BAB 2
TINJAUAN TEORITIS

2.1. Definisi Nyeri

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial, atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut (Swleboda P *et al*, 2013). Nyeri dapat diartikan sebagai suatu sensasi yang tidak menyenangkan baik secara sensori maupun secara emosional yang berhubungan dengan adanya suatu kerusakan jaringan atau faktor lain, sehingga individu merasakan tersiksa, menderita yang pada akhirnya akan mengganggu aktivitas sehari-hari, psikis dan lain-lain (Susanto & Fitriani, 2017).

2.2. Patofisiologi Nyeri

Nyeri timbul akibat adanya rangsangan oleh zat-zat algesik pada reseptor nyeri yang banyak dijumpai pada lapisan superficial kulit dan pada beberapa jaringan di dalam tubuh, seperti periosteum, permukaan sendi, otot rangka dan pulpa gigi. Zat-zat algesik yang mengaktifkan reseptor nyeri adalah ion K, H, asam laktat, serotonin, bradikinin, histamin dan prostaglodin (Mangku, 2010).

Respon terhadap stimulus untuk stimulus nyeri disebut nosiseptor yang merupakan ujung-ujung saraf bebas tidak bermielin yang mampu mengubah berbagai stimulus menjadi impuls saraf, yang diinterpretasikan oleh otak sebagai sensasi nyeri. Badan-badan sel saraf tersebut terdapat pada ganglia radiks dorsalis, atau saraf trigeminal pada ganglia trigeminal, dan badan-badan sel saraf tersebut mengirimkan satu cabang serat saraf menuju ke perifer, serta cabang lainnya menuju medula spinalis atau batang otak (Ryantama, 2017).

Selama proses inflamasi, nosiseptor menjadi lebih peka dan mengakibatkan nyeri yang terus menerus. Rangkaian proses yang menyertai antara kerusakan

jaringan sebagai sumber stimuli nyeri sampai dirasakannya persepsi nyeri adalah suatu proses elektrofisiologik yang disebut sebagai nosisepsi. Terdapat empat proses dalam nosisepsi, yakni: transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (Mangku, 2010 ; Ryantama, 2017).

Transduksi merupakan proses pengubahan stimuli nyeri (*noxious stimuli*) menjadi suatu impuls listrik pada ujung-ujung saraf (Mangku, 2010). Proses transduksi dimulai ketika *nociceptor* yaitu reseptor yang berfungsi untuk menerima rangsang nyeri teraktivasi. Aktivasi reseptor ini (*nociceptors*) merupakan sebagai bentuk respon terhadap stimulus yang datang seperti kerusakan jaringan atau trauma (Ryantama, 2017). Trauma tersebut kemudian menghasilkan mediator-mediator nyeri perifer sebagai hasil dari respon humoral dan neural. Prostaglandin beserta ion H^+ dan K^+ berperan penting sebagai activator primer nosiseptor perifer serta menginisiasi respon inflamasi dan sensitisasi perifer yang menyebabkan pembengkakan jaringan dan nyeri pada lokasi cedera (Marandina, 2014).

Transmisi merupakan serangkaian kejadian-kejadian *neural* yang membawa impuls listrik melalui sistem saraf ke area otak. Proses transmisi melibatkan saraf aferen yang terbentuk dari serat saraf berdiameter kecil ke sedang serta yang berdiameter besar. Saraf aferen akan ber-*axon* pada *dorsal horn* di spinalis. Selanjutnya transmisi ini dilanjutkan melalui sistem *contralateral spinalthalamic* melalui *ventral lateral dari thalamus* menuju *cortex* serebral. Proses penyaluran impuls melalui saraf sensoris setelah proses transduksi. Impuls ini akan disalurkan oleh serabut Aδ *fiber* dan C *fiber* sebagai neuron pertama dari perifer ke medula spinalis. Proses tersebut menyalurkan impuls noxious dari nosiseptor primer menuju ke sel di *dorsal horn medulla* spinalis (Mangku, 2010).

Modulasi adalah proses yang mengacu kepada aktivitas *neural* dalam upaya mengontrol jalur transmisi *nociceptor* tersebut. Proses modulasi melibatkan sistem *neural* yang komplek. Impuls nyeri ketika sampai di saraf pusat akan

dikontrol oleh sistem saraf pusat dan mentransmisikan impuls nyeri ini kebagian lain dari system saraf seperti bagian *cortex*. Selanjutnya impuls nyeri ini akan ditransmisikan melalui saraf-saraf *descend* ke tulang belakang untuk memodulasi efektor (Ryantama, 2017).

Persepsi adalah proses yang *subjective*. Persepsi merupakan hasil akhir dari proses interaksi yang kompleks dan unik yang dimulai dari proses transduksi, transmisi, dan modulasi yang pada gilirannya menghasilkan suatui perasaan yang subjektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri (Mangku, 2010). Proses persepsi ini tidak hanya berkaitan dengan proses fisiologis atau proses anatomis saja, akan tetapi juga meliputi *cognition* (pengenalan) dan *memory* (mengingat). Oleh karena itu, faktor psikologis, emosional, dan berhavioral (perilaku) juga muncul sebagai respon dalam mempersepsikan pengalaman nyeri tersebut. Proses persepsi ini jugalah yang menjadikan nyeri tersebut suatu fenomena yang melibatkan multidimensional (Ryantama, 2017).

2.3. Klasifikasi Nyeri

Menurut Susanto dan Fitriani (2017), nyeri dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa golongan berdasarkan pada tempat, sifat, berat ringannya nyeri, dan waktu lama serangan (Susanto & Fitriani, 2017).

2.3.1. Nyeri berdasarkan tempatnya:

2.3.2.1. Pheriperal pain yaitu nyeri yang terasa pada permukaan tubuh misalnya pada kulit, mukosa. Deep pain yaitu nyeri yang terasa pada permukaan tubuh yang lebih dalam atau pada organ-organ tubuh visceral.

2.3.2.2. Refered pain yaitu nyeri dalam yang disebabkan kerena penyakit organ/ struktur dalam tubuh yang di transmisikan ke bagian tubuh di daerah yang berbeda, bukan daerah asal nyeri.

2.3.2.3. Central pain yaitu nyeri yang terjadi kerena perangsangan pada system saraf pusat, spinal cord, batang otak, thalamus, dan lain-lain.

2.3.2. Nyeri berdasarkan sifatnya:

2.3.3.1. Incidental pain yaitu nyeri yang timbul sewaktu-waktu lalu menghilang.

2.3.3.2. Steady pain yaitu nyeri yang timbul dan menetap serta dirasakan dalam waktu yang lama.

2.3.3.3. Paroxymal pain yaitu nyeri yang dirasakan berintensi tinggi dan kuat sekali. Nyeri tersebut biasanya menetap ± 10-15 menit, lalu menghilang, kemudian timbul lagi.

2.3.3. Nyeri berdasarkan berat ringannya:

2.3.4.1. Nyeri ringan yaitu dengan intensitas rendah.

2.3.4.2. Nyeri sedang yaitu nyeri yang menimbulkan reaksi.

2.3.4.3. Nyeri berat yaitu nyeri dengan intensitas yang tinggi.

2.3.4. Nyeri berdasarkan waktu lamanya:

2.3.5.1. Nyeri akut

Nyeri akut dapat menjadi suatu proses fisiologis yang berguna sebagai peringatan adanya kondisi penyakit individual dan situasi yang berpotensi membahayakan. Penyebab umum dari nyeri akut seperti operasi, adanya penyakit akut, trauma, persalinan, dan tindakan medis.

2.3.5.2. Nyeri kronis

Pada kondisi normal, nyeri akut cepat berkurang secepat proses turunnya produksi rangsangan nyeri. Namun, dalam beberapa contoh nyeri dapat berlangsung selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun yang menyebabkan kronis. Contoh dari nyeri kronis adalah nyeri sekunder pada osteoarthritis.

2.3.5.3. Nyeri Kanker

Nyeri berhubungan dengan kondisi yang berpotensi mengancam jiwa sering disebut nyeri ganas atau nyeri kanker sederhana. Jenis nyeri ini meliputi komponen kronis dan akut serta sering memiliki beberapa etiologi. Nyeri ini disebabkan

oleh penyakit itu sendiri misalnya invasi tumor atau obstruksi organ. Pengobatan untuk nyeri kanker seperti kemoterapi, radiasi, bedah sayatan, atau prosedur diagnostik (misalnya, biopsi).

2.4. Faktor yang mempengaruhi nyeri

Nyeri merupakan hal yang kompleks, banyak faktor yang mempengaruhi pengalaman seseorang terhadap nyeri.

2.4.1. Persepsi nyeri

Persepsi nyeri merupakan persepsi individu menerima dan menginterpretasikan nyeri berdasarkan pengalaman masing-masing. Nyeri yang dirasakan tiap individu berbeda-beda. Persepsi nyeri dipengaruhi oleh toleransi individu terhadap nyeri (Lusianah *et l*, 2012).

2.4.2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin dapat menjadikan faktor yang dapat mempengaruhi respon nyeri. Pada dasarnya pria lebih jarang melaporkan nyeri dibandingkan wanita (Lusianah *et l*, 2012). Jenis kelamin dengan respon nyeri laki- laki dan perempuan berbeda. Hal ini terjadi karena laki-laki lebih siap untuk menerima efek, komplikasi dari nyeri sedangkan perempuan suka mengeluhkan sakitnya dan menangis (Adha, 2014).

2.4.3. Usia

Usia dapat mengubah persepsi dan pengalaman nyeri. Individu yang berumur lebih tua mempunyai metabolisme yang lebih lambat dan rasio lemak tubuh terhadap masa otot lebih besar dibanding individu berusia lebih muda, sehingga analgesik dosis kecil mungkin cukup untuk menghilangkan nyeri (Lusianah *et l*, 2012).

2.4.4. Ansietas (kecemasan)

Hubungan antara nyeri dengan kecemasan bersifat kompleks. Kecemasan terkadang meningkatkan persepsi terhadap nyeri, tetapi nyeri juga menyebabkan perasaan cemas. Dalam teorinya melaporkan

bahwa stimulus nyeri yang mengaktivasi bagian dari sistem limbic dipercaya dapat mengontrol emosi, terutama kecemasan. Sistem limbik memproses reaksi emosional terhadap nyeri, apakah dirasa mengganggu atau berusaha untuk mengurangi nyeri (Lusianah *et l*, 2012).

2.4.5. Keluarga dan dukungan sosial

Seseorang yang merasakan nyeri terkadang bergantung kepada anggota keluarga yang lain atau teman dekat untuk memberikan dukungan, bantuan, atau perlindungan. Walaupun rasa nyeri masih terasa, tetapi kehadiran keluarga ataupun teman terkadang dapat membuat pengalaman nyeri yang menyebabkan stress sedikit berkurang. Kehadiran orang tua sangat penting bagi anak-anak yang mengalami nyeri (Lusianah *et l*, 2012).

2.5. Definisi Obat Anti Inflamasi Non Steroid

Obat analgetik, antipiretik dan antiinflamasi atau sering disebut OAINS merupakan suatu kelompok obat yang memiliki senyawa heterogen secara kimia yang bekerja menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan sehingga ketika enzim ini dihambat maka asam arakhidonat tidak dapat dikonversi menjadi prostaglandin dan tromboksan (Etikasari *et al*, 2019).

2.6. Mekanisme Kerja Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

Proses inflamasi atau peradangan adalah respon terhadap stimulus luka yang disebabkan oleh infeksi, antibodi dan cedera fisik. Tubuh memiliki respon imun yang akan menetralkan antigen dalam tubuh. Namun respon imun yang terjadi terus-menerus akan menyebabkan peradangan kronik yang bersifat merugikan. Sel yang rusak akibat peradangan kronik akan melepaskan sejumlah mediator inflamasi. Leukosit akan melepaskan asam arakidonat yang merupakan hasil metabolisme di jalur siklooksigenase dan

menghasilkan prostaglandin. Prostaglandin memiliki efek pada pembuluh darah, saraf dan sel-sel yang terlibat dalam peradangan (Gultom, 2017).

Obat Anti inflamasi non steroid ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga terdapat penurunan prostaglandin dan prekursor tromboksan yang disintesis oleh asam arakidonat. Enzim siklooksigenase terdapat dalam dua isoform disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Secara garis besar COX-1 esensial dalam pemeliharaan berbagai fungsi pada kondisi normal di berbagai jaringan, khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Di mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat melindungi mukosa lambung atau sitoprotektif. Siklooksigenase-2 semula diduga diinduksi berbagai stimulus inflamator, termasuk sitokin, endotoksin dan faktor pertumbuhan (*growth factors*). Ternyata sekarang COX-2 juga mempunyai fungsi fisiologis yaitu pada organ ginjal, jaringan vaskular dan pada proses perbaikan jaringan. Tromboksan A2 yang disintesis trombosit oleh COX-2 di endotel makrovaskular melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti proliferative (Gultom, 2017).

Prostaglandin dilepaskan ketika sel rusak lalu OAINS selektif dan non-selektif menghambat biosintesisnya pada semua tipe sel. Akan tetapi, obat golongan ini tidak menghambat pembentukan mediator inflamasi lain. Meskipun efek klinis obat-obat ini secara jelas menghambat sintesis prostaglandin, perbedaan besar antar individu dan intra individu dalam respon klinis diketahui dapat mengurangi produksi radikal superoksida, menginduksi apoptosis, menghambat ekspresi molekul adhesi, menurunkan nitrogen monoksida sintase, menurunkan sitokin proinflamatori (contohnya *TNF-α dan IL-1*), mengubah aktivitas limfosit, dan mengganggu fungsi membran seluler. Akan tetapi, terdapat perbedaan pendapat mengenai kerja ini yang berperan dalam aktivitas anti-inflamasi obat AINS pada konsentrasi yang dicapai selama terapi (Gultom, 2017).

2.7. Klasifikasi Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

Menurut Brunton *et al* (2011) obat golongan OAINS terdiri dari:

2.7.1. OAINS Inhibitor Non Selektif:

2.7.2.1. Asam Salisilat

Asam asetil salisilat atau aspirin merupakan obat golongan analgesik, antipiretik dan antiinflamasi yang luas digunakan dan digolongkan dalam obat bebas. Natrium salisilat dan aspirin merupakan dua sediaan salisilat yang paling umum digunakan dan hanya digunakan untuk pengobatan secara sistemik. Aspirin diasetilasi secara cepat oleh esterase dalam tubuh sehingga menghasilkan salisilat yang berefek antiinflamasi, antipiretik dan analgesik. Salisilat mencegah sensitisasi reseptor nyeri terhadap rangsangan mekanis dan kimia dengan menurunkan sintesis prostaglandin. Aspirin digunakan terutama dalam penatalaksanaan nyeri dengan intensitas rendah hingga sedang.

2.7.2.2. Asetaminofen

Asetaminofen meningkatkan ambang batas untuk rangsangan nyeri sehingga memberikan efek analgesik terhadap rasa sakit. Asetaminofen adalah alternatif yang efektif untuk aspirin sebagai agen analgesik-antipiretik, namun efek anti-inflamasinya jauh lebih lemah. Asetaminofen bukan pengganti yang cocok untuk aspirin atau OAINS lainnya dalam kondisi peradangan kronis seperti rheumatoid arthritis. Asetaminofen dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki efek samping yang rendah terhadap saluran cerna (GI). Namun, overdosis akut dapat menyebabkan kerusakan hati yang parah

2.7.2.3. Derivat Asam Asetat

Kelompok obat ini meliputi Indometasin, Sulindac, Etodolac, Tolmetin, Nabumetone, Ketorolac, dan Diclofenac. Sifat antiinflamasi, analgetik dan antipiretik pada golongan ini lebih

menonjol seperti asam salisilat. Kerja dari golongan ini merupakan inhibitor COX yang poten dari pada derivat salisilat.

2.7.2.4. Derivat Fenamat (N-fenilantranilat)

Fenamat terdiri dari asam mefenamat, meklofenamat, dan flufenamat. Asam mefenamat dan natrium meclofenamate sebagian besar telah digunakan dalam pengobatan nyeri jangka pendek, cedera jaringan lunak, dismenore, *reumatoid, dan osteoarthritis*. Secara terapeutik, senyawa ini tidak mempunyai keuntungan yang lebih dari golongan OAINS yang lain dan sering menyebabkan efek samping gastrointestinal.

2.7.2.5. Derivat Asam Propionat

Obat yang masuk golongan ini adalah Ibuprofen, Naproxen, Oxaprozin, Flurbiprofen, Fenoprofen, dan Ketoprofen. Turunan asam propionat disetujui untuk digunakan dalam gejala pengobatan rheumatoid arthritis dan *osteoarthritis*. Beberapa juga disetujui untuk rasa sakit, *ankylosing spondylitis*, gout akut, radang sendi, tendinitis, radang kandung lendir, migrain, dan untuk dismenore primer.

2.7.2.6. Derivat Asam Enolat

Turunan oxicam adalah asam enolat yang menghambat COX-1 dan COX-2 dan memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah piroksikam dan meloksikam. Secara umum golongan ini merupakan penghambat COX nonselektif, meskipun satu anggota (meloxicam) menunjukkan selektivitas COX-2 sederhana. Piroxicam disetujui di AS untuk digunakan dalam pengobatan rheumatoid arthritis dan osteoarthritis.

2.7.2. OAINS Inhibitor Selektif

Termasuk obat golongan ini diantaranya yaitu Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib, dan Rofecoxib. Celecoxib disetujui di AS untuk manajemen nyeri akut pada orang dewasa, untuk pengobatan *osteoarthritis, rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis*, dan dismenore primer (Brunton *et al*, 2011).

2.8. Penggunaan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

Semua OAINS termasuk inhibitor COX-2 selektif bersifat antipiretik, analgetik dan antiinflamatori terkecuali asetaminofen yang merupakan antipiretik dan analgetik tetapi tidak mempunyai aktivitas antiinflamasi. Obat golongan ini digunakan pada beberapa keadaan (Gultom, 2017):

2.8.1. Nyeri

OAINS merupakan analgetik yang biasanya efektif melawan nyeri dengan intensitas ringan sampai sedang, contohnya pada keadaan sakit gigi, nyeri menstruasi, dan nyeri pascaoperatif.

2.8.2. Demam

Pemilihan OAINS dengan onset cepat tampaknya cukup logis untuk menangani demam yang berhubungan dengan penyakit minor pada orang dewasa. Namun untuk anak-anak dan remaja dibawah 20 tahun tidak disarankan menggunakan aspirin dan salisilat dalam pengobatan demam. Hal ini dapat meningkatkan kejadian sindrom Reye. Sindrom reye ditandai dengan ensefalopati dan infiltrasi lemak nonperadangan pada hati dan ginjal. Asetaminofen merupakan obat antipiretik pilihan untuk anak-anak dan remaja.

2.8.3. Gangguan Muskuloskeletal

Dengan fungsi antiinflamatorinya OAINS digunakan pada pengobatan gangguan inflamasi, seperti artritis rheumatoid, gout, spondylitis ankilosis dan osteoarthritis. Namun pada beberapa obat tidak efektif untuk gangguan muskuloskeletal. Contohnya tolmetin tidak efektif pada gout, dan aspirin kurang efektif pada spondylitis ankilosis.

Mekanisme OAINS hanya memberikan pemulihan simtomatik dari nyeri dan inflamasi yang disebabkan penyakit, namun tidak menghentikan perkembangan kerusakan patologis jaringan.

2.8.4. Mastositosis sistemik

Mastositosis sistemik adalah kondisi dimana terdapat kelebihan sel mast di sumsum tulang, sistem retikuloendotelium, sistem gastrointestinal, tulang, dan kulit. Pada penggunaan aspirin dan ketoprofen terbukti mengurangi jumlah sel mast.

2.8.5. Kemoprevensi kanker kolorektal

Dengan menurunnya sintesis prostaglandin oleh karena penggunaan OAINS, faktor pertumbuhan endothelial vaskular pada angiogenesis tidak akan meningkat pada kejadian kanker kolorektal. Obat-obat yang dapat digunakan sebagai kemoprofilaksis kanker kolorektal adalah aspirin, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, eterikoksib, lumirakoksib dan sulindak.

2.8.6. Tolerabilitas niasin

Pada pemberian dosis besar niasin atau asam nikotinat efektif dalam menurunkan kadar kolesterol serum, mengurangi LDL, dan meningkatkan HDL. Toleransi yang buruk oleh niasin mengakibatkan pelepasan prostaglandin D2 dari kulit yang akan menyebabkan sensasi hangat dan kemerahan pada wajah atau disebut flushing. Pada mekanismenya aspirin akan menghambat pelepasan prostaglandin.

2.9. Kombinasi dan Interaksi Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

2.9.1. Kombinasi Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

Dua obat yang dikonsumsi pada waktu yang yang bersamaan dapat saling memengaruhi khasiatnya masing-masing, yakni dapat memperlihatkan kerja yang berlawanan (antagonisme) dan kerja sama (sinergisme) (Gultom, 2017).

2.9.2.1. Sinergisme

Sinergisme adalah kerja sama antara dua obat dan dikenal dua jenis yaitu adisi dan potensiasi. Adisi atau penambahan memiliki efek kombinasi sama dengan jumlah aktivitas dari masing-masing obat, misalnya kombinasi asetosal dan parasetamol. Sedangkan potensiasi atau peningkatan potensi bersifat saling memperkuat efek terapeutik antar obat, sehingga terjadi efek yang melebihi jumlah matematis dari obat pertama ditambah obat yang kedua. Kedua obat kombinasi dapat memiliki kerja yang sama seperti asetosal dan kodein. Atau satu obat dari kombinasi yang memiliki efek berlainan misalnya diklofenak dan tiamin/piridoksin.

Seringkali kombinasi obat diberikan dalam perbandingan tetap dengan tujuan untuk mengadisi daya kerja terapeutisnya tanpa mengadisi efek sampingnya. Terkadang ditambahkan obat untuk membantu mengurangi atau menghilangkan efek samping obat pertama seperti pemberian penghambat asam (contohnya ranitidin, antasida, lansoprazole, omeprazole, sucralfate) pada penggunaan OAINS.

2.9.2.2. Antagonisme

Antagonisme terjadi apabila kerja obat pertama berkurang atau tidak ada sama sekali oleh karena kerja obat yang kedua yang memiliki khasiat farmakologi yang berlawanan.

2.9.2. Interaksi Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

Interaksi obat dalam tubuh dapat terjadi apabila seseorang diberikan dua atau lebih obat. Kerja dari obat pertama dan kedua dapat saling mengganggu efek dari masing-masing obat dan atau mungkin dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Hal ini dapat terjadi pada pemberian OAINS dengan obat jantung pemblok beta. Efek pemblok beta dapat berkurang sehingga tekanan darah tinggi, angina, dan aritmia jantung tidak terawasi dengan baik. Hal yang sama

juga terjadi pada interaksi OAINS dengan inhibitor ACE. Obat inhibitor ACE efektivitasnya akan dilemahkan. Karena kondisi hiperkalemia akibat kombinasi obat ini akan terjadi bradikardi yang akan menimbulkan sinkop, terutama pada pasien lansia, hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit jantung iskemik (Gultom, 2017).

Beberapa OAINS terikat kuat dengan protein plasma sehingga dapat menggantikan obat lain dari ikatannya. Obat golongan ini juga menekan fungsi platelet normal oleh karena itu ulserasi dan perdarahan pada saluran cerna juga meningkat frekuensinya dan seringkali dilaporkan sebagai efek dari interaksi pengobatan OAINS. Efek tersebut dapat terjadi pada interaksi aspirin, indometasin, asam mefenamat, fenilbutazon dan sulindak dengan gologan antikoagulan, indometasin-kortikosteroid, indometasin-probenesid, dan interaksi antara aspirin-metotreksat (Gultom, 2017).

Interaksi lain yang dapat terjadi saat pemberian OAINS adalah berkurangnya efektivitas obat. Contohnya pada penggunaan aspirin dengan antasida, aspirin dengan probenesid, aspirin dengan sulfinpirazon, aspirin dengan vitamin c. Dengan menurunkan efektivitas obat kedua pemberian dengan obat AINS juga dapat memberikan efek tinnitus, tuli, mual, muntah, gelisah, pernapasan cepat, dan rasa terbakar (Gultom, 2017).

Kombinasi OAINS dengan regimen lain dapat semakin meningkatkan efek OAINS ataupun efektivitas obat tersebut. Misalnya pada pemberian indometasin dengan probenesid akan meningkatkan efek indometasin dan menyebabkan efek toksik yaitu iritasi lambung, sakit kepala, penglihatan kabur, tinnitus, tuli, lemah, dan sakit leher. Pada pemberian oksifenbutazon atau fenilbutazon dengan obat-obat diabetes sebaliknya akan meningkatkan efek kerja obat diabetes. Hal ini berbahaya dan akan menyebabkan penurunan kadar gula darah

yang rendah. Efek fenitoin juga dapat meningkat apabila di kombinasi dengan fenilbutazon. Akibatnya banyak efek yang dtimbulkan karena kerja fenitoin yaitu pusing, mengantuk, serta kurangnya koordinasi otot dan penglihatan (Gultom, 2017).

2.10. Efek Samping Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

Pemakaian OAINS mempunyai risiko terjadinya efek samping yang tidak diinginkan oleh karena itu penggunaan OAINS harus mempertimbangkan rasio risiko dan manfaatnya, dosis, lamanya pemberian dan toksitas obat ini pada beberapa sistem organ. Dibawah ini efek samping OAINS pada beberapa sistem organ (Handono, 2014).

2.10.1. Sistem gastroinstestinal

Efek samping gastrointestinal merupakan komplikasi yang terbanyak hal ini karena OAINS pada gastrointestinal mempunyai efek secara langsung yang mana secara alamiah obat ini merupakan bahan asam dan juga efek secara sistemik yang menghambat sekresi mukus, bikarbonat dan prostaglandin. Efek samping penggunaan OAINS pada gastro intestinal yang terbanyak berturut-turut adalah perdarahan saluran cerna bagian atas, ulkus atau perforasi dan obstruksi serta dispepsia, sedangkan komplikasi yang agak jarang ulkus dan striktur pada usus halus. Keluhan dispepsia tidak selalu berkorelasi dengan berat ringan ulkus, kadang pasien perdarahan lambung yang berat tidak disertai riwayat dispepsia sebelumnya. Lesi pada gastrointestinal bagian atas baik berupa peradangan atau ulkus adalah komplikasi yang paling sering dijumpai pada penggunaan OAINS kemungkinan ini karena hambatan terhadap COX-1. Studi prospektif dari *Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System* (ARAMIS) memperlihatkan 13 dari 1000 pasien dengan *artritis reumatoid* yang menggunakan OAINS selama 1 tahun akan mendapat efek samping gastropati yang

serius. Menurut *US food and drug administration* (FDA) perdarahan gastrointestinal terjadi antara 1-2 % pasien yang menggunakan OAINS selama 3 bulan dan bila digunakan lebih lama (kurang lebih setahun) kejadiannya meningkat 3-5%. Dengan ditemukan OAINS yang spesifik terhadap COX-2 memang risiko gastropati OAINS agak menurun.

2.10.2. Ginjal

Prostaglandin ginjal berperan sangat penting untuk pengaturan garam dan air dan mempertahankan aliran darah ginjal. Pengaruh OAINS pada ginjal adalah dapat mempengaruhi keseimbangan elektrolit dan kerusakan fungsi ginjal berupa nefritis interstisialis atau nekrosis papilaris. Terjadinya retensi air dan garam maka dapat menimbulkan terjadi edema dan atau kenaikkan tekanan darah selama penggunaan OAINS. Pada keadan normal prostaglandin jarang menimbulkan atau tidak mempengaruhi fisisologi fungsi ginjal, tetapi pada keadaan hemodinamik terganggu seperti gagal jantung, sirosis hati atau sudah ada gangguan fungsi ginjal maka pemberian OAINS harus hati-hati. Berapa studi memperlihatkan efek tidak berbeda antara penggunaan OAINS yang tidak spesifik dan penghambat COX-2 spesifik terhadap hemodinamik fungsi ginjal.

2.10.3. Kardiovaskular

Pengaruh pada kardiovaskular akibat hambatan COX biasanya dihubungkan dengan pemakaian OAINS yang bersifat COX-2 spesifik. Peran prostaglandin pada sistem kardiovaskular yang fisiologik sebenarnya sangat komplek, enzim COX-1 yang diekpresikan pada trombosit memacu tromboksan A2 sehingga agregasi trombosit berjalan normal, sedangkan COX-2 yang memacu prostasiklin (bersifat anti trombogenik) akan menghambat adesi dan agregasi dari trombosit. Oleh karena itu hambatan terhadap COX-2 akan menyebabkan produksi

prostasiklin menurun sehingga sifat anti trombogeniknya menurun sehingga cardiovascular event meningkat.

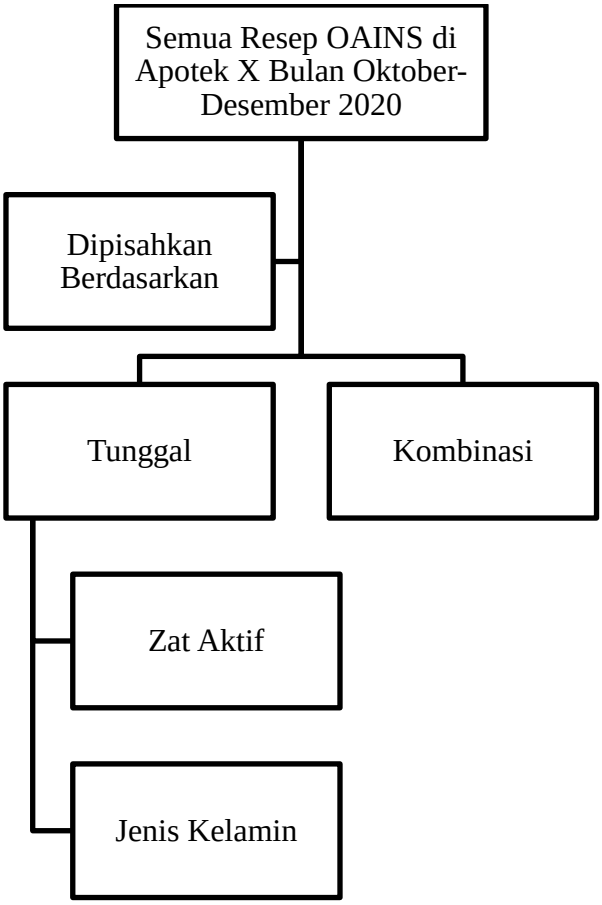
2.10.4. Hati

Yang sering terjadi berupa kenaikan serum transminase kurang lebih 1% dari kasus pada penggunaan OAINS dan keadaan ini umum bersifat sementara dan akan kembali normal bila OAINS dihentikan. Jarang sekali terjadi kasus dengan hepatitis yang berat disertai dengan ikterus atau hepatitis fulminan.

2.10.5. Asma bronkial

Aspirin dan OAINS telah dikaitkan dengan eksaserbasi asma. Asma yang diinduksi oleh aspirin adalah suatu sindroma klinis yang melibatkan intoleransi terhadap aspirin dan OAINS. Penghambatan enzim siklooksigenase yang menyebabkan perubahan dalam metabolisme asam arakidonat sehingga terjadi produksi berlebih leukotrien yang mengakibatkan serangan asma.

2.11. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep