Penggunaan obat anti-inflamasi nonsteroid pada anak

Fajriani

Bagian Ilmu Kedokteran Gigi Anak

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

ABSTRACT

We know that non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) have analgetic, antipirettan and anti-inflammatory effect. This drugs can decrease pain symptomaticly, the most widely prescribed drugs worldwide and being the drugs of first choice other inflammatory pain. There is many kind NSAID that we knaw, like aspirin, parasetamol, ibuprofen, mefenamic acid, endometasin, diklofenak, piroksikan and nemosulide. Every kind of NSAID has its advantage and dis advantage for that beneficial actions and side effects. That beneficial actions and harmful side effects of NSAID can be associated with its mechanism of action. Using NSAID for children must in attention. This article is expented to give information and to help the collegnes in the selecting drugs NSAID for child.

Key word: Children, NSAID, and using

ABSTRAK

Sebagaimana diketahui bahwa obat-obat golongan anti-inflamasi nonsteroid (AINS) memiliki efek analgetik, antipiretik dan anti-inflamasi. Obat dari golongan ini sangat ampuh untuk mengurangi nyeri secara simtomatis, paling luas peresepannya dan menjadi pilihan pertama dalam pengobatan nyeri inflamasi. Terdapat beragam jenis AINS yang dikenal, seperti aspirin, parasetamol, ibuprofen, asam mefenamat, indometasin, diklofenak, piroksikam dan nimesulide. Dari berbagai macam obat AINS, masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan yang terlihat pada efek terapi dan efek samping yang ditimbulkan. Efek terapi dan efek samping AINS berhubungan dengan mekanisme kerja sediaan ini. Penggunaan AINS pada anak sangat perlu menjadi perhatian. Tulisan ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi rekan sejawat dalam hal pemilihan obat-obat AINS pada anak.

Kata kunci: Anak, AINS, dan penggunaan.

Koresponden: Fajriani, Bagian Ilmu Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Jl. Kande No.5 Makassar, Indonesia.

PENDAHULUAN

Menghilangkan rasa nyeri merupakan hal yang sangat diinginkan oleh pasien terutama pada anak-anak. Salah satu cara yang dapat dilakukan dalam mengatasi nyeri ini adalah dengan pemberian obat analgetik. Analgetik yang akan dibahas pada materi ini adalah obat-obat yang termasuk golongan anti-inflamasi nonsteroid yang dikenal dengan anti-inflamasi nonsteroid (AINS) yang

memiliki efek analgetik, anti-piretik dan antiinflamasi.

Obat AINS sering digunakan untuk mengatasi rasa sakit, khususnya sakit gigi yang diderita oleh anak. Obat ini merupakan bahan aktif yang secara farmakologi tidak homogen dan terutama bekerja menghambat produksi prostaglandin serta digunakan untuk perawatan nyeri akut dan kronik. Obat ini mempunyai sifat mampu mengurangi

nyeri, demam dengan inflamasi, dan yang disertai dengan gangguan inflamasi nyeri lainnya.¹

Dalam prakteknya dokter selalu menanggulangi keluhan rasa sakit atau nyeri pada pasien dengan pemberian obat-obatan analgetik sederhana, dan pada kenyataannya belum mampu mengontrol rasa sakit akibat inflamasi. Anti-inflamasi nonsteroid merupakan sediaan yang paling luas peresepannya terutama pada kasus-kasus nyeri inflamasi karena efeknya yang kuat dalam mengatasi nyeri inflamasi tingkat ringan sampai sedang. Dalam peresepan AINS, hal yang terpenting adalah pertimbangan efek terapi dan efek samping yang berhubungan dengan mekanisme kerja sediaan obat ini, terutama pemberian pada anak. Efek samping AINS dapat terjadi pada berbagai organ tubuh penting seperti saluran cerna, jantung dan ginjal, di lain pihak organ-organ vital pada anak masih mengalami perkembangan menuju kesempurnaan. Tentunya hal ini patutlah menjadi perhatian, khususnya menyangkut pengetahuan farmakokinetik dan farmakologik obat atau patofisiologi proses penyakit yang akan diterapi.

Seiring dengan perkembangan sediaan AINS, para ahli mengupayakan sediaan obat ini dengan efek samping yang seminimal mungkin, diantaranya merubah formulasi dan penemuan sediaan AINS baru. Akan tetapi ternyata sediaan terkinipun tidak mampu memberikan solusi yang terbaik sebab di satu sisi memberikan efek samping minimal terhadap suatu organ tubuh tertentu, tetapi memberi efek samping yang lebih besar terhadap organ tubuh lainnya. Untuk itu hal yang terbaik dilakukan adalah menghindari peresepan yang tidak diperlukan, sebab risikonya akan lebih besar jika kontraindikasi AINS tidak diindahkan atau tidak menjadi perhatian yang utama, khususnya pemberian pada anak. Untuk itu pemberian obat AINS ini perlu dikaji dengan

seksama dan melakukan terapi medikamentosa secara rasional. Makalah ini diharapkan dapat memberikan masukan yang bermanfaat dalam hal penggunaan dan pemilihan AINS yang tepat khususnya pada pasien anak.

TINJAUAN PUSTAKA

Obat analgesik AINS merupakan suatu kelompok sediaan obat dengan struktur kimia yang sangat heterogen, yang efek samping dan efek terapinya berhubungan dengan kesamaan mekanisme kerja sediaan ini pada enzim *cyclooxygenase* (COX). Kemajuan penelitian dalam dasawarsa terakhir memberikan penjelasan mengapa kelompok yang heterogen tersebut memiliki kesamaan efek terapi dan efek samping, yaitu hal ini terjadi berdasarkan atas penghambatan biosintesis prostaglandin (PG). Mekanisme kerja yang berhubungan dengan biosintesis PG ini mulai dilaporkan pada tahun 1971 oleh Vane dan kawan-kawan yang memperlihatkan secara invitro bahwa dosis rendah aspirin dan indometasin menghambat produksi enzimatis PG. Selain itu juga telah dibuktikan bahwa jika sel mengalami kerusakan maka PG akan dilepas. Namun demikian obat AINS secara umum tidak menghambat biosintesis leukotrin, yang diketahui turut berperan dalam inflamasi. Anti-inflamasi non steroid menghambat enzim COX sehingga konversi asam arakidonat menjadi PG₂ terganggu. Setiap obat menghambat *cyclooxygenase* dengan cara yang berbeda.²

Obat-obat AINS dikelompokkan berdasarkan struktur kimia, tingkat keasaman, dan ketersediaan awalnya. Pada saat ini, popoler dikelompokkan berdasarkan selektivitas hambatannya pada penemuan dua bentuk enzim *constitutive cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *inducible cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 selalu ada di berbagai jaringan tubuh dan berfungsi dalam

mempertahankan fisiologi tubuh seperti produksi mukus di lambung. Akan tetapi, COX-2 sebaliknya, karena merupakan enzim inducibel yang umumnya tidak terpantau di kebanyakan jaringan, tapi akan meningkat pada keadaan inflamasi atau patologik. AINS yang bekerja sebagai penekat COX akan berikatan pada bagian aktif enzim, pada COX-1 dan atau COX-2, sehingga enzim ini menjadi tidak berfungsi dan tidak mampu merubah asam arakidonat menjadi mediator inflamasi prostaglandin.^{3,4}

Obat-obat AINS yang termasuk tidak selektif menghambat sekaligus COX-1 dan COX-2 adalah ibuprofen, indometasin dan naproxen. Asetosal dan ketorolak termasuk sangat selektif menghambat menghambat COX-1. Piroksikam lebih selektif menekat COX-1, sedangkan yang termasuk selektif menekat COX-2 antara lain diklofenak, meloksikam, dan nimesulide Celecoxib dan rofecoxib sangat selektif menghambat COX-2.⁵

Penggunaan AINS pada berbagai penyebab

Obat-obat AINS efektif mengurangi nyeri dengan intensitas ringan sampai sedang seperti pada nyeri dental. Untuk nyeri yang lebih berat diperlukan analgesik yang tidak menimbulkan ketergantungan, misalnya tramadol. Obat AINS memiliki efek analgesik pada nyeri yang berasal dari *integument*, bukan yang berasal dari *viscera*, seperti sakit kepala, mialgia dan abralgia.⁶

Setiap sediaan AINS memberikan efek anti-inflamasi yang sepadan. Dikemukakan bahwa antara diklofenak dengan meloksikam tidak mempunyai perbedaan dalam hal khasiat analgetik anti-inflamasi, baik diberikan peroral ataupun dengan injeksi. Studi banding yang dilakukan memperlihatkan nyeri, panas dan inflamasi pada pemberian nimesulide 200 mg/hari peroral atau 400 mg/hari per rektal sama atau lebih baik

dibanding seaperase (15 mg), flurbiprofen (300 mg), diklofenak (150 mg), naproxen (1000 mg), fiprazon, piroksikam, asam mefenamat pada penderita dengan inflamasi telinga, hidung, tenggorokan, nyeri kanker, gangguan ginekologi, kelainan urogenital, cidera akut muskuloskeletal, tromboflebitis, nyeri punggung belakang, tendonitis, dan penyakit odontomatologi serta pasca tindakan bedah.^{7,8}

Pemilihan AINS pada Anak

Obat-obat AINS banyak digunakan untuk pasien anak. Satu-satunya obat dari kelompok indol yang diizinkan oleh FDA adalah tolmetin atau naproksen sebagai analgesik pediatrik. Indometasin adalah salah satu penghambat prostaglandin yang paling kuat, tetapi penggunaannya pada pasien anak hanya terbatas pada terapi duktus arteriosus. Akan tetapi indometasin bermanfaat dalam mengurangi kebutuhan akan analgesia narkotik pasca bedah pada anak, hanya saja indometasin mempunyai sifat toksik pada ginjal.¹

Pemilihan obat AINS pada anak yang sudah diuji penggunaannya pada anak, yaitu aspirin, naproksen atau tolmetin, kecuali untuk pemberian aspirin pada anak kemungkinan dapat terjadi *Reye's Syndrome*. Pada kasus demikian untuk menurunkan panas atau demam pada anak aspirin dapat diganti dengan asetaminofen. Yang menjadi perhatian adalah nimesulide tidak dianjurkan untuk anak berusia di bawah 12 tahun. Sebagai antipiretik-analgesik untuk anak, parasetamol juga dianggap suatu pilihan yang tepat, akan tetapi tetap harus mempertimbangkan kemungkinan efek samping terhadap kondisi tubuh anak. Belakangan ini ibuprofen turut menjadi pilihan dan terbukti aman untuk anak-anak.^{1,2,9}

Pertimbangan pemilihan obat AINS pada anak ini tentunya didasarkan pada hasil penelitian yang

telah menguji keamanannya, yang dilakukan oleh para ahli. Hal yang harus menjadi perhatian penting adalah pemberian obat secara rasional dan pemahaman dasar gambaran farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Farmakokinetik merupakan aspek farmakologi yang mencakup nasib obat dalam tubuh, meliputi absorpsi obat, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Keasaman lambung yang lebih rendah pada anak dibanding orang dewasa dapat mempengaruhi absorpsi obat-obat tertentu, demikian pula dengan waktu pengosongan lambung yang lebih lambat pada anak juga dapat mempengaruhi kecepatan absorpsi obat. Pada proses metabolisme obat, cenderung lebih lambat pada neonatus dan meningkat secara progresif selama beberapa bulan kehidupan, dan akan melewati kecepatan orang dewasa pada beberapa tahun kehidupan. Hal ini berpengaruh pada waktu paruh obat yang dapat lebih singkat akibat meningkatnya laju metabolisme. Untuk farmakodinamik menyangkut mekanisme kerja agen-agen farmakologik, sehingga pada individu yang belum matang dapat berubah antara lain karena pengurangan atau peningkatan jumlah reseptor tempat bekerjanya obat (hormon, *neurotransmitter*) dan ketidakmatangan metabolik struktur dan fungsional dari reseptor.^{13,14,16}

Efek samping AINS

Obat-obat AINS yang termasuk dalam penghambat selektif COX-1 seperti ketoprofen, piroksikam, tenoksikam, indometasin, dan aspirin memberikan efek analgesik yang cukup baik dan nyata; akan tetapi memiliki risiko toksisitas saluran cerna yang besar, dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal, dan perdarahan pasca bedah. Oleh karena itu penggunaan obat ini dihindari pada pasien dengan riwayat gastritis atau ulkus peptikum, dan hemofili. Selain itu, pemberian pada pasien penerima kortikosteroid

atau obat-obatan antikoagulan harus dilakukan secara hati-hati. Nefritis interstisial, gagal ginjal, dan sindrom nefrotik telah dilaporkan terjadi pada anak-anak setelah pemberian AINS dalam jangka panjang. Ibuprofen, naproksen dan indometasin diduga dapat memicu reaksi hipersensitivitas, terutama ruam kulit dan bronkospasma.²⁻⁴

Hal yang cukup membantu dalam pemberian AINS adalah adanya sediaan penghambat selektif COX-2 yang dikembangkan dan digunakan untuk mengurangi toksisitas pada saluran cerna. Celecoxib dan refecoxib yang secara spesifik menghambat COX-2 menunjukkan efek samping yang minimal pada saluran cerna dibandingkan diklofenak, naproxen dan ibuprofen. Akan tetapi efek ini bermakna hanya pada penggunaan jangka pendek selama kurang dari enam bulan. Pada penggunaan jangka panjang diklofenak masih lebih aman dibanding celecoxib. Namun dari segi kajian farmakologi molekuler diketahui bahwa COX-2 sangat dibutuhkan dalam menjaga kesehatan jantung. Pada penelitian Shinmura dkk disimpulkan bahwa COX-2 adalah protein kardioprotektif, sehingga jika aktivitas COX-2 dihambat akan berakibat semakin meningkatnya kejadian kardiovaskuler. Selain itu hambatan terhadap aktivitas COX akan menurunkan produksi vasodilator prostaglandin sehingga tidak ada mediator yang mampu mengatasi efek vasokonstriktor katekolamin, akibatnya akan meningkatkan tekanan darah penderita.^{3,4,10}

PEMBAHASAN

Tidak dapat dipungkiri obat-obat AINS walaupun memiliki efek samping yang tidak diinginkan, namun masih sangat dibutuhkan untuk mengurangi rasa nyeri, demam dan inflamasi. Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian obat ini, yaitu pemberian dosis yang rendah untuk mengetahui efektivitas obat dan

dapatnya obat tersebut ditolerir oleh individu. Apabila penderita kesulitan tidur akibat nyeri atau kaku kuduk pada pagi hari, maka dosis tunggal besar diberi pada malam hari. Efek samping obat dapat timbul pada minggu pertama pemberian obat. Apabila penderita tidak merasa nyaman dengan pemberian salah satu AINS, dapat diganti dengan AINS lainnya. Hindari pemberian obat dengan kombinasi lebih dari satu AINS, sebab manfaatnya tidak akan meningkat bahkan efek sampingnya bertambah.^{1,2,15,16}

Efek samping atau toksisitas AINS yang tidak diinginkan dapat terjadi baik oleh karena faktor obatnya atau faktor penderita. Untuk faktor obat sendiri sediaan yang waktu paruh panjang lebih berbahaya daripada sediaan dengan waktu paruh pendek, sediaan yang terlalu selektif menghambat COX-1 dan COX-2, dan pemberian dosis lebih besar dari dosis optimal. Pada faktor penderita, pemberian AINS harus dilakukan berhati-hati jika ada riwayat tukak peptik, pasien usia lanjut. Pada penggabungan dengan obat lain, antihipertensi menyebabkan pengaturan tekanan darah tidak optimal, dan koagulan akan meningkatkan perdarahan.^{3,12,14}

Penggunaan obat AINS sebaiknya diberikan jika memang betul-betul diperlukan. Untuk memilih antipiretik-analgesik pada anak harus selalu mempertimbangkan kemungkinan efek samping terhadap kondisi tubuh anak. Faktor obat dan faktor penderita juga menjadi suatu pertimbangan yang mutlak dipahami. Terkadang agak sulit memutuskan pemberian AINS yang tepat apabila berhadapan dengan dilema antara efek terapi yang dibutuhkan oleh pasien dan efek samping yang akan ditimbulkan. Untuk mengatasi hal ini, maka dianjurkan agar seorang dokter sebaiknya mengenal dengan baik 4 jenis obat AINS yang berbeda sehingga dapat melakukan pemilihan sesuai dengan kondisi pasien.

Diantaranya adalah obat AINS yang memiliki waktu paruh yang panjang dan waktu paruh yang pendek dan minimal 2 jenis obat AINS dari kelas kimiawi lainnya.^{2,11,13}

Hal yang harus dimengerti adalah bahwa karena belum ada obat AINS yang ideal dan khusus penggunaan pada anak, sebaiknya lebih selektif dan menghindari penggunaan yang tidak perlu. Tidak semua AINS yang tersedia di pasaran perlu digunakan dan yang terpenting adalah tetap memperhatikan kondisi pasien. Pemberian AINS dimulai dengan dosis kecil, dapat ditingkatkan bertahap sampai dosis maksimal yang dianjurkan. Jika responnya tidak memuaskan baru diganti dengan jenis AINS lainnya yang sesuai.

KESIMPULAN

Penggunaan AINS pada anak seharusnya dilakukan dengan cermat. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menentukan jenis obat yang paling aman. Akan tetapi setiap obat memiliki efek samping dan daya kerja yang masing-masing disesuaikan dengan kebutuhan dan kondisi sistemik anak atau pasien yang memerlukan pemberian obat ini. Ketepatan penggunaan atau pemberian AINS didukung oleh pengetahuan dan keahlian dokter ataupun dokter gigi.

SARAN

Disarankan setiap dokter dan dokter gigi mengenal dengan baik 4 jenis obat AINS yang berbeda, sehingga dapat memilih sesuai dengan kondisi pasien. Pemberian AINS pada pasien anak sebaiknya lebih selektif dan menghindari penggunaan yang tidak perlu. Sebaiknya penggunaan AINS dimulai dengan dosis kecil, karena dapat ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai dosis maksimal sesuai yang dianjurkan. Jika respon tidak memuaskan, dokter dapat

menggantinya dengan jenis AINS lain yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Radde C, Macleod SM. Pediatric pharmacology and therapeutics. 2nd edition. Jakarta: Hipocrates; 1998. p. 665-7.
2. Vane JR, Botting RM. Inhibition of prostaglandin syntheses as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-5.
3. Goodman. Gillman's: The pharmacological basis of therapeutics. 8th edition. Millan Publishing Company; 1990. p. 207-300.
4. Lelo A. NSAIDS: Friend or foe. *J Persatuan Dokter Gigi Indonesia* 2005; Edisi Khusus Kongres Nasional ke-22, Makassar, Maret 2005.
5. Sala A, Folco G. Actual role of prostaglandin in inflammation. In: *Drug invest*; 1999. p. 4-9.
6. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, Poluzzi E. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60 (10): 731-8.
7. Davier P, Bailey PJ, Coldenberg M, Ford-Hutchinson AW. The role of arachidonic acid oxigenation products in pain and inflammation. *Ann Rev Immunol* 1984; 2: 335-57.
8. Velo GP. The anti-inflammatory analgesic and antipyretic activity of nimesulide. In: *Drug Invest*, 1991. p.10-3.
9. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner FL. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patient in acute lumbago. *Curr Med Res Opin* 1996; 13: 363-77.
10. Subagyo RL. Selection NSAID for Clinical Situation; 2000. p. 8-11.
11. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 954-9.
12. Nelson WE, Behrman RE, Nelson. Ilmu kesehatan anak. Alih bahasa: Samik Wahab, Edisi 15. Vol 1. Jakarta:EGC; 2001. p.362-6
13. _____. Terapi obat pada pasien pediatri. Available at <http://www.pediatric.com>. Diakses: 7 April 2006.
14. Neidle EA, Kroeger DC, Yogiela JA. Pharmacologic and therapeutic for dentistry. London: The CV Mosby Company; 1980. p. 69-70.
15. Bennett PN, Brown MJ. Clinical pharmacology. Edisi 9. *Churchill Livingstone*; 2004. p.125.
16. Craig CR, Stitzel RE. Modern pharmacology with clinical applications. 6th edition. Lippincott Williams and Wilkins Company; 2001. p. 362-6.