

BAB II

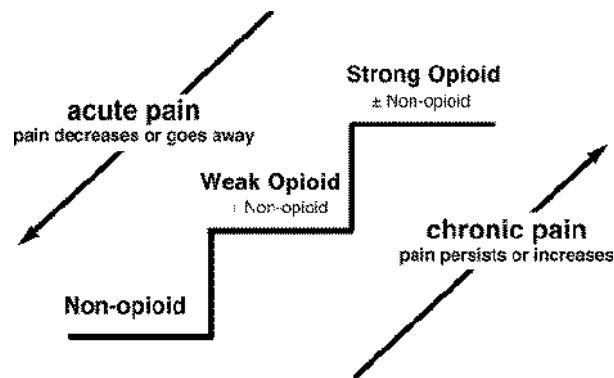
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri dan analgesik

2.1.1 Nyeri

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut.²⁰ Definisi nyeri tersebut menjelaskan konsep bahwa nyeri adalah produk kerusakan struktural, bukan saja respon sensorik dari suatu proses nosisepsi, harus dipercaya seperti yang dinyatakan penderita, tetapi juga merupakan respon emosional (psikologik) yang didasari atas pengalaman termasuk pengalaman nyeri sebelumnya. Persepsi nyeri menjadi sangat subjektif.²¹

Berdasarkan waktu durasinya, nyeri dibagi menjadi akut dan kronik. Nyeri akut berlangsung selama kurang dari tiga bulan, mendadak akibat trauma atau inflamasi, terdapat tanda respon simpatis, dan biasanya penderita mengalami ansietas sedangkan keluarga bersikap suportif. Nyeri kronik berlangsung selama lebih dari tiga bulan, hilang timbul atau terus menerus, terdapat tanda respon parasimpatis, dan penderita mengalami depresi sedangkan keluarga lelah. WHO merumuskan “*three step analgesic ladder*” sebagai *guideline* dalam manajemen nyeri.^{21,22}



Gambar 1. Three step analgesic ladder²³

Pada proses inflamasi, proses nyeri terjadi karena stimulus nosiseptor akibat pembebasan berbagai mediator biokimiawi selama proses inflamasi terjadi. Inflamasi terjadi akibat rangkaian reaksi imun yang dimulai oleh adanya antigen yang membentuk kompleks dengan *antigen presenting cells (APC)* dan sel T, yang kemudian mencetuskan pelepasan berbagai mediator inflamasi.

Produk jalur siklooksigenasi (COX) dalam metabolisme asam arakidonat mempunyai peranan yang besar pada proses inflamasi. Eikosanoid, yaitu metabolit-metaboli asam arakidonat, meliputi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan A₂, leukotrien, lipoksin dan hepoksin, berperan dalam inflamasi, tonus otot polos, hemostasis, thrombosis, dan sekresi gastrointestinal. Dalam proses inflamasi, berbagai jenis prostaglandin seperti PGE₁, PGE₂, PGI₂, PGD dan PGA₂, dapat menimbulkan vasodilatasi dan demam serta berperan dalam proses yang kompleks bersama mediator-mediator inflamasi lainnya dalam menimbulkan nyeri.²⁴

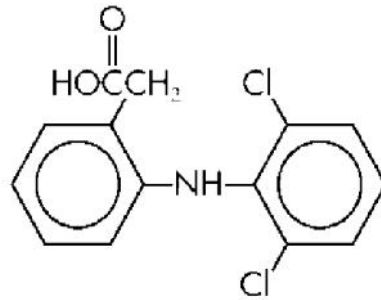
2.1.2 Analgesik

Analgesik adalah kata yang berarti hilangnya atau bebas dari nyeri. Istilah ini pada masa kini menunjukkan makna ganda. Pertama, untuk menunjukkan proses penderita bebas dari nyeri tanpa kehilangan kesadaran. Kedua, dipergunakan oleh beberapa pakar dalam kaitannya dengan istilah anestesi lokal atau regional. Obat analgesik dibagi ke dalam dua kelompok yakni obat golongan NSAID dan golongan opioid, yang bekerja di perifer atau sentral, sedangkan obat untuk melakukan analgesik lokal adalah kelompok obat anestesi lokal, seperti prokain, lidokain, dan bupivakain.²¹

NSAIDs biasanya digolongkan sebagai analgesik ringan. Golongan ini biasanya digunakan untuk nyeri sedang atau ringan dan akut.²⁵ Opioid ialah zat yang dapat berikatan dengan reseptor morfin. Dalam manajemen nyeri, opioid digunakan untuk nyeri sedang, berat, serta kronik.

2.2 Natrium diklofenak

Natrium diklofenak adalah derivat asam fenilasetat yang dikembangkan secara spesifik sebagai agen antiinflamasi. Natrium diklofenak merupakan anggota grup arilalkanoid dari NSAID. Nama “natrium diklofenak” berasal dari nama kimiawinya: *(2,6-dichloranilino)phenylacetic acid*. Natrium diklofenak awalnya dikembangkan oleh Ciba-Geigy (sekarang Novartis) pada tahun 1973. Obat ini pertama kali diperkenalkan di UK pada tahun 1979.^{25, 26}

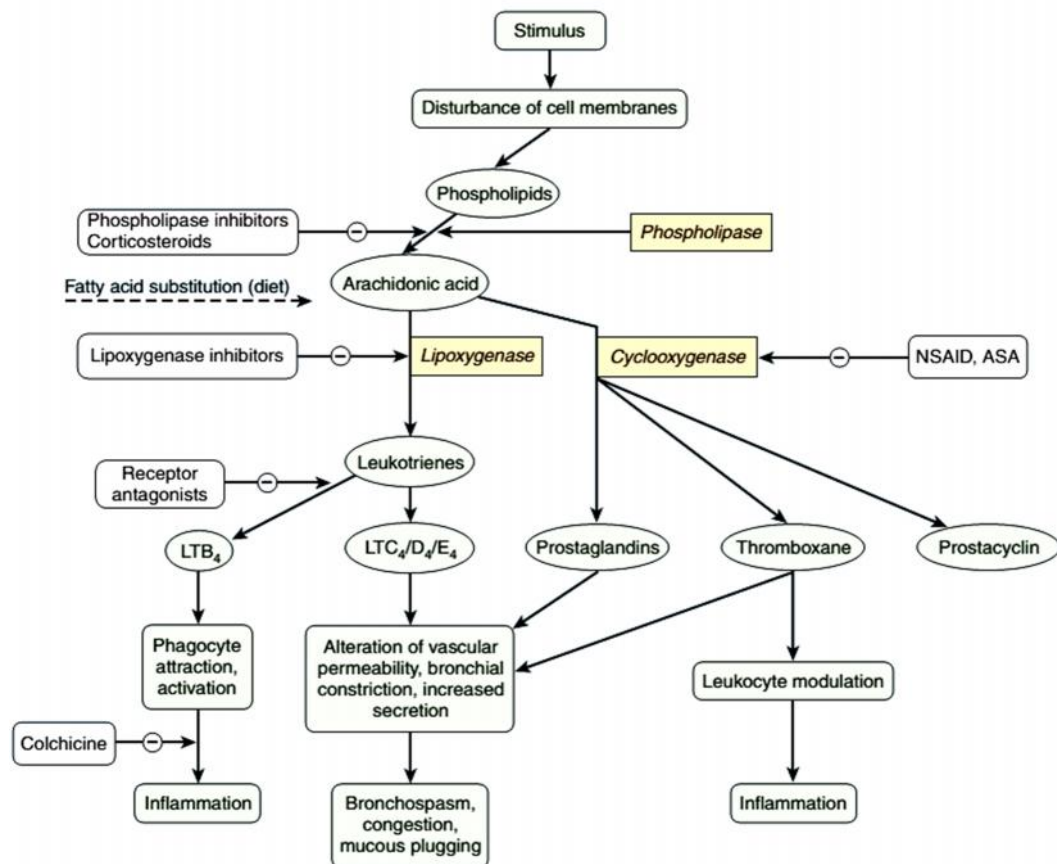


Gambar 2. Struktur kimiawi natrium diklofenak

Natrium diklofenak merupakan inhibitor COX yang poten dan memiliki efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Obat ini memiliki efek samping yang sama dengan obat-obatan NSAID lainnya. Indikasi untuk obat ini termasuk artritis rematoid, osteoarthritis, dan inflamasi oftalmik (digunakan preparat oftalmik).²⁷

2.2.1 Farmakodinamik

Efek terapi natrium diklofenak terutama berasal dari kemampuannya untuk menghambat produksi prostaglandin. Enzim pertama dalam jalur sintesis prostaglandin adalah siklooksigenase (COX). Enzim ini mengubah asam arakidonat menjadi berbagai jenis prostaglandin, tromboksan A₂ (TXA₂) dan prostasiklin (PGI₂).²⁵



Gambar 3. Mediator prostanoid turunan asam arakidonat dan lokasi aksi obat-obatan²⁸

Prostaglandin mensensitisasi ujung saraf terhadap bradikinin, histamin, dan mediator inflamasi lainnya. PGE2 dan PGI2 menurunkan ambang dari nosiseptor sehingga mensensitisasi ujung saraf perifer terhadap stimulus rasa sakit. Secara sentral, PGE2 dapat meningkatkan eksitabilitas dalam transmisi nyeri pada medulla spinalis. Oleh karena itu, pelepasan prostaglandin saat proses inflamasi akan memperbesar mekanisme timbulnya rasa nyeri. Baik PGE2 dan PGI2 juga berperan dalam pembentukan edema dan infiltrasi leukosit dengan meningkatkan

aliran darah pada daerah inflamasi. Dengan demikian, dengan mengurangi sintesis prostaglandin, sensasi nyeri bisa berkurang.

Enzim COX terdapat dalam 2 isoform disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan kerjanya bersifat unik. Inhibisi terhadap COX-2 diperkirakan merupakan mekanisme utama dari efek antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi dari NSAID, sedangkan inhibisi terhadap COX-1 berperan besar dalam efek samping NSAID terhadap saluran gastrointestinal. Namun, COX-1 juga berperan dalam inflamasi. Diperkirakan bahwa COX-1 berperan dalam mekanisme inflamasi akut dan COX-2 dalam mempertahankan produksi eikosanoid setelah stimulus inflamasi.

Secara garis besar COX-1 penting dalam pemeliharaan berbagai fungsi di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Di mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. COX-1 ini diinduksi berbagai stimulus inflamasi. Tromboksan A₂, yang disintesis trombosit oleh COX-1, menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin (PGI₂) yang disintesis oleh COX-2 melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-proliferatif.²⁹

Walaupun termasuk NSAID nonselektif atau konvensional, natrium diklofenak menunjukkan selektivitas terhadap COX-2 yang hampir sama dengan celecoxib secara *in vitro*. Potensinya terhadap COX-2 lebih besar dari indometasin, naproxen, atau beberapa NSAIDs non-selektif lainnya. Namun, kejadian efek samping gastrointestinalnya tidak berbeda dengan celecoxib.²⁵

Dalam mengatasi rasa nyeri, natrium diklofenak, sebagai sebuah NSAID, sangat efektif bila peradangan telah menyebabkan sensitisasi reseptor terhadap rangsangan mekanik atau kimiawi. Dalam reaksi peradangan, sensasi nyeri disebabkan oleh stimulasi lokal dan meningkatnya sensitivitas serabut saraf (hiperalgesia). Nyeri kronis pascaoperasi atau nyeri akibat peradangan dikendalikan dengan baik oleh NSAID, sedangkan rasa sakit yang timbul dari organ berongga (*hollow viscus*) biasanya tidak diredakan.³⁰ Sebagai antipiretik, obat ini menurunkan suhu badan hanya pada keadaan demam. Namun obat ini tidak dibenarkan digunakan sebagai antipiretik atas alasan bersifat toksik bila digunakan secara rutin atau terlalu lama.²⁹

2.2.2 Farmakokinetik

Natrium diklofenak diabsorpsi dengan cepat, berikatan dengan dengan protein secara ekstensif, dan memiliki waktu paruh yang singkat. Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek metabolisme lintas pertama (*first-pass*) sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, natrium diklofenak diakumulasi di cairan sinovial sehingga efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Natrium diklofenak dimetabolisme di hepar oleh enzim CYP2C menjadi 4-hidroksinatrium diklofenak dan berbagai bentuk hidroksilasi lainnya, setelah proses glukoronidasi dan sulfasi metabolit-metabolit tersebut diekskresikan di urin (65%) dan empedu (35%).^{25, 29}

2.2.3 Kegunaan terapeutik

Aplikasi klinis utama natrium diklofenak adalah sebagai agen antiinflamasi dalam pengobatan jangka panjang gangguan muskuloskeletal, seperti artritis rematoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. Secara umum, natrium diklofenak hanya meredakan inflamasi dan nyeri secara simptomatik, namun tidak menghentikan perjalanan patologis dari kerusakan jaringan dan tidak tidak bersifat memodifikasi perjalanan dari penyakit. Dosis harian yang biasa bagi indikasi tersebut adalah 100 sampai 200 mg, diberikan dalam beberapa dosis terbagi. Natrium diklofenak juga berguna untuk pengobatan jangka pendek nyeri muskuloskeletal akut, nyeri pascaoperasi, dan dismenore. Selain itu, larutan tetes mata natrium diklofenak yang tersedia untuk pengobatan peradangan pascaoperasi setelah ekstraksi katarak.²⁵

2.2.4 Efek samping

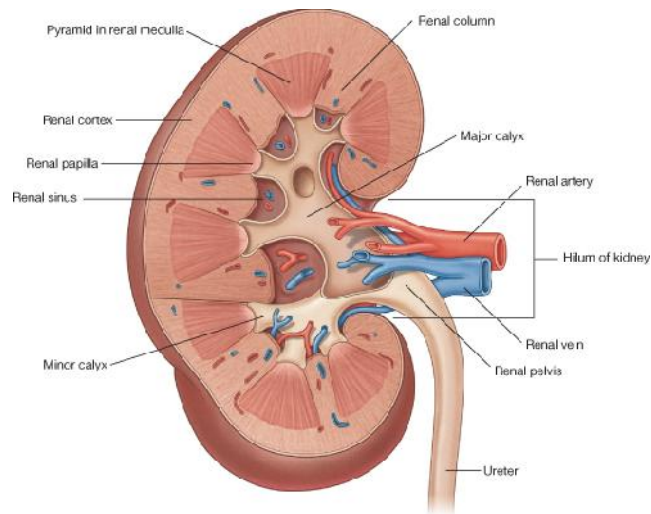
Natrium diklofenak menimbulkan efek samping (terutama gastrointestinal) pada kira-kira 20% pasien, dan sekitar 2% dari pasien berhenti menggunakan natrium diklofenak akibat efek sampingnya. Ulserasi gastrointestinal dapat terjadi lebih jarang dibandingkan dengan beberapa NSAID lainnya. Natrium diklofenak juga tersedia dalam kombinasi dengan misoprostol atau omeprazol, analog PGE1. Kombinasi ini, mengurangi frekuensi ulserasi gastrointestinal dengan tetap mempertahankan khasiat natrium diklofenak dengan biaya yang lebih murah. Kenaikan ringan dan reversibel dari kadar transaminase hepar terjadi pada 5-10% pasien. Efek yang tidak diinginkan lainnya terhadap natrium diklofenak termasuk efek pada susunan saraf pusat, ruam, reaksi alergi, retensi cairan, dan edema, dan

terkadang gangguan terhadap fungsi ginjal. Natrium diklofenak, 150 mg/hari, tampaknya mengganggu aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Peningkatan aminotransferase serum terjadi lebih sering dengan obat ini dibandingkan dengan NSAID lainnya.²⁸ Berkaitan selektivitasnya terhadap COX-2, natrium diklofenak tidak mempengaruhi antiplatelet sehingga natrium diklofenak bukanlah alternatif yang baik pada pasien yang memiliki risiko penyakit kardiovaskular atau serebrovaskular. Obat ini tidak direkomendasikan untuk anak-anak, ibu menyusui, atau wanita hamil.

2.3 Ginjal

2.3.1 Anatomi ginjal

Ginjal adalah suatu organ yang terletak di ruang retroperitoneal bagian posterior dari abdomen, pada posisi supinasi terletak pada vertebra torakal XII sampai vertebra lumbal III, dengan posisi ginjal sebelah kanan lebih rendah daripada ginjal kiri dikarenakan adanya hati di sebelah depannya. Berat dari ginjal 130-150 gram, dengan panjang 11 cm dan lebar 6 cm, berbentuk mirip kacang, berwarna coklat kemerahan.



Gambar 4. Struktur anatomis ginjal³¹

Permukaan luar ginjal halus dan licin, diselubungi oleh simpai (kapsula) yang dilindungi oleh fascia Gerota dan jaringan lemak perinefrik. Pada sisi medial ginjal terdapat cekungan yang disebut hilus (*hilum of kidney*) yang ditembus oleh arteri dan 23 vena renalis, nodul limfatikus, dan ureter. Pada irisan koronal ginjal tampak parenkim ginjal yang terbagi menjadi bagian korteks (*renal cortex*) dan medula (*renal medulla*), dengan tonjolan korteks disebut kolumna renalis (*renal column*), dan tonjolan medula disebut papila renalis (*renal papilla*).³²

2.3.2 Fisiologi ginjal

Unit fungsional dari ginjal adalah nefron, yang merupakan struktur kompleks yang memodifikasi cairan yang melewatinya menjadi urin sebagai hasil akhir. Unit ini dapat dibagi menjadi nefron dan tubulus kolektif, dimana dalam satu ginjal terdapat sekitar 1,3 juta nefron.

Untuk menghasilkan urin, nefron dan tubulus kolektivus melakukan tiga proses: filtrasi glomerulus, sekresi tubulus dan reabsorpsi tubulus.

1. Filtrasi glomerulus: Pada langkah pertama produksi urin, air dan sebagian zat terlarut dalam plasma darah bergerak melintasi dinding kapiler glomerulus kemudian menuju tubulus ginjal.

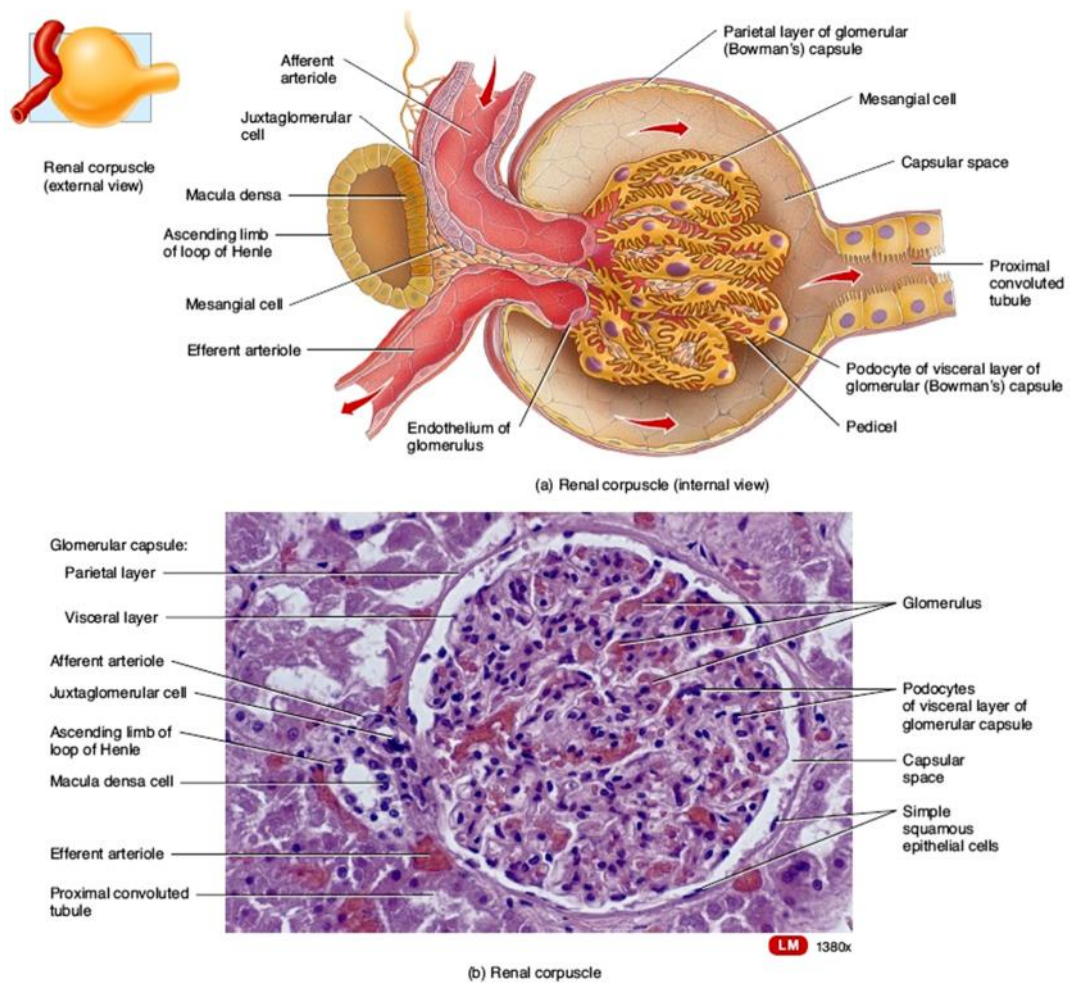
Laju filtrasi glomerulus dipengaruhi oleh kontrol fisiologis yang meliputi tekanan hidrostatik glomerulus dan tekanan osmotik koloid kapiler ginjal. Kedua variabel ini dipengaruhi oleh sistem saraf simpatis, hormon dan autakoid seperti norepinefrin, epinefrin, endotelin, angiotensin II, nitrit oksida, dan prostaglandin, serta kontrol umpan balik intrinsik ginjal lainnya.³³

2. Reabsorpsi tubulus: cairan yang telah difiltrasi mengalir melalui tubulus ginjal dan tubulus kolektivus, dimana sel-sel tubulus menyerap sekitar 99% dari air dan banyak zat terlarut yang masih berguna. Air dan zat terlarut kembali ke darah mengalir melalui kapiler peritubular dan vasa rekta.
3. Sekresi tubulus: selama cairan mengalir di tubulus, sel-sel tubulus mensekresi bahan lain, seperti sampah, obat-obatan dan ion, ke dalam dalam cairan tersebut.

Zat-zat dalam urin yang mengalir ke pelvis ginjal tetap berada dalam urin dan diekskresikan. Laju ekskresi setiap zat tersebut berbanding lurus dengan laju filtrasi glomerular, ditambah laju sekresi, dikurangi laju reabsorpsi.

2.3.3 Histologi ginjal

Satu lapisan sel-sel epitel membentuk keseluruhan dinding dari glomerulus, tubulus renalis, dan duktus. Namun, setiap bagian memiliki karakteristik histologis tersendiri sesuai fungsinya.



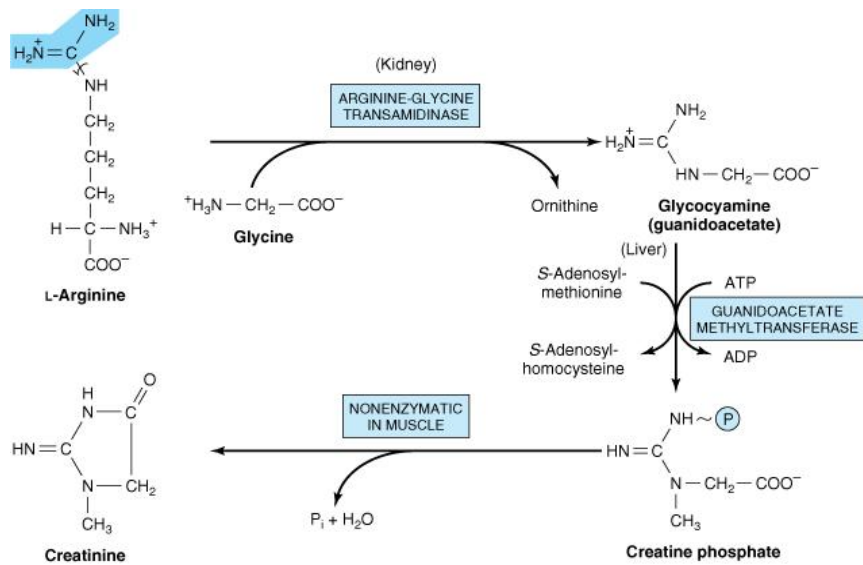
Gambar 5. Struktur histologis ginjal

Kapsula bowman tersusun atas lapisan visceral dan parietal. Lapisan viseral terdiri dari epitel skuamus simpleks yang termodifikasi menjadi podosit.

Lapisan parietal tersusun dari epitel skuamus simpleks dan membentuk lapisan luar dari kapsula ini. Di tubulus kontortus proksimal, sel-sel penyusun dindingnya adalah epitel kuboid simpleks dengan *brush border* yang menonjol di bagian apikalnya. Bagian *descending limb* dari loop Henle dan bagian pertama dari *ascending limb* tersusun dari epitel skuamus simpleks. Bagian *ascending limb* tebal dari loop Henle tersusun dari epitel kuboid simpleks hingga kolumnar. Tubulus kolektivus dilapisi epitel sel kuboid, dan sewaktu tubulus masuk lebih dalam ke dalam medula, sel-selnya meninggi sampai menjadi sel silindris.³⁴

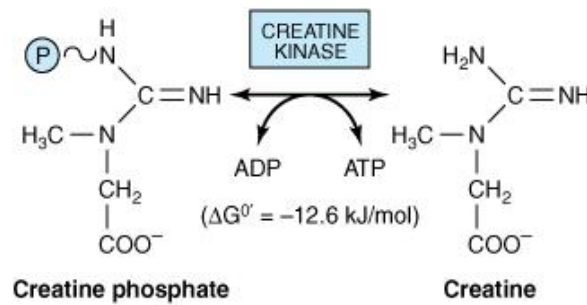
2.4 Kreatinin

Kreatinin adalah asam N-metilguanidoasetat yang dihasilkan dari kreatin-fosfat. Kreatin-fosfat terbentuk dari pengubahan kreatin dan ATP. Untuk sintesis kreatin, dibutuhkan tiga asam amino, yaitu arginin, glisin, dan metionin. Sintesis kreatin terjadi dalam 2 tahap. Tahap pertama, arginin dan glisin bereaksi dengan dikatalisis oleh enzim arginin-glisin aminotransferase membentuk asam guanidoasetat. Pada tahap kedua, gugus metil ditransfer dari S-adenosilmetionin ke asam guanidoasetat, menghasilkan kreatin. Reaksi ini dikatalisis oleh metil guanidoasetat transferase dan berlangsung di hepar. Kreatin yang disintesis di hepar kemudian dibawa ke otot, dimana kreatin diubah menjadi kreatin fosfat dengan reaksi yang melibatkan ATP.³⁵



Gambar 6. Biosintesis dan metabolisme kreatin dan kreatinin

Kreatin fosfat mencegah menipisnya cadangan ATP dengan menyediakan fosfat berenergi tinggi yang dapat digunakan untuk meregenerasi ATP dari ADP. Kreatin fosfat terbentuk dari ATP dan kreatin pada saat-saat otot relaksasi dan kebutuhan untuk ATP tidak begitu besar. Otot rangka mengandung kreatin fosfat, yang bertindak sebagai penyimpan energi untuk jangka pendek (detik) dan berperan sebagai cadangan energi tinggi pada otot rangka, jantung, spermatozoa, dan otak. Ketika ATP dengan cepat dimanfaatkan sebagai sumber energi untuk kontraksi otot, kreatin fosfat dapat mempertahankan konsentrasinya, tetapi ketika rasio ATP/ADP tinggi, konsentrasi kreatin fosfat dapat ditingkatkan untuk penyimpanan fosfat berenergi tinggi.³⁶



Gambar 7. Transfer fosfat berenergi tinggi antara ATP dan kreatin

Kreatin terdistribusi secara luas dalam jaringan hewan. Terdapat sekitar 120 g kreatin dan kreatin-fosfat dalam tubuh manusia. Sekitar 98% dari total kreatin dalam tubuh berada di dalam otot sebagai kreatin-fosfat. Di dalam tubuh, kreatin-fosfat dikonversi menjadi kreatinin tanpa dikatalisasi enzim di dalam otot.

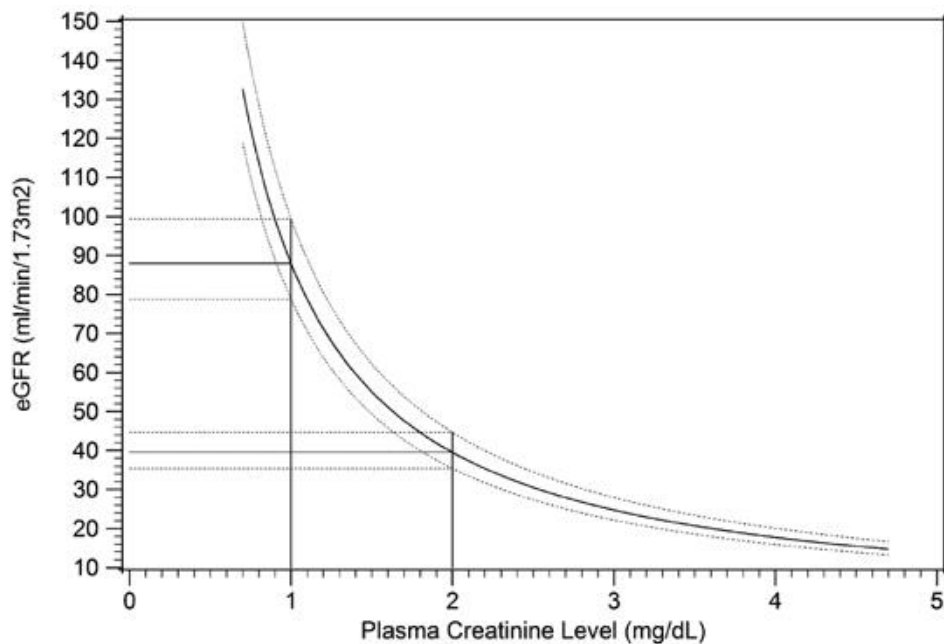
Kreatinin tidak dapat dikonversi kembali menjadi kreatin dan oleh karena itu kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme dan diekskresikan melalui urin. Kreatinin terdapat di dalam otot dalam jumlah yang sangat kecil. Dalam 100 g otot rangka dapat mengandung 300-500 mg kreatin fosfat, dan hanya mengandung sekitar 10 mg kreatinin.³⁷

Kreatinin merupakan produk sisa metabolisme dan dibuang melalui urin. Oleh karena itu, produksi kreatinin cukup konstan dari hari ke hari, dan lebih bergantung kepada jumlah massa otot dibandingkan aktivitas. Kreatin dan kreatinin difiltrasi di glomerulus, sementara itu, kreatinin juga disekresikan secara parsial oleh tubulus, sedangkan kreatin direabsorpsi oleh tubulus. Pada konsentrasi yang rendah dalam plasma, reabsorpsi kreatin sangat efisien sehingga

terdapat hanya sedikit atau tidak terdapat kreatin dalam urin. Keluaran kreatinin di dalam urin sering digunakan sebagai indeks laju filtrasi glomerulus (LFG).³⁵

Kadar serum kreatinin merupakan parameter yang paling sering digunakan untuk mengukur fungsi ginjal. Keluaran kreatinin sedikit lebih besar dibanding LFG yang diukur dengan inulin, karena kreatinin disekresikan dalam jumlah kecil oleh tubulus, disamping difiltrasi dan tidak direabsorpsi. Kreatinin lebih banyak digunakan dibanding inulin, karena kreatinin bersifat endogen dan tidak diperlukan pemasukan dari luar. Karena kadar serum kreatinin relatif stabil, produksi kreatinin normalnya sama dengan keluaran kreatinin dari ginjal. Jika LFG berkurang menjadi setengahnya, produksi kreatinin akan melebihi pembuangannya melalui ginjal, dan kadar serum kreatinin akan menjadi dua kali lipatnya. Dengan cara yang sama, jika LFG berkurang menjadi seperempat dari normal, kadar serum kreatinin akan meningkat empat kali lipat. Oleh karena itu, terdapat hubungan yang berbanding terbalik antara kadar kreatinin dan besarnya LFG.³⁸

Keluaran kreatinin dapat dinyatakan dalam formula: $\text{Keluaran} = (U \times V) / P$, dimana U=konsentrasi kreatinin di urin, V=laju pembentukan urin, dan P=kadar serum kreatinin. Formula ini menunjukkan hubungan berbanding terbalik antara kadar serum kreatinin terhadap LFG. Hal ini berarti hubungan kadar kreatinin dan LFG membentuk suatu kurva hiperbola. Tetapi mengingat berbagai referensi yang luas untuk serum kreatinin pada populasi normal, ini berarti bahwa dalam individu, konsentrasi serum kreatinin bisa dalam batas referensi, namun LFG hanya satu-setengahnya dari normal.



Gambar 8. Kurva hubungan kadar serum kreatinin dengan laju filtrasi glomerulus ³⁹

Hal ini penting dalam penggunaan klinis, karena pada awal dari penyakit ginjal (dimana diperkirakan bahwa intervensi pengobatan akan sangat bermanfaat), kadar serum kreatinin dapat “normal”, yaitu masih dalam batas referensi, walaupun LFG sudah menurun. Kadar serum kreatinin, oleh karena itu, merupakan indeks yang relatif kurang sensitif terhadap penurunan fungsi ginjal yang ringan. Pada LFG yang sudah sangat menurun, kadar serum kreatinin menjadi sangat sensitif, walaupun akurasinya berkurang karena meningkatnya kontribusi dari sekresi tubular. ⁴⁰

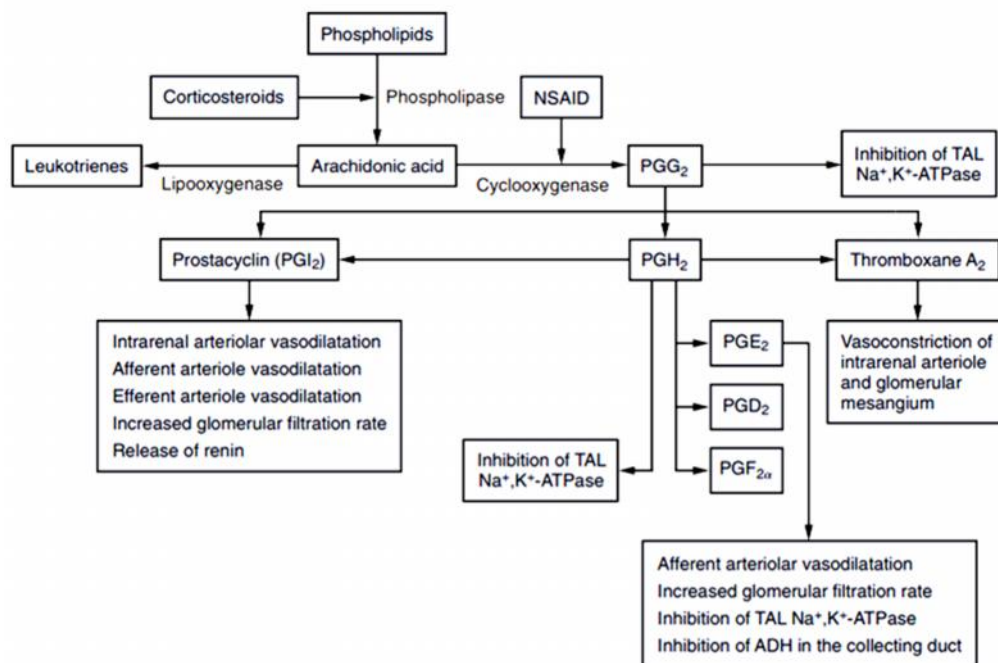
Korelasi antara kadar serum kreatinin dan LFG juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Beberapa obat-obatan, seperti trimetoprim atau simetidin, mempengaruhi dengan sekresi kreatinin di tubulus proksimal dan dapat

menyebabkan peningkatan kadar serum kreatinin tanpa penurunan LFG. Setelah difiltrasi, kreatinin tidak dapat direabsorpsi. Produksi kreatinin juga tergantung dari jumlah massa otot, yang berkurang dengan bertambahnya umur dan karena beberapa penyakit. Semakin besar jumlah massa otot, semakin besar pula kadar kreatinin. Laki-laki, dengan massa otot yang lebih besar, memiliki kadar kreatinin yang lebih tinggi dibanding wanita. Anak-anak, dengan massa otot lebih sedikit, memiliki kadar serum kreatinin lebih rendah dibanding orang dewasa. Produksi kreatinin dari kreatin-fosfat juga bergantung pada fungsi otot dan aktivitas otot, namun tidak terlalu berbeda dengan pada keadaan istirahat. Variasi diurnal dari hari ke hari secara individual terjadi sebesar 4%-8%, tanpa dipengaruhi oleh makanan dan aktivitas fisik. Namun variasi sebesar 8,7-34,4% dapat terjadi pada individu dengan obesitas. Pengukuran urin 24 jam dapat mengeliminasi variasi ini. Aktivitas otot dan stres emosional dapat meningkatkan kreatinin sebesar 5-10%. Asupan kreatin dan kreatinin dari daging atau suplemen dapat meningkatkan kadar kreatinin. Asupan protein juga dapat meningkatkan kadar kreatinin secara ringan karena protein merupakan sumber utama asam amino arginin dan glisin yang terlibat dalam pembentukan kreatinin. Umur juga mempengaruhi kadar kreatinin, penurunan kadar kreatinin terjadi seiring bertambahnya usia. Efek ini diperkirakan karena penurunan progresif dari masa otot tubuh, terutama pada pria, dan ditambah kecenderungan rendahnya konsumsi daging pada orang lanjut usia. Kadar serum kreatinin juga tergantung pada faktor lain, seperti status nutrisi, infeksi, trauma, volume distribusi, dan ras. Faktor-faktor ini perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasi kadar serum kreatinin.^{37, 41, 42}

Nilai referensi kadar serum kreatinin untuk pria adalah 0,6-1,2 mg/dL atau 71-106 $\mu\text{mol/L}$, sedangkan untuk wanita adalah 0,4-1,0 mg/dL atau 36-90 $\mu\text{mol/L}$.⁴³ Variasi intraindividual tidak sebesar variasi antarindividu sehingga dan laju produksi kreatinin relatif konstan di sebagian besar individu sehingga salah satu pendekatan yang dapat digunakan adalah mengukur LFG dan serum kreatinin secara bersamaan dan mengikuti perkembangan dengan pengukuran serum kreatinin secara serial.⁴⁰

2.5 Pengaruh natrium diklofenak terhadap kadar serum kreatinin

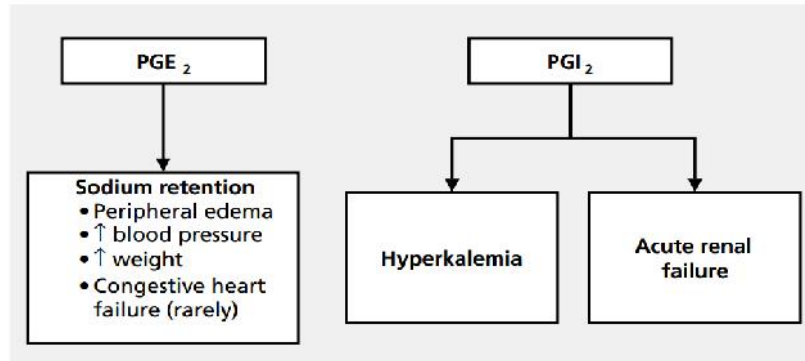
Natrium diklofenak mengubah fungsi ginjal melalui pengaruhnya terhadap prostaglandin ginjal. Sindrom ginjal yang terkait dengan penggunaan obat ini dapat berupa perubahan fungsional yang berkaitan dengan prostaglandin maupun perubahan anatomis.⁴⁴



Gambar 9. Jalur asam arakidonat dan lokasi aksi dari NSAID

Secara umum, COX-1 berfungsi dalam mengontrol hemodinamik ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG), sementara COX-2 memengaruhi garam dan ekskresi air. Prostaglandin berperan sebagai modulator fungsi fisiologis pada ginjal, dan terapi dengan natrium diklofenak dapat memiliki efek pada fisiologi ginjal. Prostaglandin paling penting dalam ginjal adalah PGE2 dan PGI2 (prostasiklin). PGE2 terlibat dalam regulasi reabsorpsi natrium di tubulus dan bertindak sebagai faktor *counter-regulatory* jika reabsorpsi natrium meningkat. Prostasiklin meningkatkan sekresi kalium dengan merangsang sekresi renin dan mengaktifkan sistem renin-angiotensin, sehingga terjadi peningkatan sekresi aldosteron. Selain itu, pada kondisi dimana volume sirkulasi menurun, prostaglandin berperan meningkatkan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG), sehingga aliran tubular menjadi lebih besar dan sekresi kalium meningkat.⁴⁵ Pada orang dengan hemodinamik ginjal yang normal, PGE2 dan PGI2 biasanya memainkan peran kecil dalam mempertahankan LFG. Namun, pada orang dengan hemodinamik ginjal yang terganggu, misalnya pada penurunan volume sirkulasi, usia lanjut, penurunan volume intravaskular, disfungsi hepar yang berat, atau sindroma nefrotik dan proteinuria berat, atau pada orang dengan fungsi renal yang telah sangat berkurang, ginjal mensintesis prostaglandin yang bersifat vasodilator untuk mengimbangi autokoid yang bersifat vasokonstriktor, dan mempertahankan perfusi ginjal yang normal. Prostaglandin ini menjadi sangat terlibat dalam menjaga LFG. Ketika produksi PGI2 diblokir, hiperkalemia dan gagal ginjal akut dapat terjadi. Efek dari pemblokiran produksi

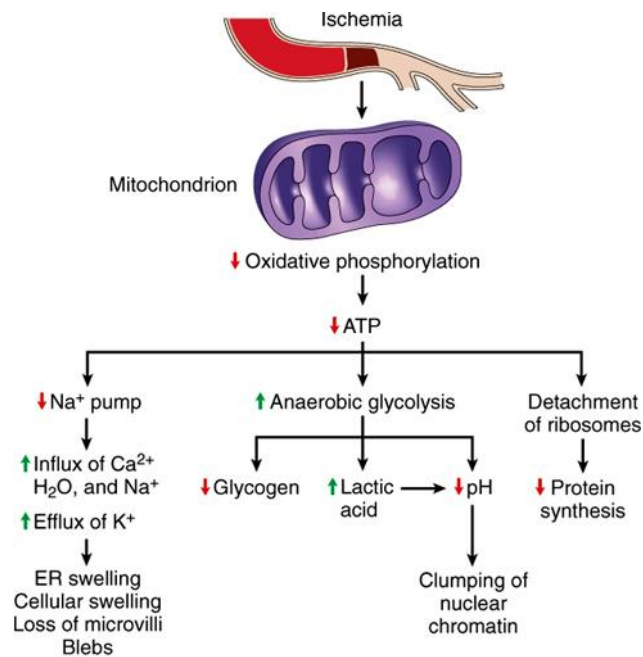
PGE₂ dapat termasuk edema perifer, peningkatan tekanan darah, berat badan, dan, meskipun jarang, gagal jantung kongestif.⁴⁶



Gambar 10. Sindroma ginjal yang diakibatkan oleh efek NSAID pada prostaglandin

Berkurangnya aliran darah pada pembuluh ginjal akibat penurunan sintesis prostaglandin dapat menyebabkan jejas iskemik dan hipoksik pada ginjal. Efek pertama dari hipoksia adalah penurunan pembentukan ATP intrasel. Hal ini menyebabkan aktivitas pompa natrium yang diatur ATP menurun, selanjutnya terjadi akumulasi natrium intrasel dan difusi kalium keluar sel, mengakibatkan pembengkakan selular akut. Kondisi ini dieksaserbasi oleh peningkatan beban osmotik dari metabolit lain. Glikolisis anaerob meningkat karena ATP berkurang dan disertai peningkatan adenosin monofosfat (AMP) yang merangsang enzim fosfofruktokinase, menimbulkan deplesi cadangan glikogen, yang secara histologis jelas kelihatan dengan berkurangnya perwarnaan untuk karbohidrat (seperti pewarnaan PAS) dan akumulasi asam laktat dan fosfat. Penurunan kadar pH dan ATP menyebabkan ribosom lepas dari retikulum endoplasma kasar dan polisom, dengan akibatnya terjadi penurunan sintesis protein. Jika hipoksia tidak dihilangkan, perburukan fungsi mitokondria dan peningkatan permeabilitas membran selanjutnya menyebabkan kerusakan morfologik. Apabila sitoskeleton

rusak, gambaran ultrastruktur seperti mikrovili hilang, dan permukaan sel akan membengkak. Mitokondria, retikulum endoplasma, dan sel biasanya tampak membengkak karena pengaturan osmotik hilang.⁴⁷



Gambar 11. Patofisiologi jejas iskemia

Pada beberapa kasus, NSAID telah dilaporkan berkaitan dengan nefritis interstitial akut pada ginjal. Nefritis interstitial dapat terjadi dalam hubungan dengan NSAID karena reaksi alergi, toksisitas seluler langsung, perubahan jalur metabolik, dan mungkin obstruksi. Mekanisme yang kompleks dan multifaktorial juga dapat menggabungkan dengan gangguan hemodinamik. Dalam beberapa kasus, kerusakan menjadi luas, menyebabkan nekrosis papiler. Toksisitas langsung ke tubulus diwujudkan oleh hilangnya polaritas, kehilangan *tight junction*, hilangnya adhesi substrat sel, pengelupasan sel dari membran basal tubulus, dan adhesi sel-sel ginjal yang menyimpang. Kerusakan lebih lanjut dapat menyebabkan ekspresi gen dan diferensiasi sel berubah dan nekrosis atau

apoptosis. Nekrosis tubular ditandai dengan penipisan parah simpanan adenosine trifosfat dalam sel, penurunan aktivitas pompa transportasi membran, pembengkakan sel, peningkatan kalsium intraseluler, aktivasi fosfolipase dan protease, penipisan glisin, dan plasma dan cedera membran subselular. Sel-sel parenkim ginjal dapat dipicu untuk menjalani kematian sel terprogram, atau apoptosis. Apoptosis umumnya ditandai dengan penipisan signifikan dari guanosisin trifosfat dalam sel dan diaktifkan melalui jalur reseptor kematian, dimana kombinasi aktivator fisiologis seperti sitokin dan kekurangan faktor pertumbuhan ginjal bersama-sama mengaktifkan pra-caspase 8 atau jalur aktivasi caspase. Dalam jalur cedera sel, keseimbangan diubah dalam keluarga protein Bax. Bax ditranslokasikan ke mitokondria dan bentuk pori-pori di membran luar, yang memungkinkan pelepasan sitokrom C ke dalam sitosol. Proses ini menandai "point of no return" dan mengarah ke fase degradasi apoptosis.

Pada kerusakan ginjal akut, terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Ekskresi kreatinin diperkirakan sama dengan jumlah kreatinin yang difiltrasi – $LFG \times \text{kadar serum kreatinin}$ – dimana laju produksi kreatinin relatif konstan. Oleh karena itu, kadar serum kreatinin berbanding terbalik dengan LFG.

Pasien lansia dan pasien dengan komorbiditas tampaknya memiliki peningkatan risiko terhadap efek samping NSAID sehubungan dengan faktor predisposisi yang berkaitan. Meskipun dalam kondisi fisiologis normal aliran darah ginjal dianggap tidak tergantung pada prostaglandin, beberapa kasus gagal ginjal setelah terapi NSAID mencakup pasien sehat telah dilaporkan. Onset komplikasi ini biasanya dalam beberapa hari awal terapi.^{45, 48}

