

Penghambat Siklooksigenase-2: Obat Analgesik Anti-inflamasi Nonsteroid (Ains) Masa Depan

Cyclooxygenase-2 Inhibitor: The Future Anti-Inflammation Non-Steroidal Drugs (NSAIDs)

Wiwik Kusumawati

Bagian Farmakologi FK Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) exert its action through inhibition of prostaglandin (PG) synthesis. These drugs act by inhibition of cyclooxygenase (COX) which involve in PG synthesis. COX-1 which is involved in PG synthesis may maintains normal gastric mucosa and influences kidney function. COX-2 a COX-1 homolog which is induced by inflammatory stimuli is inhibited by NSAIDs. The anti-inflammatory actions of NSAIDs are due to the inhibition of COX-2, whereas the unwanted side effects such as irritation of the stomach lining and toxic effect on the kidney are due to inhibition of the COX-1. In the treatment of inflammatory diseases such as osteoarthritis, using NSAIDs with selective COX-2 inhibition show effective benefit with minimal gastrointestinal side effect.

Key words : NSAIDs – COX – PG – Side effect

Abstrak

Obat analgesik anti-inflamasi nonsteroid (AINS) bekerja menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) sehingga sintesis prostaglandin (PG) juga terhambat. COX-1 yang terlibat dalam sintesis PG dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan pertahanan mukosa lambung, sehingga hambatan pada COX-1 oleh obat AINS dapat menyebabkan timbulnya efek samping pada lambung dan ginjal. COX-2 suatu homolog COX-1 terinduksi pada keadaan inflamasi dapat dihambat oleh obat AINS. Oleh karena itu obat AINS yang selektif menghambat COX-2 akan lebih menguntungkan terapi penyakit inflamasi seperti osteoarthritis karena efek samping pada saluran cerna dan ginjal dapat dicegah.

Kata kunci : Obat AINS – COX – PG – Efek samping

Pendahuluan

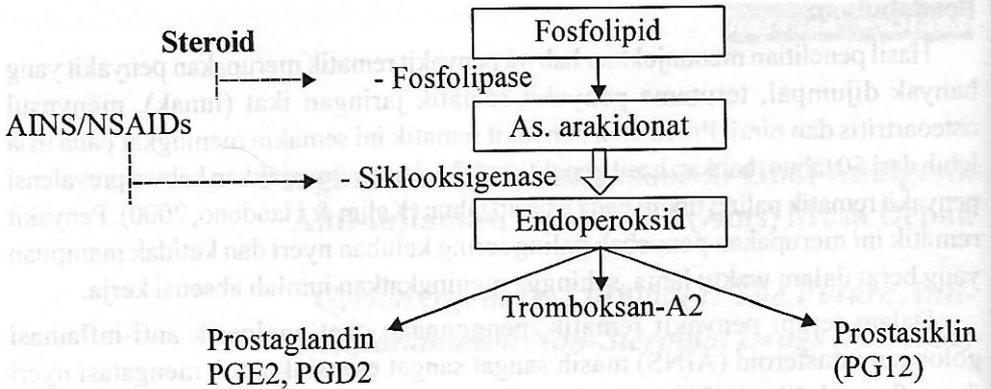
Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyakit rematik merupakan penyakit yang banyak dijumpai, terutama penyakit rematik jaringan ikat (lunak), menyusul osteoarthritis dan pirai. Prevalensi penyakit rematik ini semakin meningkat pada usia lebih dari 50 tahun, bahkan hasil penelitian di Malang menunjukkan bahwa prevalensi penyakit rematik paling tinggi pada usia 40 tahun (Kalim & Handono, 2000). Penyakit rematik ini merupakan penyebab paling sering keluhan nyeri dan ketidak mampuan yang berat dalam waktu lama, sehingga meningkatkan jumlah absensi kerja.

Dalam terapi penyakit rematik, penggunaan obat analgesik anti-inflamasi golongan nonsteroid (AINS) masih sangat sangat esensial untuk mengatasi nyeri dan inflamasi. Obat AINS paling banyak diresepkan bahkan sebagian dijual bebas dan dapat diperoleh tanpa menggunakan resep dokter untuk mengatasi penyakit rematik ini, sehingga perlu hati-hati karena penggunaan obat AINS signifikan dengan timbulnya efek samping terutama pada saluran cerna dan ginjal. Efek samping yang paling serius dari obat AINS adalah perdarahan lambung dan pada usia di atas 65 tahun efek samping ini menimbulkan resiko kematian yang besar (Fries *cit.* Kalim & Handono, 2000).

Sehubungan dengan hal itu maka telah dikembangkan obat AINS yang efektif untuk terapi penyakit rematik dan lebih aman dengan resiko efek samping minimal pada lambung dan ginjal.

Penghambat COX-2

Obat AINS menghilangkan nyeri dan inflamasi dengan menghambat *cyclooxygenase* (COX) yang mengkatalisasi perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin (gambar 1). Sintesis prostaglandin selain dapat dihambat oleh obat AINS juga oleh obat anti-inflamasi golongan steroida (prednison, hidrokortison, betametason) dengan menghambat fosfolipase sehingga sintesis asam arakidonat menjadi terhambat. Prostaglandin merupakan senyawa autakoid mempunyai efek fisiologis yang luas dan terlibat dalam proses inflamasi (PGE₂, PGE₁), nyeri (PGE₂), demam (PGE₂), serta agregasi trombosit (PGI₂). Hambatan sintesis prostaglandin oleh analgesik AINS seperti aspirin dapat menghilangkan nyeri, inflamasi, demam, dan mencegah pembekuan darah (Anonim, 1999).



Gambar 1. Biosintesis Prostaglandin (Neal,1997)

Enzim siklooksigenase-1 atau yang lebih dikenal dengan COX-1 terdapat pada hampir semua jaringan sebagai *housekeeper enzyme*, mempunyai fungsi sebagai pelindung mukosa lambung dan mempengaruhi fungsi ginjal, sehingga hambatan pada COX-1 akan menyebabkan gangguan terutama pada saluran cerna (dispepsia, mual, gastritis, perdarahan serta perforasi) dan ginjal. COX-2 yang berhasil disintesis pada tahun 1991 merupakan homolog COX-1 (60 %), mempunyai afinitas yang sama dalam menghambat sintesis prostaglandin (Gotlieb, 1999). COX-2 tidak terdapat pada keadaan normal, melainkan diinduksi pada keadaan inflamasi artinya enzim ini meningkat apabila ada proses inflamasi seperti arthritis. Hambatan pada COX-2 akan menimbulkan efek yang menguntungkan dalam terapi penyakit inflamasi dibandingkan dengan hambatan pada COX-1(Gotlieb, 1999).

Tabel 1. Nilai IC₅₀ dan Rasio COX-2/COX-1 pada Makrofag Peritoneum Marmot (Gotlieb,1999)

NSAIDs	Cox-2 IC ₅₀ Micromol/liter	Cox-2 IC ₅₀ Micromol/liter	Ratio COX-2/ COX-1
Meloxicam	0,0019	0,00577	0,33
Diclofenac	0,0019	0,000855	2,2
Piroxicam	0,175	0,00527	33
Tenoxicam	0,322	0,201	15
Indomethacin	0,00636	0,00021	30

Obat analgesik AINS masing-masing mempunyai potensi yang berbeda dalam menghambat COX-1 maupun COX-2 dan ini menunjukkan pula efek samping yang bervariasi obat AINS pada dosis inflamasi. Analisis tentang rasio COX-2/COX-1 dan efek samping obat AINS menunjukkan bahwa makin kecil rasio COX-2/COX-1 maka

makin lemah hambatan terhadap COX-1 dan makin kecil pula resiko efek sampingnya (tabel 1). Piroksikam (33) dan indometasin (30) merupakan contoh obat AINS dengan efek samping yang paling besar pada saluran cerna, mempunyai potensi yang lebih besar terhadap COX-1 dari pada COX-2 (Gotlieb, 1999).

Obat Penghambat COX-2 Selektif

Celecoxib (celebrex) merupakan obat pertama dari kelompok COX-2 inhibitor yang direkomendasikan oleh FDA untuk terapi osteoarthritis dan penyakit rematik, hal ini berdasarkan hasil riset yang menunjukkan berkurangnya atau bahkan tidak adanya efek samping saluran cerna pada penggunaan obat ini (Vane, 1999). Celecoxib lebih selektif terhadap COX-2 dibandingkan COX-1, obat ini tidak menghambat COX-1 pada dosis terapi (tidak seperti obat AINS umumnya). Meloxicam salah satu dari COX-2 inhibitor yang lebih disukai yang sudah dikembangkan, selektivitasnya terhadap COX-2 tiga kali lebih besar dibandingkan celecoxib. Namun dari hasil analisis, kadar terapi meloxicam menunjukkan lebih besar dari pada yang diperlukan untuk menghambat COX-1, sehingga akan terjadi hambatan pada COX-1 sehingga meloxicam bukan inhibitor COX-2 yang spesifik. Sebaliknya, pada dosis terapi celecoxib kadar dalam plasmanya tidak melebihi kadar yang dibutuhkan untuk menghambat COX-1, obat ini merupakan inhibitor COX-2 yang spesifik dan efektif. Obat-obat dengan selektivitas terhadap COX-2 yang jauh lebih tinggi dari kedua obat tersebut sekarang sedang dalam penelitian (Vane, 1999).

Penutup

Dengan ditemukannya dan dikembangkannya obat AINS yang spesifik dan selektif menghambat COX-2, maka didapatkan keuntungan klinis yang lebih besar dalam penatalaksanaan penyakit rematik seperti osteoarthritis karena resiko timbulnya efek samping pada lambung dan ginjal semakin kecil.

Daftar Pustaka

- Anonim, (1999), Aspirin and Tylenol as Enzyme Inhibitors, (<http://pharmacy.drake.edu/faculty/Lhenderson/Unit2/AspirinTylenolEicSyn.html>).
- Gotlieb, D., (1999), COX 1 and 2 : The cyclooxygenase systems, (<http://www.arthritis.co.za/cox.html>).
- Kalim, H., & Handono, K., (2000), Masalah Penyakit Rematik di Indonesia serta Upaya-Upaya Penanggulangannya, *Konas IKAFI*, Malang.
- Neal, MJ., (1997), Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in *Medical Pharmacology at a Glance*, Blackwell Science Ltd.
- Setiabudy, R., (2000), Penggunaan Rasional Obat Anti-inflamasi Nonsteroid, *Majalah Farmakologi dan Terapi Indonesia* 13 (1): 29-33.
- Vane, SJR., (1999) Selective COX-2 inhibition A way forward for NSAID development, (<http://www.rheumaclub.com/COX2/SeICOX2.htm>).