

Efek Samping Obat Anti Inflamasi Non Steroid

A.R. Nasutlon

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

PENDAHULUAN

Dengan bertambah luasnya penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid, maka terjadinya efek samping tak dapat dihindarkan. Pada umumnya OAINS mempunyai spektrum yang sama dalam toksisitas klinis, walaupun efek samping tertentu bervariasi pada senyawa tersebut. Karen adanya efek samping dan efek toksik (yang berkaitan dengan dosis), maka diperlukan pengamatan yang teliti pada setiap penggunaan obat anti inflamasi non steroid untuk setiap kali membandingkan antara manfaat dan risikonya.

Efek samping yang penting terjadi pada traktus gastrointestinalis, sistim saraf pusat, sistim hematopoetik, ginjal, kulit dan hati. Talc ada satupun OAINS yang sama sekali aman, bahkan aspirin yang merupakan obat yang paling sering digunakan dan cukup efektif, mempunyai efek samping yang lebih sering dan lebih berbahaya jika diberikan dalam dosis yang berlebihan.

TRAKTUS GASTROINTESTINALIS

Oleh karena penekanan terhadap sintesis prostaglandin, maka OAINS cenderung menyebabkan iritasi lambung dan mengeksaserbasi ulkus peptikum.

Pada hewan percobaan terlihat bahwa prostaglandin mengakibatkan penekanan sekresi asam lambung dan membantu pertahanan mukosa lambung, jadi prostaglandin bersifat sitoprotektif gastrointestinal.

Pada manusia pemberian prostaglandin dapat mengurangi insiden kehilangan darah melalui tinja yang diakibatkan aspirin dan secara endoskopis dapat terlihat adanya perbaikan dari kerusakan mukosa lambung dan duodenum.

Gejala lain yang diakibatkan oleh OAINS antara lain dispepsia, nyeri epigastrium, indigesti, *heart burn* (rasa seperti terbakar), nausea dan vomitus.

Telah terbukti bahwa obat-obat tersebut menyebabkan lesi mukosa yang dapat bervariasi dari hiperemia sampai gastritis difus, erosi superfisiil atau ulkus. Kehilangan darah samar dapat terjadi terutama pada penggunaan aspirin atau OAINS lainnya bahkan dapat pula terjadi perdarahan gastrointestinal yang masif.

Indometasin, sulindak dan natrium mefenamat mempunyai resirkulasi enterohepatik yang luas, yang menambah pemaparan obat-obat ini dan meningkatkan toksisitas gastrointestinalnya. Indometasin dilaporkan dapat mengakibatkan iritasi setempat langsung yang dapat menimbulkan perforasi.

Caruso dkk. meneliti secara gastroskopis efek 12 OAINS yang diberikan tunggal atau secara kombinasi pada 164 pasien dengan Artritis Reumatoid dan 84 pasien dengan Osteoartritis. Selama 1 tahun pengobatan, ternyata 31 pasien secara endoskopis dipastikan mengalami lesi gaster. Lesi terdapat pada 51% pasien yang mendapat pengobatan OAINS multipel. Semua OAINS menyebabkan kerusakan gaster, yang terbesar adalah yang disebabkan oleh aspirin dan yang paling kurang adalah sulindak dan diflunisal.

Laporan lain menunjukkan bahwa yang paling minimal merusak mukosa adalah sulindak, aspirin *enteric coated* dan ibuprofen 1200 mg/hr. Tidak terdapat korelasi antara gejala subyektif dengan hasil endoskopi. Berbeda dengan aspirin, maka salisilat yang non asetilasi tidak berhubungan langsung dengan peningkatan kehilangan darah akibat lesi gastrointestinal.

Perdarahan gastrointestinal yang dicetuskan oleh aspirin dan OAINS cenderung lebih berat, oleh karena obit ini dapat menunmkan agregasi trombosit dengan mekanisme penekanan pada siklo-oksigenase. Jadi efek antikoagulan trombosit yang memanjang pada penggunaan aspirin, disebabkan oleh adanya asetilasi siklooksigenase trombosit yang irreversibel. Hal ini terdapat pula pada penggunaan OAINS lain dan tergantung pula

pada konsentrasinya. Proses ini menetap selama trombosit masih terpapar dalam konsentrasi yang cukup tinggi dengan obat tersebut.

Diperkirakan ulkus gastrointestinal, perdarahan dan perforasi terjadi kurang lebih 1–2% dari seluruh pasien yang menggunakan GAINS selama 3 bulan dan 2–5% pada mereka yang menggunakannya selama 1 tahun. Risiko kumulatif dari keadaan yang serius ini, tampaknya meningkat dengan lamanya pengobatan dan lebih meningkat lagi pada penderita yang sebelumnya menderita ulkus peptik.

Kematian sering terjadi pada penderita usia lanjut atau pada mereka yang keadaan umumnya lemah. Dosis yang tinggi, memberi risiko yang lebih tinggi. Penyakit yang diderita pasien, umur dan derajat inflamasi perlu dipertimbangkan dalam menentukan dosis optimal dan setiap awal terapi dimulai dengan dosis serendah mungkin yang masih cukup adekuat untuk menekan gejala. Efek samping gastrointestinal yang lain ialah stomatitis, diare, ulserasi oesofagus, perforasi divertikulum kolon dan pankreas.

HATI DAN LIMPA

Pada penelitian dari FDA terlihat bahwa pada 5,4% pasien Arthritis Reumatoid yang diobati dengan aspirin, ditemukan peningkatan persisten lebih dari 1 test fungsi hati, dan hal yang sama ditemui juga pada 2,9% pasien yang diobati dengan OAINS lainnya. Keadaan ini biasanya tanpa gejala dan penghentian atau penurunan dosis umumnya dapat menormalkan kembali nilai transaminase. Usia lanjut, fungsi ginjal yang menurun, penggunaan obat multipel, dosis yang tinggi, terapi jangka lama merupakan faktor yang dapat meningkatkan risiko toksisitas hati. Pemanjangan masa protrombin dan hiperbilirubinemia merupakan tanda prognostik yang buruk dan merupakan pula tanda awal dari penyakit hati yang progresif yang dapat mengakibatkan nekrosis hati yang fatal.

GINJAL

Prostaglandin Vasodilator E2 dan I1 meningkatkan aliran darah ginjal, meningkatkan ekskresi air, meningkatkan ekskresi natrium klorida dan merangsang sekresi renin. Sedang PGF_{2a} dan TxA₂ yang vasokonstriktor dapat menurunkan fungsi ginjal pada keadaan glomerulonefritis akibat rejeksi transplantasi. PGE₂ dan PGI₂ yang dibentuk di dalam glomerulus mempunyai pengaruh terutama pada aliran darah dan tingkat filtrasi glomerulus; PGI₁ yang diproduksi pada arteriol ginjal juga mengatur aliran darah ginjal. PGE₂ yang disintesis oleh sel interstitial medula, membantu mengatur aliran darah ginjal ke medula; PGE₂ juga disintesis di dalam duktus koligentes, dapat mengubah permeabilitas duktus terhadap air dan reaksinya terhadap hormon antidiuretik.

Pada hewan percobaan (anjing), dapat diperlihatkan adanya penurunan aliran darah ginjal dengan memberikan infus Angiotensin II atau dengan menjepit arteri ginjal utama. Hal ini diikuti dengan peningkatan sintesis PGE₂ dan peningkatan kompensasi peredaran darah. Bila diberikan OAINS pada keadaan tersebut,

terjadi penurunan aliran darah ginjal yang makin hebat akibat terhambatnya sintesis PGE₂ vasodilator.

Pada orang sehat, dengan hidrasi yang cukup dan ginjal yang normal, PGE₂ dan Prostasiklin (PGI₂) tidak memegang peranan dalam pengendalian fungsi ginjal. Tetapi pada keadaan tertentu dengan sires sirkulasi yang Fling disertai dengan peningkatan Angiotensin II dan Katekolamin, maka Prostaglandin vasodilator yang dibentuk lokal menjadi penting untuk mempertahankan fungsi ginjal yang cukup. Pada tikus yang diinduksi menjadi glomerulonefritis imun secara eksperimental, maka penyumbatan ureter dan penyumbatan vena ginjal akan diikuti dengan produksi yang meningkat dari vasokonstriksi ginjal kronik.

Dengan meningkatnya pengetahuan tentang peran jalur siklooksigenase dalam metabolisme asam arakidonat dan hemodinamika ginjal, maka pengaruh OAINS terhadap ginjal dapat dimengerti. Pengaruh zat ini terhadap ginjal langsung berhubungan dengan potensinya dalam menghambat produksi prostaglandin ginjal, seperti yang terlihat dengan hambatan ekskresi prostaglandin urin. Pada orang yang mempunyai faktor predisposisi, penekanan produksi prostaglandin kompensatorik dapat mengakibatkan pengurangan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus disertai retensi cairan, edema dan peningkatan kadar kreatinin serum. Yang paling mempunyai risiko ialah penderita gagal jantung, SLE, glomerulonefritis kronik, kegagalan hati dengan mites, bayi prematur dan mereka yang menggunakan diuretika. Penurunan aliran darah meduler yang mencolok dapat mengakibatkan terjadinya nekrosis kapiler. Penghambatan siklo-oksigenase dapat menyebabkan terjadinya hiperkalemi, hal ini sering sekali terjadi pada penderita diabetes melitus, penderita insufisiensi ginjal ringan hingga sedang dan penderita yang menggunakan penyekat beta, inhibitor enzim yang mengubah angiotensin, atau diuretika yang menjaga kalium (*potassium sparing*). Penghambat siklo-oksigenase ternyata juga menurunkan daya kerja obat anti hipertensi dan daya kerja obat diuretik.

Dengan luasnya penggunaan aspirin dan OAINS, sedangkan laporan yang dipublikasi mengenai nefrotoksitas relatif sedikit maka laporan tentang insufisiensi ginjal iskemik yang diinduksi oleh OAINS lebih sering terjadi pada pasien yang dirawat dibandingkan dengan pasien yang berobat jalan, dan hiperkalemi yang disebabkan OAINS lebih sering ditemukan daripada insufisiensi ginjal akut.

Beberapa studi menemukan bahwa pada penggunaan sulindak, maka metabolitnya berupa sulfide sulindak aktif akan dioksidasi oleh ginjal menjadi metabolit sulfon yang inaktif atau menjadi produk sulindak yang relatif tidak aktif. Hal ini dapat mencegah terjadinya insufisiensi ginjal. Akan tetapi peneliti lain menemukan kerusakan fungsi ginjal atau hambatan prostaglandin yang disintesis ginjal akibat sulindak, terutama pada pasien-pasien yang mempunyai hemodinamik buruk dan dengan dosis sulindak yang tinggi. Oleh karena itu kita harus berhati-hati sekali mengobati pasien berisiko tinggi dengan OAINS tersebut, walaupun sulindak atau salisilat yang non asetilasi (yang hambatan siklo-oksigenasanya lemah) lebih di-

sukai daripada inhibitor-inhibitor siklo-oksigenase yang kuat seperti indometasin.

Tipe ke dua dari gangguan ginjal oleh OAINS yaitu reaksi idiosinkrasi yang disertai dengan proteinuria yang masif dan nefritis interstitial yang akut. Kadang ditemukan pula fenomena hipersensitivitas seperti demam, ruam kulit dan eosinofili. Biopsi ginjal memperlihatkan nefritis interstitial difus yang didominasi oleh infiltrasi limfosit. Sindrom ini telah ditemukan praktis pada semua OAINS, tapi yang terbanyak didapati pada penggunaan fenoprofen. Setelah penghentian OAINS penyembuhan sempurna dari fungsi ginjal terjadi walaupun kadang-kadang diperlukan dialisa atau kortikosteroid dosis tinggi atau kombinasi keduanya untuk memperbaiki fungsi ginjal.

Mekanisme yang ketiga, ialah toksisitas ginjal oleh OAINS disebabkan oleh pengendapan asam urat intratubuler oleh obat suprofen atau dengan metabolit dari obat benoxaprofen. Nyeri hebat tiba-tiba daerah pinggang kanan-kiri dapat timbul 2–3 jam setelah dosis pertama atau kedua dari suprofen, biasanya disertai dengan peningkatan kadar kreatinin serum, hematuria mikroskopik, proteinuri ringan dan poliuri. Yang sering terkena adalah pria usia muda. Pada semua kasus, nyeri akan hilang dan fungsi ginjal kembali normal dalam beberapa hari hingga beberapa minggu. Pada beberapa keadaan, sindrom ini ditemukan pula pada penggunaan urikosurik yang kuat; karena waktu paruhnya sangat pendek, maka gangguan tersebut ini hanya timbul selama beberapa jam. Secara teoritis pada penderita hiperurikosemi dengan win yang asam dan aliran win yang kurang adekuat akan terjadi peningkatan kristal asam urat yang mengakibatkan obstruksi tubuli temporer. Sindrom ini dapat dicegah dengan memastikan bahwa pasien cukup hidrasinya sebelum menggunakan OAINS. Sementara itu pabrik yang membuat suprofen telah menariknya dari pasaran karena pengaruh ini; sedangkan gagal ginjal yang berhubungan dengan benaxoprofen mungkin berkaitan dengan penumpukan intratubuler metabolit benaxoprofen, sama dengan benda globuler yang telah ditemukan secara mikroskopik Mutl win.

Umumnya gagal ginjal kronik dianggap bukan akibat pengobatan OAINS.

Penderita yang mempunyai penyakit yang termasuk faktor predisposisi atau sedang menggunakan obat tertentu harus diobati dengan dosis serendah mungkin tetapi yang masih cukup efektif, dengan obat penghambat sildoksigenase ginjal yang lemah dan harus diobservasi dengan ketat. Dianjurkan pengukuran kreatinin serum dan elektrolit berkala setiap 5–7 hari.

KULIT

Suatu spektrum yang luas dari reaksi kulit telah dikaitkan dengan OAINS. Menurut laporan Akademi Dermatologi di Amerika tahun 1984, reaksi kulit paling sedikit dilaporkan pada penggunaan piroksikam, zomepirac, sulindak, sodium meclofenamat, benaxoprofen. Erupsi morbiliform yang ringan, reaksi-reaksi obat yang menetap, reaksi-reaksi fotosensitivitas, erupsi-erupsi vesikobulosa, *serum sickness* dan eritoderma exfoliatif semuanya pernah dilaporkan. Hampir semua OAINS dapat menyebabkan urtikaria terutama pada pasien yang sensitif dengan yang luar biasa dari reaksi hipersensitivitas, dapat terjadi path

aspirin.

REAKSI HIPERSENSITIVITAS

Pada beberapa pasien dengan asma bronkial, terutama yang mempunyai trias: rinitis vasomotor, poliposis nasal dan asma akut sering mengalami reaksi ini. Hal ini disebabkan oleh hambatan prostaglandin yang bersifat bronkodilator.

Hambatan terhadap jalur siklo-oksigenase akan mendorong metabolisme asam arakidonat ke arah pembentukan produk lipoksigenase seperti zat anafilaksis yang bereaksi lambat dan leukotrien (C4 dan D4). Zat-zat ini dapat mencetuskan bronkospasme. Pasien yang mempunyai reaksi seperti ini umumnya sensitif terhadap OAINS oleh karena itu harus dihindari.

Reaksi anafilaksis telah dilaporkan pada beberapa OAINS terutama tolmetin dan zomepirac. Zomepirac telah ditarik dari peredaran oleh karena efek sampingnya.

SISTEM HEMATOPOETIK

Anemia aplastik, agranulositosis dan trombositopeni jarang dikaitkan dengan OAINS, tetapi menonjol sebagai penyebab kematian yang dikaitkan dengan obat-obat ini. Didasarkan atas perkiraan adanya 22 kematian akibat kelainan darah per 1 juta penderita dan perkiraan FDA terdapat 16 kematian per 1 juta, maka fenilbutason tidak dianjurkan untuk pengobatan pertama pada keadaan apapun. Risiko ini meningkat lebih kurang 6 kali pada wanita yang umurnya lebih dari 60 tahun. Berbagai laporan terpisah tentang kelainan darah yang berhubungan dengan OAINS telah banyak dipublikasi. Suatu studi kasus kontrol yang besar memperlihatkan adanya hubungan dengan indometasin dan fenilbutason, dengan risiko sebesar 10,1/1 juta dan 6,6/1 juta. Oleh karena jarangnyanya masalah ini dan kejadiannya tidak dapat diduga maka perlu dilakukan pengawasan dengan menghitung sel darah rutin. Perlu pertimbangan matang jika akan memberikan fenilbutason atau oxifenbutason pada wanita lebih dari 60 tahun.

OAINS mengganggu secara reversibel agregasi trombosit dengan cara menghambat siklo-oksigenase trombosit, dan menghambat sintesis Tx_{A2}. Efek ini menetap hanya selama obat itu ada, tetapi dapat meningkatkan beratnya perdarahan gastrointestinal. Pada keadaan preoperatif OAINS harus dihentikan cukup lama sebelum pembedahan untuk memberi kesempatan ekskresi obat yang lengkap, lebih kurang 4–5 kali waktu paruh dari obat. Jadi obat-obat yang mempunyai waktu paruh pendek, seperti tolmetin/ibuprofen, dapat dihentikan 18–24 jam preoperatif, sementara obat-obat dengan waktu paruh panjang seperti piroksikam harus dihentikan 8 hari sebelum pembedahan.

SISTIM SARAF PUSAT

Nyeri kepala dan pusing terjadi pada pasien-pasien yang memakai indometasin. Depresi, konvulsi, rasa lelah, halusinasi, reaksi depersonalisasi, kejang, sinkop pernah dilaporkan. Penderita usia lanjut yang menggunakan naproxen/ibuprofen telah dilaporkan mengalami disfungsi kognitif, kehilangan personalitas, pelupa, depresi, tidak dapat tidur, iritasi, rasa ringan kepala hingga paranoid. Meningitis akut aseptik agaknya suatu tipe pasien dengan SLE/MCTD yang diobati dengan ibuprofen,

sulindac, tolmetin.

EFEK SAMPING LAIN

Edema paru-paru telah dilaporkan sehubungan dengan penggunaan fenilbutazon dan infiltrat paru-paru dengan naproxen. Ginekomastia dihubungkan dengan sulindac, alopesia dengan ibuprofen dan pembesaran timid dengan oksifenobutason.

DOSIS BERLEBIH DARI OAINS

Dosis berlebih dari GAINS yang terjadi akut tidak setoksik *overdosis* aspirin/salisilat. Kebanyakan pasien tidak menimbulkan gejala dan ada yang baru timbul 4 jam setelah makan. Gejala yang ada di samping kematian ialah gejala depresi SSP, kejang-kejang, apnoe, nistagmus, penglihatan kabur, diplopia, sakit kepala, tinitus, bradikardi, hipotensi, sakit perut, mual, muntah, hematuria, fungsi ginjal abnormal dan henti jantung.

Pengobatan antara lain membersihkan isi perut, observasi dan pemberian cairan.

KESIMPULAN

Hingga saat ini belum ada GAINS yang aman dari efek samping. Efek samping yang sering ditemukan terutama pada sistem gastrointestinal. Efek samping lainnya yang penting ialah pada ginjal karena dapat mengakibatkan gagal ginjal. Sebagian besar efek samping terjadi akibat penekanan pembentukan prostaglandin pada jalur siklo-oksigenase.

Mengingat efek sampingnya, setiap pemberian GAINS harus dalam pengawasan dokter.

KEPUSTAKAAN

1. Mowat AG. Non steroidal anti inflammatory drugs, *Medicine International* (Quarterly Ed. 1985; 2: 937.
2. Paulus HE, Furst DE. Aspirin and other nonsteroidal anti inflammatory drugs. In: *Arthritis and Allied conditions. A textbook of Rheumatology*. McCarthy DJ. Ed. Tenth ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985, p. 453.
3. Paulus HE. Nonsteroid antiinflammatory drugs. In: *Textbook of Rheumatology*. Eds. Kelley et al. Third ed. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Co. 1989, p. 765.
4. Schumacher HR. Clinical Pharmacology of the Anti Rheumatic drugs. In: *Primer on the Rheumatic Disease*. Ninth ed. Atlanta G.A: Arthritis Foundation. 1988, p. 282.



*I do not pray for a lighter toad, but for a stronger back,
(Philips Brook)*