

Gazette

edisi **Oktober 2018**

hal | 02



Tata Laksana Terapi Warfarin Dalam Praktik Sehari-hari

dr. Prasetyo Widhi Buwono, Sp.PD, K-HOM, FINASIM

hal | 07



Celecoxib : Risiko Efek Samping Kardiovaskular

Dra. Herawati, Apt., M.Biomed

hal | 18



Batuk Pilek (Common Cold) Pada Anak

Dr. Purnamawati S. Pujiarto, SpA(K), MMPed



Tata Laksana Terapi Warfarin Dalam Praktik Sehari-Hari

dr. Prasetyo Widhi Buwono, Sp.PD, K-HOM, FINASIM

Antikoagulan merupakan golongan obat-obatan yang bekerja menghambat pembekuan darah. Berdasarkan mekanisme kerjanya antikoagulan dibagi menjadi 2 jenis, yaitu:

1. **Bekerja langsung (*direct*)** pada pembekuan darah yang berfungsi langsung sebagai antitrombin III. Obat yang termasuk golongan ini adalah heparin.
2. **Bekerja tidak langsung (*indirect*)** yaitu menghambat pembekuan darah dengan memutuskan hubungan antara faktor-faktor pembekuan darah yang dibentuk di hati, yaitu faktor pembekuan II, VII, IX dan X. Beberapa obat yang tergolong dalam kelompok ini merupakan antikoagulan oral seperti Warfarin, Coumarin, Rivaroxaban, Dabigatran, dll.

INDIKASI

Deep Vein Thrombosis (DVT), infark miokard, angina pectoris tidak stabil, trombosis berulang atau *recurrent*, serta terapi profilaksis trombosis pada tindakan operasi besar atau mayor seperti neurosurgi dan *total hip replacement*.

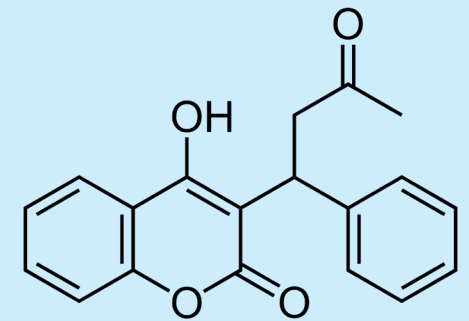
KONTRAINDIKASI

Pasien dengan perdarahan aktif, perdarahan serebrospinal, riwayat sensitifitas terhadap heparin dan diathesis hemoragik. Selain itu, antikoagulan juga relatif dikontraindikasikan pada kondisi ulkus peptikum, pasca operasi mayor kurang dari 5 hari serta trauma mayor yang baru terjadi.

Efek samping penggunaan antikoagulan seperti perdarahan, trombositopenia, rambut rontok bersifat reversibel, serta osteoporosis hingga menyebabkan fraktur.

Warfarin

Warfarin merupakan salah satu antikoagulan oral yang banyak digunakan. Seperti antikoagulan oral lainnya, pemberian warfarin disertai dengan heparin. Pemberian warfarin dalam bentuk tunggal (tanpa disertai heparin) untuk pengobatan tromboemboli kurang memberikan manfaat. Beberapa penelitian membuktikan bahwa terapi warfarin pada tromboemboli vena dalam masa *follow up* 3 bulan memiliki angka kekambuhan sebesar 22% pada pemberian



tunggal dibandingkan dengan disertai heparin (LMWH - *Low Molecule Weight Heparin*) sebesar 7%. Pemberian warfarin selama 3 bulan pada pasien *deep vein thrombosis* (DVT) yang telah diberikan heparin 5-7 hari mendapatkan insidensi trombotik berulang lebih rendah pada kelompok yang mendapat terapi lanjutan dengan warfarin dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian heparin. Pada kasus lain yang lebih ringan seperti keadaan hiperkoagulabilitas (*hiperkoagulable state*) dengan hasil pemeriksaan D-Dimer > 1000, dilakukan pemberian warfarin disertai heparinisasi. Jika diluar kondisi tersebut, maka warfarin dapat diberikan tanpa disertai heparinisasi.

Dosis dan Cara Pemberian Warfarin

Pemberian warfarin dimulai 24 jam setelah pemberian heparin, dengan dosis awal warfarin sebesar 5-10 mg secara oral. Kemudian, dosis disesuaikan dengan nilai INR. Setelah tercapai nilai INR 2-3 selama 2 hari berturut-turut dimana biasanya memerlukan waktu 4-5 hari, pemberian heparin dapat dihentikan. Terapi warfarin dapat dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 2-15 mg/hari.

Tabel 1. Penyesuaian Dosis Warfarin dengan Nilai INR

Nilai INR	Penyesuaian Dosis	Monitoring
1,1 – 1,4	Naikkan dosis 10 – 20%	1 minggu
1,5 – 1,9	Naikkan dosis 5 – 10%	2 minggu
2,0 – 2,9	Dosis tetap, bila INR 2 x berturut-turut dengan interval 1 mg tetap 2-3, dosis dipertahankan	1 bulan
3,0 – 3,9	Turunkan dosis 5 – 10%	2 minggu
4,0 – 5,0	Turunkan dosis 10 – 20 %	1 minggu
>5,0	Stop pemberian	Sampai dengan nilai INR menjadi 3

Lama Pemberian Warfarin

Lama Pemberian Warfarin pada Kasus Tertentu
1. Pada trombotik vena asimtomatik, untuk vena distal warfarin diberikan selama 4 minggu, sedangkan vena proksimal warfarin diberikan selama 3 bulan.
2. Pada trombotik vena disertai faktor risiko yang berlanjut, warfarin diberikan minimal selama 6 bulan. Jika faktor risiko tidak dapat dihilangkan, maka pemberian warfarin diteruskan hingga waktu yang tidak dapat ditentukan.
3. Pada trombotik vena dengan faktor risiko sementara (operasi dan imobilisasi), warfarin diberikan selama 4 minggu.
4. Pada kasus jantung dengan atrial fibrilasi atau <i>flutter</i> untuk mencegah stroke (ringan-sedang) dan mitral stenosis, warfarin diberikan sampai waktu yang tidak dapat ditentukan.

Interaksi Obat

Antikoagulan dapat berinteraksi dengan obat lainnya. Hasil dari interaksi tersebut dapat meningkatkan atau menurunkan efek terapeutik antikoagulan.



Obat-obatan yang dapat **menurunkan efek** dari antikoagulan yaitu barbiturat, vitamin K, vitamin C dosis tinggi dan golongan adrenokortikoid. Selain itu, mengonsumsi makanan seperti sayuran hijau, buah bit dan hati dapat menurunkan efek warfarin.



Obat-obatan yang dapat **meningkatkan efek** antikoagulan seperti aspirin, fenilbutazon, metronidazol, d-tiroksin, steroid anabolik, antibiotik golongan makrolid, trimetoprim-sulfametoksazol, golongan statin dan amiodaron.

Penanganan Pengaruh Toksik

Perdarahan merupakan keadaan yang tidak diinginkan pada pemberian antikoagulan oral. Penanganan perdarahan pada penggunaan antikoagulan oral adalah dengan **segera menghentikan pemberian antikoagulan dan memberikan vitamin K1 (Fitomenadion) secara oral** yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan ringan dan waktu protrombin akan menjadi normal dalam 24 jam. Namun, kurang efektif pada kasus perdarahan berat sehingga Vitamin K diberikan secara intravena dengan dosis minimal 50 mg, sehingga diberikan Vitamin K secara intravena dengan dosis minimal 50 mg. Bila cara ini belum memperbaiki kondisi pasien dalam beberapa jam, sehingga perlu dilakukan transfusi darah segar, *fresh frozen plasma* dan penambahan Vitamin K1.

Apabila terdapat pasien yang menggunakan antikoagulan oral akan menjalani operasi, obat tersebut dapat dilanjutkan dengan **penambahan Vitamin K1 2,5 mg setiap hari, dua hari menjelang operasi atau 5 mg pada hari menjelang operasi**. Alternatif lain bila pasien akan menjalani operasi, **warfarin dapat dihentikan**. Selanjutnya diberikan substitusi heparin dosis rendah menjelang operasi sampai 5-7 hari setelah operasi. Kemudian, penggunaan antikoagulan dapat dilanjutkan.

Referensi

N, Atjang. *Pemakaian dan Pemantauan Obat-obatan Antitrombosis*. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati T Editor. Buku Ajar Penyakit Dalam Jilid I, Edisi IV: 2006. hal. 805
Tideman PA, Tirimacco R, John AS, Robert GW. *How To Manage Warfarin Therapy*. Aust Prescr 2015;38:44-8



Celecoxib : Risiko Efek Samping Kardiovaskular

Dra. Herawati, Apt., M.Biomed

Siapa yang tidak kenal **Celecoxib**? Hampir seluruh dokter dan apoteker di Indonesia tentunya mengenal obat ini. **Celecoxib** diberikan izin edar pertama kali pada tahun 1998 di Amerika Serikat. Sedangkan di Indonesia, celecoxib disetujui izin edarnya sejak tahun 2000 dan saat ini disetujui untuk indikasi meringankan simptom atau gejala osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, serta untuk pengobatan jangka pendek nyeri akut setelah pembedahan atau nyeri akibat trauma otot dan tulang.

Sejak pertama kali dipasarkan, celecoxib diperkenalkan sebagai obat antiinflamasi non-steroid (AINS) pertama yang bersifat *COX-2-selective* dengan efek samping gastrointestinal yang lebih rendah dibanding obat AINS lainnya yang ada pada saat itu. Tren penggunaannya pun meningkat dari tahun ke tahun sebagai respon dari *image* yang dibangun, yaitu "obat AINS yang lebih aman untuk saluran cerna". Nilai penjualannya pada tahun 2015 (satu tahun setelah berakhirnya masa perlindungan

paten celecoxib) dilaporkan mencapai 830 juta USD. Namun demikian, berbagai penelitian terus dilakukan untuk memastikan keamanan celecoxib, tidak hanya risiko efek samping gastrointestinal, tetapi juga efek samping pada kardiovaskular, ginjal, hati, serta reaksi alergi dan hipersensitivitas. Hal ini juga dipicu oleh munculnya isu keamanan kardiovaskular pada penggunaan AINS inhibitor COX-2, yaitu dengan ditariknya Rofecoxib di seluruh dunia pada tahun 2004 dan Valdecoxib pada tahun 2005. Selanjutnya, menyusul ditariknya obat inhibitor COX-2 lainnya, yaitu Lumiracoxib, karena risiko efek samping serius pada hati.

Terkait celecoxib, sampai sekarang obat ini tetap eksis di dunia pengobatan global, termasuk di Indonesia. Setelah masa perlindungan paten celecoxib inovator berakhir pada tahun 2014 di USA, produk generik celecoxib mulai banyak bermunculan. Bahkan di beberapa negara lainnya seperti Inggris dan Australia, produk generik celecoxib mulai dipasarkan sejak tahun 2013. Tentunya muncul pertanyaan, “apakah celecoxib memang relatif aman?” Mari kita mengenal lebih dekat celecoxib, khususnya risiko efek samping yang mungkin terjadi pada penggunaan celecoxib, mengingat obat ini umumnya digunakan dalam jangka panjang.

Celecoxib merupakan obat antiinflamasi non-steroid (AINS) yang bekerja menghambat sintesis prostaglandin, terutama melalui penghambatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Berdasarkan studi farmakologi, dilaporkan bahwa pada konsentrasi terapeutik di manusia, celecoxib tidak menghambat isoenzim siklooksigenase-1 (COX-1). Hasil studi klinik pada pemberian berulang celecoxib 600 mg dua kali sehari (bid) selama 7 hari menunjukkan bahwa tidak memiliki efek pada agregasi platelet dan waktu perdarahan, namun masih diteliti apakah efek ini berkontribusi terhadap peningkatan risiko *adverse events* (AEs) trombosis kardiovaskular. Penghambatan sintesis PGE2 oleh celecoxib dapat menyebabkan retensi natrium dan air melalui peningkatan reabsorpsi di ginjal.

Efek samping celecoxib pada sistem gastrointestinal

Sebelum membahas efek kardiovaskular, mari kita melihat profil keamanan celecoxib pada saluran cerna untuk lebih memberi gambaran seberapa amannya obat ini dan apakah sesuai dengan *image* yang telah dibangun selama ini. Berdasarkan pooling data dari 89 studi celecoxib yang melibatkan total 38.102

pasien, efek samping gastrointestinal yang terjadi dengan insidensi *common* (1% - <10%), *uncommon* (0,1% - <1%), *rare* (0,01% - <0,1%) dan *very rare* (<0,01%) adalah sebagaimana tabel berikut:

Tabel 1. Efek Samping Celecoxib pada Gastrointestinal dengan Insidensi *Common* (1% - <10%), *Uncommon* (0,1% - <1%), *Rare* (0,01% - <0,1%) dan *Very Rare* (<0,01%)

Adverse Drug Reactions (ADRs) from 89 Pain and Inflammation Randomized Controlled Clinical Trials with Daily Dose of 25 mg-800 mg, in Adults Population ⁸	
Gastrointestinal disorders	
Common	Vomiting, abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, flatulence
Uncommon	Gastric ulcer, tooth disorder
Rare	Duodenal ulcer, oesophageal ulcer
Very rare	Intestinal perforation, Pancreatitis

Keamanan penggunaan celecoxib pada gastrointestinal juga diteliti dengan melakukan studi jangka panjang setelah dipasarkan (Studi CLASS – *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*) pada sekitar 5.800 pasien osteoarthritis (OA) dan 2.200 pasien rheumatoid arthritis (RA) selama minimum 6 bulan pemberian obat. Pada studi ini, celecoxib (400 mg dua kali sehari (BID), n=3.987) dibandingkan dengan ibuprofen (800 mg tiga kali sehari (TID), n=1.985) dan diklofenak (75 mg BID, n=1.996), tetapi analisis untuk kelompok ibuprofen dan diklofenak digabung dan disebut sebagai kelompok NSAID. Hasil studi menunjukkan bahwa secara statistik, kejadian *complicated ulcer* tidak berbeda antara kelompok celecoxib dengan kelompok NSAID. Pada pasien yang menggunakan celecoxib bersama aspirin dosis rendah, risiko *complicated ulcer* meningkat 4 kali dibandingkan pasien yang tidak menggunakan aspirin.

Secara keseluruhan, kejadian efek samping gastrointestinal lainnya seperti dispepsia, nyeri abdomen, diare, mual dan konstipasi lebih rendah pada celecoxib dibandingkan NSAID lainnya (total 31,4% vs 36,8%; p<0.05).

Efek samping celecoxib pada kardiovaskular

Berdasarkan *pooling* data dari 89 studi celecoxib untuk nyeri dan inflamasi dengan dosis harian 25 mg – 800 mg yang melibatkan total 38.102 pasien, efek samping kardiovaskular yang dilaporkan meliputi palpitasi, gagal jantung, aritmia, takikardia, hipertensi dan *flushing*.

Tabel 2. Efek Samping Celecoxib pada Kardiovaskular dengan Insidensi *Common* (1% - <10%), *Uncommon* (0,1% - <1%) dan *Rare* (0,01% - <0,1%)

Adverse Drug Reactions (ADRs) from 89 Pain and Inflammation Randomized Controlled Clinical Trials with Daily Dose of 25 mg – 800 mg, in Adults Population⁸

Cardiac disorders

<i>Uncommon</i>	Palpitations
<i>Rare</i>	Cardiac failure congestive, arrhythmia, tachycardia

Vascular disorders

<i>Common</i>	Hypertension (including aggravated hypertension)
<i>Rare</i>	Flushing

Keamanan kardiovaskular pada penggunaan celecoxib menjadi perhatian terutama setelah muncul kejadian penarikan obat inhibitor COX-2 sejenis yaitu Rofecoxib (tahun 2004) dan Valdecoxib (tahun 2005) karena terjadi efek samping serius dan fatal. Berbagai analisis dan penelitian baru dilakukan untuk memastikan efek celecoxib pada keamanan kardiovaskular.

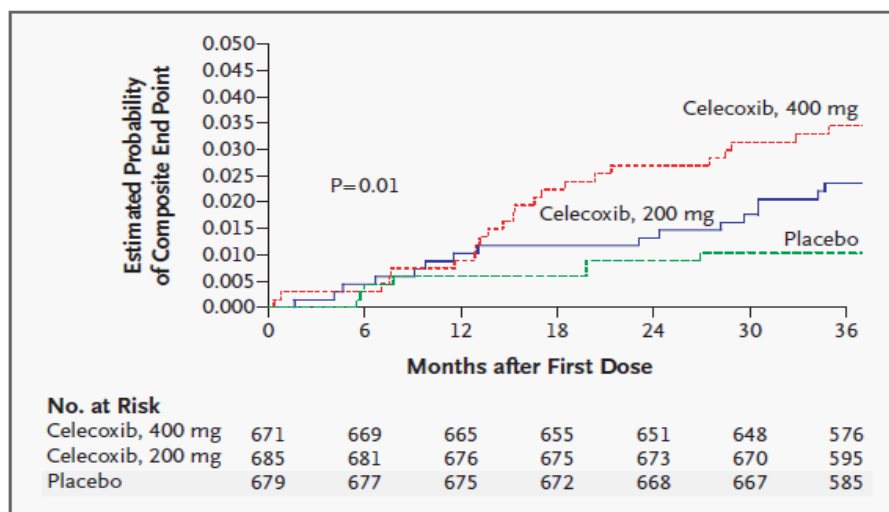
Risiko kardiovaskular yang dianalisis pada studi CLASS, menunjukkan bahwa pemberian celecoxib 400 mg dua kali sehari (BID) selama 6 bulan pada pasien rheumatoid arthritis (RA) dan osteoarthritis (OA), dilaporkan kejadian kardiovaskular serius berupa infark jantung, emboli paru, trombosis vena (*deep vein thrombosis*), *unstable* angina, *transient ischemic attacks* dan *ischemic cerebrovascular* dengan *cumulative rates* sebesar 1,2% yang relatif sebanding dengan diklofenak 75 mg BID (1,4%) atau ibuprofen 800 mg TID (1,1%). Namun, studi CLASS tidak menggunakan pembandingan plasebo sehingga tidak dapat memastikan apakah celecoxib meningkatkan risiko kardiovaskular serta bagaimana tingkat risikonya dibandingkan diklofenak dan ibuprofen.

Selanjutnya, hasil analisis efek kardiovaskular celecoxib pada 2.035 pasien adenoma kolorektal yang terlibat dalam studi APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib Study*) menunjukkan bahwa berdasarkan data *follow up* 2,8 – 3 tahun, pemberian celecoxib (200 mg atau 400 mg, dua kali sehari (BID)) meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular (*composite cardiovascular end point: death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or heart failure*) yaitu 1.0% pada plasebo vs 3,4% pada celecoxib 400 mg BID (Hazard Ratio 3,4; 95%CI: 1.4 to 7.8) dan 2,3% pada celecoxib 200 mg BID (Hazard Ratio 2,3; 95%CI: 0,9 to 5,5).

Tabel 3. Incidence of and Hazard Ratios for the Composite End Points in the Celecoxib Groups Relative to the Placebo Group

End Point*	Celecoxib, 200 mg Twice Daily (N=679)			Celecoxib, 400 mg Twice Daily (N=671)			Both Celecoxib Groups (N=1356)			Celecoxib, 200 mg Twice Daily (N=685)			Celecoxib, 400 mg Twice Daily (N=671)			Both Celecoxib Groups (N=1356)		
	number of patients (percent)			rate/1000 patient-years			hazard ratio (95% confidence interval)											
Death from cardiovascular causes	1 (0.1)	3 (0.4)	6 (0.9)	9 (0.7)	0.5	1.4	2.9	2.2	3.0 (0.3-28.6)	6.1 (0.7-50.3)	4.5 (0.6-35.5)							
Death from cardiovascular causes or non-fatal MI	4 (0.6)	12 (1.8)	15 (2.2)	27 (2.0)	1.9	5.8	7.4	6.6	3.0 (1.0-9.3)	3.8 (1.3-11.5)	3.4 (1.2-9.7)							
Death from cardiovascular causes, non-fatal MI, or stroke	6 (0.9)	15 (2.2)	20 (3.0)	35 (2.6)	2.9	7.3	9.9	8.6	2.5 (1.0-6.4)	3.4 (1.4-8.5)	2.9 (1.2-7.0)							
Death from cardiovascular causes, non-fatal MI, stroke, or heart failure	7 (1.0)	16 (2.3)	23 (3.4)	39 (2.9)	3.4	7.8	11.4	9.6	2.3 (0.9-5.5)	3.4 (1.4-7.8)	2.8 (1.3-6.3)							
Death from cardiovascular causes, non-fatal MI, stroke, heart failure, or angina	11 (1.6)	18 (2.6)	25 (3.7)	43 (3.2)	5.4	8.7	12.5	10.6	1.6 (0.8-3.4)	2.3 (1.1-4.7)	2.0 (1.0-3.8)							
Death from cardiovascular causes, non-fatal MI, stroke, heart failure, or angina or need for a cardiovascular procedure	17 (2.5)	26 (3.8)	31 (4.6)	57 (4.2)	8.4	12.7	15.5	14.1	1.5 (0.8-2.8)	1.9 (1.0-3.3)	1.7 (1.0-2.9)							

* MI denotes myocardial infarction



* The log-rank statistic of 8.73, which has two degrees of freedom, was used to determine the P value

Gambar 1. Kaplan-Meier Estimates of the Risk of the Composite End Point of Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, Stroke, or Heart Failure among Patients Who Received Celecoxib (200 mg Twice Daily or 400 mg Twice Daily) or Placebo.

Analisis terhadap studi sejenis lainnya yang melibatkan 1.738 pasien adenoma kolorektal (studi PreSAP - *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps trial*) menunjukkan bahwa pemberian celecoxib 400 mg satu kali sehari meningkatkan kejadian kardiovaskular (*death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or congestive heart failure*) dibandingkan plasebo, walaupun secara statistik tidak berbeda signifikan (1,9% pada plasebo vs 2,5% pada celecoxib, Hazard Ratio 1,30; 95% CI: 0,65-2,62). Sebagian pakar menduga hal ini disebabkan dosis atau paparan celecoxib yang lebih rendah (400 mg sekali sehari).

Dari beberapa studi klinik yang menganalisis kejadian kardiovaskular pada penggunaan kronik celecoxib, umumnya menggunakan dosis celecoxib yang lebih besar dari dosis terapi yang direkomendasikan sehingga muncul pertanyaan “apakah penggunaan celecoxib dengan dosis terapi yang direkomendasikan (100 mg – 200 mg dua kali sehari) aman dan tidak meningkatkan risiko kardiovaskular?”. Hal inilah yang menyebabkan otoritas regulatori obat di Amerika Serikat (US FDA) tetap mengizinkan peredaran obat ini, namun mempersyaratkan produsen obat

untuk melakukan studi keamanan kardiovaskular jangka panjang, yang kemudian dikenal dengan studi PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen*).

Hasil studi PRECISION telah dipublikasi pada akhir tahun 2016. Studi ini melibatkan 24.081 pasien dengan risiko kardiovaskular yang mengalami rheumatoid arthritis (RA) atau osteoarthritis (OA). Celecoxib diberikan dengan dosis 100 mg dua kali sehari (BID) dibandingkan dengan ibuprofen 600 mg tiga kali sehari (TID) dan Naproxen 375 mg dua kali sehari (BID). Untuk pasien rheumatoid arthritis (RA), dosis obat dapat ditingkatkan (celecoxib menjadi 200 mg dua kali sehari (BID), ibuprofen menjadi 800 mg tiga kali sehari (TID) dan naproxen menjadi 500 mg dua kali sehari (BID)), sedangkan pasien osteoarthritis (OA), hanya ibuprofen dan naproxen yang dapat ditingkatkan dosisnya. Rata-rata durasi terapi 20,3 bulan dan rata-rata periode *follow up* 34,1 bulan. *Outcome* primer (*cardiovascular death, including hemorrhagic death; nonfatal myocardial infarction; or nonfatal stroke*) relatif sebanding antara ketiga kelompok obat (Celecoxib-2,3%, Naproxen-2,5%, dan Ibuprofen-2,7%).

Tabel 4. Adjudicated Outcomes in the Intention-to-Treat Population

Outcome	Celecoxib Group (N = 8072)	Naproxen Group (N = 7969)	Ibuprofen Group (N = 8040)	Celecoxib vs. Naproxen*		Celecoxib vs. Ibuprofen*	
				Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	number of patients (percent)						
Primary APTC end point†	188 (2.3)	201 (2.5)	218 (2.7)	0.93 (0.76–1.13)	0.45	0.85 (0.70–1.04)	0.12
Major adverse cardiovascular events‡	337 (4.2)	346 (4.3)	384 (4.8)	0.97 (0.83–1.12)	0.64	0.87 (0.75–1.01)	0.06
Composite of serious gastrointestinal events§	86 (1.1)	119 (1.5)	130 (1.6)	0.71 (0.54–0.93)	0.01	0.65 (0.50–0.85)	0.002
Clinically significant gastrointestinal events§	55 (0.7)	56 (0.7)	72 (0.9)	0.97 (0.67–1.40)	0.86	0.76 (0.53–1.08)	0.12
Iron-deficiency anemia of gastrointestinal origin§	33 (0.4)	69 (0.9)	64 (0.8)	0.47 (0.31–0.71)	<0.001	0.51 (0.33–0.77)	0.002
Renal events	57 (0.7)	71 (0.9)	92 (1.1)	0.79 (0.56–1.12)	0.19	0.61 (0.44–0.85)	0.004
Hospitalization for congestive heart failure	45 (0.6)	48 (0.6)	46 (0.6)	0.92 (0.62–1.39)	0.70	0.98 (0.65–1.47)	0.91
Hospitalization for hypertension	24 (0.3)	34 (0.4)	40 (0.5)	0.69 (0.41–1.17)	0.17	0.60 (0.36–0.99)	0.04
Death from any cause	132 (1.6)	163 (2.0)	142 (1.8)	0.80 (0.63–1.00)	0.052	0.92 (0.73–1.17)	0.49
Components of composite end points							
Death from cardiovascular causes	68 (0.8)	86 (1.1)	80 (1.0)	0.78 (0.57–1.07)	0.13	0.84 (0.61–1.16)	0.30
Nonfatal myocardial infarction	76 (0.9)	66 (0.8)	92 (1.1)	1.14 (0.82–1.59)	0.43	0.82 (0.61–1.11)	0.21
Nonfatal stroke	51 (0.6)	57 (0.7)	53 (0.7)	0.88 (0.61–1.30)	0.52	0.95 (0.65–1.40)	0.81
Hospitalization for unstable angina	55 (0.7)	64 (0.8)	65 (0.8)	0.86 (0.60–1.23)	0.40	0.84 (0.59–1.21)	0.35
Revascularization	174 (2.2)	161 (2.0)	198 (2.5)	1.07 (0.87–1.33)	0.52	0.87 (0.71–1.07)	0.18
Hospitalization for TIA	18 (0.2)	18 (0.2)	27 (0.3)	0.99 (0.51–1.90)	0.97	0.66 (0.37–1.20)	0.18

^a Hazard ratios and P values were estimated with the use of a Cox proportional-hazards model with adjustment for stratification factors.

[†] The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of an adverse event that met Antipiatelet Trialists Collaboration (APTC) criteria (death from cardiovascular causes, including hemorrhagic death; nonfatal myocardial infarction; or nonfatal stroke). The P value for the noninferiority of celecoxib as compared with either naproxen or ibuprofen with regard to this outcome was <0.001.

[‡] The composite outcome of major adverse cardiovascular events included the components of the primary APTC outcome plus coronary revascularization or hospitalization for unstable angina or transient ischemic attack (TIA).

[§] Definitions are provided in the Supplementary Appendix.

Hasil studi PRECISION tampaknya berhasil menunjukkan bahwa celecoxib memiliki risiko efek samping kardiovaskular yang sebanding dengan ibuprofen dan naproxen, bahkan untuk efek samping gastrointestinal yang serius dan efek samping pada ginjal, celecoxib lebih rendah dibanding ibuprofen dan naproxen. Namun demikian, ditemukan beberapa publikasi yang mengkritisi studi tersebut, antara lain menyebutkan bahwa dosis obat yang digunakan tidak ekuipoten sehingga angka kejadian kardiovaskular yang lebih rendah pada celecoxib masih diragukan.

Dari uraian di atas terlihat bahwa penggunaan kronik celecoxib, seperti juga AINS tidak selektif lain, memiliki risiko efek samping, baik efek samping kardiovaskular maupun efek samping lain seperti efek samping gastrointestinal, ginjal, dll. Pada beberapa kasus, efek samping dapat bersifat serius dan fatal. **Oleh karena itu, kehati-hatian mutlak diperlukan oleh para dokter yang akan memberikan obat ini kepada pasiennya.**

Hal yang perlu diperhatikan pada pemberian Celecoxib

Celecoxib, sebagaimana obat AINS lainnya, dapat meningkatkan risiko kejadian serius trombosis kardiovaskular, infark jantung dan stroke yang dapat berakibat fatal.

- 1 Risiko ini dapat meningkat dengan semakin panjangnya waktu penggunaan obat.
- Pasien usia lanjut, pasien dengan penyakit kardiovaskular, atau pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular, memiliki risiko yang lebih besar.

2 Celecoxib tidak boleh digunakan (kontraindikasi) untuk pengobatan nyeri perioperatif pada pasien yang menjalani operasi *bypass* jantung (CABG-Coronary Artery Bypass Graft).

3 Celecoxib harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan retensi cairan atau gagal jantung.

4 Celecoxib, sebagaimana AINS lainnya, dapat menyebabkan hipertensi atau memperburuk hipertensi yang sudah ada. Celecoxib harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan hipertensi sehingga tekanan darah harus dimonitor selama awal terapi dan secara berkala selama terapi.

5 Celecoxib, sebagaimana AINS lainnya, juga meningkatkan risiko kejadian gastrointestinal serius termasuk perdarahan, ulkus, perforasi lambung atau usus, yang dapat berakibat fatal.

- Pasien usia lanjut memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami kejadian gastrointestinal serius.

6 Celecoxib, sebagaimana AINS lainnya, dapat menyebabkan nekrosis ginjal dan kerusakan ginjal lainnya.

7 Celecoxib harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan tanda dan/atau gejala disfungsi fungsi hati. Kasus jarang reaksi hepatik berat, termasuk hepatitis fulminan, nekrosis hati dan gagal hati, telah dilaporkan pada penggunaan celecoxib.

8 Celecoxib kontraindikasi pada pasien asma, urtikaria, atau pasien yang mengalami alergi dengan aspirin atau obat AINS lain.

9 Celecoxib adalah suatu senyawa golongan sulfonamida sehingga dapat menyebabkan reaksi kulit serius seperti *exfoliative dermatitis*, *Stephen Johnson Syndrome* dan *toxic epidermal necrolysis*, yang dapat berakibat fatal.

10 Pada penggunaan celecoxib bersama obat lain, perlu mempertimbangkan potensi terjadinya interaksi obat, baik interaksi farmakodinamik maupun farmakokinetik.

11 Penggunaan celecoxib pada pasien di bawah usia 18 tahun belum dievaluasi sehingga sebaiknya tidak diberikan pada populasi tersebut.

12 Belum ada studi klinik celecoxib pada wanita hamil. Data dari studi epidemiologi menunjukkan adanya peningkatan risiko aborsi spontan setelah penggunaan inhibitor sintesis prostaglandin. Sebaiknya celecoxib tidak digunakan pada kehamilan.

13 Celecoxib sebaiknya tidak digunakan pada ibu menyusui.

Referensi

- FitzGerald GA, Perspective: *IMPRECISION: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial*, *Circulation*, 2017;135:113–115.
- Grosser T, Correspondence to Editor: *Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis*, *N Engl J Med*, 2017, 376:14.
- Nissen S.E, Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis, *N Engl J Med*, 2016, 375:26.
- Silverstein SE, et al, *Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. The Class Study: A Randomized Controlled Trial*, *JAMA*, 2000; 284 – No.10.
- Solomon S.D., et al, *Celecoxib for the Prevention of Colorectal Adenomatous Polyps*, *N Engl J Med*, 2006, 355:9.
- Solomon S.D., *Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention*, *N Engl J Med*, 2005, 352:11.
- <http://www.arthritis.co.za/cox.html>: *COX 1 and 2 : The cyclo-oxygenase systems*
- <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Flow/BF013>: *Arachidonic Acid Metabolites (Prostaglandins and Related Compounds)*
- <https://marketrealist.com/2017/04/these-pfizer-products-saw-declining-revenues-in-2016>
- <https://www.medscape.com/viewarticle/502642>: *Bextra Withdrawn From Market*
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779871/>: *What have we learnt from Vioxx?*
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804398>: *Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes.*
- <http://pionas.pom.go.id/obat-baru/celebrex-kapsul-200mg>: *Informasi Produk Celebrex*, 2017
- <https://www.spine-health.com/treatment/pain-medication/vioxx-recall-and-nsaid-side-effects>: *Vioxx Recall and NSAID Side Effects*



Batuk Pilek (*Common Cold*) Pada Anak

Dr. Purnamawati S. Pujiarto, SpA(K), MMPed

Batuk pilek merupakan alasan tersering membawa anak ke dokter. Umumnya karena orangtua merasa khawatir akan batuk, pilek, dan radang tenggorokan yang menyebabkan nafsu makan anak berkurang. Hal ini disebabkan karena para orangtua tidak memahami patofisiologi batuk pilek atau disebut juga sebagai *common cold*, faringitis akut atau rhinofaringitis akut sehingga mereka tidak menyadari bahwa tidak ada satupun obat yang bisa menyembuhkan *common cold*.

Tenaga kesehatan banyak tersita waktu dan tenaganya untuk menangani kasus seperti ini dan mereka pun mendapat “tekanan” yang besar dari para orangtua yang menuntut obat untuk menyembuhkan. Kondisi ini dipersulit dengan banyaknya sediaan untuk mengatasi batuk pilek pada anak, termasuk obat-obatan dalam kategori “OTC”.

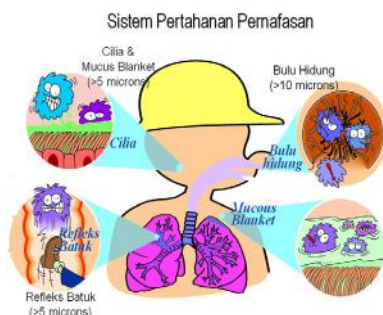
Common cold memang menimbulkan konsekuensi ekonomi yang tinggi karena balita bisa mengalaminya 6-9 kali setahun. Padahal batuk pilek umumnya merupakan gejala infeksi saluran pernapasan (ISPA), sifatnya ringan dan swasirna. Dalam artikel ini akan dibahas mengenai anatomi, mekanisme pertahanan saluran

napas, patofisiologi *common cold* dan flu, serta obat-obatan yang sering diberikan untuk batuk dan pilek pada anak.

■ Sistem Pertahanan Saluran Napas

Sel alveoli paru adalah tempat yang steril dan sangat penting. Saluran napas akan menjaga agar sel alveoli terbebas dari mikroorganisme dan berbagai zat yang dapat merusak. Oleh karena itu, sistem pernapasan memiliki mekanisme pertahanan untuk membersihkan dan melindungi paru.

SILIA terletak di permukaan saluran napas. Saluran napas juga dilapisi oleh mukus yang akan digerakkan dan dikeluarkan oleh silia tersebut (*mucociliary clearance*). Silia bergerak lebih dari 1.000 kali/menit, menggerakkan lendir yang melapisi trakhea sekitar 0,5 - 1 cm/menit. Partikel dan patogen yang terperangkap dalam lapisan mukus ini dikeluarkan ke mulut dan selanjutnya ditelan.



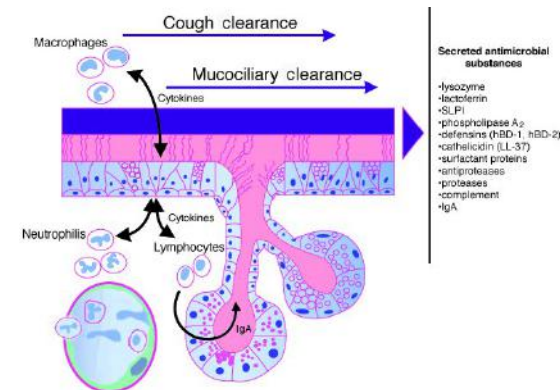
HIDUNG merupakan lini pertama pertahanan sistem pernapasan. Hidung menyaring udara yang dihirup dan mengatur suhu udara yang dihirup. Bersin adalah refleksi untuk mengeluarkan segala sesuatu yang tidak diinginkan dari hidung.

Di daerah **FARING** dan sekitar hidung, terdapat sekumpulan kelenjar limfoid (cincin Waldeyer, tonsil, adenoid dan kelenjar limfoid lainnya) yang berfungsi memproduksi sel-sel imunitas.

LARING DAN TRAKEA

Di pintu masuk menuju laring terdapat jaringan yang berbentuk lipatan kecil disebut epiglotis yang secara otomatis akan menutup saat menelan.

ALVEOLI merupakan tempat pertukaran gas, maka alveoli tidak dilindungi oleh mukus dan silia. Lalu, apa mekanisme pertahanan di alveoli? Sel-sel fagosit! Sel fagosit di alveoli paru disebut makrofag alveoli. Jika paru mengalami ancaman serius, maka akan ditarik sel darah putih dari peredaran darah, terutama neutrofil, untuk membantu menyerang dan membunuh patogen.



Gambar 1. Sistem Pertahanan Saluran Napas

■ Batuk

Batuk adalah bagian dari mekanisme pertahanan tubuh di paru-paru. Batuk terjadi jika ujung serabut saraf (reseptor batuk) di saluran napas teriritasi oleh mediator peradangan yang diproduksi sebagai respon terhadap infeksi atau akibat adanya lendir. Sebagian besar reseptor batuk terletak di laring dan trakhea. Semakin ke bawah, jumlah reseptor semakin berkurang. Di saluran napas kecil (bronkiolus) maupun alveoli tidak ada reseptor batuk.

Material dari saluran napas bawah dan alveoli dipindahkan oleh silia ke saluran napas besar yang selanjutnya merangsang terjadinya batuk. Refleksi batuk ini menyebabkan dikeluarkannya material tersebut ke orofaring.

Di daerah laring terdapat pita suara. Pada daerah ini, khususnya pada bayi dan anak merupakan daerah yang sempit. Saat infeksi, bisa terjadi pembengkakan pita suara dan hal ini bisa menyebabkan kesulitan bernapas. Bronkiolus yang terkecil memiliki diameter kurang dari 0,5 mm. Peradangan di cabang terkecil bronkiolus ini seringkali menyebabkan sulitnya tubuh untuk mengeluarkan napas, sehingga terdengar bunyi mengi atau *wheezing*.

Cough is a critical protective mechanism to expel particulate matter from the larynx and trachea as well as a cardinal sign of infectious and noninfectious respiratory tract and non respiratory tract disorders. The vast majority of coughs are related to self-limited infections.

Manajemen Batuk

Prinsip utama manajemen batuk adalah:

- 1** Mencari penyebab terjadinya batuk .
- 2** Tatalaksana selanjutnya disesuaikan dengan guideline penyakit penyebabnya, bukan memberhentikan refleks batuk atau memberikan obat yang dianggap bisa mengencerkan dahak.
- 3** Batuk yang disebabkan oleh infeksi virus akan sembuh dengan sendirinya sehingga tidak dapat diatasi dengan penggunaan antibiotik dan obat batuk.
- 4** Batuk dengan penyebab yang perlu diobati antara lain adalah pneumonia karena bakteri dan pertusis yang memerlukan penggunaan antibiotik.
- 5** Batuk dan/atau pilek pada asma atau rhinitis alergi selain menghindari pencetusnya dapat diberikan bronkodilator, antihistamin atau pun steroid topikal.

Batuk, **BUKAN** penyakit. Batuk itu berguna, oleh karena itu, kita tidak akan menghentikannya. Lalu, apa yang dapat kita perbuat? Batuk membuat anak tidak nyaman, karena itu tujuan tatalaksana batuk pilek adalah membuat anak merasa nyaman. Saat mengalami infeksi saluran pernapasan atas, biasanya tenggorokan terasa nyeri dan gatal, sering kali disertai dahak yang kental dan terkadang disertai demam. Tenggorokan yang nyeri dan gatal dapat dibuat nyaman dengan kumur-kumur air garam atau lozenges, atau meminum cairan yang hangat. Dahak yang kental perlu diencerkan agar tidak sulit dibatukkan. Pengencer dahak yang efektif adalah **cairan (minum, minum, minum)**. Obat pengencer dahak tidak memiliki manfaat dalam tatalaksana batuk, sebaliknya terdapat risiko efek samping pada pemberiannya.

■ Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) – Common Cold dan Flu

Acute respiratory infection atau Infeksi Saluran Pernapasan Akut berdasarkan lokasinya dibedakan menjadi ISPA atas dan bawah. Selanjutnya yang akan dibahas hanya *common cold* dan influenza. Penyebab batuk akut yang tersering adalah ISPA

atau infeksi virus. Kadang-kadang perlu dicurigai penyebab lain seperti tersedak atau masuknya benda asing ke saluran napas. Sebagian besar penyebab batuk kronis pada anak adalah alergi, seperti rhinitis alergi dan asma.

Oleh karena itu, apabila anak batuk dalam jangka waktu yang panjang, terlebih dahulu singkirkan kemungkinan alergi dan jangan langsung menganggap TBC. Selain alergi, ketika anak mengalami batuk lama, berulang, dan di lingkungan sekitarnya seperti di rumah, sekolah, *day care* banyak yang sedang batuk pilek, kemungkinan ISPA berulang akibat banyaknya virus yang bersirkulasi di sekitar anak. Rata-rata lama ISPA yang diderita anak adalah 7-9 hari.

Common Cold atau Selesma atau Influenza

Istilah selesma kurang populer dibandingkan dengan istilah flu. Perlu dibedakan antara pilek (yang biasanya gejala selesma) dengan flu (influenza). **Common cold** adalah penyakit yang disebabkan infeksi virus dengan gejala meler, hidung tersumbat, bersin, nyeri tenggorokan dan batuk. Gejala sistemik seperti nyeri otot dan demam jarang terjadi. Sedangkan **influenza** juga disebabkan infeksi virus dengan masa inkubasi 48-72 jam. Gejala influenza biasanya mendadak, berupa demam tinggi, nyeri otot, menggigil, nyeri kepala, anoreksia, sering disertai pilek, nyeri menelan dan batuk kering. Gejala dominan terlokalisasi di salah satu tempat di saluran napas dan menimbulkan ISPA atas, *croup*, bronkhilitis, atau pneumonia.

Penyebab

Common cold dapat disebabkan lebih dari 200 jenis virus. Virus yang paling sering menyebabkan *common cold* khususnya pada dewasa yaitu **Rhinovirus**. Virus influenza terdiri dari 3 tipe yaitu, Virus influenza A, B dan C. Virus influenza yang sering menimbulkan penyakit pada manusia adalah tipe A dan B.

Gejala

Gejala diawali dengan nyeri atau gatal tenggorokan, diikuti hidung tersumbat dan meler pada hari kedua dan ketiga, serta dapat timbul batuk. Gejala ini biasanya menetap selama sekitar satu minggu, 10% bisa berlangsung sampai dua minggu.

Jika virus menginfeksi rongga hidung dan sinus, maka rongga hidung memproduksi lendir yang berwarna bening umumnya berbentuk encer dan transparan. Lendir ini membantu membersihkan virus dari rongga hidung dan sinus. Setelah lebih kurang tiga hari, sel-sel imun dalam tubuh melawan virus dan mengubah warna

lendir menjadi putih atau kekuningan. Ketika bakteri di rongga hidung tumbuh kembali, lendir akan berubah warna menjadi kehijauan. Hal ini normal dan tidak berarti membutuhkan antibiotik.

Tabel 1. Perbandingan *Common Cold* dan Influenza

Gejala	<i>Common Cold</i>	Influenza
Demam	Tidak ada atau tidak tinggi.	Sering dan tinggi; biasanya 3-4 hari.
Nyeri Kepala	Tidak ada atau ringan.	Hampir selalu ada.
Nyeri Badan dan Pegal	Ringan, jika ada.	Sering berat.
Lesu, Lemah, dan Kelelahan	Ringan, jika ada.	Kelelahan bisa berat, dapat berlangsung 2-3 minggu.
Mampet	Hampir selalu.	Kadang-kadang.
Bersin	Sangat sering.	Kadang-kadang.
Nyeri Tenggorokan	Sering.	Kadang-kadang.
Dada Tidak Nyaman dan Batuk	Ringan sampai sedang, <i>hacking cough</i> .	Sering, bisa berat.

Source: National Institute of Allergy and Infectious Disease

■ Obat-Obatan Yang Sering Diberikan Pada *Common Cold*

Tidak ada satupun obat yang dapat menyembuhkan atau mempersingkat perjalanan penyakit ini. Antibiotik tidak bisa mencegah pneumonia akibat *common cold*. Antihistamin dan obat simpatomimetik tidak bisa mencegah otitis media. Dekongestan juga tidak bisa mencegah *Otitis Media Effusion* (OME) dan disfungsi tuba Eustachius. Pemberian obat golongan steroid, baik secara oral, inhalasi, maupun nebulasi tidak dapat mencegah *wheezing* pada *common cold*. Selain itu, perbedaan antara batuk berdahak dengan batuk kering, tidak ada manfaatnya dari sisi terapi. Umumnya pada anak yang terjadi adalah batuk berdahak, bukan batuk kering. Oleh karena itu, tenaga kesehatan diimbau untuk tidak menekan refleks batuk. Batuk akibat *common cold* umumnya justru mengganggu orangtua (karena dapat mengganggu saat tidur), bukan mengganggu si anak. Jarang sekali anak mengalami insomnia dan muntah berkepanjangan akibat batuk.

Bagaimana dengan pencegahan *common cold*? Tidak ada bukti bahwa vitamin C, *Echinacea*, atau zink bisa mencegah atau mempercepat penyembuhan *common*

cold. The American Academy of Family Physician (AAFP) menulis artikel menarik mengenai obat-obatan sebagai pereda gejala batuk pilek berada di daftar 20 obat tersering yang menyebabkan kematian pada anak balita di Amerika (www.aafp.org/afp/2012/0715/p153.html).

Berikut uraian singkat perihal obat-obatan yang sering diberikan pada kasus *common cold* ditinjau dari laporan hasil meta analisis dan RCT (*Randomized Controlled Trial*).

Tabel 2. Overview of the Evidence for Cold Therapies in Children

Overview of the Evidence for Cold Therapies in Children	
Therapy	Study findings
Cough (Cochrane review [seven studies]¹⁵; one RCT¹⁶)	
Antihistamines	Two studies: no benefit
Antihistamine/decongestant combination	Two studies: no benefit
Codeine plus guaifenesin (Robitussin AC)	One study: no benefit
Dextromethorphan (Delsym)	Two studies: no benefit
Dextromethorphan plus guaifenesin (Robitussin DM)	One study: no benefit
Dextromethorphan plus salbutamol*	One study: no benefit
Mucolytic (e.g., Letosteine ¹⁷)	One study: benefit
Other combinations	One study: no benefit
Congestion and rhinorrhea (Cochrane reviews [four studies]¹⁵)	
Antihistamines	Two studies (one using astemizole ¹⁸): benefit
Antihistamine/decongestant combination	Two studies: no benefit
Decongestants	No studies

RCT = randomized controlled trial.

Tabel 3. Adverse Effects Associated with Cold Therapies

Adverse Effects Associated with Cold Therapies	
Therapy	Adverse effects
Antihistamines	Arrhythmia, blurred vision, dizziness, dry mouth, hallucinations, heart block, paradoxical excitability, respiratory depression, sedation, tachycardia, urinary retention
Decongestants	Oral: agitation, anorexia, dysrhythmia, dystonic reactions, headache, hypertension, irritability, nausea, palpitations, seizure, sleeplessness, tachycardia, vomiting Topical: drying of nasal membranes, nosebleeds, rebound nasal congestion
Dextromethorphan (Delsym)	Confusion, excitability, gastrointestinal disturbances, irritability, nervousness, sedation

NOTE: Adverse effects may be more significant in young children and older adults.

Penekan Refleks Batuk Secara Sentral

1. Kodein dan Opiat lainnya

Morfin memiliki efek sebagai antitusif dan dibutuhkan dosis tinggi untuk mencapai efek yang dapat menyebabkan sedasi berat. Kodein adalah golongan opioid yang secara kimiawi mirip dengan morfin dan dapat menekan refleks batuk di medula. Namun, dosis antitusifnya tidak sebesar dosis sedatif dan dosis analgesik kodein.

Waktu paruh kodein di plasma 2-4 jam dan dimetabolisme di hati lalu diekskresi melalui urin dalam bentuk tidak aktif. Namun, 10% dari kodein akan mengalami demetilasi menjadi morfin. Bayi dan anak kecil rentan intoksikasi kodein disebabkan karena sistem glukuronidase hati belum matang.

Berdasarkan hasil RCT, efek samping kodein yang sering terjadi pada anak seperti mual, muntah, palpitasi dan *dizziness* sedangkan pada dosis yang lebih besar dapat menyebabkan somnolen, ruam, miosis, gatal-gatal, ataksia dan pembengkakan kulit. Pernah juga dilaporkan terjadinya gagal napas yang menyebabkan kematian. Sebagian dari efek samping ini terkait efek pelepasan histamin oleh kodein. Konsumsi jangka panjang dapat menyebabkan ketergantungan narkotik bahkan dapat terjadi *drug abuse*.

Kesimpulan

Kodein tidak dianjurkan untuk diberikan sebagai terapi batuk untuk anak

2. Dekstrometorfan (DMP)

DMP memiliki kesamaan struktur dengan morfin dan kodein tetapi DMP tidak memiliki efek analgesik dan efek sedatifnya ringan. DMP menekan batuk melalui mekanisme peningkatan ambang batuk secara sentral di medula. Dosis rentang yang aman lebih tinggi dari dosis kodein.

DMP diabsorpsi dari saluran cerna dengan cepat dan efek antitusif dapat berlangsung selama 6 jam. Metabolisme dan ekskresinya sama dengan kodein. Hasil dari dua RCT pada pasien dewasa menunjukkan bahwa RCT pertama terdapat penurunan batuk nokturnal. Sedangkan penelitian lainnya menyatakan bahwa DMP (kombinasi dengan dekonjestan dan antihistamin) tidak menimbulkan efek antitusif. Hasil tiga RCT pada anak juga menunjukkan hasil yang bertentangan dimana satu penelitian menemukan tidak ada efek dan dua lainnya menemukan pengurangan batuk tetapi tidak diketahui apakah berkurangnya batuk karena DMP, kombinasi obat lainnya, dan/atau perjalanan penyakitnya. Suatu RCT yang dimuat di Jurnal *Pediatrics* tahun 2004 menyatakan bahwa DMP tidak lebih baik dari plasebo terkait efek penekanan batuk nokturnal.

Efek samping DMP yaitu *dizziness* dan gangguan gastrointestinal. Sebagaimana halnya dengan kodein, DMP dapat menyebabkan pelepasan histamin pada orang yang sensitif. Pada dosis tinggi, dapat menyebabkan depresi SSP. Dua penelitian mengemukakan efek intoksikasi DMP yaitu ataksia, nistagmus dan gangguan kesadaran.

Kesimpulan

Satu-satunya RCT yang *valid* menunjukkan tidak ada manfaatnya. Oleh karena itu, DMP tidak memiliki peran dalam terapi batuk.

3. Antihistamin

Antihistamin generasi pertama (penghambat reseptor H1) memiliki struktur yang mirip dengan histamin sehingga secara kompetitif bekerja menghambat efek fisiologis stimulasi histamin pada reseptor. Selain sebagai anti alergi, antagonis reseptor H1 ini juga memiliki efek anti muntah, sedatif dan antikolinergik. Banyak obat batuk pilek yang ditambahkan antihistamin sebagai antitusif serta untuk mengurangi "ingus" dan kongesti nasal. Namun, efek antitusifnya tidak pernah terbukti, kemungkinan efek antitusifnya tidak langsung yaitu melalui berkurangnya *postnasal drip*.

Dasar terjadinya efek samping antihistamin adalah kesamaannya dengan gugus *amine* lainnya yaitu asetilkolin, adrenalin dan serotonin dimana antihistamin juga memblokir reseptor *amine* tersebut. Dengan demikian terjadi aktivitas antikolinergik dan kadang terjadi penghambatan terhadap reseptor alfa adrenergik. Efek samping dari antihistamin adalah stimulasi sistem saraf pusat (SSP), gejala ekstrapiramidal, efek antimuskarinik, mengantuk dan gangguan gastrointestinal. Efek antikolinergik yang serupa dengan atropin, sering menyebabkan sensasi rasa kering di faring dan hidung serta mengentalnya sekresi bronkus.

Selain menghambat histamin, obat golongan ini juga dapat menyebabkan depresi atau stimulasi SSP. Pada sebagian anak, antihistamin dapat menyebabkan efek stimulasi paradoksikal seperti iritabilitas, insomnia, tremor bahkan kejadian kejang. Efek stimulasi paradoksikal umumnya terjadi apabila kelebihan dosis. Prometasin pada bayi dapat menyebabkan apnea dan mungkin berperan kematian bayi mendadak (SIDS).

Kesimpulan

Meskipun pada orang dewasa dapat sedikit membantu batuk, **tidak ada bukti klinis bahwa antihistamin efektif pada anak**. Satu penelitian yang dimuat di Jurnal *Pediatrics* tahun 2004 menyimpulkan **difenhidramin tidak lebih baik dibandingkan dengan plasebo dalam mengurangi batuk nocturnal dan gangguan tidur (akibat common cold)**. Dua ikhtisar berbagai penelitian dari Cochrane juga menyimpulkan antihistamin tidak lebih baik dibanding dengan plasebo dalam mengatasi batuk. Efek samping sedatif dan stimulasi paradoksikal SSP menyebabkan golongan antihistamin dikeluarkan dari daftar obat yang dipakai untuk batuk pilek pada anak.

1. No well-controlled scientific studies were found that support efficacy and safety of narcotics (including codeine) or dextrometorphan as antitussives in children. Indications for their use in children have not been established.	2. Suppressions of cough in many pulmonary airway diseases may be hazardous and contraindicated. Cough due to acute viral airway infections in short-lived and may be treated with fluids and humidity.
AAP – Committee on Drugs	
3. Dosage guidelines for cough and cold mixtures are extrapolated from adult data and clinical experience, and thus are imprecise for children. Adverse effects and overdoses associated with administration of cough and cold preparations in children are reported. Further research on dosage, safety and efficacy of these preparations needs to be done in children.	4. Education of patients and parents about the lack of proven antitussives effects and the potential risks of these products is needed.

Obat Untuk Dahak Yang Kental

Secara teoritis, terdapat 2 jenis obat yang dapat diberikan untuk dahak yang kental yaitu:

- **Ekspektoran**, bekerja dengan menstimulasi produksi mukus oleh bronkus sehingga lebih mudah dikeluarkan oleh refleksi batuk atau transpor silia.
- **Mukolitik**, bekerja dengan mengubah viskositas sekret bronkus sehingga lebih mudah dikeluarkan dengan batuk atau transpor silia.

1. Ekspektoran

Ekspektoran sering diresepkan untuk pasien dengan batuk kering dengan keluhan tidak bisa membatukkan mukusnya. Mekanisme kerja ekspektoran melalui stimulasi eferen serabut syaraf vagal dimana hal ini bisa menyebabkan iritasi saluran cerna sehingga dosis besar dapat menyebabkan mual dan muntah. Namun, dosis rendah (sub-emetik) juga tidak pernah terbukti memiliki mekanisme ekspektoran. Kalium Iodida mungkin dapat memecah mukoprotein dan merangsang kerja silia. Studi RCT tidak membuktikan

manfaat zat yang mengklaim bersifat ekspektoran. Efek samping dari obat golongan ekspektoran adalah iritasi saluran cerna dan reaksi yodium seperti ruam, hipersensitivitas, angioedema dan edema paru. Sedangkan ammonium klorida dapat menyebabkan asidosis metabolik.

Kesimpulan

Penambahan ekspektoran ke substansi lainnya tidak bermanfaat pada anak

2. Mukolitik

Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah obat dengan gugus thiol bebas seperti N-acetylcistein, bekerja dengan memutus ikatan sulfhidril sehingga dahak menjadi lebih encer. Umumnya diberikan melalui inhalasi pada penderita PPOK dan bronkitis kronis. Namun, mukolitik tidak pernah terbukti memperbaiki fungsi paru. Efek samping dari asetilsistein oral adalah bronkospasme, gangguan gastrointestinal dan demam. Beberapa antibiotik seperti ampicilin, eritromisin dan sebagian tetrasiklin inkompatibel dengan asetilsistein sehingga menjadi tidak aktif.

Kesimpulan

Pada penderita penyakit paru kronis dapat menimbulkan perbaikan subjektif, tetapi tidak pernah terbukti manfaatnya pada anak dengan ISPA.

3. Terapi Hidrasi (Air) dan Terapi Uap

Terapi uap terbukti tidak bermanfaat baik untuk dewasa maupun anak. Bahkan dapat meningkatkan resistensi paru dan meningkatkan risiko efek samping 4 kali lipat seperti merusak mukosa hidung. Efek samping lainnya adalah telah dilaporkan terjadinya intoksikasi air dan dapat menyebabkan bronkospasme pada penderita asma. Terapi ini juga berisiko menimbulkan kebakaran atau luka terkena air panas.

Kesimpulan

Anak yang mengalami batuk dan *cold* harus memperbanyak minum, sedangkan terapi uap air (*steam*) atau terapi uap nebulasi tidak dianjurkan.

Mengurangi Kongesti Hidung

Sebagian besar dekongestan mengandung obat simpatomimetik baik oral maupun topikal, dalam bentuk sediaan tetes hidung atau *spray*. Berkurangnya aliran darah dan edema diperkirakan dapat mengurangi produksi sekret hidung.

1. Simpatomimetik

Golongan simpatomimetik bekerja dengan meniru obat yang menstimulasi saraf adrenergik dan simpatetik postganglion. Efeknya meliputi stimulasi jantung dan SSP, konstriksi pembuluh darah kulit dan membran mukosa, serta dilatasi bronkus. Terdapat dua jenis obat simpatomimetik yaitu obat bekerja **langsung** di reseptor adrenergik dan obat yang bekerja secara **tidak langsung** yaitu melalui pelepasan norepinefrin dari ujung saraf. Beberapa obat misalnya Efedrin, bekerja melalui mekanisme langsung dan tidak langsung.

Simpatomimetik Topikal	Simpatomimetik Oral
1. Obat yang tergolong dalam simpatomimetik topikal berfungsi untuk mengurangi pembengkakan mukosa hidung. Contohnya adalah Efedrin, Oksimetazolin, Fenilefrin dan Fenilpropanolamin.	1. Pseudoefedrin, Fenilefrin, Oksimetazolin dan Fenilpropanolamin menyebabkan vasokonstriksi sistemik sehingga sirkulasi darah ke mukosa hidung akan berkurang. Pseudoefedrin adalah stereoisomer efedrin dengan mekanisme kerja serupa tetapi pengaruhnya terhadap tekanan darah lebih kecil dan efek sampingnya terhadap SSP juga lebih sedikit. Efek stimulasi SSP Fenilefrin sedikit lebih ringan tetapi dapat meningkatkan tekanan darah. Fenilpropanolamin bekerja secara tidak langsung. Selain digunakan sebagai dekongestan, Fenilpropanolamin juga sering digunakan untuk diet. Kemudian, dilihat dari strukturnya serupa dengan amfetamin sehingga menimbulkan efek stimulasi SSP yang kuat.

2. Efek sampingnya adalah bila digunakan 2-3 hari dapat menyebabkan rhinitis medikamentosa, yaitu suatu fenomena *rebound* sehingga memperparah kongesti hidung, khususnya pada bayi. Oleh karena itu, tidak boleh diberikan pada bayi dan anak. Fenilefrin dapat menyebabkan iritasi lokal sedangkan Oksimetazolin dapat menimbulkan efek samping SSP, mulai dari efek sedasi, eksitasi dan serangan konfusif menyerupai kejang.
2. Prinsipnya efek samping simpatomimetik adalah stimulasi adrenergik. Penggunaan propanolamin pada anak dilaporkan menimbulkan gangguan psikis seperti iritabilitas, gangguan tidur, halusinasi, agresivitas dan kejang. Selain itu, dilaporkan terjadinya peningkatan tekanan darah yang signifikan. Rentang aman (indeks terapi) pseudoefedrin paling lebar dibandingkan dengan obat golongan simpatomimetik lainnya.

Kesimpulan	Simpatomimetik topikal tidak boleh diberikan pada bayi dan anak.	Kesimpulan	Penggunaan pada anak diragukan efektivitas dan aspek keamanannya sehingga tidak dianjurkan untuk diberikan pada anak.
-------------------	--	-------------------	---

2. Antihistamin

Antihistamin termasuk dalam tatalaksana utama pada rhinitis alergi, sedangkan pada *common cold* dimana tidak terjadi peningkatan kadar histamin sehingga pemberian antihistamin perlu dipertimbangkan rasionalitasnya.

Antihistamin Oral		Antihistamin Intranasal	
1. Studi RCT baik pada dewasa maupun anak menunjukkan hasil yang “conflicting”. Pada panel para ahli menyatakan bahwa pemberian antihistamin pada ISPA termasuk <i>common cold</i> dianggap sebagai “inappropriate”. 2. Promethazine dapat menyebabkan agitasi, halusinasi, reaksi distonia, SIDS dan apnea. Efek samping tersebut lebih berat dan lebih signifikan terjadi pada bayi. Antihistamin generasi kedua, dianggap tidak menyebabkan sedasi tetapi tidak terbukti efektif. Baik antihistamin generasi terdahulu maupun generasi kedua tidak terbukti efektif mengurangi kongesti nasal dan tidak terbukti meringankan batuk.		Hasil beberapa penelitian tidak menunjukkan manfaat dari pemberian antihistamin intranasal.	
Kesimpulan	Efek sedatif dan potensi menimbulkan toksisitas yang serius menyebabkan antihistamin bukan pilihan obat yang tepat untuk anak dan bayi dengan ISPA dan <i>cold</i> .	Kesimpulan	Tidak ditemukan data penelitian pada anak dan tidak dianjurkan untuk diberikan kepada anak.

3. Antikolinergik

Penggunaan obat-obatan yang bekerja sebagai antikolinergik memberikan efek menurunkan produksi saliva dan sekret bronkus, hidung, lambung dan usus serta dapat menyebabkan bronkodilatasi. Komponen ammonium generasi ketiga dan keempat (ipratropium) termasuk dalam golongan obat ini. Pada penelitian ipratropium intranasal tidak menunjukkan manfaat yang signifikan.

Efek samping golongan antikolinergik oral meliputi rasa kering dibagian mulut dan mukosa gastrointestinal, midriasis, sikloplegik, fotofobia, takikardia, aritmia jantung, *dizziness*, rasa ingin berkemih dan konstipasi. Penggunaan antikolinergik pada anak lebih berisiko mengalami efek samping. Salah satu contoh antikolinergik adalah Atropin. Atropin dapat menyebabkan hiperpireksia ketika anak mengalami demam. Ipratropium intranasal dapat menyebabkan perdarahan mukosa hidung dan kekeringan pada rongga hidung yang menyebabkan iritasi.

Kesimpulan

Ipratropium intranasal dapat digunakan pada pasien dewasa dengan sekresi hidung berlebih disertai bersin-bersin. Namun, tetap harus mempertimbangkan risiko dan manfaat pemberiannya. Tidak dianjurkan pemberian antikolinergik kepada anak untuk pengobatan *common cold*.

4. Lain-lain

Larutan garam intranasal mungkin bermanfaat untuk mengencerkan mukus yang kental. Selain itu, minum air hangat bertujuan agar menimbulkan rasa nyaman dan sedikit meredakan rasa tidak enak di tenggorokan. Hidrasi juga dapat mengencerkan mukus sehingga lebih mudah dikeluarkan.

Obat Kombinasi Untuk *Common Cold*

Obat kombinasi yang sering diberikan pada batuk pilek adalah campuran dari antitusif, ekspektoran, dekongestan oral, antihistamin dan mukolitik. Kombinasi tersebut tidak memiliki dasar yang rasional. Biasanya mengandung zat yang tidak efektif, bahkan mengandung komponen yang sifat dan karakteristiknya bertentangan misalnya ekspektoran dengan antitusif. Oleh karena itu, **Tidak dianjurkan untuk memberikan obat-obatan dalam bentuk kombinasi pada anak dengan *common cold*.**

Kesimpulan

1. Hidrasi oral, khususnya minum air hangat
2. Kurangi kongesti nasal apabila sampai mengganggu proses menyusui atau makan misalnya dengan memberikan tetes hidung salin
3. Dapat diberikan parasetamol apabila anak tampak kesakitan atau merasa sangat tidak nyaman
4. Observasi tanda-tanda pneumonia dan kegawatdaruratan lainnya.

Referensi

- Rimsza, Marry E., Susan Newberry. *Unexpected Infant Deaths Associated with Use of Cough and Cold Medications*. Pediatrics 2009; 122; e318
- Schaefer, Melissa K., Nadine Shehab, Adam L. Cohen, Daniel S. Budnitz. *Adverse Events from Cough and Cold Medications in Children*. Pediatrics 2008; 121; 783
- WHO. Cough and Cold Remedies for The Treatment of Acute Respiratory Infections in Young Children. WHO/FCH/CAH/01.02

Redaksi

Pengarah/Penasehat : Direksi PT Asuransi Jiwa Inhealth Indonesia
Pemimpin Redaksi : Kepala Divisi Managed Care Services
Redaktur : Kepala Departemen Obat dan Alkes
Sekretaris : Staf Departemen Obat dan Alkes
obat@mandiriinhealth.co.id

Kantor Pusat

Menara Palma Lantai 20
Jl. HR. Rasuna Said, Blok X2 Kav. 6, Jakarta Selatan 12950
Telp. (021) 525 0900, Fax. (021) 525 0708
www.mandiriinhealth.co.id

Kantor Operasional Mandiri Inhealth

Kantor Operasional Balikpapan

Jl. Jend. Achmad Yani No. 1 Rt. 17
Gunung Sari Ulu Balikpapan
Telp. (0542) 424 115, 800 6118, 800 77900
Fax. (0542) 734 686

Kantor Operasional Bandung

Jl. Bengawan No. 90 Bandung
Telp. (022) 872 44476 / 706 23149
Fax. (022) 872 444 67

Kantor Operasional Denpasar

Jl. Tukad Ganggan No. 3 Denpasar
Telp. (0361) 233 844
Fax. (0361) 241 341

Kantor Operasional Jakarta

Menara Palma Lantai 6
Jl. HR. Rasuna Said Blok X2 Kav. 06
Kuningan, Jakarta 12950, Indonesia
Telp. (021) 2251 3500
Fax. (021) 2251 3939

Kantor Operasional Makassar

Gedung Fajar Graha Pena Lantai 17
Jl. Urip Sumohardjo No.20 Makassar
Telp. (0411) 436 626
Fax. (0411) 421 331

Kantor Operasional Medan

Jl. Tengku Amir Hamzah No. 12 A-B Medan 20235
Telp. (061) 6626111, 6638111
Fax. (061) 6618438

Kantor Operasional Palembang

Jl. Basuki Rahmat No. 886-F 20 Ilir Kemuning
Palembang
Telp. (0711) 360 445
Fax. (0711) 357 647

Kantor Operasional Pekanbaru

Komp. Perkantoran Sudirman Square City
Jl. Jend. Sudirman Blok C No. 15 Pekanbaru
Telp. (0761) 888 817
Fax. (0761) 789 1193

Kantor Operasional Semarang

Jl. S.Parman No. 1a Semarang
Telp. (024) 844 5957
Fax. (024) 845 6848

Kantor Operasional Surabaya

Gedung Graha Pena Ext Lantai 9 Ruangn 902
Jl. A. Yani No. 88 Surabaya
Telp. (031) 599 4444
Fax. (031) 599 0595