



lain, akan tetapi mempunyai efek samping yang berat. Efek samping dari Obat Anti Inflamasi Non Steroid, antara lain; gastritis, mual, dispepsia, ulkus, perdarahan gastrointestinal dan lain-lain. Penemuan prostaglandin oleh Vane, telah membuktikan bahwa mekanisme kerja OAINS menekan prostaglandin yang terbentuk akibat proses inflamasi. Prostaglandin mempunyai efek yang positif terhadap mukosa lambung yaitu efek proteksi, sehingga penekanan prostaglandin pada mukosa lambung akan berakibat terjadi ulkus dan perdarahan.

Nyeri rematik tersebar diseluruh dunia karena prevalensi yang tinggi, menahun dan beban psikososioekonomi yang luar biasa tingginya, maka nyeri pinggang osteoarthritis dan osteoporosis merupakan masalah kesehatan masyarakat. Perjalanan klinis nyeri pinggang, osteoarthritis dan arthritis rematoid biasanya berlangsung menahun dengan hasil akhir terapinya tidak menentu dan menurunkan kualitas hidup penderita. Oleh karenanya banyak penderita yang mencari alternatif pengobatan sampai dengan pengobatan tradisional.

Sejak lebih dari satu dekade yang lalu telah banyak obat-obat baru anti-inflamasi nonsteroid yang dikembangkan dan dipasarkan diseluruh dunia untuk penanggulangan penyakit sendi degeneratif atau arthritis rematoid. Penggunaan obat-obat ini sangat dirasakan manfaatnya dalam menurunkan kekakuan, menghilangkan rasa sakit serta memperbaiki fungsi sendi, sehingga penderita dapat menikmati hidup dengan lebih baik.

Penelitian dibidang Rematologi masih terus berkembang dan diharapkan tabir

sehingga berguna dalam pengelolaan penderita dan penderita penyakit rematik dapat hidup lebih baik.

Penulisan karya ilmiah ini karena adanya permasalahan:

OAINS merupakan obat pilihan utama pada terapi artritis, gangguan gastrointestinal merupakan efek samping yang tidak dapat dihindari oleh penderita artritis dan mekanisme yang terjadi sehingga OAINS berpengaruh buruk pada gastrointestinal.

## **I.2. TINJAUAN PUSTAKA**

### **I.2.1. PATOFISIOLOGI ARTRITIS**

Artritis merupakan suatu gejala dan manifestasi dari berbagai penyakit, artritis mempengaruhi sendi dan banyak jaringan lain. Dasar penyakit-penyakit rematik didahului oleh proses peradangan. Pembangkit proses radang oleh rangsang cedera seperti fisik, kimia, protein asing atau antigen. Pada rematik artritis sistem imun bereaksi seakan-akan protein tubuh tertentu merupakan benda asing dan ini menimbulkan pembentukan antibodi. Antigen bereaksi dengan antibodi dan membentuk suatu kompleks imun, yang kemudian bereaksi dengan komplemen. Dengan terbentuknya kompleks imun maka sistem komplemen diaktifkan, ini

.....

bekerja untuk menghilangkan benda asing dalam tubuh. Akibat pelepasan enzim ini jaringan-jaringan akan mengalami kerusakan ( Szcesny, 1994 ).

Gejala penyakit artritis menurut Wardoyo dan Soenarto, 1994 antara lain :

1. **Nyeri.** Nyeri adalah keluhan yang paling sering disampaikan oleh penderita. Faktor yang penting dalam persepsi nyeri adalah psikis, keadaan nyeri berat yang diekspresikan penderita tidak dapat membantu dalam menegakkan diagnosis. Pemeriksaan harus memastikan lokasi nyeri, pasien diminta untuk menunjukkan daerah yang nyeri dan yang intensitasnya maksimal. Karena beberapa sendi diinervasi secara multisegmental maka dapat terjadi kesulitan dalam menentukan lokasi nyeri khususnya pada sendi proksimal, misalnya nyeri pinggul dapat menjalar ke paha dan lutut depan.
2. **Kekakuan pada sendi.** Kekakuan pada sendi adalah rasa seperti diikat sehingga pasien merasa sulit untuk menggerakkan sendi. Keadaan ini kemungkinan karena kenaikan desakan cairan disekitar jaringan inflamasi (kapsul, tenosinovium, bursa) pada waktu tidak aktif. Keluhan subyektif ini merupakan salah satu gejala penyakit sendi inflamatif.
3. **Kecacatan dan kendala.** Kecacatan timbul bila jaringan, organ dan sistem tidak dapat berfungsi secara memadai, sedangkan kendala timbul jika kecacatan





### **I.2.3. PEMAKAIAN OAINS DALAM MANAJEMEN ARTRITIS**

OAINS banyak digunakan dalam terapi artritis, penyakit-penyakit sendi degeneratif, penyakit rematik dan non rematik lain. Telah diketahui OAINS dapat menghilangkan keluhan gejala berupa pembengkakan, rasa sakit, kaku sendi serta keluhan lain yang mengganggu pergerakan dan aktifitas pada kehidupan sehari-hari. Mekanisme antiinflamasi OAINS dulu dihipotesakan melalui siklus lipooksigenase dan terutama siklooksigenase. Belakangan terdapat bukti yang kuat bahwa efek anti inflamasi OAINS terutama melalui mekanisme penghambatan aktivasi neutrofil. Diagnosis yang tepat menentukan jenis OAINS, dosis dan cara pemberian terapi yang tepat. Pada osteoartritis yang ringan, nyeri sendi oleh sebab mekanik cukup diberikan terapi OAINS dosis analgesik atau obat analgesik dengan istirahat dan fisioterapi. Pada osteoartritis lebih berat yaitu disamping kelainan mekanik juga terdapat inflamasi perlu diterapi dengan OAINS dosis optimal untuk mengatasi rasa nyeri. Untuk mengatasi nyeri, kekakuan dan bengkak cukup diberikan terapi jenis OAINS dengan efektifitas anti inflamasi sedang dan efek samping yang ringan ( Darmawan, 1992 ).

## 2. Efek antiinflamasi sedang

- Derivat asam propionat: fenbufen, feneprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, naproksen.
- Derivat asam fenamat: asam mefenamat.
- Obat non asam: nabumeton.

## 3. Efek antiinflamasi kuat

- Derivat asam salisilat: aspirin, benorilat, kolin magnesium trisalisilat, diflusinal, salsalat.
- Derivat pirazon: azapropazon, oksifenbutazon, fenilbutazon.
- Derivat asam asetat: diklofenak, etodolak, indometasin, sulindak, asam tiaprofenat, tolmetin.
- Derivat oksikam: piroksikam, tenoksikam.

Dalam terapi artritis hal yang paling penting adalah aktifitas anti inflamasi.

Secara keseluruhan OAINS mempunyai prosentase efektifitas yang sama dan kemiripan struktur kimia namun masing-masing indiyidu mempunyai respon yang berbeda terhadap satu macam obat (Amirudin, 1991).

OAINS dapat diberikan dalam bentuk tablet, kaplet atau kapsul, secara intramuskuler, supositoria atau obat gosok berupa emulgel, krim atau salep. Untuk mencapai kadar terapi dalam plasma atau kadar terapi dalam sendi secara cepat OAINS dapat diberikan secara parenteral selama 1-2 hari bersamaan dengan cara

... OAINS ... label dari



sifat keasamannya dapat dikurangi dengan cara membuat sediaan tablet bersalut atau (*entero-coating*) atau dihindari dengan pemberian obat melalui supositoria atau parenteral (Darmawan, 1992).

#### **1.2.4. PATOFISIOLOGI GANGGUAN GASTROINTESTINAL KARENA OAINS**

Menurut Amirudin (1991) mekanisme kerusakan mukosa lambung yang diakibatkan oleh OAINS sangat kompleks diantaranya adalah:

1. **Efek langsung pada mukosa lambung.** OAINS yang paling banyak merusak lambung melalui mekanisme ini adalah asam salisilat. Asam salisilat larut dalam lemak dan dengan mudah diabsorpsi ke dalam sel-sel mukosa lambung.
2. **Melalui penghambatan sintesis prostaglandin.** Mekanisme kerusakan mukosa lambung oleh karena penghambatan sintesis prostaglandin dapat diuraikan sebagai berikut:
  - a) **Gangguan terhadap "barier" (pertahanan) mukosa lambung.** Pertahanan mukosa lambung mempunyai fungsi biologis yaitu mencegah difusi balik ion  $H^+$  dari lumen lambung ke dalam mukosa. Hilangnya pertahanan mukosa menyebabkan erosi lambung, prostaglandin melindungi pertahanan mukosa terhadap gangguan kerusakan. Oleh karena efek OAINS yang menghambat

- b) **Berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat.** Prostaglandin dapat merangsang sintesis glikoprotein dan glikosaminoglikan yang merupakan unsur dari mukus. Prostaglandin juga mempunyai efek menstabilkan enzim lisosom, karena enzim lisosom diperlukan dalam pemecahan glikoprotein dan glikosaminoglikan, maka prostaglandin dapat menurunkan katabolisme dari unsur pokok mukus tersebut. Efisiensi dari pertahanan mukosa dalam mempertahankan tahanan pH akan diperbaiki oleh sekresi ion bikarbonat dari sel-sel mukosa non parietal, yang dirangsang oleh prostaglandin.
- c) **Berkurangnya aliran darah mukosa.** Prostaglandin dikenal mempunyai efek yang cepat dan nyata pada reaktivitas vaskuler, dan diperkirakan bahwa perbaikan aliran darah lambung akan merupakan sitoproteksi. Penghambatan pembentukan prostaglandin E dan prostaglandin A menyebabkan aliran darah mukosa berkurang sehingga efek sitoproteksi menjadi minimal, hal ini disebabkan karena penyediaan nutrisi berkurang dan difusi balik ion  $H^+$  tidak dapat dicegah.
- d) **Menurunnya produksi fosfolipid permukaan yang aktif.** Prostaglandin secara dramatis meningkatkan fosfolipid yang aktif, yaitu fosfatidilkolin dan etanolamin yang merupakan suatu fosfolipid yang hidrofobik atau suatu surfaktan yang dikenal melindungi terhadap HCl dan zat-zat larut dalam air yang lain. Penghambatan prostaglandin oleh OAINS menyebabkan penurunan

- e) **Efek terhadap perbaikan epitel mukosa lambung.** Prostaglandin berperan banyak dalam mempercepat penyembuhan, yaitu dengan meningkatkan proses perbaikan epitel.
- f) **Perubahan proses seluler lain.** Prostaglandin menaikkan transport sodium, merangsang produksi siklik AMP dan menstabilkan lisosom jaringan. Penghambatan prostaglandin oleh OAINS berakibat penurunan fungsi pompa sodium sehingga sel membengkak dan selanjutnya mengalami kerusakan.

Gangguan gastrointestinal yang ditimbulkan oleh OAINS mencakup dispepsia, erosi, gastritis, tukak lambung dan tukak usus dua belas jari dengan pendarahan (melena dan hematemesis) dan perforasi. Tukak lambung oleh karena OAINS berbeda dibanding dengan faktor penyebab lain. Pada tukak lambung oleh karena OAINS secara anatomis terletak pada lokasi yang khas, terjadi akibat penghambatan prostaglandin  $E_2$  dan prostasiklin. Pada terapi dengan  $H_2$  reseptor antagonis tukak lambung karena OAINS hasilnya belum memuaskan. Resiko kematian karena perdarahan tukak lambung oleh OAINS dua kali lebih besar dibanding faktor penyebab lain ( Darmawan, 1992 ).

### **1.2.5. POTENSI ASPIRIN MENIMBULKAN GANGGUAN GASTRO INTESTINAL**

Goodman dan Gilman's ( 1996 ) menyebutkan aspirin dihidrolisis menjadi

merupakan substansi aktif terapi dengan efek menghambat sintesis prostaglandin. Derivat asam salisilat dalam klasifikasi OAINS tergolong dalam obat anti inflamasi yang berefek kuat. Diantara derivat asam salisilat, aspirin merupakan penyebab iritasi lambung yang paling sering dibanding dengan derivat asam salisilat lain dan obat-obat tersebut mempunyai efek analgesik, antiinflamasi dan antipiretik sama kuat. Aspirin dengan efek antiinflamasi sangat tepat untuk keadaan yang disebabkan oleh reaksi inflamasi yang menetap seperti penyakit rematik, demam rematik akut dan lainnya. Salisilat selain menyebabkan efek analgesik, anti inflamasi dan antipiretik juga mempunyai efek antiplatelet agregasi trombosit, efek tersebut dapat terjadi pada pemberian aspirin dosis kecil. Salisilat digunakan secara seksama terutama pada pasien dengan hyperuricemia, salisilat dosis rendah ( 1,0 – 2,5 g/hari ) menyebabkan retensi urat, sedang dosis tinggi ( 3-5 g/hari ) bersifat urikosurik.

Efek yang tidak diharapkan pada penggunaan aspirin dan derivat asam salisilat lain adalah efek gastrointestinal ini terjadi kira-kira pada 1 dalam 15 populasi tidak tahan terhadap aspirin. Lesi karakteristik oleh karena aspirin berupa erosi lambung superfisial dan perdarahan. Efek lain dari aspirin adalah salisilisme yaitu gejala akibat dosis yang berlebih berupa pendengaran menurun, pusing, sakit kepala dan tidak sadar. Salisilat dapat menyebabkan Reye's sindrom yaitu sindrom yang berupa ensefalopatia akut non inflamasi. Reye's sindrom biasanya terjadi pada penderita anak-anak dengan infeksi virus (varicella, ISDA) yang sedang mengalami demam dan

