

Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoksik

Amira Puri Zahra¹, Novita Carolia²

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) merupakan obat yang sering diresepkan oleh dokter dan terjual bebas di masyarakat. Obat ini memiliki efek analgetik, anti-inflamasi, dan anti-piretik sehingga penggunaannya sangat umum di masyarakat. OAINS terbagi menjadi OAINS konvensional yang tidak selektif dalam menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2), serta OAINS yang selektif terhadap enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Hasil akhir dari inhibisi terhadap enzim tersebut adalah penurunan produksi prostaglandin dan tromboksan. Prostaglandin merupakan hasil metabolisme utama dari asam arakhidonat yang dihambat oleh OAINS selektif sehingga proses inflamasi dapat dihambat dan persepsi nyeri dapat ditekan. OAINS selektif dianggap lebih aman karena bersifat gastroprotektif, namun ternyata berbagai penelitian menunjukkan bahwa OAINS golongan ini berbahaya bagi pasien dengan penyakit jantung. Artikel ini merupakan suatu studi literatur bertujuan untuk meninjau mekanisme kerja OAINS baik OAINS konvensional maupun OAINS selektif, efek samping penggunaan OAINS terhadap sistem kardiovaskular, dan interaksi OAINS dengan obat-obatan pada sistem kardiovaskular.

Kata kunci: COX, gagal jantung, hipertensi, OAINS

Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Gastroprotective vs Cardiotoxic

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are over-the-counter medications and commonly prescribed by physicians. This class of drugs have analgetic, anti-inflammatory, and anti-piretic property so that they are widely used. NSAIDs are divided into two classes, the conventional NSAIDs which work to inhibit COX-1 enzyme and COX-2 enzyme, and selective NSAIDs which work to inhibit COX-2 enzyme only. The end products of this inhibition process are the reduction of prostaglandin and thromboxane synthesis. Prostaglandin is the main metabolism product of arachidonic acid which inhibited by selective NSAIDs so that the inflammatory process can be stopped and pain perception can be diminished. Selective NSAIDs are considered to be harmless because it has gastroprotective property, unfortunately some studies showed that selective NSAIDs are harmful for patients with underlying cardiovascular disease. This article aims to review the work mechanism of both selective and conventional NSAIDs, side effects of NSAIDs to cardiovascular system, and their interaction with cardiovascular drugs.

Key words: COX, heart failure, hypertension, NSAIDs

Korespondensi : Amira Puri Zahra, Email : amirapuriz@yahoo.com Alamat : Perumahan Bukit Alam Permai 1 Blok D-11A, Pramuka, Bandar Lampung

Pendahuluan

Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) merupakan obat yang sering diresepkan oleh dokter serta terjual bebas di masyarakat. Di Amerika Serikat dan Eropa Barat, persebaran OAINS mencapai hingga 4%-7%, namun data penggunaan OAINS di Indonesia belum didapatkan. OAINS sering digunakan karena efektivitasnya yang baik sebagai analgetik, anti-inflamasi, dan antipiretik.¹ Efektivitas kerja OAINS didapatkan dari kemampuannya menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan kerja enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase diketahui bekerja pada jalur konversi asam arakhidonat menjadi

prostaglandin dan tromboksan, sehingga ketika enzim ini dihambat maka asam arakhidonat tidak dapat dikonversi menjadi prostaglandin dan tromboksan.^{1,2}

OAINS dikembangkan berdasarkan kemampuannya menghambat kerja kedua isoform enzim siklooksigenase, baik enzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2.^{3,4} OAINS yang selektif terhadap enzim siklooksigenase-2 dianggap lebih aman karena memiliki sifat protektif terhadap mukosa gastrointestinal, namun ternyata obat ini dapat memperparah penyakit jantung pada pasien yang sudah memiliki gangguan fungsi jantung.⁴

Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengetahui patofisiologi yang mendasari perburukan fungsi jantung pada pasien yang mengonsumsi OAINS dan interaksi berbagai obat kardiovaskular dengan OAINS. Artikel ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam peresepan obat golongan OAINS pada pasien-pasien dengan gangguan jantung.

Isi

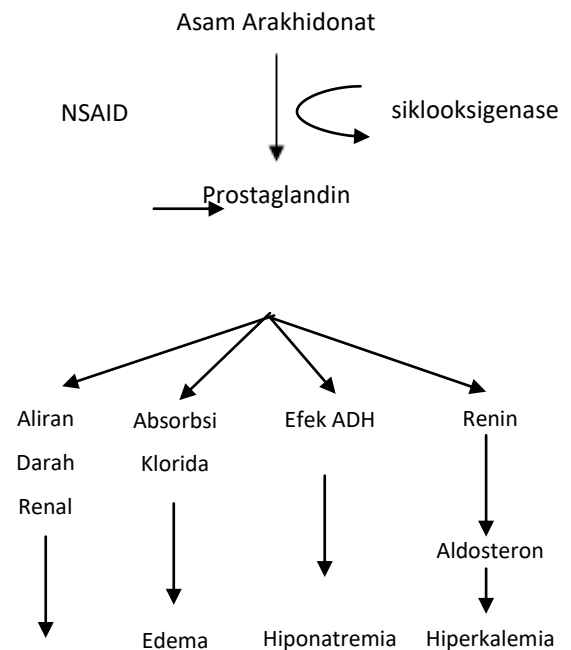
Struktur molekular dan mekanisme kerja OAINS

OAINS merupakan obat anti-inflamasi yang memiliki struktur molekular yang berbeda dari steroid. Secara kimiawi, OAINS merupakan senyawa turunan dari asam asetat, asam propionat, pirazol, dan zat kimia lainnya.¹ OAINS bekerja dengan menghambat kerja dari enzim siklooksigenase. Enzim ini berperan penting dalam jalur metabolisme asam arakhidonat, yaitu bekerja untuk mengkatalis perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan.^{1,3} Terdapat dua isoform enzim siklooksigenase yaitu siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Kedua enzim ini memiliki struktur yang serupa, namun pada bagian *substrate binding channel* enzim siklooksigenase-2 memiliki sisi samping yang berbeda dengan enzim siklooksigenase-1. Hal ini lah yang mendasari selektivitas inhibisi enzim ini oleh OAINS.⁴

Enzim siklooksigenase-1 terdapat di platelet, endotelium vaskular, epitelium gastrointestinal, otak, tulang belakang, dan ginjal. Enzim ini berfungsi untuk meregulasi fungsi trombosit, proteksi mukosa gastrointestinal, dan proteksi terhadap fungsi ginjal jika mengalami gangguan perfusi. Enzim siklooksigenase-2 diaktivasi oleh beberapa sitokin dan menginduksi kaskade inflamasi. Enzim ini banyak ditemukan di plak aterosklerotik, makula densa, dan interstisial medula ginjal. Enzim ini berperan dalam persepsi nyeri serta metabolisme air dan garam. Spektrum kerja OAINS terbagi menjadi dua yaitu OAINS konvensional yang menghambat kerja kedua isoform enzim siklooksigenase dan OAINS selektif yang hanya bekerja pada siklooksigenase-2.^{1,2,4}

Hasil akhir metabolisme asam arakhidonat yang dikatalis oleh enzim siklooksigenase adalah prostaglandin I₂ dan

tromboksan. Prostaglandin (prostaglandin I₂) memiliki efek anti-trombotik dan dihasilkan dari sel endotel dengan bantuan enzim siklooksigenase-2, sedangkan tromboksan dihasilkan oleh platelet dengan bantuan dari enzim siklooksigenase-1 serta memiliki efek pro-trombotik.³ Efek inhibisi OAINS digambarkan pada gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Efek Inhibisi Prostaglandin Oleh OAINS¹

Efek OAINS terhadap sistem kardiovaskular

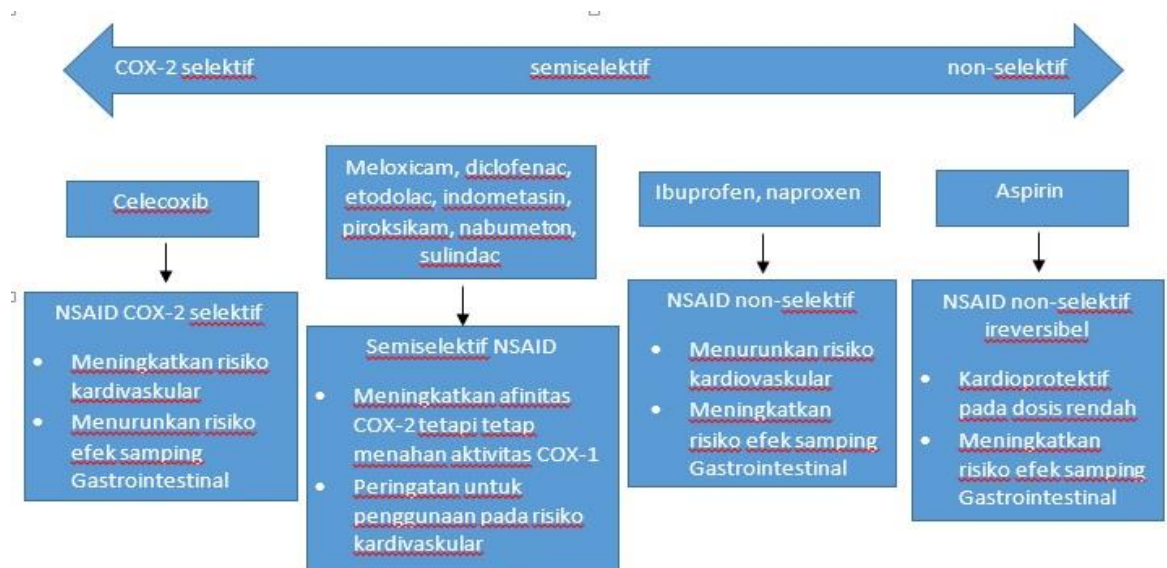
Efek samping OAINS yang paling umum diketahui adalah ulkus peptikum, sehingga telah dikembangkan OAINS yang selektif menghambat enzim siklooksigenase-2 dan diyakini lebih aman untuk lambung. Namun berbagai penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada penggunaan OAINS, sehingga penggunaan OAINS saat ini menjadi perhatian terutama bagi pasien yang sejak awal sudah memiliki penyakit kardiovaskular.

Dari hasil metabolisme asam arakhidonat yang dihambat oleh OAINS, prostasiklin memegang peranan penting dalam patofisiologi terjadinya gangguan kardiovaskular akibat OAINS. Berkurangnya kadar prostasiklin dan prostaglandin E₂ yang bersifat vasodilator dan meningkatnya kadar tromboksan yang bersifat vasokonstriktor pada

penggunaan OAINS yang non-selektif akan menyebabkan terjadinya trombosis, destabilisasi plak atheroma, dan atherogenesis. Enzim siklooksigenase-2 diketahui sebagai sumber utama yang membantu produksi prostasiklin, yang memiliki efek kardioprotektif pada cedera reperfusi pada kondisi iskemia.^{4,5}

Prostaglandin I₂ (prostasiklin) memiliki peran yang penting dalam fisiologis ginjal, sehingga penghambatan sintesisnya dapat menyebabkan retensi cairan. Retensi cairan

yang diakibatkan oleh terhambatnya sintesis prostaglandin dapat mengganggu homeostasis sistem kardiovaskular sehingga pasien yang memiliki penyakit kardiovaskular akan rentan terhadap efek samping dari penggunaan OAINS ini.² Inhibisi enzim siklooksigenase-2 juga menyebabkan eksaserbasi gagal jantung dan hipertensi, serta remodelling ventrikel jantung.⁵ Selektivitas OAINS digambarkan pada gambar 2 di bawah ini.⁴



Gambar 2. Selektivitas OAINS⁴

OAINS golongan semiselektif (contohnya diklofenak dan meloksikam) dan non-selektif (contohnya ibuprofen dan naproxen) meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Suatu meta-analisis dari uji klinis menunjukkan adanya peningkatan risiko penyakit vaskular sebesar 3x pada pasien yang menggunakan OAINS selektif dibandingkan kelompok plasebo. Diklofenak meningkatkan risiko penyakit koroner sebesar 1,41 kali lebih besar dibandingkan plasebo, sedangkan ibuprofen sebesar 2,22 kali lebih besar. Meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa naproxen dosis tinggi tidak berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit vaskular (RR 0,93; 95%CI 0,69-1,27) maupun penyakit koroner (RR 0,84; 95% CI 0,52-1,35).^{4,5} Penelitian oleh Nussmeier dkk (2005) menunjukkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dalam 10 hari penggunaan OAINS selektif, penelitian lain oleh

Levesque dkk (2006) menunjukkan adanya peningkatan risiko infark miokard pada penggunaan OAINS selama 9 hari oleh kelompok usia lansia.⁶ Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan jangka pendek tetap berisiko tinggi mengalami gangguan kardiovaskular.

Penelitian oleh APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*) menunjukkan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien yang mengonsumsi rofecoxib sehingga menyebabkan rofecoxib ditarik dari pasaran obat di Amerika Serikat. Pasien yang mengonsumsi rofecoxib dengan dosis 50 mg/hari akan berisiko 5x lebih besar mengalami kejadian tromboemboli dibandingkan kelompok yang mengonsumsi naproxen, serta berisiko 2x lebih besar mengalami kejadian tromboemboli dengan

dosis 25 mg/hari dibandingkan kelompok plasebo.⁴

OAINS menyebabkan hipertensi

OAINS yang selektif terhadap enzim siklooksigenase-2 berisiko lebih besar untuk menyebabkan hipertensi. Penghambatan enzim siklooksigenase-2 berhubungan dengan berkurangnya produksi prostaglandin E₂. Jika produksi prostaglandin E₂ berkurang maka akan terjadi penurunan ekresi natrium harian melalui urin sebesar 30%-50%. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal, akan terjadi adaptasi pada ginjal untuk meningkatkan ekskresi natrium sehingga homeostasis natrium di dalam tubuh dapat dipertahankan, namun pada pasien yang mengalami penyakit ginjal kronik proses adaptasi ini terganggu sehingga dalam waktu 1-2 minggu setelah mengonsumsi OAINS akan terjadi retensi air dan garam dalam jumlah yang cukup banyak. Hal ini menyebabkan terjadinya edema, hipertensi, hingga gagal jantung pada kasus yang berat.⁴

Dua meta-analisis menunjukkan bahwa OAINS dapat meningkatkan tekanan darah dengan tekanan arteri rerata (*mean arterial pressure*) sebesar 3,3 mmHg dan 5 mmHg pada pasien hipertensi. Pada pasien hipertensi yang mengonsumsi dua obat antihipertensi, OAINS dapat meningkatkan tekanan arteri rerata sebesar 6 mmHg. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian OAINS pada pasien hipertensi yang mengonsumsi obat antihipertensi akan menurunkan efektivitas obat antihipertensi yang dikonsumsi.¹ Selain menghilangkan efektivitas obat antihipertensi, OAINS juga dapat berinteraksi dengan obat antihipertensi golongan penghambat ACE, ARB, dan diuretik. Interaksi ini menyebabkan terjadinya gagal ginjal akut sebesar 25,9%. Efek samping lainnya yang dapat terjadi karena interaksi ini antara lain ialah hiponatremia dan hiperkalemia, efek samping ini khususnya terjadi pada pasien lansia.^{7,8}

Interaksi OAINS dengan penghambat ACE terjadi karena efek inhibisi prostaglandin dan supresi aktivitas renin plasma. Hipotesis lain menyebutkan adanya faktor vasodilatif, seperti kinin, yang secara parsial menghambat kerja penghambat ACE.¹ Penelitian oleh Savonkov dkk terhadap 30 pasien dengan hipertensi

derajat I-II menunjukkan bahwa terjadi interaksi kompetitif antara penghambat ACE (enalapril dan lisinopril) dan OAINS. Suatu studi kohort retrospektif terhadap 2640 pasien hipertensi oleh Aljadhey dkk menunjukkan adanya peningkatan tekanan darah sistolik pada pasien yang mengonsumsi ibuprofen dibandingkan asetaminofen.⁹

Selain penghambat ACE, OAINS juga berinteraksi dengan digoxin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsumsi ibuprofen dan indometacin pada pasien yang mengonsumsi digoxin akan meningkatkan kadar digoxin di dalam darah, sehingga penggunaan OAINS pada kelompok pasien yang mengonsumsi digoxin harus berhati-hati. OAINS juga berinteraksi dengan obat anti-hipertensi golongan penghambat beta, yaitu melalui efek penghambatan sintesis prostaglandin endogen dan inhibisi aktivitas renin plasma. Suatu penelitian menunjukkan adanya peningkatan tekanan darah sebesar 6,2 mmHg pada pasien yang mengonsumsi penghambat beta dan OAINS. Dari seluruh obat antihipertensi, diketahui hanya obat penghambat kanal kalsium yang cukup efektif dan tidak berinteraksi dengan OAINS.^{1,8,9}

OAINS dan gagal jantung

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi OAINS tidak berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya gagal jantung pada orang yang tidak memiliki penyakit jantung sebelumnya, namun dilaporkan bahwa edema terjadi pada 5%-10% pasien yang mengonsumsi OAINS baik OAINS non-selektif maupun yang selektif. Penyebab edema ini kemungkinan karena hipertensi, peningkatan permeabilitas kapiler, dan retensi natrium. Hal ini dianggap sebagai efek samping terhadap ginjal dari penggunaan OAINS. Hasil pemeriksaan juga tidak menunjukkan adanya disfungsi jantung pada pasien yang mengalami edema akibat konsumsi OAINS, sehingga dapat disimpulkan bahwa OAINS tidak secara langsung menyebabkan terjadinya gagal jantung pada pasien tanpa gangguan kardiovaskular sebelumnya.¹

Untuk pasien dengan gagal jantung kongestif, penggunaan OAINS dapat memperparah dan mengeksaserbasi gagal jantung. Hal ini dibuktikan dari studi Rotterdam yang menunjukkan adanya peningkatan risiko

rekurensi sebesar 10 kali lipat pada pasien gagal jantung yang mendapatkan satu resep OAINS (RR 9,9; 95% CI 1,7-57). Patofisiologi yang mendasari terjadinya eksaserbasi gagal jantung adalah inhibisi produksi prostaglandin menyebabkan terjadinya retensi natrium dan air, meningkatkan resistensi vaskular sistemik, dan menurunkan respon tubuh terhadap diuretik. Penelitian oleh Gislason dkk menunjukkan adanya hubungan dosis dengan peningkatan risiko perawatan di rumah sakit untuk gagal jantung dan infark miokard, serta semua penyebab mortalitas untuk pasien yang mengonsumsi rofecoxib, celecoxib, ibuprofen, diclofenac, dan naproxen. Oleh sebab itu *The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* HF merekomendasikan bahwa obat golongan OAINS harus dihindari atau dihentikan penggunaannya pada pasien gagal jantung.¹⁰

Ringkasan

Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) bekerja sebagai analgetik, anti-inflamasi, dan anti-piretik dengan menghambat enzim siklooksigenase. OAINS terbagi menjadi dua berdasarkan selektivitas kerjanya yaitu OAINS konvensional yang menghambat enzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2, serta OAINS selektif yang hanya menghambat enzim

siklooksigenase-2. Efektivitas dan efek samping yang timbul dari konsumsi OAINS berhubungan dengan sintesis prostaglandin dan tromboksan yang dipengaruhinya. OAINS yang selektif terhadap enzim siklooksigenase-2 lebih aman bagi pasien dengan gangguan fungsi lambung karena bersifat protektif terhadap gastrointestinal, namun OAINS golongan ini dapat berbahaya bagi pasien yang memiliki penyakit kardiovaskular (gagal jantung, hipertensi, penyakit ginjal, dan infark miokard). Selain dapat memperburuk fungsi jantung, OAINS juga dapat berinteraksi dengan obat-obat kardiovaskular sehingga menurunkan efektivitas obat-obat tersebut.

Simpulan

OAINS harus dihindari dan dihentikan pemakaiannya pada pasien dengan penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung dan infark miokard. Penggunaan OAINS pada pasien hipertensi harus berhati-hati karena OAINS dapat menurunkan efektivitas obat antihipertensi sehingga tekanan darah menjadi tidak terkontrol. Jika tidak dapat dihindari pemakaiannya, obat antihipertensi yang tidak berinteraksi dengan OAINS adalah obat-obatan dari golongan penghambat kanal kalsium, sehingga penggunaan OAINS pada pasien ini masih dapat dipertimbangkan.

Daftar Pustaka

1. Stollberger C, Finsterer J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardio- or cerebrovascular disorders. *Z Kardiol.* 2003; 92(1):721-9.
2. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Interns Med.* 2002; 162(3):265-79.
3. Pawlosky N. Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike?. *Clinical Brief.* 2013; 146(2):80-83.
4. White WB, Cruz C. Impact of NSAIDs on cardiovascular risk and hypertension. *Italian Journal of Medicine.* 2011; 5(1):175-83.
5. Marsico F, Paolillo S, Filardi PP. NSAIDs and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med.* 2017; 18(1):40-3.
6. Olsen AS, Fosbol EL, Gislason GH. The impact of NSAID treatment on cardiovascular risk-Insight from Danish Observational Data. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2014; 115(1):179-84.
7. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Mestre ML, dkk. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2014; 28(1):230-5.
8. Zwietaen PA. Interactions between antihypertensive agents and other drugs.

- European Society of Hypertension Scientific Newsletter. 2003; 4(17):1-2.
9. Albishri J. NSAIDS and hypertension. Anesth Pain & Intensive Care. 2013; 17(2):171-3.
 10. Robert L, O'Braynt CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. Circulation. 2016; 134(1):1-39.