

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis

2.1.1 Definisi Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) adalah radang sendi yang paling umum terjadi pada usia lanjut (> 60 tahun), terjadi pada 18% wanita dan 10% pria di seluruh dunia (Woolf dan Pfleger, 2003). Osteoarthritis merupakan penyakit muskuloskeletal yang berkembang dengan lambat, biasanya mempengaruhi sendi terutama di artrodial perifer dan rangka aksial. Penyakit ini ditandai dengan kerusakan dan hilangnya kartilago artikular yang berakibat pada pembentukan osteofit, rasa sakit, pergerakan yang terbatas, deformitas, dan ketidakmampuan bergerak (Sukandar dkk., 2008). Pengobatan OA bertujuan untuk mengurangi gejala rasa sakit dan kekakuan, mempertahankan fungsi tulang rawan, meningkatkan mobilitas sendi, memelihara dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Buys dan Elliot, 2008).

2.1.2 Gejala

Gejala biasanya timbul secara bertahap dan pada awalnya hanya mengenai satu atau sedikit sendi, yang sering terkena adalah sendi lutut, panggul, tangan khususnya pangkal ibu jari, leher, pinggang dan jempol kaki. Gejala awal ditandai dengan nyeri pada sendi saat beraktivitas. Beberapa penderita merasakan kekakuan pada sendinya ketika bangun tidur atau pada kegiatan non aktif lainnya, tetapi kekakuan ini menghilang dalam waktu 30 menit setelah mereka kembali menggerakkan sendinya. (Soenarwo, 2011).

2.1.3 Penyebab

Penyebab osteoarthritis bermacam-macam. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara hubungan antara osteoarthritis

dengan reaksi alergi, infeksi, dan infeksi jamur (*mikosis*). Riset lain juga menunjukkan adanya faktor keturunan (*genetik*). Yang terlibat dalam penurunan penyakit ini. Namun demikian beberapa faktor risiko terjadinya osteoarthritis adalah sebagai berikut : usia lebih dari 45 tahun, wanita lebih banyak di bandingkan laki laki, kelebihan berat badan, aktivitas fisik yang berlebihan, seperti para olahragawan, dan pembebanan yang berlebihan, pernah mengalami patah tulang atau trauma di sekitar sendi. (Soenarwo, 2011).

2.1.4 Epidemiologi

Osteoarthritis merupakan sebagian besar bentuk arthritis dan penyebab utama disabilitas pada lansia. OA merupakan penyebab beban utama untuk pasien, pemberi pelayanan kesehatan, dan masyarakat. WHO melaporkan 40% penduduk dunia yang lansia akan menderita OA, dari jumlah tersebut 80% mengalami keterbatasan gerak sendi. Penyakit ini biasanya terjadi pada usia diatas 70tahun. Bisa terjadi pada pria dan wanita, tetapi pria bisa terkena pada usia yang lebih muda. Prevalensi Osteoarthritis diIndonesia cukup tinggi yaitu 5% padausia >40tahun, 30% pada usia 40-60 tahun dan 65% pada usia>61 tahun. Berdasarkan studi yang dilakukan dipedesaan Jawa Tengah menemukan prevalensi untuk OA mencapai 52% pada pria dan wanita antara usia40 60 tahun dimana 15,5% pada pria dan12,7%pada wanita (Kapoor, 2011).

2.1.5 Pengobatan

2.1.5.1 Terapi Non-farmakologi

Menurut Philip (2012) ada 8 terapi secara non farmakologi yaitu:

- a. Edukasi. Menjelaskan kepada pasien apa itu OA dan cara penanganannya, biasanya menggunakan brosur dalam konsultasinya.
- b. Management sendiri. Pendidikan dan olahraga menajdi poin penting dalam management sendri. Pemahaman yang tepat mengenai aktifitas serta istirahat dapat meningkatkan

kepatuhan terhadap program olahraga dan pemahaman akan diet juga dapat menurunkan berat badan yang sangat berkontribusi mensukseskan program management sendiri.

- c. Latihan/Olahraga. Olahraga atau latihan sangat berguna dalam peningkatan kekuatan dan daya tahan tubuh, posisi sendi menjadi lebih akurat, peningkatan komorbiditas dan pengurangan kecemasan atau depresi. Sejumlah penelitian telah meneliti manfaat olahraga untuk OA lutut dan beberapa penelitian telah menilai manfaat olahraga untuk OA pinggul.
- d. Penurunan berat badan. Penelitian terbaru menunjukkan penurunan berat badan yang di kombinasikan dengan olahraga dapat mengurangi rasa sakit/nyeri dan meningkatkan fungsi fiik lebih signifikan.
- e. Alat. Peralatan yang digunakan berupa tongkat penyangga saat berjalan. Penggunaan tongkat penyangga perlu latihan penguatan khusus sehingga dapat digunakan.
- f. Elektroterapi. *Transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) yang melibatkan frekuensi stimulasi listrik bolak-balik, telah populer untuk penanganan nyeri kronis selama beberapa tahun. Bukti sebelumnya tentang potensi manfaat TENS di OA lutut tidak dikonfirmasi dalam tinjauan sistematis, walaupun uji coba berkualitas tinggi kurang. Beberapa penelitian yang baik telah menunjukkan efek menguntungkan yang meyakinkan untuk modalitas lain seperti laser medan elektromagnetik berdenyut dan terapi USG di OA lutut, namun hanya ada sedikit data tentang OA di tempat lain

- g. Akupuntur. Terapi ini populer di kalangan dokter dan pasien. Akupuntur diterapkan dengan berbagai macam cara, baik dengan cara tradisional (penambahan bahan herbal) atau pendekatan dengan teknik modern.
- h. Diet dan suplemen diet. Meskipun banyak mitos tentang efek diet pada persendian, tidak ada bukti bagus untuk efek apa pun selain yang dimediasi oleh obesitas. Uji coba yang dirancang dengan baik menunjukkan bahwa suplemen vitamin E tidak efektif dalam mengurangi gejala OA di lutut

2.1.5.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi pada OA menggunakan obat-obatan yang bertujuan membantu pasien dalam menghilangkan rasa nyeri (Posey, et al, 2009). Selain bertujuan sebagai pembantu secara simptomatik (pengurangan rasa nyeri dan ketidak nyamanan), terapi secara farmakologis juga sebagai eksaserbasi inflamasi, penghilang/mengurangi depresi dan kecemasan pada penderita, Pasien yang menderita OA dan mengalami pembengkakan atau peradangan, menggunakan obat golongan NSAID (Non-Steroidal anti inflammatory drugs) (Noor, 2012).

2.2 Tinjauan NSAID (*Non steroidal anti inflammatory drugs*)

NSAID (*Non steroidal anti inflammatory drugs*) merupakan suatu kelompok agen yang berlainan secara kimiawi dan memiliki perbedaan dalam aktifitas antipiretik, analgesik, dan anti inflamasinya NSAID adalah obat yang digunakan untuk mengurangi nyeri dan peradangan pada sendi sendi. NSAID berkhasiat sebagai analgetik, antipiretik, serta anti radang dan banyak digunakan untuk menghilangkan gejala rema seperti RA (Hoan dan Raharja, 2013).

2.2.1 Mekanisme Dan Sifat Dasar NSAIDs

Obat analgesik anti inflamasi non steroid merupakan suatu kelompok sediaan dengan struktur kimia yang sangat heterogen, dimana efek samping dan efek terapinya berhubungan dengan kesamaan mekanisme kerja sediaan ini pada enzim cyclooxygenase (COX). Kemajuan penelitian dalam dasawarsa terakhir memberikan penjelasan mengapa kelompok yang heterogen tersebut memiliki kesamaan efek terapi dan efek samping, ternyata hal ini terjadi berdasarkan atas penghambatan biosintesis prostaglandin (PG). Mekanisme kerja yang berhubungan dengan biosintesis PG ini mulai dilaporkan pada tahun 1971 oleh Vane dan kawan-kawan yang memperlihatkan secara invitro bahwa dosis rendah aspirin dan indometason menghambat produksi enzimatik PG. Dimana juga telah dibuktikan bahwa jika sel mengalami kerusakan maka PG akan dilepas. Namun demikian obat NSAIDs secara umum tidak menghambat biosintesis leukotrin, yang diketahui turut berperan dalam inflamasi. NSAIDs menghambat enzim cyclooxygenase (COX) sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap obat menghambat cyclooxygenase dengan cara yang berbeda (Vane J.R, 1971). NSAIDs dikelompokkan berdasarkan struktur kimia tingkat keasaman dan ketersediaan awalnya. Dan sekarang yang populer dikelompokkan berdasarkan selektifitas hambatannya pada penemuan dua bentuk enzim constitutive cyclooxygenase-1 (COX-1) dan inducible cyclooxygenase-2 (COX-2). COX-1 selalu ada diberbagai jaringan tubuh dan berfungsi dalam mempertahankan fisiologi tubuh seperti produksi mukus di lambung tetapi sebaliknya, COX-2 merupakan enzim inducibel yang umumnya tidak terpantau di kebanyakan jaringan, tapi akan meningkat pada keadaan inflamasi atau patologik. NSAIDs yang bekerja sebagai penyekat COX akan berikatan pada bagian aktif enzim pada COX-1 dan atau COX - 2, sehingga enzim ini menjadi tidak berfungsi dan tidak mampu merubah asam arakidonat menjadi mediator inflamasi prostaglandin.

NSAIDs yang termasuk dalam tidak selektif menghambat sekaligus COX-1 dan COX-2 adalah ibuprofen, indometasin dan naproxen. Asetosal dan ketorokal termasuk sangat selektif menghambat menghambat COX-1. Piroxicam lebih selektif menyekat COX-1, sedangkan yang termasuk selektif menyekat COX-2 antara lain Fajriani Indonesian Journal of Dentistry 2008, diclofenak, meloxicam, dan nimesulid. Celecoxib dan rofecoxib sangat selektif menghambat COX-2 (Sala A, 1999).

2.2.2 Dosis Obat Osteoarthritis

Berikut adalah obat NSAID dan dosis yang diberikan dalam penanganan OA sebagai berikut:

Tabel 2.1 Pengobatan yang digunakan dalam terapi OA (Dipiro et al, 2009).

Terapi	Dosis dan frekuensi	Max. Dosis (mg/hari)
Asam Karboksilat Asetil Salisilat Aspirin, polos, buffer, atau dilapisi enteric	325–650mg tiap 4–6 jam untuk nyeri; dosisi anti-inflammatory dimulai pada 3,600 mg/hari dalam dosis terbagi	3,600 gram
Non Asetil Salisilat Salsalat	500–1,000 mg 2 sampai 3 kali Sehari	3,600 gram
Diflunisal	500–1,000 mg 2 kali Sehari	1,500 gram
Kolin Salisilat Kolin Magnesium Salisilat	500–1,000 mg 2 sampai 3 kali Sehari 500–1,000 mg 2 sampai 3 kali Sehari	3,600 gram 3,600 gram
Terapi	Dosis dan frekuensi	Max. Dosis (mg/hari)
Asam Asetat Etodolac Diclofenac Indometasin Ketorolac Nebumetone	800–1,200mg/hari dalam dosis terbagi 100–150 mg/hari dalam dosis terbagi 25 mg 2 sampai 3 kali/hari ; 75 mg SR sekali sehari 10 mg setiap 4–6 jam	1,200gram 200 mg 200; 150 mg 40 mg 2,000 mg

Asam Propionat Fenoprofen Flurbiprofen Ibuprofen	500–1,000 mg 1 sampai 2 kali sehari 300–600 mg 3 sampai 4 kali Sehari	3,200 mg 300 mg 3,200 gram
Ketoprofen Naproxen Naproxen sodium Oxaprosin	200–300 mg/hari dalam 2–4 dosis terbagi 1,200–3,200 mg/hari dalam 3–4 dosis terbagi 150–300 mg/hari dalam 3–4 dosis terbagi 250–500 mg 2 kali sehari	300 mg 1,500 gram 1,375 gram 1,800 gram
Fenammat Meclofenamat Asam Mefenammat	 200–400 mg/hari dalam 3–4 dosis terbagi 250 mg tiap 6 jam	 400 mg 1500 mg
Oxycam Piroksikam Meloxicam	10–20 mg sehari 7.5 mg sehari	20 mg 15 mg
Coxib Celecoxib	100 mg 2 kali sehari atau 200 mg sekali sehari	200 mg

2.2.3 Obat-obat golongan NSAID

2.2.3.1 Asam Karboksilat

Lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin adalah obat golongan analgesik antipiretik dan anti-inflamasi yang luas digunakan dan digolongkan dalam obat bebas. Obat golongan ini menjadi standar penilaian untuk obat serupa lainnya, Aspirin diasetilasi secara cepat oleh esterase dalam tubuh yang menghasilkan salisilat yang berefek anti-inflamasi, antipiretik dan analgesik. Efek antipiretik dan anti-inflamasi salisilat terutama dihasilkan karena penghambatan sintesis prostaglandin pada pusat termoregulasi pada hipotalamus dan lokasi target perifer. Dengan diturunkan sintesis prostaglandin, salisilat juga mencegah sensitisasi reseptor nyeri terhadap rangsangan mekanis dan

kimia. Aspirin dapat menekan rangsangan nyeri pada area subkorteks (Finkel et al. 2009).

NSAID termasuk aspirin mempunyai 3 kerja terapeutik utama yaitu mengurangi inflamasi, nyeri dan demam. Sebagai anti-inflamasi, aspirin menghambat siklooksigenase, menurunkan pembentukan prostaglandin sehingga memodulasi aspek-aspek inflamasi ketika prostaglandin bekerja sebagai mediator. Aspirin menghambat inflamasi pada artritis tetapi tidak menghentikan perjalanan penyakit atau pun menginduksi remisinya. Sebagai penghilang nyeri, prostaglandin E₂ (PGE₂) diduga menyebabkan sensitisasi ujung saraf terhadap kerja bradikinin, histamine dan mediator kimiawi lainnya yang dilepaskan secara total oleh proses inflamasi. Oleh sebab itu, dengan menurunkan sintesis PGE₂ aspirin dan NSAID lainnya menekan sensasi nyeri. Salisilat digunakan terutama dalam penatalaksanaan nyeri dengan intensitas rendah hingga sedang yang berasal dari gangguan musculoskeletal dan bukan yang berasal dari visceral (Finkel et al. 2009)

2.2.3.2 Derivat Pirazolon

Obat yang masuk golongan ini adalah fenilbutazon, oksifenbutazon, anti-pirin, aminopirin dan dipirin (Gilman dan Goodman, 2001). Dipiron masuk kedalam golongan ini. Dipiron adalah derivat metansulfonat dari aminopirin yang larut baik dalam air dan dapat diberikan secara intra vena. Saat ini dipiron hanya digunakan sebagai analgesik-antipiretik karena efek anti-inflamasinya yang rendah. Antipirin dan aminopirin sudah tidak digunakan lagi karena tingkat toksisitas yang lebih tinggi dari dipiron. Obat ini akan diberikan kepada pasien yang sudah tidak tahan dengan obat aman.

Kelompok obat ini tinggi berikatan dengan proteinnya. Fenilbutazon (butazolidin) 96% berikatan dengan protein telah dipakai selama bertahun-tahun untuk mengobati artritis rheumatoid dan gout akut. Obat ini memiliki waktu paruh yang sangat panjang 50-65 jam sehingga sering muncul reaksi yang merugikan dan akumulasi obat terjadi. Reaksi merugikan yang paling berbahaya dari kelompok ini adalah diskripsi darah seperti agranulositosis dan anemia aplastic. Fenilbutazon hanya boleh dipakai untuk artritis dan keadaan NSAID yang berat di mana NSAID lainnya kurang toksik telah digunakan dan tidak memberikan hasil (Kee dan Evelyn,1993)

2.2.3.3 Asam Asetat

Kelompok obat ini meliputi etodolak, diklofenak, indometasin, ketorolac dan nebumeton (Dipiro et al, 2009). Obat-obat ini bekerja dengan menghambat siklooksigenase secara reversible (Finkel et al. 2009). Efek antiradang indometasin terlihat jelas pada pasien dengan artritis rheumatoid dan artritis jenis lainnya termasuk pirai akut. Meski indometasin lebih poten daripada aspirin dosis yang ditolerir oleh pasien artritis rheumatoid biasanya tidak menghasilkan efek yang lebih unggul dari salisilat. Indometasin memiliki sifat analgesik yang berbeda dari efek antiradangnya dan terbukti melalui kerja pusat dan kerja perifer, zat ini merupakan suatu antipiretik. Efek yang tidak diinginkan dari indometasin seperti keluhan saluran cerna yang terdiri atas anoreksia, mual dan nyeri abdomen. Untuk reaksi hematopoietic mencakup neutropenia, trombositopenia dan yang jarang anemia aplastik (Gilman dan Goodman, 2001)

Etodolak merupakan inhibitor siklooksigenase dan mempunyai aktivitas antiradang. Namun ada perbedaan yang sangat besar antara dosis yang menghasilkan efek antiradang dan dosis yang menyebabkan iritasi lambung pada hewan coba. Hal ini terbukti bahwa etodolak adalah inhibitor COX-2 selektif. Etodolak diabsorpsi dengan baik dan cepat setelah pemberian oral sekitar 99% terikat pada protein plasma. Obat ini dimetabolisme secara aktif oleh hati menjadi berbagai metabolit yang banyak diekskresi di urin. Etodolak dapat mengalami sirkulasi enterohepatic pada manusia waktu paruhnya dalam plasma sekitar 7 jam. Efek samping etodolak berupa toksisitas lambung tetapi jauh lebih rendah daripada inhibitor COX nonselektif. Sekitar 5% pasien yang menggunakan obat ini sampai setahun menghentikan obat ini karena efek sampingnya yang meliputi ruam kulit dan efek SSP (Gilman dan Goodman, 2001)

2.2.3.4 Asam Propionat

Obat yang masuk golongan ini adalah Ibuprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Naproxen Sodium dan Oxaprozin (Dipiro et al, 2009). Indikasi yang diizinkan untuk penggunaan salah satu turunan asam propionate antara lain, penanganan simptomatik artritis rheumatoid, osteoarthritis, spondylitis ankilosa dan artritis pirai akut. Senyawa ini juga digunakan sebagai analgesik untuk tendinitis dan bursitis akut dan untuk dismenorea primer (Gilman dan Goodman, 2001).

Ibuprofen adalah salah satu obat golongan asam propionate yang diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral dan konsentrasi puncak dalam plasma teramati setelah 15-30menit. Waktu paruh dalam plasma darahnya sekitar 2 jam. Efek samping dari ibuprofen berupa intoleransi saluran cerna, nyeri epigastric, mual,

nyeri ulu hati dan rasa penuh di saluran cerna, Selain ibuprofen obat lain yang masuk dalam golongan ini adalah naproxen. Naproxen diabsorpsi seluruhnya jika diberikan secara oral. Kecepatan absorpsi ini dipengaruhi oleh adanya makanan dalam lambung tetapi jumlah yang diabsorpsi tidak. Walaupun insidensi efek samping saluran cerna dan SSP kira-kira sama dengan yang disebabkan oleh indometasin, naproxen ditoleransi dengan baik dalam kedua hal tersebut. Efek samping dari naproxen berupa dyspepsia ringan, rasa tidak nyaman pada lambung, nyeri ulu hati sampai mual, muntah dan perdarahan lambung.

2.2.3.5 Fenamat

Obat golongan ini memiliki sifat antiradang, antipiretik dan analgesik. Pada uji analgesia, asam mefenamat merupakan satu-satunya fenamat yang menunjukkan kerja pusat dan juga kerja perifer. Berbeda dengan NSAID lain, asam mefenamat dapat mengantagonis efek prostaglandin tertentu. Efek samping paling umum (terjadi pada sekitar 25% dari seluruh pasien) melibatkan sistem saluran cerna. Biasanya efek samping ini berupa dyspepsia atau rasa tidak nyaman pada saluran cerna bagian atas. Namun diare yang mungkin parah dan disertai dengan steatorea dan radang usus, juga relative umum terjadi, Efek samping yang kemungkinan parah yang terlihat pada kasus tertentu adalah anemia hemolitik yang kemungkinan merupakan suatu tipe autoimun. Senyawa fenamat dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat penyakit saluran cerna. Jika tampak diare atau ruam kulit obat ini harus segera dihentikan.

2.2.3.6 Oxycam

Obat-obat yang masuk golongan ini adalah piroksikam dan meloksikam (Dipiro et al, 2009). Kedua obat ini digunakan untuk

mengobati RA, ankilosis spondylitis, dan OA. Kedua obat ini memiliki waktu paruh yang panjang, ini yang menyebabkan obat ini hanya diberikan sekali sehari (Finkel et al. 2009). Piroksikam adalah obat anti radang yang efektif, potensinya sebagai inhibitor biosintesis prostaglandin in vitro, kira-kira sama dengan indometasin. Obat ini dapat menghambat aktivitas neutrophil yang tidak tergantung pada kemampuannya untuk menghambat siklooksigenase dengan demikian diduga merupakan cara kerja antiradang yang lain. Piroksikam diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral. Waktu paruhnya mencapai puncak dalam plasma terjadi dalam 2-4 jam. Efek samping dari Piroksikam berupa gangguan pada lambung

Selain Piroksikam obat lain dalam golongan ini adalah Meloksikam. Meloksikam adalah suatu enolkarboksamid yang berkaitan dengan Piroksikam, tetapi lebih cenderung menghambat COX-2 daripada COX-1, terutama pada dosis terapeutik terendahnya 7,5 mg/hari. Obat ini tidak selektif dan dapat dianggap cenderung selektif daripada sangat selektif. Obat ini lebih jarang menyebabkan gejala dan penyulit saluran cerna dibandingkan dengan Piroksikam, diklofenak dan naproxen. Sementara Meloksikam diketahui dapat menghambat tromboksan A₂, bahkan pada dosis subpraterapi blockade terhadap tromboksan A₂ tidak mencapai tingkat yang menyebabkan penurunan fungsi in vivo trombosit (Katzung, 2012)

2.2.3.7 Coxib

Celecoxib diabsorpsi dengan mudah mencapai konsentrasi puncaknya dalam waktu 3 jam. Obat ini dimetabolisme secara ekstensi dalam hati oleh sitokrom P450 (CYP2C9) dan

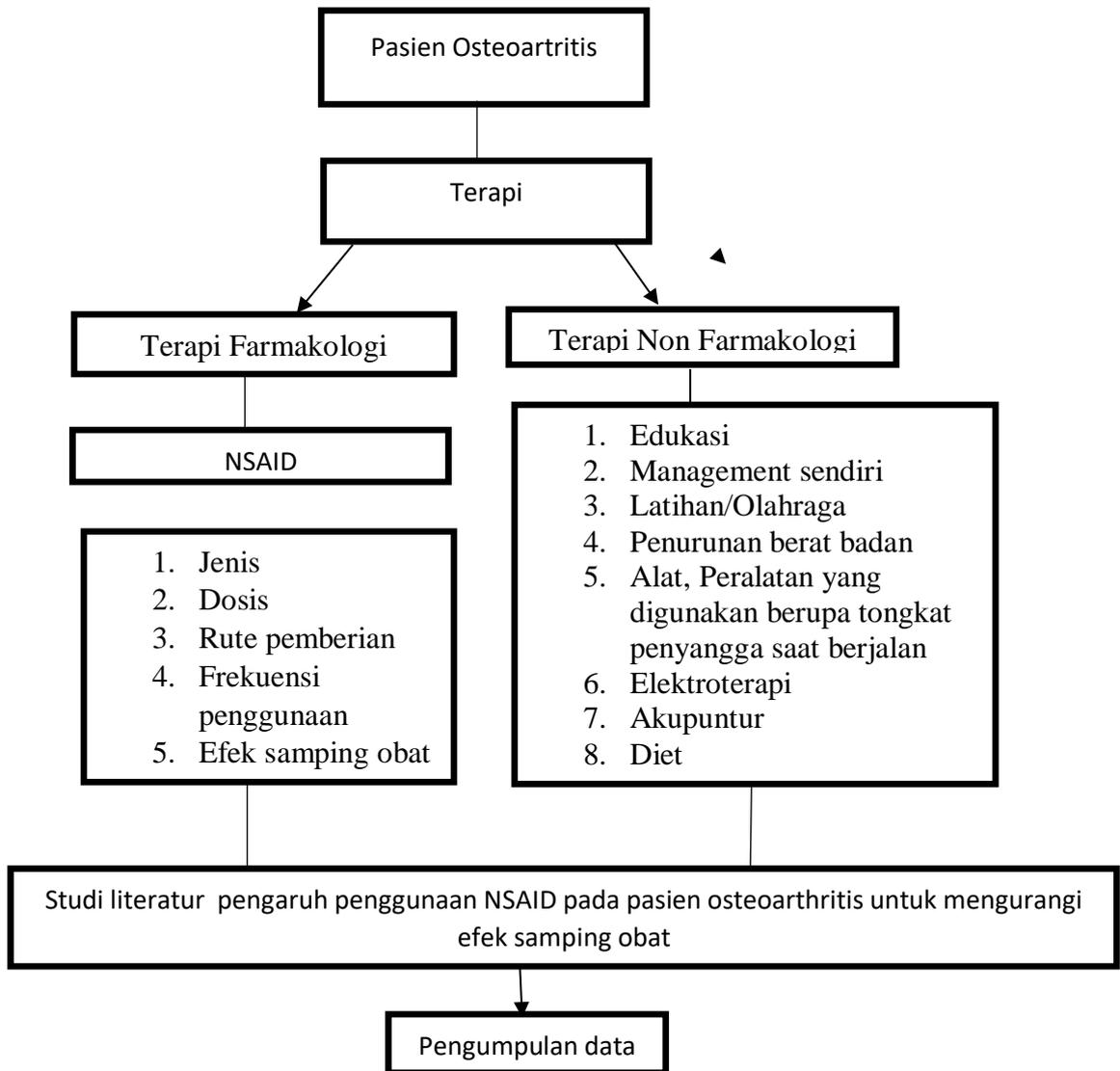
dieksresikan dalam feses dan urin. Waktu paruh obat ini sekitar 11 jam tetapi dapat diberikan dalam dosis terbagi dua kali sehari (Finkel et al. 2009). Efek samping dari obat golongan ini berupa sakit kepala, dyspepsia dan nyeri abdomen. Obat ini dikontraindikasikan pada psaien dengan alergi terhadap sulfonamide. Selain itu celecoxib harus di hindari pada pasien dengan riwayat insufisiensi ginjal kronis, penyakit jantung yang berat, deplesi volume dana tau gagal hati (Finkel et al. 2009)

2.2.4 Efek Samping NSAIDs

Obat-obat NSAIDs yang termasuk dalam penghambat selektif COX-1 seperti ketoprofen, piroxicam, tenoxicam, indometasin, dan aspirin, memberikan efek analgesik yang cukup baik dan nyata akan tetapi sayangnya memberi resiko toksisitas saluran cerna yang besar, dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal dan perdarahan pasca bedah. Oleh karena itu penggunaan obat ini dihindari pada pasien dengan riwayat gastritis atau ulkus peptikum dan hemofili, juga kita harus hati-hati pada pasien penerima kortikosteroid atau obat-obatan antikoagulan. Nefritis interstisial, gagal ginjal, dan sindrom nefrotik telah dilaporkan terjadi pada anak-anak setelah pemberian NSAIDs dalam jangka panjang . Ibufrofen, naproksen dan indometason diduga dapat memicu reaksi hipersensitivitas, terutama ruam kulit dan bronkospasme. Hal yang cukup membantu dalam pemberian NSAIDs adalah adanya sediaan penghambat selektif COX-2 yang dikembangkan dan digunakan untuk mengurangi toksisitas pada saluran cerna. Celecoxib dan refecoxib yang secara spesifik menghambat COX- 2 menunjukkan efek samping yang minimal pada saluran cerna dibandingkan diklofenak, naproxen dan ibuprofen. Akan tetapi efek ini bermakna hanya pada penggunaan jangka pendek selama kurang dari enam bulan. Pada penggunaan jangka panjang diklofenak masih lebih aman dibanding celecoxib. Namun sayangnya dari segi kajian farmakologi molekuler diketahui bahwa

COX-2 sangat dibutuhkan dalam menjaga kesehatan jantung. Pada penelitian Shinmura dkk disimpulkan bahwa COX -2 adalah cardioprotective protein, sehingga jika aktifitas COX-2 dihambat akan berakibat semakin meningkatnya kejadian kardiovaskuler. Selain itu hambatan terhadap aktivitas COX akan menurunkan produksi vasodilator prostaglandin sehingga tidak ada mediator yang mampu mengatasi efek vasokonstriktor katekolamin, dimana akibatnya akan meningkatkan tekanan darah penderita.

2.3 Kerangka konsep



Gambar 2.1 kerangka konsep penelitian