



NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAID'S)

RESPON INFLAMASI (RADANG)

- Radang pada umumnya dibagi menjadi 3 bagian
 - Peradangan akut, merupakan respon awal suatu proses kerusakan jaringan.
 - Respon imun, terjadi ketika sel-sel yang memiliki kompeten secara imunologis diaktifkan sebagai respon terhadap organisme asing atau zat-zat antigenik yang dikeluarkan selama respon peradangan akut atau kronis.
 - Peradangan kronis, melibatkan pengeluaran sejumlah mediator yang tidak muncul selama peradangan akut.

Mediator yg dikeluarkan pd peradangan akut

| Mediator | Vasodilatasi | Permeabilitas Vaskular | Kemotaksis | Nyeri |
|---------------|--------------|------------------------|------------|-------|
| Histamin | ++ | ↑↑↑ | - | - |
| Serotonin | +/- | ↑ | - | - |
| Bradikinin | +++ | ↑ | - | +++ |
| Prostaglandin | +++ | ↑ | +++ | + |
| Leukotrien | - | ↑↑↑↑ | +++ | - |

Mediator-mediator pada peradangan kronis, misalnya rheumatoid arthritis

| Mediator | Sumber | Efek primer |
|----------------------------|---|---|
| Interleukin 1, 2 dan 3 | Makrofag, Limfosit T | Aktivasi limfosit, produksi prostaglandin |
| GM-CSF ¹ | Limfosit T, sel-sel endotelial, fibroblas | Aktivasi makrofag dan granulosit |
| TNF- α ² | Makrofag | Produksi prostaglandin |
| Interferon | Makrofag, sel-sel endotelial, limfosit T | Banyak |
| PDGF ³ | Makrofag, sel-sel endotelial, fibroblas, platelet | Kemotaksis fibroblas, proliferasi |

¹Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

²Tumor necrosis factor α

³Platelet-derived growth factor

- 
- Salah satu keadaan yang paling penting yang melibatkan faktor-faktor ini adalah pada rheumatoid arthritis.
 - Terjadi peradangan kronis yang menyebabkan nyeri dan kerusakan tulang dan tulang rawan yang mengarah kepada kecacatan.
 - Bila terjadi perubahan yang sistemik dapat menyebabkan pemendekan umur.

- 
- Kerusakan sel yang menyertai dengan proses peradangan merangsang leukosit untuk:
 - Melepaskan enzim-enzim lisosomal
 - Asam arakhidonat
 - Sintesis berbagai macam eicosanoid
- 



- Prostaglandin

- Memiliki berbagai efek pada pembuluh darah, ujung saraf, sel yg terlibat pd proses radang.

- Leukotrien

- Memiliki efek kemotaksis yg kuat pada eosinofil, netrofil dan makrofag.
 - Meningkatkan bronkokonstriksi.
 - Perubahan permeabilitas vaskular
- 



- Bukti baru

- Cyclooxygenase isozyme (COX II) bertanggung jawab atas produksi prostaglandin oleh sel-sel yang terlibat pd proses radang, berbeda dengan COX I yg terdapat pada sel-sel tubuh lain.
 - Penghambat selektif thd COX II saat ini lebih diminati dlm pengobatan radang, karena fungsi lain dr prostaglandin tdk dipengaruhi.
- 

Strategi Pengobatan

- Tujuan pengobatan penderita dengan inflamasi:
 - Meredakan rasa nyeri
 - Memperlambat atau menghentikan proses kerusakan jaringan
- Pengobatan inflamasi dengan NSAID sering memberikan efek analgesik dan anti inflamasi.

Aspirin

- Aspirin dan obat lain (ibuprofen, naproxen dll) merupakan asam lemah
- Menghambat biosintesis prostaglandin
- Mungkin menurunkan produksi radikal bebas dan superoksida
- Efektif dalam menghambat inflamasi
- Tidak memiliki bukti yg kuat ttg efek merubah perjalanan penyakit/gangguan sendi

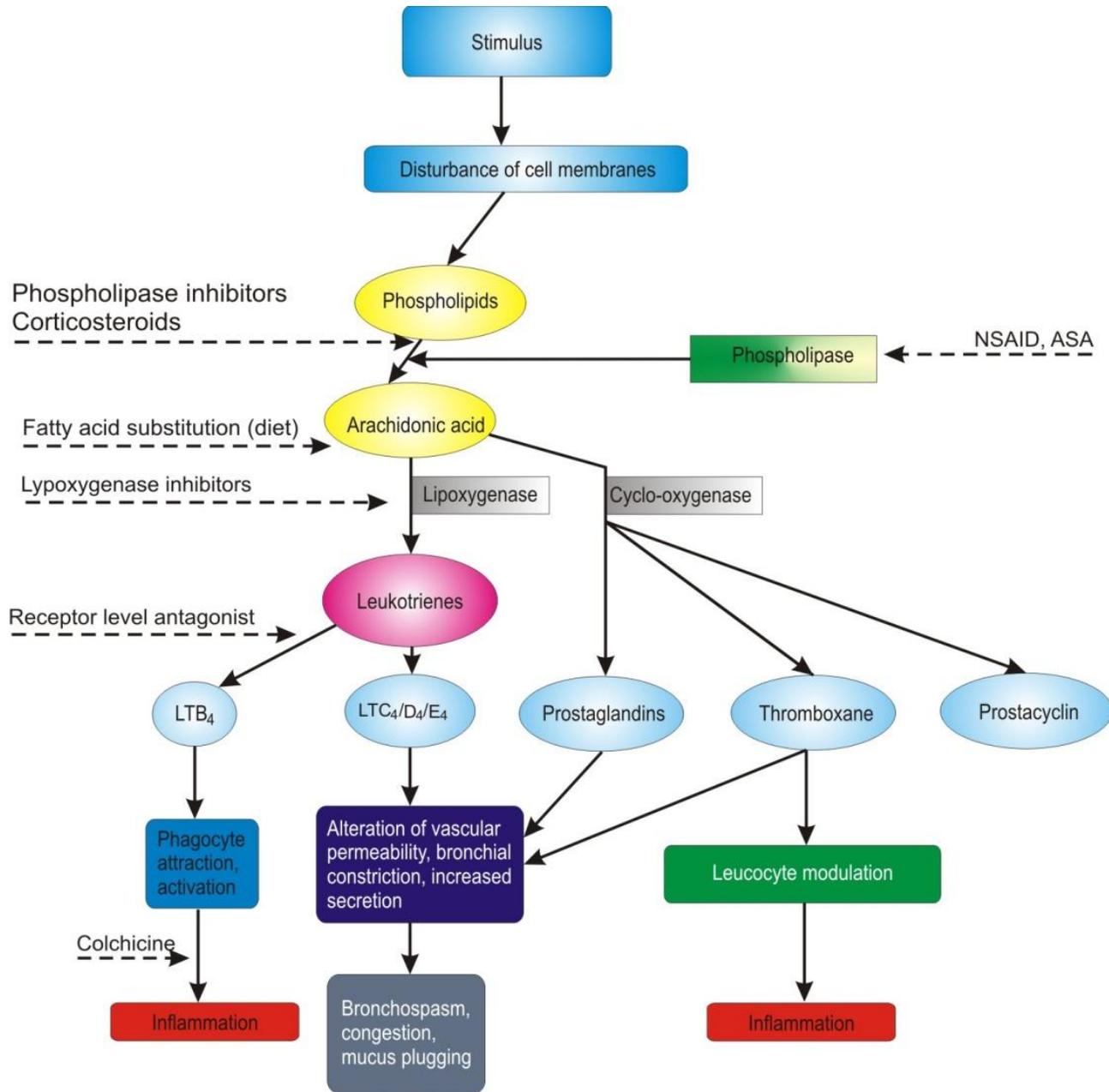
Farmakodinamika

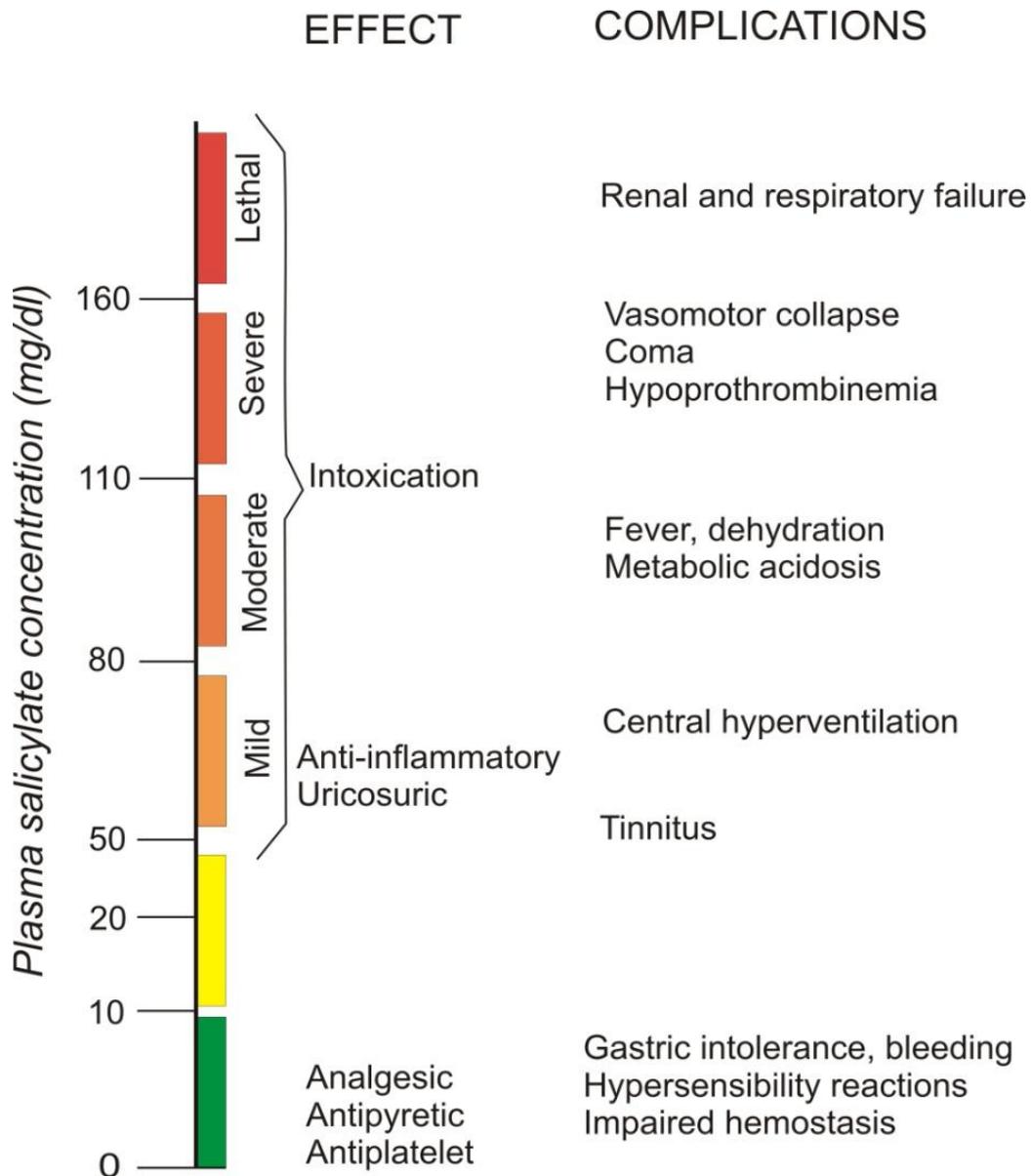
- Mekanisme kerja:
 - Efektifitas aspirin disebabkan oleh kemampuannya menghambat COX
 - Sebagai *oxygen radical scavenger*
- Efek anti-inflamasi
 - Menghambat granulosit menempel pada pembuluh darah yg rusak
 - Menstabilkan lisosom
 - Menghambat migrasi PMN

- Efek analgesik

- Paling efektif dalam mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang
- Menghilangkan nyeri yg diakibatkan oleh
 - Muskular
 - Vaskular
 - Dental
 - Pospartum
 - Arthritis
 - Bursitis

Aspirin bekerja di perifer, namun memiliki kemampuan dalam menghambat rangsang nyeri pada tingkat subkortikal





Perkiraan kadar plasma salisilat dengan farmakodinamika dan komplikasi



- Efek antipiretik

- Menurunkan suhu tubuh yang sedang tinggi
- Berpengaruh sedikit pada suhu tubuh normal
- Meningkatnya pembuangan panas tubuh diakibatkan oleh vasodilatasi pembuluh darah permukaan
- Efek antipiresis sering disertai dengan pengeluaran keringat

- 
- Efek terhadap platelet
 - Menghambat pembekuan darah (*bleeding time* memanjang) secara permanen
 - Efek terhadap platelet akan hilang setelah platelet baru dibentuk (+8 hari)



Penggunaan Klinis

- Analgetik dan antipiretik
 - Anti inflamasi
 - Anti agregasi platelet
- 

Adverse effect

- Gastrointestinal
 - Mual (iritasi mukosa lambung)
 - Perdarahan SMBA
 - Muntah
- CNS
 - “Salicylism”; tinnitus, pendengaran berkurang, vertigo
 - Dosis tinggi mengakibatkan hiperpnea (medulla)
 - Dosis toksis rendah (alkalosis respiratorik)
 - Asidosis (akumulasi as. Salisilat dan depresi pernafasan)

Obat antiinflamasi lain

- Asetaminofen
 - Di Indonesia lebih dikenal sbg Parasetamol
 - Tersedia sbg obat bebas
 - Overdosis akut, terjadi kerusakan hepar yg fatal
 - Hampir tidak memiliki efek antiinflamasi
- Farmakodinamika
 - Efek analgesik parasetamol = salisilat, mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang
 - Menurunkan suhu tubuh
 - Antiinflamasi lemah
 - Efek iritasi, erosi dan perdarahan lambung (-)



- Farmakokinetik

- Diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna
- Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam $\frac{1}{2}$ jam

- Indikasi

- Analgetik dan antipiretik

- Efek samping

- Alergi (jarang)
 - Anemia hemolitik (fenasetin, pd penggunaan kronik)
 - Nefropati
- 



■ Ibuprofen

- Derivat asam dipropionat
 - Digunakan sbg analgesik = aspirin
 - Efek antiinflamasi kurang kuat
 - Absorpsi melalui lambung cepat
 - Ekskresi berlangsung cepat dan lengkap
 - Harus hati-hati bila dengan pemberian antikoagulan (obat yg menghambat pembekuan darah)
- 



- Diklofenak

- absorpsi berlangsung cepat dan lengkap
- Mengalami first pass elimination sebesar 40 – 50 %
- Diakumulasi pada cairan sinovial sehingga memiliki efek terapi pada sendi yang lebih panjang

- Ketoprofen

- Memiliki efektivitas seperti ibuprofen dengan daya antiinflamasi sedang
 - Efek samping
 - Gangguan saluran cerna
 - Alergi (hipersensitivitas)
- 



- Asam Mefenamat

- Digunakan sebagai analgetik
- Kurang efektif sebagai antiinflamasi dibandingkan dengan aspirin
- Efek samping:
 - Saluran cerna, misal: dispepsia, diare (pd orang tua)
 - Alergi
 - Anemia hemolitik