal lama di jaringan yang terinfeksi dalam jumlah yang lebih dari cukup sebagai bakteristatik.

Antara 75-95% isoniazid diekskresi melalui urin dalam waktu 24 jam dan seluruhnya dalam bentuk metabolit. Ekskresi terutama dalam bentuk asetil isoniazid yang merupakan metabolit proses asetilasi, dan asam nikotinat yang merupakan metabolit proses hidrolisis. Sejumlah kecil diekskresi dalam bentuk isonikotinil glisin dan isonikotinil hidrazon, dan dalam jumlah yang kecil sekali berupa N-metil isoniazid.

EFEK NONTERAPI. Reaksi hipersensitivitas mengakibatkan demam, berbagai kelainan kulit berbentuk morbiliform, makulopapular, dan urtikaria. Reaksi hematologik dapat juga terjadi seperti agranulositosis, trombositopenia, dan anemia. Vaskulitis yang berhubungan dengan antibodi antinuklear dapat terjadi selama pengobatan, tetapi menghilang bila pemberian obat dihentikan. Gejala artritis seperti sakit sendi juga dapat terjadi.

Neuritis perifer paling banyak terjadi dengan dosis isoniazid 6 mg/kgBB/hari. Bila penderita tidak diberi piridoksin frekuensinya mendekati 2%.

Perubahan neuropatologik yang berhubungan dengan efek samping antara lain menghilangnya vesikel sinaps, membengkaknya mitokondria dan pecahnya akson terminal. Biasanya juga terjadi perubahan pada ganglia di daerah lumbal dan sakrum. Pemberian piridoksin sangat bermanfaat untuk mencegah perubahan tersebut. Pada pemberian isoniazid, ekskresi piridoksin meningkat dan konsentrasinya dalam plasma menurun sehingga memberi gambaran seperti defisiensi piridoksin.

Isoniazid dapat mencetuskan terjadinya kejang pada pasien dengan riwayat kejang. Neuritis optik dengan atrofi dapat juga terjadi. Gambaran lain neurotoksisitas ialah kedut otot, vertigo, ataksia, parestesia, stupor, dan ensefalopati toksik yang dapat berakhir fatal. Kelainan mental dapat juga terjadi selama menggunakan obat ini di antaranya euforia, kurangnya daya ingat sementara, hilangnya pengendalian diri, dan psikosis. Sedasi yang berlebihan atau inkoordinasi dapat muncul bila isoniazid diberikan bersama fenitoin karena isoniazid menghambat parahidroksilasi antikonvulsan tersebut. Efek samping ini hanya terjadi pada penderita asetilator lambat.

Isoniazid dapat menimbulkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat terjadinya nekrosis multilobular. Penggunaan obat ini pada penderita yang menunjukkan adanya kelainan fungsi hati akan menyebabkan bertambah parahnya kerusakan hati. Mekanisme toksisitas isoniazid tidak diketahui, walaupun diketahui bahwa asetilhidrazin suatu metabolit isoniazid, dapat menyebabkan kerusakan hati. Peranan alkohol juga dipertanyakan. Umur merupakan faktor yang sangat penting untuk memperhitungkan risiko efek toksik isoniazid pada hati. Kerusakan hati jarang terjadi pada penderita yang berumur di bawah 35 tahun. Makin tinggi umur seseorang makin sering ditemui kelainan ini. Kelainan yang paling banyak ditemui ialah meningkatnya aktivitas enzim transaminase. Penderita yang mendapat INH hendaknya selalu diamati dan dinilai kemungkinan adanya gejala-gejala hepatitis, kalau perlu diperiksa aktivitas enzim serum *glutamic-oxalacetic transaminase* (SGOT). Hepatitis karena pemberian isoniazid ini terjadi antara 4-8 minggu setelah pengobatan dimulai. Pemberian isoniazid pada penderita dengan riwayat penyakit hati harus dilakukan dengan hati-hati.

Efek samping lain yang terjadi ialah mulut terasa kering, rasa tertekan pada ulu hati, metemoglobinemia, tinitus, dan retensi urin. Bila penderita sebelumnya telah mempunyai predisposisi defi-

isiensi piridoksin, pemberian INH dapat menimbulkan anemia. Pengobatan dengan vitamin B₆ dosis besar, akan menyebabkan gambaran darah normal kembali.

Dosis isoniazid yang berlebih sebagai usaha bunuh diri menyebabkan koma, kejang-kejang, asidosis metabolik, dan hiperglikemia.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Isoniazid masih tetap merupakan obat yang sangat penting untuk mengobati semua tipe tuberkulosis. Efek nonterapi dapat dicegah dengan pemberian piridoksin dan pengawasan yang cermat pada penderita. Untuk tujuan terapi, obat ini harus digunakan bersama obat lain; untuk tujuan pencegahan dapat diberikan tunggal.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Isoniazid terdapat dalam bentuk tablet 50, 100, 300 dan 400 mg serta sirup 10 mg/ml. Dalam tablet kadang-kadang telah ditambahkan vitamin B₆. Isoniazid biasanya diberikan dalam dosis tunggal per oral tiap hari. Dosis umumnya 5 mg/kgBB, maksimum 300 mg/hari. Untuk tuberkulosis berat dapat diberikan 10 mg/kgBB, maksimum 600 mg/hari, tetapi tidak ada bukti bahwa dosis demikian besar ini lebih efektif. Anak di bawah 4 tahun dosisnya 10 mg/kgBB/hari. Isoniazid juga dapat diberikan secara intermiten 2 kali seminggu dengan dosis 15 mg/kgBB/hari. Piridoksin harus diberikan juga dengan dosis 10 mg/hari.

1.3. RIFAMPISIN

Rifampisin adalah derivat semisintetik rifamisin B yaitu salah satu anggota kelompok antibiotik makrosiklik yang disebut rifamisin. Kelompok zat ini dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Obat ini merupakan ion *zwitter*, larut dalam pelarut organik dan air yang pH nya asam.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Rifampisin menghambat pertumbuhan berbagai kuman gram-positif dan gram-negatif. Terhadap kuman gram-positif kerjanya tidak sekuat penisilin G, tetapi sedikit lebih kuat daripada eritromisin, linkomisin dan sefalotin. Terhadap kuman gram-negatif kerjanya lebih lemah daripada tetrasiklin, kloramfenikol, kanamisin, dan kolistin. Antibiotik ini sangat aktif terhadap *N. meningitidis*; kadar hambat minimalnya berkisar antara 0,1-0,8 µg/ml. Obat ini dapat menghambat pertumbuhan beberapa jenis virus.

In vitro, rifampisin dalam kadar 0,005-0,2 µg/ml dapat menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Di antara mikobakteria atipik, *M. kansasii* dihambat pertumbuhannya dengan kadar 0,25-1 µg/ml; sebagian besar turunan *M. serotuloceum* dan *M. Intracellulare* dihambat dengan kadar 4 µg/ml, tetapi beberapa galur baru dihambat bila kadar melebihi 16 µg/ml. *M. fortuitum* sangat resisten terhadap obat ini. In vivo, rifampisin meningkatkan aktivitas streptomisin dan isoniazid terhadap *M. tuberculosis*, tetapi tidak bersifat aditif terhadap etambutol.

Mekanisme kerja. Rifampisin terutama aktif terhadap sel yang sedang bertumbuh. Kerjanya menghambat DNA-dependent RNA polymerase dari mikobakteria dan mikroorganisme lain dengan menekan mula terbentuknya (bukan pemanjangan) rantai dalam sintesis RNA. Inti RNA Polymerase dari berbagai sel eukariotik tidak mengikat rifampisin dan sintesis RNANYa tidak dipengaruhi. Rifampisin dapat menghambat sintesis RNA mitokondria mamalia tetapi diperlukan kadar yang lebih tinggi daripada kadar untuk penghambatan pada kuman.

FARMAKOKINETIK. Pemberian rifampisin per oral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2-4 jam; dosis tunggal sebesar 600 mg menghasilkan kadar sekitar 7 µg/ml. Asam para-amino salisilat dapat memperlambat absorpsi rifampisin, sehingga kadar terapi rifampisin dalam plasma tidak tercapai. Bila rifampisin harus digunakan bersama asam para amino salisilat, maka pemberian kedua sediaan harus berjarak waktu 8-12 jam.

Setelah diserap dari saluran cerna, obat ini cepat diekskresi melalui empedu dan kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Penyerapannya dihambat oleh adanya makanan. Obat ini cepat mengalami deasetilasi, sehingga dalam waktu 6 jam hampir semua obat yang berada dalam empedu berbentuk deasetil rifampisin, yang mempunyai aktivitas antibakteri penuh. Rifampisin menyebabkan induksi metabolisme, sehingga walaupun bioavailabilitasnya tinggi, eliminasinya meningkat pada pemberian berulang. Masa paruh eliminasi rifampisin bervariasi antara 1,5 sampai 5 jam dan akan memanjang bila ada kelainan fungsi hepar. Pada pemberian berulang masa paruh ini memendek sampai kira-kira 40% dalam waktu 14 hari. Pada penderita asetilator lambat masa paruh memendek bila rifampisin diberikan bersama isoniazid. Sekitar 75% rifampisin terikat pada protein plasma. Obat ini ber-

difusi baik ke berbagai jaringan termasuk ke cairan otak. Luasnya distribusi ini tercermin dari warna merah pada urin, tinja, sputum, airmata, dan keringat penderita. Ekskresi melalui urin mencapai 30%, setengahnya merupakan rifampisin utuh sehingga penderita gangguan fungsi ginjal tidak memerlukan penyesuaian dosis. Obat ini juga dibuang lewat ASI.

Rifampisin didistribusi ke seluruh tubuh. Kadar efektif dicapai dalam berbagai organ dan cairan tubuh, termasuk cairan otak. Luasnya distribusi rifampisin tercermin dengan warna merah jingga pada urin, tinja, ludah, sputum, air mata dan keringat. Penderita harus diberi tahu akan hal pewarnaan ini.

EFEK NONTERAPI. Rifampisin jarang menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Dengan dosis biasa, kurang dari 4% penderita tuberkulosis mengalami efek toksik. Yang paling sering ialah ruam kulit, demam, mual dan muntah. Pada pemberian berselang dengan dosis lebih besar sering terjadi *flu like syndrome*, nefritis interstisial, nekrosis tubular akut, dan trombositopenia. Yang menjadi masalah ialah ikterus. Ada enam belas kematian dari 500.000 penderita yang diobati, yang dihubungkan dengan reaksi ini. Hepatitis jarang terjadi pada penderita dengan fungsi hepar normal. Pada penderita penyakit hati kronik, alkoholisme, dan usia lanjut insidens ikterus bertambah. Pemberian rifampisin intermiten dihubungkan dengan timbulnya sindrom hepatorenal. SGOT dan aktivitas fosfatase alkali yang meningkat akan menurun kembali bila pengobatan dihentikan. Angka kejadian hepatotoksitas rifampisin berbeda di tiap negara. Di India angka ini lebih tinggi daripada di Eropa atau AS, diduga karena pemberian obat di India tanpa melalui penapisan terhadap penyakit atau keadaan lain yang memudahkan terjadinya hepatitis, misalnya malnutrisi, infestasi parasit yang luas, infeksi virus, dan predisposisi genetik. Ekskresi rifampisin melalui empedu berkompetisi dengan media kontras yang digunakan untuk memeriksa fungsi kandung empedu dan dapat menyebabkan retensi BSP. Gangguan saluran cerna berupa rasa tidak enak di lambung, mual, muntah, kolik, dan diare kadang-kadang memerlukan penghentian terapi.

Berbagai keluhan yang berhubungan dengan sistem saraf seperti rasa lelah, mengantuk, sakit kepala, pusing, ataksia, bingung, sukar berkonsentrasi, sakit pada tangan dan kaki, dan melemahnya otot dapat juga terjadi.

Reaksi hipersensitivitas dapat berupa demam, pruritus, urtikaria, berbagai macam kelainan kulit, eosinofilia, dan rasa sakit pada mulut dan lidah. Hemolisis, hemoglobinuria, hematuria, insufisiensi ginjal dan gagal ginjal akut juga merupakan reaksi hipersensitivitas, tetapi jarang terjadi.

Trombositopenia, leukopenia sementara, dan anemia dapat terjadi selama terapi berlangsung. Efek teratogenik rifampisin tidak diketahui, tetapi lebih baik menghindari penggunaan obat ini selama kehamilan, karena obat ini dapat menembus sawar uri.

INTERAKSI OBAT. Pemberian PAS bersama rifampisin akan menghambat absorpsi rifampisin sehingga kadarnya dalam darah tidak cukup. Rifampisin merupakan pemacu metabolisme obat yang cukup kuat, sehingga berbagai obat hipoglikemik oral, kortikosteroid, dan kontrasepsi oral akan berkurang efektivitasnya bila diberikan bersama rifampisin. Mungkin dapat terjadi kehamilan pada pemberian bersama kontrasepsi oral. Rifampisin mungkin juga mengganggu metabolisme vitamin D sehingga dapat menimbulkan kelainan tulang berupa osteomalasia. Disulfiram dan probenesid dapat menghambat ekskresi rifampisin melalui ginjal. Rifampisin tampaknya meningkatkan hepatotoksitas INH terutama pada asetilator lambat.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Rifampisin merupakan obat yang sangat efektif untuk pengobatan tuberkulosis dan sering digunakan bersama isoniazid untuk terapi tuberkulosis jangka pendek. Efek sampingnya beraneka ragam, tetapi insidensnya rendah dan jarang sampai perlu menghentikan terapi.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Rifampisin di Indonesia terdapat dalam bentuk kapsul 150 mg dan 300 mg. Selain itu terdapat pula tablet 450 mg dan 600 mg serta suspensi yang mengandung 100 mg/5 ml rifampisin. Beberapa sediaan telah dikombinasi dengan isoniazid. Obat ini biasanya diberikan sehari sekali sebaiknya satu jam sebelum makan atau dua jam setelah makan. Dosis untuk orang dewasa dengan berat badan kurang dari 50 kg ialah 450 mg/hari dan untuk berat badan lebih dari 50 kg ialah 600 mg/hari. Untuk anak-anak dosisnya 10-20 mg/kgBB per hari dengan dosis maksimum 600 mg/hari.

1.4. ETAMIBUTOL

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Hampir semua galur *M. tuberculosis* dan *M. kansasii* sensitif terhadap etambutol. Etambutol tidak efektif untuk kuman lain. Obat ini tetap menekan pertumbuhan kuman tuberkulosis yang telah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin. Kerjanya menghambat sintesis metabolit sel sehingga metabolisme sel terhambat dan sel mati. Karena itu obat ini hanya aktif terhadap sel yang bertumbuh dengan khasiat tuberkulostatik.

Efektivitas pada hewan coba sama dengan isoniazid. In vivo, sukar menciptakan resistensi terhadap etambutol dan timbulnya pun lambat, tetapi resistensi ini timbul bila etambutol digunakan tunggal.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian oral sekitar 75-80% etambutol diserap dari saluran cerna. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian. Dosis tunggal 15 mg/kgBB menghasilkan kadar dalam plasma sekitar 5 µg/ml pada 2-4 jam. Masa paruh eliminasinya 3-4 jam. Kadar etambutol dalam eritrosit 1-2 kali kadar dalam plasma. Oleh karena itu eritrosit dapat berperan sebagai depot etambutol yang kemudian melepaskannya sedikit demi sedikit ke dalam plasma.

Dalam waktu 24 jam, 50% etambutol yang diberikan diekskresi dalam bentuk asal melalui urin, 10% sebagai metabolit, berupa derivat aldehid dan asam karboksilat. Bersihan ginjal untuk etambutol kira-kira 8,6 ml/menit/kg menandakan bahwa obat ini selain mengalami filtrasi glomerulus juga disekresi melalui tubuli. Etambutol tidak dapat menembus sawar darah otak, tetapi pada meningitis tuberkulosa dapat ditemukan kadar terapi dalam cairan otak.

EFEK NONTERAPI. Etambutol jarang menimbulkan efek samping. Dosis harian sebesar 15 mg/kgBB menimbulkan efek toksik yang minimal. Pada dosis ini kurang dari 2% penderita akan mengalami efek samping yaitu penurunan ketajaman penglihatan, ruam kulit, dan demam. Efek samping lain ialah pruritus, nyeri sendi, gangguan saluran cerna, malaise, sakit kepala, pening, bingung, disorientasi, dan mungkin juga halusinasi. Rasa kaku dan kesemutan di jari sering terjadi. Reaksi anafilaksis dan leukopenia jarang dijumpai.

Efek samping yang paling penting adalah gangguan penglihatan, biasanya bilateral, yang merupakan neuritis retrobulbar yaitu berupa turunnya

tajam penglihatan, hilangnya kemampuan membedakan warna, mengecilnya lapang pandangan, dan skotoma sentral maupun lateral. Insidens efek samping ini makin tinggi sesuai dengan peningkatan dosis, tetapi bersifat mampu pulih. Intensitas gangguan pun berhubungan dengan lamanya terapi. Dengan dosis 15 mg/kgBB tidak diperlukan pemeriksaan oftalmologi berkala, tetapi penderita harus diingatkan untuk melaporkan setiap perubahan penglihatan selama penggunaan etambutol. Bila ada keluhan penglihatan kabur, sebaiknya dilakukan pemeriksaan lengkap. Bila pasien sudah menderita kelainan mata sebelum menggunakan etambutol, perlu dilakukan pemeriksaan cermat sebelum terapi dengan etambutol dimulai.

Terapi dengan etambutol menyebabkan peningkatan kadar asam urat darah pada 50% penderita. Hal ini disebabkan oleh penurunan ekskresi asam urat melalui ginjal. Efek nonterapi ini mungkin diperkuat oleh isoniazid dan piridoksin.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Etambutol telah berhasil digunakan dalam pengobatan tuberkulosis dan menggantikan tempat asam para amino salisilat karena tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya serta dapat diterima dalam terapi. Manfaatnya yang utama dalam paduan terapi tuberkulosis ialah mencegah timbulnya resistensi kuman terhadap antituberkulosis lain.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Di Indonesia etambutol terdapat dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Ada pula sediaan yang telah dicampur dengan Isoniazid dalam bentuk kombinasi tetap. Dosis biasanya 15 mg/kgBB, diberikan sekali sehari. Ada pula yang menggunakan dosis 25 mg/kgBB selama 60 hari pertama, kemudian diturunkan menjadi 15 mg/kgBB. Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal dosisnya perlu disesuaikan karena etambutol terakumulasi dalam badan.

1.5. PIRAZINAMID

Pirazinamid adalah analog nikotinamid yang telah dibuat sintetiknya. Obat ini tidak larut dalam air.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Pirazinamid di dalam tubuh dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat yang aktif sebagai tuberkulostatik hanya pada media yang bersifat asam. *In vitro*, pertumbuhan kuman tuberkulosis dalam monosit

dihambat sempurna pada kadar pirazinamid 12,5 µg/ml. Mekanisme kerja obat ini belum diketahui.

FARMAKOKINETIK. Pirazinamid mudah diserap di usus dan tersebar luas ke seluruh tubuh. Dosis 1 gram menghasilkan kadar plasma sekitar 45 µg/ml pada dua jam setelah pemberian obat. Ekskresinya terutama melalui filtrasi glomerulus. Asam pirazinoat yang aktif kemudian mengalami hidroksilasi menjadi asam hidropirazinoat yang merupakan metabolit utama. Masa paruh eliminasi obat ini antara 10-16 jam.

EFEK NONTERAPI. Efek samping yang paling umum dan serius adalah kelainan hati. Bila pirazinamid diberikan dengan dosis 3 g per hari, gejala penyakit hati muncul pada kira-kira 15%, dengan ikterus pada 2-3% penderita dan kematian akibat nekrosis hati pada beberapa kasus. Gejala pertama adalah peningkatan SGOT dan SGPT. Oleh karena itu hendaknya dilakukan pemeriksaan fungsi hati sebelum pengobatan dengan pirazinamid dimulai, dan pemantauan terhadap transaminase serum dilakukan secara berkala selama pengobatan berlangsung. Jika jelas timbul kerusakan hati, terapi dengan pirazinamid harus dihentikan. Pirazinamid tidak boleh diberikan kepada penderita dengan kelainan fungsi hati. Obat ini menghambat ekskresi asam urat dan dapat menyebabkan kambuhnya pirai. Efek samping lain ialah artralgia, anoreksia, mual dan muntah, juga disuria, malaise, dan demam.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Pirazinamid terdapat dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Dosis oral ialah 20-35 mg/kgBB sehari (maksimum 3 g), diberikan dalam satu atau beberapa kali sehari.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Pirazinamid beberapa tahun yang lalu masih merupakan obat sekunder yang digunakan bila ada resistensi atau kontraindikasi terhadap obat primer. Sejak pengobatan tuberkulosis menggunakan paduan pengobatan jangka pendek, kedudukan pirazinamid berubah menjadi obat primer, obat ini lebih aktif pada suasana asam dan merupakan bakterisid yang kuat untuk bakteri tahan asam yang berada dalam sel makrofag. Kini, bersama INH dan rifampisin, pirazinamid merupakan obat yang penting untuk diberikan pada awal pengobatan tuberkulosis.

1.6. ASAM PARA AMINOSALISILAT

Sebelum ditemukan etambutol, para-amino salisilat (PAS) merupakan obat yang sering dikombinasikan dengan anti tuberkulosis lain.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. Obat ini bersifat bakteriostatik. In vitro sebagian besar strain *M. tuberculosis* sensitif terhadap PAS dengan kadar 1 ug/ml. Aktivitas antimikroba PAS sangat spesifik terhadap *M. tuberculosis* saja. Sebagian besar mikobakterium atipik tidak dihambat oleh obat tersebut. Efektivitas obat ini kurang bila dibandingkan dengan streptomisin, isoniazid, dan rifampisin. Pengobatan dengan PAS saja manfaatnya sangat kecil.

MEKANISME KERJA. PAS mempunyai rumus molekul yang mirip dengan asam para aminobenzoat (PABA). Mekanisme kerjanya sangat mirip dengan sulfonamid. Karena sulfonamid tidak efektif terhadap *M. tuberculosis* dan PAS tidak efektif terhadap kuman yang sensitif terhadap sulfonamid, maka ada kemungkinan bahwa enzim yang bertanggung jawab untuk biosintesis folat pada berbagai macam mikroba bersifat spesifik.

RESISTENSI. Secara umum resistensi in vitro terhadap PAS lebih sukar terjadi dibandingkan terhadap streptomisin. Resistensi terhadap PAS juga terjadi pada penderita yang sedang dalam pengobatan, walaupun terjadinya lebih lambat ketimbang streptomisin.

FARMAKOKINETIK. PAS mudah diserap melalui saluran cerna. Obat ini mencapai kadar tinggi dalam berbagai cairan tubuh kecuali dalam cairan otak. Masa paruh obat sekitar satu jam. Delapan puluh persen PAS diekskresi melalui ginjal, 50% di antaranya dalam bentuk terasetilasi. Penderita dengan insufisiensi ginjal tidak dianjurkan menggunakan PAS karena ekskresinya terganggu.

EFEK NONTERAPI. Insidens efek samping pada pemberian PAS hampir mencapai 10%, gejala yang agak menonjol ialah mual dan gangguan saluran cerna lainnya. Penderita tukak peptik tidak dianjurkan menggunakan obat ini. Reaksi hipersensitivitas umumnya terjadi dengan gambaran seperti demam, kelainan kulit yang disertai demam ataupun sakit sendi. Kelainan darah seperti leukopenia, agranulositopenia, eosinofilia, limfositosis, sindrom mononukleosis atipik, dan trombositopenia pernah dilaporkan. Pada keadaan tertentu dapat timbul hemolisis.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. PAS terdapat dalam bentuk tablet 500 mg yang diberikan dengan dosis oral 8-12 g sehari, dibagi dalam beberapa dosis.

1.7. SIKLOSERIN

Sikloserin merupakan antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces orchidaceus*, dan sekarang dapat dibuat secara sintetik.

KIMIA. Sikloserin berupa bubuk putih atau kekuningan, agak pahit, dan higroskopis. Obat ini larut dalam air sampai 100 mg/ml pada 25°C, stabil dalam larutan alkalis, tetapi cepat dirusak dalam larutan netral atau asam.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. In vitro, sikloserin menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* pada kadar 5-20 ug/ml melalui penghambatan sintesis dinding sel. Jenis-jenis yang sudah resisten terhadap streptomisin, PAS, INH, pirazinamid, dan viomisin mungkin masih sensitif terhadap sikloserin.

In vivo terlihat bahwa khasiat sikloserin berbeda pada berbagai spesies, tetapi efeknya paling nyata pada manusia.

FARMAKOKINETIK. Setelah pemberian oral absorpsinya baik; kadar puncak dalam darah dicapai 4-8 jam setelah pemberian obat. Dengan dosis 20 mg/kgBB diperoleh kadar dalam darah sebesar 20-35 ug/ml pada anak-anak. Dengan dosis 750 mg tiap 6 jam pada orang dewasa akan diperoleh kadar lebih dari 50 ug/ml.

Distribusi dan difusi ke seluruh cairan dan jaringan tubuh baik sekali. Sawar darah otak dapat diintasi dengan baik. Karena obat ini terkonsentrasi di urin, tidak diperlukan dosis besar untuk mengobati tuberkulosis saluran kemih.

Ekskresi maksimal tercapai dalam 2-6 jam setelah pemberian obat dan 50% diekskresi melalui urin dalam bentuk utuh selama 12 jam pertama. Bila ada insufisiensi ginjal, terjadi akumulasi obat dalam tubuh sehingga memperbesar kemungkinan reaksi toksik.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Sikloserin dalam bentuk kapsul 250 mg, diberikan 2 kali sehari. Dengan dosis ini kemungkinan reaksi toksik kecil. Jika keadaan lebih berat, dapat diberikan dosis lebih besar untuk jangka waktu yang lebih singkat. Hasil terapi paling baik bila dicapai kadar lembah dalam plasma sebesar 25-30 ug/ml. Oleh karena itu sebaiknya

kadar dalam plasma dipantau sewaktu-waktu selama pengobatan. Sikloserin dosis besar (250-500 mg tiap 6 jam) dapat digunakan dengan aman bila diberikan bersama piridoksin atau depresan SSP.

EFEK NONTERAPI. Efek samping yang paling sering timbul dalam penggunaan sikloserin ialah pada SSP dan biasanya terjadi dalam 2 minggu pertama pengobatan. Gejalanya ialah somnolen, sakit kepala, tremor, disartria, vertigo, gangguan tingkah laku, paresis, serangan psikosis akut, dan konvulsi. Serangan dapat menyerupai epilepsi *grand mal* atau epilepsi *petit mal*, dan insidensnya berhubungan dengan dosis yang digunakan. Dosis 2 gram sehari dapat menimbulkan konvulsi pada 5-10% penderita; dengan menurunkan dosis menjadi 500 mg sehari, insidensnya mencolok turun. Risiko konvulsi bertambah bila sikloserin diberikan bersama etilalkohol.

Karena efek pada SSP itu sikloserin dikontraindikasikan bagi penderita epilepsi, dan mungkin berbahaya pada orang yang sedang depresi atau yang mengalami ansietas.

INDIKASI. Sikloserin merupakan obat pilihan kedua untuk tuberkulosis. Obat ini hanya digunakan pada kegagalan terapi dengan obat primer atau bila kumannya resisten terhadap obat-obat itu. Penggunaannya harus bersama dengan obat lain yang efektif.

1.8. KANAMISIN.

Obat ini termasuk golongan aminoglikosida dan bersifat bakterisid dengan menghambat sintesis protein mikroba. Efeknya pada *M. tuberculosis* hanyalah bersifat supresif.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian IM obat ini diserap dengan cepat dan sempurna. Kanamisin sukar masuk ke cairan otak, tetapi pada peradangan kadarnya naik sampai 43% kadar dalam plasma. Metabolismenya dapat diabaikan, ekskresinya melalui ginjal kira-kira 90% dan dalam bentuk utuh. Masa paruh eliminasi obat ini sekitar 2 jam.

EFEK NONTERAPI. Kanamisin dapat menyebabkan gangguan pendengaran yang dihubungkan dengan hilangnya fungsi labirin. Kanamisin juga mempunyai efek nefrotoksik sedang. Reaksi hipersensitivitas seperti kemerahan kulit dan reaksi anafilaksis jarang terjadi. Belum ada data tentang efek teratogenik, tetapi obat ini tidak dianjurkan untuk

wanita hamil trimester pertama. Pemberian pada lima bulan terakhir masa kehamilan, dosis total tidak boleh lebih dari 20 gram untuk memperkecil kemungkinan terjadinya tuli kongenital. Hanya sejumlah kecil kanamisin masuk ke dalam air susu ibu. Interaksi obat dapat terjadi seperti yang terjadi pada streptomisin.

STATUS DALAM PENGobatan. Obat ini pernah digunakan sebagai antituberkulosis sekunder, tetapi karena ototoksitasnya dan karena telah ada obat lain yang lebih baik, kini telah ditinggalkan.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Obat ini biasanya terdapat dalam bentuk bubuk injeksi 1 gram/vial. Kanamisin biasanya diberikan 3-5 kali seminggu dengan dosis 15 mg/kgBB, maksimum 1 gram per kali.

1.9. KAPREOMISIN

Kapreomisin adalah suatu antituberkulosis polipeptida yang dihasilkan juga oleh *Streptomyces* sp. Obat ini terutama digunakan pada infeksi paru oleh *M. tuberculosis* yang resisten terhadap antituberkulosis primer. Dibandingkan dengan kanamisin, kapreomisin kurang toksik dan efek bakteriostatiknya lebih besar. Efektivitasnya hampir sama dengan streptomisin, dan karena tak ada resistensi silang dengan streptomisin, obat ini dapat digunakan untuk kuman yang telah resisten terhadap streptomisin.

EFEK NONTERAPI. Pada hewan coba dan uji klinik, kapreomisin memperlihatkan nefrotoksitas dengan tanda antara lain naiknya BUN, menurunnya bersih kreatinin, dan albuminuria. Oleh karena itu obat ini tidak digunakan rutin sebagai pengganti streptomisin. Dan kalau ditemukan tanda-tanda tersebut di atas, harus dihentikan penggunaannya.

Kapreomisin juga merusak saraf otak VIII, oleh karena itu perlu dilakukan audiometri dan pemeriksaan fungsi vestibuler sebelum mulai pemberiannya. Efek samping lain adalah hipokalemia, memburuknya angka-angka uji fungsi hati, eosinofilia, leukositosis dan leukopenia, serta trombositopenia.

STATUS DALAM PENGobatan. Kapreomisin hanya digunakan dalam kombinasi dengan antituberkulosis lain. Dalam kombinasi dengan etambutol dan INH, obat ini terbukti bermanfaat dalam terapi

tuberkulosis yang gagal diobati. Kapreomisin tidak tersedia di Indonesia.

1.10. ETIONAMID

Etionamid merupakan turunan tioisonikotinamid. Zat ini berwarna kuning dan tidak larut dalam air.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI. In vitro, etionamid menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* jenis *human* pada kadar 0,6-2,5 µg/ml. Basil yang sudah resisten terhadap tuberkulostatik lain masih sensitif terhadap etionamid. Mikobakterium jenis lain kurang sensitif terhadap etionamid, atau memerlukan kadar yang lebih tinggi. Obat ini sama efektifnya terhadap basil intrasel maupun ekstrasel.

Resistensi mudah terjadi bila dosis kurang tinggi atau obat ini digunakan sendiri, dan timbul lebih lambat jika dikombinasi dengan streptomisin atau INH.

FARMAKOKINETIK. Pada pemberian per oral etionamid mudah diabsorpsi. Kadar puncak tercapai dalam 3 jam dan kadar terapi bertahan selama 12 jam. Distribusi cepat, luas, dan merata ke seluruh cairan dan jaringan tubuh. Ekskresi berlangsung cepat dan terutama dalam bentuk metabolitnya, hanya 1% dalam bentuk aktif.

EFEK NONTERAPI. Efek samping yang paling sering dijumpai adalah anoreksia, mual, dan muntah. Sering juga terjadi hipotensi postural yang hebat, depresi mental, mengantuk, dan astenia. Dapat pula terjadi rasa kecap metalik, sedangkan kejang dan neuropati primer jarang terjadi. Efek samping lain pada sistem saraf mencakup gangguan pada saraf olfaktorius, penglihatan kabur, diplopia, vertigo, parestesia, sakit kepala, rasa lelah, dan tremor. Kemerahan kulit, purpura, stomatitis, ginekomastia, impotensi, menoragi, akne, dan alopesia juga pernah dilaporkan.

Hepatitis terjadi pada sekitar 5% penderita yang menggunakan obat ini. Gejala hepatotoksik hilang bila pengobatan dihentikan. Fungsi hati penderita yang mendapat etionamid perlu diperiksa secara teratur dan penggunaannya dianjurkan bersama dengan piridoksin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Etionamid terdapat dalam bentuk tablet 250 mg. Dosis awal ialah dua kali 250 mg sehari, kemudian dinaikkan setiap lima

hari dengan 125 mg sampai maksimal 1 g/hari. Obat ini sebaiknya diberikan pada waktu makan untuk mengurangi iritasi lambung.

STATUS DALAM PENGOBATAN. Etionamid merupakan antituberkulosis sekunder yang harus dikombinasi dengan antituberkulosis lain bila obat primer tidak efektif lagi atau dikontraindikasikan. Obat ini tidak beredar di Indonesia.

1.11. PENGOBATAN TUBERKULOSIS

Tuberkulosis dapat menyerang beberapa organ tubuh, di antaranya paru-paru, ginjal, tulang, dan usus. Pembahasan di sini diarahkan terutama terhadap pengobatan tuberkulosis paru.

Pengobatan tuberkulosis mengalami perubahan cukup besar dalam sejarahnya, mulai dari pengobatan sanatorium, terapi kolaps, kemudian terapi obat. Dengan tersedianya obat-obat yang efektif kini pengobatan tuberkulosis lebih banyak dilakukan dengan rawat jalan ketimbang rawat inap. Tidak diperlukan lagi istirahat baring yang berkepanjangan untuk mempercepat penyembuhan. Yang penting adalah menyadarkan penderita dan memberikan motivasi agar rajin makan obat dan mengunjungi Pusat Kesehatan secara teratur untuk pemantauan penyakitnya.

Tujuan pengobatan tuberkulosis ialah memusnahkan basil tuberkulosis dengan cepat dan mencegah kambuh. Idealnya pengobatan untuk menghasilkan pemeriksaan sputum negatif baik pada uji hapusan dahak maupun biakan kuman, dan hasil ini tetap negatif untuk selama-lamanya. Ada kesepakatan umum bahwa apa yang disebut sebagai paduan pengobatan yang efektif ialah paduan pengobatan yang gagal-kambuhnya kurang dari 5%. Pada bagian ini akan dibahas beberapa masalah yaitu: (1) pemilihan obat, (2) resistensi, (3) paduan terapi, (4) paduan terapi tuberkulosis pada penderita defisiensi imun, (5) efek samping, (6) pengobatan pencegahan, (7) terapi kortikosteroid pada tuberkulosis, dan (8) penilaian hasil pengobatan.

PEMILIHAN OBAT. Ada dua prinsip pengobatan tuberkulosis, yaitu a) paling sedikit menggunakan dua obat, dan b) pengobatan harus berlangsung setidaknya 3-6 bulan setelah sputum negatif untuk tujuan sterilisasi lesi dan mencegah kambuh.

Hanya basil yang sedang membelah yang dapat dibunuh oleh antituberkulosis. *Mycobacterium tuberculosis* bersifat aerob obligat, karenanya fre-

kuensi pembelahan dan aktivitas metabolismenya bervariasi tergantung kadar oksigen di tempat hidupnya. Selain itu, basil ini juga dipengaruhi oleh pH lingkungan sekitarnya. Ada hipotesis yang menyatakan bahwa kuman tuberkulosis yang berkembang dalam lesi dapat dibedakan atas 3 kelompok berdasarkan tempat basil berada. Pertama, basil yang berada dalam kavitas (lesi rongga) dan aktif membelah karena tekanan oksigen dalam kavitas ini tinggi dan suasananya netral atau agak basa. Kedua, basil yang berada dalam lesi berkiju tertutup dan membelah secara lambat atau intermiten (berselang) karena tekanan oksigen di sini rendah dan suasananya netral. Kelompok ketiga adalah basil yang berada dalam sel makrofag yang suasananya asam. Basil di sini relatif lambat membelah. Kemudian ada bukti bahwa efektivitas antituberkulosis berbeda tergantung dari kecepatan pembelahan populasi basil dan pH lingkungannya. Inilah yang mendasari pengobatan tuberkulosis dalam dua puluh tahun terakhir ini.

Pengobatan tuberkulosis paru-paru hampir selalu menggunakan tiga obat INH, rifampisin, dan pirazinamid pada dua bulan pertama selama tidak ada resistensi terhadap satu atau lebih antituberkulosis primer ini. Isoniazid dan rifampisin adalah dua obat yang sangat kuat dan bersifat bakterisid untuk basil ekstrasel, intrasel (dalam makrofag), dan basil dalam jaringan yang berkiju. Tetapi, rifampisin dan pirazinamid lebih aktif pada basil dalam sel (makrofag) dan dalam jaringan berkiju daripada isoniazid (lihat tabel 41-1).

Streptomisin bersifat bakterisid hanya pada sebagian besar basil ekstrasel yang membelah de-

ngan cepat di lesi rongga. Penggunaan obat ini terbatas, karena harus diberikan secara intramuskuler dan jelas bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Kini streptomisin digunakan untuk pengobatan tuberkulosis hanya bila terdapat resistensi terhadap salah satu dari obat yang digunakan dalam paduan pengobatan jangka pendek.

Etambutol dalam dosis 15 mg/kgBB bersifat bakteriostatik, tetapi dalam dosis 25 mg/kgBB bersifat bakterisid. Alasan penggunaan obat ini dalam paduan terapi adalah karena kemampuannya mencegah dan menghambat timbulnya resistensi terhadap obat lain dalam paduan itu. Biasanya etambutol tidak dimasukkan dalam paduan pengobatan baru, karena khasiatnya dalam dosis biasa hanya sebagai bakteriostatik, sedangkan harganya mahal. Dalam memilih obat, selain dipertimbangkan efektivitasnya harus dipertimbangkan juga efek samping atau efek toksiknya. Hal ini telah dibahas dalam uraian tentang masing-masing obat.

REGIMEN PENGobatan. Semula, sebelum ada hipotesis tentang populasi basil yang berbeda dalam kecepatan pembelahannya, pengobatan tuberkulosis masih memakan waktu 18 bulan atau lebih walaupun menggunakan rifampisin. Pengobatan selama 18 bulan tanpa rifampisin sekarang disebut sebagai "pengobatan jangka panjang", sedangkan pengobatan dengan rifampisin memakan waktu lebih pendek, antara 6-8 bulan, dan disebut sebagai "pengobatan jangka pendek". Kini semua pasien tuberkulosis diobati dalam jangka pendek, kecuali terdapat kontraindikasi bagi rifampisin. Paduan terapi jangka pendek ini sangat bervariasi dalam komponen dan lama pengobatan. Paduan terapi jangka pendek ini terus disempurnakan melalui penelitian untuk memperkecil biaya, mengurangi jumlah obat, dan memperpendek waktu tanpa mengurangi mutu hasil pengobatan. Beberapa paduan terapi untuk penderita dengan BTA (basil tahan asam) positif akan dibahas berikut ini :

(1) Paduan 9HR, artinya pengobatan dilakukan selama sembilan bulan dengan pemberian INH 300 mg dan rifampisin 600 mg setiap hari : selama 9 bulan.

(2) Paduan HR/8H2R2, artinya INH dan rifampisin diberikan setiap hari selama satu bulan dengan dosis INH 300 mg dan rifampisin 600 mg per hari, disusul pemberian INH 900 mg dan rifampisin 600 mg seminggu dua kali selama 8 bulan.

Kedua paduan terapi ini diterapkan di Amerika Serikat pada pasien yang tidak mengandung basil

Tabel 41-1. AKTIVITAS OBAT BERDASARKAN KECEPATAN PEMBELAHAN BASIL TUBERKULOSIS DAN pH LINGKUNGAN

Obat	membelah cepat pH netral/agak basa	membelah lambat	
		pH asam	pH netral
Streptomisin	+++	0	0
Isoniazid	++	+	±
Rifampisin	++	+	+
Pirazinamid	+ atau ±	++	0
Etambutol	±	±	0

Keterangan : 0 = tidak mempunyai aktivitas

± = aktivitasnya sebagai bakteriostatik

+, ++, dan +++ aktivitasnya sebagai bakterisid dengan peningkatan aktivitasnya

Sumber : AMA Drug Evaluation hal 1451.

resisten terhadap salah satu obat yang digunakan. Bila ada basil resisten, maka pengobatan ditambah dengan pirazinamid atau etambutol. Pasien diperiksa dahaknya untuk melihat perkembangan basil tahan asam setiap bulan sampai basil tahan asam negatif. Selanjutnya pemeriksaan dilakukan tiga bulan sekali. Pengobatan diteruskan sekurang-kurangnya 6 bulan setelah basil tahan asam negatif.

(3) Paduan 2HRZ/4HR terdiri dari dua bulan pertama diberikan INH 5 mg/kgBB (maksimum 300 mg), rifampisin 20 mg/kgBB (maksimum 600 mg) dan pirazinamid 5-25 mg/kgBB (maksimum 2 g) diberikan setiap hari pada dua bulan pertama disusul dengan pemberian INH dan rifampisin selama 4 bulan berikutnya dengan dosis yang sama. Paduan ini juga dilaksanakan di Amerika Serikat.

(4) Paduan 2HRZ/4H2R2. Selama dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid dengan dosis yang sama dengan dosis paduan (3), disusul pemberian INH 5 mg/kgBB (maksimum 300 mg) dan rifampisin 10 mg/kgBB (maksimum 600 mg) diberikan dua kali seminggu selama 4 bulan berikutnya. Paduan ini diterapkan di Amerika Serikat dan beberapa negara lain.

(5) Paduan 2HRZ/4H3R3. Dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid setiap hari disusul INH dan rifampisin 3 kali seminggu selama 4 bulan berikutnya. Paduan ini banyak digunakan di negara-negara yang sedang berkembang.

(6) Paduan 2H3R3Z3/4H3R3 artinya selama 6 bulan diberikan obat hanya 3 kali seminggu. Untuk dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid 3 kali seminggu disusul pemberian INH dan pirazinamid saja 3 kali seminggu selama 4 bulan berikutnya. Paduan ini sedang dalam penelitian lebih lanjut.

(7) Pada paduan 2HRZE/4H3R3, diberikan INH 300 mg, rifampisin 450 mg, etambutol 750 mg, dan pirazinamid 1500 mg setiap hari selama dua bulan pertama dilanjutkan dengan pemberian INH 600 mg dan rifampisin 450 mg tiga kali seminggu selama 4 bulan. Paduan ini diterapkan pada program pemberantasan tuberkulosis dengan BTA positif di Indonesia mulai tahun 1993. Paduan ini dibuat berdasarkan anjuran WHO dengan penyesuaian dosis berdasarkan pengalaman yang diperoleh dari program yang telah dilaksanakan sejak beberapa tahun.

(8) Paduan 2HRZ/2H3R3 berarti selama dua bulan diberikan setiap hari INH 300 mg, rifampisin 450 mg, dan pirazinamid 1500 mg, disusul kemudian INH 600 mg dan rifampisin 450 mg diberikan 3

kali seminggu selama dua bulan. Paduan ini diterapkan dalam program pemberantasan pada yang BTA-nya negatif, tetapi gambaran rontgen positif.

RESISTENSI. Resistensi kuman adalah salah satu masalah penting dalam pengobatan tuberkulosis. Walaupun pada pembahasan masing-masing obat masalah ini telah disinggung, tampaknya perlu dikemukakan lagi dalam kaitannya dengan pengobatan. Yang harus diingat adalah pada penggunaan obat tunggal akan cepat dan mudah terjadi resistensi. Atas dasar ini pengobatan tuberkulosis selalu mencakup dua obat atau lebih untuk mencegah dan memperlambat terjadinya resistensi. Adanya resistensi terhadap antituberkulosis pada penderita yang belum pernah diobati telah banyak dipublikasi. Namun, banyak ahli berpendapat masalah ini belum sampai mengancam penggunaan obat yang efektif. Banyak publikasi mengatakan bahwa angka kejadian resistensi basil tuberkulosis yang diisolasi dari pasien bergantung pada daerah geografik, etnik, dan sosioekonomi populasi yang diteliti. Dalam suatu studi, resistensi basil terhadap streptomisin, isoniazid, dan rifampisin pada pasien yang telah mendapat pengobatan di negara Amerika Latin, Asia atau Afrika lebih sering terjadi dibandingkan dengan di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa. Di negara-negara yang sedang berkembang, kasus tuberkulosis banyak dan insidensi resistensi terhadap isoniazid dan streptomisin atau kedua-duanya terus meningkat. Untuk *Mycobacterium tuberculosis* yang telah resisten terhadap salah satu obat harus digunakan antituberkulosis lain yang masih efektif terhadap kuman tersebut. *Mycobacterium atypic* biasanya resisten terhadap beberapa antituberkulosis, oleh karena itu sebelum pengobatan perlu dilakukan uji kepekaan in vitro. Sebenarnya pengujian ini bukan hanya perlu terhadap *Mycobacterium atypic* saja, tetapi juga pada pengobatan tuberkulosis paru-paru agar pemilihan obat lebih tepat sehingga hasil pengobatan lebih baik. Tetapi karena uji kepekaan ini cukup mahal dan menambah beban pasien, maka hal ini sering dilupakan.

EFEK NONTERAPI. Walaupun sebagian besar antituberkulosis dapat diterima dalam terapi, semuanya mempunyai efek toksik potensial. Kesalahan yang banyak dilakukan oleh para dokter ialah kegagalan mengenali efek toksik secara cepat. Kesalahan yang lebih umum ialah gagalannya membedakan antara efek nonterapi dengan gejala-gejala yang tidak ada hubungannya dengan obat, dan ini dapat

membatalkan penggantian satu obat dari paduan obat atau salah mengganti, sehingga pengobatan tidak berhasil. Reaksi hipersensitivitas seringkali terjadi antara minggu ketiga dan kedelapan setelah pengobatan dimulai. Jika satu atau sekelompok obat dapat diterima baik sekurang-kurangnya selama 4 bulan, biasanya masa pengobatan akan dilalui dengan baik. Reaksi hipersensitivitas awal umumnya berupa gejala demam, takikardi, anoreksia dan malaise. Pada saat itu hasil pemeriksaan laboratorium biasanya masih dalam batas normal, kecuali eosinofilia. Bila pemberian obat segera dihentikan maka gejala-gejala cepat hilang. Jika tidak segera dihentikan, reaksi akan memburuk dan sering disertai reaksi kulit seperti dermatitis eksfoliatif, hepatitis, kelainan ginjal dan diskrasia darah akut. Reaksi yang berat dapat bersifat fatal. Timbulnya reaksi hipersensitivitas terhadap satu antituberkulosis mengakibatkan risiko terhadap obat lainnya meningkat. Bila reaksi itu terjadi, maka semua antituberkulosis harus dihentikan kecuali bila penyakit mengancam hidup penderita. Setelah reaksi hipersensitivitas mereda, pengobatan dimulai lagi dengan satu obat yang didahului pemberian dosis uji. Penambahan antituberkulosis lain dilakukan segera bila penderita telah dapat menerimanya, sehingga terlaksana pengobatan yang adekuat. Desensitisasi terhadap streptomisin kini tidak dianjurkan lagi karena banyak obat lain yang efektif. Efek toksik antituberkulosis terutama yang berhubungan dengan dosis dapat dicegah dengan memperhitungkan lebih teliti umur, berat badan dan kesehatan umum penderita. Adanya gangguan fungsi ginjal akan menyebabkan kadar obat dalam darah meningkat dan dapat menyebabkan toksisitas. Dosis kecil pada usia lanjut mungkin sudah cukup untuk mencapai kadar terapi, demikian juga pada orang dewasa yang bertubuh kecil.

Pemberian INH bersama rifampisin menyebabkan meningkatnya insidens hepatotoksik yang ternyata berbeda di tiap negara. Studi di India menunjukkan kejadian hepatitis akibat pemberian INH bersama rifampisin antara 8-50%. Nilai ini lebih tinggi daripada angka kejadian di Eropa Barat dan Amerika Serikat yang hanya sekitar 2-3%. Perbedaan nilai persentase ini diduga karena pemberian obat di India dilakukan tanpa pemeriksaan terhadap adanya penyakit atau keadaan yang memudahkan terjadinya hepatitis, misalnya adanya malnutrisi, infeksi parasit, infeksi virus kronik, dan predisposisi genetik.

REGIMEN PENGOBATAN PADA PENDERITA DEFISIENSI IMUN. Infeksi tuberkulosis pada penderita defisiensi imun terutama penderita AIDS atau pengidap HIV biasanya lebih cepat berkembang dan sukar sembuh karena daya imunitasnya sangat menurun. Oleh karena itu mereka perlu mendapat pengobatan yang lebih intensif. The Centers for Disease Control (CDC) Amerika Serikat menganjurkan agar pengobatan pasien semacam ini sedikitnya diberikan selama 9 bulan. Dua bulan pertama diberikan INH, rifampisin, dan pirazinamid setiap hari, disusul pemberian INH dan rifampisin sekurang-kurangnya selama 7 bulan berikutnya. Etambutol ditambahkan pada awal pengobatan untuk pasien tuberkulosis susunan saraf pusat atau tuberkulosis yang meluas atau dicurigai adanya *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid. Pengobatan ini minimal harus berlangsung 6 bulan setelah 3 kali berturut-turut biakan basil tahan asam negatif. Pada pasien dengan HIV positif lebih sering terjadi efek samping. Bila INH atau rifampisin tidak dapat digunakan, maka pengobatan harus berlangsung sekurang-kurangnya 18 bulan (pengobatan jangka panjang).

PENILAIAN HASIL PENGOBATAN. Penilaian tentang hasil pengobatan tuberkulosis dengan BTA positif paling baik dilakukan setiap bulan sampai hasil pemeriksaan BTA negatif. Pada pengobatan jangka pendek biasanya 80% hasil pemeriksaan BTA akan negatif dalam waktu 3 bulan. Kalau tidak, harus dilakukan penilaian ulang. Uji resistensi perlu dilakukan dan kepatuhan dalam makan obat harus terus ditekankan. Bila terjadi resistensi, paduan terapi harus diubah dengan memasukkan paling sedikit dua obat yang masih efektif terhadap basil yang resisten. Pemeriksaan sputum dilakukan setiap bulan sampai hasil pemeriksaan BTA negatif. Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan dengan paduan pengobatan 6 bulan atau 9 bulan tidak perlu secara rutin diikuti terus. Secara individual pasien pengidap basil resisten perlu diamati lebih lanjut.

Pada pasien yang BTA-nya negatif pada awal pengobatan, penilaian yang praktis dilakukan dengan pemeriksaan radiologi toraks dan pemeriksaan klinik. Bila setelah tiga bulan gambaran radiologi tidak menunjukkan perbaikan, mungkin ada hal-hal yang luar biasa atau ada penyakit lain. Tetapi bila jelas uji tuberkulin positif, diberikan pengobatan dengan INH selama satu tahun atau INH bersama rifampisin selama 6 bulan.

Kegagalan pengobatan dapat terjadi karena mungkin paduan pengobatan tidak memadai, dosis tidak cukup, makan obat tidak teratur, masa pengobatan kurang lama, adanya kuman yang resisten atau menjadi resisten, putus berobat (*drop out*), adanya kerusakan jaringan yang luas, dan mungkin juga karena organisasi pelayanan kesehatan yang tidak memadai sehingga obat atau fasilitas lainnya tidak tersedia tepat pada waktunya.

PENGobatan ULANG. Pengobatan ulang dilakukan bila terjadi kegagalan dalam pengobatan atau penyakit kambuh setelah pengobatan selama 6 atau 9 bulan atau *drop out*. Pengobatan dinyatakan gagal bila setelah 6 bulan pengobatan hasil uji BTA tetap positif. Pada penderita ini perlu dilakukan uji kepekaan. Sambil menunggu hasil uji kepekaan, pengobatan dapat dilanjutkan dengan paduan terapi yang sama dengan menambahkan dua obat yang sebelumnya tidak pernah digunakan. Kepatuhan makan obat harus diyakini benar dengan observasi langsung pada pemberian obat. Kegagalan pada pengobatan awal biasanya disertai adanya basil yang resisten.

Kambuhan setelah pengobatan yang berhasil sering disebabkan oleh galur basil yang sama dengan basil yang diisolasi selama pengobatan. Pengobatan ulang dalam kasus ini juga menambahkan dua obat yang aktif terhadap basil tersebut. Bila basil resisten terhadap INH, maka pemberian rifampisin bersama etambutol biasanya akan memadai. Ada penulis yang mengajukan penambahan pirazinamid, ada pula yang menganjurkan penggunaan streptomisin 1 gram/hari (30 mg/kgBB per hari) selama 6-8 minggu pertama sebelum mendapatkan hasil uji kepekaan. Karena resistensi terhadap rifampisin relatif jarang, maka rifampisin merupakan salah satu obat yang harus diberikan. Bila terjadi resistensi multipel, harus ditangani secara individual.

PENGobatan Pencegahan. Profilaksis diberikan kepada 2 jenis penderita ini.

(1) Individu dengan kontak positif, tetapi uji Mantoux negatif. Tujuan profilaksis di sini ialah mencegah infeksi (*true chemoprophylaxis*). Obat yang diberikan isoniazid 300 mg/hari dengan piridoksin 15-50 mg/hari. Dosis isoniazid untuk anak ialah 10 mg/kgBB (maksimum 300 mg) sehari. Piridoksin jarang diperlukan untuk anak kecil. Uji kulit dilakukan lagi dalam 3 bulan. Bila negatif dan kontak telah terhenti, pemberian obat dihentikan. Bila

positif atau kontak masih berlangsung, obat diberikan selama 12 bulan.

(2) Individu yang telah terinfeksi tetapi tanpa gejala klinik (uji Mantoux positif, tetapi gambaran radiologik normal). Tujuan profilaksis di sini ialah mencegah timbulnya penyakit yang aktif (*chemoprophylaxis of subclinical infection*). Obat yang diberikan isoniazid 300 mg sehari dengan piridoksin 15-50 mg/hari selama 12 bulan. Dosis isoniazid untuk anak ialah 10 mg/kgBB (maksimum 300 mg) sehari.

Dewasa ini, *American Thoracic Society*, *American Lung Association*, dan *Centers for Disease Control* menganjurkan pemberian profilaksis untuk: (1) semua individu yang kontak dengan penderita tuberkulosis paru-paru aktif; (2) individu dengan uji Mantoux positif disertai kelainan gambaran radiologik paru-paru yang konsisten dengan penyakit tuberkulosis sebelumnya, termasuk mereka dengan riwayat tuberkulosis yang tidak mendapat terapi memadai; (3) individu yang mengalami konversi uji Mantoux menjadi positif dalam waktu dua tahun; (4) individu terinfeksi dengan risiko tinggi misalnya karena mendapat kortikosteroid atau obat imunosupresif; (5) penderita penyakit tertentu dengan daya tahan menurun misalnya leukemia, penyakit Hodgkin, diabetes, silikosis dan pasca-gastrektomi. Selain itu profilaksis harus diberikan pada anak di bawah 6 tahun dengan reaksi Mantoux positif dan dianjurkan pula untuk individu dengan reaksi Mantoux positif di bawah 35 tahun, kecuali wanita hamil.

TERAPI KORTIKOSTEROID PADA TUBERKULOSIS. Pada dasarnya tidak ada indikasi penggunaan kortikosteroid pada pengobatan rutin tuberkulosis. Kortikosteroid hanya diberikan pada penderita yang sangat parah seperti meningitis dan perikarditis tuberkulosis dengan syarat bahwa penderita sudah mendapat perlindungan cukup dengan tuberkulostatik; dan kemungkinan terjadinya efek samping steroid harus dinilai pada setiap individu.

Manfaat pemberian steroid ini hanya tampak pada bulan pertama sampai bulan ketiga berupa perbaikan klinis yang cepat. Perbaikan yang diharapkan ialah demam hilang, berat badan bertambah, dan tubuh segar kembali. Setelah pemberian kemoterapi selama 6-12 bulan, tidak ada perbedaan yang terlihat antara penderita yang menerima dan tidak menerima kortikosteroid.

Gambaran klinik dan radiologik penderita yang menerima steroid dapat cepat memburuk

selama pengobatan dengan kortikosteroid, sehingga kecurigaan akan timbulnya reaksi buruk itu harus selalu ada selama berlangsungnya pemberian steroid. Bila diperlukan, dosis kortikosteroid ialah dosis yang ekuivalen dengan 40 mg prednison sehari yang diberikan paling lama 6 minggu, kemudian diturunkan perlahan-lahan supaya tidak terjadi fenomena *rebound* akibat pemberian steroid dosis tinggi.

2. LEPROSTATIK

Penyakit lepra di Indonesia cukup banyak dan memerlukan perhatian yang serius. Dalam bab ini akan dibahas antilepra golongan sulfon, rifampisin, klofazimin, amitiozon dan obat-obat lain, serta masalah pengobatan lepra.

2.1. SULFON

Golongan sulfon merupakan derivat 4,4' di-amino difenil sulfon (DDS, dapson) yang memiliki sifat farmakologi yang sama. Banyak senyawa yang telah dikembangkan, tetapi secara klinis hanya dapson dan sulfokson yang bermanfaat.

AKTIVITAS IN VITRO DAN IN VIVO. Aktivitas sulfon terhadap basil lepra secara in vitro tidak dapat diukur mengingat basil ini belum dapat dibiakkan dalam media buatan. Terhadap basil tuberkulosis obat ini bersifat bakteristatik; dapson dapat menghambat pertumbuhan basil pada kadar 10 µg/ml. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa sulfon bersifat bakteristatik dengan KHM sebesar 0,02 µg/ml. Resistensi dapat terjadi selama pengobatan berlangsung.

Mekanisme kerja sulfon sama dengan sulfonamid. Kedua golongan obat ini mempunyai spektrum antibakteri yang sama, dan dapat dihambat aktivitasnya oleh PABA secara bersaing.

FARMAKOKINETIK. Dapson diserap lambat di saluran cerna, tetapi hampir sempurna. Sulfokson diserap kurang sempurna sehingga banyak terbuang bersama feses. Kadar puncak tercapai setelah 1-3 jam, yaitu 10-15 µg/ml setelah pemberian dosis yang dianjurkan. Kadar puncak cepat turun, tetapi masih dijumpai dalam jumlah cukup setelah 8 jam. Waktu paruh eliminasi berkisar antara 10-50 jam dengan rata-rata 28 jam. Pada dosis berulang,

sejumlah kecil obat masih ditemukan sampai 35 hari setelah pemberian obat dihentikan.

Golongan sulfon tersebar luas ke seluruh jaringan dan cairan tubuh. Obat ini cenderung tertahan dalam kulit dan otot, tetapi lebih banyak dalam hati dan ginjal. Obat terikat pada protein plasma sebanyak 50-70%, dan mengalami daur enterohepatik. Daur ini yang menyebabkan obat masih ditemukan dalam darah lama setelah pemberiannya dihentikan. Sulfon mengalami metabolisme dalam hati dan kecepatan asetilasinya ditentukan oleh faktor genetik.

Ekskresi melalui urin berbeda jumlahnya bagi setiap sediaan sulfon. Dapson dosis tunggal diekskresi sebanyak 70-80 % terutama dalam bentuk metabolitnya. Probenesid dapat menghambat ekskresi dapson dan metabolitnya.

EFEK NONTERAPI. Efek samping sediaan sulfon yang paling sering terlihat ialah hemolisis yang berhubungan erat dengan besarnya dosis. Hemolisis dapat terjadi pada hampir setiap penderita yang menerima 200-300 mg dapson sehari. Dosis 100 mg pada orang normal atau dosis kurang dari 50 mg pada orang yang menderita kekurangan enzim G6PD tidak menimbulkan hemolisis. Methemoglobinemia sering pula terlihat, kadang-kadang disertai pembentukan *Heinz body*.

Walaupun sulfon menyebabkan hemolisis, anemia hemolisis jarang terjadi kecuali bila pasien juga menderita kelainan eritrosit atau sumsum tulang. Tanda hipoksia akan tampak bila hemolisis sudah demikian berat.

Anoreksia, mual dan muntah dapat terjadi pada pemberian sulfon. Gejala lain yang pernah dilaporkan ialah sakit kepala, gugup, sukar tidur, penglihatan kabur, parestesia, neuropati perifer yang mampu pulih, demam, hematuria, pruritus, psikosis, dan berbagai bentuk kelainan kulit. Gejala mirip mononukleosis infeksiiosa yang berakibat fatal pernah pula dilaporkan.

Sulfon dapat pula menimbulkan reaksi lepromatosis yang analog dengan reaksi Jarisch-Herxheimer. Sindrom yang disebut "sindrom sulfon" ini dapat timbul 5-6 minggu setelah awal terapi pada penderita yang bergizi buruk. Gejalanya dapat berupa demam, malaise, dermatitis eksfoliatif, ikterus yang disertai nekrosis hati, limfadenopati, methemoglobinemia, dan anemia.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Sulfon dapat digunakan dengan aman selama beberapa tahun bila pemberian dilakukan dengan seksama. Pengobatan

harus dimulai dengan dosis kecil, kemudian dinaikkan perlahan-lahan dengan pengawasan klinik dan laboratorium secara teratur. Reaksi lepromatosis berupa sindrom sulfon dapat demikian parah dan memerlukan penghentian terapi.

Dapsone diberikan dalam bentuk tablet 25 dan 100 mg secara oral. Pengobatan dimulai dengan dosis 25 mg. Dalam 2 minggu pertama dosis ini diberikan sekali dalam seminggu; kemudian setiap 2 minggu frekuensi pemberian ditambahkan satu kali sampai tercapai pemberian 5 kali seminggu. Setelah itu dosis dinaikkan menjadi 50 mg, yang diberikan 3 kali seminggu selama bulan pertama, kemudian 4 kali seminggu selama bulan kedua, dan 5 kali seminggu dalam bulan ketiga. Selanjutnya dosis dinaikkan menjadi 100 mg yang diberikan 3 kali seminggu selama 1 bulan dan akhirnya dinaikkan 4 kali seminggu untuk waktu yang tidak terbatas. Pemberian dapsone 100 mg dua kali seminggu mungkin cukup efektif untuk pengobatan jangka lama.

Natrium sulfokson diberikan pada pasien yang mengalami gangguan saluran cerna akibat dapsone. Natrium sulfokson terdapat dalam bentuk tablet bersalut gula 165 mg. Dosis awal ialah 330 mg diberikan 2 kali seminggu selama 2 minggu pertama, kemudian pemberian ditingkatkan menjadi 4 kali seminggu untuk 2 minggu berikutnya. Akhirnya frekuensi pemberian dinaikkan lagi menjadi 6 kali seminggu. Dosis maksimum per hari ialah 660 mg.

2.2. RIFAMPISIN

Farmakologi obat ini telah ditinjau sebagai antituberkulosis. Pada hewan coba, antibiotik ini cepat mengadakan sterilisasi kaki mencit yang diinfeksi dengan *M. leprae* dan tampaknya mempunyai efek bakterisid. Walaupun obat ini mampu menembus sel dan saraf, dalam pengobatan yang berlangsung lama masih saja ditemukan kuman hidup. Beberapa pasien yang makan obat ini selama 10 tahun tidak timbul masalah, tetapi resistensi timbul dalam waktu 3-4 tahun. Atas dasar inilah penggunaan rifampisin pada penyakit lepra hanya dianjurkan dalam kombinasi dengan obat lain. Kini di beberapa negara sedang dicoba penggunaan rifampisin bersama dapsone untuk *M. leprae* yang sensitif terhadap dapsone, serta kombinasi rifampisin dengan klofazimin atau etionamid untuk *M. leprae* yang resisten terhadap dapsone. Dosisnya untuk semua jenis lepra adalah 600 mg/hari. Kini juga sedang diteliti paduan

yang menggunakan rifampisin dosis 300 mg/hari atau untuk penggunaan intermiten dengan dosis 600 mg sampai 1500 mg.

2.3. KLOFAZIMIN

Klofazimin merupakan turunan fenazin yang efektif terhadap basil lepra. Kedudukan obat ini sekarang ialah sebagai pengganti dalam kombinasi dengan rifampisin bila basil lepra sudah resisten terhadap dapsone.

Obat ini tidak saja efektif untuk lepra jenis lepromatosis, tetapi juga memiliki efek antiradang sehingga dapat mencegah timbulnya eritema nodosum. Akhir-akhir ini banyak bukti yang menunjukkan bahwa klofazimin dapat menekan eksaserbasi lepromatosis.

Pada pemberian oral, obat ini diserap dan ditimbun dalam jaringan tubuh. Keadaan ini memungkinkan pemberian obat secara berkala dengan jarak waktu antar dosis 2 minggu atau lebih. Efek bakterisid klofazimin baru terlihat setelah 50 hari terapi. Dosis klofazimin untuk segala bentuk lepra ialah 100 mg sehari. Untuk mengendalikan reaksi lepromatosis mungkin diperlukan dosis sampai 3 kali 100 mg sehari, yang harus segera dikurangi bila timbul keluhan saluran cerna. Kulit dapat mengalami pigmentasi merah dan hitam yang mengganggu bagi penderita berkulit putih. Klofazimin tersedia sebagai kapsul 100 mg.

2.4. AMITIOZON

Obat turunan tiosemikarbazon ini lebih efektif terhadap lepra jenis tuberkuloid dibandingkan terhadap jenis lepromatosis. Resistensi dapat terjadi selama pengobatan sehingga pada tahun kedua pengobatan perbaikan melambat dan pada tahun ketiga penyakit mungkin kambuh. Karena itu amitiozon dianjurkan penggunaannya bila dapsone tidak dapat diterima penderita.

Efek samping yang paling sering terjadi ialah anoreksia, mual, dan muntah. Anemia karena depresi sumsum tulang terlihat pada sebagian besar pasien. Leukopenia dan agranulositosis dapat terjadi, tetapi yang berat keadaannya terdapat pada 0,5% pasien. Anemia hemolitik akut dapat terjadi dengan dosis tinggi. Ruam kulit dan albuminuria tidak jarang pula terlihat. Kejadian ikterus cukup tinggi dan gejala ini menandakan obat bersifat hepatotoksik tetapi sifatnya reversibel.

Amitiozon mudah diserap melalui saluran cerna dan ekskresinya melalui urin. Dosis permulaan ialah 50 mg setiap hari selama 1-2 minggu, kemudian dosis dapat dinaikkan perlahan-lahan sampai mencapai 200 mg. Obat ini sama efektif baik pada pemberian dosis tunggal maupun dosis terbagi.

2.5. OBAT-OBAT LAIN

Tiambutosin digunakan untuk penderita yang tidak tahan terhadap efek samping dapson. Obat ini tidak seefektif dapson. Resistensi cenderung timbul setelah penggunaan obat sekitar 2 tahun.

Talidomid yang dalam sejarah menimbulkan kelainan teratogenik berupa fokomelia telah dicoba dan tampaknya efektif untuk mengobati **eritema nodosum leprosum**. Dosis 100-300 mg per hari sudah efektif tetapi efek teratogenik membatasi penggunaannya.

2.6. PENGOBATAN LEpra

Pengobatan lepra juga mengalami perubahan setelah suksesnya pengobatan tuberkulosis de-

ngan paduan terapi jangka pendek. Di masa lalu pengobatan lepra biasanya dengan obat tunggal, kini banyak diusahakan pengobatan minimal dengan dua obat, dan rifampisin juga merupakan komponen yang penting. Untuk mengerti pengobatan lepra, perlu dipahami bentuk klinik penyakit tersebut. Dikenal dua macam pembagian penyakit lepra menurut bentuk kliniknya.

KLASIFIKASI. Madrid membagi penyakit ini menjadi 4 tipe yaitu tipe *indeterminate*, *tuberkuloid*, *borderline*, dan *lepromatosa*, sedangkan Ridley dan Jopling membaginya menjadi 6 tipe yaitu tipe *indeterminate* (tipe I), *tuberkuloid* (tipe TT), *borderline tuberkuloid* (tipe BT), *borderline* atau *midborderline* (tipe BB), *borderline lepromatosa* (tipe BL), dan *lepromatosa* (tipe LL). Lepra tipe *indeterminate* merupakan bentuk permulaan penyakit lepra yang memperlihatkan bermacam bentuk makula hipopigmentasi. Sekitar 75% lesi ini sembuh spontan, yang lain mungkin menetap sebagai tipe *indeterminate* atau berkembang menjadi bentuk-bentuk *tuberkuloid*, *borderline* untuk seterusnya menjadi bentuk *lepromatosa*. Tanda klinik bentuk *tuberkuloid* sampai bentuk *lepromatosa* dapat dilihat pada tabel 41-2.

Tabel 41-2. KLASIFIKASI PENYAKIT LEpra MENURUT RIDLEY DAN JOPLING

Tanda-tanda	TT	BT	BB-BL	LL
Jumlah lesi kulit	biasanya tunggal	tunggal/ sedikit	beberapa banyak	sangat banyak
Besar lesi	beragam	beragam	beragam	kecil
Permukaan lesi	sangat kering/ bersisik	kering	mengkilap	mengkilap
Pertumbuhan rambut pada lesi	tak ada	berkurang	agak berkurang	tak terpengaruh
Daya rasa pada lesi	hilang sama sekali	menurun jelas	menurun ringan	tidak hilang
BTA dari apus jaringan kulit	nol	nol/jarang	beberapa banyak	sangat banyak
BTA dari korekan hidung	nol	nol	nol/jarang	sangat banyak
Tes lepromin	+++	+ / ++	negatif	negatif

Keterangan : TT = lepra tipe tuberkuloid BT = borderline tuberculoid
 BB-BL = mid borderline-borderline lepromatous
 LL = lepra lepromatosa

Untuk kepentingan pengobatan penyakit lepra dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan ada tidaknya BTA dalam pemeriksaan bakteriologis yaitu bentuk pausibasiler (tipe PB) dan bentuk multibasiler (HB).

Yang tergolong bentuk BB ialah semua tipe pada pemeriksaan laboratorium tidak ditemukan BTA yang termasuk dalam kelompok ini ialah tipe *indeterminate* dan tipe *tuberkuloid*. Tetapi bila pada tipe ini ditemukan BTA positif, maka tipe ini tergolong dalam bentuk multibasiler (MB).

Bentuk multibasiler (MB) secara garis besar ialah semua tipe yang pada pemeriksaan laboratorium BTA-nya positif. Tipe *borderline* dan *lepromatosa* termasuk bentuk multibasiler walaupun BTA negatif.

PEMILIHAN OBAT. Dapson atau DDS merupakan obat terpilih untuk semua tipe penyakit lepra. Obat ini digunakan baik pada terapi obat tunggal maupun kombinasi. Bila terjadi resistensi terhadap DDS, atau reaksi alergi, baru digunakan obat lain. Klofazimin yang beberapa tahun lalu hanya digunakan untuk menggantikan DDS, kini digunakan bersama DDS untuk lepra tipe multibasiler dan rifampisin merupakan komponen penting dalam terapi kombinasi baik pada lepra tipe pausibasiler maupun multibasiler. Selain itu pada reaksi lepra juga digunakan kortikosteroid untuk efek anti inflamasi, juga digunakan klorokuin untuk efek anti inflamasi. Talidomid digunakan untuk reaksi eritema nodosum leprosum, untuk reaksi reversal obat ini tidak bermanfaat.

REGIMEN PENGobatan. Pengobatan lepra di Indonesia ada dua cara yaitu terapi kombinasi dan terapi obat tunggal. Terapi obat kombinasi yang dianjurkan di Indonesia sesuai dengan yang dianjurkan oleh WHO.

Paduan obat untuk kelompok pausibasiler adalah DDS 100 mg/hari selama 6-9 bulan dan rifampisin 600 mg sebulan sekali untuk 6 bulan. Penggunaan DDS diserahkan kepada pasien, tetapi untuk menjamin kepatuhan, pemberian rifampisin harus di bawah pengawasan dokter. Paduan obat untuk kelompok multibasiler adalah DDS 100 mg/hari, rifampisin 600 mg sebulan sekali, klofazimin 50 mg/hari, dan klofazimin 300 mg setiap bulan. Rifampisin dan klofazimin yang diberikan sebulan sekali juga harus diawasi pemberiannya. Lama pengobatan paling sedikit 2 tahun dan paling baik sampai hasil pemeriksaan BTA negatif.

Terapi obat tunggal. Di daerah-daerah yang belum terjangkau terapi obat kombinasi masih dilakukan terapi obat tunggal. Untuk tipe PB diberikan DDS 100 mg/hari yang lamanya paling sedikit 2-3 tahun, sedang untuk MB lama pengobatan tidak ditentukan. Kini pengobatan dengan obat tunggal tidak dianjurkan lagi. Oleh karena itu bila pasien yang sedang dalam terapi obat tunggal kemudian memperoleh kesempatan untuk mendapatkan obat kombinasi, maka pengobatan dimulai lagi seolah belum pernah mendapat pengobatan.

REAKSI LEpra. Reaksi lepra adalah kejadian atau episode dalam perjalanan penyakit lepra yang merupakan manifestasi reaksi imun (kekebalan) seluler maupun humoral. Reaksi ini dapat terjadi sebelum, selama, atau sesudah pengobatan. Yang sering terjadi ialah dalam pengobatan, biasanya antara 6 bulan - 1 tahun pertama. Ada dua jenis reaksi lepra :

(1) **Reaksi tipe I** atau tipe reaksi *reversal* yang terjadi pada tipe tuberkuloid biasanya dalam 6 bulan pertama masa pengobatan. Gejala yang menonjol ialah neuritis sampai hilangnya sensorimotor, kulit menjadi kemerahan dan berluka, serta udem di muka, tangan, dan kaki. Reaksi tipe ini merupakan reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang berhubungan dengan meningkatnya respons imun seluler.

Pada reaksi yang ringan diberikan klorokuin 3 kali 1 tablet selama 3-5 hari sementara antilepra tetap diteruskan kalau perlu dapat diberi analgesik dan sedatif. Pada reaksi yang berat perlu diberikan kortikosteroid.

(2) **Reaksi tipe II** atau eritema nodosum leprosum (ENL) biasanya timbul lebih lambat daripada reaksi tipe I. Gejala dan tandanya ialah timbulnya benjol-benjol kecil kemerahan di kulit (di mana saja), sering disertai neuritis, orchitis, iridosisiklitis, artritis, proteinuria, dan limfadenopati.

Pengobatan reaksi tipe II sama dengan tipe I hanya klorokuin diberikan 1 minggu. Pada reaksi yang berat diberikan kortikosteroid dan dosis klofazimin dinaikkan menjadi 3 x 100 mg/hari selama 1 minggu. Bila reaksi berkurang dosis klofazimin diturunkan menjadi 2 kali 100 mg/hari selama 3 minggu, selanjutnya diturunkan 100 mg/hari sampai reaksi hilang. Kemudian dosis dikembalikan menjadi 50 mg/hari.

Beberapa pusat pemberantasan penyakit lepra di luar negeri seperti Amerika Serikat menggunakan talidomid untuk mengobati reaksi lepra tipe II yang berat dengan dosis awal 400 mg, kemudian dilanjutkan dengan dosis rumat 100 mg/hari.

PENILAIAN HASIL PENGobatan. Kemajuan pengobatan dinilai dengan melihat perbaikan gejala dan tanda klinik maupun laboratorium, serta ketekunan berobat. Setelah memenuhi kriteria sembuh, pasien diberi surat pernyataan sembuh oleh petugas kusta setempat.

Pasien kelompok pausibasiler yang telah menjalani pengobatan selama 6-9 bulan dan memenuhi kriteria sembuh klinik dan laboratoris dinyatakan selesai menjalani pengobatan (*release from treatment/RFT*). Tetapi mereka masih harus diawasi dan diperiksa terus secara klinik dan laboratoris sedikitnya setahun sekali selama 2-3 tahun. Bila selama itu tidak terjadi perubahan klinik yang menuju kambuh, maka mereka dinyatakan bebas dari kontrol atau *release from control/RFC*. Bila se-

lama masa kontrol itu terjadi kambuh, maka pengobatan dimulai lagi dari permulaan.

Pasien kelompok multibasiler yang telah menjalani pengobatan selama 24-36 bulan dengan tekun dan memenuhi kriteria sembuh klinik dan laboratoris dinyatakan "telah selesai menjalani pengobatan" (*release from treatment/RFT*). Selanjutnya mereka masuk dalam masa pengawasan sedikitnya selama 5 tahun. Minimal setahun sekali mereka harus diperiksa secara klinik dan laboratoris untuk melihat perkembangan penyakitnya. Bila selama lima tahun itu tidak terjadi perkembangan menuju kambuh, maka mereka dinyatakan bebas dari kontrol (*release from control*). Tetapi bila dalam masa pengawasan itu terjadi perkembangan menuju kambuh, maka pengobatan dimulai lagi dari permulaan.

42. ANTI-VIRUS DAN INTERFERON

P. Freddy Wilmana

1. Pendahuluan
2. Pembahasan obat antivirus
 - 2.1. Amantadin
 - 2.2. Asiklovir
 - 2.3. Gansiklovir
 - 2.4. Ribavirin
 - 2.5. Zidovudin
 - 2.6. Idoksuridin
 - 2.7. Inosipleks (Metisoprinol)

3. Interferon

4. Pemilihan obat pada infeksi virus tertentu.
 - 4.1. Infeksi HIV atau AIDS
 - 4.2. Infeksi virus Herpes
 - 4.3. Infeksi virus Varicella-Zoster (VZV)
 - 4.4. Infeksi Cytomegalovirus (CMV)
 - 4.5. Infeksi Epstein-Barr Virus (EBV)
 - 4.6. Hepatitis

1. PENDAHULUAN

Pengembangan obat anti-virus baik sebagai profilaksis ataupun terapi belum mencapai hasil seperti apa yang diinginkan oleh umat manusia. Berbeda dengan anti-mikroba lainnya, antiviral yang dapat menghambat atau membunuh virus juga akan dapat merusak sel hospes dimana virus itu berada. Ini karena replikasi virus RNA maupun DNA berlangsung di dalam sel hospes dan membutuhkan enzim dan bahan lain dari hospes. Tantangan bagi penelitian ialah bagaimana menemukan suatu obat yang dapat menghambat secara spesifik salah satu proses replikasi virus seperti : pelekatan, un-coating dan replikasi. Analisis biokimiawi dari proses sintesis virus telah membuka tabir bagi terapi yang efektif untuk beberapa infeksi seperti : virus herpes, beberapa virus saluran napas dan *human immunodeficiency virus* (HIV).

Dengan mencuatnya masalah penyakit *acquired-immuno-deficiency-syndrome* (AIDS) maupun virus lainnya, maka kegiatan penelitian mencari obat antiviral telah mendapat dukungan yang lebih luas dari berbagai pihak baik swasta maupun pemerintah, terutama di negara yang maju.

Sejumlah obat antivirus yang dikembangkan di dekade 50 dan 60 saat ini memiliki pemanfaatan terbatas. Obat ini adalah idoksuridin, vidarabin dan sitarabin. Obat ini bersifat tidak selektif dalam menghambat replikasi virus sehingga banyak fungsi

sel hospes juga dihambat. Toksisitas misalnya supresi sumsum tulang telah menghalangi obat diatas digunakan secara parenteral kecuali vidarabin. Hanya idoksuridin dan vidarabin yang saat ini masih dapat digunakan secara topikal sebagai obat pilihan kedua dan ketiga pada *herpes simplex kerato conjunctivitis*. Obat antivirus generasi baru pada umumnya bekerja lebih selektif terutama asiklovir sehingga toksisitasnya lebih rendah.

Sejak tahun 1957, telah diketahui bahwa interferon dapat menghambat replikasi virus. Secara alamiah interferon dihasilkan oleh sel manusia dan mamalia yang terinfeksi virus atau distimulasi oleh zat alamiah atau sintetik lainnya. Berkat kemajuan teknologi rekayasa rekombinan DNA maka sekarang interferon mulai mendapat perhatian untuk pemanfaatan di dalam klinik.

2. PEMBAHASAN OBAT ANTIVIRUS

2.1. AMANTADIN

Obat ini larut dalam air dan merupakan aminotrisiklik. Amantadin diduga bekerja menghambat fase ujung dari proses perakitan virus influenza A, tetapi mekanisme secara rinci tidak diketahui. Proses pelekatan virus kepada sel hospes, penetrasi, aktivitas RNA-dependent RNA polimerase, semua

Ami bakterial → tak mempengaruhi sel manusia
" " " " " " " " " " " "

nya tidak dihambat oleh amantadin.

Absorpsi obat ini dari saluran cerna berlangsung secara baik. Pada manusia amantadin tidak dimetabolisme dan diekskresi melalui urin dalam bentuk tak diubah. Waktu paruh eliminasi sekitar 16 jam dan bertambah lama pada usia lanjut dan pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Efek samping amantadin berupa gangguan SSP seperti bingung, gelisah, halusinasi, kejang dan bahkan koma. Efek samping dapat dikurangi dengan memberikan obat ini dalam dosis terbagi yaitu 2 kali 100 mg per hari, yang dianjurkan yakni 1 kali 200 mg per hari pada orang dewasa. Untuk pasien usia di atas 65 tahun, dosis maksimal 100 mg per hari.

Penggunaan amantadin pada Influenza A : Pada pasien yang jelas menunjukkan gejala influenza A akut, dosisnya 200 mg/hari selama 5 hari. Pada situasi epidemi influenza A, pasien dengan risiko tinggi untuk komplikasi akibat influenza, diberikan profilaksis selama epidemi. Tetapi profilaksis terbaik terhadap virus influenza A ialah dengan vaksinasi virus influenza A.

Rimantadin merupakan derivat baru dari amantadin yang mengalami biotransformasi ekstensif, sehingga ekskresi melalui ginjal dalam bentuk tak diubah hanya kurang dari 15 %. Efek samping terhadap SSP lebih ringan dari amantadin.

2.2. ASIKLOVIR

for virus herpes

Asiklovir [9-(2-hidroksietoksimetilguanin)] merupakan obat sintetik jenis analog nukleosida purin. Sifat antivirus asiklovir terbatas pada kelompok virus herpes.

MEKANISME KERJA. Asiklovir "diambil" secara selektif oleh sel yang terinfeksi virus herpes. Untuk mengaktifkan asiklovir, obat ini harus diubah dahulu ke bentuk monofosfat oleh timidin kinase milik virus tersebut. Afinitas asiklovir terhadap timidin kinase asal virus herpes ini 200 x lebih besar dari yang asal sel manusia atau mamalia. Setelah terbentuk asiklovir-monofosfat (asiklo-GMP), fosforilasi berikutnya dilakukan dengan enzim dari sel hospes menjadi asiklo-GDP dan terakhir asiklo-GTP. Bentuk akhir inilah yang secara selektif menghambat DNA-polimerase virus dengan berkompetisi terhadap desoksiguanosin-trifosfat. Selain itu asiklo-GTP

juga diinkorporasi ke dalam DNA virus yang sedang memanjang yang mengakibatkan terminasi biosintesis rantai DNA-virus. Resistensi alamiah terhadap beberapa strain dari virus herpes simpleks dan varisela-zoster jarang, tetapi dapat timbul bila strain itu merupakan mutan defisien timidin kinase. Virus herpes lainnya yakni CMV (cytomegalovirus) dan EBV (Epstein-Barr virus) tidak membutuhkan enzim timidin kinase untuk replikasi, dengan demikian hambatan oleh asiklovir hanya terbatas. Replikasi EBV dihambat sebagian karena DNA-polimerase EBV sangat sensitif terhadap asiklo-GTP.

FARMAKOKINETIK asiklovir bersifat konsisten mengikuti model dua-kompartemen; volume distribusi taraf mantap kira-kira sama dengan volume cairan tubuh. Kadar plasma taraf mantap setelah dosis oral ialah 0,5 ug/ml setelah dosis 200 mg dan 1,3 ug/ml setelah dosis 600 mg. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal, waktu paruh eliminasi kira-kira 2 1/2 jam pada orang dewasa dan 4 jam pada neonatus serta 20 jam pada pasien anuria. Kadar obat juga dapat diukur di saliva, cairan lesi dan sekret vagina. Kadar di cairan serebrospinal mencapai setengah kadar plasma. Di ASI kadarnya lebih tinggi. Lebih dari 80 % dosis obat dieliminasi melalui filtrasi glomerulus ginjal dan sebagian kecil melalui sekresi tubuli. Hanya sekitar 15 % dosis obat yang diberikan dapat ditemukan kembali di urin sebagai metabolit inaktif.

EFEK SAMPING. Beberapa pasien melaporkan mual, muntah dan pusing, tetapi efek samping ini jarang sampai memerlukan penghentian pengobatan. Asiklovir dapat mengendap di tubuli renal bila dosis yang diberikan sangat berlebihan atau pada pasien dehidrasi. Keadaan ini dapat menyebabkan penurunan bersihan kreatinin. Pada pasien dengan bersihan ginjal yang kurang, dapat timbul efek samping berikut ini : ensefalopati disertai letargi, tremor, halusinasi, kejang dan koma. Pemberian topikal dapat menimbulkan iritasi atau perasaan terbakar bila dioleskan pada lesi genital. Yang terakhir ini mungkin disebabkan bahan dasar sediaan topikal.

INDIKASI. Asiklovir efektif terhadap infeksi virus herpes simpleks (HSV) tipe 1 dan 2, termasuk herpes mukokutaneus jenis kronis dan rekuren pada pasien yang terganggu fungsi imunologiknya (*immunocompromised*), juga diindikasikan untuk HSV ensefalitis, neonatus dan VZV (virus varicella-zoster). Asiklovir topikal dapat mempersingkat lamanya

herpes genital primer tetapi tidak efektif untuk mencegah rekurensinya.

Asiklovir tidak efektif untuk infeksi CMV. Pemberian selama kehamilan tidak dianjurkan.

SEDIAAN DAN DOSIS. Untuk infeksi HSV, terapi awal 5 kali sehari 200 mg selama 10 hari (5 hari untuk rekurensi). Untuk menahan rekurensi herpes genital diberikan dosis 200 mg, 3 kali sehari sampai 6 bulan. Untuk herpes genital, salep asiklovir 5 % diberikan setiap 3 jam, 6 kali sehari selama 7 hari.

Dalam bentuk *prodrug* 6-deoxyacyclovir, obat ini diubah *in vivo* oleh xantin-oksidadase dan memberikan kadar plasma yang lebih tinggi; mungkin lebih efektif pada terapi oral infeksi VZV.

2.3. GANSIKLOVIR

Gansiklovir (9-(1,3 dihidroksi-2 propoksi-metil guanin), analog nukleosida asiklik dari guanin ini disintesis pada waktu mencari obat antivirus yang efektif terhadap CMV.

Seperti asiklovir, fosforilasi pertama dilakukan dengan timidin- kinase virus HSV-1 dan HSV-2 di sel hospes yang terinfeksi virus. Senyawa trifosfat yang terbentuk dengan enzim sel hospes, akan mengganggu replikasi virus karena masuk ke DNA virus, menghentikan replikasinya (secara *in vitro* replikasi VSV juga terhambat, mungkin dengan mekanisme diatas). Juga terlihat efek antivirus terhadap virus EBV dan CMV walaupun kedua virus ini tidak mempunyai timidin kinase. Mekanismenya tak jelas, diduga fosforilasi pertama terjadi melalui enzim deoksiguanosin kinase milik virus atau sel hospes. Bentuk trifosfat didapatkan dalam kadar jauh lebih tinggi pada sel yang terinfeksi CMV atau EBV daripada sel yang tidak terinfeksi.

FARMAKOKINETIK. Bioavailabilitas oral sangat rendah sehingga gansiklovir diberikan melalui infus intravena. Obat ini tersebar luas ke berbagai jaringan termasuk otak. Kadar di plasma mencapai diatas kadar hambat minimum (KHM) untuk isolat CMV yakni 0,02-3,0 ug/ml. Waktu paruh berkisar antara 3-4 jam tetapi menjadi sekitar 30 jam pada penderita gagal ginjal yang hebat. Penelitian pada hewan memperlihatkan bahwa gansiklovir diekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh.

EFEK SAMPING. Yang tersering dilaporkan adalah supresi sumsum tulang. Dapat terjadi neutropenia dengan $< 1000 \text{ sel/mm}^3$ pada 40 % pasien yang

diberikan obat ini. Selain ini dapat timbul trombositopenia, anemia, gejala gangguan gastrointestinal, bercak merah di kulit, gangguan fungsi hepar dan sindrom neurologik termasuk kejang, halusinasi dan perubahan mental. Neutropenia di atas biasa terjadi pada minggu ke-2 terapi dan kebanyakan bersifat reversibel.

INDIKASI. Karena toksisitas yang tinggi, gansiklovir hanya diindikasikan untuk kasus infeksi oleh CMV yang mengancam jiwa atau penglihatan pasien. Biasanya hal ini terdapat pada pasien penerima transplantasi organ atau sumsum tulang dan pasien AIDS akibat HIV. Indikasi gansiklovir saat ini hanya retinitis karena CMV.

SEDIAAN DAN DOSIS. Sediaan Intravena infus untuk indikasi retinitis karena CMV : fase induksi 5 mg/kg BB selama 1 jam, dilaksanakan setiap 12 jam untuk 14-21 hari. Terapi supresi : 5 mg/kg BB, sekali sehari, selama 1 jam atau 6 mg/kg BB untuk setiap 5 hari dari 7 hari.

2.4. RIBAVIRIN

Suatu analog dari nukleosida purin yang *in vitro* menghambat berbagai macam virus RNA dan DNA.

MEKANISME KERJA. Ribavirin difosforilasi di dalam sel oleh enzim sel hospes menjadi bentuk trifosfat. Ribavirin menghambat virus saluran napas seperti virus influenza A dan B.

Ribavirin dengan adenosin-kinase menjadi ribavirin-5-monofosfat (RMP) yang merupakan penghambat kuat terhadap inosin-monofosfat-dehidrogenase. Ini secara berantai akhirnya menghambat biosintesis dari nukleosida guanin. Sementara itu ribavirin-5'- trifosfat (RTP) menghambat polimerase-RNA dari virus dengan jalan kompetisi terhadap ATP dan GTP, untuk reseptor substrat enzim. Selain ini, RTP juga menghambat enzim virus yang *GTP-dependent* yang sebenarnya dibutuhkan untuk *capping* dari *messenger-RNA* milik virus. Jadi ribavirin mempunyai titik kerja yang multipel. Mungkin karena ini, resistensi terhadap ribavirin belum dijumpai baik secara klinis maupun eksperimental.

FARMAKOKINETIK. Bioavailabilitas oral sekitar 45 %. Kadar puncak di plasma dicapai 1-2 jam kemudian. Kadar plasma yang tinggi harus dicapai de-

ngan pemberian intravena. Ribavirin trifosfat diakumulasi di eritrosit dengan waktu paruh disini sekitar 40 hari. Ribavirin dapat diberikan secara aerosol.

EFEK SAMPING. Dapat terjadi anemia karena hemolysis ekstrasvaskuler dan supresi sumsum tulang. Ribavirin bersifat teratogenik dan mutagenik pada hewan percobaan yang kecil. Pemberian jangka lama menimbulkan gangguan gejala susunan saraf pusat dan saluran cerna.

INDIKASI. Untuk infeksi dengan demam-Lassa yang mengancam jiwa, diberikan sistemik dan sangat efektif. Untuk terapi penderita pneumonia karena RSV (*respiratory syncytical virus*) diberikan sebagai aerosol ke dalam *oxygen-hood*.

Untuk terapi oral, ribavirin *tidak* efektif pada penderita infeksi virus pernapasan.

PREPARAT DAN DOSIS. Sebagai aerosol dengan nebulizer khusus. Dosis 20 mg/ml ke reservoir nebulizer khusus itu atau sebanding dengan 1,4 mg/kg BB per jam. Lama terapi 12-18 jam/hari untuk 3-7 hari.

2.5. ZIDOVUDIN *for HIV*

Nama lainnya : azidotimidin. Obat ini pada awalnya di sintesis sebagai obat antitumor. Baru di tahun 1985 Mitsuya dan rekan berhasil memperlihatkan secara *in vitro* aktivitas obat ini terhadap HIV (Human Immunodeficiency Virus) type 1.

Nama kimia lengkapnya : 3'-azido-3'-deoxy-thymidine.

MEKANISME KERJA. Bentuk trifosfat zidovudin diperoleh dengan bantuan enzim sel hospes. Bentuk ini sangat aktif sebagai inhibitor kompetitif *reverse transcriptase* dari HIV dan retrovirus lainnya. DNA-polymerase sel manusia kurang sensitif terhadap bentuk zidovudin-trifosfat pada konsentrasi rendah, jadi toksisitas terhadap sel hospes minimal. Inkorporasi bentuk trifosfat ini akan menghentikan sintesis DNA.

FARMAKOKINETIK. Zidovudin diserap lebih dari 50 % pada pemberian oral. Kadar puncak dicapai dalam 30-90 menit. Waktu paruh eliminasi sekitar 1 jam. Zidovudin dimetabolisir dengan cepat ke metabolit 5-glukoronide yang tidak memiliki aktivitas antivirus. Ekskresi melalui ginjal.

EFEK SAMPING. Granulositopenia dan anemia dapat terjadi sampai pada 45 % jumlah penderita yang diobati dan biasanya timbul setelah 2-6 minggu pengobatan. Oleh karena itu, semua pasien yang menerima zidovudin harus diperiksa darah lengkap setiap 1-2 minggu. Sekitar 30 % penderita membutuhkan transfusi darah untuk mengatasi anemia. Efek samping lain diantaranya nyeri kepala, mual, insomnia dan mialgia.

INDIKASI. Untuk pengobatan infeksi HIV pada pasien dengan gejala infeksi HIV yang pernah mengalami pneumonia akibat *Pneumocystis carinii*, atau penderita HIV dengan jumlah absolut limfosit tipe CD4 kurang dari 200/mm³.

INTERAKSI OBAT. Semua obat yang mengganggu sumsum tulang atau fungsi ginjal akan dapat meningkatkan toksisitas zidovudin, contoh : dapson, interferon, zat kemoterapi kanker dan lainnya. Probenesid, asetaminofen, aspirin dan indometasin juga dapat menambah toksisitas zidovudin.

SEDIAAN DAN DOSIS. Kapsul 100 mg untuk pemberian oral. Dosisnya 200 mg tiap 4 jam terus-menerus. Dihentikan sementara bila ada anemia atau granulositopenia yang jelas. Juga ada sediaan intravena.

2.6. IDOKSURIDIN

Merupakan analog timidin. Mengalami fosforilisasi di dalam sel dan bentuk trifosfat akan masuk ke DNA sel mamalia maupun DNA virus. Jadi obat ini hanya efektif terhadap virus DNA, terutama virus herpes dan pox.

Indikasi obat ini sekarang hanya untuk terapi keratitis karena herpes simplex, dan diberikan secara topikal.

Efek samping yang dapat timbul : iritasi, nyeri dan rasa gatal lokal, fotofobia dan udem kelopak mata.

2.7. INOSIPLEKS

Inosipleks (metisoprinol atau inosine prano-bex) sekarang ini cenderung digolongkan sebagai suatu zat imunomodulator daripada sebagai anti-virus. Dikatakan selama infeksi dengan virus, fungsi imunologik yang mengalami depresi akan dikembalikan dengan inosipleks. Walau *in vitro* memper-

lihatkan efek antivirus, tetapi sayangnya hasil uji klinisnya tidak ada yang memperlihatkan hasil yang konsisten. Sekarang obat ini praktis tertinggal dibandingkan banyak obat antivirus baru yang lebih potensial dalam memberikan harapan penyembuhan an penyakit virus.

3. INTERFERON

Yang pertama kali melaporkan efek interferon in vitro terhadap replikasi virus adalah Isaacs dan Lindemann di tahun 1957.

Interferon (IFN) sebenarnya adalah cytokine kelompok glikoprotein yang dihasilkan oleh sel mamalia bila sel tersebut terpapar oleh virus, double-stranded RNA's dan banyak zat lain lagi seperti eksotoksin bakteri dan polianion. Interferon dapat dibagi dalam 3 tipe yang dinamakan alfa (α) beta (β) dan gamma (γ).

Alfa-interferon (α -IFN) dihasilkan terutama oleh lekosit, β -IFN oleh fibroblast dan sel epitel sedangkan γ -IFN oleh limfosit-T. Sekarang ini interferon berbagai tipe tersebut dihasilkan melalui proses rekayasa rekombinan DNA.

Interferon alamiah sebenarnya baru ada di lokasi infeksi pada saat titer virus dapat dideteksi dan sebelum timbulnya antibodi humoral. Timbulnya interferon yang berkorelasi dengan penurunan titer virus memberikan kesan bahwa interferon bersifat sebagai mekanisme pertahanan hospes yang penting. Tetapi ada juga kesan sebaliknya bahwa interferon berkaitan dengan timbulnya gejala-gejala umum infeksi virus seperti demam, malaise dan mialgia.

MEKANISME KERJA. Efek antivirus kemungkinan sekali akibat interferon mengikat pada reseptor khusus di permukaan sel yang kemudian reaksinya menghambat atau mengganggu proses *uncoating*, *RNA transcription*, *protein synthesis* dan *assembly* virus.

FARMAKOKINETIK. Interferon tidak dapat diserap secara oral. Setelah pemberian IM atau SK dari α -IFN, kadar puncak dicapai dalam 4-8 jam. Di cairan tubuh interferon cepat sekali di inaktivasi, mungkin sekali karena IFN di katabolisir oleh hati. Sebaliknya β -IFN dan γ -IFN tidak memperlihatkan kadar obatnya di plasma setelah pemberian IM atau SK, tetapi ada bukti bahwa kedua jenis interferon ini mempengaruhi leukosit di perifer.

EFEK SAMPING. Pemberian interferon dilaporkan menimbulkan demam, malaise dan rasa lelah. Pemberian jangka lama dapat menimbulkan rambut rontok. Leukopenia yang berkaitan dengan dosis dilaporkan timbul dengan interferon jenis rekombinan maupun yang alamiah.

INDIKASI. Interferon- α saat ini telah disetujui untuk digunakan untuk *hairy-cell leukemia*, *AIDS-related Kaposi's sarcoma* dan *condylomata acuminata*. Interferon- α tidak efektif untuk infeksi CMV. Saat ini interferon- α dilaporkan dapat mengurangi marker hepatitis B yang kronik, sedangkan indikasi untuk hepatitis C yang kronik aktif telah disetujui oleh FDA Amerika Serikat.

Mengingat harga interferon- α masih sangat mahal dan tidak bebas dari efek samping, penggunaannya tentu harus ada indikasi tepat dan selektif. Sementara ini kemajuan pengetahuan perihal sitokinesia akan dapat menambah wawasan kegunaan interferon. Perkembangan terakhir menunjukkan bahwa interferon bermanfaat optimal bila dikombinasikan dengan terapi lain seperti anti-virus atau anti-kanker lainnya.

4. PEMILIHAN OBAT PADA INFEKSI VIRUS TERTENTU

Berikut ini adalah ringkasan pemilihan obat antivirus,

4.1. INFEKSI HIV ATAU AIDS

Penderita dengan antibodi seropositif terhadap HIV dan hitung limfosit CD4 kurang dari 200 sel/mm³ di terapi jangka panjang dengan zidovudin 200 mg oral tiap 4 jam. Sebenarnya obat zidovudin ini hanya memperpanjang masa hidup pasien sampai 50 % mortalitas dari kurang 12 bulan menjadi kira-kira 24 bulan. Keuntungan lain adalah mengurangi kemungkinan infeksi oportunistik. Terapi kombinasi zidovudin dengan antivirus lainnya sedang diteliti.

4.2. INFEKSI VIRUS HERPES

Infeksi HSV tipe 1 : Asiklovir memberikan hasil yang baik untuk infeksi oral-labial. Pada HSV

ensefalitis, pemberian asiklovir IV maupun vidarabin IV dapat meningkatkan *survival rate*. Dalam hal ini asiklovir lebih unggul dari vidarabin.

Untuk HSV tipe 1 yang menimbulkan kerato-konjungtivitis, dapat diberikan antivirus topikal pada mata seperti vidarabin atau obat lama idoksuridin 0,1 %. Terakhir ada antivirus topikal trifluridin yang lebih baik dan kurang toksik.

Infeksi HSV tipe 2 : Tipe 2 ini biasanya menimbulkan herpes genitalis. Bentuk primer dari herpes genitalis dapat diobati dengan asiklovir yang menghasilkan penyembuhan dan hilangnya rasa nyeri lebih cepat. Obat asiklovir diberikan topikal 5 % dalam bentuk salep, dioleskan 5-6 kali/hari selama 10 hari. Sebagai terapi oral, 9 kali/hari 200 mg asiklovir.

Bentuk herpes genitalis yang rekuren tidak dapat dihambat oleh asiklovir. Pemberian topikal asiklovir sama sekali tidak efektif sedangkan pemberian oral memberikan efek yang sedang.

4.3. INFEKSI VIRUS VARICELLA-ZOSTER (VZV)

Bentuk lazim pada anak-anak biasanya ringan dan **tidak** membutuhkan obat antivirus. Ada kalanya penyakitnya memberat, terutama pada pasien yang disertai defisiensi imunologis. Untuk ini diberikan asiklovir atau vidarabin secara IV selama 5-7 hari.

Untuk herpes zoster pada satu dermatom, pemberian antivirus **tidak** dianjurkan. Tidak ada efek terhadap neuralgia pasca-herpes. Pemberian asiklovir atau vidarabin hanya pada pasien yang disertai defisiensi imunologis.

4.4. INFEKSI CYTOMEGALOVIRUS (CMV)

Retinitis karena CMV pada pasien AIDS diberi gansiklovir tetapi obat ini menimbulkan banyak efek samping.

4.5. INFEKSI EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)

Infeksi EBV sebenarnya bersifat "self-limited" sehingga tidak perlu terapi antivirus. Secara in vitro, asiklovir, vidarabin dan gansiklovir memiliki aktivitas menghambat EBV.

4.6. HEPATITIS

Hanya infeksi kronis aktif hepatitis C telah disetujui FDA Amerika Serikat untuk diterapi dengan interferon- α .

Untuk infeksi hepatitis-B, masih dalam penelitian pada saat tulisan ini dibuat.

43. PENISILIN, SEFALOSPORIN DAN ANTIBIOTIK BETALAKTAM LAINNYA

Yati H. Istiantoro dan Vincent H.S. Gan

-
- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">1. Penisilin<ul style="list-style-type: none">1.1. Sejarah dan sumber1.2. Kimia dan pemilahan1.3. Aktivitas antimikroba1.4. Farmakokinetik1.5. Efek samping1.6. Sediaan dan posologi1.7. Penggunaan klinik1.8. Pemilihan obat2. Sefalosporin | <ul style="list-style-type: none"><ul style="list-style-type: none">2.1. Kimia dan klasifikasi2.2. Aktivitas antimikroba2.3. Sifat umum2.4. Indikasi klinik2.5. Monografi3. Antibiotik betalaktam lainnya<ul style="list-style-type: none">3.1. Monobaktam3.2. Penghambat betalaktamase dengan kombinasinya3.3. Kombinasi karbapenem |
|--|---|
-

1. PENISILIN

1.1. SEJARAH DAN SUMBER

Pada tahun 1928 di London, Fleming menemukan antibiotik pertama yaitu penisilin yang satu dekade kemudian dikembangkan oleh Florey dari biakan *Penicillium notatum* untuk penggunaan sistemik. Kemudian digunakan *P. chrysogenum* yang menghasilkan penisilin lebih banyak.

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

1.2. KIMIA DAN PEMILAHAN

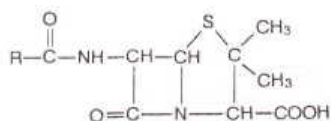
Penisilin dan sefalosporin merupakan kelompok antibiotik betalaktam yang telah lama dikenal. Pada permulaan tahun 1970 telah didapatkan kelompok ketiga antibiotik betalaktam yaitu kelompok

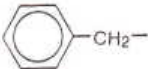
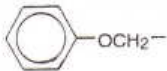
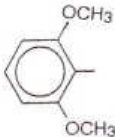
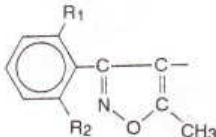
asam 6-amidinopenisilانات, dengan mesilnam sebagai antibiotik pertama dari kelompok ini.

Penisilin merupakan asam organik, terdiri dari satu inti siklik dengan satu rantai samping. Inti siklik terdiri dari cincin tiazolidin dan cincin betalaktam. Rantai samping merupakan gugus amino bebas yang dapat mengikat berbagai jenis radikal (Tabel 43-1). Dengan mengikat berbagai radikal pada gugus amino bebas tersebut akan diperoleh berbagai jenis penisilin, misalnya pada penisilin G, radikalnya adalah gugus benzil. Penisilin G untuk suntikan biasanya tersedia sebagai garam Na atau K. Bila atom H pada gugus karboksil diganti dengan prokain, diperoleh penisilin G prokain yang sukar larut dalam air, sehingga dengan suntikan IM akan didapatkan absorpsi yang lambat, dan masa kerja lama.

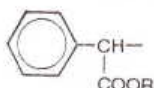
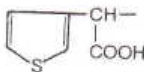
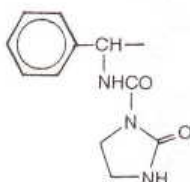
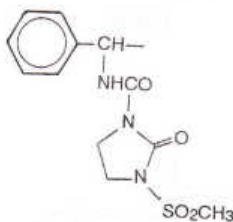
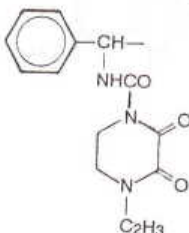
Beberapa penisilin akan berkurang aktivitas antimikrobanya dalam suasana asam sehingga penisilin kelompok ini harus diberikan secara parenteral. Penisilin lain hilang aktivitasnya bila dipengaruhi enzim betalaktamase (dalam hal ini, penisilinase) yang memecah cincin betalaktam (Gambar 43-1). Radikal tertentu pada gugus amino inti 6-APA dapat mengubah sifat kerentanan terhadap asam, penisilinase, dan spektrum sifat antimikroba. Beberapa bentuk ester penisilin, misalnya pivam-

Tabel 43-1. STRUKTUR KIMIA DAN SIFAT BEBERAPA PENISILIN



Jenis penisilin	Radikal pada gugus amino bebas (R)	Tahan		Spektrum antimikroba
		Penisilinase	Asam	
Penisilin alam				
Benzil penisilin (penisilin G)		-	-	sempit
Fenoksimetil penisilin (Penisilin V)		-	+	sempit
Penisilin antistafilokokus				
Metisilin		+	-	sempit
Nafsilin		+	-	sempit
Penisilin isoksazolid				
Oksasilin (R ₁ = R ₂ = H)		+	-	sempit
Kloksasilin (R ₁ = Cl; R ₂ = H)				
Dikloksasilin (R ₁ = R ₂ = Cl)				
Flukloksasilin (R ₁ = Cl; R ₂ = F)				

Tabel 43-1. STRUKTUR KIMIA DAN SIFAT BEBERAPA PENISILIN (Sambungan)

Jenis penisilin	Radikal pada gugus amino bebas (R)	Tahan		Spektrum antimikroba
		Penisilinase	Asam	
Aminopenisilin				
Ampisilin (R ₁ = H)		-	+	luas
Amoksisilin (R ₁ = OH)				
Penisilin antipseudomonas				
Karbenisilin		-	-	luas
Tikarsilin		-	-	luas
Azlosilin		-	-	luas
enisilin dengan spektrum diperluas				
Mezlosilin		-	-	luas
Piperasilin		-	-	luas

penisilin dan bakampisilin, mempunyai bioavailabilitas yang lebih baik. Sifat umum beberapa penisilin yang penting dan struktur kimianya dapat dilihat dalam Tabel 43-1.

1.3. AKTIVITAS ANTIMIKROBA

SATUAN DAYA AKTIVITAS KERJA POTENSI PENISILIN. Potensi penisilin dinyatakan dalam dua jenis satuan. Untuk penisilin G biasanya digunakan satuan aktivitas biologik yang dibandingkan terhadap suatu standar, dan dinyatakan dalam Unit Internasional (UI). Satu miligram natrium-penisilin G murni adalah ekuivalen dengan 1667 UI atau 1 UI = 0,6 ug. Satuan potensi penisilin lainnya pada umumnya dinyatakan dalam satuan berat.

AKTIVITAS DAN MEKANISME KERJA. Penisilin menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba (lihat Bab 39). Terhadap mikroba yang sensitif, penisilin akan menghasilkan efek bakterisid pada mikroba yang sedang aktif membelah. Mikroba dalam keadaan metabolik tidak aktif (tidak membelah), yang disebut juga sebagai *persisters*, praktis tidak dipengaruhi oleh penisilin; walaupun ada pengaruhnya hanya bakteriostatik.

Mekanisme kerja antibiotik betalaktam dapat diringkas dengan urutan sebagai berikut : (1) Obat bergabung dengan *penicillin-binding protein* (PBPs) pada kuman. (2) Terjadi hambatan sintesis dinding sel kuman karena proses transpeptidasi antar rantai peptidoglikan terganggu. (3) Kemudian terjadi aktivasi enzim proteolitik pada dinding sel. Di antara semua penisilin, penisilin G mempunyai **aktivitas terbaik terhadap kuman gram-positif yang sensitif**. Kelompok ampicilin, walaupun spektrum AMnya lebar, aktivitasnya terhadap mikroba gram-positif tidak sekuat penisilin G, tetapi efektif terhadap beberapa mikroba gram-negatif dan tahan asam, sehingga dapat diberikan per oral.

SPEKTRUM ANTIMIKROBA. Penisilin G efektif terutama terhadap mikroba gram-positif dan *Spirochaeta*; selain itu beberapa mikroba gram-negatif juga sangat sensitif terhadap penisilin G misalnya gonokokus yang tidak menghasilkan penisilinase.

Di antara kokus gram-positif, enterokokus yang terendah sensitivitasnya. Hampir semua infeksi oleh stafilocokus disebabkan oleh kuman penghasil penisilinase dan karena itu harus diobati dengan penisilin yang tahan penisilinase.

Stafilocokus yang resisten terhadap metisilin (*methicillin-resistant S. aureus* = MRSA) harus dibasmi dengan vankomisin atau siprofloksasin. Gonokokus yang dahulu sangat sensitif terhadap penisilin G, juga sudah banyak yang resisten. Obat terpilih sekarang adalah seftriakson. Meningokokus cukup sensitif terhadap penisilin G.

Dari kuman gram-positif, *C. diphtheriae* dan *B. anthracis* bersifat sensitif, sedangkan *Clostridia* dan *Listeria* sensitivitasnya cukup memadai. Di antara kuman gram-negatif hanya *Str. moniliformis* (*Haverhillia*) dan *P. multocida* yang cukup sensitif, sedangkan yang lain (*enterobacteriaceae*) kurang atau sama sekali tidak sensitif.

Treponema pallidum, *Leptospira*, serta *Act. israelii* juga sensitif terhadap penisilin G.

Penisilin V memiliki spektrum AM yang sama dengan penisilin G. Metisilin spektrumnya lebih sempit daripada penisilin G, karena tidak efektif sama sekali terhadap mikroba gram-negatif. Indikasinya hanyalah untuk mengatasi infeksi stafilocokus penghasil penisilinase. Aktivitasnya terhadap mikroba gram-positif lainnya juga kurang dari penisilin G. Sifat metisilin ini juga merupakan sifat umum penisilin isoksazolid. Secara in vitro, aktivitas dikloksasilin dan floksasilin (flukloksasilin) melebihi kloksasilin dan oksasilin, dan yang dua tersebut terakhir aktivitasnya melebihi metisilin. Tetapi di klinik, perbedaan ini tidak bermakna sebab tingkat aktivitas AM yang dikehendaki dapat dicapai dengan penyesuaian dosis. Terhadap stafilocokus yang tidak menghasilkan penisilinase, aktivitas penisilin isoksazolid, metisilin dan nafsilin umumnya kurang, bila dibandingkan dengan penisilin G.

Ampisilin merupakan prototip golongan aminopenisilin berspektrum luas, tetapi aktivitasnya terhadap kokus gram-positif kurang daripada penisilin G. Semua penisilin golongan ini dirusak oleh betalaktamase yang diproduksi kuman gram-positif maupun gram-negatif. Kuman meningokokus, pneumokokus, gonokokus dan *L. monocytogenes* sensitif terhadap obat ini. Selain itu *H. influenzae*, *E. coli* dan *Pr. mirabilis* merupakan kuman gram-negatif yang juga sensitif. Tetapi dewasa ini telah dilaporkan adanya kuman yang resisten di antara kuman yang semula sangat sensitif tersebut. Umumnya pseudomonas, klebsiela, *serratia*, asinobakter dan proteus indol positif resisten terhadap ampicilin dan aminopenisilin lainnya.

Bakampisilin dan hetasilin memiliki spektrum AM yang sama dengan ampicilin, karena dalam tubuh membebaskan ampicilin sebagai hasil

hidrolisis. Perbedaan amoksisilin dari ampisilin, ialah kurangnya efektivitas terhadap sigelosis.

Yang termasuk dalam kelompok penisilin anti-pseudomonas ialah golongan *karboksipenisilin* (*karbenisilin*, *natrium indanil karbenisilin* dan *tikarsilin*) dan *ureidopenisilin* (*azlosilin*, *mezlosilin* dan *piperasilin*). Karbenisilin efektif terhadap pseudomonas dan strain *proteus* yang resisten terhadap ampisilin; Batang gram-negatif yang paling sensitif adalah *Pr. mirabilis*. Resistensi terhadap karbenisilin cepat timbul, khususnya dalam percobaan *in vitro*. Tikarsilin memiliki sifat yang sama dengan karbenisilin, kecuali aktivitasnya terhadap pseudomonas lebih baik. Selain itu tikarsilin juga aktif terhadap *Bact. fragilis*. Sulbenisilin, mempunyai spektrum antibakteri seperti karbenisilin. Azlosilin mempunyai daya antipseudomonas 10 kali lebih kuat dari karbenisilin. Mezlosilin mempunyai daya antipseudomonas yang sebanding dengan tikarsilin. Obat ini juga lebih kuat daya antibakterinya terhadap klebsiela dibandingkan dengan karbenisilin. Piperasilin mempunyai daya antipseudomonas menyurupi azlosilin, sedangkan terhadap klebsiela aktivitasnya serupa dengan mezlosilin.

RESISTENSI. Sejak penisilin mulai digunakan, jenis mikroba yang tadinya sensitif makin banyak yang menjadi resisten.

Mekanisme resistensi terhadap penisilin ialah:

1. Pembentukan enzim betalaktamase misalnya pada kuman *S. aureus*, *H. influenzae*, gonokokus dan berbagai batang gram-negatif. Dewasa ini dikenal sekitar 50 jenis betalaktamase. Pada umumnya kuman gram-positif mensekresi betalaktamase ekstraseluler dalam jumlah relatif besar. Kuman gram-negatif hanya sedikit menghasilkan betalaktamase tetapi tempatnya strategis, yaitu di rongga periplasmik di antara membran sitoplasma dan dinding sel kuman. Kebanyakan jenis betalaktamase dihasilkan oleh kuman melalui kendali genetik oleh plasmid.
2. Enzim autolisin kuman tidak bekerja sehingga timbul sifat toleran kuman terhadap obat.
3. Kuman tidak mempunyai dinding sel (misalnya mikoplasma).
4. Perubahan PBP atau obat tidak dapat mencapai PBP.

Enzim penisilinase, selain bersifat konstitutif pada mikroba tertentu, dapat pula dirangsang pembentukannya justru dengan penggunaan penisilin yang pada dasarnya merupakan substrat yang

sukar dirusak oleh enzim tersebut, misalnya oksasilin, nafsilin dan metisilin.

1.4. FARMAKOKINETIK

ABSORPSI. Penisilin G mudah rusak dalam suasana asam (pH 2). Cairan lambung dengan pH 4 tidak terlalu merusak penisilin. Garam Na penisilin G yang diberikan oral, diabsorpsi terutama di duodenum. Absorpsi di duodenum ini cukup cepat, tetapi hanya 1/3 bagian dosis oral diserap. Adanya makanan akan menghambat absorpsi, yang mungkin disebabkan absorpsi penisilin pada makanan. Kadar maksimal dalam darah tercapai dalam 30 sampai 60 menit. Sisa 2/3 dari dosis oral diteruskan ke kolon. Di sini terjadi pemecahan oleh bakteri dan hanya sebagian kecil obat yang keluar bersama tinja.

Bila dibandingkan dosis oral terhadap IM, maka untuk mendapatkan kadar efektif dalam darah, dosis penisilin G oral haruslah 4 sampai 5 kali lebih besar daripada dosis IM. Oleh karena itu penisilin G tidak dianjurkan untuk diberikan oral.

Larutan garam Na-penisilin G 300 000 UI (= 180 mg) yang disuntikkan IM, cepat sekali diabsorpsi dan menghasilkan kadar puncak dalam plasma setinggi 8 UI (= 4,8 ug/ml) dalam waktu 15 sampai 30 menit. Untuk memperlambat absorpsinya, penisilin G dapat diberikan dalam bentuk repositori, umpamanya penisilin G benzatin, penisilin G prokain sebagai suspensi dalam air atau minyak.

Penisilin tahan asam pada umumnya dapat menghasilkan kadar obat yang dikehendaki dalam plasma dengan penyesuaian dosis oral yang tidak terlalu bervariasi; walaupun beberapa penisilin oral diabsorpsi dalam proporsi yang cukup kecil. Adanya makanan akan menghambat absorpsi; tetapi beberapa di antaranya dihambat secara tidak bermakna. Penisilin V walaupun relatif tahan asam, 30% mengalami pemecahan di saluran cerna bagian atas, sehingga tidak sempat diabsorpsi.

Jumlah ampisilin dan senyawa sejenisnya yang diabsorpsi pada pemberian oral dipengaruhi besarnya dosis dan ada tidaknya makanan dalam saluran cerna. Dengan dosis lebih kecil persentase yang diabsorpsi relatif lebih besar.

Absorpsi ampisilin oral tidak lebih baik daripada penisilin V atau fenetisilin. Adanya makanan dalam saluran cerna akan menghambat absorpsi obat. Perbedaan absorpsi ampisilin bentuk trihidrat dan bentuk anhidrat tidak memberikan perbedaan

Ampisilin juga didistribusi luas di dalam tubuh dan pengikatannya oleh protein plasma hanya 20%. Ampisilin yang masuk ke dalam empedu mengalami sirkulasi enterohepatik, tetapi yang diekskresi bersama tinja jumlahnya cukup tinggi. Penetrasi ke CSS dapat mencapai kadar yang efektif pada keadaan peradangan meningen. Pada bronkitis, atau pneumonia, ampicilin disekresi ke dalam sputum sekitar 10% kadar serum. Bila diberikan sesaat sebelum persalinan, dalam satu jam kadar darah fetus menyamai kadar darah ibunya. Pada bayi prematur dan neonatus, pemberian ampicilin menghasilkan kadar darah yang lebih tinggi dan bertahan lebih lama dalam darah.

Distribusi amoksisilin secara garis besar sama dengan ampisilin. Karbenisilin pada umumnya memperlihatkan sifat distribusi yang sama dengan penisilin lainnya termasuk distribusi ke dalam empedu, dan dapat mencapai CSS pada meningitis.

BIOTRANSFORMASI DAN EKSRESI. Biotransformasi penisilin umumnya dilakukan oleh mikroba. Proses biotransformasi oleh hospes tidak bermakna berdasarkan pengaruh enzim penisilinase dan amidase. Akibat pengaruh penisilinase terjadi pemecahan cincin betalaktam, dengan kehilangan seluruh aktivitas antimikroba. Amidase memecah rantai samping (radikal ekor), dengan akibat penurunan potensi antimikroba yang sangat mencolok.

Di antara semua penisilin, hanya penisilin isoksazolil, metisilin dan nafsilin yang tahan terhadap pengaruh penisilinase; sedangkan amidase dapat mempengaruhi semua penisilin tanpa kecuali. Untungnya tidak banyak mikroba yang menghasilkan enzim amidase.

Penisilin umumnya diekskresi melalui proses sekresi di tubuli ginjal yang dapat dihambat oleh probenesid. Masa paruh eliminasi penisilin dalam darah diperpanjang oleh probenesid menjadi 2-3 kali lebih lama. Selain probenesid, beberapa obat lain juga meningkatkan masa paruh eliminasi penisilin dalam darah, antara lain fenilbutazon, sulfonpirazon, asetosal dan indometasin. Kegagalan fungsi ginjal sangat memperlambat ekskresi penisilin. Sebagai contoh, masa paruh eliminasi karbenisilin yang pada ginjal sehat sekitar satu jam dapat memanjang menjadi 15 jam. Kumulasi umumnya tidak terjadi karena peningkatan biotransformasi di hepar.

Sebanyak 75-85% dari dosis karbenisilin didapatkan di urin dalam bentuk aktif setelah 9 jam pemberian.

Data farmakokinetik beberapa jenis penisilin tercantum di Tabel 43-2.

1.5. EFEK SAMPING

Efek samping dari penisilin alam maupun sintetis dapat terjadi pada semua cara pemberian, dapat melibatkan berbagai organ dan jaringan secara terpisah maupun bersama-sama dan dapat muncul dalam bentuk yang ringan sampai fatal.

Frekuensi kejadian efek samping bervariasi, tergantung dari sediaan dan cara pemberian. Pada umumnya pemberian oral lebih jarang menimbulkan efek samping daripada pemberian parenteral.

REAKSI ALERGI. Reaksi alergi merupakan bentuk efek samping yang tersering dijumpai pada golongan penisilin bahkan penisilin G khususnya merupakan salah satu obat yang tersering menimbulkan reaksi alergi. Terjadinya reaksi alergi didahului oleh adanya sensitisasi. Namun mereka yang belum pernah diobati dengan penisilin dapat juga mengalami reaksi alergi. Dalam hal ini diduga sensitisasi terjadi akibat pencemaran lingkungan oleh penisilin.

Berdasarkan penelitian reaksi alergi obat dengan penisilin G, diketahui bahwa determinan antigenik penisilin terbagi dalam dua kelompok yaitu determinan major dan determinan minor. Pembagian ini didasarkan atas kadar hapten yang terbentuk. Determinan major terdiri dari benzilpenisilin polilisil, sedangkan determinan minor merupakan suatu kelompok yang terdiri dari campuran benzil penisilin, benzil penisilolat, dan alfa-benzil penisilolamin. Antibodi terhadap determinan major dan minor bersifat *skin-sensitizing*, sehingga dengan uji kulit sukar membedakan masing-masing determinan tersebut. Reaksi alergi *immediate* dan sindrom artralgia rekuren biasanya berhubungan dengan hapten determinan-minor. Reaksi alergi *accelerated*, *late urticarial*, beberapa reaksi makulopapular dan eritema berhubungan dengan hapten determinan major. Tidak semua orang yang memiliki antibodi-antipenisilin akan mengalami reaksi alergi jika diberi obat ini. Tetapi sudah nyata bahwa mereka yang bersifat atopik lebih besar kemungkinannya untuk mengalami reaksi alergi penisilin.

Manifestasi klinik reaksi alergi penisilin yang terberat adalah reaksi anafilaksis yang termasuk dalam kelompok reaksi alergi *immediate*. Reaksi ini lebih banyak terjadi pada pemberian parenteral, tetapi pemberian oral dan pemberian uji kulit intra-

dermal dapat pula menimbulkan reaksi anafilaksis yang fatal. Reaksi alergi yang lain yang sifatnya berat adalah angioedema, penyakit serum, dan fenomena *Arthus*.

Nefropati oleh penisilin (penisilin G, metisilin dan ampicilin), berupa nefritis interstitium, diperkirakan terjadi berdasarkan mekanisme reaksi imun yang tidak tergantung dari dosis dan lamanya terapi, khususnya pada penisilin G dan metisilin; sedangkan ampicilin menimbulkan nefropati yang ada hubungannya dengan kadar obat yang tinggi dalam serum. Walaupun nefropati penisilin lebih didasarkan atas mekanisme reaksi imun, tidak dapat disingkirkan kemungkinan adanya efek nefrotoksik langsung oleh penisilin yang diberikan dalam dosis yang sangat tinggi dan untuk masa yang lama. Di antara ketiga penisilin tersebut, metisilin yang tersering menyebabkan nefritis interstitium; bahkan telah dikemukakan bahwa frekuensi kejadian efek samping lebih tinggi dari yang disangka selama ini.

Anemia hemolitik oleh penisilin juga terjadi berdasarkan mekanisme reaksi imun dengan zat anti IgG atau IgM, atau kedua-duanya terlibat dalam kejadian ini.

Gangguan fungsi hati oleh penisilin diperkirakan berdasarkan mekanisme reaksi imun pula dan dapat berkembang sampai menjadi **hepatitis anikterik** dengan nekrosis sel hati tanpa kolestasis. SGPT, SGOT, CPK dan fosfatase alkali meningkat cukup tinggi. Selain oleh karbenisilin, efek samping ini dapat pula ditimbulkan oleh ampicilin dan oksasilin. Reaksi alergi yang sifatnya ringan sampai sedang berupa berbagai bentuk kemerahan kulit, dermatitis kontak, glositis, serta gangguan lain pada mulut, demam yang kadang-kadang disertai menggigil. Yang paling sering terjadi di antara semuanya, adalah kemerahan kulit.

Tindakan yang diambil terhadap reaksi alergi ialah menghentikan pemberian obat dan memberi terapi simptomatik dengan adrenalin. Bila perlu diberikan tambahan antihistamin dan kortikosteroid sesuai dengan kebutuhan. Pemberian antihistamin sebelum atau bersama-sama dengan pemberian penisilin tidak bermanfaat untuk mencegah reaksi alergi yang berat (anafilaksis), sebab reaksi ini diperantarai oleh berbagai zat, termasuk histamin, serotonin dan bradikinin.

Syok anafilaksis. Untuk menanggulangi syok anafilaksis akibat pemberian penisilin atau obat lain, diberikan sesegera mungkin larutan adrenalin 1 : 1.000 secara IM sebanyak 0,3-0,4 ml. Tidak dibe-

narkan memberikan adrenalin sampai 1 ml, karena dengan dosis tinggi ini dapat terjadi reaksi paradoksal yaitu dominasi efek terhadap adrenoseptor beta pada pembuluh darah otot sehingga dapat memperburuk keadaan dengan lebih menurunkan tekanan darah penderita. Bila dalam 5 menit tekanan darah penderita belum mencapai 90 mmHg, perlu diberikan lagi larutan adrenalin IM dengan dosis dan cara yang sama. Hal ini perlu diulang sampai beberapa kali tiap 5-10 menit apabila tekanan darah sistolik masih juga belum mencapai 90 mmHg. Pada umumnya untuk mengatasi syok anafilaksis akibat pemberian obat diperlukan 1 sampai 4 kali suntikan 0,3 - 0,4 ml adrenalin IM. Pada syok berat dan lama dapat diberikan hidrokortison 100 mg atau deksametason 5-10 mg secara IV atau IM sebagai tambahan, yang berefek permisif terhadap adrenalin. Pemberian antihistamin IM tidak efektif dan tidak dianjurkan. Bila terjadi henti jantung dan henti napas, harus segera dilakukan tindakan dan perawatan intensif gawat-darurat yaitu dengan tindakan resusitasi kardiopulmonal.

Penderita yang pernah mengalami reaksi alergi penisilin, termasuk individu berisiko tinggi terhadap keadaan tersebut, selanjutnya tidak boleh mendapat penisilin.

REAKSI TOKSIK DAN IRITASI LOKAL. Pada manusia, penisilin umumnya tidak toksik. Banyak di antara reaksi yang digolongkan sebagai efek toksik terjadi berdasarkan sifat iritatif penisilin dalam kadar tinggi. Batas dosis tertinggi penisilin yang dapat diberikan secara aman belum dapat dipastikan. Sejumlah orang pernah diberi penisilin G IV sebanyak 40-80 juta unit sehari selama 4 minggu tanpa memperlihatkan efek samping. Pada penderita tertentu kandungan natrium sediaan ini mungkin menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit.

Hanya sebagian kecil kemerahan kulit oleh ampicilin berdasarkan reaksi alergi dan di sini pemberian ampicilin harus dihentikan. Namun sebagian besar kemerahan kulit diperkirakan karena reaksi toksik. Kemerahan ini bersifat difus, tidak gatal, berbentuk makulo papular dan bersifat nonurtikarial. Kemerahan kulit ini sering timbul 7-10 hari setelah dimulainya terapi dan menghilang sendiri walaupun pemberian ampicilin diteruskan. Efek samping ini sering timbul bila ampicilin diberikan kepada penderita infeksi virus misalnya mononukleosis infeksiosa. Jadi sebaiknya penisilin tidak diberikan pada pasien mononukleosis.

Suntikan IM dapat menyebabkan rasa nyeri dan reaksi peradangan steril di tempat suntikan, sedangkan suntikan IV dapat menyebabkan flebitis atau tromboflebitis. Iritasi saluran cerna yang terjadi pada orang tertentu dapat menyebabkan mual, muntah dan diare. Suntikan intratekal atau intrasisternal dapat menyebabkan araknoiditis ataupun ensefalopati berat sampai fatal.

Metisilin dianggap derivat penisilin yang paling sering menimbulkan efek samping nefritis interstium, namun efek samping ini jarang terjadi. Pada biopsi tampak adanya infiltrat mononukleus dengan eosinofilia dan kerusakan tubuli. Selain itu di dalam interstitium terdapat imunoglobulin G (IgG). Ampisilin dapat menyebabkan ruam kulit yang tidak berdasarkan reaksi alergi, berupa *delayed-erythema*.

Diatesis hemoragik merupakan efek samping lain yang dapat disebabkan oleh karbenisilin, dan ini mungkin akibat terganggunya fungsi trombosit oleh suatu metabolit karbenisilin. Diatesis hemoragik dapat pula ditimbulkan oleh tikarsilin, ampisilin, metisilin dan penisilin G.

Efek toksik penisilin terhadap susunan saraf menimbulkan gejala epilepsi *grand mal*, dan ini dapat ditimbulkan dengan pemberian penisilin IV dosis besar sekali. Dasar kejadiannya diperkirakan akibat depolarisasi parsial dan peningkatan eksitabilitas membran neuron.

PERUBAHAN BIOLOGIK. Perubahan biologik oleh penisilin terjadi akibat gangguan flora bakteri di berbagai bagian tubuh. Abses dapat terjadi pada tempat suntikan dengan penyebab stafilokokus atau bakteri gram-negatif. Gejala pelagra, terutama pada daerah selangkang dan skrotum, mungkin berhubungan dengan gangguan flora usus yang mengakibatkan defisiensi asam nikotinat.

LAIN-LAIN. Hambatan pembentukan imunitas terhadap mikroba penyebab infeksi dapat terjadi terutama bila penisilin diberikan terlalu dini dalam proses infeksi dan dengan dosis besar.

Pada pasien sifilis yang diberi penisilin dapat terjadi reaksi Jarisch-Herxheimer yang berat. Reaksi ini didasari oleh suatu mekanisme yang belum diketahui, tetapi tidak berdasarkan mekanisme sensitisasi ataupun alergi terhadap penisilin.

1.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Penisilin G (benzil penisilin) biasanya digunakan secara parenteral. Sediaan terdapat dalam bentuk

penisilin G larut air dan repositor untuk suntikan IM. Bubuk penisilin G larut air biasanya terdapat sebagai garam natrium atau kalium dalam vial (atau ampul), berisi 200 ribu sampai 20 juta unit dalam bentuk bubuk. Larutan disediakan dengan penambahan suatu pelarut (akuades, garam fisiologik, atau larutan dekstrosa 5%), sehingga didapat kadar 100.000-300.000 unit per ml. Kedua garam penisilin yang larut dalam air ini dapat digunakan untuk suntikan SK, IM, IV atau intratekal.

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

Penisilin V (fenoksimetil penisilin) tersedia sebagai garam kalium, dalam bentuk tablet 250 mg dan 625 mg dan sirup 125 mg/5 ml.

Penisilin isoksazolid terdapat sebagai sediaan oral (garam natrium) dalam bentuk tablet, kapsul 125 mg, 250 mg, dan 500 mg; suspensi 62,5 mg/5 ml dan 125 mg/5 ml; bubuk kering 62,5 mg. Untuk pemberian parenteral juga sebagai garam natrium tersedia dalam vial 250 mg, 500 mg, dan 1 gram. Yang dipasarkan di Indonesia adalah kloksasilin, dikloksasilin dan flukloksasilin. Dosis oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin adalah 4-6 x 250-500 mg/kg BB sehari (anak 50-100 mg/kg BB/hari). Untuk infeksi berat diberikan 8-12 g/hari dengan infus intermiten.

Ampisilin untuk pemberian oral tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul sebagai ampisilin trihidrat atau ampisilin anhidrat 125 mg, 250 mg, 500 mg dan 1000 mg sedangkan untuk bubuk suspensi sirup mengandung 125 atau 500 mg/5 ml. Selain itu, ampisilin tersedia juga untuk suntikan dalam ukuran 0,1; 0,25; 0,5 dan 1 g per vial. Dosis ampisilin tergantung dari beratnya penyakit, fungsi ginjal dan umur penderita. Garis besar penentuan dosis ialah sebagai berikut : Dewasa, penyakit ringan sampai sedang diberikan 2-4 g sehari, dibagi untuk 4 kali pemberian; untuk penyakit berat sebaiknya

diberikan preparat parenteral sebanyak 4-8 g sehari. Pada meningitis bahkan dibutuhkan dosis lebih tinggi lagi.

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

Amoksisilin tersedia sebagai kapsul atau tablet berukuran 125, 250 dan 500 mg dan sirup 125 mg/5 ml. Dosis sehari dapat diberikan lebih kecil daripada ampicilin karena absorpsinya lebih baik daripada ampicilin, yaitu 3 kali 250-500 mg sehari.

Karbenisilin tersedia untuk suntikan sebagai garam natrium dalam vial 1, 2, 5, dan 10 g. Pada infeksi berat, dosis dewasa berkisar 25-30 g sehari; beberapa penderita bahkan pernah diberi 35-40 g sehari. Pemberian IV, sebaiknya tidak melebihi 2-2,5 g setiap dua jam. Bayi muda dengan infeksi berat dosis hariannya dapat sampai setinggi 600-800 mg/kgBB. Pada gangguan faal ginjal berat, dosis tidak boleh melebihi 2 g untuk setiap 8-12 jam. Pada saat ini karbenisilin tidak dipasarkan di Indonesia.

Karbenisilin-indanil tersedia dalam bentuk tablet 500 mg (ekivalen dengan 382 mg karbenisilin). Dosisnya berkisar antara 500-1000 mg 4 kali sehari tergantung berat dan jenis infeksi. Obat ini tidak tersedia di Indonesia.

Sulbenisilin untuk suntikan tersedia dalam vial 1 g. Dosis yang dianjurkan ialah dewasa 2-4 g sehari, anak 40-80 mg/kgBB sehari, terbagi 2-4 kali suntikan IV atau dengan infus.

Tikarsilin

Tikarsilin suatu karboksipenisilin yang tidak diabsorpsi melalui saluran cerna, sehingga harus diberikan secara parenteral (IV dan IM). Spektrum aktivitas antibakterinya terhadap bakteri gram negatif lebih luas dari aminopenisilin, termasuk terhadap *Ps.aeruginosa* dan golongan *B.fragilis*.

Tikarsilin dapat dihidrolis oleh berbagai jenis betalaktamase.

Tikarsilin terutama diindikasikan untuk infeksi oleh *Ps. aeruginosa*. Dapat digunakan untuk sep-

tisemia, infeksi kulit dan jaringan lunak, saluran napas, saluran kemih dan intra-abdominal untuk terapi *Ps. aeruginosa* sistemik, dianjurkan agar tikarsilin dikombinasikan dengan aminoglikosida, karena kombinasi ini mempunyai efek sinergistik.

Setiap gram tikarsilin mengandung 5,2 mEq natrium, sehingga pada dosis besar dapat meningkatkan kadar natrium misalnya pada penyakit ginjal, jantung atau hati, selain itu kadar enzim hati dalam serum dapat sedikit meningkat (ALT, AST) akibat pemberian tikarsilin. Tikarsilin dan penisilin sebagai antipseudomonas lain dapat menghambat kerja aminoglikosida bila dicampur, karena itu pemberiannya harus terpisah. Selain itu bila tikarsilin diberikan bersama heparin dan oral antikoagulan, dapat terjadi peningkatan efek antikoagulan secara berlebihan.

Dosis pada pemberian IM untuk terapi infeksi saluran kemih (ISK) tanpa komplikasi, dosis maksimum 2 g. Untuk ISK berat, tikarsilin perlu diberikan secara IV. Dosis IV untuk ISK berat dengan komplikasi dan untuk infeksi sistemik. Tikarsilin dinatrium diberikan dengan IV lambat atau intermiten atau infus kontinu. Untuk infeksi berat, misalnya sepsis, saluran napas, intra abdominal dan saluran reproduksi dan jaringan pelvik wanita, pada dewasa dosis yang dianjurkan 200 sampai 300 mg/kg/hari dibagi tiap 4 jam atau 6 jam pemberian; untuk anak-anak berat < 40 kg, 200-300 mg/kg/hari dibagi tiap 4 jam sampai 6 jam pemberian (< dosis dewasa). Untuk bayi umur < 7 hari dari berat > 2 kg, dosis 225 mg/kg/hari dibagi tiap 8 jam pemberian; bila > 7 hari dan berat > 2 kg, dosis 300 mg/kg/hari dibagi tiap 6 jam 12 jam pemberian.

Untuk ISK tanpa komplikasi, pada dewasa dosis yang dianjurkan 4 g/hari dibagi tiap 6 jam pemberian, anak berat < 40 kg, dosis 50 sampai 100 mg/kg/hari dibagi tiap 6 sampai 8 jam pemberian. Untuk ISK dengan komplikasi, untuk dewasa dan anak-anak dosis 150 sampai 200 mg/kg/hari dibagi tiap 4 sampai 6 jam pemberian.

Azlosilin, mezlosilin, piperasilin. Obat-obat ini tergolong ureidopenisilin yang merupakan derivat baru penisilin spektrum luas. Penisilin baru ini diindikasikan untuk infeksi berat oleh kuman gram-negatif, termasuk di antaranya *Ps. aeruginosa*, *Proteus* indol positif dan enterobakter. Ketiganya lebih poten daripada karbenisilin terhadap kuman gram-negatif.

1.7. PENGGUNAAN KLINIK

INFEKSI KOKUS GRAM-POSITIF

INFEKSI PNEUMOKOKUS. Penisilin G sampai sekarang masih tetap efektif terhadap semua jenis infeksi pneumokokus.

Pneumonia. Dosis penisilin G prokain 0,6 juta unit setiap 12 jam selama 7-10 hari biasanya sudah mencukupi untuk kasus-kasus tanpa komplikasi. Penisilin V oral dan penisilin semisintetik tidak digunakan pada penyakit ini.

Meningitis. Penisilin sangat mengurangi mortalitas meningitis oleh pneumokokus. Dosis yang dianjurkan ialah 20-24 juta unit penisilin G sehari; dapat diberikan dengan tetesan atau bolus IV tiap 2-3 jam. Lama pengobatan sekitar 14 hari.

Endokarditis oleh pneumokokus (jarang dijumpai) memerlukan penisilin G 12-20 juta unit sehari.

Lain-lain. Berbagai pneumokokus memerlukan dosis penisilin yang lebih tinggi daripada dosis untuk penyakit-penyakit tersebut di atas, bahkan sampai 10-20 juta unit sehari. Termasuk dalam kelompok ini: infeksi supuratif seperti artritis, osteomielitis, mastoiditis, peritonitis, perikarditis. Dasar pertimbangan dosis tinggi ialah kesulitan penetrasi obat ini ke dalam eksudat purulenta yang kadar fibrinnya cukup tinggi. Untuk lebih mudah mencapai kadar yang tinggi dalam darah dan jaringan digunakan larutan air penisilin G parenteral. Dalam hal ini terapi diteruskan paling sedikit 2 minggu. Untuk pengobatan dan pencegahan penyebaran intrakranial dan infeksi telinga tengah dan sinus paranasal oleh pneumokokus diberikan 0,3 juta sampai 0,6 juta unit prokain penisilin G IM tiap 12 jam. Khusus untuk kedua penyakit ini ampisilin mungkin lebih tepat, obat ini juga efektif terhadap mikroba lain yang dapat merupakan penyebabnya pula, misalnya *H. influenzae*.

INFEKSI STREPTOKOKUS. Infeksi streptokokus yang paling sering terjadi (95%) pada manusia disebabkan oleh *Str. pyogenes* grup A (streptokokus β -hemolitik), streptokokus α -hemolitik dan streptokokus nonhemolitik. Sensitivitasnya terhadap penisilin G bervariasi, tetapi sebagian besar strain sensitif terhadap konsentrasi yang rendah. Streptokokus anaerobik dan enterokokus pada umumnya sukar diatasi dengan penisilin, tetapi cukup sensitif bila penisilin digabung dengan antibiotik amino-

glikosid. Sebagai pengecualian ialah ampisilin merupakan obat terpilih terhadap *Str. faecalis*.

Faringitis dan skarlatina. Terapi dengan penisilin G adalah yang terbaik untuk penyakit ini khususnya untuk mencegah timbulnya demam reumatik. Tetapi penisilin V oral cukup efektif bila diberikan 500 mg tiap 6 jam selama 10 hari. Faringitis supuratif sebaiknya diberi 0,6 juta unit penisilin G prokain setiap hari selama 10 hari, atau 1,2 juta unit penisilin G benzatin IM untuk satu kali. Anak di bawah 5 tahun diberi setengah dosis tersebut. Pada penderita kelompok pediatrik dianjurkan pemberian 0,9 juta unit penisilin G benzatin dengan 0,3 juta unit penisilin G prokain untuk satu kali pemberian, sedangkan untuk dewasa cukup digunakan suntikan tunggal IM penisilin G benzatin 1,2 juta unit. Agar kadar efektif dalam darah tercapai dengan cepat, dapat dipertimbangkan perlu tidaknya pemberian penisilin yang larut dalam air sebanyak 0,3 juta unit IM.

Demam reumatik. Penisilin sangat berharga untuk mencegah eksaserbasi penyakit ini, sebab lebih efektif dan lebih aman daripada sulfonamid. Untuk profilaksis pada anak diberikan penisilin V 0,2 juta unit, dua kali sehari. Pada profilaksis secara parenteral sebaiknya digunakan penisilin G benzatin 1,2 juta unit untuk dewasa, dan untuk anak di bawah 5 tahun diberikan 0,6 juta unit IM satu kali tiap 2-3 minggu. Anak yang pernah menderita reuma dan tidak mendapatkan terapi profilaksis, harus segera diberikan penisilin setiap kali ia mengalami infeksi streptokokus. Selain itu penisilin juga harus diberikan sebelum tonsilektomi atau ekstraksi gigi pada kasus demam reumatik.

Meningitis. Dosis penisilin G untuk dewasa adalah 2-3 juta unit setiap 6 jam, diberikan secara IV selama tidak kurang dari 2 minggu.

Pneumonia. Infeksi paru ini diobati sama dengan cara terapi meningitis oleh streptokokus. Terapi dini diperlukan untuk mencegah komplikasi, misalnya empiema. Empiema yang sudah ada sewaktu terapi dimulai, diobati seperti empiema oleh pneumokokus.

Otitis media akut dan mastoiditis terutama yang bersifat purulenta sebaiknya diberi penisilin parenteral. Bila terpaksa diberikan penisilin V per oral, maka dosisnya adalah 0,4 juta unit setiap 6 jam, selama 2 minggu. Untuk anak-anak diberikan dosis yang sama tetapi dengan frekuensi 3-4 jam sekali karena ekskresi penisilin lebih cepat berlangsung

pada kelompok umur ini. Ampisilin per oral cukup efektif pada otitis media akut. Mastoiditis harus diberi penisilin G IM sebanyak 0,5 juta unit setiap 3-4 jam selama 2 minggu untuk mencegah komplikasi intrakranial yang sifatnya lebih berat lagi. Untuk orang dewasa diberikan 1-2 juta unit penisilin IM setiap 6 jam selama 2 minggu.

Endokarditis. Infeksi yang sifatnya akut oleh *Str. pyogenes*, tadinya bersifat fatal. Diagnosis dini dan pengobatan segera dengan penisilin memberikan hasil yang memuaskan pada 50-75% kasus. Sediaan yang terpilih adalah penisilin G IV sebanyak 3-5 juta unit setiap 6 jam selama 4 minggu. Terapi dini diperlukan untuk mencegah kerusakan katup jantung serta gagal jantung berat.

Endokarditis subakut yang disebabkan oleh streptokokus lain, di antaranya *Str. viridans*, memerlukan uji sensitivitas terhadap penisilin lebih dahulu, sebab banyak di antara penyebabnya yang resisten terhadap obat ini. Dengan adanya kemoterapi dan perawatan yang baik, angka kematian oleh endokarditis subakut yang tadinya mendekati 100%, telah turun mendekati 5%.

Bila etiologinya *Str. viridans* yang sensitif terhadap penisilin, maka terapinya penisilin G prokain 1,2 juta unit IV setiap 6 jam yang diberikan selama paling sedikit 2 minggu. Alternatif yang lebih sederhana adalah penisilin V 600-750 mg per oral setiap 4 jam, ditambah streptomisin 0,5-1 g IM setiap 12 jam, dan terapi ini diberikan selama 2 minggu. Bila diperlukan dapat diberikan penisilin IV untuk hari-hari pertama.

Endokarditis oleh enterokokus dapat diobati dengan penisilin G 3-5 juta unit IV setiap 6 jam, ditambah streptomisin 0,5-1 g IM setiap 12 jam dan diberikan selama 4 minggu. Bila perlu streptomisin dapat diganti dengan gentamisin.

Infeksi streptokokus lain pada umumnya diobati juga dengan penisilin, terutama penisilin G. Dosisnya tergantung dari tempat infeksi dan sensitivitas mikroba penyebabnya. Untuk kasus tertentu dapat mencapai 20-40 juta unit dan diberikan IV, umpamanya pada infeksi sistemik berat oleh streptokokus anerobik.

INFEKSI STAFILOKOKUS. Pada waktu penisilin G mulai digunakan, hasil terapi terhadap stafilokokus sangat memuaskan. Setelah itu kegagalan terapi terus meningkat karena meningkatnya jumlah turunan stafilokokus penghasil penisilinase. Populasi stafilokokus (baik dari dalam maupun luar rumah sakit) yang resisten terhadap penisilin G kini

telah melampaui 90%. Karena itu infeksi stafilokokus seyogyanya diobati dengan penisilin isoksazolid, misalnya kloksasilin, dikloksasilin, dll.

INFEKSI KOKUS GRAM NEGATIF

INFEKSI MENINGOKOKUS. Penisilin G merupakan obat terpilih, karena sangat efektif tidak saja terhadap meningitis dan meningokokseミア tetapi juga untuk artritis supuratif dan endokarditis akut oleh meningokokus. Dosisnya adalah 2 juta unit IV setiap 2 jam. Terapi diberikan selama 12-14 hari. Untuk yang resisten terhadap penisilin, alternatif yang efektif adalah kloramfenikol 1 g diberikan 4 kali sehari. Penisilin G tidak efektif untuk menghilangkan status pembawa kuman *carrier state*.

INFEKSI GONOKOKUS. Karena meningkatnya resistensi, penisilin G dewasa ini tidak lagi dianggap obat terpilih untuk gonore kecuali bila diketahui dengan pasti bahwa gonokokus yang dijumpai di daerah geografis tertentu masih sensitif terhadap obat tersebut. Bila gonokokus masih sensitif dapat diberikan amoksisilin 3 g atau ampisilin 3,5 g + probenesid per oral. Obat yang terpilih sekarang untuk uretritis gonore tanpa komplikasi ialah seftriakson 250 mg IM atau salah satu fluorokuinolon yang diberikan per oral.

Gonore. Pasien gonore yang diobati dengan penisilin, setelah sembuh perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan pemeriksaan serologik terhadap sifilis yang kalau perlu diulangi setiap bulan sampai 4 kali; hal ini terutama diperlukan bila ampisilin digunakan dalam pengobatan.

Infeksi ekstras genital. Infeksi gonokokus di ekstras genital pada umumnya memerlukan terapi yang lebih intensif daripada infeksi genital. Artritis gonokokus biasanya cukup diberikan prokain penisilin G 2,4 juta sehari selama 5 hari atau lebih; tetapi beberapa kasus memerlukan sampai 10 juta unit penisilin sehari selama 14 hari. Infeksi endokarditis gonokokus dan gonokokseミア membahayakan hidup, sehingga harus diberikan penisilin G dosis tinggi parenteral untuk waktu yang cukup lama. Suntikan diberikan IM atau IV sebanyak 2-3 juta unit setiap 6 jam selama 4 minggu. Oftalmia neonatorum cepat sekali disembuhkan dengan 0,3 juta - 0,6 juta unit penisilin G parenteral disertai tetesan pada konjungtiva yang terkena.

SIFILIS

Penisilin G merupakan obat yang sangat efektif, aman dan murah untuk sifilis. Cara penggunaannya sangat sederhana, penyembuhan mudah dan cepat. Untuk mengendalikan penyakit sifilis, khususnya dengan penisilin G, terdapat beberapa regimen terapi.

Tindakan profilaksis setelah kontak dengan penderita sifilis sama dengan tindakan terhadap gonore akut; yaitu dengan pemberian penisilin G prokain 2,4 juta unit. Penisilin G benzatin juga efektif.

Sifilis primer, sekunder, laten (asimtomatik), atau tersier, diobati dengan penisilin G prokain 2,4 juta unit IM dan 1 g probenesid per oral tiap hari selama 10 hari atau penisilin G benzatin 2,4 juta unit IM dosis tunggal. Penderita neurosifilis memerlukan terapi yang lebih lama: penisilin G prokain 20 juta unit sehari diberikan selama 10 hari. Bayi dengan sifilis kongenital diobati dengan penisilin G prokain IM 50.000 unit/kgBB sehari selama 10 hari.

Respons masing-masing jenis sifilis terhadap penisilin G tidak sama. Tindak lanjut terhadap perkembangan penyakit perlu dilakukan selama maupun setelah pengobatan dengan pemeriksaan serologi darah. Dengan satu tahap pengobatan angka kegagalan terapi cukup rendah, yaitu 2% untuk sifilis primer, dan 5-10% untuk sifilis sekunder. Pengobatan jarang sekali perlu ditambah lebih dari satu tahap lagi, kecuali untuk kasus reinfeksi. Keberhasilan terapi pada sifilis laten cukup rumit penilaiannya, karena adanya individu yang bersifat *Wassermann-fast*. Mereka yang telah diobati tetapi setelah satu tahun titer serologiknya tidak menunjukkan penurunan yang jelas, perlu mendapatkan terapi ulang; demikian pula yang titernya menurun tetapi masih dalam kadar 1 : 4 atau lebih tinggi.

Reaksi Jarisch-Herxheimer akibat terapi dengan penisilin terutama terjadi pada sifilis sekunder pada 90% atau lebih kasus, sedangkan pada sifilis lainnya lebih sedikit. Reaksi ini terjadi beberapa jam setelah suntikan pertama, dengan gejala menggigil, demam, disertai sakit kepala, otot, dan sendi. Lesi sifilitik menjadi lebih jelas, bengkak dan mengkilat. Reaksi ini bertahan beberapa jam dan dapat dikendalikan dengan sedatif; ruam kulit akan mulai berkurang dalam 48 jam dan menghilang dalam 14 hari. Reaksi tidak akan berulang pada suntikan berikutnya. Pengurangan dosis inisial tidak akan mencegah terjadinya reaksi. Terjadinya reaksi Jarisch-Herxheimer tidak memerlukan penghentian terapi.

Sebagai antibiotik alternatif, bagi mereka yang tidak tahan terhadap penisilin dapat digunakan salah satu tetrasiklin.

AKTINOMIKOSIS

Penisilin G merupakan obat terpilih untuk semua bentuk klinik aktinomikosis. Dosis yang dianjurkan bervariasi dari 1-20 juta unit sehari, selama 6 minggu, diteruskan dengan terapi oral 1-2 juta unit penisilin G atau penisilin V untuk 2-3 bulan berikutnya. Untuk mendapatkan penyembuhan, tetap diperlukan penyingkiran jaringan yang rusak dengan atau tanpa drainasi.

INFEKSI BATANG GRAM POSITIF

DIFTERIA. Antitoksin sangat diperlukan untuk mengurangi insidens komplikasi dan mempercepat penyembuhan penyakit. Penisilin G digunakan hanya untuk mengatasi status pembawa basil akut maupun kronik. Penisilin G prokain 2-3 juta unit sehari yang diberikan sebagai dosis tunggal atau terbagi selama 10-12 hari, memberikan hasil terapi sangat memuaskan. Bagi mereka yang alergi terhadap penisilin dapat diberikan eritromisin.

KLOSTRIDIA. Penisilin G merupakan obat terpilih untuk terapi gangren gas dan tetanus; dosisnya 5-10 juta unit sehari selama 2 minggu. Untuk mendapatkan hasil terapi yang memuaskan diperlukan penyingkiran jaringan rusak; dan pada tetanus perlu ditambah toksoid tetanus dan imunoglobulin tetanus (ATS) sebab penisilin G hanya tertuju untuk pembasmian mikroba vegetatif saja.

ANTRAKS. Penisilin G terpilih untuk semua bentuk klinik infeksi antraks. Dosis 5-10 juta unit sehari terbagi untuk beberapa kali suntikan, diberikan selama 2 minggu. Beberapa turunan *B. anthracis* telah resisten terhadap penisilin G.

LISTERIA. Penisilin G parenteral dengan dosis 15-20 juta unit sehari diberikan sedikitnya 2 minggu pada meningitis, dan 4 minggu pada endokarditis. Dosis setinggi ini khususnya diperlukan untuk neonatus dan individu dengan defisiensi imunologik, dan terapi perlu sedini mungkin. Ampisilin juga cukup efektif. Penambahan streptomisin dapat meningkatkan efektivitas.

ERISPELOID. Infeksi *Erysipelothrix rhusiopathiae* tanpa komplikasi cukup diobati dengan suntikan tunggal 1,2 juta unit penisilin G benzatin.

Untuk endokarditis diperlukan 2-20 juta unit sehari dalam dosis terbagi selama 4-6 minggu.

INFEKSI BATANG GRAM NEGATIF

SALMONELLA DAN SHIGELLA. Pada gastroenteritis yang tidak berat oleh basil yang sensitif terhadap ampisilin, terapi dengan dosis oral ampisilin 0,5-1,0 g 4 kali sehari cukup efektif. Untuk penyakit yang lebih berat (bakteremia, demam enterik oleh *Salmonella*) diperlukan terapi parenteral. Walaupun ampisilin cukup efektif terhadap *Salmonella*, kloramfenikol tetap merupakan obat pilihan utama terhadap demam tifoid dan paratifoid, sebab selain kloramfenikol lebih unggul, ampisilin perlu dicadangkan sebagai alternatifnya yang efektif.

Para pembawa kuman yang sudah berlangsung selama 1 tahun atau lebih, akan pulih kembali dengan memuaskan dengan terapi ampisilin 75-100 mg/kgBB sehari selama 1-3 bulan. Dalam hal ini, hasil terapi tergantung dari ada tidaknya infeksi kandung empedu. Adanya kelainan pada kandung empedu memerlukan pertimbangan pengangkatan kandung empedu tersebut. Untuk tindakan pembedahan ini diperlukan pemberian ampisilin sebelum, selama dan sesudah pembedahan.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE. Faringitis, otitis media, selulitis, dan osteomielitis oleh kuman ini cukup responsif diobati dengan ampisilin; dan bila infeksi ringan cukup diberikan terapi per oral. Untuk meningitis pada anak, diperlukan dosis 300 mg/kgBB sehari IV selama 10-14 hari. Setelah meningitis bakterial pada anak didiagnosis, terapi dimulai dengan kombinasi kloramfenikol dan penisilin G. Infeksi oleh *H. influenzae* penghasil betalaktamase harus diobati dengan kloramfenikol.

FUSO-SPIROCHAETA. Penyakit ini mudah diobati dengan penisilin. Infeksi ringan misalnya gingivostomatitis cukup diobati dengan penisilin V oral, 4 kali 0,4 juta unit sehari. Infeksi lebih berat misalnya pada paru dan genitalia memerlukan penisilin G parenteral 5-10 juta unit sehari.

PASTEURELA. Satu-satunya spesies yang sangat sensitif terhadap penisilin adalah *P. multocida*, yang sering menyebabkan infeksi jaringan lunak, meningitis, dan bakteremia. Terapinya adalah penisilin G parenteral 4-6 juta unit sehari paling sedikit 2 minggu.

RAT-BITE FEVER. *Spirillum minor* dan *Streptocillus (Haverhillia) moniliformis* sebagai penyebab,

sensitif terhadap penisilin G. Sebagai obat pilihan, penisilin G parenteral diberikan 12-15 juta unit sehari selama 3-4 minggu, mengingat sering terjadi komplikasi bakteremia dan infeksi metastasis pada sinovia dan endokarditis.

INFEKSI OLEH KUMAN GRAM-NEGATIF LAINNYA. Ampisilin bermanfaat terhadap infeksi kuman gram-negatif yang sensitif terhadap obat ini, misalnya infeksi saluran kemih oleh *E. coli* dan *Pr. mirabilis*, serta infeksi oleh *H. vaginalis*.

Karbenisilin, tikarsilin, azlosilin, mezlosilin dan piperasilin umumnya dibatasi penggunaannya terhadap infeksi oleh *Ps. aeruginosa* dan turunan proteus indol positif (*Pr. vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*). Berbagai infeksi berat yang berhasil diatasi dengan karbenisilin ialah meningitis oleh *Pr. vulgaris* dan pneumonia, infeksi saluran napas atas, serta infeksi luka bakar oleh *Pseudomonas*. Infeksi berat sekali oleh *Pseudomonas* diobati dengan kombinasi dengan gentamisin, karena kombinasi kedua obat ini bersifat sinergistik. Dalam hal ini, penisilin antipseudomonas diberikan IV, sedangkan gentamisin IM.

PENGUNAAN PROFILAKSIS

Profilaksis dengan penisilin pada beberapa keadaan sangat bermanfaat, namun pada keadaan lain bukan saja tidak bermanfaat tetapi dapat juga berbahaya. Beberapa tindakan profilaksis yang ternyata memberi hasil memuaskan, kalau dinilai secara teliti, sebenarnya bukan merupakan tindakan profilaksis tetapi sudah bersifat terapi dini.

Profilaksis yang bermanfaat dengan penisilin ialah terhadap: (1) infeksi *Str. pyogenes* group A, dengan suntikan tunggal 0,6 juta unit penisilin G benzatin atau penisilin G prokain dalam minyak dengan aluminium monostearat; atau penisilin V, dua kali 0,2 juta unit sehari, selama 5 hari; (2) kambuhnya demam reumatik, dengan penisilin G atau V oral, 2 kali 0,2 juta unit. Tetapi karena sukar menjamin keteraturan makan obat, lebih dianjurkan suntikan penisilin G benzatin 1,2-2,4 juta unit sebulan sekali. Untuk pasien alergi penisilin, dapat diberikan sulfisoksazol atau sulfadiazin. Biasanya profilaksis cukup diberikan selama 5 tahun sehabis suatu episode demam reumatik; atau selama masa remaja bila demam reumatik terjadi pada anak. Di sini tujuan profilaksis ialah mencegah kerusakan lebih berat pada jantung akibat terulangnya penyakit; (3) pada gonore dan sifilis, profilaksis dengan penisilin

cukup efektif. Untuk sifilis, tindakan profilaksis perlu diikuti dengan pemeriksaan serologik berulang; (4) pembedahan pada pasien dengan kelainan katup jantung, umpamanya pencabutan gigi, cukup sering menimbulkan komplikasi endokarditis bakterial sub-akut, sebagai akibat bakteremia selintas (*transient*) oleh tindakan operatif tersebut. Untuk mencegah komplikasi ini diberikan penisilin G kristal 1 juta unit dicampur penisilin G prokain 0,6 juta unit IM, 1/2-1 jam sebelum tindakan, dilanjutkan dengan penisilin V per oral 4 kali 500 sehari selama 2 hari. Atau bila tidak menggunakan cara parenteral, diberikan penisilin V per oral 2 g, 1/2-1 jam sebelum tindakan, dilanjutkan dengan 4 kali 500 mg sehari selama 2 hari.

Profilaksis yang diragukan manfaatnya ialah profilaksis pada tindakan pembedahan dan kateterisasi jantung, *exchange-transfusion*, ketuban pecah dini, dan profilaksis penyebaran infeksi *S. aureus* di berbagai bagian rumah sakit, serta glomerulonefritis akut.

Profilaksis yang tidak bermanfaat adalah infeksi virus pada saluran pernapasan serta infeksi virus lainnya seperti campak, varisela, variola, poliomyelitis; juga profilaksis pada koma, syok, luka bakar, perawatan luka yang bersih, tindak bedah, partus normal, kateterisasi saluran kemih, gagal jantung dan prematuritas.

Pemberian "profilaksis" antibiotik pada pembedahan bagian tubuh yang terinfeksi sebenarnya merupakan terapi. Pada keadaan ini antibiotik dimaksudkan untuk mencegah penyebaran infeksi, umpamanya pada pembedahan otitis media, dll.

1.8. PEMILIHAN OBAT

Indikasi masing-masing jenis penisilin dapat berbeda satu terhadap lainnya, karena adanya perbedaan dalam berbagai sifat. Dalam menentukan pilihan penisilin perlu diperhatikan faktor berikut: potensi, spektrum antimikroba, ketahanannya terhadap asam, adanya penisilinase dan sifat farmakokinetik. Pedoman umum dalam memilih jenis penisilin antara lain adalah sebagai berikut: (1) Untuk mikroba yang sensitif terhadap penisilin, khususnya yang gram positif, penisilin G memiliki potensi terbaik. Indikasi penisilin V dan fenetisilin pada umumnya sama dengan penisilin G, hanya pemberiannya per oral; (2) Ampisilin dan senyawa kongeneriknya (ester ampisilin, amoksisilin), umumnya digunakan untuk infeksi *E. coli* dan *Pr. mirabilis*. Terhadap

kuman gram positif bukan penghasil penisilinase, golongan obat ini kurang efektif daripada penisilin G. Karbenisilin dan penisilin antipseudomonas lainnya umumnya hanya digunakan untuk infeksi *Ps. aeruginosa* dan proteus indol positif; (3) Penisilin tahan asam umumnya efektif bila diberikan oral; (4) Penisilin yang tahan terhadap penisilinase (penisilin isoksazolil, metisilin, natisilin) sebaiknya hanya digunakan untuk infeksi oleh stafilokokus penghasil penisilinase; (5) Sifat farmakokinetik perlu diperhatikan untuk dapat mengendalikan kadar masing-masing penisilin dalam darah sehingga efektivitasnya terjamin. Untuk menjelaskan hal itu dapat dikemukakan contoh-contoh berikut. Penisilin G yang larut dalam air (kristal Na-penisilin G) bila diberikan IM, akan cepat menghasilkan kadar obat yang lebih tinggi dalam darah dibanding sediaan penisilin repositor (penisilin G benzatin, penisilin G prokain). Kadar ampisilin dalam CSS penderita meningitis *H. influenzae* turun cukup besar setelah hari ketiga pengobatan karena penurunan permeabilitas meningen akibat perbaikan yang diperoleh dengan pengobatan.

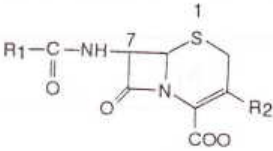
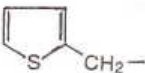
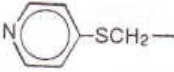
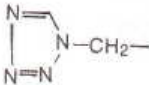
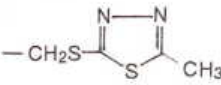
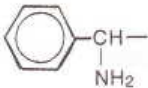
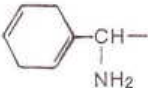
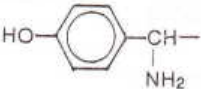
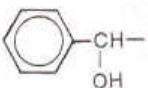
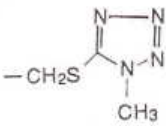
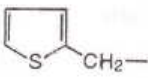
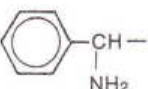
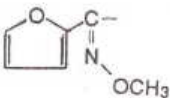
2. SEFALOSPORIN

2.1. KIMIA DAN KLASIFIKASI

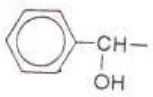
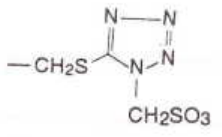
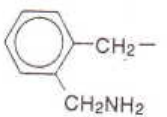
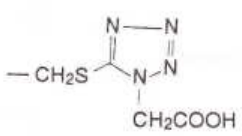
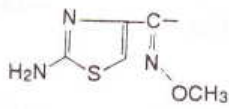
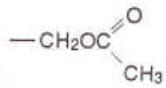
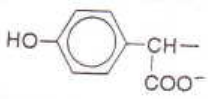
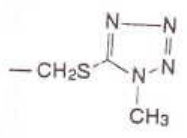
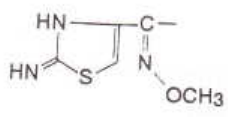
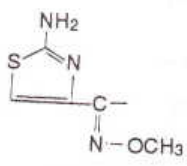
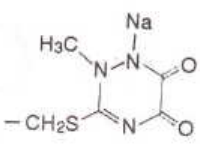
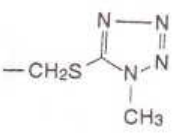
Sefalosporin dan penisilin termasuk golongan antibiotika betalaktam. Struktur kimia berbagai sefalosporin dapat dilihat pada Tabel 43-3. Sefalosporin berasal dari fungus *Cephalosporium acremonium* yang diisolasi pada tahun 1948 oleh Brotzu. Fungus ini menghasilkan tiga macam antibiotik, yaitu sefalosporin P, N dan C. Dari ketiga antibiotik tersebut kemudian dikembangkan berbagai derivat sefalosporin semisintetik antara lain sefalosporin C.

Inti dasar sefalosporin C ialah asam 7-amino-sefalosporanat (7-ACA: 7-aminocephalosporanic acid) yang merupakan kompleks cincin dihidrotiazin dan cincin betalaktam (Tabel 43-3). Sefalosporin C resisten terhadap penisilinase, tetapi dirusak oleh sefalosporinase. Hidrolisis asam sefalosporin C menghasilkan 7-ACA yang kemudian dapat dikembangkan menjadi berbagai macam antibiotik sefalosporin. Modifikasi R₁ pada posisi 7 cincin betalaktam dihubungkan dengan aktivitas antimikrobanya, sedangkan substitusi R₂ pada posisi 3 cincin dihidrotiazin mempengaruhi metabolisme dan far-

Tabel 43-3. STRUKTUR KIMIA BERBAGAI SEFALOSPORIN

		
Jenis sefalosporin	R ₁	R ₂
7-ACA (asam 7 aminosefalosporanat)	H—	—CH ₂ OC(=O)CH ₃
Generasi pertama :		
sefalotin		—CH ₂ OC(=O)CH ₃
sefapirin		—CH ₂ OC(=O)CH ₃
sefazolin		—CH ₂ S— 
sefaleksin		—CH ₃
sefradin		—CH ₃
sefadroksil		—CH ₃
Generasi kedua :		
sefamandol		—CH ₂ S— 
sefoksitin		—CH ₂ OC(=O)NH ₂
sefaklor		—Cl
sefuroksim		—CH ₂ OC(=O)NH ₂

Tabel 43-3. STRUKTUR KIMIA BERBAGAI SEFALOSPORIN (Sambungan)

Jenis sefalosporin	R ₁	R ₂
sefonisid		
seforanid		
Generasi ketiga :		
sefotaksim		
moksalaktam		
seftizoksim		
seftriakson		
sefoperazon		

makokinetiknya. Sefamisin mempunyai struktur kimia yang mirip dengan sefalosporin, tetapi mempunyai gugus metoksi pada 7 cincin betalaktam.

Sefalosporin dibagi menjadi 3 generasi berdasarkan aktivitas antimikrobanya yang secara tidak langsung juga sesuai dengan urutan masa pembuatannya (Tabel 43-3). Dewasa ini sefalosporin yang lazim digunakan dalam pengobatan, telah mencapai generasi ketiga.

Sekarang sediaan sefalosporin yang terdapat di Indonesia ialah sefalotin, sefazolin, sefradin, sefaleksim, sefotiam, sefmetazol, sefoperazon, sefuroksim, sefotaksim, sefadroksil, sefsulodin, seftriakson, dll.

2.2. AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Seperti halnya antibiotik betalaktam lain, mekanisme kerja antimikroba sefalosporin ialah dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat ialah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel.

Sefalosporin aktif terhadap kuman gram-positif maupun gram-negatif, tetapi spektrum antimikroba masing-masing derivat bervariasi.

SEFALOSPORIN GENERASI PERTAMA

In vitro, sefalosporin generasi pertama memperlihatkan spektrum antimikroba yang terutama aktif terhadap kuman gram-positif. Keunggulannya dari penisilin ialah aktivitasnya terhadap bakteri penghasil penisilinase. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *S. aureus* dan *Streptococcus* termasuk *Str. pyogenes*, *Str. viridans* dan *Str. pneumoniae*. Bakteri gram-positif yang juga sensitif ialah *Str. anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* dan *Corynebacterium diphtheriae*. Aktivitas antimikroba berbagai sefalosporin generasi pertama sama satu dengan yang lain, hanya sefalotin sedikit lebih aktif terhadap *S. aureus*. Mikroba yang resisten antara lain ialah strain *S. aureus* resisten metisilin, *S. epidermidis* dan *Str. faecalis*.

SEFALOSPORIN GENERASI KEDUA

Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri gram-positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap kuman gram-negatif; misalnya *H. influenzae*, *Pr. mirabilis*, *E. coli*

dan *Klebsiella*. Terhadap *Ps. aeruginosa* dan enterokokus golongan ini tidak efektif. Untuk infeksi saluran empedu golongan ini tidak dianjurkan karena dikhawatirkan enterokokus termasuk salah satu penyebab infeksi. Sefoksitin aktif terhadap kuman anaerob.

SEFALOSPORIN GENERASI KETIGA

Golongan ini umumnya kurang aktif dibandingkan dengan generasi pertama terhadap kokus gram-positif, tetapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk strain penghasil penisilinase. Di antara sediaan golongan ini ada yang aktif terhadap *Ps. aeruginosa*.

2.3. SIFAT UMUM

FARMAKOKINETIK

Dari sifat farmakokinetiknya, sefalosporin dibedakan dalam 2 golongan. Sefaleksim, sefradin, sefaklor dan sefadroksil yang dapat diberikan per oral karena diabsorpsi melalui saluran cerna. Sefalosporin lainnya hanya dapat diberikan parenteral. Sefalotin dan sefapirin umumnya diberikan secara IV karena menyebabkan iritasi lokal dan nyeri pada pemberian IM.

Sefalosporin yang lain diberikan secara suntikan IM atau IV. Beberapa sefalosporin generasi ketiga misalnya sefuroksim, moksalaktam, sefotaksim dan seftizoksim mencapai kadar yang tinggi di cairan serebrospinal (CSS), sehingga dapat bermanfaat untuk pengobatan meningitis purulenta. Selain itu sefalosporin juga melewati sawar darah-uri, mencapai kadar tinggi di cairan sinovial dan cairan perikardium. Pada pemberian sistemik, kadar sefalosporin generasi ketiga di cairan mata relatif tinggi, tetapi tidak mencapai vitreus. Kadar sefalosporin dalam empedu umumnya tinggi, terutama sefoperazon.

Kebanyakan sefalosporin diekskresi dalam bentuk utuh melalui ginjal, dengan proses sekresi tubuli, kecuali sefoperazon yang sebagian besar diekskresi melalui empedu. Karena itu dosisnya harus dikurangi pada penderita insufisiensi ginjal. Probenesid mengurangi ekskresi sefalosporin, kecuali moksalaktam dan beberapa lainnya. Sefalotin, sefapirin dan sefotaksim mengalami deasetilasi; metabolit yang aktivitas antimikrobanya lebih rendah juga diekskresi melalui ginjal.

Tabel 43-4. BEBERAPA DATA FARMAKOKINETIK SEFALOSPORIN

Jenis sefalosporin	Cara pemberian	Ikatan protein plasma (%)	t 1/2 plasma (jam)	Ekskresi dalam urin (%)	Efek probenesid
Generasi pertama:					
Sefalotin	IV dan IM	70	0.6	70-80	+
Sefazolin	IV dan IM	85	1.8	95	-
Sefapirin	IV dan IM	47-62	1.2	90 (50)*	+
Sefradin	Oral, IV dan IM	14	0.8	86	+
Sefaleksin	Oral	10-15	0.9	90	+
Sefadroksil	Oral	20	1.5	90	+
Generasi kedua:					
Sefamandol	IV dan IM	75	0.8	85	+
Sefoksitin	IV dan IM	70-80	0.8	>85	+
Sefaklor	Oral	40	0.8	60-85	+
Sefuroksim	IV dan IM	33	1.7	>85	+
Sefuroksim aksetil	Oral	-	1.7	-	-
Generasi ketiga:					
Sefotaksim	IV dan IM	40-50	1.1	90 (50)*	+
Moksalaktam	IV dan IM	40-50	2.1	90	-
Sefoperazon	IV dan IM	82-93	2.1	30**	-
Seftizoksim	IV dan IM	30	1.8	90	+
Seftriakson	IV dan IM	83-96	8	60-80	-
Seftazidim	IV dan IM	17-20	1.8	75-85	-
Sefsulodin	IV dan IM	30	1.7	65-70	-

Keterangan:

* Jumlah kadar yang diekskresi dalam bentuk asal.

** Ekskresi terutama melalui empedu, sekitar 70% dalam bentuk asal

Sifat farmakokinetik berbagai preparat sefalosporin dapat dilihat pada Tabel 43-4.

EFEK SAMPING

Reaksi alergi merupakan efek samping yang paling sering terjadi, gejalanya mirip dengan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh penisilin. Reaksi mendadak yaitu anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang umumnya terjadi pada penderita dengan alergi penisilin berat, sedangkan pada alergi penisilin ringan atau sedang kemungkinannya kecil. Dengan demikian pada penderita dengan alergi penisilin berat, tidak dianjurkan penggunaan sefalosporin atau kalau sangat diperlukan harus diawasi dengan sungguh-sungguh. Reaksi Coombs sering timbul pada penggunaan sefalosporin dosis tinggi. Depresi sumsum tulang terutama granulositopenia dapat timbul meskipun jarang.

Sefalosporin merupakan zat yang nefrotoksik, meskipun jauh kurang toksik dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin. Nekrosis ginjal

dapat terjadi pada pemberian sefaloridin 4 g/hari (obat ini tidak beredar di Indonesia). Sefalosporin lain pada dosis terapi jauh kurang toksik dibandingkan dengan sefaloridin. Kombinasi sefalosporin dengan gentamisin atau tobramisin mempermudah terjadinya nefrotoksitas.

Diare dapat timbul terutama pada pemberian sefoperazon, mungkin karena ekskresinya terutama melalui empedu, sehingga mengganggu flora normal usus. Pemberian sefamandol, moksalaktam dan sefoperazon bersama dengan minuman beralkohol dapat menimbulkan reaksi seperti yang ditimbulkan oleh disulfiram. Selain itu dapat terjadi perdarahan hebat karena hipoprotrombinemia, dan/atau disfungsi trombosit, khususnya pada pemberian moksalaktam.

2.4. INDIKASI KLINIK

Sediaan sefalosporin seyogyanya hanya digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri berat atau yang tidak dapat diobati dengan antimikroba lain,

sesuai dengan spektrum antibakterinya. Anjuran ini diberikan karena selain harganya mahal, potensi antibakterinya yang tinggi sebaiknya dicadangkan hanya untuk hal tersebut di atas. Perlu diingat bahwa sefalosporin generasi pertama dan kedua bukan merupakan obat terpilih untuk kebanyakan infeksi karena tersedia obat lain yang efektivitasnya sama dan harganya lebih murah.

Dari berbagai uji klinik telah terbukti, bahwa sefalosporin generasi ketiga dapat digunakan untuk terapi maupun untuk profilaksis. Untuk pengobatan infeksi oleh *Klebsiella*, sefalosporin tunggal maupun dalam kombinasi dengan aminoglikosida merupakan obat pilihan utama. Beberapa sediaan sefalosporin generasi ketiga merupakan obat pilihan utama untuk meningitis oleh bakteri gram-negatif enterik. Telah terbukti pula bahwa beberapa sefalosporin generasi kedua dan ketiga mempunyai efek yang sejajar dengan kombinasi ampisilin dan kloramfenikol untuk pengobatan meningitis oleh *H. influenzae*. Selain itu sefalosporin masih merupakan obat alternatif untuk penisilin bagi yang tidak tahan penisilin.

2.5. MONOGRAFI

SEFALOSPORIN GENERASI PERTAMA

SEFALOTIN. Sefalotin merupakan sefalosporin pertama yang beredar di pasaran. Obat ini tidak diserap melalui saluran cerna, sehingga umumnya hanya diberikan secara suntikan. Suntikan IM menyebabkan nyeri di tempat suntikan sehingga diberikan secara IV. Kadar puncak plasma darah mencapai 20 ug/ml dengan dosis 1 g secara IM. Seperti sefalosporin generasi pertama yang lain, sefalotin tidak mencapai cairan otak, sehingga tidak bermanfaat untuk terapi meningitis. Obat ini terikat pada protein plasma sebanyak 70% dan tersebar luas ke seluruh jaringan dan cairan tubuh kecuali cairan serebrospinal (CSS). Pada pemberian dosis tunggal, sekitar 70% dieliminasi melalui sekresi tubuli ginjal, sebagian besar dalam bentuk utuh, dan 30% sisanya diekskresi sebagai metabolit diasetil. Waktu paruh sefalotin dalam serum 45- 60 menit. Pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal, sekitar 60% dosis diekskresi dalam 6 jam, sehingga perlu diberikan setiap 4 atau 6 jam untuk mempertahankan kadar efektif dalam plasma.

Penggunaan obat ini seyogyanya dibatasi hanya untuk penyakit infeksi berat oleh kuman

tertentu, misalnya *S. aureus* dan *Streptococcus* (kecuali enterokokus), *Kl. pneumoniae*, *E. coli* dan *Pr. mirabilis*. Obat ini sangat tahan penisilinase stafilokokus sehingga merupakan obat terpilih di antara sediaan sefalosporin untuk infeksi oleh *S. aureus* penghasil penisilinase. Selain itu juga sebagai alternatif penisilin untuk infeksi disebabkan kuman sensitif, pada penderita alergi penisilin. Terhadap klostridia, kokus gram-positif anaerob dan fusobakteri cukup efektif, tetapi terhadap infeksi *B. fragilis* pada saluran cerna bagian bawah tidak aktif.

Efek samping. Walaupun dapat timbul reaksi Coomb positif langsung, tetapi jarang terjadi anemia hemolitik yang jelas. Syok anafilaktik, neutropenia dan leukositopenia juga jarang terjadi. Kenaikan SGOT dan nitrogen urea darah (BUN) dapat terjadi, tetapi dapat kembali normal selama pengobatan masih berlangsung. Dapat timbul superinfeksi antara lain oleh *Ps. aeruginosa*. Bahaya nefrotoksitas sangat kecil, sehingga tetap dapat digunakan pada penderita gangguan fungsi ginjal dengan dosis disesuaikan. Tromboflebitis dapat terjadi akibat pemberian IV. Pemberian intratekal tidak dianjurkan.

Posologi. Dosis pemberian IV dewasa : 2-12 g/hari, dilarutkan dalam larutan garam faal atau dekstrosa; Untuk suntikan IM dosis dewasa : 0,5 - 1 g, 4-6 kali sehari, untuk infeksi berat dapat sampai 2 g tiap 4 jam dengan total 12 g sehari; bayi dan anak : 80-160 mg/kg dibagi beberapa dosis.

SEFAZOLIN. Spektrum mirip dengan sefalotin. Mencapai kadar dalam darah sekitar lima kali lebih tinggi dari sefalotin yaitu 64 ug/ml setelah pemberian 1 g IM. Dalam darah sampai 85% dari dosis diikat oleh protein plasma. Waktu paruh plasma sekitar 1,8 jam.

Efek samping : mirip sefalotin.

Posologi. Dosis dewasa adalah : 250-500 mg/8 jam IM/IV untuk infeksi ringan; 0,5-1 g setiap 6 sampai 8 jam pada infeksi berat. Untuk infeksi yang mengancam jiwa misalnya endokarditis, septikemia, 6-8 g/hari IV. Dosis untuk anak dan bayi di atas 1 bulan : 25-50 mg/kg BB/hari. Untuk penderita dengan kelainan fungsi ginjal, dianjurkan dosis seperti tertera pada Tabel 43-5.

Tabel 43-5. ANJURAN DOSIS SEFAZOLIN UNTUK PEMBERIAN IV PADA PENDERITA DENGAN KELAINAN GINJAL

Bersihan kreatinin	Dosis
Dewasa : > 55 ml/menit	dosis biasa
35-54 ml/menit	dosis biasa/8 jam
11-34 ml/menit	setengah dosis/12 jam
≥ 10 ml/menit	setengah dosis/18-24 jam
Anak-anak: berikan dosis biasa sebagai <i>loading dose</i> kemudian:	
40-70 ml/menit	60% dosis/12 jam
20-40 ml/menit	25% dosis/12 jam
5-20 ml/menit	10% dosis/24 jam

SEFAPIRIN. Sifat-sifatnya mirip sefalotin.

SEFALEKSIN. Obat ini kurang aktif terhadap *S. aureus* penghasil penisilinase; dapat diberikan per oral dan tahan terhadap asam lambung. Makanan dalam lambung tidak mengganggu absorpsinya, tetapi memperlambat tercapainya kadar puncak. Kadar puncak darah mencapai 32 ug/ml pada dosis terapi. Ekskresinya sekitar 90% melalui urin dalam bentuk tetap. Waktu paruh sekitar 1 jam.

Dosis oral sefalekssin untuk orang dewasa ialah 1-4 gram sehari yang dibagi dalam 4 dosis. Dosis anak ialah 25-50 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 4 dosis. Dalam keadaan gagal ginjal, dosis obat harus disesuaikan. Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul 250 dan 500 mg dan suspensi oral 125 dan 250 mg/5 ml.

SEFRADIN. Struktur dan aktivitas *in vitro* mirip sefalekssin. Dapat diberikan per oral, IM maupun IV. Karena absorpsi melalui saluran cerna sangat cepat dan lengkap, maka kadar plasma yang dapat dicapai mendekati pemberian IM yaitu sekitar 10-18 ug/ml sesudah pemberian 0,5 g per oral atau secara IM.

Dosis oral sefradin untuk orang dewasa ialah 1-4 g/hari yang dibagi dalam 4 dosis. Dosis untuk anak ialah 25-50 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 4 dosis.

Dosis parenteral untuk orang dewasa ialah 2-8 g/hari IM atau IV, untuk anak 50-100 mg/kg BB/hari, yang dibagi dalam 3-6 dosis. Dosis obat harus disesuaikan pada penderita gagal ginjal.

Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul 250 dan 500 mg, suspensi oral 125 dan 250 mg/5 ml, bubuk obat suntik 0,25; 0,5; 1 dan 2 g.

SEFADROKSIL. Obat ini merupakan derivat parahidroksi sefalekssin. Efek *in vitro* mirip sefalekssin, tetapi kadar plasma agak lebih tinggi.

Dosis oral sefadroksil untuk orang dewasa ialah 1-2 g/sehari yang dibagi dalam 2 dosis. Untuk anak diberikan 30 mg/kg BB sehari, dibagi dalam 2 dosis. Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul 500 mg, tablet 1 g, serta suspensi oral 125 dan 250 mg/5 ml. Dosis obat perlu disesuaikan pada penderita dengan payah ginjal.

SEFALOSPORIN GENERASI KEDUA

SEFAMANDOL. Dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama, obat ini lebih aktif terhadap bakteri gram-negatif tertentu, terutama *H. influenzae*, spesies *Enterobacter*, *Proteus indolis*, *E. coli* dan spesies *Klebsiella*. Sebagian besar kokus gram-positif sensitif terhadapnya. Waktu paruh 45 menit dan diekskresi melalui saluran kemih. Pada pemberian dosis 1 g IM, kadar plasma mencapai 36 ug/ml.

SEFOKSITIN. Sefamisin dihasilkan oleh *Streptomyces lactamdurans*. Obat ini kurang aktif terhadap spesies *Enterobacter* dan *H. influenzae*, dibanding sefamandol. Terhadap kuman gram-positif juga kurang aktif bila dibandingkan dengan sefamandol dan sefalosporin generasi pertama. Tetapi obat ini lebih aktif dari sefalosporin generasi pertama dan generasi kedua yang lain terhadap kuman anaerob, misalnya *B. fragilis*.

Setelah pemberian 1 g IM, kadar dalam plasma mencapai 22 ug/ml. Waktu paruhnya sekitar 40 menit. Obat ini diindikasikan terutama untuk infeksi oleh kuman anaerobik atau campuran kuman aerobik dan anaerobik, misalnya penyakit radang pelvis dan abses paru-paru. Obat ini juga efektif terhadap *N. gonorrhoeae* penghasil penisilinase.

Dosis parenteral sefoksitin untuk orang dewasa ialah 3-12 g/hari (IM, IV) yang dibagi dalam 3-4 dosis. Dosis untuk anak ialah 80-160 mg/kg BB/hari yang dibagi dalam 4-6 dosis. Dosis harus disesuaikan bila ada gangguan fungsi ginjal. Obat ini tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1,2 dan 10 g.

SEFAKLOR. Kadar plasma setelah pemberian oral mencapai sekitar 50% kadar sefalekssin dengan dosis yang sama. Terhadap *H. influenzae*, sefaklor lebih aktif daripada generasi pertama.

SEFUROKSIM. Sefuroksim sangat mirip sefamandol dalam struktur kimia dan aktivitas antibakteri in vitro. Waktu paruh 1,7 jam dan diberikan tiap 8 jam. Kadar dalam cairan serebrospinal sekitar 10% kadar dalam plasma dan ini efektif untuk pengobatan meningitis oleh *H. influenzae* (termasuk yang resisten ampisilin), *N. meningitidis* dan *Str. pneumoniae*.

Sediaan sefalosporin generasi kedua lainnya mirip sefamandol, tetapi umumnya kurang aktif terhadap *H. influenzae*.

SEFALOSPORIN GENERASI KETIGA

SEFOTAKSIM. Obat ini sangat aktif terhadap berbagai kuman gram-positif maupun gram-negatif aerobik. Aktivitasnya terhadap *B. fragilis* sangat lemah dibandingkan dengan klindamisin dan metronidazol. Waktu paruh plasma sekitar 1 jam dan diberikan tiap 4 sampai 6 jam. Metabolitnya ialah desasetilsefotaksim yang kurang aktif. Obat ini efektif untuk pengobatan meningitis oleh bakteri gram-negatif. Dosis obat untuk orang dewasa ialah 2-12 g/hari IM atau IV yang dibagi dalam 3-6 dosis. Dosis untuk anak ialah 100-200 mg/kg BB/hari yang dibagi dalam 3-6 dosis. Dalam keadaan gagal ginjal diperlukan penyesuaian dosis. Sefotaksim tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1, 2 dan 10 g.

MOKSSALAKTAM. Struktur kimia berbentuk oksa-betalaktam yang terbentuk dari substitusi oksigen dengan atom sulfur pada nukleus sefam. Dibandingkan dengan sefotaksim, obat ini kurang aktif terhadap kuman gram-positif, *H. influenzae* dan *Enterobacteriaceae*, tetapi lebih aktif terhadap *Ps. aeruginosa* dan *B. fragilis*. Waktu paruh sekitar 2 jam dan diekskresi melalui saluran kemih dalam bentuk asal.

Efek samping yang dapat fatal, yaitu perdarahan, kemungkinan disebabkan moksalaktam dapat mengganggu hemostasis akibat hipoprotrombinemia dan disfungsi trombosit. Dianjurkan untuk memberikan profilaksis vitamin K 10 mg/minggu pada penggunaan moksalaktam. Karena disfungsi trombosit berhubungan dengan besarnya dosis, maka pada penderita dengan fungsi ginjal normal yang mendapat dosis 4 g/hari selama lebih dari 3 hari dianjurkan untuk memonitor waktu perdarahan. Dosis lazim obat ini ialah 2-4 g IM atau IV tiap 8-12 jam. Dosis untuk anak ialah 150-200 mg/kg BB/hari yang dibagi dalam 3-4 dosis. Dosis obat harus dikurangi pada keadaan gagal ginjal. Moksalaktam tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1, 2 dan 10g.

SEFTRIAKSON. Obat ini umumnya aktif terhadap kuman gram-positif, tetapi kurang aktif dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama. Waktu paruhnya mencapai 8 jam. Untuk meningitis obat ini diberikan dua kali sehari sedangkan untuk infeksi lain umumnya cukup satu kali sehari. Obat ini sekarang merupakan pilihan utama untuk uretritis oleh gonokokus tanpa komplikasi. Jumlah seftriakson yang terikat pada protein plasma umumnya sekitar 83-96%. Pada peningkatan dosis, persentase yang terikat protein menurun cepat. Dosis lazim obat ini ialah 1-2 g/hari IM atau IV dalam dosis tunggal atau dibagi dalam 2 dosis. Untuk uretritis oleh gonokokus tanpa komplikasi diberikan 250 mg IM. Untuk anak diberikan dosis 50-75 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 2 dosis. Dosis obat tidak perlu disesuaikan pada gagal ginjal atau adanya gangguan faal hati. Seftriakson tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 0,25; 0,5; dan 1 g.

SEFOPERAZON. Obat ini lebih aktif terhadap *Ps. aeruginosa* dibandingkan dengan sefotaksim dan moksalaktam. Waktu paruhnya sekitar 2 jam. Ekskresinya terutama melalui saluran empedu, hanya sekitar 25% melalui urin. Karena itu bila ada gangguan fungsi ginjal dosis tidak perlu diubah. Namun pada gangguan fungsi hepar hal ini perlu mendapat perhatian. Kadar puncak pada pemberian IV bervariasi dari 250 mg/ml setelah infus 2 g selama 20 menit sampai 375 µg/ml setelah suntikan bolus IV dengan jumlah yang sama. Pada pemberian IM kadar puncak dicapai 1 jam sesudah pemberian yaitu sekitar sepertiga sampai setengah kadar yang dapat dicapai dengan pemberian infus IV. Ikatan protein sefoperazon ialah 82-93%. Kadar tertinggi terdapat di dalam empedu. Pada meningitis, kadar dalam cairan serebrospinal dapat mencapai kadar antibakteri. Selain itu sefoperazon dapat meliwati sawar uri.

Semua efek samping sefalosporin yang umum, dapat timbul pada pemberian sefoperazon. Gejala seperti sindrom disulfiram terjadi pada peminum alkohol selama menggunakan obat ini, antara lain mual, muntah, diare, tekanan darah meningkat dan *flush*. Hipoprotrombinemia dapat terjadi pada penggunaan obat ini, tetapi dapat diatasi dengan vitamin K. Bila terjadi alergi berat, diatasi dengan pemberian antara lain epinefrin dan kortikosteroid bila perlu. Pada wanita hamil keamanan penggunaan obat ini belum diketahui secara pasti. Dosis lazim obat ini untuk orang dewasa ialah 2-4 g/hari IM atau IV yang dibagi dalam 2 dosis.

Dosis untuk anak ialah 100-150 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 2 atau 3 dosis. Dosis obat tidak perlu disesuaikan pada keadaan gagal ginjal. Sefoperazon tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1 dan 2 g.

SEFTAZIDIM. Aktivitas seftazidim terhadap bakteri gram-positif tidak sebaik sefotaksim. Yang jelas menonjol ialah aktivitasnya terhadap *Ps. aeruginosa*, jauh melebihi sefotaksim, sefsulodin dan piperasilin. Waktu paruh plasma sekitar 1.5 jam. Obat ini tidak dimetabolisme dalam tubuh dan diekskresi terutama melalui saluran kemih. Dosis lazim obat ini untuk orang dewasa ialah 1-2 g sehari IM atau IV setiap 8-12 jam. Dosis untuk anak ialah 30-50 mg/kg BB setiap 8 jam. Dosis obat perlu disesuaikan pada keadaan gagal ginjal. Seftazidim tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 0,5; 1 dan 2 g.

SEFIKSIM. Sefiksim adalah suatu sefalosporin generasi ketiga yang dapat diberikan secara oral. Sefalosporin generasi ketiga derivat yang lain hanya dapat diberikan secara parenteral.

Spektrum aktivitas antibakteri. In vitro, obat ini stabil terhadap berbagai jenis betalaktamase dan mempunyai spektrum antibakteri menyerupai spektrum sefotaksim. Sefiksim tidak aktif terhadap *S. aureus*, enterokokus (misalnya *E. faecalis*), pneumokokus yang resisten terhadap penisilin, *Pseudomonas*, *L. monocytogenes*, *Acinetobacter* dan *B. fragilis*.

Sefiksim digunakan untuk terapi otitis media akut, bronkitis akut, infeksi saluran kemih oleh kuman yang sensitif, dan gonore.

Efek samping sefiksim umumnya ringan. Yang tersering ialah diare (16%) dan keluhan saluran cerna lainnya.

Absorpsi sefiksim melalui oral berjalan lambat dan tidak lengkap. Bioavailabilitas absolut sekitar 40% sampai 50%. Dalam bentuk suspensi obat ini diserap lebih baik dari bentuk tablet. Kadar tinggi terdapat pada empedu dan urin.

Sefiksim diekskresi terutama melalui ginjal. Ekskresi melalui empedu sekitar 10% dari dosis. Obat ini tidak dimetabolisme. Waktu paruh eliminasi dalam serum antara 3 sampai 4 jam, dapat memengaruhi pada kelainan fungsi ginjal. Obat ini tidak bisa dikeluarkan dari tubuh dengan hemodialisis atau dialisis peritoneal.

Dosis oral untuk dewasa atau anak dengan berat badan lebih dari 50 kg ialah 200-400 mg sehari yang diberikan dalam 1-2 dosis. Untuk anak dengan

berat badan < 50 kg diberikan suspensi dengan dosis 8 mg/kg sehari. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet 200 dan 400 mg, serta suspensi oral 100 mg/5 ml.

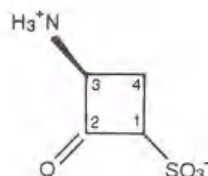
3. ANTIBIOTIKA BETALAKTAM LAINNYA

Dewasa ini telah dikembangkan antibiotika betalaktam lain yang tidak tergolong penisilin maupun sefalosporin.

3.1. MONOBAKTAM

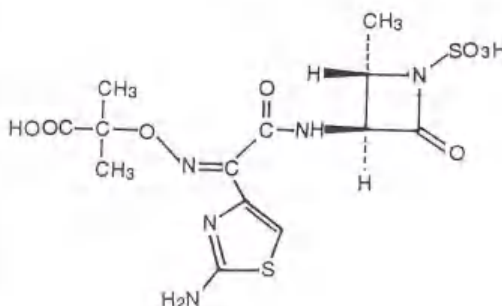
Monobaktam merupakan suatu senyawa betalaktam monosiklik, dengan inti dasar berupa cincin tunggal, asam-3 aminobaktamat.

Struktur ini berbeda dengan struktur kimia golongan antibiotika betalaktam terdahulu misalnya penisilin, sefalosporin, karbapenem, berinti dasar cincin ganda.



AZTREONAM

Aztreonam merupakan derivat monobaktam pertama yang terbukti bermanfaat secara klinis.



Monobaktam pada awalnya diisolasi dari kuman a.l. *Gluconobacter*, *Acetobacter*, *Chromobacterium*, tetapi aktivitas antibakterinya sangat lemah. Kemudian dikembangkan monobaktam sintetik, yaitu aztreonam, dengan menambahkan suatu oksim-aminotiazol sebagai rantai samping ditambah gugus karboksil pada posisi 3 dan satu gugus alfa-metil pada posisi 4. Perubahan struktur tersebut sangat meningkatkan stabilitas aztreonam terhadap berbagai betalaktamase dan aktivitas antibakterinya terhadap kuman gram-negatif aerobik, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*.

MEKANISME KERJA. Aztreonam bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel kuman, seperti antibiotika betalaktam lain. Antibiotik ini dengan mudah menembus dinding dan membran sel kuman gram-negatif aerobik, dan kemudian mengikat erat *penicillin-binding-protein* 3 (=PBP 3). Pengaruh interaksi tersebut pada kuman ialah terjadi perubahan bentuk filamen, pembelahan sel terhambat dan mati. Kadar bunuh minimal aztreonam terhadap kuman yang peka tidak banyak berbeda dengan KHMnya. Aztreonam tidak terikat pada PBP esensial kuman gram-positif dan kuman anaerob.

Aztreonam hanya aktif terhadap kuman gram-negatif aerobik termasuk *Haemophilus influenzae* dan meningokok serta gonokok yang menghasilkan betalaktamase. Terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk yang resisten terhadap penisilin, sefalosporin generasi satu dan aminoglikosida, potensinya sebanding dengan sefalosporin generasi ketiga. Terhadap berbagai strain *Pseudomonas aeruginosa*, aztreonam sangat aktif, tetapi seftazidim masih sedikit lebih poten. Obat ini tidak aktif terhadap spesies *Acinetobacter*, *Xantomonas maltophilia*, *Achromobacter xyloxydans*, spesies *Alcaligenes* dan *Legionella pneumophila*. Aztreonam tahan terhadap betalaktamase umumnya, kecuali betalaktamase tertentu seperti yang dihasilkan *Klebsiella oxytoca* suatu kuman yang jarang ditemukan.

FARMAKOKINETIK. Aztreonam harus diberikan secara IM atau IV, karena tidak diabsorpsi melalui saluran cerna.

Kadar puncak dalam serum darah pada pemberian 1 g IM dalam waktu 60 menit mencapai 46 ug/ml dan pada pemberian bolus IV 125 ug/ml. Pemberian 1 g aztreonam secara infus selama 30 menit, mencapai kadar puncak dalam darah 90 sampai 164 ug/ml. Sekitar 56% aztreonam dalam darah terikat pada protein plasma. Obat ini di-dis-

tribusi luas ke dalam berbagai jaringan dan cairan tubuh yaitu sinovial, pleural, perikardial, peritoneal, calran lepuh, sekresi bronkus, tulang, empedu hati, paru paru, ginjal, otot, endometrium dan usus. Kadar dalam urin tinggi. Selain itu kadar dalam prostat yang tidak meradang dapat mencapai sekitar 8 ug/g jaringan dalam waktu 1 sampai 3 jam sesudah pemberian IM. Kadar tersebut jauh lebih tinggi dari KHM *Enterobacteriaceae* pada umumnya. Pada meningitis kadar yang dapat dicapai di CSS sekitar 5 sampai 10 kali lebih tinggi dari KHM *Enterobacteriaceae*. Penetrasi ke dalam CSS bila tidak ada meningitis hanya mencapai kadar sekitar 1/4 kali bila dibandingkan dengan pada meningitis. Ekskresi terutama melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus ginjal dalam bentuk utuh, yaitu sekitar 70% dosis yang diberikan. Probenesid memperlambat ekskresinya. Sekitar 7% obat dimetabolisme dan metabolitnya kemudian diekskresi melalui urin. Hanya 1% yang diekskresi melalui tinja dalam bentuk utuh. Pada orang dewasa waktu paruh aztreonam mencapai 1,7 jam (1,6 sampai 2,1 jam), pada neonatus jauh lebih lama. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal perlu penyesuaian dosis aztreonam, karena waktu paruh eliminasi memanjang, bahkan pada gagal ginjal waktu paruh eliminasinya dapat mencapai 6 jam. Pada pasien yang mengalami hemodialisis perlu diberi dosis suplemen. Pada sirosis hepatitis penggunaan jangka panjang perlu penyesuaian dosis, karena dalam keadaan ini bersihan total menurun 20% sampai 25%.

INDIKASI. Aztreonam tunggal maupun dalam kombinasi dengan antimikroba lain, efektif untuk mengatasi infeksi berat oleh kuman gram-negatif aerobik. Indikasinya antara lain untuk infeksi saluran kemih dengan komplikasi, saluran napas bawah, kulit dan struktur kulit, alat kelamin, intra-abdominal, tulang dan bakteremia pada dewasa dan anak.

Spektrum antibakteri aztreonam mirip antibiotika aminoglikosida, tetapi tidak aktif terhadap kuman gram-positif. Sehubungan dengan itu aztreonam dapat menjadi alternatif aminoglikosida, khusus untuk infeksi kuman gram-negatif. Untuk penderita infeksi yang memerlukan antimikroba spektrum luas dan tidak tahan terhadap aminoglikosida dan antimikroba betalaktam lain, kombinasi aztreonam dengan antibiotika yang aktif terhadap kuman gram-positif misalnya vankomisin merupakan pilihan yang baik.

EFEK SAMPING. Efek samping aztreonam tidak banyak berbeda dengan antibiotika betalaktam lain,

Penggunaan rutin untuk neonatus tidak dianjurkan, sampai ada data yang pasti bahwa kadar tinggi arginin yang terdapat pada sediaan sebanyak 780 mg/g antibiotik tidak menyebabkan hipoglikemia.

POSOLOGI. Aztreonam diberikan secara suntikan IM yang dalam, bolus IV perlahan-lahan atau infus intermiten dengan periode 20 sampai 60 menit. Perlu diperhatikan instruksi pabrik pembuat untuk masing-masing sediaan.

Dosis dewasa, 1-8 g/hari, dibagi untuk pemberian setiap 6 sampai 12 jam. Untuk infeksi saluran kemih 500 mg atau 1 g setiap 8 sampai 12 jam.

Pemberian IV dianjurkan untuk yang memerlukan dosis lebih dari 1 g misalnya pasien sepsisemia bakterial, abses intra-abdominal, peritonitis atau infeksi sistemik berat lainnya. Untuk infeksi *Ps.aeruginosa*, 2 g tiap 6 atau 8 jam, terutama pada awal terapi. Pada pasien usia lanjut, dianjurkan untuk menggunakan klirens kreatinin sebagai pedoman pengaturan dosis bila perlu. Untuk bayi dan anak-anak, ketentuan dosis belum mantap, tapi dianjurkan 90 sampai 120 mg/kg/hari dibagi dalam 3-4 dosis.

Untuk pasien dewasa dengan gangguan fungsi ginjal, anjuran pengaturan dosis sebagai berikut: bersihan kreatinin 30 sampai 10/ml/menit/ $1,73 M^2$, dosis awal 1 atau 2 g, kemudian dosis penunjang setengah dosis biasa dengan interval 6, 8 atau 12 jam; untuk bersihan kreatinin kurang dari 10 ml/menit/ $1,73 M^2$, dosis awal 500 mg, 1 g atau 2 g kemudian dosis penunjang seperempat dosis biasa dengan interval 6, 8 atau 12 jam. Untuk infeksi berat selain dosis penunjang, seperdelapan dari dosis awal diberikan setiap sesudah dilakukan hemodialisis. Sediaan : bubuk 500 mg, 1 g dan 2 g.

3.2. PENGHAMBAT BETALAKTAMASE DENGAN KOMBINASINYA

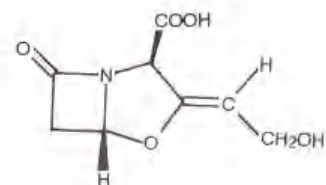
PENGHAMBAT BETALAKTAMASE

Penghambat betalaktamase yang telah digunakan dalam pengobatan ialah asam klavulanat dan sulbaktam. Penghambat tersebut tidak memperlihatkan aktivitas antibakteri, sehingga tidak dapat digunakan sebagai obat tunggal untuk menanggulangi penyakit infeksi. Bila dikombinasi dengan antibiotika betalaktam, penghambat ini akan mengikat enzim betalaktamase, sehingga antibiotika pasa-

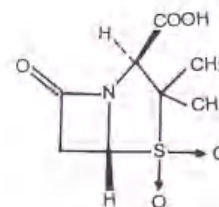
ngannya bebas dari pengrusakan oleh enzim tersebut dan dapat menghambat sintesis dinding sel bakteri yang dituju.

Sifat ikatan betalaktamase dengan penghambatnya ini umumnya menetap, penghambatnya seringkali bekerja sebagai suatu *suicide inhibitor*, karena ikut hancur di dalam betalaktamase yang diikatnya.

ASAM KLAVALANAT. Obat ini diisolasi dari jamur *Strep. clavuligerus*. Sulbaktam, suatu sulfon asam penisilinat, merupakan derivat sintesis 6-aminopenisilinat. Kedua inhibitor ini menghambat eksoenzim stafilokok yang diperantarai *plasmid* dan betalaktamase Richmond dan Sykes Tipe II, III, IV, V dan VI; diantaranya termasuk enzim TEM-I (Tipe III) yang dihasilkan oleh *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Salmonella* dan *Shigella*. Selain itu juga betalaktamase yang diperantarai plasmid lain yang dihasilkan oleh bakteri gram-negatif tertentu dan enzim yang diperantarai kromosom yang dihasilkan oleh *Klebsiella* (Tipe IV), *B. fragilis* dan *Legionella*. Betalaktamase yang diperantarai kromosom, Richmond dan Sykes Tipe I yang dihasilkan oleh *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* dan *Acinetobacter* umumnya resisten terhadap asam klavulanat dan sulbaktam. Contoh sediaan kombinasi tetap yang tersedia untuk pengobatan ialah a.l. : Amoksisilin/klavulanat potasium, ampicilin/sulbaktam dan tikarsilin/klavunamat potasium.



asam klavulanat



sulbaktam

KOMBINASI AMOKSISILIN/KALIUM KLAVULANAT

Amoksisilin tunggal in vitro aktif terhadap berbagai kuman aerobik dan anaerobik gram-positif dan gram-negatif bukan penghasil betalaktamase. Kombinasi amoksisilin/kalium klavulanat tidak meningkatkan aktivitas in vitro terhadap kuman yang sensitif tersebut, tetapi memperluas spektrum aktivitasnya terhadap kuman penghasil betalaktamase yang intrinsik termasuk strain yang sensitif. Kombinasi ini tidak aktif terhadap *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin.

FARMAKOKINETIK. Kedua komponen obat kombinasi ini profil farmakokinetiknya mirip dan tidak saling menghambat. Absorpsi kalium klavulanat tidak dipengaruhi oleh makanan, susu atau antasid. Obat ini tahan terhadap suasana asam. Pada sukarelawan sehat, pemberian per oral 125 mg kalium klavulanat (KV) bersama amoksisilin 500 mg, kadar tertinggi rata-rata KV dalam darah akan mencapai 3,5-3,9 ug/ml dalam satu sampai dua jam setelah pemberian. Sekitar 30% KV terikat pada protein plasma, sisanya didistribusi terutama ke dalam cairan ekstrasel. Kadar KV yang cukup terdapat pada empedu, cairan pleura dan peritoneal dan cairan telinga tengah. Kadar dalam cairan otak rendah, bila tidak ada peradangan mening. Pada dosis tinggi kadar dalam sputum cukup tinggi. Kadar KV di dalam cairan amnion dan tali pusat mencapai sekitar 50% dari kadar dalam darah ibu.

Ekskresi KV terutama melalui ginjal, tetapi probenesid tidak mempengaruhi bersih ginjal obat tersebut. Setelah 6 jam pemberian, sekitar 25% sampai 40% obat ini terdapat didalam urin dalam bentuk asal. Waktu paruh eliminasinya sekitar 1 jam. Waktu paruh ini memanjang bila ada gangguan fungsi ginjal. Penyesuaian dosis KV dibuat bersama dengan penyesuaian dosis amoksisilin.

INDIKASI. Kombinasi amoksisilin/kalium klavulanat (A/KV) diindikasikan sebagai obat alternatif untuk berbagai infeksi oleh jenis bakteri gram-negatif dan gram-positif yang termasuk cakupan spektrum aktivitas amoksisilin tetapi memproduksi betalaktamase, selain itu juga kuman anaerob. Obat ini diindikasikan untuk infeksi berikut.

Infeksi akut pada telinga-hidung-tenggorokan, infeksi ringan sampai sedang saluran napas bawah oleh *H. influenzae*, *M. catarrhalis* yang memproduksi betalaktamase, yang tidak dapat diatasi oleh kotrimoksazol atau sefalosporin oral karena alergi,

resisten atau sebab lain. Bila penyebab infeksi tidak memproduksi betalaktamase, amoksisilin tunggal merupakan obat pilihan utama.

Infeksi saluran kemih berulang pada anak dan dewasa oleh *E. coli* dan kuman patogen lain yang memproduksi betalaktamase, yang tidak dapat diatasi oleh kotrimoksazol, kuinolon atau sefalosporin oral.

Infeksi jaringan lunak oleh berbagai kuman patogen penghasil betalaktamase yang resisten terhadap isoksasolil penisilin, atau sefalosporin oral generasi pertama.

Infeksi oleh *Eikenella corrodens*, streptokokus, *S. aureus*, anaerob oral pada luka gigitan oleh manusia; dan infeksi *Pasteurella multocida*, streptokokus, *S. aureus*, anaerob oral akibat luka gigitan hewan. Untuk ini A/KV merupakan pilihan utama.

Chancroid oleh *H. ducrey* yang penghasil betalaktamase, yang tidak dapat diatasi oleh eritromisin atau seftriakson.

EFEK SAMPING. Amoksisilin/kalium klavulanat umumnya jarang menimbulkan efek samping berat. Efek samping yang paling sering timbul ialah diare, terutama pada dosis KV > 250 mg. Jenis efek samping A/KV sama dengan amoksisilin tunggal. D dilaporkan A/KV dapat mengganggu fungsi hati yaitu berupa peningkatan transaminase serum. Kelainan ini dapat kembali normal bila obat dihentikan. Alergi terhadap penisilin merupakan kontraindikasi pemberian A/KV.

POSOLOGI. Dosis A/KV per oral untuk dewasa dan anak (berat > 40 kg) ialah 250 mg/125 mg tiap 8 jam. Untuk penyakit berat dosis A/KV 500 mg/125 mg tiap 8 jam. Untuk anak-anak < 40 kg dosis amoksisilin 20 mg/kg /hari, dosis KV disesuaikan dengan dosis amoksisilin.

DINATRIUM TIKARSILIN/KALIUM KLAVULANAT

Tikarsilin ialah suatu karboksipenisilin, berspektrum antibakteri lebih luas dari ampisilin, termasuk *Ps. aeruginosa* dan kokus gram-negatif. Obat ini aktif terhadap bakteri gram-positif kecuali enterokok dan stafilokok penghasil betalaktamase atau resisten terhadap metisilin. Tambahan asam klavulanat tidak meningkatkan aktivitas tikarsilin terhadap *Ps. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *S. marcescens* dan *Enterobacter*.

Seperti kombinasi amoksisilin/klavulanat, kombinasi tikarsilin/kalium klavulanat memperluas

spektrum tikarsilin. Tetapi kombinasi ini kurang efektif terhadap stafiliok yang resisten metisilin.

Efek samping kombinasi sama dengan tikarsilin dan amoksisilin/kalium klavulanat.

FARMAKOKINETIK. Setelah pemberian infus (30 menit) 3 g tikarsilin/100 g kalium klavulanat, segera dicapai kadar puncak rata-rata dalam darah tikarsilin 330 ug/ml dan asam klavulanat 8 ug/ml. Kadar yang sama akan dicapai bila kedua obat tersebut diberikan masing-masing dalam bentuk tunggal.

PENGUNAAN. Tikarsilin/klavulanat diindikasikan untuk infeksi berat saluran napas bawah, saluran kemih, tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak dan septisemia oleh bakteri gram-negatif, *S. aureus* penghasil betalaktamase, dan kuman yang peka terhadap tikarsilin. Selain itu digunakan juga untuk pengobatan infeksi campur intra-abdominal dan ginekologik.

POSOLOGI. Tikarsilin/kalium klavulanat diberikan secara infus intermiten selama 30 menit. Untuk infeksi saluran kemih sistemik pada orang dewasa (60 kg) dosis tikarsilin/kalium klavulanat 3 g/100 mg tiap 6 jam per hari; untuk pasien kurang dari 60 kg, 200 sampai 300 mg/kg /hari (berdasarkan komponen tikarsilin) dibagi tiap 4 sampai 6 jam pemberian. Dosis anak di bawah 12 tahun belum diketahui.

NATRIUM AMPISILIN/NATRIUM SULBAKTAM

In vitro ampicilin (AP) aktif terhadap berbagai kuman gram-positif dan gram-negatif dan beberapa jenis kuman anaerob. Kombinasi dengan sulbaktam (SB) tidak mengubah aktivitas AP, tetapi memperluas spektrumnya mencakup kuman penghasil betalaktamase yang intrinsik termasuk galur peka terhadap AP dan kuman anaerob termasuk *B. fragilis*.

INDIKASI. Ampicilin/sulbaktam diindikasikan pada infeksi (oleh kuman yang sensitif) ginekologik, intra abdominal dan kulit serta jaringan lain pada dewasa dan anak usia lebih dari 12 tahun. Selain itu juga diindikasikan untuk mengatasi infeksi campur aerobik dan anaerobik.

FARMAKOKINETIK. Kedua komponen tersebut tidak saling mempengaruhi secara farmakokinetik. Pemberian AP/SB 2 g/1 g secara infus IV selama 15 menit akan menghasilkan kadar puncak dalam serum 120 ug/ml dan 60 ug/ml. Satu jam setelah pemberian IM AP/SB 1 g/500 mg kadar puncak

rata-rata dalam serum mencapai 18 ug/ml dan 13 ug/ml.

Sekitar 38% SB dalam serum terikat protein plasma, obat ini didistribusi terutama ke dalam cairan ekstrasel. Sulbaktam mencapai kadar tinggi di urin, kadar cukup di empedu, mukosa saluran cerna, saluran reproduksi wanita, selain itu dapat melewati plasenta dan terdapat di air susu ibu. Ekskresi SB melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli ginjal, dapat diperlambat oleh probenesid. Kira-kira 75%-85% dosis terdapat di urin dalam bentuk asal, setelah $\pm$ 8 jam. Waktu paruh eliminasi SB $\pm$ 1 jam pada dewasa sehat. Pada neonatus, usia lanjut dan penderita kelainan fungsi ginjal waktu paruh SB memanjang. Pada gangguan fungsi ginjal perlu penyesuaian dosis.

POSOLOGI. Ampicilin/sulbaktam dapat diberikan secara IM dalam, IV 10 sampai 15 menit atau infus IV (50 ml dalam 100 ml pelarut) 15 sampai 30 menit. Untuk dewasa IV, IM-dalam AP/SB 1 g/0,5 g - 2g/1 g setiap 6 jam. Dosis total sulbaktam tidak lebih dari 4 g/hari. Untuk anak kurang dari 12 tahun belum ada dosis mapan. Untuk penderita dengan kelainan fungsi ginjal dosis disesuaikan dengan bersihan kreatinin, sebagai berikut :

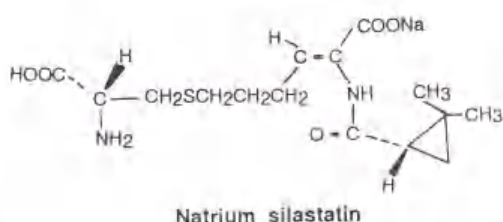
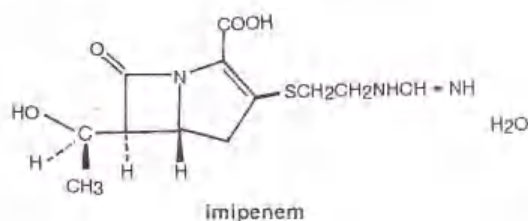
Bersihan kreatinin	Waktu Paruh ampicilin/sulbaktam (jam)	Dosis
> 30	1	1,5 - 3 g tiap 6-8 jam
15 - 29	5	1,5 - 3 g tiap 12 jam
5 - 14	9	1,5 - 3 g tiap 24 jam

EFEK SAMPING. Dosis ini umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping yang timbul sama dengan efek samping ampicilin tunggal.

3.3. KOMBINASI KARBAPENEM

IMIPENEM/NATRIUM SILASTATIN

Imipenem, suatu turunan tienamisin, merupakan karbapenem pertama yang digunakan dalam pengobatan. Tienamisin diproduksi oleh *Streptomyces cattleya*. Imipenem mengandung cincin betalaktam dan cincin lima segi tanpa atom sulfur. Oleh enzim dehidropeptidase yang terdapat pada brush border tubuli ginjal, obat ini dimetabolisme menjadi metabolit yang nefrotoksik. Hanya sedikit yang terdeteksi dalam bentuk asal di urin.



Silastatin, penghambat dehidropeptidase-1, tidak beraktivitas antibakteri. Bila diberikan bersama imipenem dalam perbandingan sama, silastatin akan meningkatkan kadar imipenem aktif di dalam urin dan mencegah efek toksiknya terhadap ginjal.

Mekanisme kerja dan spektrum antibakteri. Imipenem mengikat PBP2 dan menghambat sintesis dinding sel kuman. In vitro obat ini berspektrum sangat luas, termasuk kuman gram-positif dan gram-negatif, baik yang aerobik maupun anaerobik; imipenem beraktivitas bakterisid. Selain itu obat ini resisten terhadap berbagai jenis betalaktamase baik yang diperantarai plasmid maupun kromosom. Imipenem in vitro sangat aktif terhadap kokus gram-positif, termasuk stafilokok, streptokok, pneumokok dan *E. faecalis* serta kuman penghasil betalaktamase umumnya. Tetapi obat ini tidak aktif terhadap stafilokok resisten metisilin atau galur yang uji koagulasinya negatif. Imipenem aktif terhadap sebagian besar *Enterobacteriaceae*, potensinya sebanding dengan aztreonam dan sefalosporin generasi ketiga. Selain itu spektrumnya meluas mencakup kuman yang resisten penisilin, aminoglikosida dan sefalosporin generasi ketiga. Imipenem juga sangat aktif terhadap meningokok, gonokokus dan *H. influenzae* termasuk yang memproduksi betalaktamase. Terhadap *Acinetobacter* dan *Ps. aeruginosa* aktivitasnya sebanding dengan seftazidim. Terhadap kuman anaerob aktivitasnya sebanding dengan klindamisin dan metronidazole, tetapi terhadap *Clostridium difficile* tidak aktif. Terhadap sebagian besar kuman yang sensitif terha-

dapnya, imipenem memperlihatkan efek pasca-antibiotik.

INDIKASI. Imipenem/silastatin digunakan untuk pengobatan infeksi berat oleh kuman yang sensitif, termasuk infeksi nosokomial yang resisten terhadap antibiotik lain, misalnya infeksi saluran napas bawah, intra abdominal, obstetri-ginekologi, osteomielitis dan endokarditis oleh *S. aureus*. Untuk infeksi berat oleh *Ps. aeruginosa* dianjurkan agar dikombinasikan dengan aminoglikosida, karena ber-efek sinergistik.

EFEK SAMPING. Imipenem/silastatin dosis 1 sampai 4 g tiap komponen per hari, umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping yang mungkin timbul secara umum sama dengan antibiotik betalaktam lainnya.

Efek samping yang paling sering dari imipenem ialah mual, muntah, kemerahan kulit dan reaksi lokal pada tempat infus. Kejang dilaporkan terjadi pada 0,9% dari 1.754 pasien yang mendapat obat tersebut. Sehubungan dengan hal tersebut obat ini dikontraindikasikan pada pasien yang berisiko tinggi untuk menderita kejang. Bila diberikan bersama siklosporin sebaiknya hati-hati, karena keduanya dapat mengganggu susunan saraf pusat.

FARMAKOKINETIK. Imipenem maupun silastatin tidak diabsorpsi melalui saluran cerna, sehingga harus diberikan secara suntikan. Setelah pemberian masing-masing 1 g imipenem/silastatin secara infus 30 menit, kadar puncak rata-rata dapat mencapai 52 dan 65 µg/ml. Enam jam kemudian kadar menurun sampai 1 µg/ml. Kadar puncak imipenem dalam plasma (10 dan 12 µg/ml) dicapai dalam 2 jam. Kadar puncak silastatin 24 dan 33 µg/ml yang dicapai 1 jam sesudah pemberian. Kira-kira 20% imipenem dan 40% silastatin terikat protein plasma. Distribusi obat ini merata ke berbagai jaringan dan cairan tubuh. Pada meningitis, pemberian 1 g obat ini tiap 6 jam, akan mencapai kadar dalam cairan otak setinggi 0,5 dan 11 µg/ml. Kadar imipenem dalam empedu umumnya rendah. Obat ini diekskresi melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli ginjal.

Bila diberikan bersama silastatin, ± 70% dari dosis imipenem diekskresi di urin dalam bentuk asal 10 jam sesudah pemberian, sisanya dimetabolisme. Silastatin diekskresi dalam urin sekitar 75% dalam bentuk asal, sisanya dimetabolisme. Metabolit utama sebanyak ± 12% dari dosis terdapat di

urin sebagai N-asetil silastatin. Ekskresi imipenem maupun silastatin melalui tinja hanya sekitar 1%.

Waktu paruh imipenem dan silastatin ± 1 jam pada orang dewasa. Pada kelainan fungsi ginjal waktu paruh imipenem dapat mencapai 3,5 sampai 4 jam dan silastatin sampai 16 jam sehingga perlu penyesuaian dosis. Pada hemolisis waktu paruh

imipenem 2,5 jam dan silastatin 3,8 jam, sehingga sesudah dialisis perlu dosis suplemen.

POSOLOGI. Dosis lazim imipenem ialah 0,5-1 g tiap 6 jam. Dosis harus dikurangi pada keadaan payah ginjal dan dosis tambahan diberikan setelah hemodialisis.

44. GOLONGAN TETRASIKLIN DAN KLORAMFENIKOL

R. Setiabudy dan L. Kunardi

1. Golongan tetrasiklin
 - 1.1. Asal dan kimia
 - 1.2. Mekanisme kerja
 - 1.3. Efek antimikroba
 - 1.4. Farmakokinetik
 - 1.5. Efek samping
 - 1.6. Penggunaan klinik
 - 1.7. Sediaan dan posologi

2. Kloramfenikol
 - 2.1. Asal dan kimia
 - 2.2. Efek antimikroba
 - 2.3. Farmakokinetik
 - 2.4. Efek samping
 - 2.5. Penggunaan klinik
 - 2.6. Sediaan dan posologi
 - 2.7. Tiamfenikol

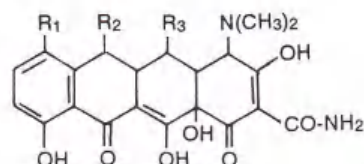
1. TETRASIKLIN

1.1. ASAL DAN KIMIA

Antibiotik golongan tetrasiklin yang pertama ditemukan ialah klortetrasiklin yang dihasilkan oleh *Streptomyces aureofaciens*. Kemudian ditemukan oksitetrasiklin dari *Streptomyces rimosus*. Tetrasiklin sendiri dibuat secara semisintetik dari klortetrasiklin, tetapi juga dapat diperoleh dari spesies *Streptomyces* lain.

Tetrasiklin merupakan basa yang sukar larut dalam air, tetapi bentuk garam natrium atau garam HCl-nya mudah larut. Dalam keadaan kering, bentuk basa dan garam HCl tetrasiklin bersifat relatif stabil. Dalam larutan, kebanyakan tetrasiklin sangat labil jadi cepat berkurang potensinya.

Struktur kimia golongan tetrasiklin dapat dilihat pada Gambar 44-1.



Jenis tetrasiklin	G u g u s		
	R ₁	R ₂	R ₃
1. Klortetrasiklin	-Cl	-CH ₃ , -OH	-H, -H
2. Oksitetrasiklin	-H	-CH ₃ , -OH	-OH, -H
3. Tetrasiklin	-H	-CH ₃ , -OH	-H, -H
4. Demeklosiklin	-Cl	-H, -OH	-H, -H
5. Doksisiklin	-H	-CH ₃ , -H	-OH, -H
6. Minosiklin	-N(CH ₃) ₂	-H, -H	-H, -H

Gambar 44-1. Struktur kimia golongan tetrasiklin

1.2. MEKANISME KERJA

Golongan tetrasiklin menghambat sintesis protein bakteri pada ribosomnya. Paling sedikit terjadi 2 proses dalam masuknya antibiotik ke dalam ribosom bakteri gram-negatif; pertama yang disebut difusi pasif melalui kanal hidrofilik, ke dua ialah sistem transport aktif. Setelah masuk maka antibiotik berikatan dengan ribosom 30S dan menghalangi masuknya kompleks tRNA-asam amino pada lokasi asam amino.

1.3. EFEK ANTIMIKROBA

Pada umumnya spektrum golongan tetrasiklin sama (sebab mekanisme kerjanya sama), namun terdapat perbedaan kuantitatif dari aktivitas masing-masing derivat terhadap kuman tertentu. Hanya mikroba yang cepat membelah yang dipengaruhi obat ini.

Golongan tetrasiklin termasuk antibiotik yang terutama bersifat bakteriostatik dan bekerja dengan jalan menghambat sintesis protein kuman (lihat Bab 39).

Spektrum Antimikroba. Tetrasiklin memperlihatkan spektrum antibakteri luas yang meliputi kuman gram-positif dan negatif, aerobik dan anaerobik. Selain itu juga aktif terhadap spiroket, mikoplasma, riketsia, klamidia, legionela dan protozoa tertentu.

Pada umumnya tetrasiklin tidak digunakan untuk pengobatan infeksi oleh streptokokus karena ada obat lain yang lebih efektif yaitu penisilin G, eritromisin, sefalosporin; kecuali doksisisiklin yang digunakan untuk pengobatan sinusitis pada orang dewasa yang disebabkan oleh *Str. pneumoniae* dan *Str. pyogenes*. Banyak strain *S. aureus* yang resisten terhadap tetrasiklin.

Tetrasiklin dapat digunakan sebagai pengganti penisilin dalam pengobatan infeksi batang gram-positif seperti *B. anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium tetani* dan *Listeria monocytogenes*.

Kebanyakan strain *N. gonorrhoeae* sensitif terhadap tetrasiklin, tetapi *N. gonorrhoeae* penghasil penisilinase (PPNG) biasanya resisten terhadap tetrasiklin.

Efektivitasnya tinggi terhadap infeksi batang gram-negatif seperti *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Pseudomonas mallei*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter fetus*, *Haemophilus ducreyi* dan *Calymatobacterium granulomatis*, *Yersinia pestis*, *Pasteurella multocida*, *Spirillum minor*, *Leptotrichia buccalis*, *Bordetella pertussis*, *Acinetobacter* dan *Fusobacterium*. Strain tertentu *H. influenzae* mungkin sensitif, tetapi *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* indol positif dan *Pseudomonas* umumnya resisten.

Tetrasiklin juga merupakan obat yang sangat efektif untuk infeksi *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, dan berbagai riketsia. Selain itu obat ini juga aktif terhadap *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Actinomyces israelii*. Dalam kadar tinggi antibiotik ini menghambat pertumbuhan *Entamoeba histolytica*.

Resistensi. Beberapa spesies kuman, terutama streptokokus beta hemolitikus, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Str. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides*, *Shigella* dan *S. aureus* makin meningkat resistensinya terhadap tetrasiklin. Resistensi terhadap satu jenis tetrasiklin biasanya disertai re-

sistensi terhadap semua tetrasiklin lainnya, kecuali minosiklin pada resistensi *S. aureus* dan doksisisiklin pada resistensi *B. fragilis*.

1.4. FARMAKOKINETIK

Absorpsi. Sekitar 30-80 % tetrasiklin diserap dalam saluran cerna. Doksisisiklin dan minosiklin diserap lebih dari 90 %. Absorpsi ini sebagian besar berlangsung di lambung dan usus halus bagian atas. Adanya makanan dalam lambung menghambat penyerapan golongan tetrasiklin, kecuali minosiklin dan doksisisiklin. Absorpsi berbagai jenis tetrasiklin dihambat dalam derajat tertentu oleh pH tinggi dan pembentukan kelat yaitu kompleks tetrasiklin dengan suatu zat lain yang sukar diserap seperti aluminium hidroksid, garam kalsium dan magnesium yang biasanya terdapat dalam antasid, dan juga ferum. Tetrasiklin diberikan sebelum makan atau 2 jam sesudah makan.

Tetrasiklin fosfat kompleks tidak terbukti lebih baik absorpsinya dari sediaan tetrasiklin biasa.

Distribusi. Dalam plasma semua jenis tetrasiklin terikat oleh protein plasma dalam jumlah yang bervariasi.

Pemberian oral 250 mg tetrasiklin, klortetrasiklin dan oksitetrasiklin tiap 6 jam menghasilkan kadar sekitar 2.0-2.5 mcg/ml.

Masa paruh doksisisiklin tidak berubah pada insufisiensi ginjal sehingga obat ini boleh diberikan pada gagal ginjal.

Dalam cairan serebrospinal (CSS) kadar golongan tetrasiklin hanya 10-20 % kadar dalam serum. Penetrasi ke CSS ini tidak tergantung dari adanya meningitis. Penetrasi ke cairan tubuh lain dan jaringan tubuh cukup baik. Obat golongan ini ditimbun dalam sistem retikuloendotelial di hati, limpa dan sumsum tulang, serta di dentin dan email dari gigi yang belum bererupsi. Golongan tetrasiklin menembus sawar uri, dan terdapat dalam air susu ibu dalam kadar yang relatif tinggi. Dibandingkan dengan tetrasiklin lainnya, doksisisiklin dan minosiklin daya penetrasinya ke jaringan lebih baik.

Ekskresi. Golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin dengan filtrasi glomerulus, dan melalui empedu. Pada pemberian per oral kira-kira 20 - 55 % golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin. Golongan tetrasiklin yang diekskresi oleh hati ke dalam empedu mencapai kadar 10 kali kadar dalam serum. Sebagian besar obat yang diekskresi ke dalam

lumen usus ini mengalami sirkulasi enterohepatik; maka obat ini masih terdapat dalam darah untuk waktu lama setelah terapi dihentikan. Bila terjadi obstruksi pada saluran empedu atau gangguan faal hati obat ini akan mengalami akumulasi dalam darah. Obat yang tidak diserap diekskresi melalui tinja.

Antibiotik golongan tetrasiklin dibagi menjadi 3 golongan berdasarkan sifat farmakokinetiknya : (1) Tetrasiklin, klortetrasiklin dan oksitetrasiklin. Absorpsi kelompok tetrasiklin ini tidak lengkap dengan masa paruh 6-12 jam, (2) Demetilkloritetrasiklin. Absorpsinya lebih baik dan masa paruhnya kira-kira 16 jam sehingga cukup diberikan 150 mg per oral tiap 6 jam, (3) Doksisiklin dan minosiklin. Absorpsinya baik sekali dan masa paruhnya 17-20 jam. Tetrasiklin golongan ini cukup diberikan 1 atau 2 kali 100 mg sehari.

1.5. EFEK SAMPING

Efek samping yang mungkin timbul akibat pemberian golongan tetrasiklin dapat dibedakan dalam 3 kelompok yaitu reaksi kepekaan, reaksi toksik dan iritatif serta reaksi yang timbul akibat perubahan biologik.

REAKSI KEPEKAAN. Reaksi kulit yang mungkin timbul akibat pemberian golongan tetrasiklin ialah erupsi morbiliformis, urtikaria dan dermatitis eksfoliatif. Reaksi yang lebih hebat ialah udem angioneurotik dan reaksi anafilaksis. Demam dan eosinofilia dapat pula terjadi pada waktu terapi berlangsung. Sensitisasi silang antara berbagai derivat tetrasiklin sering terjadi.

REAKSI TOKSIK DAN IRITATIF. Iritasi lambung paling sering terjadi pada pemberian tetrasiklin per oral, terutama dengan oksitetrasiklin dan doksisiklin. Makin besar dosis yang diberikan, makin sering pula terjadi reaksi ini. Keadaan ini dapat diatasi dengan mengurangi dosis untuk sementara waktu atau memberikan golongan tetrasiklin bersama dengan makanan, tetapi jangan dengan susu atau antasid yang mengandung aluminium, magnesium atau kalsium. Diare seringkali timbul akibat iritasi dan ini harus dibedakan dengan diare akibat superinfeksi stafilokokus atau *Clostridium difficile* yang sangat berbahaya.

Manifestasi reaksi iritatif yang lain ialah terjadinya tromboflebitis pada pemberian IV dan rasa nyeri setempat bila golongan tetrasiklin disuntikkan IM tanpa anestetik lokal.

Terapi dalam waktu lama juga dapat menimbulkan kelainan darah tepi seperti leukositosis, limfosit atipik, granulasi toksik pada granulosit dan trombositopenia.

Reaksi fototoksik paling jarang timbul dengan tetrasiklin, tetapi paling sering timbul pada pemberian demetilkloritetrasiklin. Manifestasinya berupa fotosensitivitas, kadang-kadang disertai demam dan eosinofilia. Pigmentasi kuku dan onikolisis, yaitu lepasnya kuku dari dasarnya, juga dapat terjadi.

Hepatotoksitas dapat terjadi pada pemberian golongan tetrasiklin dosis tinggi (lebih dari 2 gram sehari) dan paling sering terjadi setelah pemberian parenteral. Oksitetrasiklin dan tetrasiklin mempunyai sifat hepatotoksik yang paling lemah dibandingkan dengan golongan tetrasiklin lain. Wanita hamil dengan pielonefritis paling sering menderita kerusakan hepar akibat pemberian golongan tetrasiklin. Kecuali doksisiklin, golongan tetrasiklin akan mengalami akumulasi dalam tubuh, karena itu dikontraindikasikan pada gagal ginjal. Efek samping yang paling sering timbul biasanya berupa azotemia, hiperfosfatemia dan penurunan berat badan.

Golongan tetrasiklin memperlambat koagulasi darah dan memperkuat efek antikoagulan kumarin. Diduga hal ini disebabkan oleh terbentuknya kelat dengan kalsium, tetapi mungkin juga karena obat-obat ini mempengaruhi sifat fisikokimia lipoprotein plasma.

Tetrasiklin terikat pada jaringan tulang yang sedang tumbuh dan membentuk kompleks. Pertumbuhan tulang akan terhambat sementara pada fetus dan anak. Bahaya ini terutama terjadi mulai pertengahan masa hamil sampai anak umur tiga tahun. Timbulnya kelainan ini lebih ditentukan oleh jumlah daripada lamanya penggunaan tetrasiklin.

Pada gigi susu maupun gigi tetap, tetrasiklin dapat menimbulkan disgenesis, perubahan warna permanen dan kecenderungan terjadinya karies. Perubahan warna bervariasi dari kuning coklat sampai kelabu tua. Karena itu tetrasiklin jangan digunakan mulai pertengahan kedua kehamilan sampai anak berumur 8 tahun. Efek ini terlihat lebih sedikit pada oksitetrasiklin dan doksisiklin.

Tetrasiklin yang sudah kadaluarsa akan mengalami degradasi menjadi bentuk anhidro-4-epitetrasiklin. Pada manusia hal ini mengakibatkan timbulnya sindrom Fanconi dengan gejala poliuria, polidipsia, proteinuria, asidosis, glukosuria, aminoasiduria disertai mual dan muntah. Kelainan ini biasanya bersifat reversibel dan menghilang kira-

kira satu bulan setelah pemberian tetrasiklin kada-luwarsa ini dihentikan.

Semua tetrasiklin dapat menimbulkan imbang nitrogen negatif dan meningkatkan kadar ureum darah. Hal ini tidak menimbulkan arti klinik pada pasien dengan faal ginjal yang normal yang mendapat dosis biasa, tetapi pada keadaan gagal ginjal dapat timbul azotemia.

Pemberian golongan tetrasiklin pada neonatus dapat mengakibatkan peninggian tekanan intrakranial dan mengakibatkan fontanel menonjol, sekalipun obat-obat ini diberikan dalam dosis terapi. Pada keadaan ini tidak ditemukan kelainan CSS dan bila terapi dihentikan maka tekanannya akan menurun kembali dengan cepat.

Minosiklin sering bersifat vestibulotoksik dan dapat menimbulkan vertigo, ataksia dan muntah yang bersifat reversibel.

EFEK SAMPING AKIBAT PERUBAHAN BIOLOGIK

Seperti antibiotik lain yang berspektrum luas, pemberian golongan tetrasiklin kadang-kadang diikuti oleh terjadinya superinfeksi oleh kuman resisten dan jamur. Superinfeksi kandida biasanya terjadi dalam rongga mulut, faring, bahkan kadang-kadang menyebabkan infeksi sistemik. Faktor predisposisi yang memudahkan terjadinya superinfeksi ini ialah diabetes melitus, leukemia, lupus eritematosus diseminata, daya tahan tubuh yang lemah dan pasien yang mendapat terapi kortikosteroid dalam waktu lama.

Salah satu manifestasi superinfeksi ialah diare akibat terganggunya keseimbangan flora normal dalam usus. Dikenal 3 jenis diare akibat superinfeksi dalam saluran cerna sehubungan dengan pemberian golongan tetrasiklin.

Enterokolitis stafilokokus. Dapat timbul setiap saat selama terapi berlangsung. Tinja cair sering mengandung darah serta leukosit polimorfonuklear. Pemeriksaan mikroskopik dan kultur sering menunjukkan adanya stafilokokus koagulase positif dalam jumlah besar pada tinja, yang pada keadaan normal hanya sedikit. Diagnosis harus ditegakkan dengan cepat karena keadaan ini seringkali mengakibatkan kematian. Bila terjadi septikemia maka harus diberikan antibiotik yang efektif secara parenteral.

Kandidiasis intestinal. Sekalipun menjadi anggapan umum bahwa diare yang timbul karena pemberian golongan tetrasiklin disebabkan oleh super-

infeksi kandida dalam saluran cerna, ternyata hasil kultur tinja dari pasien ini tidak menunjukkan adanya kandida dalam jumlah besar. Bila jelas terjadi kandidiasis intestinal maka perlu diberikan nistatin atau amfoterisin B per oral.

Kolitis pseudomembranosa. Efek samping ini dapat terjadi tetapi tidak sesering pada penggunaan linkomisin. Pada keadaan ini terjadi nekrosis pada saluran cerna. Jumlah stafilokokus dalam tinja tidak bertambah. Diare yang terjadi sangat hebat, disertai demam dan terdapat jaringan mukosa yang nekrotik dalam tinja.

Untuk memperkecil kemungkinan timbulnya efek nonterapi golongan tetrasiklin maka perlu diperhatikan beberapa hal dalam memberikan terapi dengan antibiotik ini yaitu : (1) Hendaknya tidak diberikan pada wanita hamil; (2) Bila tidak ada indikasi yang kuat, jangan diberikan pada anak-anak; (3) Hanya doksisisiklin yang boleh diberikan kepada pasien gagal ginjal; (4) Hindarkan sedapat mungkin pemakaian untuk tujuan profilaksis; (5) Sisa obat yang tidak terpakai hendaknya segera dibuang; (6) Jangan diberikan pada pasien yang hipersensitif terhadap obat ini.

1.6. PENGGUNAAN KLINIK

Interaksi obat. Bila tetrasiklin diberikan dengan metoksifluoran maka dapat menyebabkan nefrotoksik. Bila dikombinasikan dengan penisilin maka aktivitas antimikrobanya dihambat.

Karena penggunaannya yang berlebihan, dewasa ini terjadi resistensi yang mengurangi efektivitas tetrasiklin. Penyakit yang obat pilihannya golongan tetrasiklin ialah :

RIKETSIOSIS. Perbaikan yang dramatik tampak setelah pemberian golongan tetrasiklin. Demam mereda dalam 1-3 hari dan ruam kulit menghilang dalam 5 hari. Perbaikan klinis yang nyata telah tampak 24 jam setelah terapi dimulai.

INFEKSI KLAMIDIA. Limfogranuloma venereum. Untuk penyakit ini, golongan tetrasiklin merupakan obat pilihan utama. Pada infeksi akut, diberikan terapi selama 3-4 minggu dan untuk keadaan kronis diberikan terapi 1-2 bulan. Empat hari setelah terapi diberikan, bubo mulai mengecil.

Psitakosis. Pemberian golongan tetrasiklin selama beberapa hari dapat mengatasi gejala klinis. Dosis yang digunakan ialah 2 gram per hari selama 7-10 hari atau 1 gram per hari selama 21 hari.

Inclusion conjunctivitis. Penyakit ini dapat diobati dengan hasil baik selama 2-3 minggu dengan memberikan salep mata atau obat tetes mata yang mengandung golongan tetrasiklin.

Trakoma. Pemberian salep mata golongan tetrasiklin yang dikombinasikan dengan doksisisiklin oral selama 40 hari memberikan hasil pengobatan yang baik.

URETRITIS NONSPESIFIK. Infeksi yang disebabkan oleh *Ureaplasma urealyticum* atau *Chlamydia trachomatis* ini terobati baik dengan pemberian tetrasiklin oral 4 kali 500 mg sehari selama 7 hari. Infeksi *C. trachomatis* seringkali menyertai uretritis akibat gonokokus.

INFEKSI MYCOPLASMA PNEUMONIAE. Pneumonia primer atipik yang disebabkan oleh mikroba ini dapat diatasi dengan pemberian golongan tetrasiklin. Walaupun penyembuhan klinis cepat dicapai *Mycoplasma pneumoniae* mungkin tetap terdapat dalam sputum setelah obat dihentikan.

INFEKSI BASIL. **Bruselosis.** Pengobatan dengan golongan tetrasiklin memberikan hasil baik sekali untuk penyakit ini. Hasil pengobatan yang memuaskan biasanya didapat dengan pengobatan selama 3 minggu. Untuk kasus berat, seringkali perlu diberikan bersama streptomisin 1 g sehari IM.

Tularemia. Obat pilihan utama untuk penyakit ini sebenarnya ialah streptomisin, tetapi terapi dengan golongan tetrasiklin juga memberikan hasil yang baik.

Kolera. Tetrasiklin merupakan antibiotik yang efektif untuk penyakit ini. Pemberian tetrasiklin dapat mengurangi kebutuhan cairan infus sebanyak 50 % dari yang dibutuhkan tanpa antibiotika untuk mencapai keadaan rehidrasi.

Sampar. Antibiotik terbaik untuk mengobati infeksi ini ialah streptomisin. Bila streptomisin tidak dapat diberikan, maka dapat dipakai golongan tetrasiklin. Pengobatan dimulai dengan pemberian secara IV selama 2 hari dan dilanjutkan dengan pemberian per oral selama 1 minggu.

INFEKSI KOKUS. Golongan tetrasiklin sekarang tidak lagi diindikasikan untuk infeksi stafilokokus maupun streptokokus karena sering dijumpai resistensi. Adanya strain *Str. pneumoniae* yang resisten juga telah membatasi penggunaan tetrasiklin untuk pneumonia yang disebabkan oleh kuman ini.

INFEKSI VENERIK. **Gonore.** Penisilin masih merupakan antibiotik pilihan utama untuk infeksi ini. Bila pasien alergi terhadap penisilin, dapat diberikan tetrasiklin per oral dengan dosis 500 mg empat kali sehari atau doksisisiklin 100 mg dua kali sehari selama 7 hari. Perlu diperhatikan bahwa tetrasiklin mempunyai *masking effect* terhadap infeksi sifilis sehingga menyulitkan diagnosis.

Sifilis. Tetrasiklin merupakan antibiotik pilihan kedua setelah penisilin untuk mengobati sifilis. Dosisnya 4 kali 500 mg sehari per oral selama 15 hari. Tetrasiklin juga efektif untuk mengobati *chancroid* dan *granuloma inguinale*. Karena itu dianjurkan memberikan dosis yang sama dengan dosis untuk terapi sifilis.

AKNE VULGARIS. Tetrasiklin diduga menghambat produksi asam lemak dari sebum. Dosis yang diberikan untuk ini ialah 2 kali 250 mg sehari selama 2-3 minggu, bila perlu terapi dapat diteruskan sampai beberapa bulan dengan dosis minimal yang masih efektif.

INFEKSI LAIN. **Actinomycosis.** Golongan tetrasiklin dapat digunakan untuk mengobati penyakit ini bila penisilin G tidak dapat diberikan kepada pasien.

Frambusia. Respons penderita terhadap pemberian golongan tetrasiklin berbeda-beda. Pada beberapa kasus hasilnya baik, yang lain tidak memuaskan. Antibiotik pilihan utama untuk penyakit ini ialah penisilin.

Leptospirosis. Walaupun tetrasiklin dan penisilin G sering digunakan untuk pengobatan leptospirosis, efektivitasnya tidak terbukti secara mantap.

Infeksi saluran cerna. Tetrasiklin mungkin merupakan ajuan yang bermanfaat pada amubiasis intestinal akut, dan infeksi *Plasmodium falciparum*. Selain itu mungkin efektif untuk disentri yang disebabkan oleh strain *Shigella* yang peka.

PENGUNAAN TOPIKAL. Pemakaian topikal hanya dibatasi untuk infeksi mata saja. Salep mata golongan tetrasiklin efektif untuk mengobati trakoma dan infeksi lain pada mata oleh kuman gram-positif dan gram-negatif yang sensitif. Selain itu salep mata ini dapat pula digunakan untuk profilaksis oftalmia neonatorum pada neonatus.

PROFILAKSIS PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF MENAHUN. Banyak penelitian memberi-

kan hasil kontroversial mengenai manfaat dan keamanan pemberian tetrasiklin 500 mg sehari per oral pada pasien penyakit paru menahun. Bahaya potensial pemberian jangka lama ini ialah timbulnya superinfeksi bakteri atau jamur yang sulit dikenalkan.

1.7. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan dan posologi golongan tetrasiklin dapat dilihat pada Tabel 44-1.

Tabel 44-1. SEDIAAN DAN POSOLOGI GOLONGAN TETRASIKLIN

Derivat	Sediaan	Dosis
Tetrasiklin	Kapsul/tablet 250 dan 500 mg Bubuk obat suntik IM 100 dan 200 mg/vial Bubuk obat suntik IV 250 dan 500 mg/vial Salep kulit 3 % Salep/obat tetes mata 1 % (tetrasiklin HCl dan tetrasiklin kompleks fosfat untuk oral tersedia dengan ukuran yang sama)	Dewasa : Oral, 4 kali 250-500 mg/hari Parenteral, 300 IM ^{*)} mg sehari yang dibagi dalam 2-3 dosis, atau 250-500 mg IV diulang 2-4 kali sehari. Anak: Oral, 25-50 mg/kgBB/hari, dibagi dalam 4 dosis. Parenteral, untuk pemberian IM 15-25 mg/kg BB/hari sebagai dosis tunggal atau dibagi dalam 2-3 dosis dan IV 20-30 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2-3 dosis.
Klortetrasiklin	Kapsul 250 mg Salep kulit 3 % Salep mata 1 %	lihat tetrasiklin
Oksitetrasiklin	Kapsul 250 mg dan 500 mg Larutan obat suntik IM 250 dan 100 mg/ampul 2 ml dan 500 mg/vial 10 ml Bubuk obat suntik IV 250 mg Salep kulit 3 % Salep mata 1 %	Dewasa: Oral, 4 kali 250-500 mg/hari Parenteral, 100 mg IM, diulangi 2-3 sehari 500-1000 mg/hari IV (250 mg bubuk dilarutkan dalam 100 ml larutan garam faal atau dekstrosa 5 %) Anak: Oral, 25-50 mg/kgBB/hari, dibagi dalam 4 dosis Parenteral, 15-25 mg/kgBB/hari, IM dibagi dalam 2 dosis dan 10-20 mg/kgBB/hari IV dibagi dalam 2 dosis
Demeklosiklin	Kapsul atau tablet 150 dan 300 mg Sirup 75 mg/5ml	Dewasa : Oral, 4 kali 150 mg atau 2 kali 300 mg/hari Anak : Oral, 6-12 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2-4 dosis
Doksisiklin	Kapsul atau tablet 100 mg, tablet 50 mg Sirup 10 mg/ml	Dewasa : Oral, dosis awal 200 mg, selanjutnya 100-200 mg/hari Anak : Oral, hari pertama 4 mg/kgBB/hari, selanjutnya 2 mg/kgBB/hari, dosis tunggal
Minosiklin	Kapsul 100 mg	Dewasa : Oral, dosis awal 200 mg, dilanjutkan 2 kali sehari 100 mg/hari Anak : Oral, dosis awal 2-4 mg/kgBB selanjutnya 1-2 mg/kgBB tiap 12 jam

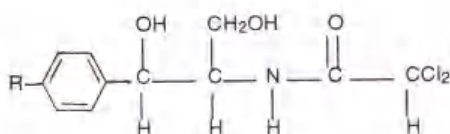
^{*)} Suntikan IM tidak dianjurkan karena absorpsinya buruk dan menimbulkan iritasi lokal.

2. KLORAMFENIKOL

2.1. ASAL DAN KIMIA

Kloramfenikol diisolasi pertama kali pada tahun 1947 dari *Streptomyces venezuelae*. Karena ternyata mempunyai daya antimikroba yang kuat maka penggunaan obat ini meluas dengan cepat sampai pada tahun 1950 diketahui bahwa obat ini dapat menimbulkan anemia aplastik yang fatal. Kloramfenikol merupakan kristal putih yang sukar larut dalam air (1 : 400) dan rasanya sangat pahit.

Rumus molekul kloramfenikol dan tiamfenikol ialah sebagai berikut (gambar 44-2).



Kloramfenikol : R = -NO₂

Tiamfenikol : R = -CH₃SO₂

Gambar 44-2. Struktur kloramfenikol

2.2. EFEK ANTIMIKROBA

Kloramfenikol bekerja dengan jalan menghambat sintesis protein kuman. Yang dihambat ialah enzim peptidil transferase yang berperan sebagai katalisator untuk membentuk ikatan-ikatan peptida pada proses sintesis protein kuman. Efek toksik kloramfenikol pada sel mamalia terutama terlihat pada sistem hemopoetik dan diduga berhubungan dengan mekanisme kerja obat ini.

Kloramfenikol umumnya bersifat bakteriostatik. Pada konsentrasi tinggi kloramfenikol kadang-kadang bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu.

Spektrum antibakteri kloramfenikol meliputi *D. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. viridans*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bacillus spp*, *Listeria*, *Bartonella*, *Brucella*, *P. multocida*, *C. diphtheriae*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Treponema* dan kebanyakan kuman anaerob.

Beberapa strain *D. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *N. meningitidis* bersifat resisten; *S. aureus*

umumnya sensitif, sedang *Enterobacteriaceae* banyak yang telah resisten.

Obat ini juga efektif terhadap kebanyakan strain *E. coli*, *K. pneumoniae* dan *Pr. mirabilis*. Kebanyakan strain *Serratia*, *Providencia* dan *Proteus rettgerii* resisten, juga kebanyakan strain *Ps. aeruginosa* dan strain tertentu *S. typhi*.

2.3. FARMAKOKINETIK

Setelah pemberian oral, kloramfenikol diserap dengan cepat. Kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2 jam. Untuk anak biasanya diberikan bentuk ester kloramfenikol palmitat atau stearat yang rasanya tidak pahit. Bentuk ester ini akan mengalami hidrolisis dalam usus dan membebaskan kloramfenikol.

Masa paruh eliminasi pada orang dewasa kurang lebih 3 jam, pada bayi berumur kurang dari 2 minggu sekitar 24 jam. Kira-kira 50 % kloramfenikol dalam darah terikat dengan albumin. Obat ini didistribusikan secara baik ke berbagai jaringan tubuh, termasuk jaringan otak, cairan serebrospinal dan mata.

Di dalam hati kloramfenikol mengalami konjugasi dengan asam glukuronat oleh enzim glukuronil transferase. Oleh karena itu waktu paruh kloramfenikol memanjang pada pasien gangguan faal hati. Sebagian kecil kloramfenikol mengalami reduksi menjadi senyawa aril-amin yang tidak aktif lagi. Dalam waktu 24 jam, 80-90 % kloramfenikol yang diberikan oral telah diekskresi melalui ginjal. Dari seluruh kloramfenikol yang diekskresi melalui urin, hanya 5-10 % dalam bentuk aktif. Sisanya terdapat dalam bentuk glukuronat atau hidrolisat lain yang tidak aktif. Bentuk aktif kloramfenikol diekskresi terutama melalui filtrat glomerulus sedangkan metabolisme dengan sekresi tubulus.

Pada gagal ginjal, masa paruh kloramfenikol bentuk aktif tidak banyak berubah tetapi metabolitnya yang nontoksik mengalami akumulasi. Dosis perlu dikurangi bila terdapat gangguan fungsi hepar yang menyertai gagal ginjal.

Untuk pemberian secara parenteral digunakan kloramfenikol suksinat yang akan dihidrolisis dalam jaringan dan membebaskan kloramfenikol.

Interaksi. Dalam dosis terapi, kloramfenikol menghambat biotransformasi tolbutamid, fenitoin, dikumarol dan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim

mikrosom hepar. Dengan demikian toksisitas obat-obat ini lebih tinggi bila diberikan bersama kloramfenikol. Interaksi obat dengan fenobarbital dan rifampisin akan memperpendek waktu paruh dari kloramfenikol.

2.4. EFEK SAMPING

REAKSI HEMATOLOGIK. Terdapat dalam 2 bentuk. Yang pertama ialah reaksi toksik dengan manifestasi depresi sumsum tulang. Kelainan ini berhubungan dengan dosis, progresif dan pulih bila pengobatan dihentikan. Kelainan darah yang terlihat ialah anemia, retikulositopenia, peningkatan *serum iron* dan *iron binding capacity* serta vakuolisasi seri eritrosit bentuk muda. Reaksi ini terlihat bila kadar kloramfenikol dalam serum melampaui 25 mcg/ml. Bentuk yang kedua prognosnya sangat buruk karena anemia yang timbul bersifat ireversibel. Timbulnya tidak tergantung dari besarnya dosis atau lama pengobatan. Bentuk yang hebat bermanifestasi sebagai anemia aplastik dengan pansitopenia. Insidens berkisar antara 1:24.000-50.000. Efek samping ini diduga merupakan reaksi idiosinkrasi dan mungkin disebabkan oleh adanya kelainan genetik.

Ada pendapat yang menyatakan bahwa kloramfenikol yang diberikan secara parenteral jarang menimbulkan anemia aplastik, tetapi hal ini belum dapat dipastikan kebenarannya. Kloramfenikol dapat menimbulkan hemolisis pada pasien dengan defisiensi enzim G6PD bentuk mediteranean.

Hitung sel darah yang dilakukan secara periodik dapat memberi petunjuk untuk mengurangi dosis atau menghentikan terapi. Dianjurkan untuk melakukan hitung leukosit dan hitung jenis tiap 2 hari. Pengobatan terlalu lama atau berulang kali perlu dihindarkan. Timbulnya nyeri tenggorok atau infeksi baru selama pemberian kloramfenikol mungkin merupakan petunjuk terjadinya leukopeni.

REAKSI ALERGI. Kloramfenikol dapat menimbulkan kemerahan kulit, angiodem, urtikaria dan anafilaksis. Kelainan yang menyerupai reaksi Herxheimer dapat terjadi pada pengobatan demam tifoid walaupun yang terakhir ini jarang dijumpai.

REAKSI SALURAN CERNA. Bermanifestasi dalam bentuk mual, muntah, glositis, diare dan enterokolitis.

SINDROM GRAY. Pada neonatus, terutama bayi prematur yang mendapat dosis tinggi (200 mg/kgBB) dapat timbul sindrom Gray, biasanya antara hari ke 2 sampai hari ke 9 masa terapi, rata-rata hari ke 4. Mula-mula bayi muntah, tidak mau menyusu, pernapasan cepat dan tidak teratur, perut kembung, sianosis dan diare dengan tinja berwarna hijau dan bayi tampak sakit berat. Pada hari berikutnya tubuh bayi menjadi lemas dan berwarna keabu-abuan; terjadi pula hipotermia. Angka kematian kira-kira 40%, sedangkan sisanya sembuh sempurna. Efek toksik ini diduga disebabkan oleh : (1) Sistem konjugasi oleh enzim glukuronil transferase belum sempurna dan; (2) Kloramfenikol yang tidak terkonjugasi belum dapat diekskresi dengan baik oleh ginjal. Untuk mengurangi kemungkinan terjadinya efek samping ini maka dosis kloramfenikol untuk bayi berumur kurang dari 1 bulan tidak boleh melebihi 25 mg/kgBB sehari. Setelah umur ini, dosis 50 mg/kgBB biasanya tidak menimbulkan efek samping tersebut di atas.

REAKSI NEUROLOGIK. Dapat terlihat dalam bentuk depresi, bingung, delirium dan sakit kepala. Neuritis perifer atau neuropati optik dapat juga timbul terutama setelah pengobatan lama. Penurunan visus yang diakibatkan oleh neuropati tidak selalu dapat pulih sempurna bila terapi dihentikan. Kepada pasien perlu dijelaskan agar memperhatikan terjadinya neuritis perifer atau penurunan visus.

2.5. PENGGUNAAN KLINIK

Banyak perbedaan pendapat mengenai indikasi penggunaan kloramfenikol, tetapi sebaiknya obat ini hanya digunakan untuk mengobati demam tifoid, salmonellosis lain dan infeksi *H. influenzae*. Infeksi lain sebaiknya tidak diobati dengan kloramfenikol bila masih ada antimikroba lain yang lebih aman dan efektif. Kloramfenikol dikontraindikasikan untuk neonatus, pasien dengan gangguan faal hati dan pasien yang hipersensitif terhadapnya. Bila terpaksa diberikan untuk neonatus, dosisnya jangan melebihi 25 mg/kgBB sehari.

DEMAM TIFOID. Walaupun akhir-akhir ini makin sering dilaporkan adanya resistensi *S. typhi* terhadap kloramfenikol, umumnya obat ini masih dianggap sebagai pilihan utama untuk mengobati penyakit tersebut. Dibandingkan dengan ampicilin perbaikan klinis lebih cepat terjadi pada pengobatan dengan kloramfenikol. Tetapi relaps dan *carrier state*

lebih jarang terjadi pada pengobatan dengan ampicillin.

Hanya dalam beberapa jam setelah pemberian kloramfenikol, salmonela menghilang dari sirkulasi dan dalam beberapa hari kultur tinja menjadi negatif. Perbaikan klinis biasanya tampak dalam 2 hari dan demam turun dalam 3-5 hari. Suhu badan biasanya turun sebelum lesi di usus sembuh, sehingga perforasi justru terjadi pada waktu keadaan klinis sedang membaik.

Untuk pengobatan demam tifoid diberikan dosis 4 kali 500 mg sehari selama 2-3 minggu. Bila terjadi relaps, biasanya dapat diatasi dengan memberikan terapi ulang. Untuk anak diberikan dosis 50-100 mg/kgBB sehari dibagi dalam beberapa dosis selama 10 hari.

Untuk pengobatan demam tifoid ini dapat pula diberikan tiamfenikol dengan dosis 50 mg/kgBB sehari pada minggu pertama, lalu diteruskan 1-2 minggu lagi dengan dosis separuhnya.

Gastroenteritis akibat *Salmonella spp* (yang bukan *S. typhi*) tidak perlu diberi antibiotik karena tidak mempercepat sembuhnya infeksi dan dapat memperpanjang masa *carrier state*.

MENINGITIS PURULENTA. Kloramfenikol efektif untuk mengobati meningitis purulenta yang disebabkan oleh *H. influenzae*. Untuk terapi awal meningitis purulenta pada anak dianjurkan pemberian kloramfenikol bersama suntikan penisilin G sampai didapatkan hasil pemeriksaan kultur dan uji kepekaan, setelah itu dilanjutkan dengan pemberian obat tunggal yang sesuai dengan hasil kultur.

INFEKSI KUMAN ANAEROB. Kuman anaerob biasanya sensitif terhadap penisilin G, kecuali *B. fragilis*. Infeksi anaerobik di atas diafragma jarang disebabkan oleh *B. fragilis*, oleh karena itu biasanya diobati dengan penisilin G atau klindamisin. Pada infeksi anaerobik di bawah diafragma, *B. fragilis* merupakan etiologi yang penting. Dan kebanyakan kuman anaerob peka terhadap kloramfenikol karena itu digunakan klindamisin, metronidazol, sefoksitin atau kloramfenikol. Infeksi intra-abdominal biasanya disebabkan campuran kuman anaerobik dan aerobik, karena itu kloramfenikol perlu dikombinasikan dengan golongan aminoglikosida.

RIKETSIOSIS. Tetrasiklin merupakan obat terpilih untuk penyakit ini. Bila oleh karena suatu hal tetrasiklin tidak dapat diberikan, maka dapat digunakan kloramfenikol dengan dosis awal 50 mg/kgBB, dilanjutkan dengan pemberian 1 gram tiap 8 jam.

Untuk anak biasanya diberikan kloramfenikol palmitat 100 mg/kgBB sehari. Pengobatan dilanjutkan sampai 48 jam bebas demam.

INFEKSI LAIN. Kloramfenikol mempunyai efektivitas sama dengan tetrasiklin untuk pengobatan *lymphogranuloma venereum*, *psittacosis*, infeksi *Mycoplasma pneumoniae* dan *P. pestis*. Tetapi untuk ini sebaiknya digunakan tetrasiklin yang toksisitasnya relatif lebih rendah.

Kloramfenikol dapat digunakan untuk mengobati brucellosis dengan dosis 0,75-1 gram tiap 6 jam bila tidak dapat diberikan tetrasiklin. Seperti halnya klindamisin, kloramfenikol dapat pula digunakan untuk mengatasi infeksi kuman anaerobik yang berasal dari lumen usus.

2.6. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan dan posologi kloramfenikol dapat dilihat pada Tabel 44-2.

2.7. TIAMFENIKOL

Rumus molekul tiamfenikol dapat dilihat pada Gambar 44-2. Terhadap kuman gram-positif maupun gram-negatif, obat ini umumnya kurang aktif dibandingkan dengan kloramfenikol tetapi terhadap *Str. pyogenes*, pneumokokus, hemofilus, dan meningokokus aktivitasnya sama dengan kloramfenikol.

Tiamfenikol digunakan untuk indikasi yang sama dengan kloramfenikol. Selain itu juga telah diberikan untuk infeksi saluran empedu dan gonore. Dosis tunggal tiamfenikol 2,5 gram per oral cukup efektif untuk mengobati *urethritis gonorrhoea*.

Obat ini diserap dengan baik pada pemberian per oral dan penetrasinya baik ke cairan serebrospinal, tulang dan sputum sehingga mencapai kadar bakterisid untuk *H. influenzae* di sputum. Berbeda dengan kloramfenikol, obat ini sebagian besar diekskresi utuh dalam urin. Oleh karena itu dosis harus dikurangi pada pasien payah ginjal.

Efek samping yang timbul ialah depresi sumsum tulang yang reversibel dan berhubungan dengan besarnya dosis yang diberikan. Dari pengalaman klinik yang terbatas kelihatannya obat ini jarang menimbulkan aplasia sumsum tulang. Efek samping yang sering dijumpai ialah depresi eritropoiesis. Efek hematologi lainnya ialah leukopenia, trombositopenia dan peningkatan kadar serum iron.

Dosis dan sediaan dapat dilihat pada Tabel 44-2.

Tabel 44-2. SEDIAAN DAN POSOLOGI KLORAMFENIKOL DAN TIAMFENIKOL

Nama obat	Bentuk sediaan	Posologi/cara pemakaian	Keterangan
Kloramfenikol	Kapsul 250 mg	Dewasa 50 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 3-4 dosis	Untuk infeksi-infeksi berat dosis dapat ditingkatkan 2 x pada awal terapi sampai didapatkan perbaikan klinis
	Salep mata 1 % Obat tetes mata 0,5 % Salep kulit 2 % Obat tetes telinga 1-5 %	Dipakai beberapa kali sehari	
Kloramfenikol palmitat atau stearat	Botol berisi 60 ml suspensi (tiap 5 ml mengandung kloramfenikol palmitat atau stearat setara dengan 125 mg kloramfenikol)	Bayi prematur, 25 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 2 dosis. Bayi aterm berumur kurang dari 2 minggu, 25 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 4 dosis. Bayi aterm berumur lebih dari 2 minggu, 50 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 3-4 dosis	Peningkatan dosis mungkin menimbulkan sindrom Gray. Untuk bayi dianjurkan monitoring kadar obat (antara 5-20 mcg/ml)
Kloramfenikol natrium suksinat	Vial berisi bubuk kloramfenikol natrium suksinat setara dengan 1 g kloramfenikol yang harus dilarutkan dulu dengan 10 ml akuades steril atau dekstrosa 5 % (mengandung 100 mg/ml).	Dewasa dan anak, 50 mg/kgBB sehari intravena, dibagi dalam 4 dosis.	Pemberian intravena untuk anak hanya dilakukan pada terapi awal meningitis dan keadaan sepsis berat. Pemberian intramuskular tidak dianjurkan karena absorpsinya buruk dan menimbulkan nyeri lokal. Pemberian parenteral harus secepat mungkin diganti dengan pemberian oral karena absorpsi oral cukup baik.
Tiamfenikol	Kapsul 250 dan 500 mg	Dewasa 1 g sehari dibagi dalam 4 dosis	
	Botol berisi pelarut 60 ml dan bubuk tiamfenikol 1,5 g yang setelah dilarutkan mengandung 125 mg tiamfenikol tiap 5 ml.	Anak, 25 mg/kgBB sehari dibagi dalam 4 dosis	Untuk infeksi berat dosis dapat ditingkatkan sampai 2 x lipat.

45. AMINOGLIKOSID

Sulistia G. Gan dan Vincent H.S Gan

1. Pendahuluan
2. Kimia
3. Efek antimikroba
 - 3.1. Aktivitas dan mekanisme kerja
 - 3.2. Spektrum antimikroba
 - 3.3. Resistensi
4. Farmakokinetik
5. Efek samping
 - 5.1. Alergi
 - 5.2. Reaksi iritasi dan toksik
 - 5.3. Perubahan biologik
6. Interaksi obat
7. Sediaan dan posologi
 - 7.1. Streptomisin
 - 7.2. Gentamisin
 - 7.3. Kanamisin
 - 7.4. Amikasin
 - 7.5. Tobramisin
 - 7.6. Netilmisin
 - 7.7. Neomisin
 - 7.8. Lain-lain
8. Indikasi, Kontra-indikasi dan Penggunaan Klinik

1. PENDAHULUAN

Sejak ditemukan penisilin, masalah infeksi mikroba gram-positif umumnya dapat diatasi secara baik. Dalam rangka mencari antimikroba untuk mengatasi kuman gram-negatif dalam tahun 1943 berhasil diisolasi suatu turunan *Streptomyces griseus* yang menghasilkan streptomisin.

Setelah streptomisin, ditemukan pula berbagai antibiotik lain yang memiliki berbagai sifat mirip dengan streptomisin yaitu kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, neomisin dan lain-lain.

Saat ini aminoglikosid masih mempunyai tempat dalam penanggulangan infeksi berat oleh kuman gram-negatif, walaupun bukan satu-satunya golongan antimikroba yang efektif. Sefalosporin generasi 3 dan beberapa antibiotik penisilin sintetik baru hampir sama efektif dan lebih aman tetapi harganya tidak terjangkau oleh sebagian besar pasien yang membutuhkannya. Gentamisin merupakan prototip dari golongan antibiotik yang dikenal cukup toksik namun dengan pemantauan kadar dalam darah efek toksik dapat dihindarkan.

2. KIMIA

Aminoglikosid merupakan senyawa yang terdiri dari 2 atau lebih gugus gula amino yang terikat lewat ikatan glikosidik pada inti heksosa. Heksosa tersebut atau aminosiklitol, ialah **streptidin** (pada streptomisin) atau **2-deoksistreptamin** (ciri aminoglikosid lain); berbentuk senyawa polikation yang bersifat basa kuat dan sangat polar; baik dalam bentuk basa maupun garam, bersifat mudah larut dalam air. Sediaan suntikan, berupa garam sulfat, sebab paling kurang nyeri untuk suntikan IM.

Stabilitasnya cukup baik pada suhu kamar, terutama dalam bentuk kering, misalnya streptomisin stabil untuk paling sedikit satu tahun. Pengaruh pH terhadap aminoglikosid dibahas dalam pembahasan aktivitas dan mekanisme kerja.

Aminoglikosid merupakan produk streptomises atau fungus lainnya. Jenis, fungus penghasil, penemu dan tahun penemuan aminoglikosid dapat dilihat pada Tabel 45-1. Senyawa aminoglikosid dibedakan dari gugus gula-amino yang terikat pada aminosiklitol (lihat Tabel 45-2).

Tabel 45-1. ANTIBIOTIK AMINOGLIKOSID

Jenis aminoglikosid	Fungus penghasil	Penemu	Tahun penemuan
Streptomisin Waksman	<i>Streptomyces griseus</i>	Schatz, Bugie,	1944
Neomisin (campuran neomisin B + C)	<i>Streptomyces fradiae</i>	Waksman, Lechevalier	1949
Framisetin (neomisin B)	<i>Streptomyces lavendulae</i>	Decaris	1953
Kanamisin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	Umezawa et al.	1957
Paromomisin (aminosidin, katenulin, hidroksimisin)	<i>Streptomyces rimosus</i>	Haskel, French, Bartz	1959
Gentamisin	<i>Micromonospora purpurea</i>	Weinstein MJ et al.	1963
Tobramisin (nebramisin faktor 6)	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	Wick, Welles	1968
Amikasin	Asilasi kanamisin A (semisintetik)	Kawaguchi, H. et al.	1972

3. EFEK ANTIMIKROBA

3.1. AKTIVITAS DAN MEKANISME KERJA

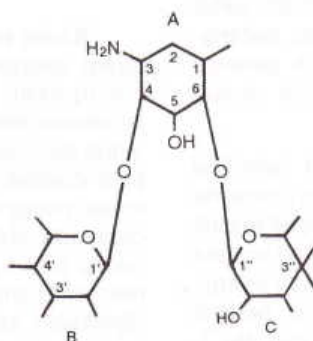
Aktivitas antibakteri gentamisin, tobramisin, kanamisin, netilmisin dan amikasin terutama tertuju pada **basil gram-negatif yang aerobik**. Aktivitas terhadap mikroorganisme anaerobik atau bakteri fakultatif dalam kondisi anaerobik rendah sekali. Ini dapat dijelaskan berdasarkan kenyataan bahwa untuk transport aminoglikosid membutuhkan oksigen (transport aktif). Aktivitas terhadap bakteri gram-positif sangat terbatas. *Str. pneumoniae* dan *Str. pyogenes* sangat resisten. Streptomisin dan gentamisin aktif terhadap enterokok dan streptokok lain tetapi efektivitas klinis hanya dapat dicapai bila digabung dengan penisilin. Walaupun in vitro 95% galur (*strain*) *S. aureus* dan kebanyakan *S. epidermidis* sensitif terhadap gentamisin dan tobramisin, manfaat klinik belum terbukti sehingga sebaiknya obat ini jangan digunakan tersendiri pada situasi tersebut. Galur resisten gentamisin cepat timbul selama paparan obat.

Basil gram-negatif berbeda suseptibilitasnya terhadap berbagai aminoglikosid. Mikroorganisme

dinyatakan sensitif bila pertumbuhannya dihambat dengan kadar puncak antibiotik dalam plasma tanpa efek toksik yaitu 4-8 µg/ml untuk gentamisin, tobramisin dan netilmisin; 8-16 µg/ml untuk amikasin dan kanamisin. Secara umum aktivitas antimikroba gentamisin, tobramisin, netilmisin dan amikasin lebih tinggi daripada kanamisin. Tobramisin, sisomisin dan gentamisin sama aktif terhadap kuman gram-negatif dengan catatan bahwa tobramisin lebih aktif terhadap *Ps. aeruginosa* dan beberapa galur spesies *Proteus*. Kebanyakan kuman gram-negatif yang resisten terhadap gentamisin, juga akan resisten terhadap tobramisin dan sisomisin. Tetapi 50% *Pseudomonas* yang resisten terhadap gentamisin masih sensitif terhadap tobramisin. Flora nosokomial telah banyak berubah akhir-akhir ini dengan meningkatnya galur yang resisten terhadap gentamisin dan tobramisin. Hal ini tentunya sangat tergantung dari frekuensi penggunaan obat tersebut di suatu tempat. Untunglah aktivitas amikasin dan kadang-kadang netilmisin masih tetap bertahan.

Aktivitas aminoglikosid dipengaruhi oleh berbagai faktor terutama **perubahan pH, keadaan aerobik-anaerobik atau keadaan hiperkapnik**. Aktivitas aminoglikosid lebih tinggi pada suasana

Tabel 45-2. STRUKTUR AMINOGLIKOSID KANAMISIN, GENTAMISIN, TOBRAMISIN, AMIKASIN, NETILMISIN



Aminoglikosid	Cincin & Atom-C	A	B				C		
		1	2'	3'	4'	5'	3''	4''	5''
Kanamisin	A	-NH ₂	-OH	-OH	-OH	-CH ₂ -NH ₂	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
	B	-NH ₂	-NH ₂	-OH	-OH	-CH ₂ -NH ₂	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
	C	-NH ₂	-NH ₂	-OH	-OH	-CH ₂ -OH	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
Gentamisin	A	-NH ₂	-NH ₂	-OH	-OH	-CH ₂ -OH	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-H
	C ₁	-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{NH-CH}_3 \end{array}$	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-H
	C ₂	-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-H
	C ₁ A	-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-H
Tobramisin		-NH ₂	-NH ₂	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
Amikasin		-NH-(L-AHB)	-OH	-OH	-OH	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₂ OH
Netilmisin		-NH-C ₂ H ₅	-NH ₂	-H	-H	-CH-NH ₂	-NH-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	-H

alkali daripada suasana asam. Sebagai contoh, pada pH 7,1 kadar 20 ug/ml streptomisin sulfat menghambat suatu galur pneumokokus; sedangkan pada pH 6,8 kadar 50 ug/ml tidak berespek. Derajat pengaruh pH tidak sama untuk semua aminoglikosid.

MEKANISME KERJA. Aminoglikosid berdifusi lewat kanal air yang dibentuk oleh *porin proteins* pada membran luar dari bakteri gram-negatif masuk ke ruang periplasmik. Sedangkan transport melalui membran dalam sitoplasma membutuhkan energi. Fase transport yang dependen energi ini bersifat *rate limiting*, dapat diblok oleh Ca^{++} dan Mg^{++} , hiperosmolaritas, penurunan pH dan anaerobiosis. Hal ini menerangkan penurunan aktivitas aminoglikosid pada lingkungan anaerobik suatu abses atau urin asam yang bersifat hiperosmolar. Setelah masuk sel, aminoglikosid terikat pada **ribosom 30S** dan **menghambat sintesis protein**. Terikatnya aminoglikosid pada ribosom ini mempercepat transport aminoglikosid ke dalam sel, diikuti dengan kerusakan membran sitoplasma, dan disusul kematiannya sel. Yang diduga terjadi ialah "**salah baca**" (*misreading*) kode genetik yang mengakibatkan terganggunya sintesis protein. Dalam hal ini, jenis asam amino yang "**salah**" (berbeda dari yang seharusnya) disambung pada rantai polipeptida, sehingga terbentuk jenis protein yang salah. Streptomisin menghambat proses normal polimerisasi asam amino setelah terbentuk kompleks awal peptida. Ketergantungan mikroba terhadap streptomisin, diduga juga berhubungan dengan "**salah baca**" kode tersebut yang mengakibatkan fungsi ribosom berubah. Fenomena ini sangat menarik, tetapi makna kliniknya belum jelas.

Pengikatan streptomisin pada ribosom memerlukan adanya **protein khusus yaitu P₁₀** dalam subunit 30S ribosom tersebut. Protein P₁₀ ini merupakan bagian yang menentukan tempat pengikatan streptomisin pada ribosom, atau mengendalikan streptomisin untuk mencapai tempat pengikatan di ribosom. Protein P₁₀ yang terisolasi tidak mengikat streptomisin.

Aminoglikosid bersifat **bakterisidal cepat**. Pengaruh aminoglikosid menghambat sintesis protein dan menyebabkan salah baca dalam penerjemahan mRNA, tidak menjelaskan efek letalnya yang cepat. Berdasarkan kenyataan tersebut, diperkirakan aminoglikosid menimbulkan pula berbagai efek sekunder lain terhadap fungsi sel mikroba, yaitu terhadap respirasi, adaptasi enzim, keutuhan membran dan keutuhan RNA.

3.2. SPEKTRUM ANTIMIKROBA

Kadar puncak rata-rata dalam serum yang dapat dicapai dengan pemberian dosis lazim merupakan pegangan dalam menetapkan kepekaan mikroba tertentu terhadap antimikroba untuk penerapan di klinik. Kadar puncak ini dapat pula dijadikan pedoman untuk menghindari efek toksik penggunaan antimikroba di klinik. Menurut beberapa ahli, pedoman kepekaan mikroba terhadap aminoglikosid ialah sebagai berikut: galur mikroba dianggap resisten bila untuk streptomisin diperlukan kadar melebihi 32 µg/ml; untuk kanamisin dan amikasin melebihi 16 µg/ml; serta untuk gentamisin, tobramisin dan sisomisin melebihi 8 µg/ml.

Kepekaan suatu galur mikroba terhadap aminoglikosid mudah berubah, biasanya menurun setelah terjadi kontak dengan aminoglikosid. Kejadian ini jelas akan menyebabkan perubahan dalam spektrum antimikroba akibat berkembangnya resistensi. Jadi, data hasil pengamatan spektrum antimikroba manfaatnya terbatas. Pola sensitivitas yang digambarkan dalam hasil pengamatan sejenis ini biasanya hanya berlaku untuk suatu tempat dan waktu tertentu. Jadi data tersebut hanya bermanfaat untuk mendapatkan gambaran umum mengenai spektrum dan kecenderungan perubahan spektrum tersebut. Apa yang dikemukakan di bawah ini mengenai sensitivitas masing-masing aminoglikosid, juga hanya berlaku sebagai pedoman untuk mendapatkan gambaran umum. Untuk penerapannya perlu dilakukan uji sensitivitas kuman yang diisolasi.

Mikroba yang sensitif pada kadar streptomisin yang mudah dicapai dalam darah antara lain ialah *Brucella*, *H. ducreyi*, *Actinobacillus*, *Ps. mallei*, *P. pestis*, *P. tularensis*, dan *Shigella* dari kelompok mikroba gram-negatif; dari kelompok lain yang bersifat sensitif pula ialah *M. tuberculosis*, *Erysipelothrix*, *L. monositogenes*, dan *Nocardia*. Mikroba yang sensitivitasnya beragam terhadap streptomisin ialah *S. aureus* dan *S. albus*, *Str. pyogenes* group A, *Str. viridans*, *Str. faecalis*, *D. pneumoniae*, *Gonococcus*, *Meningococcus*, *S. typhi* dan *Salmonellae* lainnya, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *V. comma*, serta *H. influenzae*; kadar efektif streptomisin terhadap berbagai galur berkisar antara 0,3-128 µg/ml.

Spektrum aminoglikosid lain, pada umumnya lebih luas daripada streptomisin. Beberapa perbedaan kecil dapat menimbulkan implikasi klinik, antara lain dalam hal spektrum antimikroba dan potensinya.

Neisseria dengan kepekaan yang beragam terhadap streptomisin, peka terhadap neomisin, kanamisin, dan tobramisin, dan relatif resisten terhadap gentamisin. *Ps. aeruginosa* yang biasanya resisten terhadap kanamisin dan 50% telah resisten terhadap gentamisin, sangat peka terhadap amikasin. Spektrum antimikroba amikasin lebih lebar daripada kanamisin. *Shigella* peka terhadap streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin dan amikasin; demikian pula *Salmonella*, kecuali terhadap streptomisin, kepekaannya beragam. Terhadap gentamisin, kedua jenis mikroba ini kurang peka atau resisten. *Proteus* pada umumnya peka terhadap semua aminoglikosid, kecuali bila sudah timbul resistensi, sehingga menimbulkan kepekaan yang beragam; sifat yang sama dimiliki pula oleh *E. coli*. Spektrum antimikroba paromomisin (aminosidin) sama dengan neomisin; selain itu paromomisin mempunyai efek amubisid terhadap *Ent. histolytica*.

3.3. RESISTENSI

Masalah resistensi merupakan kesulitan utama dalam penggunaan streptomisin secara kronik; misalnya pada terapi tuberkulosis atau endokarditis bakterial subakut. Sifat resistensi terhadap streptomisin mudah diperlihatkan dengan melakukan beberapa tahap pembiakan ulang suatu mikroba dalam medium yang mengandung streptomisin. Resistensi terhadap streptomisin dapat cepat terjadi, sedangkan resistensi terhadap aminoglikosid lainnya terjadi lebih berangsur-angsur.

Mekanisme resistensi bakteri terhadap aminoglikosid perlu diketahui untuk mengerti spektrum antimikrobanya. Bakteri dapat resisten terhadap aminoglikosid karena **kegagalan penetrasi ke dalam kuman, rendahnya afinitas obat pada ribosom atau inaktivasi obat oleh enzim kuman**. Hal yang tersebut terakhir merupakan mekanisme terpenting yang menjelaskan resistensi didapat terhadap aminoglikosid di klinik.

Dikenal berbagai enzim inaktivator aminoglikosid yaitu enzim **fosforilase, adenilase, asetilase** gugus hidroksil spesifik atau gugus amino. Informasi genetik untuk sintesis enzim terutama didapat melalui **konyugasi, transfer DNA sebagai plasmid** dan transfer **faktor resisten** kuman. Plasmid pembawa resistensi yang tersebar luas (terutama di lingkungan rumah sakit) dan membawa lebih dari 20 kode enzim ini bertanggung jawab terhadap

penyempitan spektrum kanamisin dan akhir-akhir ini juga gentamisin dan tobramisin. Amikasin, dan dalam derajat yang lebih rendah netilmisin, kurang peka terhadap enzim yang prevalen saat ini, sehingga memegang posisi kunci dalam mengatasi infeksi yang diduga telah resisten terhadap gentamisin. Metabolit aminoglikosid tidak memperlihatkan efek antibakteri.

Penetrasi aminoglikosid lewat membran sitoplasma membutuhkan proses aktif. Hal ini menjelaskan resistensi kuman anaerobik dan bakteri fakultatif dalam suasana anaerobik terhadap aminoglikosid. Resistensi alami kuman terhadap aminoglikosid juga diduga berdasarkan kurangnya penetrasi obat ke dalam kuman ini, misalnya resistensi terhadap enterokok. Penisilin mengubah struktur dinding sel sehingga memudahkan penetrasi aminoglikosid ke dalam kuman. Ini merupakan contoh yang baik tentang sinergisme antara 2 antibiotik. Sinergisme ini tentunya tidak terjadi bila ada resistensi ribosom. Sebagian besar enterokok sensitif terhadap kombinasi 2 obat tersebut di atas. Pembahasan mengenai resistensi aminoglikosid secara lebih luas dapat dibaca dalam edisi ke-2 buku ini.

4. FARMAKOKINETIK

Aminoglikosid sebagai polikation bersifat **sangat polar**, sehingga sangat sukar diabsorpsi melalui saluran cerna. Kurang dari 1% dosis yang diberikan diabsorpsi lewat saluran cerna. Pemberian per oral hanya dimaksudkan untuk mendapatkan efek lokal dalam saluran cerna saja, misalnya pada persiapan prabedah usus. Untuk mendapatkan kadar sistemik yang efektif (Tabel 45-3) aminoglikosid perlu diberikan secara parenteral. Pembahasan farmakokinetik yang terinci hanya dibatasi pada kanamisin, gentamisin, amikasin dan tobramisin saja (Tabel 45-4). Neomisin, framisetin dan paromomisin tidak dianjurkan untuk penggunaan sistemik, maka farmakokinetiknya hanya disinggung sebatas lalu.

AMINOGLIKOSID PARENTERAL

Aminoglikosid dalam bentuk garam sulfat yang diberikan IM baik sekali absorpsinya. Kadar puncak dalam darah dicapai dalam waktu rata-rata 1/2 sampai 2 jam. Dalam Tabel 45-4 diperlihatkan

Tabel 45-3. KADAR EFEKTIF DAN KADAR TOKSIK POTENSIAL AMINOGLIKOSIDA

	Gentamisin/ Tobramisin	Kanamisin/ Amikasin
Kadar efektif		
Infeksi sedang berat		
puncak	6 - 8 µg/ml	20 - 25 µg/ml
lembah	0,5 - 1,5 µg/ml	1 - 4 µg/ml
Infeksi gawat: pneumonia, luka bakar, Infeksi gawat lainnya		
puncak	8 - 10 µg/ml	25 - 30 µg/ml
lembah	1 - 1,5 µg/ml	5 - 8 µg/ml
Kadar toksik potensial		
puncak	lebih dari 10-12 µg/ml	lebih dari 32 µg/ml
lembah	lebih dari 2 µg/ml	lebih dari 8-10 µg/ml

Kadar tersebut untuk netilmisin/sisomisin sama dengan gentamisin/tobramisin.
Dikutip dari : Weaver RH dan Cipole RJ. Applied clinical pharmacokinetics.
New York : Raven Press, 1983.

Tabel 45-4. FARMAKOKINETIK AMINOGLIKOSIDA

	Gentamisin Tobramisin	Kanamisin/ Amikasin
Masa paruh		
- ginjal normal		
kreatinin serum < 0,5 mg/100 ml	0,5 - 15 jam	0,7 - 14 jam
bersihan kreatinin 100 ml/min/1,73 m ²	0,5 - 7,6 jam	0,7 - 7,2 jam
- ginjal terganggu	0,7 - 43 jam	4 - 70 jam
- umur neonatus	2 - 9 jam	-
anak	0,5 - 2,5 jam	0,7 - 3 jam
dewasa (< 30 tahun)	0,5 - 3 jam	1 - 7 jam
(> 30 tahun)	1,5 - 15 jam	-
Volume distribusi		
dewasa dan anak	0,05 - 0,5 l/kg	
dehidrasi	0,05 - 0,15 l/kg	
hidrasi normal	0,15 - 0,25 l/kg	
overhidrasi	0,25 - 0,50 l/kg	
neonatus	0,5 - 0,6 l/kg	
Ikatan protein		rendah
		kecuali streptomisin ± 30-50%
		lainnya kurang dari 30%

Dikutip dari : Weaver RH dan Cipole RJ. Applied clinical pharmacokinetics.
New York : Raven Press, 1983.

data farmakokinetik beberapa aminoglikosid. Pengikatan oleh protein plasma darah hanya jelas terlihat pada streptomisin, yaitu 1/2 dari seluruh aminoglikosid dalam darah. Yang lain praktis tidak diikat oleh protein plasma.

Streptomisin di dalam darah, hampir seluruhnya terdapat di dalam plasma dan hanya sedikit sekali yang masuk ke dalam eritrosit maupun makrofag. Sifat polarnya menyebabkan aminoglikosid sukar masuk sel. Kadar dalam sekret dan jaringan rendah; kadar tinggi dalam korteks ginjal, endolimf dan perilimf telinga, menerangkan toksisitasnya terhadap alat tersebut. Penetrasi ke sekret saluran napas buruk. Difusi ke cairan pleura dan sinovium lambat tetapi mencapai keseimbangan dengan kadar plasma setelah pemberian berulang. Penetrasi ke dalam mata demikian buruk sehingga diperlukan pemberian secara periokular untuk terapi endoftalmitis. Distribusi aminoglikosid ke dalam cairan otak pada meningen normal sangat terbatas. Berdasarkan hal tersebut aminoglikosid dianggap tidak berguna untuk mengatasi meningitis kecuali bila diberikan intratekal.

Ekskresi aminoglikosid berlangsung melalui ginjal terutama dengan filtrasi glomerulus. Penggunaan tobramisin bersama dengan probenesid pada pria usia lanjut tidak mempengaruhi bersihan ginjal total untuk tobramisin. Keadaan ini sama dengan streptomisin, dan menunjukkan bahwa ekskresi ginjal berlangsung hanya dengan filtrasi glomerular, sedangkan sekresi tubular tidak berperan. Pada amikasin terdapat proses reabsorpsi tubular. Hal ini disimpulkan berdasarkan bersihan ginjal untuk amikasin yang lebih kecil daripada untuk kreatinin, masing-masing 83 ml/min dan 120 ml/min. Bersihan kanamisin dan streptomisin juga demikian. Aminoglikosid yang diberikan dalam dosis tunggal, khususnya gentamisin, menunjukkan jumlah ekskresi renal yang kurang dari dosis yang diberikan. Karena ekskresi hampir seluruhnya berlangsung melalui ginjal, maka keadaan ini menunjukkan adanya sekuestrasi ke dalam jaringan. Walaupun demikian kadar dalam urin mencapai 50-200 µg/ml. Sebagian besar ekskresi terjadi dalam 12 jam setelah obat diberikan.

Gangguan fungsi ginjal akan menghambat ekskresi aminoglikosid, menyebabkan terjadinya kumulasi dan kadar dalam darah lebih cepat mencapai kadar toksik. Keadaan ini tidak saja menimbulkan masalah pada penyakit ginjal, tetapi perlu diperhatikan pula pada bayi, terutama yang baru lahir atau prematur, pada pasien usia lanjut dan pada

berbagai keadaan, yang disertai dengan kurang sempurnanya fungsi ginjal. Pada gangguan faal ginjal, $t_{1/2}$ aminoglikosid cepat meningkat. Karena kekerapan terjadinya nefrotoksitas dan ototoksitas berhubungan dengan kadar dan kumulasi aminoglikosid, maka perlu penyesuaian dosis pada pasien gangguan ginjal.

Streptomisin dan gentamisin diekskresi dalam jumlah yang cukup besar melalui empedu sehingga kadarnya cukup tinggi; streptomisin dosis tinggi menghasilkan kadar dalam empedu setinggi 10-20 µg/ml.

AMINOGLIKOSID NON-SISTEMIK

Neomisin, paromomisin dan framisetin tidak digunakan secara parenteral, karena sifatnya yang terlalu toksik dibandingkan dengan aminoglikosid lainnya.

Pada orang yang fungsi ginjalnya baik, neomisin walaupun diberikan 10 g oral selama 3 hari, tidak mencapai kadar toksik dalam darah. Absorpsi lebih tinggi bila ada lesi di saluran cerna. Adanya insufisiensi faal ginjal dan hati, cepat meningkatkan kadar neomisin dalam darah, sehingga mungkin timbul efek toksik; dosis oral 4-8 g sehari sudah dapat menghasilkan kadar dalam plasma seperti pemberian parenteral. Kalau diperlukan neomisin oral pada insufisiensi ginjal, dosis harus sangat dikurangi. Dalam hal ini lebih baik diganti saja dengan aminoglikosid lain misalnya kanamisin, yang memiliki aktivitas sama tetapi kurang toksik dibanding dengan neomisin. Penggunaan neomisin oral pada anak kecil harus dibatasi masa pemberiannya; terlebih pada penyakit dengan lesi intestinal. Dosis 100 mg/kg BB sehari jangan diberikan lebih dari tiga minggu. Neomisin yang tidak diabsorpsi di usus, akan keluar dalam bentuk utuh bersama tinja.

Framisetin, hanya digunakan topikal pada kulit.

5. EFEK SAMPING

Efek samping oleh aminoglikosid dalam garis besarnya dapat dibagi dalam tiga kelompok : (1) alergi; (2) reaksi iritasi dan toksik; dan (3) perubahan biologik.

5.1. ALERGI

Secara umum potensi aminoglikosid untuk menyebabkan alergi rendah. *Rash*, eosinofilia, demam, diskrasia darah, angiodem, dermatitis eksfoliatif, stomatitis dan syok anafilaksis, pernah dilaporkan.

5.2. REAKSI IRITASI DAN TOKSIK

Reaksi iritasi berupa rasa nyeri terjadi di tempat suntikan diikuti dengan radang steril, dan dapat disertai pula peningkatan suhu badan setinggi 1/2 - 1 1/2°C. Reaksi ini sangat terkenal pada suntikan streptomisin IM. Reaksi toksik terpenting oleh aminoglikosid ialah pada susunan saraf, berupa gangguan pendengaran dan keseimbangan, dan pada ginjal. Gejala lain pada susunan saraf ialah gangguan pernapasan akibat efek kurariform pada sistem neuromuskular, ensefalopati, neuritis perifer, serta gangguan visus. Kadar plasma yang disertai efek toksik tidak jauh dari kadar yang dibutuhkan untuk mencapai efek terapi. Penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan memperpanjang interval pemberian atau mengurangi dosis atau keduanya. Tidak ada informasi pasti cara mana yang paling baik. Yang sering digunakan ialah penyesuaian dosis dengan menggunakan nomogram dimana bersihan kreatinin atau serum kreatinin dipakai sebagai patokan. Monitoring kadar aminoglikosid pada payah ginjal merupakan pendekatan yang lebih tepat. Dikemukakan bahwa pengukuran kadar lembah (*trough*) lebih bersifat prediktif untuk mencegah toksisitas, sedang kadar puncak prediktif untuk efek terapi maupun toksisitas.

EFEK OTOTOKSIK. Efek toksik aminoglikosid pada saraf otak N. VIII mengenai komponen vestibular maupun akustik. Setiap aminoglikosid berpotensi menyebabkan dua efek toksik tersebut tetapi dalam derajat yang berbeda. Streptomisin dan gentamisin lebih mempengaruhi komponen vestibular; sebaliknya neomisin, kanamisin, amikasin dan dihidrostreptomisin lebih mempengaruhi komponen akustik; tobramisin sama pengaruhnya pada kedua sistem. Studi permulaan pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa netilmisin kurang ototoksik dibanding dengan aminoglikosid lain. Pendapat tersebut perlu pembuktian lebih lanjut karena pada salah satu uji klinik 10% pasien mendapat komplikasi ototoksitas.

Ototoksitas aminoglikosid ditingkatkan oleh berbagai faktor antara lain : besarnya dosis, adanya gangguan faal ginjal, usia tua, riwayat penggunaan suatu obat ototoksik, pemberian bersama asam etakrinat (suatu diuretik kuat), kadar puncak dan kadar lembah yang meningkat, terapi berkepanjangan dan demam.

Gangguan vestibular. Pada streptomisin dan gentamisin, gejala dininya ialah sakit kepala, yang kemudian diikuti oleh fase akut dengan gejala pusing, mual, muntah dan gangguan keseimbangan. Selanjutnya, pada fase kronik, gejala menjadi nyata bila berjalan atau melakukan gerakan tiba-tiba. Akhirnya pada fase kompensasi, gejala bersifat laten dan hanya menjadi nyata bila menutup mata. Tidak ada terapi khusus terhadap efek toksik ini. Pemulihan sempurna memerlukan waktu 12 sampai 18 bulan, dan pada beberapa pasien bisa tersisa kerusakan menetap (*sequelae*) pada sistem vestibular. Efek samping ini dapat dikurangi bila pemberian aminoglikosid cepat dihentikan setelah diketahui timbulnya gejala ototoksik. Dari sudut patologi, kerusakan terdapat pada nukleus kohlearis ventral di batang otak yang meluas ke ujung serabut saraf di kohlea.

Gangguan vestibular oleh streptomisin cukup tinggi frekuensinya. Dengan dosis 2 g sehari selama 60-120 hari gejala terlihat pada 75% pasien; sedangkan dengan dosis 1 g sehari pada 25%. Insidens ototoksitas gentamisin $\pm$ 2%, 66% diantaranya berupa gangguan vestibular, sedangkan insidens ototoksitas kanamisin $\pm$ 7%.

Gangguan akustik. Gangguan ini tidak selalu terjadi pada kedua telinga sekaligus. Pada mulanya kepekaan terhadap gelombang frekuensi tinggi akan berkurang; dan ini tidak disadari oleh pasien. Pada fase permulaan ini, gangguan dapat terungkap dengan pemeriksaan audiometrik beruntun (*serial*). Lambat laun, gangguan yang berkembang terus secara klinis menjadi jelas sebagai tuli- saraf. Mungkin pasien baru menyadari ketuliannya justru beberapa waktu setelah pengobatan dihentikan. Gejala dini berupa **tinitus bernada tinggi** dapat bertahan sampai dua minggu setelah pemberian aminoglikosid dihentikan. Patologi kerusakan akustik terutama berupa **degenerasi berat sel rambut organ Corti** mulai dibagian basilar menjalar ke apeks. Gangguan akustik jarang terjadi pada anak.

Frekuensi kejadian gangguan akustik akibat streptomisin 4-15% bila terapi lebih dari 1 minggu; gentamisin tobramisin dan amikasin sampai 25%

tergantung dosis dan faktor lain; kanamisin $\pm$ 30% berdasarkan seruntun pemeriksaan audiometrik. Neomisin, paling mudah menimbulkan tuli saraf dibandingkan dengan aminoglikosid lainnya. Penggunaan topikal atau irigasi luka dengan larutan neomisin 5%, pada pasien dengan faal ginjal normal juga dapat menimbulkan tuli saraf.

Dengan tobramisin terjadi gangguan vestibular sebanyak 0,4%. Dengan amikasin, yang baru tercatat hanyalah gangguan pendengaran; terjadi terutama bila pengobatan lebih dari 14 hari.

EFEK NEFROTOKSIK. Kerusakan taraf permulaan ditandai dengan ekskresi enzim dari *brush border* tubulus renal (alanin-aminopeptidase, fosfatase alkali dan β -D-glukosaminidase). Setelah beberapa hari, terjadi defek kemampuan konsentrasi ginjal, proteinuria ringan dan terdapatnya hialin serta silinder granular, filtrasi glomerulus menurun setelahnya. Fase nonoliguria diduga akibat pengaruh aminoglikosid pada bagian nefron distal. Nekrosis tubuli berat ditandai dengan kenaikan kreatinin, hipokalemia, hipokalsemia, dan hipofosfatemia kadang-kadang dapat terjadi. Gangguan fungsi ginjal hampir selalu bersifat reversibel karena sel tubuli proksimal mempunyai kapasitas regenerasi.

Beratnya nefrotoksitas berhubungan dengan kadar obat yang tinggi dalam plasma. Kadar puncak lebih dari 12-15 $\mu\text{g/ml}$ gentamisin, tobramisin, sisomisin dan netilmisin diduga meningkatkan nefrotoksitas. Demikian juga kadar puncak lebih tinggi dari 32 $\mu\text{g/ml}$ untuk amikasin dan kanamisin sedapat mungkin dihindarkan. Adanya insufisiensi faal ginjal, usia lanjut dan penggunaan bersama obat tertentu (diuretik kuat, sefalotin, atau sefaloridin) bertahan selama beberapa jam.

Potensi nefrotoksik terkuat dimiliki oleh neomisin, sedangkan yang terlemah ialah streptomisin. Kanamisin dan gentamisin berada di antara keduanya; frekuensi kejadian untuk gentamisin ialah 2-10%, atau rata-rata sekitar 4%. Nefrotoksitas amikasin sama dengan gentamisin; sebaliknya, tobramisin memberi kesan kurang toksik, atau sekurang-kurangnya nefrotoksitasnya tidak melebihi gentamisin. Dengan memantau kadar aminoglikosid dalam darah, berbagai faktor risiko yang dihubungkan dengan nefrotoksitas dapat dikontrol.

EFEK NEUROTOKSIK LAINNYA. Pemberian streptomisin secara intraperitoneal sewaktu bedah abdomen dapat menimbulkan gangguan pernapasan akibat hambatan konduksi neuromus-

kular. Selain dengan streptomisin, sifat kurariform ini dimiliki juga oleh kanamisin, gentamisin dan neomisin; aminoglikosid lain sebaiknya dianggap potensial bersifat demikian pula. Efek ini terjadi bila aminoglikosid dalam darah mencapai kadar yang relatif sangat tinggi dalam waktu relatif singkat; umpanya pada pemberian intraperitoneal, atau infus IV yang terlalu cepat. Hambatan neuromuskular terjadi lebih mudah dan dengan gejala lebih berat bila pasien juga mendapatkan obat pelumpuh otot rangka.

Neuritis perifer. Selain sebagai reaksi lokal di tempat suntikan, neuritis terjadi pula sebagai efek sistemik. Yang terkenal ialah parestesia di sekitar mulut, di muka dan di tangan yang timbul 1/2 - 1 1/2 jam setelah suntikan streptomisin dan bertahan selama beberapa jam.

Aminoglikosid khususnya streptomisin pernah dikaitkan dengan skotoma yang berupa meluasnya bintik buta. Selanjutnya, tergantung pada tempat suntikan, streptomisin dan kanamisin menimbulkan pula ensefalopati, radikulitis, arahnoiditis, mielitis transversus dan paraplegia.

5.3. PERUBAHAN BIOLOGIK

Efek samping ini bermanifestasi dalam dua bentuk, yaitu gangguan pada pola mikroflora tubuh dan gangguan absorpsi di usus. Perubahan pola mikroflora tubuh memungkinkan terjadinya superinfeksi oleh kuman gram-positif, gram-negatif, maupun jamur. Superinfeksi *Pseudomonas* dapat timbul akibat penggunaan kanamisin; sedangkan penggunaan gentamisin oral cenderung menimbulkan kandidiasis. Frekuensi kejadian superinfeksi tidak diketahui, untuk streptomisin parenteral diperkirakan $\pm$ 4%. Gangguan absorpsi dapat terjadi akibat pemberian neomisin per oral 3 g atau lebih dalam sehari. Jenis zat yang dihambat absorpsinya meliputi karbohidrat, lemak, protein, mineral dan vitamin. Mekanisme hambatan absorpsi ini antara lain terjadi akibat gangguan sistem enzim dan nekrosis sel epitel kriptus usus. Paromomisin oral juga menimbulkan gangguan absorpsi.

6. INTERAKSI OBAT

Penisilin anti *pseudomonas* yaitu : karbenisilin, tikarsilin, mezlosilin, azlosilin dan piperazilin

yang umum diberikan dalam dosis besar, ternyata menginaktivasi aminoglikosid, khususnya gentamisin dan tobramisin. Karena itu jangan mencampur aminoglikosid dan penisilin dosis besar dalam larutan intravena. Digunakan terpisah interaksi tidak akan merupakan masalah pada pasien dengan fungsi ginjal normal, tetapi antagonisme ini terjadi *in vivo* pada pasien dengan gagal ginjal. Amikasin dan netilmisin dilaporkan bersifat kurang peka daripada gentamisin dan tobramisin terhadap inaktivasi oleh penisilin anti *pseudomonas* ini.

Belum ada bukti bahwa furosemid dan asam etakrinat meningkatkan ototoksisitas aminoglikosid. Sebelum ada kepastian bahwa tidak ada interaksi, penggunaan gabungan kedua obat yang ototoksik tersebut memerlukan pengamatan cermat terhadap tanda dan gejala nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Juga jangan lupa mengontrol keadaan hidrasi pasien pada pemberian kombinasi obat tersebut karena keadaan dehidrasi meningkatkan kadar obat dan toksisitasnya.

Blokade neuromuskular oleh pelumpuh otot (suksinilkolin, tubokurarin) dapat diperberat oleh aminoglikosid sehingga terjadi paralisis pernapasan. Bila blokade tersebut terjadi maka dapat dilatasi dengan pemberian kalsium dan prostigmin.

Peningkatan nefrotoksisitas juga dilaporkan terjadi bila aminoglikosid diberikan bersama metoksifluran, sefaloridin, amfoterisin B, siklosporin atau indometasin intravena yang diberikan untuk menutup duktus arteriosus paten pada neonatus.

Absorpsi digoksin agaknya dipengaruhi oleh neomisin yang diberikan oral sehingga kadar digoksin perlu dimonitor bila kedua obat ini diberikan bersamaan.

7. SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan aminoglikosid dapat dibagi dalam dua kelompok : (1) sediaan aminoglikosid sistemik untuk pemberian IM atau IV yaitu amikasin, gentamisin, kanamisin dan streptomisin; (2) aminoglikosid topikal terdiri dari aminosidin, kanamisin, neomisin, gentamisin dan streptomisin. Dalam kelompok topikal ini termasuk juga semua aminoglikosid yang diberikan per oral untuk mendapatkan efek lokal dalam lumen saluran cerna. Sediaan aminoglikosid pada umumnya tersedia sebagai garam sulfat.

Dosis beberapa aminoglikosida utama untuk penggunaan parenteral dapat dilihat di Tabel 45-5.

7.1. STREPTOMISIN

Untuk suntikan tersedia bentuk bubuk kering dalam vial yang mengandung 1 atau 5 g zat lindi. Kadar larutan tergantung dari cara pemberian yang direncanakan; dan cara penyuntikan tergantung dari jenis dan lokasi infeksi.

Suntikan IM merupakan cara yang paling sering dikerjakan. Dosis total sehari berkisar 1-2 g (15-25 mg/kgBB); 500 mg - 1 g disuntikkan setiap 12 jam. Untuk infeksi berat dosis harian dapat mencapai 2-4 g dibagi dalam 2-4 kali pemberian. Dosis untuk anak ialah 20-30 mg/kgBB sehari, dibagi untuk dua kali penyuntikan. Dosis untuk pengobatan tuberkulosis dapat dibaca pada Bab 41.

Dewasa ini tidak ada lagi indikasi untuk memberikan streptomisin secara intravena, intratekal atau intraperitoneal. Pemberian per oral untuk infeksi gastrointestinal saat ini telah ditinggalkan karena terbukti tidak efektif.

7.2. GENTAMISIN

Tersedia sebagai larutan steril dalam vial atau ampul 60 mg/1,5 ml; 80 mg/2 ml; 120 mg/3 ml dan 280 mg/2 ml.

Salap atau krem dalam kadar 0,1 dan 0,3%, salep mata 0,3%.

Sediaan parenteral ada di pasar tidak boleh digunakan untuk suntikan intratekal atau intraventrikular (otak) karena mengandung zat pengawet.

Tidak ada korelasi baik antara dosis dan efektivitas tetapi ada korelasi antara kadar dalam darah dengan efektivitas. Jadi bila hasil pengobatan dengan dosis standar tidak efektif, perlu dilakukan pemantauan kadar dalam darah.

Kadar gentamisin, juga aminoglikosid lain perlu dipantau agar mendapat kadar terapi, pada pasien dengan : (1) penyakit ginjal; (2) fungsi ginjal yang labil; (3) lanjut usia; (4) kegemukan; (5) demam dengan kemungkinan perubahan bersihan kreatinin; (6) sepsis; (7) volume distribusi labil, misalnya pada gagal jantung dan asites; (8) luka bakar; (9) fibrosis kistik; (10) dialisis; (11) obat lain yang berinteraksi dengan aminoglikosid, dan (12) neonatus.

Tabel 45-5. DOSIS AMINOGLIKOSID

	Gentamisin/ Tobramisin (mg/kg BB)	Kanamisin/ Amikasin (mg/kg BB)
Dosis awal		
Dewasa/anak		
dehidrasi	0,75 - 1,5	5 - 7,5
normal	1 - 2	7,5
cairan ekstrasel meningkat	1,5 - 2,5	7,5 - 10
Neonatus	2 - 2,5	10
Dosis penunjang		
Dewasa : fungsi ginjal normal	1 - 2 setiap 6 - 12 jam	5 - 35 per hari
fungsi ginjal terganggu	1 - 1,5 mg/kg setiap 12 - 48 jam	
Anak : fungsi ginjal normal	1 - 2 setiap 4 - 8 jam	10 - 15 per hari
fungsi ginjal terganggu	1 - 1,5 setiap 8 - 48 jam	
Neonatus	2 - 2,5 setiap 8 - 24 jam	15 per hari

Dosis anjuran ini seringkali memberi kadar di luar kadar terapi.

Keterangan :

* Disesuaikan dengan kondisi pasien (lihat hal 611)

Untuk sisomisin dan netilmisin sama dengan gentamisin.

Dikutip dari : Walver RH dan Cipolle RJ. Applied clinical pharmacokinetics, New York : Raven Press, 1983.

7.3. KANAMISIN

Untuk suntikan tersedia larutan dan bubuk kering. Larutan dalam vial ekuivalen dengan basa kanamisin 500 mg/2 ml dan 1 g/3 ml untuk orang dewasa; serta 75 mg/2 ml untuk anak. Vial bubuk kering berisi 1 g dan 0,5 g. Untuk pemberian oral tersedia bentuk kapsul/tablet 250 mg zat lindi dan sirup 50 mg/ml.

Pemberian IV jarang dikerjakan, karena absorpsi melalui suntikan IM sangat baik. Dosis oral untuk anak adalah 50 mg/kg BB sehari, dibagi

dalam 4 kali pemberian; untuk orang dewasa dapat mencapai 8 g sehari. Pada gangguan faal ginjal perlu pengurangan dosis, baik parenteral maupun oral, untuk menghindari toksisitas. Bila dilakukan dialisis peritoneum, perlu diadakan penyesuaian dosis pula.

7.4. AMIKASIN

Obat ini tersedia untuk suntikan IM dan IV, dalam vial berisi 100; 250; 500; 1.000; dan 2.000

mg. Dosis lazim dapat dilihat pada Tabel 45-5. Dosis total sehari umumnya tidak lebih dari 1,5 gram sehari. Penyesuaian dosis perlu dipertimbangkan pada berbagai keadaan. Adanya gangguan faal ginjal memerlukan pengurangan dosis dan perpanjangan interval waktu antara dosis, dengan berpedoman pada kadar efektif dalam darah yang berkisar antara 5-10 ug/ml sampai 20-25 ug/ml. Untuk neonatus dianjurkan dosis 15 mg/kg BB sehari, terbagi dalam dua kali pemberian.

7.5. TOBRAMISIN

Obat ini tersedia sebagai larutan 80 mg/2 ml untuk suntikan IM. Dosis dan cara pemberian sama dengan gentamisin (lihat Tabel 45-5).

Untuk infus tobramisin dilarutkan dalam dekstrose 5% atau larutan NaCl isotonis dan diberikan dalam 30-60 menit. Jangan diberikan lebih dari 10 hari. Penyesuaian dosis sama dengan gentamisin.

7.6. NETILMISIN

Obat ini boleh diberikan IM atau IV, dan tersedia sebagai larutan 50 dan 100, 150 mg/2 ml. Dosisnya ialah 4-6,5 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 2-3 dosis.

Untuk penggunaan intravena dosis tunggal diencerkan dalam 50 sampai 200 ml pelbagai larutan (lihat petunjuk penggunaan). Pada anak kecil dan anak, volum pelarut disesuaikan kebutuhan pasien, lalu diberikan dalam 30 menit - 2 jam. Lama pengobatan 7-14 hari. Penyesuaian dosis sama dengan gentamisin.

7.7. NEOMISIN

Neomisin tersedia untuk penggunaan topikal dan oral, penggunaan parenteral tidak lagi dibenarkan karena toksisitasnya. Salep mata dan kulit mengandung 5 mg/g untuk digunakan 2-3 kali sehari. Untuk oral tersedia tablet 250 mg. Dosis oral neomisin dapat mencapai 4-8 g sehari, dalam dosis terbagi; misalnya yang digunakan pada pengendalian koma hepatic, atau pembersihan lumen usus.

Framisetin sulfat (neomisin B) tersedia hanya untuk penggunaan topikal sebagai salep

atau tetes hidung dan mata; masing-masing dengan kadar 1% dan 0,5%. Juga tersedia sebagai salep di atas kasa, untuk pengobatan luka.

7.8. LAIN-LAIN

Paromomisin (aminosidin). Penggunaan aminosidin parenteral tidak dianjurkan karena toksisitasnya sepadan dengan neomisin. Manfaat utama paromomisin ialah sebagai amubisid intestinal dan antelmintik yang pemberiannya per oral.

Sisomisin. Larutan obat suntik sisomisin yang mengandung 50 mg/ml terdapat dalam ampul berisi 1 dan 1,5 ml. Selain itu tersedia pula larutan mengandung 10 mg/ml dalam ampul berisi 1 dan 2 ml. Obat ini dapat diberikan IM atau IV. Dosisnya ialah 3 mg/kg BB sehari yang dibagi dalam 3 kali pemberian.

8. INDIKASI, KONTRAINDIKASI DAN PENGGUNAAN KLINIK

Aminoglikosid, sekalipun berspektrum antimikroba lebar, jangan digunakan pada setiap jenis infeksi oleh kuman yang sensitif, karena (1) resistensi terhadap aminoglikosid relatif cepat berkembang; (2) toksisitasnya relatif tinggi; (3) tersedianya berbagai antibiotik lain yang cukup efektif dan toksisitasnya lebih rendah.

Indikasi penggunaan aminoglikosid sebaiknya dibatasi untuk infeksi oleh kuman aerobik gram-negatif yang sensitif terhadapnya dan telah resisten terhadap antimikroba lain yang kurang toksik; terutama infeksi sistemik berat. Pada berbagai infeksi oleh kuman gram-negatif yang berat dan bersifat fatal, penggunaan aminoglikosid sebagai terapi awal dapat menyelamatkan nyawa pasien, sekalipun belum dapat dipastikan jenis kuman penyebab. Termasuk dalam kelompok ini antara lain adalah bakteremia dan syok septik. Keputusan digunakannya aminoglikosid, sangat tergantung dari pengalaman dan observasi dokter terhadap keadaan klinik pasien. Keputusan ini perlu ditinjau kembali setelah ada hasil kultur dan uji sensitivitas. Untuk infeksi oleh kuman gram-positif dan kuman anaerobik penggunaan aminoglikosid lebih terbatas lagi; sebab di samping ada obat yang lebih aman, juga sebagian kuman khususnya yang anaerobik, resisten terhadap aminoglikosid.

Manfaat aminoglikosid yang perlu dikemukakan ialah terhadap infeksi oleh spesies *Pseudomonas*, yang pada umumnya resisten terhadap penisilin ataupun sefalosporin. Untuk terapi infeksi *Ps. aeruginosa*, potensi tobramisin ialah kira-kira 2-4 kali potensi gentamisin, berdasarkan dosis per kg berat badan. Sekalipun sifat farmakologi lainnya sama untuk kedua aminoglikosid ini, berdasarkan perbedaan potensi tersebut di atas cukup beralasan untuk memilih tobramisin pada infeksi *Ps. aeruginosa*.

Penetrasi yang baik dari aminoglikosid ke berbagai bagian tubuh tertentu, menghasilkan kadar yang kira-kira sama dengan kadar dalam darah. Infeksi oleh kuman yang sensitif di tempat-tempat ini, dapat diharapkan tertanggulangi dengan aminoglikosid. Organ atau bagian yang dimaksudkan adalah jaringan paru, rongga sendi, cairan pleura serta asites. Dosis terapi untuk infeksi saluran kemih dapat dicapai dengan dosis yang lebih rendah daripada untuk infeksi sistemik lain karena kadar obat dalam urin dapat berkisar antara 10 sampai 100 kali lebih tinggi daripada kadar dalam serum. Sebaliknya untuk infeksi saluran empedu mungkin tidak memuaskan, karena kadar yang tercapai dalam empedu berkisar antara 30-50% kadar dalam darah.

Toksitas aminoglikosid mudah meningkat antara lain pada usia lanjut atau adanya gangguan ginjal. Pemantauan kadar obat dalam darah dapat sangat membantu pengendalian dan pencegahan toksitas. Dosis yang diberikan setiap saat dapat disesuaikan dengan kebutuhan berdasarkan hasil pantauan kadar obat dalam darah. Karena aminoglikosid melintasi sawar uri, penggunaan pada kehamilan hanya dibenarkan bila benar-benar diperlukan sehubungan dengan kemungkinan nefrotoksitas, ototoksitas dan efek toksik lainnya terhadap neonatus. Pemberian streptomisin pada wanita hamil dapat menimbulkan kerusakan N. VIII fetus.

Pada penggunaan aminoglikosid topikal, tetap perlu diperhitungkan kemungkinan timbulnya efek toksik sistemik. Hal ini antara lain dapat terjadi dengan aplikasi aminoglikosid pada luka bakar yang luas, pada gastroenteritis dan suntikan intraperitoneum.

PEMILIHAN OBAT

Pedoman untuk memilih aminoglikosid tergantung dari berbagai faktor. Spektrum antimikroba

yang dikemukakan oleh berbagai kepustakaan hanya dapat digunakan sebagai pedoman umum saja. Sensitivitas strain kuman sangat dipengaruhi oleh berbagai keadaan, antara lain perkembangan sifat resistensi akibat penggunaan antimikroba. Untuk aminoglikosid perlu dipertimbangkan pula kemungkinan timbulnya resistensi silang. Gentamisin yang sudah cukup luas digunakan, di beberapa tempat sudah memperlihatkan resistensi yang cukup tinggi. Di tempat di mana gentamisin masih menunjukkan efektivitas yang tinggi, sebaiknya dibatasi penggunaan aminoglikosid lain yang relatif baru agar tetap dimiliki pilihan pengganti jika diperlukan.

Di samping ini, perlu dipertimbangkan sifat farmakokinetik dan kemungkinan terjadinya toksitas.

STREPTOMISIN. Manfaat streptomisin pada tuberkulosis dapat dibaca pada Bab 41. Untuk infeksi non-tuberkulosis dan infeksi kuman gram-negatif penggunaan streptomisin sudah sangat terdesak oleh aminoglikosid lain dan derivat kuinolon yang lebih poten dan aman. Indikasi lain obat ini ialah tularemia, sampar paru dan bubonik. Untuk berbagai infeksi kuman gram-negatif dan beberapa infeksi kuman gram-positif, penggunaan streptomisin sering digabungkan dengan antimikroba lain. Penggabungan dengan tetrasiklin digunakan pada tularemia dan brucellosis berat (untuk terapi tularemia ringan digunakan terapi obat tunggal tetrasiklin); pada penyakit sampar, streptomisin digabung dengan sulfadiazin; kombinasi streptomisin dengan penisilin digunakan pula pada endokarditis bakterial yang disebabkan oleh *Str. viridans* atau *Enterococcus*. Dalam keadaan tertentu streptomisin dapat dipertimbangkan untuk meningitis oleh *Ps. aeruginosa*, *chancroid* dan *granuloma inguinale*.

Streptomisin jangan digunakan bersama obat lain yang bersifat ototoksik, karena toksisitasnya dapat bersifat aditif.

KANAMISIN DAN KELOMPOK NEOMISIN. Kanamisin aktif terhadap *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, dan *Mycobacterium*. Kanamisin parenteral digunakan pada infeksi oleh kuman yang sensitif; antara lain infeksi perforasi abdomen dan saluran kemih oleh *Proteus*, bakteremia oleh kuman enterik. Terhadap infeksi *S. aureus*, kanamisin sudah terdesak oleh antimikroba lain yang lebih efektif dan kurang toksik. Sebagai tuberkulostatik, penggunaan kanamisin hanya diterap-

kan jika benar-benar diperlukan, berdasarkan pertimbangan toksisitasnya. Sekalipun *in vitro* aktif terhadap *Salmonella* dan *Shigella*, secara klinik kanamisin tidak efektif terhadap infeksi oleh kedua jenis kuman ini. Neomisin tidak digunakan parenteral, karena ada obat lain yang kurang toksik.

Kanamisin dan neomisin digunakan oral dalam berbagai keadaan. Penggunaan dengan tujuan "membersihkan" lumen usus sebagai "persiapan" prabadah usus, membawa risiko superinfeksi. Penekanan flora usus dengan neomisin oral, bermanfaat dalam terapi koma-hepatik; dalam hal ini kanamisin digunakan sebagai obat tambahan. Penggunaan kanamisin oral tidak terbukti dapat mempercepat sembuhnya gastroenteritis *E. coli* enteropatogenik.

Neomisin terbanyak digunakan topikal, baik untuk infeksi kulit maupun untuk infeksi mukosa oleh kuman yang sensitif.

GENTAMISIN, TOBRAMISIN, NETILMISIN DAN SISOMISIN. Gentamisin sistemik (parenteral) diindikasikan untuk infeksi oleh kuman gram- negatif yang sensitif; antara lain *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli* dan *Enterobacter*. Kuman-kuman ini antara lain menyebabkan bakteremia, meningitis, osteomielitis, pneumonia, infeksi luka bakar, infeksi saluran kencing, infeksi telinga-hidung-tenggorok dan tularemia. Dalam keadaan tertentu gentamisin digunakan pula terhadap gonore dan infeksi *S. aureus*. Sedapat mungkin, gentamisin sistemik hanya diterapkan pada infeksi yang berat saja. Pada septicemia yang diduga disebabkan kuman gram-negatif, secara empirik dapat diberikan gentamisin sambil menunggu hasil identifikasi dan penentuan sensitivitas kuman penyebab. Penggunaan gentamisin secara topikal khususnya dalam lingkungan rumah sakit, perlu dibatasi sedapat mungkin; untuk menghambat perkembangan resistensi pada kuman-kuman sensitif.

Tobramisin tidak jauh berbeda sifatnya dengan gentamisin, termasuk spektrum antimi-

krobanya; karena itu, tobramisin dapat digunakan sebagai pengganti gentamisin. Aktivitas tobramisin yang superior terhadap *Ps. aeruginosa* dibanding gentamisin menyebabkan obat ini terpilih untuk mengatasi infeksi oleh kuman tersebut. Obat ini tidak memperlihatkan sinergisme dengan penisilin terhadap enterokok dan inaktif terhadap mikobakterium. Dibandingkan terhadap gentamisin, terdapat petunjuk bahwa tobramisin bersifat kurang nefrotoksik; tetapi hal ini belum terbukti secara klinis.

Netilmisin dikatakan memperlihatkan efek sama dengan gentamisin. Obat ini dikembangkan untuk mengatasi masalah resistensi terhadap gentamisin atau tobramisin. Penelitian eksperimental mendapatkan bahwa toksisitasnya lebih ringan dibanding aminoglikosid pendahulunya, tetapi hal ini memerlukan konfirmasi pada manusia.

Sisomisin mempunyai spektrum antibakteri, sifat farmakokinetik dan toksisitas yang sama dengan gentamisin. Data uji klinik hingga saat ini menunjukkan bahwa obat ini kelihatannya tidak mempunyai kelebihan apapun dibandingkan dengan gentamisin atau tobramisin.

AMIKASIN. Kuman yang sensitif terhadap amikasin antara lain ialah *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii*, *Proteus*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *S. aureus* dan *S. albus*. Amikasin sangat berguna untuk infeksi gram- negatif, terutama yang telah resisten terhadap gentamisin. Terhadap infeksi berat oleh kuman gram-negatif, amikasin sekurang-kurangnya sama efektif dengan gentamisin.

Secara *in vitro*, berdasarkan ukuran berat, amikasin kurang poten dibandingkan dengan aminoglikosid lainnya; tetapi amikasin cukup efektif secara klinis, sebab obat ini resisten terhadap berbagai enzim yang menginaktifkan gentamisin, tobramisin atau kanamisin.

46. ANTIMIKROBA LAIN

R. Setiabudy

1. Eritromisin dan makrolid lain
 - 1.1. Eritromisin
 - 1.2. Spiramisin
 - 1.3. Roksitromisin dan klaritromisin
2. Linkomisin dan klindamisin
 - 2.1. Linkomisin
 - 2.2. Klindamisin
3. Golongan Polimiksin
 - 3.1. Polimiksin B
- 3.2. Kolistin
4. Basitrasin
5. Natrium fusidat
6. Mupirosin
7. Spektinomisin
8. Vankomisin
9. Golongan kuinolon

1. ERITROMISIN DAN MAKROLID LAIN

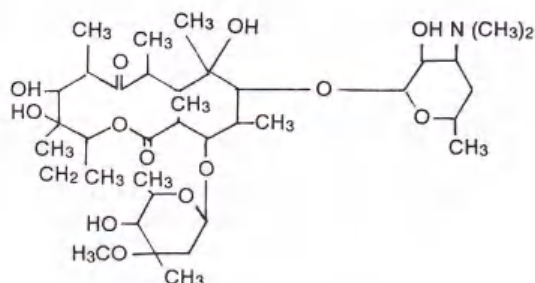
Antibiotika golongan makrolid mempunyai persamaan yaitu terdapatnya cincin lakton yang besar dalam rumus molekulnya. Eritromisin yang dianggap paling penting dari golongan ini akan dibicarakan sebagai contoh utama dari kelompok ini. Dalam kelompok ini termasuk juga spiramisin, roksitromisin dan klaritromisin.

1.1. ERITROMISIN

ASAL DAN KIMIA

Eritromisin dihasilkan oleh suatu strain *Streptomyces erythreus*. Struktur kimia eritromisin dapat dilihat pada Gambar 46-1. Zat ini berupa kristal berwarna kekuningan, larut dalam air sebanyak 2 mg/ml. Eritromisin larut lebih baik dalam etanol atau pelarut organik.

Antibiotik ini tidak stabil dalam suasana asam, kurang stabil pada suhu kamar tetapi cukup stabil pada suhu rendah. Aktivitas in vitro paling besar dalam suasana alkalis. Larutan netral eritromisin yang disimpan pada suhu kamar akan menurun potensinya dalam beberapa hari, tetapi bila disimpan pada suhu 5° biasanya tahan sampai beberapa minggu.



Gambar 46-1. Eritromisin

AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Golongan makrolid menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversibel dengan ribosom subunit 50S, dan bersifat bakteriostatik atau bakterisid tergantung dari jenis kuman dan kadarnya.

Spektrum antimikroba. In vitro, efek terbesar eritromisin terhadap kokus gram positif, seperti *Str. pyogenes* dan *Str. pneumoniae*. *Str. viridans* mempunyai kepekaan yang bervariasi terhadap eritromisin. *S. aureus* hanya sebagian yang peka terhadap obat ini. Strain *S. aureus* yang resisten terhadap

hadap eritromisin sering dijumpai di rumah sakit (strain nosokomial).

Batang gram positif yang peka terhadap eritromisin ialah *Cl. perfringens*, *C. diphtheriae*, dan *L. monocytogenes*.

Eritromisin tidak aktif terhadap kebanyakan kuman gram negatif, namun ada beberapa spesies yang sangat peka terhadap eritromisin yaitu *N. gonorrhoeae*, *Campylobacter jejuni*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, dan *C. trachomatis*. *H. influenzae* mempunyai kepekaan yang bervariasi terhadap obat ini.

Resistensi.

Resistensi terhadap eritromisin terjadi melalui 3 mekanisme yang diperantarai oleh plasmid yaitu: (1) menurunnya permeabilitas dinding sel kuman, (2) berubahnya reseptor obat pada ribosom kuman, dan (3) hidrolisis obat oleh esterase yang dihasilkan oleh kuman tertentu (*Enterobacteriaceae*).

FARMAKOKINETIK

Basa eritromisin diserap baik oleh usus kecil bagian atas; aktivitasnya hilang oleh cairan lambung dan absorpsi diperlambat oleh adanya makanan dalam lambung. Untuk mencegah pengrusakan oleh asam lambung, basa eritromisin diberi selaput yang tahan asam atau digunakan dalam bentuk ester stearat atau etilsuksinat. Dengan dosis oral 500 mg eritromisin basa dapat dicapai kadar puncak 0,3-1,9 µg/ml dalam waktu 4 jam.

Hanya 2-5% eritromisin yang diekskresi dalam bentuk aktif melalui urin. Eritromisin mengalami pemekatan dalam jaringan hati. Kadar obat aktif dalam cairan empedu dapat melebihi 100 x kadar yang tercapai dalam darah.

Masa paruh eliminasi eritromisin adalah sekitar 1,6 jam. Dalam keadaan insufisiensi ginjal tidak diperlukan modifikasi dosis.

Eritromisin berdifusi dengan baik ke berbagai jaringan tubuh kecuali ke otak dan cairan serebrospinal. Kadarnya dalam jaringan prostat hanya sekitar 40% dari kadar yang tercapai dalam darah. Pada ibu hamil, kadar eritromisin dalam sirkulasi fetus

adalah 5-20% dari kadar obat dalam sirkulasi darah ibu.

Obat ini diekskresi terutama melalui hati. Dialisis peritoneal dan hemodialisis tidak dapat mengeluarkan eritromisin dari tubuh.

Pada wanita hamil pemberian eritromisin stearat dapat meningkatkan aktivitas serum aspartat aminotransferase (AST) yang akan kembali ke nilai normal walaupun terapi diteruskan.

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

Efek samping yang berat akibat pemakaian eritromisin dan turunannya jarang terjadi.

Reaksi alergi mungkin timbul dalam bentuk demam, eosinofilia dan eksantem yang cepat hilang bila terapi dihentikan. Hepatitis kolestatik adalah reaksi kepekaan yang terutama ditimbulkan oleh eritromisin estolat (sekarang tidak dipasarkan lagi di Indonesia). Reaksi ini timbul pada hari ke 10-20 setelah dimulainya terapi. Gejalanya berupa nyeri perut yang menyerupai nyeri pada kolesistitis akut, mual dan muntah. Kemudian timbul ikterus, demam, leukositosis dan eosinofilia; transaminase serum dan kadar bilirubin meningkat; kolesistogram tidak menunjukkan kelainan. Gejala klinis dan patologi sangat mirip dengan gangguan yang ditimbulkan oleh klorpromazin. Kelainan ini biasanya menghilang dalam beberapa hari setelah terapi dihentikan. Efek samping ini dijumpai pula pada penggunaan eritromisin etilsuksinat tetapi jarang sekali terjadi. Eritromisin oral (terutama dalam dosis besar) sering menimbulkan iritasi saluran cerna seperti mual, muntah, dan nyeri epigastrium. Suntikan IM lebih dari 100 mg menimbulkan sakit yang sangat hebat. Pemberian 1 g dengan infus IV sering disusul oleh timbulnya tromboflebitis.

Ketulian sementara dapat terjadi bila eritromisin diberikan dalam dosis tinggi secara IV.

Eritromisin dilaporkan meningkatkan toksistas karbamazepin, kortikosteroid, siklosporin, digoksin, warfarin, dan teofilin.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Sediaan dan posologi eritromisin dapat dilihat dalam Tabel 46-1.

Tabel 46-1. POSOLOGI ERITROMISIN

Preparat *)	Kemasan	Posologi/cara pemberian	Keterangan
Eritromisin	Kapsul/tablet 250 mg dan 500 mg	Dewasa: 1-2 g/hari, dibagi dalam 4 dosis	Dosis dapat ditingkatkan 2 x lipat pada infeksi berat.
		Anak: 30-50 mg/kg berat badan sehari dibagi dalam 4 dosis.	Obat diberikan sebelum makan
Eritromisin stearat	Kapsul 250 mg dan tablet 500 mg	Dewasa: 250-500 mg tiap 6 jam atau 500 mg tiap 12 jam.	idem
	Suspensi oral mengandung 250 mg/5 ml	Anak: 30-50 mg/kg berat badan sehari dibagi dalam beberapa dosis.	
Eritromisin etilsuksinat.	Tablet kunyah 200 mg. Suspensi oral mengandung 200 mg/5 ml dalam botol 60 ml.	Dewasa : 400-800 mg tiap 6 jam atau 800 mg tiap 12 jam.	Obat tidak perlu diberikan sebelum makan
	Tetes oral mengandung 100 mg/2,5 ml dalam botol 30 ml.	Anak: 30-50 mg/kg berat badan sehari dibagi dalam beberapa dosis.	

Keterangan : *) berat berbagai ester eritromisin ini dinyatakan dalam kesetaraannya dengan eritromisin basa.

PENGUNAAN KLINIK

Infeksi *Mycoplasma pneumoniae*. Eritromisin yang diberikan 4 kali 500 mg sehari per oral mempercepat turunnya panas dan mempercepat penyembuhan sakit.

Penyakit Legionnaire. Eritromisin merupakan obat yang dianjurkan untuk pneumonia yang disebabkan oleh *Legionella pneumophila*. Dosis oral ialah 4 kali 0,5-1 g sehari atau secara intravena 1-4 g sehari.

Infeksi Klamidia. Eritromisin merupakan alternatif tetrasiklin untuk infeksi klamidia tanpa komplikasi yang menyerang uretra, endoserviks, rektum atau epididimis. Dosisnya ialah 4 kali sehari 500 mg per oral yang diberikan selama 7 hari. Eritromisin merupakan obat terpilih untuk wanita hamil dan anak-anak dengan infeksi klamidia.

Difteri. Eritromisin sangat efektif untuk membasmi kuman difteri baik pada infeksi akut maupun pada *carrier state*. Perlu dicatat bahwa eritromisin maupun antibiotik lain tidak mempengaruhi perjalanan penyakit pada infeksi akut dan komplikasinya. Dalam hal ini yang penting antitoksin.

Pertusis. Bila diberikan pada awal infeksi, eritromisin dapat mempercepat penyembuhan.

Infeksi streptokokus. Faringitis, scarlet fever dan erisipelas oleh *Str. pyogenes* dapat diatasi dengan pemberian eritromisin per oral dengan dosis 30 mg/kgBB/hari selama 10 hari. Pneumonia oleh pneumokokus juga dapat diobati secara memuaskan dengan dosis 4 kali sehari 250-500 mg

Infeksi stafilokokus. Eritromisin merupakan alternatif penisilin untuk infeksi ringan oleh *S. aureus* (termasuk strain yang resisten terhadap penisilin). Tetapi munculnya strain-strain yang resisten telah mengurangi manfaat obat ini. Untuk infeksi berat oleh stafilokokus yang resisten terhadap penisilin lebih efektif bila digunakan penisilin yang tahan penisilinase (misalnya dikloksasilin atau flukloksasilin) atau sefalosporin. Dosis eritromisin untuk infeksi stafilokokus pada kulit atau luka ialah 4 kali 500 mg sehari yang diberikan selama 7-10 hari per oral.

Infeksi *Campylobacter*. Gastroenteritis oleh *Campylobacter jejuni* dapat diobati dengan eritromisin per oral 4 kali 250 mg sehari. Dewasa ini fluorokuinolon telah menggantikan peran eritromisin untuk infeksi ini.

Tetanus. Eritromisin per oral 4 kali 500 mg sehari selama 10 hari dapat membasmi *Cl. tetani* pada penderita tetanus yang alergi terhadap penisilin. Antitoksin, obat anti kejang dan pembersihan luka merupakan tindakan lain yang sangat penting.

Sifilis. Untuk penderita sifilis stadium dini yang alergi terhadap penisilin, dapat diberikan eritromisin per oral dengan dosis 2-4 g sehari selama 10-15 hari.

Gonore. Eritromisin mungkin bermanfaat untuk gonore diseminata pada wanita hamil yang alergi terhadap penisilin. Dosis yang diberikan ialah 4 kali 500 mg sehari yang diberikan selama 5 hari per oral. Angka relaps hampir mencapai 25%. Seftriakson merupakan obat terpilih untuk indikasi ini.

Penggunaan profilaksis. Obat terbaik untuk mencegah kambuhnya demam reumatik ialah penisilin. Sulfonamid dan eritromisin dapat dipakai bila penderita alergi terhadap penisilin. Eritromisin juga dapat dipakai sebagai pengganti penisilin untuk penderita endokarditis bakterial yang akan dicabut gigitannya. Dosis eritromisin untuk keperluan ini ialah 1 g per oral yang diberikan 1 jam sebelum dilakukan tindakan, dilanjutkan dengan dosis tunggal 500 mg yang diberikan 6 jam kemudian.

1.2. SPIRAMISIN

Spiramisin adalah antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces ambofaciens*. Obat ini efektif terhadap kuman stafilokokus, streptokokus, pneumokokus, enterokokus, *Neisseria*, *Bordetella pertusis*, *Rickettsia*, ameba dan toksoplasma. Secara in vitro aktivitas antibakteri spiramisin lebih rendah daripada eritromisin.

Spiramisin umumnya diberikan per oral. Absorpsi dari saluran cerna tidak lengkap, namun tidak dipengaruhi adanya makanan dalam lambung. Dalam waktu 2 jam setelah pemberian 2 gram per oral dicapai kadar tertinggi dalam darah (3 mcg/ml). Kadar antibiotik ini dalam cairan empedu, air liur dan air susu lebih tinggi daripada dalam darah. Kadar spiramisin dalam berbagai jaringan pada umumnya lebih tinggi daripada kadar antibiotik makrolid lainnya dan bertahan lama walaupun kadar obat ini dalam serum sudah turun rendah sekali.

Preparat spiramisin yang tersedia ialah bentuk tablet 500 mg.

Dosis oral untuk penderita dewasa ialah 3-4 kali 500 mg sehari. Pada infeksi berat, dosis dapat ditingkatkan 2 kali lipat. Dosis oral untuk anak ialah 50-75 mg/kgBB sehari, terbagi dalam 2-3 kali pemberian.

Seperti eritromisin, spiramisin digunakan untuk terapi infeksi rongga mulut dan saluran napas.

Spiramisin juga digunakan sebagai obat alternatif untuk penderita toksoplasmosis yang karena sesuatu sebab tidak dapat diobati dengan pirimetamin + sulfonamid (misalnya pada wanita hamil, atau ada kontraindikasi lainnya). Efektivitasnya tidak sebaik pirimetamin + sulfonamid. Dosis yang digunakan untuk indikasi ini ialah 2-3 g/hari yang dibagi dalam beberapa dosis selama tiga minggu. Terapi diulang 2 minggu kemudian.

Pemberian spiramisin oral kadang-kadang menimbulkan iritasi saluran cerna.

1.3. ROKSITROMISIN DAN KLARITROMISIN

Roksitromisin adalah derivat eritromisin yang diserap dengan baik pada pemberian oral. Obat ini lebih jarang menimbulkan iritasi lambung dibandingkan dengan eritromisin. Bioavailabilitasnya tidak banyak terpengaruh oleh adanya makanan dalam lambung. Kadarnya dalam plasma dan jaringan lebih tinggi dari eritromisin. Masa paruh eliminasinya sekitar 10 jam sehingga obat ini dapat diberikan dua kali sehari. Penggunaannya sama dengan eritromisin. Dosis oral untuk orang dewasa ialah 2 kali 150 mg sehari. Untuk anak diberikan 5-10 mg/kgBB/hari yang dibagi dalam 2 dosis.

Klaritromisin juga digunakan untuk indikasi yang sama seperti eritromisin. Secara in vitro, obat ini adalah makrolid yang paling aktif terhadap *Chlamydia trachomatis*. Dosis oral untuk orang dewasa ialah 2 kali 250-500 mg sehari. Absorpsinya tidak banyak dipengaruhi oleh adanya makanan dalam lambung. Efek sampingnya adalah iritasi saluran cerna (lebih jarang dibandingkan dengan eritromisin) dan peningkatan sementara enzim hati. Pada hewan coba, dosis tinggi menimbulkan embriotoksisitas. Klaritromisin juga meningkatkan kadar teofilin dan karbamazepin bila diberikan bersama obat-obat tersebut.

2. LINKOMISIN DAN KLINDAMISIN

2.1. LINKOMISIN

Linkomisin adalah antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces lincolnensis*. Antibiotik ini terdiri dari satu asam amino yang terikat pada suatu gula amino.

Linkomisin merupakan antibiotik pertama dari golongan linkosamid yang digunakan di klinik. Tetapi dewasa ini praktis tidak ada alasan lagi untuk menggunakan obat ini karena derivatnya, klindamisin, mempunyai sifat yang lebih baik. Klindamisin lebih aktif, lebih sedikit efek sampingnya serta pada pemberian per oral tidak terlalu dihambat oleh adanya makanan dalam lambung. Sifat-sifat farmakologik linkomisin dapat dilihat pada edisi terdahulu buku ini.

Linkomisin tersedia dalam bentuk kapsul 250 dan 500 mg serta sirup yang mengandung 250 mg/5 ml. Obat suntik yang mengandung 600 mg tersedia dalam ampul 2 ml.

Dosis oral ialah 500 mg tiap 6-8 jam untuk penderita dewasa; untuk anak 30-60 mg/kgBB terbagi dalam 3 atau 4 kali pemberian tiap hari. Terapi IM menggunakan dosis 600 mg tiap 6, 8 atau 12 jam tergantung dari beratnya infeksi. Linkomisin tidak boleh diberikan sebagai bolus IV dalam waktu cepat karena dapat menimbulkan henti jantung-paru.

2.2. KLINDAMISIN

KIMIA

Rumus bangun klindamisin mirip dengan linkomisin. Perbedaannya hanya pada 1 gugus hidrosil pada linkomisin yang diganti dengan atom Cl.

AKTIVITAS ANTIBAKTERI

Spektrum antibakterinya menyerupai linkomisin hanya in vitro klindamisin lebih aktif. Obat ini pada umumnya aktif terhadap *S. aureus*, *D. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. anaerobic*, *Str. viridans* dan *Actinomyces israeli*. Obat ini juga aktif terhadap *Bacteroides fragilis* dan kuman anaerob lainnya.

FARMAKOKINETIK

Klindamisin diserap hampir lengkap pada pemberian oral. Adanya makanan dalam lambung

tidak banyak mempengaruhi absorpsi obat ini. Setelah pemberian dosis oral 150 mg biasanya tercapai kadar puncak plasma 2-3 mcg/ml dalam waktu 1 jam. Masa paruhnya kira-kira 2,7 jam.

Klindamisin palmitat, yang digunakan sebagai preparat oral pediatrik, tidak aktif secara in vitro. Tetapi setelah mengalami hidrolisis akan dibebaskan klindamisin yang aktif. Setelah pemberian beberapa kali dengan dosis 8-16 mg/kgBB dengan interval 6 jam, tercapai konsentrasi 2-4 mcg/ml.

Klindamisin didistribusi dengan baik ke berbagai cairan tubuh, jaringan dan tulang, kecuali ke CSS walaupun sedang terjadi meningitis. Obat ini dapat menembus sawar uri dengan baik. Kira-kira 90% klindamisin dalam serum terikat dengan albumin. Klindamisin berakumulasi dalam leukosit polimorfonuklear dan makrofag alveolar tetapi makna klinik dari fenomena ini belum jelas.

Hanya sekitar 10% klindamisin diekskresi dalam bentuk asal melalui urin. Sejumlah kecil klindamisin ditemukan dalam feses. Sebagian besar obat dimetabolisme menjadi N-demetilklindamisin dan klindamisin sulfoksid untuk selanjutnya diekskresi melalui urin dan empedu. Masa paruh eliminasi dapat memanjang pada penderita gagal ginjal sehingga diperlukan penyesuaian dosis berdasarkan pengukuran kadar obat dalam plasma. Hal ini dapat pula terjadi pada penderita dengan gangguan fungsi hati yang berat.

EFEK SAMPING

Diare dilaporkan terjadi pada 2-20% penderita yang mendapat klindamisin. Sekitar 0,01-10% penderita dilaporkan menderita kolitis pseudomembranosa yang ditandai oleh demam, nyeri abdomen, diare dengan darah dan lendir pada tinja. Pada pemeriksaan proktoskopik terlihat adanya membran putih kuning pada mukosa kolon. Kelainan yang dapat bersifat fatal ini disebabkan oleh toksin yang diekskresi oleh *Cl. difficile*. Penyakit ini sekarang disebut *antibiotic associated pseudomembranous colitis* karena dapat terjadi pada pemberian kebanyakan antibiotika, tetapi paling sering pada klindamisin. Timbulnya penyakit tersebut tidak tergantung dari besarnya dosis dan dapat terjadi pada pemberian oral maupun parenteral. Gejala dapat muncul selama terapi atau beberapa minggu setelah terapi dihentikan. Bila selama terapi timbul diare atau kolitis, maka pengobatan harus dihenti-

kan. Obat terpilih untuk keadaan ini adalah vankomisin yang diberikan 4 kali 125-500 mg sehari per oral selama 7-10 hari. Pemberian basitrasin, metronidazol (3 kali 500 mg sehari) per oral dan koletiramin (3-4 kali 4 g sehari) dapat bermanfaat pula. Obat penghambat peristalsis dapat memperburuk keadaan. Indikasi penggunaan klindamisin harus dipertimbangkan dengan baik sebelum obat ini diberikan.

Kemerahan kulit terjadi pada sekitar 10% penderita. Reaksi lain yang jarang terjadi ialah sindrom Stevens-Johnson, peningkatan kadar SGOT dan SGPT sementara, granulositopenia, trombositopenia dan reaksi anafilaksis. Tromboflebitis dapat terjadi akibat pemberian intravena. Klindamisin dapat menghambat transmisi neuromuskular dan dapat meningkatkan efek obat lain yang mempunyai sifat seperti ini.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Klindamisin tersedia dalam bentuk kapsul berisi klindamisin HCl hidrat yang setara dengan 75 dan 150 mg klindamisin basa. Selain itu terdapat granul klindamisin palmitat HCl untuk suspensi oral dengan konsentrasi 75 mg/5 ml.

Dosis oral untuk orang dewasa ialah 150-300 mg tiap 6 jam. Untuk infeksi berat dapat diberikan 450 mg tiap 6 jam. Dosis oral untuk anak ialah 8-12 mg/kgBB sehari yang dibagi dalam beberapa dosis. Untuk infeksi berat dapat diberikan sampai 25 mg/kgBB sehari.

Untuk pemberian secara IM atau IV digunakan larutan klindamisin fosfat 150 mg/ml dalam wadah 2 dan 4 ml. Dosis untuk infeksi berat kokus gram positif aerobik ialah 0,6-1,2 g sehari, dibagi dalam beberapa kali pemberian. Untuk infeksi berat oleh *B. fragilis*, *Peptococcus* atau *Clostridium* (kecuali *Cl. perfringens*) diberikan dosis 1,2-2,7 g sehari yang dibagi dalam beberapa kali pemberian. Dosis lebih dari 600 mg sebaiknya tidak disuntikkan pada satu tempat.

Untuk anak atau bayi berumur lebih dari 1 bulan diberikan 15-25 mg/kgBB sehari; untuk infeksi berat dosisnya 25-40 mg/kgBB sehari yang dibagi dalam beberapa dosis pemberian.

PENGUNAAN KLINIK

Walaupun beberapa infeksi kokus gram positif dapat diobati dengan klindamisin, penggunaan obat ini harus dipertimbangkan baik-baik karena mung-

kin menimbulkan kolitis. Klindamisin terutama bermanfaat untuk infeksi kuman anaerobik, terutama *B. fragilis*.

Untuk pengobatan abses paru, pemberian klindamisin 3 kali 600 mg IV lebih efektif daripada penisilin 1 juta unit tiap 4 jam. Peranan obat ini untuk pneumonia aspirasi, pneumonia pasca obstruksi atau abses paru belum dipastikan, tetapi didapat kesan bahwa klindamisin merupakan alternatif yang baik untuk penisilin.

3. GOLONGAN POLIMIKSIN

Golongan polimiksin yaitu polimiksin B dan kolistin sekarang hanya digunakan per oral atau topikal, jarang secara parenteral karena sangat nefrotoksik.

3.1. POLIMIKSIN B

KIMIA. Polimiksin B sulfat sangat mudah larut dalam air. Stabilitasnya sangat baik dalam bentuk kering maupun dalam bentuk larutan dengan suhu dan pH fisiologik.

AKTIVITAS ANTIMIKROBA. Kedua obat ini aktif terhadap berbagai kuman gram negatif, khususnya *Ps. aeruginosa*. Kuman lain yang peka ialah *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Bordetella* dan *Vibrio*. Obat ini bekerja dengan mengganggu fungsi pengaturan osmosis oleh membran sitoplasma kuman. Resisten terhadap antibiotik ini jarang terjadi.

FARMAKOKINETIK. Polimiksin praktis tidak diserap melalui mukosa atau kulit dengan luka bakar. Pada pemberian parenteral, obat ini dapat menembus sawar uri, tetapi tidak dapat mencapai CSS, cairan sendi dan jaringan intra-okuler kecuali bila disuntikkan lokal. Polimiksin B diekskresi melalui urin dan pada gagal ginjal, kumulasi terjadi dengan cepat.

EFEK SAMPING. Reaksi alergi jarang sekali timbul akibat pemberian topikal. Efek samping terpenting dari obat ini ialah neurotoksisitas dan nefrotoksitas yang khususnya mudah terjadi pada penderita gagal ginjal karena terjadinya kumulasi. Dosis rendah parenteral yang menghasilkan kadar 1-2 µg/ml dalam darah dapat menimbulkan kemerahan pada muka, vertigo, ataksia, rasa mengantuk dan

parestesia. Dengan dosis terapi juga dapat terjadi paralisis dan henti nafas akibat blokade neuromuskular yang sulit di atasi dengan neostigmin tetapi mungkin dapat ditolong dengan kalsium glukonat.

SEDIAAN DAN POSOLOGI. Penggunaan sistemik obat ini sekarang praktis telah ditinggalkan orang karena toksisitasnya yang tinggi. Oleh karena itu dosis untuk penggunaan sistemik tidak dicantumkan lagi dalam edisi ini.

Untuk penggunaan topikal tersedia krem atau salep kulit dan salep mata yang mengandung 5.000-10.000 unit polimiksin B/g. Obat tetes mata atau telinga mengandung 20.000 unit/ml.

3.2. KOLISTIN

Kolistin sulfat mudah larut dalam air dan diberikan per oral untuk mengobati diare pada anak dan bayi yang disebabkan oleh *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, dan kuman gram negatif lainnya yang peka. Spektrum antibakterinya secara in vitro sama dengan polimiksin B. Obat ini praktis tidak diserap melalui saluran cerna.

Obat ini jarang sekali diberikan secara parenteral. Kolistin sulfat diberikan per oral untuk mendapatkan efek antibakteri lokal di saluran cerna. Kadang-kadang obat ini juga diberikan secara topikal untuk tetes mata dan telinga.

Obat ini tersedia dalam bentuk bubuk yang setelah ditambahkan air mengandung 25 mg kolistin/5 ml suspensi. Dosis oral untuk anak dan bayi ialah 5-15 mg/kgBB/hari dibagi dalam 3 pemberian.

4. BASITRASIN

Antibiotik ini dihasilkan oleh strain tertentu *B. subtilis* dan bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman gram positif dan *Neisseria*. Basitrasin tidak aktif terhadap kuman gram negatif lainnya dan beberapa strain *Staphylococcus*.

Obat ini sekarang hanya digunakan secara topikal untuk berbagai infeksi kulit dan mata karena pada pemberian sistemik bersifat nefrotoksik. Reaksi alergi jarang terjadi pada penggunaan topikal. Salep mata yang mengandung basitrasin efektif untuk mencegah oftalmia neonatorum karena gonore.

Basitrasin tersedia dalam bentuk salep kulit dan mata yang mengandung 500 unit/g. Garam seng basitrasin juga sering dicampur dengan neomisin sulfat, polimiksin B sulfat dan lain-lain untuk penggunaan topikal. Kombinasi ini dianggap rasional karena obat-obat ini relatif aman pada penggunaan topikal dan tidak praktis untuk melakukan identifikasi kuman setiap kali.

Basitrasin stabil dalam bentuk salep, tetapi tidak stabil dalam bentuk krem.

5. NATRIUM FUSIDAT

Asam fusidat tersedia dalam bentuk garam natrium untuk mempermudah kelarutannya. Di Indonesia hanya tersedia salep natrium fusidat 2% untuk infeksi kulit superfisial oleh stafilokokus. Di Eropa, obat ini diberikan secara sistemik untuk infeksi stafilokokus yang resisten terhadap penisilin, khususnya untuk osteomielitis karena obat ini terdapat dalam tulang dengan kadar cukup tinggi. Efek samping yang timbul pada pemberian sistemik ialah mual, muntah, erupsi kulit, ikterus dan kelainan faal hati yang dapat pulih.

6. MUPIROSIN

Obat ini bekerja dengan menghambat enzim isoleusil-t-RNA sintetase pada kuman.

Kebanyakan stafilokokus (termasuk *S. epidermidis* dan *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin) dan streptokokus (kecuali *S. faecalis*) peka terhadap mupirosin. Kuman gram negatif tertentu (*E. coli*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*) juga peka terhadap obat ini. Mupirosin tidak mempunyai efek yang berarti terhadap klamidia, jamur, dan flora normal kulit. Obat ini bersifat bakterisidal dalam bentuk salep 2% dengan vehikulum polietilen glikol. Namun vehikulum ini sendiri dapat diserap terlalu banyak pada lesi yang luas hingga menimbulkan efek nefrotoksik.

Pada umumnya pemberian topikal mupirosin dapat ditoleransi dengan baik. Jarang sekali dapat terjadi iritasi kulit.

Mupirosin topikal diindikasikan untuk berbagai infeksi kulit (baik primer maupun sekunder) yang disebabkan oleh stafilokokus aureus dan streptokokus piogenes. Untuk infeksi kulit yang luas diperlukan pemberian antimikroba sistemik.

7. SPEKTINOMISIN

Obat ini dihasilkan oleh *Streptomyces spectabilis* dan aktif terhadap kebanyakan strain *N. gonorrhoeae*. Tidak terdapat resistensi silang antara obat ini dengan penisilin. Spektinomisin digunakan bila gonokokus resisten atau penderita alergi terhadap penisilin G.

Spektinomisin diserap dengan cepat dari tempat suntikan. Dalam darah praktis tidak terikat oleh protein plasma dan diekskresi melalui urin dalam bentuk aktif.

Setelah suntikan dosis tunggal mungkin timbul mual, muntah, demam, insomnia, urtikaria dan oliguria. Efek samping ini relatif jarang terjadi. Setelah pemberian berulang kali, beberapa nilai kimia darah mungkin berubah, misalnya kadar hemoglobin, hematokrit dan bersihan kreatinin menurun, kadar alkali fosfatase serum, ureum dan SGPT meningkat. Belum diketahui jelas efek toksik obat ini terhadap fetus, bayi dan anak.

Spektinomisin digunakan untuk mengatasi infeksi *N. gonorrhoeae* dalam bentuk uretritis akut dan proktitis pada pria serta servitis akut dan proktitis pada wanita bila obat utama yaitu penisilin atau tetrasiklin tidak efektif atau tidak dapat diberikan karena suatu sebab. Dahulu obat ini merupakan obat terpilih untuk gonore tanpa komplikasi yang disebabkan oleh gonokokus penghasil penisilinase. Sekarang obat terpilih untuk ini ialah seftriakson (suntikan tunggal 125-250 mg).

8. VANKOMISIN

Vankomisin dihasilkan oleh *Streptomyces orientalis*. Obat ini tidak diserap melalui saluran cerna, dan untuk mendapatkan efek sistemik selalu harus diberikan IV karena pemberian IM menimbulkan nekrosis setempat.

Obat ini hanya aktif terhadap kuman gram positif, khususnya golongan kokus. Indikasi utama vankomisin ialah septikemia dan endokarditis yang disebabkan oleh stafilokokus, streptokokus atau enterokokus bila penderita alergi terhadap penisilin dan sefalosporin. Penggunaannya dapat dikombinasikan dengan gentamisin atau aminoglikosid lainnya. Pada pemberian per oral obat ini juga bermanfaat untuk enterokolitis oleh stafilokokus yang biasanya merupakan efek samping antibiotik lain.

Vankomisin merupakan obat terpilih untuk kolitis oleh *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik.

Karena sangat toksik, obat ini hanya digunakan bila penderita alergi terhadap obat lain yang lebih aman. Ketulian permanen dan uremia yang fatal dapat terjadi pada pemberian dosis besar, terapi yang lama atau bila diberikan pada penderita payah ginjal. Karena itu perlu pemeriksaan audiogram dan faal ginjal secara teratur, lebih-lebih bila terapi berlangsung lebih dari 1 minggu. Tromboflebitis dapat terjadi pada pemberian IV yang lama.

Vankomisin HCl tersedia dalam bentuk bubuk 500 mg untuk pemberian IV. Dosis untuk dewasa ialah 2-4 g/hari yang dibagi dalam beberapa pemberian dan untuk anak 40 mg/kgBB/hari. Dosis ini dilarutkan dalam 100-200 ml garam faal atau dekstrosa 5% dan diberikan IV perlahan-lahan untuk mencegah tromboflebitis. Untuk penggunaan oral tersedia bubuk 10 g untuk dilarutkan dengan 115 ml air.

9. GOLONGAN KUINOLON

Asam nalidiksik adalah prototip golongan kuinolon lama yang dipasarkan sekitar tahun 1960. Walaupun obat ini mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap kuman gram negatif, eliminasinya melalui urin berlangsung terlalu cepat sehingga sulit dicapai kadar terapeutik dalam darah. Karena itu penggunaan asam nalidiksik praktis terbatas sebagai antiseptik saluran kemih saja. Selain itu resistensi timbul cepat terhadap obat ini. Kuinolon lainnya yang menyusul yaitu asam piromidat, asam pipemidat, sinoksasin, dan lain-lain, juga tidak mempunyai kelebihan yang berarti.

Pada awal tahun 1980, diperkenalkan golongan kuinolon baru dengan atom fluor pada cincin kuinolon (karena itu dinamakan juga fluorokuinolon). Perubahan struktur ini secara dramatis meningkatkan daya antibakterinya, memperlebar spektrum antibakteri, memperbaiki penyerapannya dari saluran cerna, serta memperpanjang masa kerja obat. Golongan fluorokuinolon ini dapat digunakan untuk infeksi sistemik. Yang termasuk golongan ini antara lain ialah siprofloksasin, enoksasin, ofloksasin, pefloksasin dan norfloksasin.

MEKANISME KERJA

Bentuk *double helix* DNA harus dipisahkan menjadi 2 utas DNA pada saat akan berlangsungnya replikasi dan transkripsi. Pemisahan ini selalu akan mengakibatkan terjadinya puntiran berlebihan (*overwinding*) pada *double helix* DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini dapat diatasi kuman dengan bantuan enzim DNA girase (topoisomerase II) yang kerjanya menimbulkan *negative supercoiling*. Golongan fluorokuinolon menghambat kerja enzim DNA girase pada kuman dan bersifat bakterisidal.

Mekanisme resistensi melalui plasmid seperti yang banyak terjadi pada antibiotika lain tidak dijumpai pada golongan kuinolon, namun dapat terjadi dengan mekanisme mutasi pada DNA atau membran sel kuman.

SPEKTRUM ANTIBAKTERI

Golongan fluorokuinolon aktif sekali terhadap enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*), *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *C. jejuni*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, dan *N. gonorrhoeae* (termasuk galur-galur penghasil penisilinase kuman-kuman ini). Golongan obat ini juga aktif terhadap *Ps. aeruginosa* (yang paling aktif untuk ini ialah siprofloksasin). Berbagai kuman yang telah resisten terhadap golongan aminoglikosida dan betalaktam ternyata masih peka terhadap fluorokuinolon.

Dengan aktivitas yang lebih rendah, golongan obat ini juga dapat menghambat stafilokokus (termasuk *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin).

Streptokokus (termasuk *S. pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, dan *Streptococcus viridans*) termasuk kuman yang kurang peka terhadap fluorokuinolon.

Secara *in vitro*, fluorokuinolon tertentu aktif terhadap beberapa galur mikobakteria.

Kuman-kuman anaerob pada umumnya resisten terhadap fluorokuinolon.

FARMAKOKINETIK

Fluorokuinolon diserap dengan cepat melalui saluran cerna. Semua fluorokuinolon mencapai kadar puncaknya dalam 1-2 jam setelah pemberian obat. Pefloksasin adalah fluorokuinolon yang absorpsinya paling baik dan masa paruh eliminasinya

paling panjang. Bioavailabilitasnya pada pemberian per oral sama dengan pemberian parenteral. Penyerapan siprofloksasin (dan mungkin juga fluorokuinolon lainnya) terhambat bila diberikan bersama antasida. Fluorokuinolon hanya sedikit terikat dengan protein. Golongan obat ini didistribusi dengan baik pada berbagai organ tubuh. Dalam urin semua fluorokuinolon mencapai kadar yang melampaui Kadar Hambat Minimal untuk kebanyakan kuman patogen selama minimal 12 jam. Salah satu sifat fluorokuinolon yang menguntungkan ialah bahwa golongan obat ini mampu mencapai kadar tinggi dalam jaringan prostat. Beberapa fluorokuinolon seperti siprofloksasin dan ofloksasin dapat mencapai kadar tinggi dalam cairan serebrospinal bila ada meningitis. Sifat lain fluorokuinolon yang menguntungkan ialah masa paruh eliminasinya panjang sehingga obat cukup diberikan 2 kali sehari. Kebanyakan fluorokuinolon dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui ginjal. Masa paruh eliminasi ofloksasin akan sangat memanjang dalam keadaan gagal ginjal. Sebagian kecil obat akan dikeluarkan melalui empedu. Hemodialisis hanya sedikit mengeluarkan fluorokuinolon dari tubuh sehingga penambahan dosis umumnya tidak diperlukan.

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

Golongan kuinolon baru umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Efek sampingnya yang terpenting ialah pada saluran cerna dan susunan saraf pusat. Manifestasi pada saluran cerna, terutama berupa mual dan hilang nafsu makan, merupakan efek samping yang paling sering dijumpai. Dibandingkan dengan antimikroba lain yang berspektrum luas, fluorokuinolon jarang menimbulkan gangguan keseimbangan flora usus. Hal ini mungkin disebabkan golongan obat ini tidak mempunyai aktivitas antibakteri terhadap kuman anaerob.

Efek samping pada susunan saraf pusat umumnya bersifat ringan berupa sakit kepala, vertigo, dan insomnia. Efek samping yang lebih berat pada SSP seperti reaksi psikotik, halusinasi, depresi dan kejang, jarang terjadi. Penderita berusia lanjut, khususnya dengan arteriosklerosis atau epilepsi, lebih cenderung mengalami efek samping susunan saraf pusat ini.

Reaksi hipersensitivitas berupa eritema dan pruritus. Reaksi fototoksik pernah dilaporkan terjadi setelah pemberian asam nalidiksik. Penderita yang mendapat fluorokuinolon dianjurkan agar menghin-

darkan diri dari paparan berkepanjangan terhadap sinar matahari.

Pada beberapa spesies hewan percobaan, golongan kuinolon ternyata dapat menimbulkan artropati pada hewan muda. Meskipun belum diketahui apakah efek samping ini dapat terjadi pada manusia, golongan obat ini tidak diindikasikan pada wanita hamil dan anak yang belum mencapai usia akil balik.

Enoksasin menghambat metabolisme teofilin dan dapat menyebabkan peningkatan kadar teofilin. Siprofloksasin dan beberapa fluorokuinolon lain juga memperlihatkan efek ini walaupun tidak begitu dramatis.

PENGUNAAN KLINIK

Kuinolon lama (asam nalidiksik, asam piroimidat, asam pipemidat) hanya digunakan sebagai antiseptik saluran kemih.

Daya antibakteri fluorokuinolon jauh lebih kuat dan spektrum antibakterinya lebih luas daripada kuinolon lama. Oleh karena itu indikasi penggunaan kliniknya pun lebih luas. Dalam garis besarnya penggunaan klinik fluorokuinolon ialah untuk :

Infeksi saluran kemih. Golongan fluorokuinolon efektif untuk infeksi saluran kemih dengan dan tanpa komplikasi. Berbagai kuman gram negatif, termasuk *Ps. aeruginosa*, kuman nosokomial, serta kuman yang multiresisten lainnya biasanya masih responsif terhadap fluorokuinolon. Walaupun penderita mengalami gangguan fungsi ginjal, fluorokuinolon masih berguna karena dalam keadaan ini biasanya kadar obat dalam urin masih cukup untuk mematikan kuman penyebab infeksi. Dalam keadaan insufisiensi ginjal, seringkali urin tidak dapat diasamkan. Keadaan ini malah "menguntungkan" dalam terapi dengan fluorokuinolon karena pada pH rendah aktivitas fluorokuinolon berkurang.

Untuk sistitis akut tanpa komplikasi, banyak tersedia antimikroba lain yang lebih murah juga memberikan hasil terapi yang sangat memuaskan dengan pemberian dosis tunggal.

Fluorokuinolon juga efektif untuk prostatitis akut (misalnya oleh *E. coli*) karena mampu menembus masuk ke dalam jaringan prostat dengan baik. Peranannya dalam pengobatan prostatitis kronis belum jelas, namun siprofloksasin mungkin juga efektif untuk indikasi ini.

Infeksi saluran cerna. Semua patogen penyebab utama diare bakterial dapat dihambat oleh fluorokuinolon dengan kadar kurang dari 1 µg/ml. Untuk *traveller's diarrhoea*, golongan obat ini memperlihatkan efektivitas yang setara dengan kotrimoksazol. Diduga fluorokuinolon tidak mudah menimbulkan masalah resistensi untuk indikasi ini karena obat terdapat dalam kadar tinggi dalam lumen usus. Selain itu keseimbangan flora usus juga tidak mudah terganggu karena fluorokuinolon tidak mempengaruhi kuman anaerob maupun streptokokus di lumen usus. Namun perlu diperhatikan bahwa dewasa ini tidak dianjurkan pemberian antimikroba untuk pencegahan *traveller's diarrhea* (NIH Consensus Development Conference, 1985).

Siprofloksasin dilaporkan efektif untuk demam tifoid. Diperkirakan fluorokuinolon lain juga mempunyai efektivitas ini walaupun masih harus dibuktikan dengan uji klinik yang cukup.

Fluorokuinolon yang mencapai kadar tinggi dalam empedu dan jaringan hati (misalnya siprofloksasin) merupakan obat yang baik untuk mengatasi infeksi pada saluran empedu.

Infeksi saluran nafas bawah (ISB). Sekalipun fluorokuinolon bukan merupakan obat terpilih untuk ISB, golongan obat ini mempunyai efektivitas yang cukup baik, misalnya untuk eksaserbasi akut bronkitis kronis dan pneumonia akut. Beberapa kuman yang sering menjadi penyebab ISB seperti *Haemophilus influenzae* dan *Branhamella catarrhalis* peka sekali terhadap golongan obat ini. *Enterobacteriaceae* yang sering menjadi penyebab ISB nosokomial pun peka. Namun perlu diperhatikan bahwa *Streptococcus pneumoniae* yang juga sering jadi penyebab ISB kurang peka terhadap fluorokuinolon. Demikian pula pneumonia aspirasi yang sering disebabkan kuman anaerob tidak merupakan indikasi penggunaan obat ini karena jenis kuman kuman ini tidak peka terhadap fluorokuinolon.

Penyakit yang ditularkan melalui hubungan kelamin. Semua fluorokuinolon dengan dosis tunggal per oral (misalnya 250 mg siprofloksasin, 200 mg ofloksasin, 800 mg norfloksasin) efektif untuk mengobati gonore, termasuk yang disebabkan oleh gonokokus penghasil penisilinase. Namun untuk uretritis nonspesifik yang disebabkan oleh klamidia, hanya siprofloksasin dan ofloksasin yang efektif. Untuk ini obat harus diberikan selama 7-10 hari. Obat terpilih untuk penyakit ini ialah doksisisiklin karena efektivitasnya lebih tinggi dan harganya pun

lebih murah. Fluorokuinolon dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk kotrimoksazol dalam pengobatan *ulcus molle*.

Infeksi jaringan lunak dan tulang. Infeksi kulit umumnya disebabkan oleh stafilokokus dan streptokokus. Obat terpilih untuk infeksi ini ialah golongan betalaktam dan makrolid. Fluorokuinolon merupakan salah satu alternatif bila penyebabnya adalah kuman gram negatif yang peka terhadap obat ini. Fluorokuinolon bermanfaat untuk ulkus dekubitus yang disebabkan oleh kuman gram negatif aerob di rumah sakit.

Fluorokuinolon dapat digunakan untuk mengobati osteomielitis yang disebabkan oleh kuman-kuman yang peka. Oleh karena dapat diberikan per oral, obat ini memungkinkan penderita yang seharusnya dirawat lama (karena membutuhkan antibiotika parenteral) dipulangkan lebih cepat. Selain itu penderita yang sulit diberi obat per infus (misalnya karena tromboflebitis) dapat diobati per oral dengan fluorokuinolon.

Infeksi pasca bedah oleh kuman enterokokus, *Ps. aeruginosa*, atau stafilokokus yang resisten terhadap betalaktam atau aminoglikosid, dapat diobati dengan fluorokuinolon. Namun bila terdapat infeksi campur dengan kuman anaerob, perlu ditambahkan metronidazol atau obat antianaerob lainnya.

Indikasi potensial lainnya. Fluorokuinolon mungkin mempunyai potensi yang baik untuk mengobati infeksi susunan saraf pusat yang disebabkan oleh kuman gram negatif pada penderita dewasa (obat ini sekarang masih dikontraindikasikan pada anak). Pefloksasin mencapai kadar yang tinggi dalam cairan serebrospinal. Siprofloksasin mungkin juga dapat dipakai sebagai alternatif untuk meningitis bakterial oleh kuman gram negatif. Namun data uji

klinik komparatif yang mendukung penggunaan fluorokuinolon untuk indikasi ini belum memadai.

Indikasi potensial lain dari fluorokuinolon yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut ialah untuk mengatasi kolonisasi saluran nafas atas oleh *methicillin-resistant S. aureus* atau *N. meningitidis*, infeksi saluran nafas bawah oleh *M. tuberculosis*, dan pencegahan infeksi pada penderita dengan neutropenia.

SEDIAAN DAN POSOLOGI

Asam nalidiksat tersedia dalam bentuk tablet 500 mg dan diberikan dengan dosis 4 kali 1-2 tablet/hari. Asam pipemidat tersedia dalam bentuk tablet 400 mg dan diberikan dengan dosis 2 kali 1 tablet/hari.

Sediaan dan dosis untuk golongan fluorokuinolon dapat dilihat pada Tabel 46-2.

Tabel 46-2. SEDIAAN DAN DOSIS GOLONGAN FLUOROKUINOLON

Jenis fluorokuinolon	Dosis	Sediaan
Siprofloksasin	Oral : 2 kali 250-750 mg/hari Parenteral : 2 kali 100-200 mg/hari IV	Tablet 250, 500, 750 mg Cairan infus 200 mg/100 ml
Norfloksasin	Oral : 2 kali 400 mg/hari	Tablet 400 mg
Ofloksasin	Oral : 2 kali 100-300 mg/hari	Tablet 200 mg
Pefloksasin	Oral : 2 kali 400 mg/hari Parenteral : 2 kali 400 mg/hari IV	Tablet 400 mg Cairan infus 400 mg/5 ml

XV. TOKSIKOLOGI

52. DASAR TOKSIKOLOGI

I. Darmansjah

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">1. Pendahuluan2. Toksikologi eksperimental<ul style="list-style-type: none">2.1. Uji farmakokinetik2.2. Uji farmakodinamik2.3. Menilai keamanan zat kimia2.4. Uji toksikologi2.5. Hubungan antara hewan coba dengan manusia | <ul style="list-style-type: none">3. Keracunan<ul style="list-style-type: none">3.1. Pilihan keracunan3.2. Penyebab keracunan3.3. Gejala dan diagnosis keracunan3.4. Peranan laboratorium3.5. Terapi keracunan |
|--|--|
-

1. PENDAHULUAN

Toksikologi merupakan ilmu yang lebih tua dari Farmakologi. Disiplin ini mempelajari sifat-sifat racun zat kimia terhadap makhluk hidup dan lingkungan. Sedikitnya 50.000 zat kimia kini digunakan oleh manusia dan karena tidak dapat dihindarkan, maka kita harus sadar tentang bahayanya.

Sintesis zat kimia yang diperkirakan berjumlah 1000 per tahun, menyebabkan toksikologi tidak hanya meliputi sifat-sifat racun, tetapi lebih penting lagi mempelajari "keamanan" setiap zat kimia yang dapat masuk ke dalam tubuh. Zat-zat kimia itu disebut "xenobiotik" (xeno=asing). Setiap zat kimia-baru harus diteliti sifat-sifat toksiknya sebelum diperbolehkan penggunaannya secara luas. Bila zat kimia merupakan obat atau makanan, instansi yang harus menilai ialah Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan, zat kimia lain diatur oleh Badan misalnya *Environmental Protection Agency* di A.S. (di Indonesia mungkin akan tumbuh dari Departemen Lingkungan Hidup). Toksikologi berkembang luas ke bidang kimia, kedokteran hewan, kedokteran dasar dan klinik, pertanian, perikanan, industri, entomologi, hukum, lingkungan dan juga ilmu perang. Perkembangan ini dimungkinkan oleh teknologi analitik canggih yang

memungkinkan terdeteksinya xenobiotik dalam tubuh dalam jumlah kecil sekali.

Karena penilaian sifat xenobiotik tidak dapat dilakukan pada manusia sebagaimana lazimnya dilakukan untuk obat, maka penelitian xenobiotik dilakukan pada hewan coba. Karena itu penilaian keamanan dilakukan melalui ekstrapolasi data dari hewan ke manusia (lihat 2.5). Dengan demikian hanya perkiraan, yang dapat kita berikan sebagai jawaban atas pertanyaan yang sering terlontar oleh masyarakat, seperti : Berapa amankah zat x ini bila kita makan terus-menerus? Apakah zat x ini dapat menimbulkan tumor? Apakah peraturan-peraturan yang dibuat untuk melindungi kita dari keracunan, sudah benar-benar menjamin aman? Apa yang terjadi, bila saya melampaui makan zat x sebanyak berapa kali *acceptable daily intake* (ADI) ?

Pertanyaan seperti ini sering timbul di mass media, dan biasanya polemik menjadi hangat tanpa diperoleh jawaban yang pasti, karena penilaian keamanan xenobiotik hampir selalu merupakan suatu **perkiraan saja**.

Prosedur pemeriksaan toksisitas obat dan zat kimia menjadi sangat rumit dan semuanya dilakukan untuk mencegah kejadian yang dapat merugikan konsumen/pasien seperti pada kasus talidomid. Tetapi perlu disadari bahwa uji keamanan yang

ketat sekalipun tidak dapat menjamin keamanan konsumen seratus persen. Penggunaan obat, terutama yang baru selalu akan disertai risiko, walaupun risiko ini telah diusahakan sekecil mungkin. Hal ini terjadi karena beberapa reaksi toksik atau efek samping timbul dengan frekuensi kejadian yang amat kecil. *Food and Drug Administration* di Amerika Serikat misalnya, menyarankan penggunaan pada sedikitnya 15.000 orang untuk melihat manifestasi reaksi yang tidak dikehendaki. Variabilitas masyarakat dalam faktor umur, seks, ras, kehamilan atau kelainan gen mempengaruhi juga frekuensi kejadian. Parasetamol misalnya telah digunakan berpuluh-puluh tahun, tanpa diketahui bahwa pada keracunan dapat terjadi kerusakan sel hati yang berakhir fatal.

Setiap zat kimia pada dasarnya bersifat racun dan terjadinya keracunan ditentukan oleh dosis dan cara pemberian. Paracelsus pada tahun 1564 telah meletakkan dasar penilaian toksikologis dengan mengatakan, bahwa **dosis menentukan apakah suatu zat kimia adalah racun** (*dosis sola facit venenum*). Sekarang dikenal banyak faktor yang menentukan apakah suatu zat kimia bersifat racun, namun **dosis tetap merupakan faktor utama** yang terpenting. Untuk setiap zat kimia, termasuk air, dapat ditentukan dosis kecil yang tidak berefek sama sekali, atau suatu dosis besar sekali yang dapat menimbulkan keracunan dan kematian. Untuk zat kimia dengan efek terapi, maka dosis yang adekuat dapat menimbulkan efek farmakoterapeutik.

Banyak prinsip pengobatan keracunan yang dahulu dianut berubah drastik dan tindakan yang lebih rasional telah ditemukan. Satu kemajuan mencolok yang seolah-olah nihilistik, ialah dihilangkannya kebiasaan pengobatan keracunan hipnotik sedatif dengan menggunakan analeptik dan menggantinya dengan pengobatan simptomatik. Tindakan ini, bersama dengan perbaikan dalam cara merawat pasien, telah menurunkan angka kematian akibat keracunan barbiturat dari 20-25% sekitar tahun 1945 sampai 1-2% dewasa ini.

Manfaat antidotum umum yang terdiri dari norit, asam tanat dan magnesium oksida diragukan dan kombinasi ini ternyata saling mengantagonisasi. Aktivitas norit ditiadakan sebagian oleh magnesium oksida.

Beberapa macam keracunan telah diketahui terjadi berdasarkan **kelainan genetik** (primakuin, INH, suksinilkolin) atau **defisiensi enzim** pada **neonatus prematur** (kloramfenikol); interaksi pada pemberian obat kombinasi kadang-kadang mem-

beri hasil yang sulit dievaluasi atau diramalkan toksisitasnya.

Gejala keracunan dan tindakan untuk mengatasinya berbeda-beda. Tabel 52-1 memberi petunjuk singkat perihal keracunan beberapa zat kimia, perkiraan dosis letal, tanda dan gejala serta tindakan terapi.

2. TOKSIKOLOGI EKSPERIMENTAL

Sejak awal harus disadari bahwa tidak mungkin membuat suatu petunjuk lengkap mengenai pemeriksaan toksisitas suatu obat atau zat kimia. Pada hakekatnya tidak perlu dibedakan antara obat dan zat kimia dari sudut toksikologi, sehingga dalam pembahasan keduanya diperlakukan sama. Selanjutnya dalam bab ini akan disebut **zat** untuk pengertian **zat kimia termasuk obat**. Percobaan toksisitas sangat bervariasi dan suatu protokol yang kaku akan membuat penelitian tidak relevan atau menghasilkan kesimpulan yang tidak sah. Karena itu jenis pemeriksaan toksisitas harus didasarkan pada sifat zat (kimia atau obat) yang akan digunakan serta cara pemakaiannya. Penggunaan obat **secara kronik** seperti pada pengobatan hipertensi atau penggunaan kontrasepsi harus disertai dengan **data karsinogenisitas dan teratogenisitas**. Sedangkan obat cacing yang digunakan dalam waktu pendek pertama-tama harus memenuhi syarat toksisitas akut.

Dengan tidak mengurangi kepentingan hal yang telah dijelaskan tadi, akan dibahas beberapa aspek dari pemeriksaan toksisitas obat. Penilaian komprehensif dapat diperoleh melalui penyelidikan dalam bidang farmakokinetik, farmakodinamik dan toksikologi. Toksikologi sendiri berhubungan dengan farmakologi, karena perbedaan fundamental hanya terletak pada penggunaan dosis yang lebih besar dalam eksperimen toksikologi. Pengetahuan dalam kedua ilmu ini bersifat komplementer dan saling menunjang.

2.1. UJI FARMAKOKINETIK

Uji farmakokinetik diperoleh melalui penelitian nasib obat dalam tubuh, yang menyangkut absorpsi, distribusi, redistribusi, biotransformasi dan ekskresi obat. Pengetahuan mengenai hal ini penting untuk menafsirkan tidak saja efek terapi tetapi, juga

toksistas suatu obat. Segala hal yang menyangkut farmakokinetik ini memerlukan analisis kuantitatif dari zat dalam cairan biologik atau organ tubuh.

Karakteristik absorpsi penting untuk diketahui; zat kimia dengan sifat koefisien partisi yang tinggi serta derajat ionisasi yang rendah akan mudah diserap melalui dinding sel. Sebaliknya alkaloid dan gugus molekul yang berionisasi baik akan sukar diabsorpsi. Banyak sekali faktor yang mempengaruhi absorpsi ini, sehingga akan mempengaruhi dosis dan toksistasnya. Cara absorpsi yang diteliti sebaiknya disesuaikan dengan cara pemakaiannya. Suatu obat atau zat kimia yang akan dipakai lokal saja pada kulit, harus dipelajari terutama berapa jauh absorpsinya melalui kulit. Perbedaan kadar dalam darah dari pemberian oral dan parenteral akan memberi gambaran tentang derajat absorpsi per oral.

Setelah diabsorpsi semua zat akan didistribusi ke seluruh tubuh melalui peredaran darah. Distribusi ini mungkin tidak akan merata dan kumulasi sering dilihat dalam organ tubuh tertentu. Efek toksik obat dapat tergantung dari kumulasi ini seperti juga efek terapinya. Pengikatan obat oleh protein plasma dapat mengurangi efektivitas/toksistasnya.

Otak mempunyai semacam sawar yang menghalangi beberapa obat dengan sifat tertentu untuk masuk ke dalamnya. Keadaan distribusi ini tidak statis tetapi sangat dinamis sehingga selalu obat akan mengalami redistribusi dalam cairan dan organ tubuh.

Setiap obat akan dianggap oleh tubuh sebagai suatu bahan asing, sehingga tubuh merombaknya menjadi bentuk yang dapat diekskresi (lebih larut dalam air, lebih polar). Metabolit yang terbentuk, biasanya tidak aktif lagi dan toksistas biasanya berkurang, walaupun kadang-kadang dapat terjadi sebaliknya, sehingga mungkin metabolit lebih toksik misalnya prontosil menjadi sulfa, fenasetin menjadi parasetamol dan paration menjadi paraokson.

Biotransformasi dapat terjadi cepat sekali, sehingga suatu obat tidak bermanfaat dalam klinik, karena kadar efektif tidak dapat dipertahankan (asetilkolin). Metakolin dan karbakol bertahan lebih lama dan karena itu bersifat lebih toksik.

Alat ekskresi terpenting ialah hati dan ginjal. Ekskresi obat dapat terjadi dalam bentuk asalnya maupun bentuk metabolit. Pengetahuan mengenai ini penting dalam toksikologi karena pada keracunan, usaha untuk meningkatkan diuresis hanya dapat bermanfaat bila obat yang bersangkutan dike-

luarkan melalui urin dalam bentuk aktif dan bukan dalam bentuk metabolit inaktif.

Parameter yang diperlukan untuk mempelajari nasib obat dalam tubuh ialah kadar plasma, masa paruh, karakteristik distribusi, produk biotransformasi dan ekskresi. Data ini merupakan petunjuk yang mengarahkan lebih tepat mengenai percobaan toksistas apa yang masih harus dilakukan.

2.2. UJI FARMAKODINAMIK

Sebelum suatu obat dapat digunakan untuk indikasi tertentu, harus diketahui dahulu efek apa yang terjadi terhadap semua organ dalam tubuh yang sehat. *Screening* efek farmakodinamik ini sangat diperlukan.

Jarang terdapat suatu obat yang hanya memiliki satu jenis efek; hampir semua obat mempunyai efek tambahan dan mampu mempengaruhi fungsi berbagai macam alat dan faal tubuh. Efek yang menonjol, biasanya merupakan pegangan dalam menentukan penggunaannya, sedangkan perubahan lain merupakan efek samping yang bahkan dapat bersifat toksik. Seringkali sifat toksik suatu obat merupakan lanjutan dari efek farmakodinamik atau efek terapinya.

2.3. MENILAI KEAMANAN ZAT KIMIA

Penilaian keamanan suatu obat atau zat kimia merupakan bagian penting dari toksikologi, karena setiap zat kimia yang baru disintesis dan akan dipergunakan harus diuji toksistas dan keamanannya. Bila zat kimia itu merupakan zat tambahan makanan atau kontaminan yang tanpa sengaja dapat masuk dalam makanan, misalnya pestisida atau berbagai metal, maka penilaian keamanannya dilakukan melalui tahap-tahap yang telah baku.

Setiap zat kimia, bila diberikan dengan dosis yang cukup besar akan menimbulkan gejala-gejala toksik. Gejala-gejala ini pertama-tama harus ditentukan pada hewan coba melalui penelitian toksistas akut dan subkronik guna memperoleh kesan pertama tentang kelainan yang dapat ditimbulkan. Hal ini diperlukan untuk meramalkan kemungkinan yang dapat terjadi pada manusia dengan dosis yang lebih kecil. Selanjutnya, perlu ditentukan suatu dosis yang **terbesar**, dinyatakan dalam mg/kgBB/hari, yang tidak menimbulkan efek merugikan pada hewan coba; yang disebut **No Effect Level (NEL)**

atau *No (observed) effect level* (NOEL). Hal ini dilakukan dengan mencobakan berbagai tingkat dosis sampai ditemukan dosis yang tidak menimbulkan efek buruk pada hewan coba. NEL didefinisikan sebagai "jumlah atau konsentrasi suatu zat kimia yang ditemukan melalui penelitian atau observasi, yang tidak menimbulkan kelainan buruk, perubahan morfologi atau fungsi organ, pertumbuhan, perkembangan, maupun mengurangi lama hidup hewan coba".

Suatu faktor keamanan kemudian (perlu) diterapkan guna memperhitungkan perbedaan antara tikus dan manusia dan antar manusia sendiri. Faktor keamanan ini secara konsensus telah ditentukan sebesar 100 yang berasal dari faktor 10 untuk perbedaan hewan ke manusia dan 10 lagi untuk perbedaan antar manusia. Bila NEL dibagi 100 maka diperoleh suatu batas keamanan yang disebut *Acceptable Daily Intake* (ADI). Berikut ialah rumus perhitungan ADI :

$$ADI = \frac{NEL}{100} \text{ mg/kgBB/hari}$$

ADI didefinisikan sebagai "dosis suatu zat kimia yang terbesar, yang dinyatakan dalam satuan mg/kgBB/hari, yang dapat diberikan setiap hari seumur hidup, dan diperkirakan tidak menimbulkan efek kesehatan yang buruk pada manusia, berdasarkan pengetahuan yang ada pada waktu itu".

ADI ini merupakan suatu perkiraan, tetapi cukup menjamin bahwa bila angka itu tidak dilampaui dalam konsumsi kita sehari-hari, maka zat kimia yang bersangkutan akan cukup aman.

ADI juga dimaksudkan sebagai batas-atas konsumsi harian sehingga makin kecil tentu akan lebih menjamin keamanannya. Zat kimia yang dikumulasi dalam tubuh tidak diperbolehkan dipakai sebagai zat tambahan makanan dan zat kimia ini harus sudah diekskresi dalam 24 jam.

Untuk mudahnya maka ADI biasanya diperhitungkan dengan jenis makanan yang mengandung zat tambahan makanan atau kontaminan itu. Dengan demikian dapat dihitung berapa konsentrasi zat kimia itu diperbolehkan berada dalam makanan tertentu dan disebut *Maximal Permissible Concentration* (MPC). Hal ini didasarkan atas data statistik konsumsi berbagai makanan, seperti nasi, ikan, gula, roti, dsb. Bila zat tambahan makanan atau kontaminan itu digunakan dalam berbagai jenis makanan, maka jumlah seluruhnya perlu diper-

kirakan dan konsentrasi dalam setiap makanan perlu ditentukan. Dalam perhitungan ini tentu juga dipikirkan mengenai batas maksimal seseorang dapat minum atau makan sehingga kuantitas atau rasa, secara otomatis membatasi jumlah zat kimia yang dapat dikonsumsi.

Formula yang diterapkan ialah sbb. :

$$M.P.C. = \frac{ADI \times \text{Berat Badan (kg)}}{\text{faktor makanan (kg)}} = \dots \text{ p.p.m.}$$

Faktor makanan ialah "konsumsi rata-rata sesuatu makanan tertentu dalam kg/orang/hari.

2.4. UJI TOKSIKOLOGI

Sebelum percobaan toksikologi dilakukan sebaiknya telah ada data mengenai identifikasi, sifat obat dan rencana penggunaannya. Data ini dapat dipakai untuk mengarahkan percobaan toksisitas yang akan dilakukan. Hal ini memerlukan *judgement* seorang yang berpengalaman dalam bidang ini. Beberapa segi akan dibahas di bawah ini.

HEWAN COBA. Respons berbagai hewan coba terhadap uji toksisitas sangat berbeda, tetapi hewan coba yang lazim digunakan ialah salah satu strain tikus putih. Kadang-kadang digunakan mencit dan satu dua spesies yang lebih besar seperti anjing, babi atau kera.

Tikus putih yang digunakan biasanya yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram. Tikus ini harus diaklimatisasi dalam laboratorium dan harus semuanya sehat. Untuk ini ada yang menggunakan *Specific Pathogen Free* (SPF) atau *Caesarean Originated Barrier Sustained Animals* (COBS) sehingga terjamin kesehatannya. Penggunaan tikus sebagai suatu model patologik sering tidak relevan karena sulit untuk menyamakan keadaan ini dengan patologi manusia. Tikus jantan dan betina sebaiknya dievaluasi terpisah karena kadang-kadang berbeda responsnya. Penggunaan hewan coba yang besar membawa konsekuensi biaya yang besar pula, namun tidak jarang diperlukan hewan yang lebih tinggi misalnya anjing, babi, kera dan sebagainya.

TOKSISITAS AKUT. Percobaan ini meliputi *Single Dose Experiments* yang dievaluasi 3-14 hari sesudahnya, tergantung dari gejala yang ditimbulkan. Batas dosis harus dipilih sedemikian rupa sehingga

dapat memperoleh suatu kurva dosis respons yang dapat berwujud **respons bertahap** (misalnya mengukur lamanya waktu tidur) atau suatu **respons kuantal** (misalnya mati). Biasanya digunakan 4-6 kelompok terdiri dari sedikitnya 4 ekor tikus.

Peningkatan dosis harus dipilih dengan log-interval atau antilog-interval, misalnya: I. 10 mg/kgBB; II. 15 mg/kgBB; III. 22,5 mg/kgBB; IV. 33,75 mg/kgBB. Batas dosis ini diharapkan dapat menimbulkan respons pada 10-90% dari hewan coba. Perhitungan ED_{50} atau LD_{50} didasarkan atas perhitungan statistik. Nilai LD_{50} untuk zat kimia yang sama dapat berbeda 0,002 sampai 16 kali bila dilakukan di berbagai macam laboratorium. Karena itu harus dijelaskan lebih lanjut tentang prosedur yang dipakai, misalnya berat badan dan umur tikus, zat pelarut, jantan atau betina, lingkungan dan sebagainya. Jumlah cairan yang diberikan per oral pada tikus untuk semua golongan termasuk kontrol harus kira-kira sama, sedapatnya tidak melebihi 2 ml.

Cara pemberian obat harus dipilih sesuai dengan yang akan digunakan di klinik. Jadi untuk obat yang akan dipakai sebagai obat suntik perlu diuji dengan cara parenteral dan obat yang digunakan sebagai salep terutama harus diuji terhadap kulit.

Evaluasi tidak hanya mengenai LD_{50} , tetapi juga terhadap kelainan tingkah laku, stimulasi atau depresi SSP, aktivitas motorik dan pernapasan tikus untuk mendapat gambaran tentang sebab kematian. Hal ini harus dilengkapi dengan pemeriksaan laboratorium klinik dan pembuatan sediaan histologi dari organ yang dianggap dapat memperlihatkan kelainan.

Kematian yang timbul oleh kerusakan pada hati, ginjal atau sistem hemopoetik tidak akan terjadi pada hari pertama. Kematian yang ditimbulkan karena kerusakan alat tersebut di atas, baru timbul paling cepat pada hari ketiga.

TOKSISITAS JANGKA LAMA. Percobaan jenis ini mencakup pemberian obat secara berulang selama 1-3 bulan (percobaan subakut), 3-6 bulan (percobaan kronik) atau seumur hewan (*lifelong studies*). Memperpanjang percobaan kronik untuk lebih dari 6 bulan tidak akan bermanfaat, kecuali untuk percobaan karsinogenesis. Hal ini telah dibuktikan dengan membandingkan penelitian 6 bulan dengan yang lebih lama, dan ternyata tidak diperoleh informasi baru dengan memperpanjang penelitian.

Berlainan dengan percobaan toksisitas akut yang mengutamakan mencari efek toksik, maksud utama percobaan toksisitas kronik ialah menguji

keamanan obat. Menafsirkan keamanan obat (atau zat kimia) untuk manusia dapat dilakukan melalui serangkaian percobaan toksisitas terhadap hewan. Perhatikan, bahwa di sini digunakan istilah **menafsirkan**, karena ekstrapolasi data dari hewan ke manusia tidak dapat dilakukan begitu saja tanpa mempertimbangkan segala faktor perbedaan antara hewan dan manusia. Mendekati penilaian keamanan obat/zat kimia dapat dilakukan dengan tahapan berikut: (1) menentukan LD_{50} ; (2) melakukan percobaan toksisitas subakut dan kronik untuk menentukan *no effect levels*; dan (3) melakukan percobaan karsinogenesis, teratogenesis dan mutagenesis yang merupakan bagian dari penyaringan rutin mengenai keamanan.

Dalam melakukan studi di atas, segala perubahan berupa kumulasi, toleransi, metabolisme dan kelainan khusus di organ atau sistem organ tertentu harus dipelajari. Dan pada waktu tertentu sebagian tikus perlu dibunuh untuk mengetahui pengaruh bertahap obat terhadap organ. Sebagian lain digunakan untuk eksperimen pemulihan guna mempelajari reversibilitas dari kelainan yang terjadi. Pemeriksaan kimia darah, urin dan tinja perlu diusahakan agar dapat diikuti kelainan yang timbul.

MEKANISME TERJADINYA TOKSISITAS OBAT.

Berbagai mekanisme dapat mendasari toksisitas obat. Biasanya reaksi toksik merupakan kelanjutan dari efek farmakodinamik. Karena itu, gejala toksik merupakan efek farmakodinamik yang berlebihan. Suatu obat jantung yang bekerja menghambat konduksi atrioventrikular akan menimbulkan blok AV pada keracunan; suatu hipnotik akan menimbulkan koma. Hal ini akan lebih cepat terjadi, pada manusia yang hipereaktif terhadap obat bersangkutan.

Kelainan yang disebabkan oleh reaksi anti-gen-antibodi bermanifestasi sebagai reaksi alergi. Gugus kimia tertentu dapat menimbulkan reaksi toksik yang sama. Ketidakmurnian dalam sediaan hormon seperti insulin dapat menyebabkan reaksi toksik.

Zat pengisi laktosa dalam produk fenitoin dapat memperbesar bioavailabilitas sehingga meningkatkan kadar fenitoin dalam darah. Hal ini, dapat menimbulkan keracunan karena batas keamanan fenitoin sempit. Di bawah kadar darah 10 µg/ml fenitoin tidak efektif sedangkan di atas 20 µg/ml timbul reaksi toksik. Sedangkan penggunaan fenitoin dalam dosis 0,3 gram sehari dapat memberikan kadar darah yang sangat bervariasi yaitu 4-60 µg/ml.

Produk dekomposisi dari tetrasiklin yang berwarna coklat mengandung epi-anhidrotetrasiklin yang dapat merusak ginjal, dan karena itu tetrasiklin yang telah menjadi coklat tidak boleh digunakan lagi.

Kerusakan jaringan tubuh misalnya hati dan ginjal dapat mengganggu secara tidak langsung dan memudahkan terjadinya toksisitas.

2.5. HUBUNGAN ANTARA HEWAN COBA DENGAN MANUSIA

Perbedaan antara tikus dan manusia cukup besar. Memang suatu percobaan farmakologi maupun toksikologi hanya dapat berarti bila dilakukan pada manusia sendiri. Tetapi pengalaman telah membuktikan bahwa hasil percobaan toksisitas pada hewan coba dapat diekstrapolasikan pada manusia bila beberapa spesies hewan menunjukkan toksisitas yang sama. Sebagai suatu tindakan keamanan biasanya digunakan suatu faktor 10 x 10 dalam memperhitungkan bahaya pada manusia dari data hewan coba. Sepuluh yang pertama dimaksudkan untuk perbedaan spesies, dan sepuluh yang kedua dicadangkan untuk perbedaan individu (variabilitas). Juga hasil LD₅₀ zat kimia atau obat, sering diambil sebagai patokan LD₅₀ pada manusia jika tidak ada petunjuk yang menyarankan efek lain pada manusia. Data langsung toksisitas pada manusia diperoleh dari penelitian kasus keracunan. Selain itu percobaan pada manusia (uji klinik) yang dikontrol secara baik adalah yang paling relevan (Bab 1). Hal ini dapat dilakukan dengan sukarela-wan bila menyangkut suatu obat yang akan digunakan pada manusia, tetapi tidak etis dilakukan untuk suatu zat kimia yang tidak direncanakan untuk konsumsi manusia.

Subyek penelitian sebaiknya dipilih dari pasien dengan penyakit yang merupakan indikasi obat tersebut, setelah uji keamanan pada hewan tidak menunjukkan hal yang membahayakan. Ada baiknya menggunakan dosis sekecil mungkin pada percobaan pertama pada manusia ini untuk mengurangi risiko yang mungkin timbul. Kemudian dosis ini dapat ditingkatkan untuk mengetahui toleransi manusia.

Dalam percobaan toksikologi pada hewan harus digunakan dosis yang sangat besar karena ingin ditemukan kelainan jaringan atau efek toksik yang jelas. Dengan cara ini, reaksi yang jarang terjadi bisa dibuat lebih sering. Bila dengan dosis

terapi efek hepatotoksik hanya terjadi pada 1 per 10.000 orang, maka diperlukan ribuan tikus untuk percobaan dengan dosis ini sebelum terlihat reaksi pada 1-2 ekor tikus saja. Selain itu waktu observasi akan jauh lebih pendek bila kita menggunakan dosis yang lebih besar, sehingga akan mengurangi biaya pemeriksaan.

Namun akan timbul kesulitan dalam interpretasi hasilnya pada manusia, sebab kelainan yang ditemukan tidak dapat diekstrapolasikan begitu saja pada manusia. Interpretasi ini harus dilakukan dengan bijaksana dengan memperhitungkan besarnya dosis dan kondisi percobaan.

NILAI PREDIKTIF EKSPERIMEN HEWAN. Ada empat kombinasi kemungkinan jika hasil penelitian toksikologi atau farmakologi pada hewan kemudian dibandingkan dengan hasil klinik pada manusia.

Kemungkinan pertama dan ke dua ialah : jika hasil eksperimen hewan atau in vitro menyamai hasil klinik pada manusia; hal ini dapat berwujud hasil yang positif maupun hasil yang negatif.

Kemungkinan ketiga ialah, jika efek in vitro atau pada hewan coba menunjukkan hasil positif, tapi pada manusia efek itu tidak terlihat. Kemungkinan ke empat, ialah bila tidak terlihat efek pada hewan coba, tetapi timbul efek klinik pada manusia.

a) Hasil positif yang benar. Pada kemungkinan ini, eksperimen hewan benar telah meramalkan efeknya pada manusia. Kelainan yang tadinya ditemukan pada hewan coba, kemudian terbukti juga pada manusia. Hasil positif-positif ini jelas sangat diinginkan oleh toksikolog karena nilai prediktifnya berguna. Namun hasil positif-positif yang 100% agak jarang ditemukan. Hal ini biasanya berlanjut ke penemuan suatu obat yang dapat digunakan secara klinik.

b) Hasil negatif yang benar. Keadaan ini paling sering dijumpai: hasil yang negatif pada hewan juga negatif pada manusia. Untuk toksikolog, hal ini merupakan suatu penemuan penting, bila mengenai suatu efek samping potensial obat. Namun pernyataan ini memerlukan keyakinan yang mantap dari percobaan yang dilakukan, karena suatu hasil negatif lebih sulit dipastikan dibandingkan hasil yang positif.

c) Hasil positif palsu. Banyak obat yang dalam eksperimen hewan atau in vitro, memperlihatkan efek farmakologi ternyata tidak menunjukkan efek terapi pada manusia, atau hasilnya sangat mengecewakan. Beberapa diantara obat seperti ini akhir-

nya dipasarkan juga jika Badan Pengawasan Obat tidak cukup jeli melihat datanya. Karena itu hasil uji klinik yang dilakukan dengan baik harus menyertai pendaftaran suatu obat baru. Dalam bidang toksikologi, hasil positif-negatif ini berarti sifat toksik pada hewan tidak terlihat pada manusia. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan spesies atau dosis yang besar pada eksperimen tidak ditemui dalam terapi, atau karena perbedaan dalam sifat farmakokinetik dan metabolisme.

d) Hasil negatif yang palsu. Hasil ini merupakan hasil yang paling dikhawatirkan dalam toksikologi, karena eksperimen tidak mampu meramalkan efek samping atau sifat toksik yang terjadi pada manusia. Hal ini biasanya, bila menyangkut suatu obat, akan berakhir dengan ditariknya obat tersebut dari peredaran atau diberlakukannya restriksi dalam penggunaannya. Hasil negatif-positif ini mungkin disebabkan ekskresi yang lebih lambat pada manusia, metabolit yang berbeda, sensitivitas reseptor yang berbeda, perbedaan anatomi atau faal, adanya kondisi penyakit yang menyertai, induksi enzim dan sebagainya.

3. KERACUNAN

3.1. PILAHAN KERACUNAN

Anamnesis amat penting dan sering dapat menunjukkan adanya unsur keracunan. Tetapi ini hanya benar bila anamnesis menjurus ke suatu ceritera yang positif. Sering dokter dihadapkan pada pasien yang kesadarannya menurun sedangkan anamnesis keluarganya tidak banyak menolong.

Keracunan dapat terjadi karena beberapa hal, dan pilahan di bawah ini dapat membantu dalam mencari sebab keracunan.

PILAHAN MENURUT CARA TERJADINYA KERACUNAN

Self Poisoning. Pada keadaan ini pasien makan obat dengan dosis berlebihan tetapi dengan pengetahuan bahwa dosis ini tidak akan membahayakan. Jadi pasien tidak bermaksud bunuh diri, biasanya hanya untuk menarik perhatian lingkungannya. Pada anak muda kadang-kadang dilakukan untuk coba-coba, tanpa disadari bahwa tindakan ini dapat membahayakan dirinya.

Attempted Suicide. Dalam hal ini, pasien memang bermaksud bunuh diri, tetapi bisa berakhir dengan kematian atau pasien sembuh kembali bila ia salah tafsir tentang dosis yang dimakannya.

Accidental Poisoning. Ini jelas merupakan kecelakaan, tanpa faktor kesengajaan sama sekali.

Homicidal Poisoning. Keracunan ini akibat tindakan kriminal yaitu seseorang dengan sengaja meracuni orang lain.

PILAHAN MENURUT MULA WAKTU TERJADINYA KERACUNAN

Diagnosis keracunan kronik sulit dibuat, karena gejalanya timbul perlahan dan lama sesudah paparan. Gejala juga dapat timbul secara akut setelah pemajanan berkali-kali dalam dosis yang relatif kecil. Suatu ciri khas ialah bahwa zat penyebab diekskresi lebih lama dari 24 jam, waktu paruhnya panjang, sehingga terjadi akumulasi.

Juga mungkin terjadi suatu manifestasi kronik pada organ oleh zat kimia yang mempunyai $t_{1/2}$ pendek, namun sifat toksiknya terhadap organ yang kumulatif. Contoh untuk ini misalnya ialah nekrosis papila ginjal yang terjadi karena makan analgesik bertahun-tahun. Berbagai kelainan organ yang tidak dapat diterangkan patogenesisnya harus dicurigai sebagai akibat keracunan dan suatu anamnesis yang rinci sangat diperlukan.

Keracunan akut lebih mudah dikenal daripada keracunan kronik karena biasanya terjadi mendadak setelah makan sesuatu. Ciri lain ialah sering mengenai banyak orang, misalnya pada keracunan makanan, dapat mengenai seluruh keluarga atau warga sekampung. Gejala keracunan akut dapat menyerupai setiap sindrom penyakit, karena itu harus selalu diingat kemungkinan keracunan pada keadaan sakit mendadak dengan gejala seperti muntah, diare, konvulsi, koma dan sebagainya.

PILAHAN MENURUT ALAT TUBUH YANG TERKENA

Dalam pilahan ini keracunan digolongkan menurut alat tubuh yang terkena, misalnya racun SSP, racun jantung, racun hati, racun ginjal dan sebagainya. Suatu alat cenderung dipengaruhi oleh banyak macam obat, sebaliknya jarang terdapat obat yang hanya mengenai satu organ. Karbon tetraklorida

misalnya, bersifat toksik terhadap hati, ginjal dan jantung sekaligus.

PILAHAN MENURUT JENIS BAHAN KIMIA

Golongan zat kimia tertentu biasanya memperlihatkan sifat toksik yang sama. Misalnya golongan alkohol, fenol, logam berat, organoklorin dan lain-lain.

3.2. PENYEBAB KERACUNAN

Tidak ada batasan yang tegas tentang keracunan berbagai macam obat dan zat kimia, praktis setiap zat kimia mungkin menjadi penyebabnya.

Accidental poisoning terutama terjadi pada anak di bawah umur 5 tahun karena kebiasaannya memasukkan segala benda yang dijumpai ke dalam mulut. Obat berlapis gula atau asetosal pun menarik bagi mereka. Minyak tanah merupakan penyebab keracunan terbesar pada anak menurut survei keracunan yang dilakukan di Jakarta pada tahun 1971 dan 1972.

Barbiturat dan hipnotik-sedatif lain merupakan pilihan pertama untuk bunuh diri pada orang dewasa, sedangkan opiat biasanya merupakan penyebab pada anak muda yang menyalah-gunakannya. Keracunan insektisida dapat terjadi karena *self-poisoning* atau suatu kecelakaan karena kurang berhati-hati dalam penggunaannya. Namun dalam 20 tahun terakhir ini, keracunan insektisida merupakan salah satu penyebab paling sering di Indonesia.

Enterotoksin stafilokokus sering mencemari makanan dan menyebabkan keracunan. Demikian pula toksin botulinus mungkin terdapat dalam makanan kaleng yang sudah rusak karena pengawetan yang kurang sempurna. Makanan sehari-hari dapat mengandung racun yang amat kuat seperti sianida pada singkong, muskarin atau faloidin pada jamur, *ichthyosarcotoxin* pada ikan dan sebagainya. Jengkol dapat menyebabkan penyumbatan tubuli ginjal sehingga timbul hematuria dan anuria.

Keracunan *ptomain* dahulu disangka disebabkan oleh makanan basi (*ptoma = corpse*). Anggapan ini ternyata tidak benar. Pada kenyataannya banyak makanan yang justru dimakan setelah dibusukkan, misalnya keju Limburg, ikan busuk dan udang busuk yang disukai orang Eskimo dan telur busuk tidak menyebabkan keracunan. Banyak keja-

dian yang dahulu disangka keracunan *ptomain*, ternyata disebabkan oleh enterotoksin stafilokokus. Kemungkinan besar enterotoksin ini pula penyebab tersering dari keracunan makanan di Indonesia yang tidak diketahui etiologinya secara jelas.

Dengan berkembangnya industri di Indonesia, tentu tidak boleh dilupakan beraneka zat kimia yang digunakan di pabrik, yang semuanya merupakan bahaya potensial bila tidak diadakan tindakan pengamanan.

3.3. GEJALA DAN DIAGNOSIS KERACUNAN

Gejala yang mengarah ke suatu diagnosis keracunan sebanding dengan banyaknya jumlah golongan obat yang beredar. Makin banyak golongan obat yang beredar makin beragam gejala keracunan obat. Dan suatu gejala sering bersifat aspesifik, misalnya koma yang dapat disebabkan oleh hipnotik, obat perangsang SSP, salisilat, antidepresi dan lain-lain. Dalam hal ini anamnesis dapat membantu menegakkan diagnosis, walaupun harus selalu dicocokkan dengan gejala yang ditemukan, karena suatu botol yang digenggam oleh pasien mungkin bukan berisi zat penyebab keracunan. Jadi diagnosis memang sulit ditegakkan, karena harus dikenal segala efek farmakodinamik dari semua obat yang potensial bersifat racun. Namun biasanya keracunan menyangkut golongan obat tertentu dan beberapa diantaranya mempunyai gejala yang pasti. Obat-obat hipnotik misalnya, menimbulkan koma dengan tonus dan refleks otot menurun seperti dalam anestesia. Antikolinergik juga memperlihatkan gejala khas yaitu midriasis, takikardi, kulit merah dan panas. Petunjuk singkat mengenai gejala dan pengobatan beberapa keracunan yang sering terjadi dapat dilihat pada Tabel 52-1.

Pada pengelolaan pasien keracunan yang paling penting adalah penilaian klinis, walaupun sebabnya belum diketahui. Hal ini disebabkan karena pengobatan simptomatis sudah dapat dilakukan terhadap gejala-gejalanya. Diantaranya yang sangat penting pada permulaan keracunan ialah derajat kesadaran dan respirasi.

KESADARAN

Kesadaran merupakan petunjuk penting tentang beratnya keracunan. Makin dalam koma, ma-

kin berat keracunannya, dan angka kematian bertambah dengan bertambah dalamnya koma. Derajat koma ini sebanding dengan kadar obat dalam darah pasien, tetapi suatu kadar tertentu tidak menimbulkan derajat koma yang sama pada setiap orang. Hal ini berhubungan dengan toleransi dan perbedaan kepekaan seseorang.

Dalam toksikologi **derajat kesadaran** dibagi dalam 4 tingkat seperti pada anestesia.

Tingkat I. Penderita ngantuk tetapi mudah diajak bicara.

Tingkat II. Penderita dalam keadaan sopor, dapat dibangunkan dengan rangsang minimal, misalnya bicara keras atau digoyang lengannya.

Tingkat III. Penderita dalam keadaan soporokoma, hanya dapat bereaksi terhadap rangsangan maksimal yaitu dengan menggosok sternum dengan kepala tangan.

Tingkat IV. Penderita dalam keadaan koma, tidak ada reaksi sedikit pun terhadap rangsangan maksimal seperti di atas. Keadaan ini paling berat tetapi prognosisnya tidak selalu buruk.

RESPIRASI

Seringkali hambatan pada pusat napas merupakan sebab kematian pada keracunan, karena itu frekuensi napas dan volume semenit harus diperhatikan. Volume semenit dapat diukur dengan *Wright's spirometer* yang diletakkan di atas mulut dan hidung pasien; bila kurang dari 4 liter/menit, maka diperlukan O_2 dan respirator mekanik bila tersedia. Jalan napas juga sering terhambat oleh sekresi mukus yang dapat berbahaya bila tidak segera dibersihkan. Hal ini dijumpai pada keracunan insektisida organofosfat atau karbamat.

TEKANAN DARAH

Syok sering dijumpai pada keracunan. Biasanya keadaan syok tidak begitu berat dan dapat diatasi dengan tindakan yang sederhana. Syok berat biasanya berkaitan dengan kerusakan pusat vasomotor dan prognosisnya buruk.

KEJANG

Kejang menandakan adanya perangsangan SSP (misalnya oleh amfetamin), medula spinalis

(oleh strikнин) atau hubungan saraf otot (oleh insektisida organofosfat). Keadaan ini harus dibedakan dari penyakit yang menimbulkan kejang misalnya epilepsi, kejang demam dan sebagainya.

Kombinasi antara koma dan rangsangan SSP dapat terjadi pada keracunan beberapa obat. Misalnya metakualon dapat menimbulkan koma, hipertoni, refleks meninggi, klonus serta hiperekstensi refleks plantar.

PUPIL DAN REFLEKS EKSTREMITAS

Bertentangan dengan pendapat umum, gejala pupil dan refleks ekstremitas tidak begitu penting untuk diagnosis karena sangat bervariasi, kecuali pada keracunan atropin dan morfin. Juga dalam menentukan prognosis, gejala ini tidak dapat dijadikan pegangan. Pada keracunan hipnotik, pupil sering **anisokor** dan **midriasis menetap** tetapi tidak selalu menandakan prognosis buruk.

BISING USUS

Perubahan bising usus biasanya menyertai perubahan derajat kesadaran. Pada kesadaran tingkat III biasanya bising usus negatif, dan pada tingkat IV selalu negatif, sehingga tanda ini dapat dipakai untuk mencocokkan derajat kesadaran misalnya pada pasien yang bersimulasi (berpura-pura).

JANTUNG

Beberapa obat menimbulkan kelainan ritme jantung sehingga dapat terjadi gejala payah jantung atau henti jantung. Untuk menentukan keracunan obat misalnya digitalis, antidepresan trisiklik dan hidrokarbon berklorida serta pengobatannya, diperlukan pengetahuan khusus tentang mekanisme terjadinya aritmia ini.

LAIN-LAIN

Gejala lain tentu perlu juga diperhatikan, misalnya gangguan keseimbangan asam basa atau air, tanda kerusakan hati dan ginjal, kelainan EEG, retensi urin, muntah dan diare serta kelainan spesifik misalnya pada X-foto tulang dan lain-lain. Pada 6% pasien keracunan akut barbiturat atau hipnotik lain ditemukan bula di kulit.

3.4. PERANAN LABORATORIUM

Diagnosis akhir keracunan ditentukan oleh pemeriksaan analitik darah, urin atau muntahan pasien. Pemeriksaan laboratorium ini tidak mudah, karena obat di dalam tubuh mengalami perubahan molekular akibat proses biotransformasi.

Spesimen biologik dapat diperiksa secara kualitatif maupun kuantitatif. Pemeriksaan secara kualitatif dan semikuantitatif sudah cukup untuk diagnosis. Pemeriksaan kuantitatif yang memerlukan teknik dan alat yang lebih canggih terbatas nilainya sehingga tidak begitu praktis dilakukan, kecuali untuk penelitian.

Keterbatasan ini disebabkan oleh beberapa hal yaitu: (1) adanya variasi individu dalam biotransformasi; (2) terjadinya toleransi dan habituasi misalnya seorang yang biasa minum barbiturat kadang-kadang masih sadar dengan kadar dalam darah 8 mg%, sedangkan yang belum pernah mendapat barbiturat sudah tidak sadar dengan kadar 2 mg%; (3) adanya kombinasi obat yang dalam tubuh dapat mengubah kadar obat dan metabolitnya dalam darah; (4) digunakannya bermacam-macam metode untuk menentukan kadar dalam cairan biologik yang memberikan hasil berbeda-beda sehingga sukar untuk membandingkannya; (5) data kadar dalam kepustakaan jarang disertai penjelasan tentang fraksi yang diperiksa, obat bebaskan atau metabolit inaktifnya; dan (6) beberapa kombinasi obat mengganggu pemeriksaan kadar yang dilakukan, misalnya pengobatan dengan bemegrid mempersulit pemeriksaan kadar barbiturat.

Dengan mempertimbangkan faktor-faktor di atas dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan semikuantitatif saja sudah cukup. Untuk ini perlu disertakan data gejala pasien dan permintaan mengenai obat apa atau sedikitnya golongan apa yang harus diperiksa. Pemeriksaan ini cukup dilakukan dengan kromatografi lapis tipis. Dalam hal yang meragukan penentuan dapat diulangi dengan metode yang lebih akurat, misalnya kromatografi gas dan kromatografi cair kinerja tinggi (*high performance liquid chromatography*).

3.5. TERAPI INTOKSIKASI

Dewasa ini pengobatan keracunan umumnya dilakukan di bagian Penyakit Dalam, Ilmu Kesehatan Anak dan jika perlu di suatu unit perawatan

intensif. Hanya di beberapa tempat tertentu terdapat suatu *Poisoning Treatment Ward*, dengan staf khusus dan dilengkapi alat yang tidak banyak berbeda dengan perlengkapan suatu unit perawatan intensif. Banyak ahli berpendapat bahwa tidak diperlukan pengobatan di suatu *center* tertentu karena sebagian besar pasien memerlukan pengobatan simptomatik. Lima persen kasus memerlukan terapi khusus, misalnya hemodialisis. Antidotum khusus hanya tersedia untuk kurang dari 2-3% kasus, misalnya pada keracunan Pb, As, Hg, sianida, insektisida organofosfat, karbamat, derivat morfin dan warfarin. Tetapi tidak dapat disangkal bahwa suatu unit keracunan banyak manfaat dan keunggulannya, yang tercermin dari kecilnya *fatality rate* dalam unit seperti ini (kurang dari 1-2% pada institusi yang baik). *Case fatality rate* di Indonesia (1979-1983) untuk keracunan pestisida berkisar antara 4,1-7,7%.

Dalam tiga dekade terakhir ini pengobatan keracunan mengarah ke prinsip merawat pasien dan tidak memberi pengobatan berlebihan. Hal ini terlihat jelas pada pengobatan keracunan barbiturat. Pengobatan simptomatik tidak kalah pentingnya dari penggunaan antidotum. Selama fungsi vital tubuh pasien dapat dipertahankan maka biotransformasi dan ekskresi obat tetap berlangsung, dengan demikian dapat mengatasi keracunannya sendiri. Keadaan menjadi lebih sulit jika terjadi komplikasi kerusakan alat penting misalnya otak, hati dan ginjal.

KEADAAN DARURAT

Dalam menangani pasien keracunan, pertimbangan pertama ialah memutuskan apakah diperlukan suatu tindakan segera terutama pada fungsi vital, karena itu tindakan darurat meliputi penanganan gagal napas dan syok serta mencegah absorpsi obat lebih lanjut.

GAGAL NAPAS. Hambatan respirasi tidak hanya terjadi pada keracunan obat hipnotik sedatif, tetapi juga pada obat lain, misalnya salisilat dan obat perangsang SSP. Gangguan napas dapat berakibat anoksia dan gangguan keseimbangan asam basa.

Sering sekresi saliva dan bronkus menyumbat jalan napas, terutama pada keracunan obat kolinerjik. Dalam hal ini membersihkan mulut dan jalan napas merupakan tindakan pertama yang harus dilakukan. Untuk mengurangi kemungkinan aspirasi, pasien harus selalu dibaringkan dalam posisi miring

bergantian pada sisi kanan atau kiri bila ia tidak sadar.

Evaluasi napas yang obyektif dapat diukur dengan respirometer; bila volume semenit kurang dari 4 liter maka diperlukan oksigen. Pengukuran pH, PCO₂, PO₂ dan standar bikarbonat dari darah arteri juga diperlukan. Dalam keadaan darurat niketamid boleh digunakan sebagai perangsang napas; pemberian satu kali 2 ml sudah cukup.

Jika terjadi apne atau keadaan yang mendekati apne, maka suatu respirator mekanik harus dipakai. Bila pipa endotrakeal dari respirator perlu dipertahankan lebih dari 48 jam, maka harus dilakukan trakeotomi untuk mencegah kerusakan pipa suara.

SYOK. Pada keracunan barbiturat, syok terjadi karena depresi otot jantung dan berkurangnya curah jantung. Kedua-duanya rupanya berdasarkan mekanisme sentral. Curah jantung menurun karena alir balik vena terganggu oleh dua hal: (1) permeabilitas kapiler meninggi, sehingga terjadi ekstrasvasi cairan dengan akibat berkurangnya volume darah; dan (2) katup vena di ekstremitas tidak bekerja secara baik, sehingga darah terkumpul di bagian vena. Kemungkinan besar mekanisme ini juga terdapat pada keracunan sedatif lain. Berdasarkan pendapat di atas, maka urutan tindakan untuk mengatasi syok pada keracunan barbiturat ialah: (1) pasien diletakkan dalam sikap yaitu tungkai sedikit (± 10 cm) ke atas; (2) berikan metaraminol 5 mg IM dan diulangi 2-3 kali dengan interval 20 menit bila perlu; tekanan darah tidak boleh melebihi 100 mm Hg sistolik, karena pada tekanan di atas 100 mm Hg terjadi inefisiensi kerja jantung serta vasokonstriksi pembuluh darah ginjal; (3) bila tindakan di atas belum menolong dapat diberikan infus dekstran (berat molekul 60-70.000); (4) oksigen perlu selalu diberikan; (5) asidemia dan payah jantung memperhebat syok dan tindakan untuk mengatasi kedua hal ini perlu dilakukan; dan (6) hidrokortison 100 mg tiap 6 jam dapat ditambahkan dalam pengobatan kasus yang resisten.

PREVENSI ABSORPSI OBAT. Bila keracunan terjadi melalui kulit, harus diingat bahwa tidak boleh menggunakan zat pelarut organik untuk membersihkan; sabun dan air merupakan pembersih yang paling baik. Pada keracunan per inhalasi, pasien harus dipindahkan ke ruangan yang segar.

Bila obat ditelan, ada 3 jalan untuk mengeluarkannya, yaitu dengan menimbulkan muntah, membilas lambung dan memberikan pencacah. Menim-

bulkan muntah pada pasien yang sadar dilakukan dengan cara mengorek dinding farings belakang dengan spatel atau memberikan apomorfine 5-8 mg subkutan. Pemberian larutan garam tidak begitu baik karena ada kemungkinan terjadi penyerapan garam berlebihan. *Mustard* dapat diberikan dua sendok makan dalam segelas air hangat. Tindakan ini mungkin sia-sia bila penyebab keracunan adalah antiemetik.

Bilas lambung dengan pipa karet berdiameter besar dianggap lebih berguna sebab memungkinkan keluarnya tablet yang belum hancur. Tindakan ini hanya boleh dikerjakan bila pasien sadar. Cara yang baik untuk mengerjakannya ialah dalam sikap miring ke kiri, kepala lebih rendah untuk mengurangi kemungkinan aspirasi paru. Prosedur ini dikerjakan dalam 4 jam setelah obat ditelan, kecuali untuk salisilat dan barbiturat atau obat lain yang memperpanjang waktu pengosongan lambung. Cairan yang biasa digunakan untuk ini ialah air hangat, tetapi dalam beberapa keadaan bisa digunakan larutan lain, misalnya untuk sianida dan pemutih pakaian diberikan larutan tiosulfat dan untuk opiat digunakan larutan KMnO₄.

Pemberian pencacah meningkatkan peristaltis usus sehingga waktu absorpsi berkurang. Karbon aktif kadang-kadang berguna untuk menyerap obat yang terdapat dalam saluran cerna atau yang diekskresi melalui empedu. Bubuk karbon aktif dalam suspensi air, dapat diberikan melalui *nasogastric tube*. Dosis awal 35-50 gram, disusul dengan dosis 15-20 g setiap 4-6 jam. Dengan demikian waktu paruh eliminasi dapat dikurangi, misalnya fenobarbital dari 110 menjadi 19,8 jam, karbamazepin dari 32 menjadi 17,6 jam, fenilbutazon dari 51,5 menjadi 36,7 jam. Hasil serupa juga diperoleh pada digoksin, propoksifen, nadolol, sotalol dan teofilin. Namun perlu diingat bahwa karbon aktif hanya merupakan tindakan tambahan, tidak dapat menggantikan cara pengobatan kausal dan simptomatik lainnya.

TINDAKAN LAIN

Selain perawatan yang baik, pasien memerlukan pengobatan simptomatik lain yang tidak banyak berbeda dengan pengobatan penyakit. Karena itu penilaian keadaan klinik sangat penting. Hal-hal tersebut di bawah ini mungkin diperlukan: (1) barbiturat atau diazepam untuk kejang-kejang; (2) cairan IV untuk mengatasi gangguan keseimbangan air

dan elektrolit serta gagal ginjal; atau (3) antibiotik pada komplikasi radang paru.

Tindakan simptomatik lain yang lebih khusus dan penting untuk mempercepat ekskresi obat diperlukan untuk kira-kira 5% dari pasien keracunan. Ada beberapa cara untuk ini yaitu transfusi (*exchange transfusion*), dialisis peritoneal, diuresis paksa, hemodialisis dan hemoperfusi (lihat Tabel 52-2).

TRANSFUSI DAN DIALISIS PERITONEAL. Cara ini paling aman dan dapat dikerjakan di rumah sakit kecil tanpa alat khusus. Transfusi total misalnya dapat dikerjakan pada anak yang menderita kerusakan elemen darah akibat keracunan. Pada dialisis peritoneal, peritoneum berfungsi sebagai membran semipermeabel dan karena perbedaan kadar, racun akan berdifusi ke cairan dialisis yang kemudian dikeluarkan lagi dari abdomen. Tidak semua keracunan dapat diatasi dengan tindakan dialisis. Syarat terpenting ialah bahwa zat toksik yang aktif dapat dikeluarkan dalam jumlah cukup besar. Bila hanya metabolit yang tidak aktif yang diekskresi, maka tindakan dialisis tidak akan mengatasi keracunan.

Perbedaan kadar jelas sangat menentukan. Bila kadar obat bebas dalam darah besar, maka dialisis akan lebih berhasil. Fenobarbital sering mencapai kadar 15 mg% dan karena itu dialisis sangat berguna. Sedangkan klordiazepoksid pada keracunan hanya mencapai kadar sekitar 0,5 mg%, hal ini menerangkan inefektivitas dialisis. Dialisis peritoneal efektivitasnya hampir menyamai diuresis paksa tetapi tidak ada bahaya dan kontraindikasi mutlak sejauh syarat di atas dipenuhi. Obat yang dapat dipercepat ekskresinya oleh dialisis peritoneal ialah alkohol, metilalkohol, amfetamin, barbiturat kerja panjang, asam borat, bromida, karbon tetraklorida, sikloserin, salisilat, metilsalisilat, primidon, natrium klorat dan sulfonamid. Cairan yang digunakan untuk dialisis peritoneal ialah cairan dialisis baku yang ditambah dengan : (1) 3 ml KCl (berisi 1 gram KCl/5 ml); (2) heparin 1.000 U; (3) 2 ml prokain 1%; dan (4) bila terjadi overhidrasi ditambah 50 ml glukosa 50%.

Cairan dengan suhu $\pm 37^{\circ}\text{C}$ sebanyak 2 liter untuk orang dewasa (kurang dari 200 ml untuk bayi) dimasukkan ke dalam rongga peritoneum melalui trokar selama 10 menit. Tiga puluh menit kemudian cairan ini dikeluarkan lagi dengan jalan *hevel* dan prosedur ini diulangi terus sampai pasien sadar.

DIURESIS PAKSA. Diuresis paksa ialah tindakan memberi cairan parenteral dalam jumlah besar (0,5-1,5 liter sejam) untuk mempercepat ekskresi obat melalui ginjal. Semakin besar ekskresi bahan aktif oleh ginjal, semakin berhasil prosedur ini. Syarat untuk dilakukannya tindakan ini adalah : (1) keracunan harus cukup berat; (2) obat harus larut dalam air; (3) berat molekul obat harus kecil; (4) obat tidak diikat oleh protein atau lemak; (5) obat tidak dikumulasi dalam suatu rongga atau organ tubuh, dan (6) obat tidak diekskresi lebih cepat melalui jalan lain misalnya paru atau usus. Obat yang memenuhi kriteria ini misalnya alkohol, metilalkohol, amfetamin, fenobarbital dan barbitat, bromida, litium, meprobamat, salisilat dan metilsalisilat, primidon, kina, kulinidin dan sulfonamid.

Tindakan ini mudah dilaksanakan tetapi mengandung bahaya yang tidak boleh diabaikan karena itu hanya dilakukan bila ada indikasi yang baik dan dipenuhi syarat-syaratnya. Keadaan pasien harus dievaluasi sebelumnya dan beberapa kontraindikasi harus diperhatikan. Bila obat tidak diekskresi dalam bentuk aktif oleh ginjal maka diuresis paksa tidak bermanfaat. Adanya gangguan fungsi vital, misalnya gagal jantung, insufisiensi ginjal dan syok merupakan kontraindikasi prosedur ini. Udem paru mungkin timbul oleh racunnya sendiri misalnya metakualon, maka penambahan cairan dalam jumlah besar tentu akan memperburuk keadaan. Pemeriksaan kadar elektrolit setiap waktu juga diperlukan.

Pada prinsipnya cairan diberikan dalam jumlah kira-kira 500 ml/jam, yang mungkin perlu ditambah sampai 1-2 liter/jam bila ada dehidrasi, misalnya pada keracunan salisilat. Pedoman pemberiannya adalah sebagai berikut : (1) 300 ml elektrolit ditambah 80 ml urea 50% per jam untuk 4 jam pertama; bila diuresis tidak melebihi 350 ml/jam, diuresis paksa harus dihentikan, karena keadaan ini menandakan adanya insufisiensi ginjal; (2) bila diuresis baik, cairan ditingkatkan sampai 600 ml elektrolit ditambah 30 ml urea 50% per jam untuk 4 jam berikutnya; (3) prosedur diteruskan dengan 400 ml/jam sampai pasien sadar.

Elektrolit yang digunakan pada dasarnya mengandung NaCl 0,9% dan laevulosa 5%. Pada keracunan salisilat atau asam lain (fenobarbital) dapat ditambahkan natrium bikarbonat 1,26% dan KCl 1,5% (untuk keracunan salisilat saja), ini disebut **diuresis alkali**. Diuresis asam dengan pemberian amonium klorida 1% yang dahulu dilakukan pada keracunan kina dan amfetamin tidak lagi dianjurkan.

karena manfaatnya kecil sedang bahaya cukup besar yaitu terhadap fungsi ginjal dan jantung. Tetapi untuk diuresis alkali, pH urin harus di atas 7,5 dan untuk diuresis asam, pH urin harus di bawah 7,0. Bila urin tidak memenuhi syarat di atas, maka harus ditambahkan bikarbonat untuk diuresis alkali dan amonium klorida untuk diuresis asam. Sebagai tambahan, furosemid dapat digunakan untuk memperlancar diuresis.

HEMODIALISIS DAN HEMOPERFUSI. Mekanisme detoksikasi prosedur ini sama dengan dialisis peritoneal, tetapi diperlukan alat khusus dan lebih banyak ketrampilan. Seperti metode lain di sini juga harus dipenuhi kriteria bahwa obat atau zat kimia harus dapat didialisis. Keterangan lebih lanjut mengenai prosedur dapat ditemukan dalam buku yang lebih spesifik.

Pada hemoperfusi, darah dialirkan ke dalam tabung yang berisi kolom karbon aktif yang dipreparasi secara khusus, minyak atau resin penukar anion misalnya amberlite. Darah yang bebas obat dikembalikan lagi ke dalam sirkulasi vena. Tindakan ini teoritis akan sedikit mengganggu keutuhan eritrosit dan elemen darah lain, tetapi pengalaman menunjukkan harapan yang baik di masa mendatang.

TINDAKAN DAN PENGOBATAN BERLEBIHAN

Beberapa tindakan sering dilakukan tanpa alasan yang tepat sehingga justru banyak kesalahan yang telah dilakukan dalam mengatasi keracunan. Pemberian analeptik yang dulu dilakukan untuk pasien dalam keadaan koma, tidak ada gunanya karena efek analeptik hanya sebentar serta menimbulkan bahaya kejang dan aritmia jantung.

Dalam tahun 1945 waktu digunakan analeptik untuk mengatasi koma, kematian karena keracunan barbiturat kira-kira 25%, sekarang angka ini turun sampai 1-2%. Ini dicapai dengan pengobatan simptomatik dengan menghilangkan atau mengobati syoknya saja, sentralisasi perawatan dan menghentikan penggunaan analeptik (amfetamin dan bemegrid).

Pemberian cairan IV tidak diperlukan untuk 12 jam pertama walaupun pasien dalam keadaan koma kecuali bila terdapat dehidrasi misalnya pada keracunan salisilat.

Kateterisasi dan diuresis paksa adalah contoh lain dari tindakan yang sering berlebihan. Inkontinensia urin pada keracunan tidak memerlukan kateterisasi sebab tidak berlangsung lama. Inkontinensia di sini merupakan tanda perbaikan tonus kandung kemih dan tanda bahwa pasien akan sadar. Kateterisasi kandung kemih sering menimbulkan sistitis yang sulit diobati. Diuresis paksa sering dikerjakan tanpa indikasi yang tepat mengingat bahwa hanya keracunan obat yang diekskresi dalam bentuk aktif melalui urin yang diperbaiki oleh tindakan ini. Pada keracunan obat yang dapat menyebabkan udem paru (misalnya metakualon) tindakan diuresis paksa dapat membahayakan pasien.

Antibiotik sebagai profilaksis hendaknya tidak diberikan secara rutin. Sedangkan **pernapasan mulut ke mulut** dapat berbahaya jika kadar obat di paru cukup besar. Seorang dokter dilaporkan menderita keracunan oleh tindakan ini waktu menolong pasien dengan intoksikasi insektisida organofosfat.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Alkohol (etil)		Muntah, delirium dan depresi SSP	Simtomatik. Beri kopi tubruk. Emetik dengan <i>mustard</i> satu sendok makan dalam air atau garam dapur.
Anilin (lain-lain: asetanilid, fenasetin, aselaminofen)	: 8-20 g	Akut : methemoglobinemia dengan sianosis. Darah berwarna coklat, kulit dingin, tekanan darah turun, nadi lemah, pernapasan cepat, dangkal. Delirium dan perangsangan SSP. Koma. Kronik : Nefritis menahun, anemia.	Vitamin C 1 g IV. Biru metilen 1 % 1 mg/kgBB IV, perlahan-lahan. Simtomatik dengan perhatian terhadap sirkulasi dan pernapasan. Hentikan obat dan selanjutnya simtomatik.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Antihistamin		Depresi SSP sampai koma. Kejang disusul dengan depresi pernapasan. Mulut kering. Takikardia.	Simtomatik, perhatikan pernapasan. Bila kejang diberi antikonvulsan, gunakan 3-4 ml tiopental 2-5 %, secara IV. Luminal tidak boleh diberikan.
Arsen trioksida	200-300 mg 100 mg	Akut : Tenggorokan tercekik dan sukar menelan. Kolik usus, dinding perut sakit, diare berdarah, muntah, oliguria, kejang, koma dan syok. Kronik : Lemah, mual. Gejala seperti koriza akut. Stomatitis, salivasi, dermatitis, <i>arsenic melanosis</i> . Edema lokal pada kekopak mata dan pergelangan kaki. Keratosis palmaris dan plantaris, hepatomegali, sirosis, kerusakan ginjal dan ensefalopati.	Morfin untuk menghilangkan nyeri. Bilas lambung. Beri susu. Berikan BAL 2,5 mg/kgBB IM, tiap 4 jam sampai 10 mg/kgBB. Berikan BAL 2,5 mg/kgBB IM, diulangi sampai 4 kali. Bila gejala timbul kembali, pengobatan diulangi lagi.
Asam dan basa kuat (HCl, H ₂ SO ₄ , KOH, NaOH)		Korosif	Simtomatik: beri susu. Bila tertelan dalam larutan pekat, jangan melakukan bilas lambung.
Asam borat	15 g	Muntah, diare, suhu badan menurun, rasa lemah, sakit kepala, tidak tenang, <i>rash erythematous</i> .	Simtomatik; diuresis paksa.
Aspirin	20 - 30 g	Hiperventilasi, keringat, muntah, delirium, kejang dan koma. Akhirnya depresi napas.	Simtomatik (awasi pernapasan). Beri susu. Bilas lambung dengan Na-bikarbonat 5%, vitamin K bila ada perdarahan. Antikonvulsi tidak boleh diberikan.
Atropin (alkaloid beladona dan antikolinergik lain)	500-1000 mg (jumlah lebih kecil mungkin sudah berbahaya)	Mulut kering, kulit merah dan panas mirip beledru pada perabaan; penglihatan kabur dan midriasis; takikardia, retensi urin, delirium, halusinasi dan koma.	Simtomatik: beri susu. Bilas lambung dengan air. Kateter urin. Perhatikan pernapasan dan sistem kardiovaskuler.
Barbiturat: fenobarbital	5 g	Refleks berkurang, depresi pernapasan, koma, syok. Pupil kecil, dilatasi pada akhirnya.	Bilas lambung walaupun sudah lebih dari 4 jam. Tinggalkan 30 g larutan MgSO ₄ dalam usus. Beri kopi tumbuk.
pentobarbital dan sekobarbital.	3 g	Sama dengan fenobarbital, hanya berlangsung lebih pendek.	Diuresis paksa hanya pada keracunan fenobarbital. Hemodialisis paling baik. Bila perlu berikan 2 ml niketamid untuk memperbaiki pernapasan.
Bensin		Inhalasi atau oral : mual, muntah, sakit kepala, penglihatan terganggu, mabuk, koma, depresi sentral dan depresi napas. Kronik : Lihat keracunan timbal	Simtomatik: epinefrin dan norepinefrin tidak boleh diberikan karena bisa menimbulkan fibrilasi ventrikel.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Bromida (Karbromal, Bromisovalum)		Akut : jarang, karena dimuntahkan. Subakut atau kronik : muntah, sakit perut, gelisah, delirium dan kelainan mental serta neurologik lain; dapat menjurus ke bunuh diri. Koma.	Bila mungkin beri oral : NaCl atau NH_4Cl 6 g/hari. HCT 2 x 25 mg atau furosemide 40 mg.
Dipiron		Angioneurotik edema dan kelainan kulit, eksitasi, kadang-kadang agranulositosis.	Simtomatik: Gejala-gejala kulit dan angioneurotik edema dapat diberikan antihistamin dan 0,3 ml epinefrin 1 per-mil subkutan.
Fenol	1 g	Korosif (sel lendir mulut dan usus), sakit hebat, muntah, koma & syok. Kerusakan ginjal.	Simtomatik: beri susu. Bilas lambung dengan hati-hati, bila ada gunakan <i>oleum olivarium</i> .
Insektisida Golongan organo-fosfat misalnya, DDVP, diazinon, malation dan paration.	Setiap dosis berbahaya	Keracunan lewat oral, inhalasi dan kontak kulit; muntah, diare, hipersalivasi, bronkokonstriksi, keringat banyak, miosis, bradikardia (kadang-kadang takikardia); tensi menurun, kejang atau paralisis. Depresi pernapasan.	Bersihkan jalan napas. Berikan segera 2 mg atropin sulfat IV diulang tiap 10-15 menit sampai terlihat muka merah, hipersalivasi berhenti dan bradikardia berubah menjadi takikardia dan kulit tidak berkeringat lagi. Observasi pasien terus-menerus dan bila gejala kembali, ulangi pemberian atropin.
Golongan karbamat (karbaril, Baygon)		Seperti organofosfat	Beri cepat atropin sulfat 2 mg IV, diulang tiap 10-15 menit sampai atropinisasi penuh.
Golongan organoklorin misalnya aldrin, BHC, DDT, dieldrin, endrin, klordan, tiordan dan toksafen.	DDT 15-30 g Endrin : 1,5 g	Kejang, tremor, koma. Kemudian dapat timbul paralisis.	Simtomatik. Bilas lambung dan tinggalkan larutan Mg SO_4 30 g. Fenobarbital 100-200 mg IM atau 5-10 mg diazepam IV.
Jamur		Tergantung jenis jamur: Gejala muskarinik, atau degenerasi sel hepar dan ginjal.	Atropin sulfat 2 mg SK dan simtomatik.
Jengkol		Kolik ureter dan renal, hematuria, oliguria, kadang-kadang anuria dengan bahaya uremia.	Natrium bikarbonat 4 x 2 g per oral sehari. Bila ada anuria pengobatan tersebut di atas tidak berguna. Obati-lah sebagai pasien uremia.
Kalium permanganat		Kristal : bekerja korosif (Larutan : tidak berbahaya), muntah, nadi lemah, kulit dingin, kolaps, dan edema glotis.	Beri putih telur, susu dan laksanakan, bilas lambung. Persiapkan untuk trakeotomi.

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
Kamfer	2 g oral	Kejang.	Simtomatik, luminal 100-200 mg IM.
Karbon monoksida		Sakit kepala, koma, depresi pernapasan dan syok. (<i>oronasal mask</i>).	Pernapasan buatan dengan O ₂ murni di bawah tekanan.
Karbon tetraklorida	2 - 10 ml	Mual, muntah, sakit kepala, kulit dingin, kejang, koma, fibrilasi ventrikel. Gangguan fungsi hati dan ginjal. Kematian karena depresi napas.	Simtomatik. Pernapasan buatan dengan O ₂ . Infus glukosa. Epinefrin dan norepinefrin tidak boleh diberikan.
Kodein (opiat lain)		Mual, muntah, pusing, kulit dingin, pupil kecil. Depresi napas. Koma.	Bila ada depresi napas, berikan nalokson HCl 5-10 mg. Bila tidak ada depresi napas simtomatik saja.
Marihuana (ganja)	tinggi sekali	Menyerupai keracunan atropin dengan perbedaan (lihat atropin) : halusinasi nyata sebelum koma, mulut kering tidak begitu hebat; retensi urin tidak ada; midriasis tidak jelas.	Simtomatik. Tidak berbahaya, kesadaran pulih setelah 1/2 - 1 hari tanpa amnesia.
Metilalkohol (dalam bahan bakar ; 5-10 %)	30 ml	Setelah periode laten 8-32 jam : depresi SSP, asidosis, retinitis, buta, sakit kepala, sakit perut kulit dingin, mengigau, koma. Bradikardia menandakan prognosis buruk.	Diuresis paksa. Simtomatik dengan memperbaiki asidosis, pernapasan diawasi. Berikan etilalkohol untuk menghambat oksidasi metanol. Berikan asam nikotin IV untuk dilatasi arteri retina, sesudah koma diatasi.
Minyak tanah	120-150 ml. Dua sendok teh bila teraspirasi	Aspirasi dalam paru-paru paling berbahaya. Iritasi saluran cerna. Depresi SSP dengan depresi napas. Muntah : aspirasi dengan akibat dispnea, asfiksia, udem paru, dan pneumonitis, dan kadang-kadang kejang.	Bilas lambung tidak boleh. Simtomatik saja. Berikan O ₂ <i>under pressure</i> , bila ada edema paru. Antibiotika profilaktik.
Morfin	120-150 mg. 60 mg berbahaya	Seperti kodein	Seperti kodein.
Natrium fluorida (racun kecoa)	2-5 g	Kolik usus, muntah, diare, kejang tetaniform (<i>Chvostek's sign</i>); paralisis pernapasan.	Berikan infus glukosa 5 % dan CaCl ₂ 10 % IV (bisa diu-langi). Simtomatik, berikan Al-hidroksida gel secara oral.
Natrium hipoklorit (pemutih pakaian, bukan detergen)	30 ml larutan 15 %	Bila pekat lebih berbahaya, dan bersifat korosif pada selaput lendir. Perforasi lambung, perdarahan, syok dan striktur (kemudian).	Simtomatik, beri susu, putih telur atau MgO. Jangan di-beri Na-bikarbonat. Bilas lambung harus hati-hati.
Natrium nitrit	1 gram	Hipotensi, sianosis karena methe-moglobinemia, kejang dan koma.	Bilas lambung. Berikan 500 mg vitamin C IV. Biru metilen 1 %, 1 mg/kgBB IV.
Nikotin	60 mg - 3 batang sigaret yang	Sakit kepala, pusing, tremor, kejang paralisis pernapasan, koma.	Tidak ada antidotum. Bilas lambung dan laksanakan dengan

Tabel 52-1. KERACUNAN DENGAN TINDAKAN TERAPINYA (Sambungan)

Nama zat	Perkiraan dosis letal	Tanda dan gejala	Terapi
dilarutkan dalam air.			
Nitrogen dioksida (NO ₂)		Sebagai gas menimbulkan iritasi mata dan saluran napas. Udem paru, dispnea, bronkiolitis obliterans, koma.	MgSO ₄ 30 g. Pernapasan buatan. Bersihkan jalan napas. Berikan O ₂ dan prednison dosis besar.
Reaksi obat		Bermacam-macam reaksi kulit; demam obat, angioneurotik udem, reaksi serum, reaksi anafilaktik dan lain-lain.	Beri 0,3 ml adrenalin 1 %, subkutan, harus diulangi tiap 7-10 menit sampai ada perbaikan. Antihistamin. Deksametason 2 x 1 mg oral selama 4 hari.
Sianida (singkong)		Mual, muntah, pernapasan cepat, delirium, sianosis, koma.	Beri segera 50 ml Na tiosulfat 25 % IV.
Timbal		Akut : jarang Kronik : sakit kepala, rasa logam dalam mulut. Garis biru pada gusi, sakit perut (kolik), diare, anemia, basophilic stippling dari eritrosit. Paralisis dan kejang. Koproporfirinuria, kelainan radiologi pada tulang.	Berikan 1 g CaNa ₂ EDTA dalam infus 500 ml glukosa 5 % dua kali sehari selama 3 hari. Ca glukonat 2 g IV. Laksan dengan MgSO ₄ . Luminal 100-200 mg IM bila ada kejang, atau diazepam IV.
Tingtur yodium Tingtur yodium pekat.	30-60 ml.	Bila pekat bersifat korosif. Hipotensi, takikardia, delirium, stupor, nefritis.	Berikan air tajin dan susu dengan segera. Bilas lambung dengan larutan Na-tiosulfat 10 %.
Warfarin atau derivat dikumarol (racun tikus)	Dosis berbahaya 1-2 mg/kgBB untuk 6 hari.	Perdarahan kulit dan mukosa.	Vitamin K 50 mg IM atau 3 kali 50 mg oral sehari. Fitomenadion, jauh lebih poten dan bermanfaat.

Tabel 52-2. MANFAAT DIALISIS DAN DIURESIS PAKSA PADA KERACUNAN

Nama zat	Diuresis paksa	Dialisis peritoneal	Hemodialisis	Keterangan
Alkohol (etil)	++	++	+++	Penyembuhan dengan dialisis peritoneal dipercepat bila pada dialisis ditambahkan alkali.
Alkohol (metil)	++	++	+++	
Amfetamin	++	++	++	
				Diuresis paksa dengan menambahkan amonium klorida akan meninggikan eliminasi.

Tabel 52-2. MANFAAT DIALISIS DAN DIURESIS PAKSA PADA KERACUNAN (Sambungan)

Nama zat	Diuresis paksa	Dialisis peritoneal	Hemodialisis	Keterangan
Amitriptilin	0	0	0	
Anilin	++	?	++	
Asam borat	0	+++	+++	Jangan mencoba melakukan diuresis paksa karena kemungkinan adanya gagal ginjal.
Barbiturat masa kerja lama	++	++	+++	Penyembuhan dengan dialisis peritoneal akan dipercepat dengan menambahkan albumin.
masa kerja sedang	0	+	+	
masa kerja singkat	0	+	+	
Bromida	+++	+++	+++	
Desipramin	0	0	0	
Diazepam	0	0	0	
Dikloralfenazin	+++	+++	+++	
Etilen glikol	++	++	++	
Etinamat	?	0	++	
Etklorvinol	0	+	+++	
Fenasetin	+	?	++	
Fenotiazin	0	0	++	
Fluorida	+	?	+++	
Glutetimid	0	+	++	Penyembuhan akan dipercepat dengan menambahkan emulsi lemak pada dialisis.
Imipramin	0	0	0	
Isoniazid	0	+	++	
Jamur (<i>Amanita phalloides</i>)	?	?	+++	Hemodialisis mungkin tidak efektif 36 jam sesudah makan jamur.
Karbon tetraklorida	0	++	++	Jangan mencoba melakukan diuresis paksa karena kemungkinan adanya gagal ginjal.
Kinin & Kinidin	++	0	0	Diuresis paksa.
Kloralhidrat	+++	+++	+++	
Klordiazepoksid	0	0	0	
Litium	+++	+++	+++	
Meprobamat	++	0	+	
Metakualon	0	?	++	Diuresis paksa jangan dilakukan karena cenderung timbulnya edema pulmoner.
Metakualon + difenhi-	0	?	++	Hemodialisis hanya dikerja-

Tabel 52-2. MANFAAT DIALISIS DAN DIURESIS PAKSA PADA KERACUNAN (Sambungan)

Nama zat	Diuresis paksa	Dialisis peritoneal	Hemodialisis	Keterangan
dramin				kan bila kadar dalam darah lebih dari 12 mg % pada pasien yang tidak toleran terhadap obat ini. Diuresis paksa jangan dilakukan karena cenderung timbulnya edema paru yang berbahaya.
Metilpentinol	+	+	+	
Metil salisilat	+++	+++	+++	Penyembuhan dengan dialisis peritoneal akan dipercepat dengan menambahkan albumin pada dialisat.
Metiprilon	+	+	+	
Misolin	++	++	+++	Seperti pada barbiturat masa kerja lama.
Natrium klorat	0	+++	+++	Jangan mencoba melakukan diuresis paksa karena kemungkinan adanya gagal ginjal.
Nitrazepam	0	0	0	
Nerotriptilin	0	0	0	
Paraldehid	+	++	?	
Parasetanol	0	?	++	
Penghambat monoamin oksidase	?	?	++	
Penisilin	++	++	++	
Salisilat	+++	+++	+++	Penyembuhan pada dialisis peritoneal akan dipercepat bila ditambahkan albumin pada dialisat. Diuresis paksa alkali.
Sikloserin	++	+++	?	
Streptomisin	+	?	++	
Sulfonamida	++	++	+++	
Timbal	0	+	++	Dialisis hanya digunakan dalam kombinasi dengan <i>chelating agent</i> .
Trimipramin	0	0	0	

0 : tindakan tidak bermanfaat.

? : tidak diketahui.

+ : cukup bermanfaat.

++ : bermanfaat.

+++ : sangat bermanfaat.

53. LOGAM BERAT DAN ANTAGONIS

Udin Sjamsudin

1. Pendahuluan
2. Logam berat
 - 2.1. Timbal
 - 2.2. Merkuri
 - 2.3. Arsen
 - 2.4. Kadmium
 - 2.5. Besi
 - 2.6. Logam berat radioaktif
3. Antagonis logam berat
 - 3.1. Kalsium dinatrium edetat
 - 3.2. Dimerkaprol (BAL)
 - 3.3. Asam 2,3-dimerkaptosuksinat
 - 3.4. Penisilamin
 - 3.5. Deferoksamin
 - 3.6. Asam dietilentriaminpentaasetat (DTPA)

1. PENDAHULUAN

Manusia senantiasa terpajan (*exposed*) logam berat dalam lingkungan hidupnya. Di lingkungan yang kadar logam beratnya cukup tinggi, kontaminasi dalam makanan dan air dapat menyebabkan keracunan. Logam yang terlepas dari alat makan-minum dan alat masak juga dapat menimbulkan keracunan tanpa disadari. Dalam abad industri ini, penambangan secara besar-besaran telah menimbulkan penyakit-kerja (*occupational disease*) berupa keracunan berbagai logam toksik. Konstituen logam dalam pestisida dan obat merupakan tambahan sumber pajanan logam yang berbahaya bagi manusia. Pembakaran batu bara yang mengandung logam berat, tambahan Pb tetraetil pada bensin, dan peningkatan penggunaan logam dalam industri menjadi sumber pencemaran lingkungan dan penyebab utama keracunan logam berat.

Logam berat tidak mengalami metabolisme, tetap berada dalam tubuh dan menyebabkan efek toksik dengan cara bergabung dengan suatu atau beberapa gugus ligan yang esensial bagi fungsi fisiologis normal. Ligan ialah suatu molekul yang mengikat molekul lain yang umumnya lebih besar. Ligand memberi atau menerima elektron untuk membentuk ikatan kovalen biasanya dengan logam. Antagonis logam berat, suatu *kelator* (*che-*

lating agent) khusus dirancang untuk berkompetisi dengan ligan terhadap logam berat, sehingga meningkatkan ekskresi logam dan mencegah atau menghilangkan efek toksiknya. Logam berat bisa bereaksi membentuk ikatan koordinat dengan ligan dalam tubuh yang berbentuk -OH, -COO-, -OPO₃H-, -C=O, -SH, -S-S-, -NH₂ dan =NH.

Antagonis logam berat yang dibicarakan di sini membentuk kompleks dengan logam berat, sehingga mencegah atau menggeser ikatan logam dengan ligan tubuh. Kelat (*chelate*) ialah suatu kompleks yang terbentuk antara suatu logam dan senyawa yang mengandung dua ligan potensial atau lebih. Hasil reaksi ini ialah suatu cincin heterosiklik, dan cincin kelat yang berbentuk segi lima dan enam ialah yang paling stabil.

Stabilitas kelat tergantung dari sifat kimia golongan ligan, misalnya plumbum dan merkuri lebih besar afinitasnya terhadap ligan yang mengandung sulfur dan nitrogen daripada terhadap ligan yang mengandung oksigen. Kalsium memperlihatkan sifat yang sebaliknya.

Efektivitas suatu kelator untuk pengobatan keracunan logam berat tergantung dari beberapa faktor, yaitu : (1) afinitas relatif kelator terhadap logam berat dan logam esensial dalam tubuh; (2) distribusi kelator dan logam dalam tubuh; dan (3) kemampuan kelator untuk mengeluarkan logam dari tubuh.

Suatu kelator yang ideal sebaiknya memiliki sifat sebagai berikut : (1) larut dalam air; (2) resisten terhadap biotransformasi; (3) mampu mencapai tempat penyimpanan logam; (4) kelat yang terbentuk mudah diekskresi; dan (5) harus aktif pada pH cairan tubuh. Afinitas kelator yang rendah terhadap kalsium juga merupakan persyaratan, karena kalsium dalam plasma mudah diikat. Suatu kelator mungkin menyebabkan hipokalsemia walaupun afinitasnya tinggi terhadap logam berat. Sifat terpenting kelator ialah mempunyai afinitas terhadap logam yang lebih besar daripada afinitas logam terhadap ligan. Banyaknya ligan dalam tubuh merupakan rintangan besar bagi efektivitas suatu kelator. Karena banyak hal yang belum diketahui secara mendalam, penggunaan kelator dalam keracunan sebagian besar didasarkan atas penelitian in vitro dan pengalaman.

2. LOGAM BERAT

2.1. TIMBAL

Timbal (Pb, timah hitam) terdapat dimana-mana dalam lingkungan, karena terdapat di alam dan digunakan dalam industri.

Kira-kira 10% dari hasil tambang timbal digunakan untuk produksi Pb tetraetil, yang ditambahkan pada bensin sebanyak 1 ml/L bensin sebagai *antiknock*. Pengurangan kadar Pb dalam bensin dalam dasawarsa terakhir menyebabkan penurunan kadar Pb dalam darah manusia. Manusia terpajan Pb terutama melalui makanan. Jumlah Pb yang dikonsumsi seorang dewasa di Amerika Serikat rata-rata per hari 0,1-2 mg. Namun demikian, sebagian besar toksisitas nyata Pb diakibatkan oleh pajanan di lingkungan dan industri.

Makanan dan minuman yang bersifat asam, seperti air tomat, air buah, minuman kola, air apel dan asinan dapat melarutkan Pb yang terdapat pada lapisan mangkuk dan panci. Makanan dan minuman yang terkena kontaminasi tersebut telah menyebabkan keracunan fatal pada manusia. Timbal juga merupakan kontaminan wiski yang disuling secara gelap di Amerika karena digunakannya radiator mobil sebagai kondensor, dan komponen lain yang disolder dengan Pb.

Kasus sporadis keracunan Pb bersumber dari Pb dalam mainan; debu di tempat latihan menembak;

pipa ledeng; pigmen cat para artis; abu dan asap dari pembakaran kayu yang dicat; limbah tukang emas/perhiasan, industri rumah, baterai dan percetakan (huruf cetak dari Pb). Keracunan pada anak cukup sering karena termakannya serpihan cat yang berasal dari bangunan tua atau karena kebiasaan menggerogoti lis dan kerangka jendela yang dicat Pb. Cat tersebut mengandung Pb karbonat (berwarna putih) dan Pb oksida (berwarna merah) sebanyak 5-40%. Asosiasi Standar Amerika dalam tahun 1955 menentukan bahwa cat mainan, perabot rumah tangga, dan interior tempat tinggal tidak boleh mengandung lebih dari 1% Pb.

Pemerajanan Pb di tempat kerja di Amerika telah berkurang secara mencolok selama 50 tahun terakhir ini karena adanya peraturan dan program tepat guna di bidang pengawasan medis. Pajanan Pb paling tinggi ialah di tempat peleburan Pb, karena asap dan debu yang mengandung Pb oksida. Juga pekerja di pabrik aki menghadapi risiko serupa. Dari suatu penelitian yang dilakukan di Indonesia, kadar Pb darah karyawan pabrik aki kurang dari 0,69 ppm (mcg/ml) belum melewati batas toksik (0,72 ppm), tetapi perlu pemantauan kadar Pb darah karyawan untuk mendeteksi gejala dini keracunan Pb.

Absorpsi Pb terutama melalui saluran cerna dan saluran napas. Absorpsi melalui usus pada orang dewasa kira-kira 10%, pada anak kira-kira 40%. Ada dugaan bahwa Pb dan kalsium berkompetisi dalam transport lewat mukosa usus, karena ada suatu hubungan timbal-balik antara kadar kalsium makanan dan absorpsi Pb. Kekurangan zat besi dilaporkan meningkatkan absorpsi Pb melalui saluran cerna. Absorpsi Pb yang dihirup berbeda-beda tergantung dari bentuk (uap atau partikel) dan kadar Pb. Kira-kira 90% partikel Pb di udara diabsorpsi melalui saluran napas. Pb anorganik mula-mula terdistribusi di jaringan lemak, terutama dalam ginjal dan hati. Kemudian Pb mengalami redistribusi ke dalam tulang (95%), gigi dan rambut. Sejumlah kecil Pb anorganik ditimbun dalam otak, sebagian besar dari jumlah tersebut berada di substansia grisea dan ganglia basal. Hampir semua Pb anorganik terikat dengan eritrosit dalam sirkulasi. Bila kadar Pb relatif tinggi dalam sirkulasi, barulah ditemukan Pb dalam plasma.

Kumulasi Pb dalam tulang mirip dengan kumulasi kalsium, tetapi sebagai Pb fosfat tersier, garam Pb di tulang (fosfat, karbonat) tidak menyebabkan efek toksik. Pada pajanan yang baru terjadi, kadar Pb lebih tinggi dalam tulang pipih daripada

dalam tulang panjang, meskipun secara keseluruhan tulang panjang mengandung lebih banyak Pb. Dalam masa awal deposisi kadar Pb paling tinggi dalam epifisis tulang panjang. Hal ini terutama jelas pada tulang yang sedang tumbuh dan dapat didektesi dengan pemeriksaan radiologis. Gambaran radiologi berupa cincin dengan densitas tinggi pada pusat osifikasi tulang rawan epifisial, juga sebagai garis transversal pada diafisis. Gambaran tersebut khas untuk diagnosis keracunan Pb pada anak.

Faktor yang mempengaruhi distribusi kalsium juga mempengaruhi distribusi Pb. Asupan fosfat tinggi mempermudah penimbunan Pb dalam tulang dan mengurangi kadar Pb dalam jaringan lunak. Asupan kalsium dosis tinggi tanpa peninggian asupan fosfat menyebabkan efek serupa, disebabkan persaingan dalam pengikatan fosfat antara Pb dan kalsium. Jika fosfat cukup, vitamin D mempermudah penimbunan Pb dalam tulang; bila fosfat kurang, deposisi kalsium melebihi Pb. Hormon paratiroid dan dihidrotakisterol memobilisasi Pb dari tulang, meningkatkan kadar Pb dalam darah dan ekskresinya dalam urin.

Pada hewan coba, ekskresi Pb melalui empedu dan tinja jumlahnya jauh lebih banyak daripada yang dikeluarkan melalui urin. Pada manusia ekskresi Pb melalui urin lebih penting, dan kadar Pb dalam urin berbanding langsung dengan kadarnya dalam plasma. Tetapi kebanyakan Pb berada dalam eritrosit sehingga sangat sedikit Pb ditemukan dalam urin. Pb juga diekskresi melalui ASI dan keringat, ditimbun dalam rambut dan kuku. Pb juga dapat mencapai plasenta. Waktu paruh Pb dalam darah ialah 1-2 bulan, kadar mantap dicapai dalam waktu kira-kira 6 bulan. Sesudah tercapai kadar mantap, jumlah Pb yang dikonsumsi setiap hari kira-kira sama jumlahnya dengan Pb yang diekskresi, dan kadar Pb dalam jaringan lunak sedikit mengalami perubahan. Namun begitu, kadar Pb dalam tulang meningkat, dan waktu paruh dalam tulang diperkirakan 20-30 tahun. Karena ekskresi Pb terbatas, maka sedikit saja peningkatan asupan setiap hari dapat menimbulkan akumulasi Pb. Asupan Pb normal per hari kira-kira 0,3 mg, sementara keseimbangan positif dimulai pada asupan 0,6 mg per hari. Orang normal dengan asupan Pb 0,6 mg per hari dalam jangka sangat lama dapat menderita keracunan. Asupan Pb yang lebih besar misalnya dengan asupan Pb 2,5 mg/hari keracunan terjadi setelah 4 tahun, sedangkan asupan 3,5 mg/hari hanya memerlukan waktu beberapa bulan.

KERACUNAN AKUT

Keracunan Pb akut yang ditandai dengan kadar lebih dari 0,72 ppm dalam darah, jarang terjadi. Keracunan yang terjadi biasanya disebabkan oleh masuknya senyawa Pb yang larut dalam asam atau inhalasi uap Pb. Efek astringen menimbulkan rasa haus dan rasa logam. Gejala lain yang sering timbul ialah mual, muntah dengan muntahan menyerupai susu karena Pb klorida, dan sakit perut hebat. Tinja warna hitam karena Pb sulfida, dapat disertai diare atau konstipasi. Pb yang diserap dengan cepat dapat menyebabkan sindrom syok yang juga disebabkan oleh kehilangan cairan lewat saluran cerna. Terhadap susunan saraf, Pb anorganik menyebabkan parestesia, nyeri dan kelemahan otot. Anemia berat dan hemoglobinuria terjadi karena hemolisis darah. Dapat timbul kerusakan ginjal, dan kematian dapat terjadi dalam 1-2 hari. Kalau keracunan akut teratasi, umumnya terlihat gejala keracunan Pb kronik.

KERACUNAN KRONIS

Gejala keracunan Pb kronis (*plumbism*) dapat dibedakan atas enam macam sindrom yaitu sindrom abdominal, neuromuskular, SSP, hematologi, renal dan sindrom lain. Gejala ini bisa timbul sebagian atau semua sekaligus. Sindrom neuromuskular dan sindrom SSP terjadi pada pemajanan hebat, sementara sindrom abdominal merupakan manifestasi yang timbul perlahan-lahan. Di Amerika Serikat sindrom SSP lebih sering ditemukan pada anak dan sindrom abdominal lebih sering ditemukan pada orang dewasa.

Sindrom abdominal dimulai dengan mual, malaise, sakit kepala. Konstipasi biasanya merupakan gejala awal, terutama pada orang dewasa, kadang-kadang terjadi diare. Rasa logam yang menetap merupakan gejala dini dari sindrom ini. Dengan memberatnya intoksikasi, anoreksia dan konstipasi menghebat. Spasme intestinal yang menyebabkan nyeri abdominal (*kolik Pb*) merupakan gejala abdominal lanjut yang paling mengganggu dan berat. serangannya bersifat paroksismal berupa kaku otot perut dan nyeri tekan daerah pusar. Kalsium glukonat IV dianjurkan untuk mengurangi nyeri abdominal, dan biasanya lebih efektif daripada morfin.

Sindrom neuromuskular yang disebut juga *lead palsy* lebih jarang terlihat, gejala ini merupakan gejala keracunan subakut lanjut. Gejala patog-

nomonis ialah *wrist drop* dan kadang-kadang *foot drop* karena yang terserang ialah otot aktif, terutama bagian ekstensor lengan bawah, pergelangan tangan, jari serta otot ekstraokuler. Kelemahan otot tidak terjadi kecuali setelah aktivitas otot berlebihan. Sensoris umumnya tidak dipengaruhi.

Sindrom SSP yang disebut juga **ensefalopati timbal** (*lead encephalopathy*) lebih sering terjadi pada anak. Gejala permulaan berupa kekakuan, ataksia, vertigo, insomnia, gelisah dan iritabilitas. Dengan memberatnya ensefalopati penderita akan terangsang dan bingung, delirium disertai konvulsi tonik-klonik, letargi disusul koma. Sering terjadi muntah proyektil dan gangguan penglihatan. Ini merupakan gejala tekanan intrakranial yang meninggi tetapi kraniotomi tidak dapat mengatasinya; angka kematian 25%. Bila pengobatan dengan kelator dimulai setelah timbul gejala ensefalopati akut, maka 40% dari yang hidup mengalami kerusakan saraf berupa retardasi mental, *cerebral palsy*, atrofi optik atau distonia otot. Paparan Pb kadang-kadang menimbulkan kemunduran mental yang jelas dan progresif pada anak. Kadar Pb dalam darah anak antara 0,30-0,50 ppm, meningkatkan frekuensi kejadian hiperkinetik dan menyebabkan penurunan IQ yang berarti.

Sindrom hematologi antara lain berupa **basophilic stippling** akibat agregasi asam ribonukleat pada eritrosit, yang terjadi bila kadar Pb darah 0,80 ppm atau lebih. Hal ini dianggap merupakan akibat penghambatan enzim pirimidin-5'-nukleotidase oleh Pb, tetapi **basophilic stippling** bukan tanda patognomonik keracunan Pb. Gambaran hematologi intoksikasi Pb kronis yang sering timbul pada anak ialah anemia hipokrom mikrositer. Anemia ini mirip anemia defisiensi besi dan dianggap disebabkan oleh dua faktor yaitu menurunnya umur eritrosit dan hambatan sintesis heme.

Enzim yang diperlukan untuk sintesis heme terdistribusi luas di jaringan mamalia, dan heme tersebut diinkorporasikan ke hemoglobin, mioglobin, sitokrom dan katalase. Kadar Pb yang rendah mempengaruhi sintesis heme yaitu menghambat pada beberapa tahap sintesis. Terbukti adanya penghambatan Δ -aminolevulinat (Δ -ALA) dehidratase dan ferokelatase, yang merupakan enzim dengan gugus sulfhidril (-SH). Keracunan Pb pada manusia dan hewan coba ditandai oleh adanya akumulasi protoporfirin IX dan Fe nonheme dalam eritrosit, Δ -ALA dalam plasma dan meningkatnya ekskresi Δ -ALA dalam urin. Juga terjadi peningkatan ekskresi koproporfirin III (hasil oksidasi kopro-

porfirinogen III), tetapi tidak jelas apakah hal ini karena hambatan aktivitas enzim atau faktor lain. Peningkatan ekskresi porfobilinogen dan uroporfirin dilaporkan hanya terjadi pada kasus berat. Peningkatan aktivitas delta-ALA sintase disebabkan oleh berkurangnya kadar heme dalam sel, yang mengatur sintesis delta-ALA sintase dengan hambatan tolak balik (*feedback inhibition*). Aktivitas delta-ALA dehidratase dalam hemolisisat dan delta-ALA dalam urin merupakan indikator sensitif adanya paparan Pb; perubahan parameter yang dapat dideteksi dengan prosedur laboratorium sederhana ini mendahului munculnya gejala keracunan.

Sindrom renal terlihat dalam dua bentuk yaitu gangguan tubuli ginjal yang reversibel (biasanya karena paparan Pb akut pada anak) dan nefropati interstisial yang ireversibel, akibat pemajanan Pb kronik di industri. Terlihat kumpulan gejala yang mirip sindrom Fanconi dengan proteinuria, hematuria, dan adanya silinder dalam urin. Pada beberapa penderita, terjadi hiperurisemia berhubungan dengan insufisiensi ginjal. Secara histologis, nefropati Pb ditandai oleh adanya badan inklusi nuklear yang khas yaitu suatu kompleks Pb-protein. Hal ini timbul dengan cepat dan menghilang setelah terapi dengan kelator. Badan inklusi ini juga ditemukan dalam sedimen urin pekerja pabrik yang terpajan Pb.

Sindrom lain dari plumbism ialah muka warna kelabu dan bibir pucat, bercak retina, tanda ketuaan dini (bungkuk, menurunnya tonus otot, kurus-kering) dan adanya garis Pb yang merupakan pengendapan Pb sulfida berwarna hitam keabu-abuan di tepi gusi. Gejala ini dapat dihindari dengan higiene gigi yang baik. Pigmentasi serupa dapat diakibatkan oleh merkuri, bismut, perak, talium dan besi. Telah dilaporkan beberapa kasus adenokarsinoma ginjal pada pekerja industri Pb, tetapi bukti karsinogenisitas Pb belum mapan.

DIAGNOSIS KERACUNAN TIMBAL. Tanpa diketahui adanya paparan Pb yang abnormal, diagnosis keracunan Pb sering tidak ditegakkan karena gejala keracunannya yang tidak spesifik. Misalnya, gejala ensefalopati Pb menyerupai gejala berbagai keadaan degeneratif SSP. Dengan pemeriksaan fisik sulit membedakan kolik Pb dari kolik akibat tukak peptik, pankreatitis atau portiria akut. Kecurigaan klinis harus dikonfirmasi dengan pengukuran kadar Pb darah dan protoporfirin dalam eritrosit.

Pada anak dan orang dewasa normal, nilai Pb darah berkisar antara 0,10-0,40 ppm. Penderita dengan kadar Pb darah 0,40-0,60 ppm tidak memperlihatkan gejala keracunan, namun mungkin memperlihatkan penurunan aktivitas Δ -ALA dehidratase yang nyata dan sedikit peningkatan ekskresi Δ -ALA dalam urin. Penderita dengan kadar Pb darah 0,6-0,8 ppm memperlihatkan penurunan aktivitas Δ -ALA dehidratase eritrosit, peningkatan ekskresi Δ -ALA dan koproporfin urin disertai gejala keracunan Pb ringan yang nonspesifik. Protoporfin dalam eritrosit meningkat karena Pb menghambat ferokelatase. Gejala keracunan Pb jelas terlihat bila kadar Pb darah melebihi 0,8 ppm, dan *lead encephalopathy* terlihat jelas bila kadar Pb darah lebih dari 1,2 ppm. Ekskresi Pb dalam urin orang dewasa normal umumnya kurang dari 80 mcg per liter. Kebanyakan penderita dengan keracunan Pb yang nyata memperlihatkan kadar Pb 150-300 μ g/L urin. Tetapi bila disertai nefropati Pb atau insufisiensi ginjal, ekskresi Pb urin mungkin dalam batas normal.

Permulaan keracunan Pb biasanya tidak jelas, sehingga perlu pengukuran kandungan Pb dalam tubuh orang yang terpajan. Uji mobilisasi dengan CaNa_2EDTA membantu menentukan terdapatnya peningkatan kandungan Pb dalam tubuh orang yang terpajan. Uji ini dilaksanakan dengan infus 1 g CaNa_2EDTA dalam 250 ml larutan dekstrosa 5% selama satu jam. Kemudian produksi urin selama 4 hari dikumpulkan. Batas tertinggi ekskresi Pb orang dewasa normal ialah 600 μ g. Uji mobilisasi tidak dilakukan pada penderita dengan gejala keracunan Pb yang nyata, yaitu pada orang yang mengandung Pb darah lebih dari 1 ppm, karena penderita ini memerlukan regimen pengobatan kelator yang tepat.

Singkatnya diagnosis keracunan Pb didasarkan atas riwayat dan gejala klinik penderita dan mudah ditegakkan secara laboratoris. Informasi diagnostik lainnya mencakup : garis Pb yang khas dalam tulang panjang anak; Pb yang tidak terserap yang terlihat secara radiografis di saluran cerna pada anak yang baru saja menelan Pb; bercak basofilik dengan anemia; disfungsi ginjal; dan lesi neurologis.

Keracunan Pb organik. Pb-tetraetil dan Pb-tetraetil ialah senyawa larut lemak sehingga mudah diekskresi melalui kulit, usus dan paru. Toksisitas Pb-tetraetil disebabkan oleh metabolitnya yaitu Pb trietil dan Pb anorganik.

Simtom utama intoksikasi Pb-tetraetil ialah pengaruhnya terhadap SSP berupa insomnia, mimpi buruk, anoreksia, mual, diare, sakit kepala, kelemahan otot dan instabilitas emosional. Gejala berikutnya ialah iritabilitas, gelisah, cemas, hipotermia, bradikardi dan hipotensi pada pajanan kronis atau akut berat. Bila gejala SSP berat akan terjadi delusi, ataksia, gerakan otot berlebihan dan keadaan maniak.

Pada keracunan Pb-tetraetil, ekskresi Pb dalam urin meningkat, tetapi kadar Pb darah normal. Anemia tidak umum terjadi pada keracunan Pb organik, dan kadar protoporphirin eritrosit naik secara tidak konsisten. Efeknya pada metabolisme porfirin tidak jelas, bercak basofilik eritrosit jarang terjadi. Pada keracunan berat bisa terjadi kematian dalam beberapa jam sampai beberapa minggu. Jika penderita berhasil melewati fase akut, maka penyembuhan umumnya sempurna, walaupun kerusakan SSP yang menetap sesekali terjadi.

PENGOBATAN KERACUNAN TIMBAL. Pengobatan awal fase akut intoksikasi Pb ialah secara suportif, dan selanjutnya harus dicegah pajanan lebih jauh. Serangan kejang diobati dengan diazepam; keseimbangan cairan dan elektrolit harus dipertahankan, udem otak diatasi dengan manitol dan deksametason. Kadar Pb darah harus ditentukan sebelum pengobatan dengan kelator.

Kelator harus diberikan pada penderita dengan gejala atau pada penderita dengan kadar Pb darah melebihi 0,5-0,8 ppm. Tiga kelator biasa digunakan dalam pengobatan intoksikasi Pb, yaitu kalsium disodium edetat (CaNa_2EDTA), dimerkaprol (British antilewisite; BAL), dan D-penisilamin. Mula-mula CaNa_2EDTA dan dimerkaprol diberikan secara kombinasi, diikuti pemberian penisilamin untuk pengobatan jangka panjang. CaNa_2EDTA dengan dosis 50-75 mg/kgBB per hari dibagi dalam dua kali pemberian, secara IM yang dalam, atau sebagai infus selama 5 hari berturut-turut. Interval antara pemberian CaNa_2EDTA dan pemberian BAL pertama ialah 4 jam. Pengulangan pemberian CaNa_2EDTA bisa diberikan setelah pengobatan dihentikan 2 hari. Setiap regimen terapi dengan CaNa_2EDTA tidak boleh melebihi jumlah dosis 500 mg/kgBB. Produksi urin harus dipantau, karena kompleks logam-kelator bersifat nefrotoksik. Pengobatan dengan CaNa_2EDTA dapat segera mengurangi gejala. Kolik hilang dalam waktu 2 jam; parestesia dan tremor dalam 4 atau 5 hari; koproporfinuria, bercak basofilik eritrosit, dan garis Pb

pada gusi cenderung berkurang dalam waktu 4 sampai 9 hari. Eliminasi Pb melalui urin biasanya paling besar selama berlangsungnya infus awal.

Dimerkaprol dengan dosis 4 mg/kgBB diberikan secara IM setiap 4 jam selama 48 jam, kemudian setiap 6 jam selama 48 jam berikutnya, dan akhirnya setiap 6-12 jam selama 17 hari terakhir. Kombinasi kedua obat tersebut lebih efektif daripada penggunaan salah satu saja. Berbeda dengan CaNa_2EDTA dan dimerkaprol, penisilamin efektif secara oral, dan dapat ditambahkan dalam regimen pengobatan dengan dosis empat kali 250 mg sehari selama 5 hari. Pada terapi jangka panjang, dosis tidak boleh melebihi 40 mg/kgBB per hari.

Keracunan Pb pada anak lebih berbahaya daripada orang dewasa, terutama karena tingginya frekuensi kejadian ensefalopati. Angka kematian Pb-ensefalopati yang tidak diobati dan berat bisa mencapai 65%, dan pada penderita yang bertahan hidup, umumnya ditemukan gejala sisa pada sistem saraf. Rawat inap dianjurkan untuk setiap anak dengan simptom keracunan Pb atau anak dengan kadar Pb darah 0,8 ppm atau lebih. Dengan demikian pajanan dapat diakhiri, dan perhatian dapat dicurahkan untuk memantau dengan cermat dan melakukan terapi suportif.

Terapi dengan kelator jangka panjang untuk penderita dengan *residual encephalopathy* atau dengan kadar Pb darah melebihi 0,6 ppm dan dengan gambaran deposit tulang Pb yang jelas secara radiografis, paling praktis dengan pemberian penisilamin oral maksimum 40 mg/kgBB per hari. Harus diingat bahwa penisilamin dapat meningkatkan absorpsi Pb dari saluran cerna maka menghindari pajanan Pb ialah sangat penting.

Pengobatan keracunan Pb organik bersifat simptomatik. Pemberian kelator akan meningkatkan sedikit ekskresi Pb anorganik yang dihasilkan dari metabolisme Pb organik.

2.2. MERKURI

Merkuri (Hg) merupakan obat penting selama berabad-abad, yaitu sebagai diuretik, antibakteri, antiseptik, salep kulit, dan laksan. Sekarang ini obat yang lebih efektif dan spesifik telah menggantikan Hg, sehingga keracunan merkuri dari obat berkurang, namun keracunan merkuri dari pencemaran lingkungan semakin menonjol. Kadar merkuri di udara, tanah dan air telah meningkat karena : (1) penggunaan bahan bakar fosil yang

mengandung merkuri dalam jumlah besar; dan (2) meningkatnya penggunaan merkuri di bidang industri dan pertanian. Selama berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun epidemi keracunan merkuri pada hewan dan manusia telah salah didiagnosis. Sebab keterlambatan diagnosis yang tragis ini antara lain karena onset yang lambat, tanda klinis dini yang tidak jelas, dan profesi kedokteran tidak mengenal penyakit tersebut.

JENIS DAN SUMBER MERKURI

Ada tiga bentuk utama Hg yang harus dibedakan yaitu uap Hg (unsur Hg), garam Hg, dan Hg organik. Unsur Hg ialah Hg anorganik yang paling mudah menguap. Pajanan manusia terhadap uap Hg sudah lama dikenal dan sebagian besar disebabkan oleh jenis pekerjaan seseorang. Pajanan kronis Hg dalam udara ialah akibat kontaminasi yang tidak disengaja dalam ruangan berventilasi buruk, misalnya dalam laboratorium penelitian.

Garam Hg terdapat dalam bentuk garam monovalen dan divalen. HgCl_2 (kalomel) yang dahulu diindikasikan sebagai obat cacing, masih terdapat dalam sejumlah krim kulit sebagai antiseptik. Garam Hg merupakan iritan dan racun yang sangat kuat dari logam tersebut. $\text{Hg}(\text{NO}_2)_2$ merupakan bahaya umum dalam industri topi taken lebih dari 400 tahun yang silam. Kelainan neurologis dan tingkah laku terjadi akibat pajanan di tempat kerja tersebut. HgCl_2 yang pernah digunakan sebagai antiseptik juga digunakan untuk tujuan bunuh diri. Garam merkuri masih digunakan dalam industri, dan limbah industri ke sungai telah mencemari lingkungan hidup. Merkuri anorganik di industri digunakan untuk memproduksi kloralkali dan alat elektronik; juga untuk pembuatan plastik, fungisida, germisida dan tanaman formula amalgam dalam kedokteran gigi.

Hg organik yang digunakan dewasa ini mengandung merkuri dengan satu ikatan kovalen dengan atom karbon. Ini merupakan suatu kelompok senyawa heterogen, dan masing-masing mempunyai kemampuan yang berbeda untuk menghasilkan efek toksik. Garam alkilmerkuri paling berbahaya dari kelompok senyawa ini, terutama metilmerkuri. Garam ini digunakan sebagai fungisida dan dapat menimbulkan efek toksik pada manusia. Keracunan merkuri pada manusia akibat konsumsi biji bibit gandum bermerkuri telah terjadi di Irak, Pakistan, Ghana dan Guatemala selama musim

rontok tahun 1971. Irak telah mengimpor sejumlah besar biji gandum yang diawetkan dengan metil merkuri dan mendistribusi biji gandum tersebut untuk ditanam pada masa tanam musim semi. Meskipun sudah diberi peringatan resmi, biji gandum tersebut digiling menjadi tepung dan selanjutnya dibuat roti. Akibatnya, 6530 orang dirawat di rumah sakit dan 500 orang meninggal.

Penyakit Minamata juga disebabkan oleh metilmerkuri. Minamata ialah sebuah kota kecil di Jepang, tempat sebuah pabrik kimia yang besar menuang limbahnya langsung ke Teluk Minamata. Pabrik kimia tersebut menggunakan merkuri anorganik sebagai katalisator, dan sebagian telah dimetilasi sebelum disalurkan ke teluk tadi. Di samping itu, mikroorganisme mengubah merkuri anorganik menjadi metilmerkuri yang kemudian diambil oleh plankton algae dan selanjutnya terkumulasi dalam ikan lewat rantai makanan. Penduduk Minamata yang mengkonsumsi ikan dalam jumlah besar menjadi korban pertama. Dilaporkan 121 orang mengalami keracunan dan 46 orang meninggal. Di Amerika Serikat, keracunan serupa terjadi akibat makan daging babi yang diberi makan biji-bijian yang diawetkan dengan fungisida Hg organik.

KIMIA DAN MEKANISME KERJA

Merkuri mudah membentuk ikatan kovalen dengan sulfur, dan sifat inilah yang mendasari sebagian besar efek biologisnya. Apabila sulfur terdapat dalam bentuk sulfhidril, maka merkuri divalen menggantikan atom hidrogen membentuk merkaptida, $X-Hg-SR$ dan $Hg(SR)_2$; X menunjukkan suatu radikal elektronegatif dan R ialah protein. Hg organik membentuk merkaptida tipe $RHg-SR'$. Akibatnya aktivitas enzim sulfhidril terhambat sehingga metabolisme dan fungsi sel terganggu. Afinitas merkuri terhadap tiol merupakan dasar pengobatan keracunan merkuri dengan dimerkaprol dan penisilamin. Merkuri mengikat ligan lain, yaitu fosforil, karboksil, amida dan amin.

FARMAKOKINETIK

Unsur merkuri. Unsur merkuri tidak toksik bila termakan karena absorpsi dari saluran cerna sangat rendah dan Hg dalam bentuk ini tidak bereaksi dengan molekul penting secara biologis. Uap merkuri yang terhirup diserap seluruhnya oleh paru dan dioksidasi menjadi kation merkuri divalen oleh kata-

lase dalam eritrosit. Disposisi uap merkuri sama dengan garam Hg tetapi karena uap merkuri lebih cepat melintasi membran maka sejumlah besar uap merkuri telah memasuki otak sebelum dioksidasi sehingga toksisitasnya terhadap SSP lebih besar daripada bentuk divalennya.

Garam Merkuri Anorganik. Garam merkuri yang larut (Hg^{2+}) memasuki sirkulasi bila diberikan secara oral. Absorpsi melalui usus kira-kira 10%, sejumlah besar Hg^{2+} tetap terikat pada mukosa usus dan isi usus. Senyawa merkuri anorganik yang tidak dapat larut, seperti kalomel ($HgCl_2$), bisa mengalami oksidasi menjadi senyawa yang larut yang lebih mudah diabsorpsi. Distribusi merkuri anorganik sangat tidak seragam. Kadar tertinggi Hg^{2+} ditemukan dalam ginjal dan bertahan lebih lama daripada di jaringan lain. Kadar merkuri anorganik dalam darah sama tinggi dengan dalam plasma. Hg anorganik sukar melewati sawar darah-otak atau plasenta. Logam ini diekskresi melalui urin dan tinja, tetapi ekskresi melalui tinja lebih penting. Masa paruhnya pada manusia kira-kira 60 hari.

Merkuri Organik. Hg organik diabsorpsi lebih lengkap melalui usus daripada garam anorganik karena Hg organik lebih larut dalam lemak dan kurang korosif terhadap mukosa usus. Lebih dari 90% metilmerkuri diabsorpsi melalui saluran cerna manusia. Hg organik melintasi sawar darah otak dan plasenta sehingga efek neurologis dan teratogenik lebih nyata daripada yang disebabkan oleh garam anorganik. Hg organik didistribusi ke seluruh jaringan lebih merata daripada garam anorganik. Sebagian besar Hg organik terdapat dalam eritrosit. Rasio kadar Hg organik dalam eritrosit dengan kadarnya dalam plasma berbeda tergantung dari bentuk senyawa, untuk metilmerkuri ialah 20 : 1. Ikatan karbon-merkuri dari beberapa Hg organik terurai setelah diabsorpsi. Penguraian ini sangat lambat pada metilmerkuri, dan Hg anorganik yang terbentuk tidak toksik. Arilmerkuri, misalnya merkurofen mempunyai ikatan merkuri-karbon yang labil, dan toksisitas senyawa ini serupa dengan toksisitas Hg anorganik. Ekskresi metilmerkuri terutama melalui tinja; kurang dari 10% melalui urin. Waktu paruh biologis metilmerkuri pada manusia kira-kira 65 hari.

TOKSISITAS

Unsur Merkuri. Paparan akut terhadap uap merkuri bisa menyebabkan gejala dalam beberapa jam be-

rupa rasa lemah, menggigil, rasa logam, mual, muntah, diare, batuk dan sesak napas. Toksisitas paru bisa berkembang menjadi pneumonia interstisial disertai gangguan fungsi paru berat. Penyembuhan umumnya sempurna tetapi fibrosis interstisial residual dapat terjadi. Paparan kronis terhadap uap merkuri menyebabkan toksisitas yang timbul lambat terutama gejala neurologis yang disebut sindrom vegetatif astenik. Sindrom ini terdiri dari gejala neurastenik ditambah tiga atau lebih gejala berikut: peningkatan ambilan yodium radioaktif oleh kelenjar tiroid, takikardi, nadi labil, gingivitis, dermatografi dan peningkatan merkuri dalam urin. Paparan yang terus menerus menimbulkan tremor dan perubahan psikologis misalnya depresi, iritabilitas, rasa malu berlebihan, insomnia, emosi labil, pelupa, bingung dan gangguan vasomotor (perspirasi berlebihan dan kemerahan di wajah) keseluruhan gejala ini disebut eretism. Ciri umum intoksikasi uap merkuri ialah hipersalivasi dan gingivitis. Trias gejala yaitu eksitabilitas yang meningkat, tremor dan gingivitis merupakan manifestasi utama paparan uap merkuri pada industri topi bulu laken yang menggunakan Hg-nitrit. Pernah dilaporkan disfungsi ginjal karena paparan kronis terhadap uap merkuri.

Garam Merkuri Anorganik. Merkuri anorganik dan ionik (misalnya, merkuri klorida) dapat menyebabkan toksisitas akut berat. Pengendapan protein selaput lendir akibat garam merkuri mengakibatkan warna mulut, faring, dan saluran cerna keabu-abuan disertai nyeri hebat dan muntah. Muntah ini bersifat protektif karena menyingkirkan merkuri dari lambung. Efek korosif Hg anorganik pada mukosa usus menyebabkan *hematochezia* yang ditandai dengan mukosa lepas dalam tinja. Syok hipovolemik dan kematian biasanya diakibatkan oleh tindakan yang tidak tepat. Efek lokal ini sebenarnya mudah diatasi dengan tindakan korektif dimulai dalam beberapa jam setelah paparan merkuri dan berlangsung beberapa hari. Rasa logam diikuti oleh stomatitis dengan iritasi gingiva, pernapasan berbau dan goyahnya gigi. Efek sistemik paling serius dan paling sering terjadi akibat Hg anorganik ialah toksisitas renal. Terjadi nekrosis tubuli ginjal disertai oliguria atau anuria; namun kerusakan glomerular lebih menonjol. Hal ini disebabkan oleh efek langsung merkuri pada membran basal glomerulus dan efek tidak langsung yang diperantarai oleh kompleks imun. Kerusakan ginjal umumnya terjadi akibat paparan kronis Hg anorganik. **Sindrom akrodinia (pink disease)** umumnya juga akibat paparan

kronis terhadap ion merkuri anorganik. Sindrom akrodinia berupa eritem ekstremitas, dada dan wajah, dengan fotofobia, diaforesis, mual, takikardi, dan sembelit atau diare. Kompleks gejala ini terlihat secara eksklusif akibat termakannya merkuri dan diduga merupakan reaksi hipersensitivitas terhadap merkuri.

Hg Organik. Kebanyakan data toksikologi Hg organik pada manusia menyangkut metilmerkuri sebagai akibat paparan tidak disengaja. Gejala paparan metilmerkuri sebagian besar bersifat neurologis seperti gangguan penglihatan (skotoma dan penyempitan medan penglihatan), ataksia, parestesia, neurastenia, kehilangan pendengaran, disartri, kemunduran mental, tremor, gangguan motorik, paralisis dan kematian. Daerah otak yang sangat peka terhadap efek toksik metilmerkuri ialah korteks serebri (terutama korteks visual) dan lapisan granular serebelum. Efek metilmerkuri pada fetus dapat terjadi walaupun ibunya asimtomatik, yaitu berupa kemunduran mental dan gangguan neuromuskular.

DIAGNOSIS KERACUNAN MERKURI. Riwayat paparan terhadap merkuri sangat menolong dalam diagnosis keracunan merkuri. Tanpa adanya riwayat serupa itu, kecurigaan klinik harus dikonfirmasi dengan analisis laboratorium. Batas tertinggi merkuri dalam darah ialah 0,03-0,04 ppm. Kadar merkuri dalam darah di atas 0,04 ppm harus dianggap abnormal pada orang dewasa. Karena metilmerkuri terkumpul dalam eritrosit dan merkuri anorganik tidak, maka distribusi merkuri total antara eritrosit dan plasma merupakan petunjuk yang membedakan keracunan Hg anorganik atau organik. Pengukuran merkuri total dalam eritrosit memberikan perkiraan yang lebih baik untuk kandungan metilmerkuri dalam tubuh daripada untuk kandungan Hg anorganik. Hubungan antara kadar merkuri dalam darah dan frekuensi beberapa gejala keracunan metilmerkuri dapat dilihat pada Tabel 53-1. Kadar merkuri dalam plasma merupakan indeks yang lebih baik dari kandungan merkuri anorganik, namun tidak ada dokumentasi tentang hubungan antara kandungan merkuri dalam tubuh dan kadar Hg anorganik dalam plasma. Hubungan antara kadar Hg anorganik dalam darah dan toksisitasnya tergantung dari bentuk paparan. Misalnya paparan uap merkuri mengakibatkan kadar dalam otak kira-kira sepuluh kali lebih tinggi daripada kadar akibat paparan garam Hg anorganik dengan dosis sama.

Tabel 53-1. HUBUNGAN ANTARA FREKUENSI GEJALA KERACUNAN METILMERKURI DENGAN KADAR MERKURI DALAM DARAH

Kadar merkuri dalam darah ($\mu\text{g/ml}$)	Kasus dengan gejala (%)					
	Parestesia	Ataksia	Gangguan penglihatan	Disartri	Gangguan pendengaran	Meninggal
0,1 - 0,5	5	0	0	5	0	0
0,5 - 1,0	42	11	21	5	5	0
1,0 - 2,0	60	47	53	24	5	0
2,0 - 3,0	79	60	56	25	13	0
3,0 - 4,0	82	100	58	75	36	17
4,0 - 5,0	100	100	83	85	66	28

Kadar merkuri dalam urin juga digunakan sebagai ukuran kandungan merkuri dalam tubuh. Batas tertinggi untuk ekskresi merkuri dalam urin pada orang normal ialah 25 $\mu\text{g/L}$. Terdapat suatu hubungan linear antara kadar dalam plasma dan ekskresi merkuri dalam urin setelah pajanan uap merkuri. Ini terbukti pada pekerja sebuah pabrik kloralkali yang mengalami tremor bila kadar dalam urin mencapai 500 $\mu\text{g/L}$. Tetapi, ekskresi merkuri dalam urin bukan merupakan indikator bagi jumlah metilmerkuri dalam darah, karena metilmerkuri sebagian besar dieliminasi dalam tinja.

Rambut kaya akan gugus sulfhidril, dan kadar merkuri dalam rambut kira-kira 300 kali kadarnya dalam darah. Pertumbuhan rambut yang paling akhir mencerminkan kadar merkuri mutakhir dalam darah. Rambut manusia tumbuh kira-kira 20 cm setahun, dan riwayat mengenai pajanan dapat diperoleh dengan analisis segmen rambut yang berbeda.

PENGOBATAN KERACUNAN MERKURI. Pengukuran kadar merkuri dalam darah harus dilakukan secepat mungkin setelah adanya keracunan logam tersebut.

Uap Unsur Merkuri. Tindakan terapeutik mencakup : segera mengakhiri pajanan dan memberi perhatian khusus terhadap fungsi paru. Bantuan napas mungkin diperlukan secara akut. Terapi kelasi seperti pada keracunan Hg anorganik hendaknya dimulai segera dan dilanjutkan sesuai dengan kondisi klinis dan kadar merkuri dalam darah/urin.

Merkuri Anorganik. Tindakan segera terhadap keseimbangan cairan dan elektrolit dan status hema-

tologis sangat penting dalam pajanan oral moderat hingga berat. Emesis harus dilakukan jika penderita sadar. Bilas lambung dapat dilakukan sebagai alternatif. Karbon aktif dan magnesium sulfat (katartik) diberikan untuk membatasi absorpsi lebih lanjut.

Terapi kelasi dengan **dimerkaprol** digunakan secara rutin untuk mengobati keracunan merkuri anorganik atau unsur Hg. Dosis dimerkaprol yang dianjurkan ialah 5 mg/kgBB, yang disusul dengan 2,5 mg/kgBB secara IM setiap 12 jam selama 10 hari. Penisilamin 250 mg secara oral setiap 6 jam bisa digunakan sendiri atau selanjutnya dikombinasikan dengan dimerkaprol. Kemajuan hasil terapi dapat dipantau dengan mengukur kadar merkuri dalam urin dan darah.

Hemodialisis boleh jadi diperlukan pada pasien keracunan dengan penurunan fungsi ginjal. Dalam hal ini kelator masih bisa digunakan, karena kompleks dimerkaprol-merkuri dapat dikeluarkan dengan cara dialisis.

Merkuri Organik. Merkuri organik berantai pendek, terutama metilmerkuri adalah bentuk merkuri paling sulit untuk dikeluarkan dari tubuh, diduga karena sukar diikat oleh kelator. **Dimerkaprol dikontraindikasikan** pada keracunan metilmerkuri karena dimerkaprol terbukti meningkatkan kadar metilmerkuri pada hewan coba. Penisilamin memudahkan ekskresi metilmerkuri dari tubuh, tetapi hasil terapi keracunan metilmerkuri dengan penisilamin tidak memuaskan. Penisilamin dengan dosis yang biasa digunakan untuk mengobati keracunan Hg anorganik, hanya menghasilkan sedikit penurunan kadar metilmerkuri dalam darah; diperlukan dosis yang lebih besar (2 g per hari) pada keracunan Hg

organik. Hemodialisis konvensional tak berarti dalam pengobatan keracunan metilmerkuri, karena metilmerkuri terkumpul dalam eritrosit dan hanya sejumlah kecil yang terdapat dalam plasma.

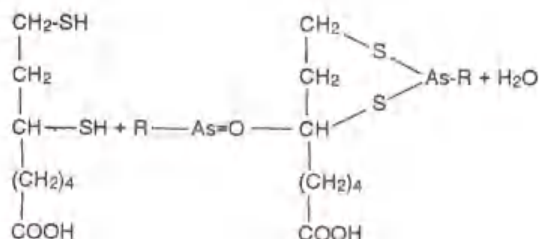
2.3. ARSEN

Arsen (As) digunakan lebih dari 2400 tahun yang lampau di Yunani dan Roma sebagai racun dan untuk pengobatan. Sekarang As hanya penting dalam pengobatan penyakit tropis tertentu. Di Amerika Serikat dampak As atas kesehatan sangat menonjol akibat paparan dari industri dan lingkungan. Arsen dijumpai dalam tanah, air dan udara. Unsur As ditemukan sebagai hasil sampingan dari peleburan tembaga, timah, seng dan logam lainnya. Ini dapat mengakibatkan dilepasnya As ke lingkungan. Arsen kadang-kadang digunakan sebagai bahan tambahan pada makanan unggas dan hewan ternak lainnya untuk meningkatkan pertumbuhan. Sumber utama paparan As di lingkungan kerja adalah dari pabrik pembuat herbisida dan pestisida yang mengandung As. Jumlah As yang dikonsumsi manusia rata-rata per hari ialah 300 µg. Hampir semua jumlah ini ditelan bersama makanan dan air. Pada umumnya, toksisitas As meningkat dengan urutan sebagai berikut : As organik < As⁵⁺ < As³⁺ < arsin (AsH₃).

MEKANISME KERJA

Arsenat adalah suatu *uncoupler* pada proses fosforilasi oksidatif mitokondria. Kerjanya dihubungkan dengan substitusi kompetitif arsenat dengan fosfat anorganik sehingga terbentuk ester arsenat yang cepat dihidrolisis. Proses ini disebut **arsenolisis**.

Arsen trivalen, termasuk arsenit anorganik, terutama mengikat gugus sulfhidril. Dengan demikian As trivalen menghambat enzim yang mengandung gugus -SH. Sistem piruvat dehidrogenase terutama sensitif terhadap As trivalen karena interaksinya dengan dua kelompok sulfhidril dari asam lipoat akan membentuk cincin stabil seperti tampak pada reaksi di bawah ini :



FARMAKOKINETIK

Absorpsi As organik sebagai obat melalui usus bervariasi. Distribusinya tergantung dari lama pemberian dan jenis As. Sebagian besar As disimpan dalam hati, ginjal, jantung dan paru. Karena tingginya kandungan sulfhidril dalam keratin, kadar As yang tinggi dijumpai dalam rambut dan kuku. Pengendapan dalam rambut dimulai 2 minggu setelah pemberian, dan As tetap utuh pada tempat ini selama bertahun-tahun. Arsen juga diendapkan dalam tulang dan gigi untuk waktu yang lama. Arsen dieliminasi melalui tinja, urin, keringat, ASI, rambut, kulit dan paru. Pada manusia sebagian besar As dikeluarkan melalui urin. Masa paruh untuk ekskresi As dalam urin adalah 3-5 hari.

FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI

Sistem Kardiovaskular. Dosis kecil As anorganik menyebabkan vasodilatasi ringan. Dosis lebih besar menyebabkan dilatasi kapiler dan meningkatnya permeabilitas kapiler yang paling nyata di daerah splanik, sehingga bisa terjadi transudasi plasma dan penurunan volume intravaskular. Kerusakan miokard dan hipotensi muncul kemudian. Kelainan EKG bisa berlangsung terus selama berbulan-bulan setelah penyembuhan intoksikasi akut.

Saluran Cerna. Dosis kecil As anorganik, terutama senyawa trivalen, menyebabkan hiperemia splanik ringan. Transudasi kapiler plasma, yang diakibatkan oleh dosis lebih besar, menimbulkan vesikel pada mukosa saluran cerna. Vesikel pecah dan epitel terlepas, plasma keluar ke lumen usus dan mengental. Adanya kerusakan jaringan dan efek katartik akibat cairan yang meningkat dalam lumen usus menyebabkan peristalsis meningkat dan diare seperti air cucian beras. Proliferasi epitel normal ditekan, sehingga meningkatkan kerusakan. Akhirnya kerusakan pada saluran cerna mengakibatkan hematemesis dan melena.

Ginjal. Arsen bisa menyebabkan kerusakan pembuluh kapiler ginjal, tubuli dan glomeruli. Yang dipengaruhi mula-mula adalah glomeruli sehingga terjadi proteinuria. Kemudian terjadi berbagai tingkat nekrosis tubular dan degenerasi. Oliguria disertai proteinuria, hematuria dan silinderuria sering disebabkan oleh pajanan As.

Kulit. Secara akut, As bersifat vesikan (menimbulkan vesikel) mengakibatkan nekrosis dan pengelupasan kulit. Arsen anorganik dosis rendah yang termakan secara kronis menyebabkan vasodilatasi kulit, hiperkeratosis, terutama pada telapak tangan dan tumit, dan hiperpigmentasi pada tubuh, kaki dan tangan. Akhirnya menyebabkan atrofi, degenerasi dan mungkin kanker kulit. Erupsi kulit lazim pada penderita yang menerima pengobatan As anorganik.

Sistem Saraf. Pajanan kronis terhadap As anorganik bisa menyebabkan neuritis perifer. Pada kasus berat, medula spinalis bisa terkena. Setelah As anorganik termakan secara akut dengan dosis toksik, kira-kira 5% penderita mengalami depresi sentral tanpa gejala saluran cerna. Gejala neurologis mencakup sakit kepala berat, kantuk, bingung, demam, kejang dan koma. Kelemahan otot juga terjadi pada kaki dan tangan, dan bila pajanan berlanjut, refleks tendo berkurang dan terjadi atrofi otot. Kelainan serebral terutama karena gangguan vaskular yang terjadi pada substansia grisea dan alba berupa fokus nekrosis hemoragi yang multipel dan simetris.

Darah. Arsen anorganik mempengaruhi sumsum tulang dan mengubah komposisi sel darah. Evaluasi hematologis biasanya mengungkapkan anemia dengan leukemia ringan sampai moderat; eosinofilia bisa juga dijumpai. Anisositosis menjadi nyata dengan pajanan yang meningkat terhadap As. Vaskularisasi sumsum tulang meningkat. Sejumlah kasus agranulositosis pernah dilaporkan disebabkan oleh glikobiasol.

Hati. Arsen anorganik dan sejumlah As organik sangat toksik terhadap hati dan menyebabkan infiltrasi lemak, nekrosis sentral dan sirosis hepatitis. Dosis terapi obat tripanosoma, triparasamid, dapat menyebabkan kerusakan hati ringan sampai berat. Kerusakan umumnya terjadi pada parenkim hati, tetapi pada beberapa kasus gambaran klinis sangat mirip dengan obstruksi saluran empedu. Kelainan utama berupa perikolangitis dan trombi empedu dalam saluran empedu yang lebih kecil.

Karsinogenesis dan teratogenesis. Arsen menyebabkan putusnya kromosom pada kultur leukosit manusia dan bersifat teratogenik pada hamster. Banyak sekali bukti epidemiologis yang menyatakan bahwa penggunaan air minum yang mengandung As secara menahun atau pajanan kronis terhadap As anorganik yang ditemukan pada cairan penyemprot kebun anggur atau untuk memandikan biri-biri, merupakan predisposisi terjadinya karsinoma skuamosa intraepidermis dan karsinoma basalis. Bukti-bukti telah menunjukkan bahwa penggunaan kronis larutan Fowler (K-arsenit) untuk psoriasis atau penyakit kulit lainnya dapat berakibat kanker kulit. Di kalangan orang yang bekerja dengan logam terdapat korelasi kuat antara kanker paru dengan intensitas dan lamanya pajanan terhadap As. Hemangiosarkoma ditemukan pada pekerja kebun anggur yang terpajan As secara kronis.

KERACUNAN ARSEN AKUT

Peraturan pemerintah mengurangi kandungan As yang diperbolehkan pada makanan dan lingkungan pekerjaan, telah meningkatkan segi keamanan dan menurunkan jumlah intoksikasi serta jumlah penggunaan As. Tetapi produksi herbisida yang mengandung As tetap meningkat. Timbulnya keracunan As akibat kecelakaan, homisid dan bunuh diri telah menurun dalam dasawarsa terakhir ini. Dahulu As_2O_3 menjadi penyebab umum keracunan karena banyak tersedia, tidak mempunyai rasa, dan berbentuk seperti gula.

Gejala awal keracunan As akut ialah rasa tidak enak dalam perut, bibir rasa terbakar, penyempitan tenggorokan dan susah menelan, disusul oleh nyeri lambung hebat, muntah proyektil dan diare berat. Gejala lain ialah oliguria, proteinuria, hematuria dan anuria. Penderita sering mengeluh kejang otot skelet dan haus. Jika kehilangan cairan terus berlanjut, akan timbul syok. Kejang hipoksik dapat terjadi dalam fase lanjut, berakhir dengan koma dan kematian.

Dengan pengobatan yang tepat dan cepat, penderita dapat bertahan melewati fase akut dengan gejala sisa neuropati serta gangguan lainnya. Pernah dilaporkan dari suatu penelitian terhadap 57 pasien, 37 mengalami neuropati perifer dan 5 orang mengalami ensefalopati.

KERACUNAN ARSEN KRONIS

Tanda dini keracunan As kronis yang paling umum ialah kelemahan dan nyeri otot, pigmentasi kulit, hiperkeratosis dan udem. Gejala lain ialah napas dan keringat bau bawang putih, hipersalivasi, hiperhidrosis, stomatitis, *coryza*, lakrimasi, parestesia, gatal, dermatitis, vitiligo dan alopesia. Dapat pula terjadi hepatomegali, obstruksi saluran empedu, gangguan fungsi ginjal, neuritis perifer, ensefalopati dan kerusakan sumsum tulang.

PENGobatan KERACUNAN ARSEN. Setelah pajanan akut terhadap As, maka tindakan suportif perlu diambil untuk menstabilkan penderita dan mencegah penyerapan racun lebih lanjut. Perhatian khususnya diarahkan untuk mengoreksi volume cairan intravaskular, karena efeknya terhadap saluran cerna dapat mengakibatkan syok hipovolemik yang fatal. Untuk memperbaiki hipotensi diperlukan cairan infus dengan obat yang menaikkan tekanan darah, misalnya dopamin. Terapi kelasi harus dimulai dengan dimerkaprol 3 mg/kgBB IM tiap 4 jam sampai gejala abnormal reda. Pengobatan dilanjutkan dengan penisilamin 4 x 250 mg/hari secara oral selama 4 hari berikutnya. Jika gejala berulang kembali setelah dihentikannya terapi kelasi, maka dapat dilakukan pemberian ulang penisilamin.

Keracunan As kronis dapat diobati dengan dimerkaprol dan penisilamin, tetapi penisilamin per oral saja biasanya sudah cukup. Dialisis ginjal mungkin diperlukan pada nefropati arsen berat; keberhasilan dengan cara dialisis ini pernah dilaporkan.

2.4. KADMIUM

Kadmium merupakan logam toksik yang penting saat ini. Dalam alam, kadmium tercampur dengan seng dan Pb; ekstraksi serta pengolahan kedua logam terakhir ini sering menyebabkan pencemaran lingkungan oleh kadmium. Unsur kadmium ditemukan dalam tahun 1817, tetapi baru digunakan kira-kira 50 tahun yang lalu. Resistensi yang tinggi terhadap korosi, sifat elektrokimiawi yang berharga, dan sifat kimiawi yang bermanfaat lainnya menyebabkan kadmium digunakan secara luas dalam *electroplating* dan galvanisasi, dalam pembuatan plastik, warna cat (kuning) dan baterai nikel-kadmium. Pencemaran lingkungan dengan kadmium akan bertambah karena hanya kurang

dari 5% kadmium yang mengalami daur ulang. Batu bara dan bahan bakar fosil lainnya mengandung kadmium, dan pembakaran benda ini melepaskan unsur kadmium ke dalam lingkungan. Pekerja pada tempat peleburan dan pabrik pengolahan logam lainnya dapat terpajan kadmium kadar tinggi di udara; namun bagi kebanyakan penduduk, yang paling utama ialah pada kontaminasi makanan. Bahan makanan yang tidak tercemar mengandung kadmium kurang dari 0,05 µg per gram berat basah, dan jumlah asupan rata-rata per hari kira-kira 50 µg. Air minum biasanya tidak memberikan tambahan yang berarti dalam kadmium, tetapi rokok sebaliknya. Setiap batang rokok mengandung 1 sampai 2 µg kadmium. Walaupun absorpsi kadmium melalui paru 10%, mengisap satu bungkus rokok per hari berarti mengkonsumsi kira-kira 1 mg kadmium per tahun. Kerang serta hati dan ginjal hewan merupakan bahan makanan yang mengandung kadmium melebihi 0,05 µg/g. Bila beras dan gandum terkontaminasi kadmium dalam tanah dan air, maka kadar kadmium bisa meningkat secara mencolok (1 µg/g). Di Fuchu, Jepang setelah Perang Dunia II, sejumlah besar orang menderita nyeri reumatik dan otot, penyakit tersebut diberi nama itai-itai (*ouch-ouch*). Kemudian diketahui bahwa kadmium yang berasal dari limbah sebuah pabrik pengolahan Pb-seng telah mencemari sawah setempat.

FARMAKOKINETIK

Kadmium sukar diabsorpsi dari saluran cerna. Absorpsinya pada hewan coba kira-kira 1,5%, dan pada manusia kira-kira 5%. Absorpsi kadmium melalui saluran napas para perokok antara 10-40%. Selanjutnya kadmium diangkut dalam darah, sebagian besar terikat pada eritrosit dan albumin. Setelah distribusi, kira-kira 50% dari jumlah kadmium dalam tubuh ditemukan pada hati dan ginjal. Waktu paruh kadmium dalam tubuh berkisar antara 10-30 tahun. Eliminasi kadmium melalui feses secara kuantitatif lebih penting daripada melalui urin.

KERACUNAN KADMIUM AKUT

Keracunan akut biasanya terjadi karena menghirup debu dan asap yang mengandung kadmium (kadmium oksida), dan garam kadmium yang termakan. Efek toksik dini disebabkan oleh peredaran setempat. Kadmium yang termakan akan

menimbulkan mual, muntah, salivasi, diare dan kejang perut. Secara akut, kadmium lebih toksik bila dihirup. Tanda dan gejala yang timbul dalam waktu beberapa jam meliputi peradangan saluran napas atas, sakit dada, mual, pusing dan diare. Toksisitas bisa berkembang menjadi udem paru atau emfisema residual dengan fibrosis peribronkial dan perivaskular.

KERACUNAN KADMIUM KRONIS

Efek toksik pajanan kronis kadmium agak berbeda, tergantung dari caranya masuk tubuh. Ginjal terkena akibat pajanan melalui paru atau saluran cerna. Efek yang berarti pada paru hanya terlihat setelah adanya pajanan lewat jalan napas.

Ginjal. Kadar kadmium 200 $\mu\text{g/g}$ ginjal, akan menyebabkan cedera ginjal; ada kemungkinan bahwa metalotionein sebagai pengikat kadmium, melindungi ginjal pada kadar kadmium yang lebih rendah. Proteinuria disebabkan oleh cedera tubuli proksimal. Pengukuran β_2 -mikroglobulin dalam urin merupakan petunjuk paling peka terhadap nefrotoksitas kadmium. Pada pajanan kadmium berat, terjadi cedera glomeruli, berkurangnya filtrasi serta timbulnya aminoasiduria, glikosuria dan proteinuria. Sifat cedera glomeruli tersebut tidak diketahui tetapi mungkin melibatkan suatu komponen autoimun.

Paru. Sesak napas merupakan keluhan yang paling sering terjadi karena emfisema dan fibrosis paru. Patogenesisnya tidak diketahui, namun secara spesifik kadmium menghambat sintesis α_1 -antitripsin plasma; dan terdapat asosiasi antara defisiensi α_1 -antitripsin bawaan yang berat dengan emfisema pada manusia.

Sistem Kardiovaskular. Peran kadmium dalam menyebabkan hipertensi sangat kontroversial. Penelitian awal yang bersifat epidemiologis memperlihatkan bahwa orang yang meninggal karena hipertensi mengandung kadmium lebih tinggi dan rasio kadmium seng lebih tinggi dalam ginjal dibandingkan dengan orang yang meninggal karena sebab lain. Namun demikian, hipertensi tidak menonjol pada keracunan kadmium dalam industri. Efek hipertensi yang ditimbulkan kadmium pada manusia masih belum jelas.

Tulang. Salah satu tanda utama penyakit itai-itai ialah osteomalasia. Tetapi penelitian di Swedia dan Inggris tidak menyokong hal ini. Jumlah asupan

kalsium dan vitamin larut-lemak seperti vitamin D jauh lebih tinggi di negara ini daripada di Jepang. Korban di Jepang kebanyakan terdiri dari wanita multipara dan pascamenopause. Jadi, mungkin terdapat suatu interaksi antara kadmium, gizi dan penyakit tulang. Penyimpanan kalsium dalam tulang menurun pada orang yang terpajan kadmium. Efek kadmium ini bisa disebabkan oleh gangguan terhadap pengaturan ginjal atas keseimbangan kalsium dan fosfat.

Testis. Nekrosis testikuler terjadi pada hewan coba dengan pajanan akut kadmium; tetapi hal ini tidak ditemukan pada manusia.

PENGobatan KERACUNAN KADMIUM. Terapi efektif untuk keracunan kadmium sukar dilakukan. Setelah penghirupan akut, penderita harus dipindahkan dari sumber kadmium dan ventilasi paru harus dipantau dengan cermat. Napas buatan dan terapi steroid mungkin diperlukan. Terapi kelasi dengan CaNa_2EDTA umumnya diberikan, meskipun tidak terbukti bermanfaat. Dimerkaprol dikontraindikasikan karena obat ini meningkatkan nefrotoksitas. Hal tersebut mungkin karena kadmium didistribusi ke tempat yang sukar dicapai oleh kelator.

2.5. BESI

Meskipun besi bukan suatu racun lingkungan, garam besi yang digunakan untuk mengobati anemia kekurangan besi sering merupakan sumber keracunan yang tidak disengaja pada anak. Pembahasan tentang keracunan besi akut dapat dilihat dalam Bab 50.

2.6. LOGAM BERAT RADIOAKTIF

Meluasnya produksi dan penggunaan logam berat radioaktif untuk pembangkit listrik tenaga nuklir, senjata nuklir, riset laboratorium, industri dan diagnosis medis menimbulkan masalah dalam keracunan oleh logam tersebut. Karena hampir semua toksisitas logam radioaktif merupakan akibat radiasi ion, maka pengobatan bukan saja ditujukan pada kelasi logam tersebut, tetapi juga untuk mengeluarkan logam dari tubuh secepat dan sesempurna mungkin. Pengobatan sindrom radiasi akut sebagi-

an besar bersifat simptomatik. Telah diselidiki efektivitas reduktor organik misalnya sisteamin untuk mencegah pembentukan radikal bebas, tetapi keberhasilannya masih terbatas.

Produk radioaktif utama yang menyebabkan kecelakaan radioaktif atau yang digunakan pada senjata nuklir meliputi ^{239}Pu , ^{137}Cs , ^{144}Ce , dan ^{90}Sr . Telah terbukti sangat sukar mengeluarkan isotop Sr dan Ra dari tubuh dengan kelator. Beberapa faktor yang menyebabkan logam radioaktif relatif resisten terhadap terapi kelasi adalah: (1) afinitas logam bersifat spesifik terhadap masing-masing kelator; dan (2) radiasi Sr dan Ra pada tulang dapat menghancurkan pembuluh kapiler sekitarnya sehingga arus darah dalam tulang menurun dan radioisotop sukar dicapai. Telah banyak kelator yang dimanfaatkan dalam percobaan termasuk DTPA yang terbukti efektif untuk meningkatkan pengeluaran ^{239}Pu . Satu gram DTPA (*diethylene triamine penta aasetat*) yang diberikan dengan infus secara perlahan tiga kali seminggu, mempertinggi pengeluaran radioisotop 50-100 kali lipat. Efektivitas pengobatan menurun bila pajanan telah berlangsung lama dan mula terapi terlambat.

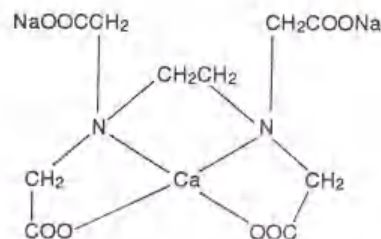
3. ANTAGONIS LOGAM BERAT

3.1. KALSIMUM DINATRIUM EDETAT

SEJARAH DAN KIMIA.

Asam etilendiamintetraasetat (EDTA), garam natriumnya (natrium edetate, Na_2EDTA) dan sejumlah derivatnya banyak digunakan selama bertahun-tahun sebagai reagensia dalam industri dan laboratorium karena kemampuannya mengikat logam divalen dan trivalen. Kation yang digunakan untuk membuat garam EDTA yang larut dalam air berperan penting dalam toksisitas kelator tersebut. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa Na_2EDTA menyebabkan tetani hipokalsemia. Namun demikian, dalam penelitian lebih lanjut didapatkan bahwa kelat kalsium dinatrium edetat (CaNa_2EDTA) yang relatif nontoksik dapat dimanfaatkan untuk pengobatan keracunan logam yang afinitasnya terhadap Na_2EDTA lebih tinggi daripada Ca^{2+} .

Struktur CaNa_2EDTA adalah sebagai berikut :



Kalsium dinatrium edetat

MEKANISME KERJA

Efek farmakologis CaNa_2EDTA disebabkan oleh ikatannya dengan logam divalen dan trivalen dalam tubuh. Ion logam bebas (baik eksogen maupun endogen) dengan afinitas tinggi terhadap CaNa_2EDTA akan menggantikan kalsium dari ikatannya, dan diekskresi. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pemberian CaNa_2EDTA memobilisasi logam Zn, Mn dan Fe. CaNa_2EDTA digunakan sebagai terapi utama dalam pengobatan intoksikasi Pb; keberhasilannya sebagian disebabkan oleh kapasitas Pb menggeser kalsium dari kelat. Meningkatnya mobilisasi dan ekskresi Pb menunjukkan bahwa Pb dapat bereaksi dengan EDTA. Sebaliknya Hg tidak bereaksi terhadapnya, meskipun data in vitro menunjukkan bahwa Hg dapat menggeser kalsium dari CaNa_2EDTA . Hg tidak berikatan dengan EDTA, mungkin karena ikatan Hg sangat kuat dengan gugus-SH atau mengalami sekuestrisasi dalam kompartemen tubuh yang tidak dapat dipetrasi CaNa_2EDTA .

Tulang merupakan sumber utama dari Pb yang diikat oleh CaNa_2EDTA . Setelah kelasi ini Pb mengalami redistribusi dari jaringan lunak ke tulang.

FARMAKOKINETIK

Kurang dari 5% CaNa_2EDTA diabsorpsi dari saluran cerna. Degradasi metabolik EDTA sangat kecil. Obat ini didistribusi terutama dalam cairan ekstraseluler, tetapi sangat sedikit yang masuk ke cairan serebrospinal yaitu 5% dari kadar dalam plasma. Waktu paruh CaNa_2EDTA setelah pemberian IV antara 20-60 menit; kira-kira 50% dikeluarkan dalam urin dalam waktu 1 jam dan lebih 95% dalam waktu 24 jam. Karena itu diperlukan ginjal yang memadai agar terapi berhasil. Pengubahan

pH atau kecepatan aliran urin tidak mempengaruhi kecepatan ekskresi.

TOKSISITAS

Pemberian cepat Na_2EDTA secara IV dapat menyebabkan tetani hipokalsemia, tetapi infus yang lambat (kurang dari 15 mg per menit) pada orang normal sama sekali tidak menimbulkan gejala hipokalsemia karena adanya persediaan kalsium ekstrasvaskular. Sebaliknya, CaNa_2EDTA dapat diberikan secara IV dalam jumlah relatif besar tanpa menimbulkan efek yang merugikan, karena perubahan kadar kalsium dalam plasma dan seluruh tubuh dapat diabaikan.

Efek toksik CaNa_2EDTA terutama terhadap ginjal. Kelainan yang terlihat berupa vakuolisasi hidrops, hilangnya *brushborder* dan degenerasi sel tubuli proksimal. Cedera tubuli dapat ditimbulkan oleh CaNa_2EDTA atau Na_2EDTA dosis tinggi. Perubahan dalam tubuli distal dan glomeruli tidak begitu mencolok. Efek terhadap ginjal biasanya reversibel, dan kelainan ini segera hilang setelah pemberian obat dihentikan. Toksisitas ini mungkin berhubungan dengan lewatnya sejumlah besar logam yang diikat melalui tubuli dalam waktu relatif singkat selama terapi. Disosiasi kelat dapat terjadi karena adanya kompetisi terhadap ligan secara fisiologis atau karena adanya perubahan pH dalam sel lumen tubuli. Akan tetapi mekanisme toksisitas yang lebih mungkin, adalah interaksi antara kelator dengan logam endogen dalam sel tubuli proksimal.

Efek samping lain yang berhubungan dengan penggunaan CaNa_2EDTA antara lain malaise, letih dan rasa haus berlebihan yang disusul oleh demam. Hal ini dapat disertai oleh mialgia berat, sakit kepala bagian frontal, anoreksia, mual dan muntah, meningkatnya frekuensi dan keinginan berkemih. Efek samping lain ialah bersin, penyumbatan hidung dan lakrimasi, glukosuria, anemia, dermatitis dengan gambaran mirip kelainan kulit akibat kekurangan vitamin B_6 , penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, memanjangnya waktu protrombin, dan inversi gelombang T dari EKG.

POSOLOGI

CaNa_2EDTA tersedia sebagai suntikan yang mengandung 200 mg/ml. Pemberian CaNa_2EDTA secara IM akan diabsorpsi secara baik, tetapi timbul rasa sakit di tempat suntik. Untuk pemakaian IV,

CaNa_2EDTA diencerkan dengan dekstrosa 5% atau garam fisiologis dan diberikan perlahan-lahan sekurang-kurangnya dalam 1 jam. Pengenceran ini diperlukan untuk menghindari tromboflebitis.

Untuk anak, dosis maksimal per hari ialah 75 mg/kgBB yang dibagi dalam dua atau tiga kali pemberian. Guna mengurangi nefrotoksitas, produksi urin yang memadai harus diusahakan sebelum dan selama pengobatan dengan CaNa_2EDTA . Tetapi pada penderita yang mengalami ensefalopati dan tekanan intrakranial yang meningkat, kelebihan cairan harus dihindarkan. Suntikan dinatrium edetat dibutuhkan untuk pengobatan hiperkalsemia.

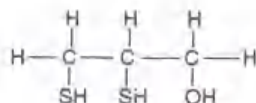
INDIKASI

Penggunaan CaNa_2EDTA untuk pengobatan intoksikasi berbagai logam sudah dibahas di atas. Kelasi dengan EDTA selain mengikat logam berat juga mengikat Ca^{2+} . Kalsium ini merupakan salah satu komponen *atherosclerotic plaque*, sehingga timbul spekulasi bahwa EDTA dapat menghilangkan *atherosclerotic plaque*. Setelah menelaah semua literatur ilmiah tentang masalah ini dengan seksama, American Heart Association (AHA) menyimpulkan bahwa penggunaan EDTA untuk menghilangkan *atherosclerotic plaque* tidak terbukti secara ilmiah, sehingga tidak menganjurkannya untuk pengobatan aterosklerosis.

3.2. DIMERKAPROL

SEJARAH DAN KIMIA

Selama Perang Dunia II telah dilakukan usaha intensif untuk mengembangkan antidotum terhadap *lewisite*, semacam gas As yang digunakan dalam perang. Karena diketahui As bereaksi dengan molekul yang mengandung -SH, maka Stocken dan Thompson meneliti secara sistematis dan menemukan senyawa yang mampu berkompetisi dengan radikal -SH jaringan tubuh untuk berikatan dengan As. Penelitian mereka menunjukkan bahwa As akan membentuk cincin kelat yang sangat stabil dan relatif nontoksik dengan dimerkaprol (2,3-dimerkapto-propanol). Selanjutnya dimerkaprol disebut *British antilewisite* (BAL). Dimerkaprol ternyata juga memberikan perlindungan terhadap efek toksik logam berat lainnya. Struktur kimianya adalah sebagai berikut:



Dimerkaprol

BAL berupa cairan bening, tanpa warna, kental dan berminyak dengan bau tajam tidak sedap yang merupakan sifat khas senyawa merkaptan. Zat ini larut dalam air, juga dalam minyak sayur, alkohol, dan berbagai pelarut organik lainnya. Karena tidak stabil dalam larutan polar, maka digunakan minyak kacang sebagai pelarut. BAL dan senyawa tiol sejenis dengan mudah dioksidasi in vitro bila ada katalisator. Agaknya, oksidasi in vivo membentuk suatu senyawa siklik S-S.

MEKANISME KERJA

Efek farmakologi BAL adalah hasil pembentukan kompleks kelasi antara gugus sulfhidril dengan logam. Reaksi BAL dengan Hg, emas dan arsen diharapkan membentuk kompleks yang stabil untuk meningkatkan eliminasi logam tersebut. Di dalam tubuh kompleks kelasi dapat mengalami disosiasi dan BAL teroksidasi. Selain itu, ikatan sulfur-logam menjadi labil dalam cairan tubuh yang asam, dan ini meningkatkan toksisitas logam-logam tersebut terhadap ginjal. Oleh karena itu, pengaturan dosis dirancang untuk mempertahankan kadar BAL dalam plasma yang memadai agar membentuk kompleks (BAL : logam) 2 : 1 yang lebih stabil dan ekskresinya cepat.

BAL jauh lebih efektif bila diberikan segera setelah paparan terhadap logam, karena BAL lebih efektif mencegah hambatan enzim bergugus -SH daripada mengaktifkannya kembali. Prinsip terapi ini berlaku untuk penggunaan semua kelator.

BAL mengantagonis efek biologis logam terutama arsen, emas dan Hg yang membentuk merkaptid dengan gugus -SH selular yang esensial. BAL juga digunakan dalam kombinasi dengan CaNa_2EDTA untuk mengobati keracunan Pb. Intoksikasi selenit, yang mengoksidasi enzim bergugus -SH, tidak dipengaruhi oleh BAL.

FARMAKOKINETIK

BAL tidak dapat diberikan secara oral, harus disuntikkan IM dalam. Kadar puncak dalam darah

dicapai dalam waktu 30-60 menit. Waktu paruhnya singkat; degradasi metabolik dan ekskresinya umumnya sempurna dalam waktu 4 jam. Penyuntikan BAL pada hewan coba meningkatkan ekskresi sulfur netral melalui urin yang 50% berasal dari BAL. Kenaikan asam glukuronat dalam urin menunjukkan bahwa sebagian BAL diekskresi sebagai glukuronid.

TOKSISITAS

Pemberian BAL pada manusia menghasilkan berbagai macam efek samping yang biasanya lebih banyak menimbulkan rasa khawatir tetapi tidak serius; walaupun demikian efek samping ini menunjukkan bahwa jumlah ditiol yang dapat diberikan harus dibatasi. Reaksi terhadap BAL terjadi pada kira-kira 50% pasien yang menerima 5 mg/kgBB IM. Pemberian ulang dengan interval sedikitnya 4 jam tidak menimbulkan efek kumulasi. Salah satu respons paling konsisten terhadap BAL ialah naiknya tekanan darah sistolik disertai takikardi. Kenaikan tekanan darah sebanding dengan dosis yang diberikan dan bisa mencapai 50 mmHg bila dosis ulangan yang sama (5 mg/kgBB) diberikan dalam jarak waktu 2 jam. Tekanan darah naik dengan cepat tetapi kembali normal dalam waktu 2 jam.

Gejala lain kebanyakan paralel dengan perubahan tekanan darah yaitu mual dan muntah; sakit kepala; rasa terbakar pada bibir, mulut dan kerongkongan; rasa tercekik pada kerongkongan; sakit dada atau lengan; konjungtivitis, lakrimasi, rinore dan hipersalivasi; tangan terasa tertusuk-tusuk; rasa panas pada penis; berkeringat terutama pada tangan dan dahi; sakit perut dan kadang-kadang timbul abses steril yang nyeri di tempat suntik. Gejala ini sering disertai rasa cemas dan khawatir. Gejala akibat BAL pada anak sama seperti pada orang dewasa, meskipun kira-kira 50% bisa mengalami demam yang akan hilang sesudah obat dihentikan. Leukosit polimorfonuklear dapat menurun selintas. BAL bisa menyebabkan anemia hemolitik pada penderita defisiensi G6PD. BAL dikontraindikasikan pada penderita insufisiensi hati, kecuali kelainan hati akibat keracunan arsen.

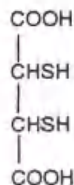
SEDIAAN

Dimerkaprol tersedia dalam bentuk larutan suntik 100 mg/ml dalam minyak kacang. Regimen

pengobatan telah dijelaskan pada pembahasan masing-masing logam.

3.3. ASAM 2,3-DIMERKAPTOSUKSINAT

Asam dimerkaptosuksinat, seperti BAL, merupakan senyawa disulfhidril dengan struktur sebagai berikut :



Asam 2,3-Dimerkaptosuksinat

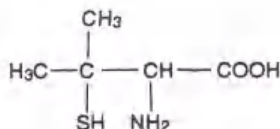
Asam dimerkaptosuksinat efektif secara oral dan jauh kurang toksik dibandingkan dengan BAL. Penggunaan obat ini masih dalam penelitian, dan ada harapan digunakan sebagai kelator yang efektif secara oral dan relatif tidak toksik untuk pengobatan keracunan merkuri, arsen dan timbal.

3.4. PENISILAMIN

SEJARAH DAN KIMIA

Tahun 1953 penisilamin diisolasi untuk pertama kali dari urin penderita penyakit hati yang menderita penisilin. Penemuan sifat kelatornya mengakibatkan obat ini digunakan untuk terapi penyakit Wilson dan intoksikasi logam berat.

Penisilamin adalah D-dimetilsistein dengan struktur sebagai berikut :



Penisilamin

Penisilamin dibuat dari degradasi hidrolitik penisilin, dan tidak beraktivitas antibakteri. Yang digunakan di klinik adalah bentuk D-isomer. Penisilamin membentuk kelat dengan tembaga, merkuri, seng dan timbal serta meningkatkan ekskresi logam-logam ini dalam urin.

FARMAKOKINETIK

Penisilamin diabsorpsi secara baik dari saluran cerna (40-70%); ini merupakan kelebihan penisilamin dari kelator lain. Kadar puncak dalam darah diperoleh antara 1-2 jam setelah obat diberikan. Penisilamin diekskresi dengan cepat melalui urin. Berbeda dengan sistein, penisilamin agak resisten terhadap sistein desulfhidrase atau L-asam amino oksidase. Akibatnya penisilamin relatif stabil *in vivo*. Hal ini menjelaskan efektivitas penisilamin dan kurang efektifnya sistein dalam meningkatkan ekskresi logam, meskipun *in vitro* kedua senyawa ini membentuk kelat logam yang stabil. Penjelasan ini diperkuat oleh fakta bahwa N-asetilpenisilamin bahkan lebih efektif daripada penisilamin dalam memberikan perlindungan terhadap efek toksik merkuri, karena derivat asetil lebih resisten terhadap degradasi metabolik daripada senyawa induknya. Biotransformasi penisilamin sebagian besar terjadi dalam hati, dan sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk asal. Bentuk metabolit dijumpai dalam urin dan tinja.

INDIKASI

Penisilamin digunakan untuk mengobati keracunan tembaga, merkuri, timbal dan mengobati penyakit Wilson (degenerasi hepatolikuler karena kelebihan tembaga), sistinuria dan artritis reumatoid. Penisilamin digunakan pada sistinuria karena penisilamin membentuk senyawa disulfida dengan sistein; zat ini relatif mudah larut, dengan demikian menurunkan pembentukan batu ginjal yang mengandung sistein.

Mekanisme kerja penisilamin pada artritis reumatoid belum diketahui dengan pasti, meskipun supresi terhadap penyakit bisa diakibatkan oleh penurunan kadar faktor IgM reumatoid secara berarti. Uniknya, penurunan ini tidak disertai oleh penurunan kadar imunoglobulin dalam plasma. Penggunaan eksperimental lainnya dari penisilamin meliputi pengobatan sirosis bilier primer dan skleroderma. Mekanisme kerja penisilamin pada penyakit ini

perut, diare, demam, kram kaki dan takikardi. Kadang-kadang dilaporkan terjadinya katarak. Kontraindikasi penggunaan deferoksamin meliputi kehamilan, insufisiensi ginjal dan anuria.

POSOLOGI

Deferoksamin mesilat tersedia dalam botol kecil yang mengandung 500 mg. Pada keracunan besi akut, lebih diutamakan pemberian IM, kecuali jika penderita dalam keadaan syok. Untuk orang dewasa dan anak diberikan 1 g, disusul dengan 2 x 500 mg tiap 4 jam. Dosis 500 mg ini bisa diteruskan dengan interval 4-12 jam, tergantung dari respons klinis, tetapi jumlah obat yang diberikan tidak boleh melebihi 6 g dalam waktu 24 jam. Pemberian IV diperlukan bagi penderita yang berada dalam keadaan syok. Jadwal dan pembatasan dosis sama seperti pada pemberian IM, tetapi kecepatan infus tidak boleh melebihi 15 mg/kgBB per jam. Begitu keadaan klinis mengizinkan, pemberian secara IV harus dihentikan dan obat diberikan secara IM. Aspek lain dari pengobatan keracunan besi akut telah dibicarakan dalam Bab 50. Untuk intoksikasi besi kronis misalnya pada talasemia, dianjurkan untuk menggunakan dosis 0,5-1,0 g per hari secara IM. Pada penderita talasemia yang sedang men-

dapat transfusi darah perlu diberikan 2,0 g deferoksamin secara infus dengan kecepatan tidak melebihi 15 mg/kgBB per jam pada vena lain. Deferoksamin tidak dianjurkan untuk mengobati hemokromatosis primer; untuk ini flebotomi merupakan tindakan pengobatan terpilih.

3.6. ASAM DIETILENTRIAMINPENTA-ASETAT

Asam dietilentriaminpentaasetat (DTPA) seperti halnya EDTA, adalah suatu kelator asam polikarboksilat, tetapi afinitasnya lebih besar terhadap kebanyakan logam berat. Banyak penelitian pada hewan menunjukkan bahwa spektrum efektivitas klinik DTPA serupa dengan spektrum efektivitas klinik EDTA. Karena afinitasnya yang relatif besar terhadap logam, DTPA pernah dicoba pada kasus keracunan logam berat yang tidak memberikan respons terhadap EDTA, terutama sekali keracunan yang disebabkan oleh logam radioaktif. Manfaat DTPA ternyata terbatas karena sulit mencapai penyimpanan logam di intraseluler. Penggunaan DTPA masih dalam penelitian, dan lebih banyak digunakan CaNa_2EDTA karena DTPA cepat mengikat kalsium.