

Peranan Obat Anti Inflamasi Non Steroid terhadap Nyeri dan Inflamasi pada Penyakit Reumatik

Harry Isbagio

*Subbagian Reumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
R.S. Dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta*

PENDAHULUAN

Penggunaan medikamentosa hanya merupakan salah satu mata rantai penanggulangan penyakit reumatik yang terdiri dari :

1. Pendidikan dan Psikoterapi
2. Proteksi sendi
3. Medikamentosa
4. Rehabilitasi
5. Penggunaan alat bantu
6. Pembedahan

Nyeri dan inflamasi merupakan keluhan utama penderita penyakit reumatik di samping keluhan lainnya. Berbagai usaha dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan keluhan ini, antara lain dengan menggunakan medikamentosa.

Penggunaan medikamentosa pada penyakit reumatik selain bertujuan untuk menekan nyeri dan inflamasi, bila mungkin, juga menghentikan perjalanan penyakit reumatik. Hingga saat ini hanya pada artritis reumatoid dan gout yang telah ada obat yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakitnya. Sebagian besar penyakit reumatik lainnya diobati dengan obat anti-inflamasi non-steroid yang telah terbukti dapat menekan rasa nyeri dan inflamasi, tetapi tidak dapat menghentikan perjalanan penyakit.

NYERI DAN INFLAMASI PADA PENYAKIT REUMATIK

Nyeri dan inflamasi merupakan tanda bahwa sendi tersebut telah mengalami gangguan. Hampir semua gangguan reumatik disertai dengan nyeri atau nyeri dan inflamasi. Perkecualian pada sendi neuropatik (*neuropathic joint*), ialah suatu keadaan hilangnya rasa nyeri akibat keadaan tertentu seperti tabes dorsalis atau siringomielia. Rasa nyeri ini penting karena menunjukkan

adanya mekanisme proteksi dari badan. Adanya rasa nyeri menunjukkan bahwa si penderita harus mengurangi penggunaan yang berlebihan dari sendi tersebut, sedangkan adanya inflamasi menunjukkan bahwa si penderita harus mengistirahatkan sendi tersebut. Pada sendi neuropatik, di mana si penderita tidak merasa nyeri, telah terbukti akan terjadi kerusakan sendi yang lebih cepat; selain itu gangguan fungsi baru terjadi setelah ada kerusakan mekanikal yang nyata. Sebaliknya pada artritis jenis lainnya gangguan fungsi sudah mulai tampak pada awal penyakit bersamaan dengan timbulnya rasa nyeri.

Nyeri pada penyakit reumatik terutama disebabkan oleh adanya inflamasi yang mengakibatkan dilepaskannya mediator-mediator kimiawi. Kinin dan mediator kimiawi lainnya dapat merangsang timbulnya rasa nyeri. Prostaglandin berperan dalam meningkatkan dan memperpanjang rasa nyeri yang disebabkan oleh suatu rangsangan/stimulus (lihat kaskade inflamasi – **gambar 1**).

Pada artritis reumatoid nyeri dan inflamasi disebabkan oleh terjadinya proses imunologik pada sinovia yang mengakibatkan terjadinya sinovitis dan pembentukan pannus yang akhirnya menyebabkan kerusakan sendi (gambar 2). Pada artritis gout adanya deposit kristal asam urat pada sinovia/rongga sendi akan mengakibatkan terjadinya inflamasi. Pada osteoarthritis tidak selalu ditemukan adanya inflamasi, hanya pada kira-kira 40% kasus yang disertai inflamasi yang disebabkan oleh lepasnya kristal kalsium-pirofosfat atau serpihan rawan sendi ke dalam rongga sendi. Osteoarthritis ialah penyakit yang bermula dari gangguan rawan sendi, sedangkan diketahui bahwa rawan sendi tidak mempunyai persyarafan. Dengan demikian timbul pertanyaan darimasa asal rasa nyeri pada osteoarthritis bila tidak ada inflamasi? Ternyata nyeri pada osteoarthritis dapat disebabkan antara lain oleh : 1. Terjadinya mikrofraktur di antara

trabekulae tulang subkondral, 2. Terjadinya bendungan vena akibat perubahan bentuk trabekulae tulang subkondral, 3. Regangan dari syaraf periosteal yang berakhir pada osteofit, 4. Regangan ligamen akibat deformitas atau akibat efusi sendi dan 5. Karena regangan otot.

Hal yang penting ialah membedakan antara nyeri yang disebabkan perubahan mekanikal dengan nyeri yang disebabkan inflamasi. Perubahan mekanikal disebabkan oleh perubahan anatomis yang lanjut akibat beratnya penyakit. Nyeri mekanikal timbul setelah penderita melakukan aktivitas dan tidak timbul pada pagi hari atau setelah penderita beristirahat serta tidak disertai dengan kaku sendi (*joint stiffness*). Perubahan mekanikal ini memerlukan pula pengobatan mekanikal seperti artroplasti (*joint replacement*) atau artrodesis (*joint fusion*). Sebaliknya nyeri inflamasi akan bertambah berat pada pagi hari saat bangun tidur dan disertai kaku sendi pagi hari atau setelah duduk lama. Nyeri inflamasi ini akan berkurang bila diberikan latihan atau obat anti-inflamasi non-steroid. Pada artritis reumatoid nyeri paling berat biasanya pada pagi hari, membaik pada siang hari dan sedikit lebih berat pada malam hari. Sebaliknya pada osteoarthritis nyeri paling berat pada malam hari, pagi hari terasa lebih ringan dan membaik pada siang hari.

Ada 2 faktor yang berperanan dalam beratnya rasa nyeri pada penderita penyakit reumatik, yaitu beratnya penyakit dan ambang nyeri dari si penderita. Makin bertambah berat penyakit makin bertambah pula rasa nyeri dan bila perjalanan penyakit dapat dihentikan (remisi) seperti pada artritis reumatoid, maka rasa nyeri akan pula berkurang. Pasien dengan ambang nyeri yang tinggi akan merasa sedikit nyeri dan hanya membutuhkan sedikit obat serta dapat tetap bekerja seperti biasa. Semula dianggap bahwa pasien dengan ambang nyeri yang tinggi akan mengalami kerusakan sendi yang lebih cepat karena penderita tetap akan menggunakan sendi yang sakit tersebut terus menerus. Hal tersebut didasarkan pada penemuan bahwa pada sendi neurepatik terjadi kerusakan sendi yang lebih cepat. Tetapi hingga sekarang belum ada bukti penelitian bahwa pendapat tersebut benar.

Pada penyakit *gout* nyeri yang terjadi karakteristik, yaitu berupa serangan akut yang hebat timbul pada waktu bangun pagi hari, padahal malam hari sebelumnya penderita tidak merasakan apa-apa, rasa nyeri dan inflamasi ini biasanya *self-limiting* dan sangat responsif dengan pengobatan. Pada artritis reumatoid dan osteoarthritis rasa nyeri timbul sesuai dengan beratnya penyakit. Pada artritis reumatoid sifat nyerinya tajam (*sharp pain*), sedangkan pada osteoarthritis lebih ringan (*dull pain*). Pada spondilitis ankylosis rasa nyeri biasanya tidak terlalu hebat, dan justru pada penyakit ini penderita harus tetap aktif bergerak, sebagai bagian dari pengobatan untuk mencegah terjadinya kekakuan.

Pada anak terdapat perbedaan, suatu penelitian pada artritis kronik juvenil mendapatkan bahwa sebagian besar penderita hanya merasa nyeri ringan dan tidak ada korelasi antara beratnya penyakit dengan rasa nyeri.

Rasa nyeri mengakibatkan gangguan fungsi dan rasa putus

asa dari si penderita, sehingga diperlukan pengobatan untuk mengatasinya.

PERANAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID

Sebagaimana telah disebut di atas maka obat hanya merupakan sebagian dari pengelolaan penyakit reumatik, tetapi karena obat relatif mudah didapat dan cepat memberikan respons, maka biasanya penderita segera meminta obat kepada dokter, bahkan sebagai pertolongan pertama banyak yang telah minum obat sebelum pergi ke dokter. Memang benar bahwa obat dapat menekan rasa nyeri dan inflamasi, tetapi perlu diingatkan bahwa di lain pihak dengan hilangnya rasa nyeri tersebut akan ada kecenderungan dari penderita untuk mengigitnakan sendi tersebut secara berlebihan.

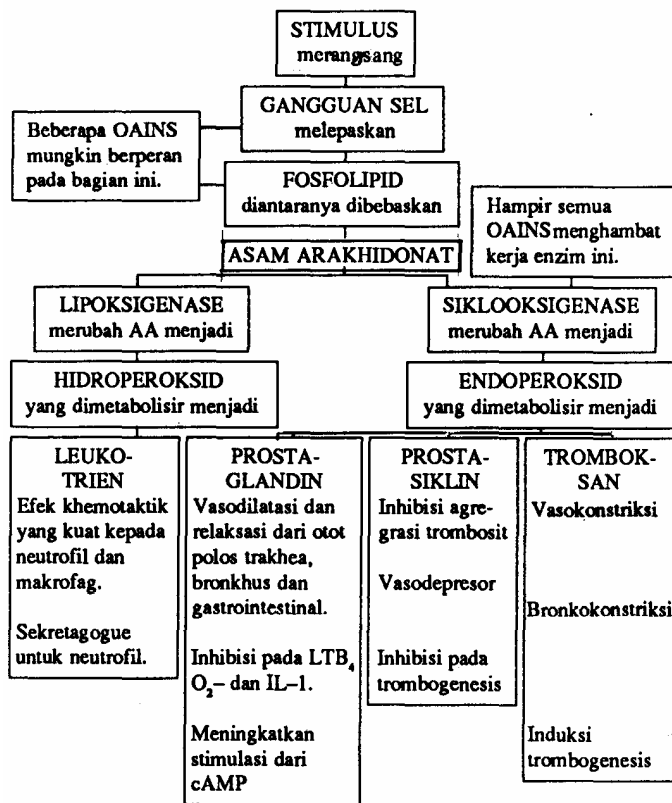
Ada 3 golongan obat utama yang digunakan pada artritis yaitu analgesik, obat anti-inflamasi non-steroid dan obat spesifik untuk penyakit tertentu. Pada setiap golongan terdapat lagi berbagai jenis obat yang berbeda. Keberhasilan pengobatan tergantung dari keahlian untuk memilih obat yang tepat dalam dosis yang tepat untuk pasien yang tepat pada penyakit yang tepat dan saat yang tepat dari perjalanan penyakit.

Analgesik terdiri dari yang bekerja sentral seperti dihidrokodein atau dekstropropoksifen dan yang bekerja perifer seperti parasetamol, aspirin dan obat anti-inflamasi non steroid. Analgesik hanya dapat menghilangkan rasa nyeri saja, bekerja cepat setelah beberapa menit dan hilang setelah beberapa jam, pemberian dosis kedua memberikan hasil yang sama. Tidak ada gunanya untuk memberikan analgesik secara reguler, sebaiknya diberikan apabila penderita memerlukannya. Analgesik sangat ideal untuk nyeri yang ringan dan intermiten. Analgesik mempunyai 2 hambatan penting. Yang pertama ialah tidak adanya efek anti-inflamasi sehingga tidak dapat diberikan pada keadaan nyeri yang disebabkan inflamasi. Yang kedua ialah pada penggunaan yang berlebihan dapat menyebabkan kematian; aspirin dapat menyebabkan asidosis-metabolik dan parasetamol dapat menyebabkan nekrosis hati. Obat yang bekerja sentral seperti dekstropropoksifen dapat menyebabkan depresi pernafasan, terutama bila dikombinasi dengan depresan SSP seperti alkohol.

Pada tahun 1971, Sir John Vane membuat hipotesis bahwa produksi prostaglandin lokal sangat penting dalam proses inflamasi. Proses inflamasi atau kaskade inflamasi (M. 1), dimulai dari suatu stimulus yang akan mengakibatkan kerusakan sel. Sebagai reaksi terhadap kerusakan maka sel tersebut akan melepaskan beberapa fosfolipid yang di antaranya ialah asam arakhidonat. Setelah asam arakhidonat tersebut bebas akan segera diaktifkan oleh beberapa enzim, diantaranya lipoksigenase dan siklooksigenase. Enzim tersebut merubah asam arakhidonat ke dalam bentuk yang tidak stabil (hidroperoksid dan endoperoksid) yang selanjutnya dimetabolisir menjadi leukotrien, prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan.

Sebagian besar OAINS dapat mengurangi inflamasi dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase sehingga mencegah transformasi asam arakhidonat menjadi prostaglandin

Gambar 1. Kaskade inflamasi



Keterangan :

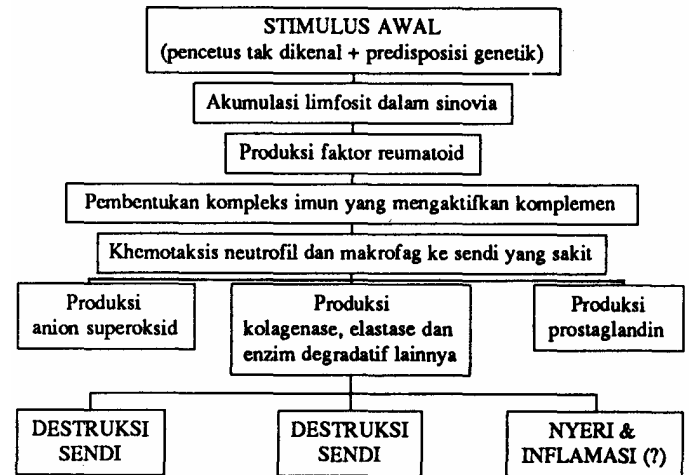
LTB₄ = leukotrien B₄; O₂⁻ anion superoksida; IL-1 = Interleukin-1; cAMP = siklik adenosin monofosfat

yang stabil (PGE₂ dan PGI₂/Prostasiklin). Selain itu OAINS juga menghambat kerja prostaglandin pada tempat reseptor.

Beberapa GAINS dapat pula menghambat kerja enzim lipooksigenase dan mencegah transformasi asam arakhidonat menjadi leukotrien, di antaranya yang cukup poten ialah sodium meklofenamat dan benoksaprofen, yang kerjanya moderat ialah sodium diklofenak dan ketoprofen, sedangkan ibuprofen, naproksen, piroksikam dan indometasin tidak punya daya kerja menghambat enzim lipooksigenase,

Saat ini inflamasi dianggap sebagai akibat dari proses multifaktor yang melibatkan proses lokal dan sistemik. Pada artritis reumatoid dan juga pada osteoarthritis, proses inflamasi diawali dengan suatu stimulus yang merupakan kombinasi dari pencetus tak dikenal (*unknown trigger*) dan predisposisi genetik. Terjadilah akumulasi limfosit pada sinovia sendi yang akan memproduksi faktor reumatoid (Gambar 2). Faktor ini berperan dalam pembentukan kompleks imun yang akan mengaktifkan komplemen, yang mempunyai efek khemotaktik pada neutrofil dan makrofag. Neutrofil dan makrofag akan bermigrasi ke dalam sendi di mana kemudian diproduksi anion superoksida, kolagenase, elastase dan enzim degeneratif lainnya seperti prostaglandin. Akhir dari proses ini ialah timbulnya nyeri, inflamasi dan proses destruksi.

Gambar 2. Proses inflamasi pada artritis reumatoid⁽⁴⁾



Jadi dari berbagai penelitian yang ada, berbagai hipotesis telah disusun untuk menjelaskan peranan OAINS pada inflamasi, dan masing-masing hipotesa menjelaskan sebagian dari mekanisme kerja dari OAINS. Tetapi bagaimana kerja yang pasti dari OAINS terhadap inflamasi belumlah seluruhnya diketahui.

Di lain pihak penelitian klinik telah membuktikan bahwa penggunaan OAINS dapat menekan rasa nyeri dan inflamasi. Dari sekian banyak GAINS yang telah beredar, Huskisson dkk. menemukan bahwa walaupun di antara OAINS tersebut tidak ditemukan perbedaan efektifitas, tetapi terdapat perbedaan individu di antara penderita; jadi ada penderita yang merasa cocok dengan salah satu obat, tetapi tidak cocok dengan obat yang lain dan sebaliknya. Misalnya penderita A merasa cocok dengan obat X tetapi tidak cocok dengan obat Y, sebaliknya penderita B merasa cocok dengan obat Y dan tidak cocok dengan obat X, walaupun kedua penderita tersebut mempunyai diagnosis dan gejala klinik yang sama. Implikasi dari penelitian ini ialah beberapapatient mungkin lebih dahulu perlu mencoba berbagai OAINS yang berbeda sebelum ditemukan salah satu obat yang dirasa penderita paling optimal menghilangkan rasa nyeri. Yang perlu diperhatikan pada waktu mencoba obat tersebut ialah saat aksi kerja obat tersebut; beberapa obat memerlukan waktu beberapa hari sedangkan obat yang lainnya memerlukan beberapa minggu sebelum diperoleh efek yang diinginkan.

OAINS memang dapat menghilangkan rasa nyeri dan inflamasi, tetapi bukan menyembuhkan. Pengobatan yang paling tepat tentunya dengan menggunakan obat yang dapat menghentikan perjalanan penyakit. Walaupun demikian OAINS untuk sementara masih diperlukan sebelum obat tersebut ditemukan.

Hal lain yang perlu diperhatikan ialah rasa takut terhadap penyakit. Penjelasan dan pemberian pengertian mungkin akan mengurangi rasa nyeri karena rasa nyeri akan bertambah apabila

penderita merasa takut akan penyakitnya.

Seperti telah disebut pada awal dari makalah ini, obat hanyalah sebagian saja dari penanggulangan nyeri pada penyakit reumatik; masih ada berbagai tindakan seperti program rehabilitasi dan penggunaan alat bantu yang secara bersama dapat membantu penderita dalam memerangi nyeri dan inflamasi pada penyakit reumatik, dan akhirnya mungkin penderita memerlukan tindakan pembedahan untuk menanggulangi penyakitnya.

KESIMPULAN

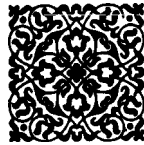
Nyeri dan inflamasi merupakan gejala utama dari penyakit reumatik. Beratnya rasa nyeri tergantung dari beratnya penyakit dan ambang nyeri dari penderita. Dikenal nyeri mekanik yang membutuhkan tindakan operatif dan nyeri inflamasi yang dapat ditekan dengan OAINS. Analgetik hanya bekerja singkat dan tidak punya efek terhadap nyeri inflamasi. OAINS bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase untuk mencegah transformasi asam arakhidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin, tromboksan dan leukotrien yang dianggap sebagai penyebab terjadinya gejala nyeri dan infla-

masi, walaupun ada pendapat bahwa prostaglandin mempunyai efek positif terhadap inflamasi.

Mekanisme pasti dari aksi kerja OAINS terhadap inflamasi belum sepenuhnya diketahui dengan pasti. Secara klinis walaupun berbagai OAINS mempunyai efektifitas yang sama, terdapat perbedaan respon individu di antara penderita. Medikamentosa hanyalah sebagian dari program dalam mengelola penyakit reumatik.

KEPUSTAKAAN

1. Harry Isbagio. Medikamentosa pada osteoarthritis: Peranan obat anti-inflamasi non-steroid, prostaglandin dan interleukin pada rawan sendi. Simposium Osteoarthritis KOPAPDI VIII, Yogyakarta, 24-30 Juni 1990.
2. Huskisson EC. Pain in rheumatic disorders and its medical control. Kumpulan Naskah Lengkap Simposium Nyeri pada Penderita Reumatik. Biennial Meeting IRA. Jakarta, 9 Mei 1981.
3. Paulus HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Kelley WN et al (ed). Textbook of Rheumatology. Third edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company. 1989, p. 765.
4. Weissmann G. Suppression of Inflammation in Rheumatoid Arthritis: The Role of Prostaglandin. In: New Frontiers in Prostaglandin Therapeutics. Excerpta Medica. 1989, p. 1.



Idleness is only a refuge of weak mind
(Philip DS Chesterfield)