

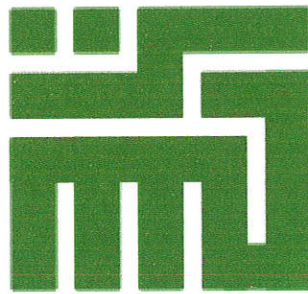
PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN ENZIM

SIKLOOKSIGENASE BAGI PENDEKITA REMATIK

ARTRITIS DITINJAU DARI KEDOKTERAN

DAN ISLAM

3087



Oleh :

YULI MULYASARI

NPM : 110 2001 294

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu

syarat untuk mencapai gelar DOKTER pada

Fakultas Kedokteran Universitas YARSI

J a k a r t a

April 2010

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan dihadapan Komisi Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta,

Komisi Penguji,

Ketua,

(Dr. H.M. Syamsir, MS)

Pembimbing Agama,

(Drs. M. Arsyad, MA)

Pembimbing Medik,

(Harliansyah, PhD)

!

Rasa sakit atau nyeri sendi mengundang penderita untuk segera mengobatinya melalui kaidah ilmu farmakoterapi, fisioterapi atau pembedahan. Nyeri pada penyakit rematik terutama disebabkan oleh adanya inflamasi yang mengakibatkan dilepaskannya mediator-mediator kimia seperti amina vasokatif, protease plasma, asam arakidonat dan prostaglandin. Prostaglandin (PG) berperan dalam meningkatkan dan memperpanjang rasa nyeri yang disebabkan oleh suatu rangsangan. Pada kebanyakan penderita yang menggunakan analgetika sederhana seperti parasetamol dan ibuprofen belum mampu mengontrol rasa sakit akibat artritis. Adapun beberapa obat anti-inflamasi non-steroid (AINS) ternyata efektif mengontrol rasa sakit akibat inflamasi rematik. Obat anti-inflamasi non-steroid ini telah digunakan dalam pengobatan sejak lebih dari satu abad yang lalu. Mekanisme kerja golongan obat ini, melalui penghambatan enzim siklooksigenase yang terdapat dalam dua isoform - siklooksigenase-1 (COX-1) dan -2 (COX-2). Penggunaan aspirin jauh lebih banyak dibandingkan dengan AINS yang lain karena penghambatannya berhubungan dengan sistem biosintesis prostaglandin (PG) sebagai mediator inflamasi. Aspirin menghambat lebih banyak enzim COX-1 daripada COX-2. Dalam hal ini aspirin membentuk asetilasi pada residu serin 259 dan 516 dari enzim COX sehingga perubahan arakidonat menjadi prostaglandin akan dihambat. Islam membolehkan penggunaan aspirin sebagai anti rematik karena kemashlahatannya lebih utama dibandingkan mudharatnya.

**PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN ENZIM SIKLOOKSIGENASE
BAGI PENDERITA REMATIK ARTRITIS DITINJAU DARI
SEGI KEDOKTERAN DAN ISLAM**

KATA PENGANTAR

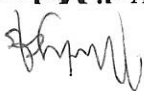
Alhamdulillah, segala puji dan syukur saya panjatkan kehadiran kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN ENZIM SIKLOOKSIGENASE BAGI PENDEBITA REMATIK ARTRITIS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**. Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah saya menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu terutama :

1. Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM, selaku Dekan FK Universitas YARSI beserta jajarannya.
2. Dr. H.M. Syamsir, MS selaku Ketua Komisi Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji saya pada saat ujian dan terima kasih atas segala saran dan kritik yang telah bapak berikan.
3. Harliansyah, PhD selaku Dosen dan Pembimbing medik. Beliau dengan segala

kesibukan dan padatnya aktivitas, masih dapat meluangkan waktunya untuk membimbing saya, selalu memberikan arahan, nasehat, semangat untuk menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih sebesar-besarnya dan dengan segala kerendahan hati saya mendoakan semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada Bapak dan keluarga.

Yuli Mulyasari



Jakarta, April 2010

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

4. Drs. M. Arsyad MA selaku Dosen dan Pembimbing Agama yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi agama ini terutama tinjauan dari segi Agama Islam. Beliau telah membimbing, memberikan arahan dan mengoreksi setiap lembar skripsi yang saya buat. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada Bapak dan keluarga.

5. Keluarga tercinta, terima kasih atas dorongan, semangat, kasih sayang dan doa yang tidak pernah putus yang telah diberikan sehingga skripsi ini terselesaikan. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari sempurna, oleh karena itu dengan senang hati saya menerima saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya saya berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi saya khususnya, Civitas Akademika Universitas YARSI dan masyarakat pada umumnya.

2.1. Rematik Arthritis..... 6

2.1.1. Etiologi..... 6

2.1.2. Patogenesis Molekular..... 8

2.1.3. Gejala Klinis..... 10

2.1.4. Diagnosis..... 12

DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN

SIKLOKSIGENASE BAGI PENDEKITA REMATIK ARTRITIS

BAB II PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN ENZIM

1.1. Latar Belakang 1

1.2. Permasalahan 3

1.3. Tujuan 4

1.4. Manfaat 4

BAB I PENDAHULUAN

PERNYATAAN PERSEFUJUAN..... i

ABSTRAK ii

KATA PENGANTAR..... iii

DAFTAR ISI v

DAFTAR GAMBAR..... viii

DAFTAR TABEL..... ix

halaman

DAFTAR ISI

14	2.1.5. Penatalaksanaan.....
15	2.2. Enzim Siklooksigenase.....
18	2.2.1. Penggolongannya.....
18	2.2.2. Mekanisme Kerja.....
21	2.3. Inflamasi.....
21	2.3.1. Etiologi.....
22	2.3.2. Tanda-tanda Inflamasi.....
24	2.3.3. Mekanisme Inflamasi.....
25	2.3.4. Inflamasi Akut.....
29	2.3.5. Inflamasi Kronis.....
32	2.3.6. Mediator Inflamasi.....
40	2.4. Aspirin.....
41	2.4.1. Efek Aspirin.....
42	2.4.2. Farmakokinetik.....
44	2.4.3. Struktur Kimia.....
44	2.5. Mekanisme Aspirin Terhadap Penghambatan Enzim Siklooksigenase.....
44
47	3.1. Pandangan Islam Terhadap Aspirin.....
49	3.2. Pandangan Islam Terhadap Penghambatan Enzim Siklooksigenase..

**BAB III PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN ENZIM
SIKLOOKSIGENASE BAGI PENDEKITA REMATIK ARTRITIS
DITINJAU DARI AGAMA ISLAM**

	DAFTAR PUSTAKA
61	5.2. Saran
60	5.1. Kesimpulan
60	BAB V KESIMPULAN DAN SARAN
58	ARTRITIS
	ENZIM SIKLOOKSIGENASE BAGI PENDEKITA REMATIK
	MENGENAI PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN
	BAB IV KAITAN Pandangan Antara Kedokteran Dan Islam
55	Enzim Siklooksigenase Bagi Penderita Rematik Artritis.....
	3.4. Pandangan Islam Terhadap Pengaruh Aspirin Pada Penghambatan
53	3.3. Pandangan Islam Terhadap Rematik Artritis.....

Gambar 2.1	Faktor-faktor etiologi pada penderita rematik artritis	7
Gambar 2.2	Patogenesis rematik artritis	9
Gambar 2.3	Rematik artritis	11
Gambar 2.4	Enzim siklooksigenase.....	17
Gambar 2.5	Model pembentukan prostaglandin dengan katalisis enzim COX	20
Gambar 2.6	Proses perjalanan inflamasi dalam tubuh melalui aktivitas rangsang	24
Gambar 2.7	Inflamasi akut	28
Gambar 2.8	Perbedaan antara inflamasi akut dan kronik.....	30
Gambar 2.9	Gangguan dan akibat inflamasi	31
Gambar 2.10	Sistem plasma protein.....	36
Gambar 2.11	Tiga daur utama yang terlibat dalam metabolisme asam arakidonat .	38
Gambar 2.12	Ilustrasi salix alba	41
Gambar 2.13	Struktur kimia aspirin	44
Gambar 2.14	Model penghambatan COX oleh aspirin	45
Gambar 2.15	Reaksi gugus asetil pada aspirin	46

DAFTAR GAMBAR

12	Tabel 2.1	Manifestasi ekstra artikular rematik artritis
13	Tabel 2.2	Kriteria <i>American Rheumatism Association</i> untuk rematik artritis, revisi tahun 1987.....
16	Tabel 2.3	Sejarah farmakoterapi terhadap prostaglandin
19	Tabel 2.4	Karakteristik enzim siklooksigenase -1 dan -2.....

DAFTAR TABEL

AINS	: Anti Inflamasi Non Steroid
C	: Complement
CCP	: <i>Citrullinated Peptide</i>
COX	: Siklooksigenase
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DEA	: Dietanolamin
DMARDS	: <i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs</i>
EBM	: <i>Evidence Based Medicine</i>
Fc	: <i>Fragmen cristallizable</i>
GMCSF	: <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
HETE	: Hidroksieikosatetraenoat
HPETE	: Hidroperokseikosatetraenoat
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HMWK	: <i>High Molecular Weight kininogen</i>
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
<i>Induced fit</i>	: Perubahan konformasi molekul enzim akibat pengaruh dari keberadaan efektor
<i>Inducible</i>	: Keberadaannya ditentukan oleh substrat yang digunakan

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

<i>In vitro</i>	:	Dalam lingkungan yang artifisial di luar organisme
Konstitutif	:	Aktivitas enzim yang berjalan secara berterusan
LT	:	Leukotrien
<i>Lipid messengers</i>	:	Lipid yang berperan sebagai transporter
MCP	:	<i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
Meta analisis	:	Analisis data yang bersumber dari data primer
MMP	:	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
NADPH	:	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (bentuk reduksi)
NCF	:	<i>Neutrofilic Chemotactic Factor</i>
<i>Occupational therapist</i>	:	Dokter perusahaan
PAF	:	<i>Platelet Activating Factor</i>
PES	:	Prostaglandin Endoperoxida Sintetase
PG	:	Prostaglandin
PGG2	:	Prostaglandin G2
PHS	:	Prostaglandin Sintetase
Prevalensi	:	Jumlah penyakit pada populasi tertentu dalam satu periode
PTPN	:	<i>Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor</i>
RCT	:	<i>Randomized Clinical Trial</i>
SAA	:	Serum Amiloid A

WHO	:	<i>World Health Organization</i>
TX	:	Tromboksan
TNF	:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TGF	:	<i>Transforming Growth Factor</i>

Rematik artritis merupakan suatu penyakit autoimun kronis dengan gejala nyeri, kekakuan, gangguan pergerakan, erosi sendi dan berbagai gejala inflamasi lainnya. Berdasarkan laporan World Health Organization (WHO) 2006, menyebutkan bahwa jumlah penderita rematik artritis di dunia sebanyak 0,1 sampai 1% dan didominasi oleh kaum wanita dengan prevalensi 75%. Penyakit ini bisa menyerang semua sendi, namun sebagian besar menyerang sendi-sendi jari. Semua orang beresiko terserang rematik artritis namun resiko ini akan meningkat drastis pada usia 30 sampai 50 tahun, terutama pada wanita. Prevalensi meningkat sampai hampir 5% pada wanita diatas usia 50 tahun dikarenakan pada usia tersebut tulang rawan artikular menjadi lebih rapuh. Sementara itu, berdasarkan survei epidemiologi jumlah penderita rematik artritis di Indonesia sebanyak 0,1% (1 diantara 1000-5000 orang) (Isbagio, 2004; WHO, 2006).

Nyeri dan inflamasi merupakan keluhan utama penderita penyakit rematik artritis di samping keluhan lainnya seperti kaku sendi, terbatasnya gerak sendi serta timbulnya nodul terutama pada tonjolan-tonjolan tulang. Berbagai usaha dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan keluhan ini, antara lain dengan menggunakan medikamentosa (Isbagio, 1992).

Penggunaan medikamentosa pada penyakit rematik artritis selain bertujuan untuk menekan nyeri dan inflamasi, juga menghentikan perjalanan penyakit rematik artritis. Medikamentosa berawal dengan pemberian analgetika sederhana dan

PENDAHULUAN

BAB I

1.1. Latar Belakang

edukasi. Pada kebanyakan penderita, pemberian dengan analgetika sederhana seperti parasetamol dan pirazolol belum mampu mengontrol rasa sakit akibat artritis. Hal ini disebabkan karena analgetik sederhana bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin di pusat hipotalamus, tetapi tidak di jaringan perifer, sehingga tidak mempunyai efek sebagai anti inflamasi. Penghilangan rasa nyeri dapat juga diberikan oleh analgesik namun hanya bekerja pada beberapa menit dan hilang setelah beberapa jam (Dwiprahasto, 1989).

Senyawa obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) dapat mengontrol rasa sakit akibat inflamasi rematik secara lebih efektif hal ini disebabkan AINS tidak hanya bekerja untuk menghilangkan rasa nyeri tetapi juga mengatasi inflamasi yang terjadi. Dibandingkan dengan AINS yang lain, penggunaan aspirin jauh lebih lebih banyak, bahkan termasuk produk farmasi yang paling banyak digunakan dalam pengobatan dengan kebutuhan di dunia mencapai 36.000 ton/tahun (Roth dan Ferner, 2000). Pada tahun 1899 aspirin sebagai AINS sintetik telah bekerja sebagai antiradang yang kuat dan pertama kalinya telah digunakan dalam pengobatan simptomatis penyakit rematik (Dannhardt dan Laufer, 2000; Roth dan Ferner, 2000).

Secara konvensional, penggunaan aspirin memiliki mekanisme kerja yang berhubungan dengan sistem biosintesis prostaglandin (PG) sebagai mediator inflamasi yang memperlihatkan secara *in vivo* bahwa dosis rendah aspirin menghambat enzim sintase prostaglandin yaitu enzim siklooksigenase (COX), sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂) terganggu. Di samping itu, penghambatan aktifitas berbagai mediator inflamasi alamiah seperti bradikinin, leukotrien dan radikal oksigen juga terganggu (Cannon *et al*, 2000).

- Beberapa permasalahan yang dapat diajukan dalam skripsi ini adalah
1. Adakah pengaruh aspirin terhadap aktivitas enzim siklooksigenase?
 2. Bagaimanakah proses patofisiologis rematik artritis dapat terjadi?

1.2. Permasalahan

Enzim siklooksigenase ini memiliki dua bentuk isoform, yaitu COX-1 dan COX-2. Aspirin menghambat lebih banyak enzim COX-1 daripada COX-2. Enzim COX-1 mensintesis prostaglandin di beberapa tempat seperti lambung, ginjal dan platelet. Sedangkan COX-2 mensintesis prostaglandin hanya pada organ dimana inflamasi terjadi. Enzim COX berperan mengkatalisis asam arakidonat menjadi prostaglandin dan sangat berperan dalam berbagai bentuk inflamasi baik akut maupun kronik (Day, 2000).

Dari sudut pandangan Islam, pengaruh aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase pada penderita rematik artritis dapat digunakan untuk lebih mempelajari ilmu Allah dalam bidang pengobatan dan pengamalannya. Kepentingan ilmu ini adalah untuk menghindari kemungkinan kesalahan dalam memberikan pengobatan terhadap orang lain. Dari Abu Hurairah RA, Rasulullah SAW bersabda: *Setiap penyakit pasti ada obatnya kecuali tua dan mati.*

Berdasarkan ulasan di atas tadi, maka penulis mencoba untuk mengulas secara ilmiah bagaimana mekanisme kerja aspirin terhadap penghambatan enzim siklooksigenase pada rematik artritis, baik ditinjau dari segi ilmu kedokteran maupun Islam.

serta menjadi bahan masukan bagi civitas akademika mengenai
Skripsi ini diharapkan menjadi informasi dan pengetahuan

2. Bagi Universitas YARSI

bagaimana cara menulis karya ilmiah yang baik dan benar.
siklooksigenase bagi penderita rematik artritis serta memahami
memahami mengenai pengaruh aspirin pada penghambatan enzim
Untuk memenuhi persyaratan mencapai gelar dokter dan lebih

1. Bagi Penulis

1.4. Manfaat

bagi penderita rematik artritis.
pengaruh aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase
3. Mengetahui pandangan ilmu kedokteran dan Islam mengenai
2. Mengetahui proses patofisiologis rematik artritis.
siklooksigenase.
1. Mengetahui pengaruh aspirin pada penghambatan enzim

1.3.2. Tujuan Khusus

sudut kedokteran dan Islam.
enzim siklooksigenase bagi penderita rematik artritis ditinjau dari
Mendapatkan informasi tentang pengaruh aspirin pada penghambatan

1.3.1. Tujuan Umum

1.3. Tujuan

artitis?
aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase bagi penderita rematik
3. Bagaimana pandangan ilmu kedokteran dan Islam mengenai pengaruh

Skripsi ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat sehingga dapat lebih memahami mengenai pengaruh aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase bagi penderita rematik artritis ditinjau dari kedokteran dan Agama Islam.

3. Bagi Masyarakat

pengaruh aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase pada penderita rematik artritis, disamping untuk menambah pengetahuan karya tulis terutama mengenai pengaruh aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase pada penderita rematik artritis.

Walaupun faktor penyebab maupun patogenesis rematik artritis hingga kini belum diketahui dengan pasti, faktor genetik dan faktor lingkungan telah lama diduga berperan dalam timbulnya penyakit ini (Maini dan Fildmann, 1998; Blab *et al.*, 1999). Selain itu hormon estrogen, sosial ekonomi rendah dan merokok juga merupakan faktor risiko rematik artritis (Cutolo dan Straub, 2000; Reparon-Schujit *et al.*, 1998). Beberapa faktor etiologi terhadap timbulnya penyakit rematik artritis dapat diperlihatkan pada gambar 2.1.

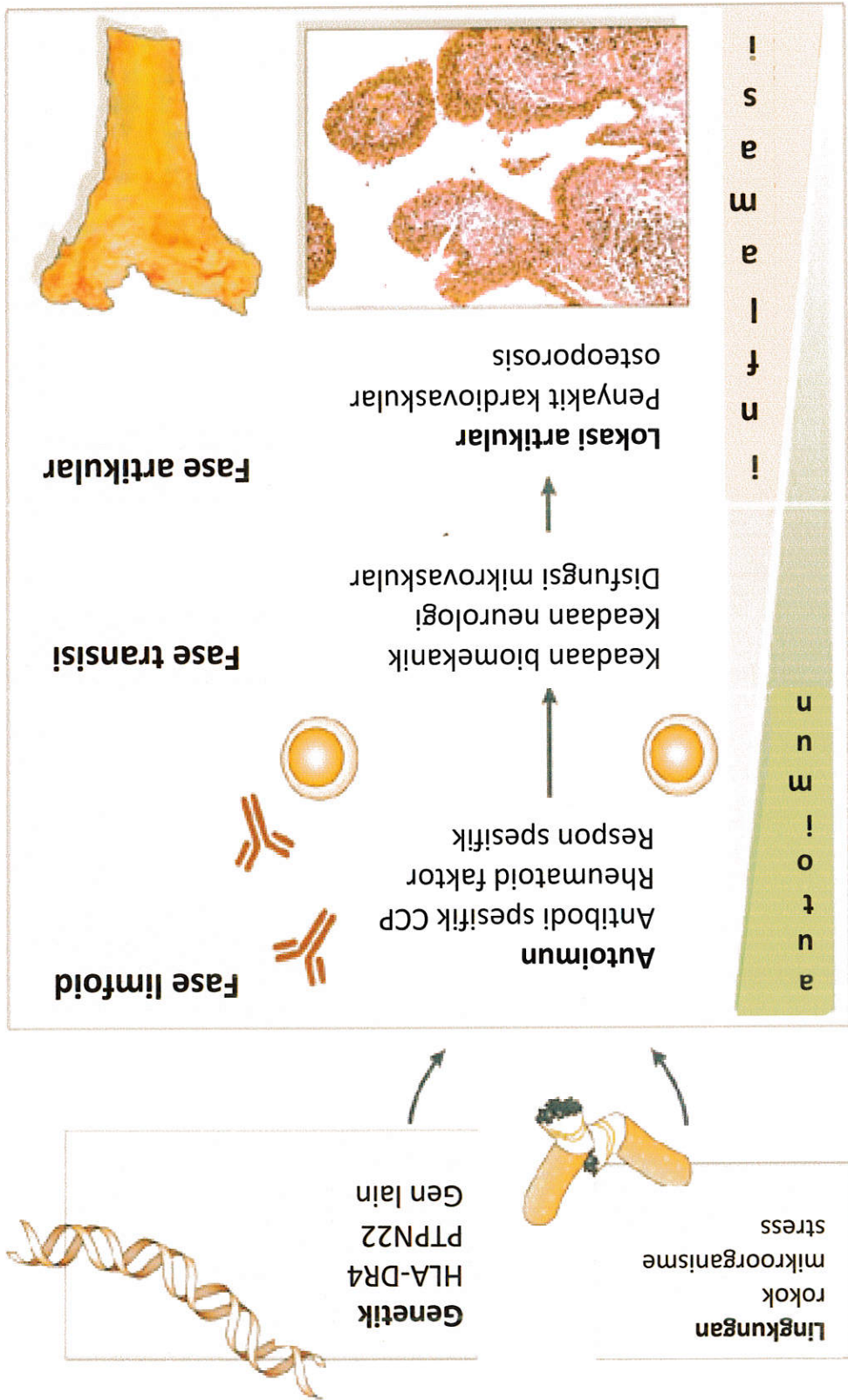
2.1.1 Etiologi

Rematik artritis merupakan suatu penyakit yang tersebar luas serta melibatkan semua kelompok ras dan etnik di dunia. Penyakit ini merupakan suatu keadaan autoimun yang ditandai dengan sinovitis erosit simetrik yang menyerang jaringan persendian juga melibatkan organ tubuh lainnya. Sebagian besar pasien menunjukkan gejala penyakit kronik yang hilang timbul, yang jika tidak diobati akan menyebabkan terjadinya kerusakan persendian dan deformitas sendi yang progresif dan menyebabkan disabilitas bahkan kematian dini (American College of Rheumatology, 1996).

2.1. Rematik Artritis

PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN ENZIM SIKLOOKSIGENASE BAGI PENDEKITA REMATIK ARTRITIS DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN

BAB II



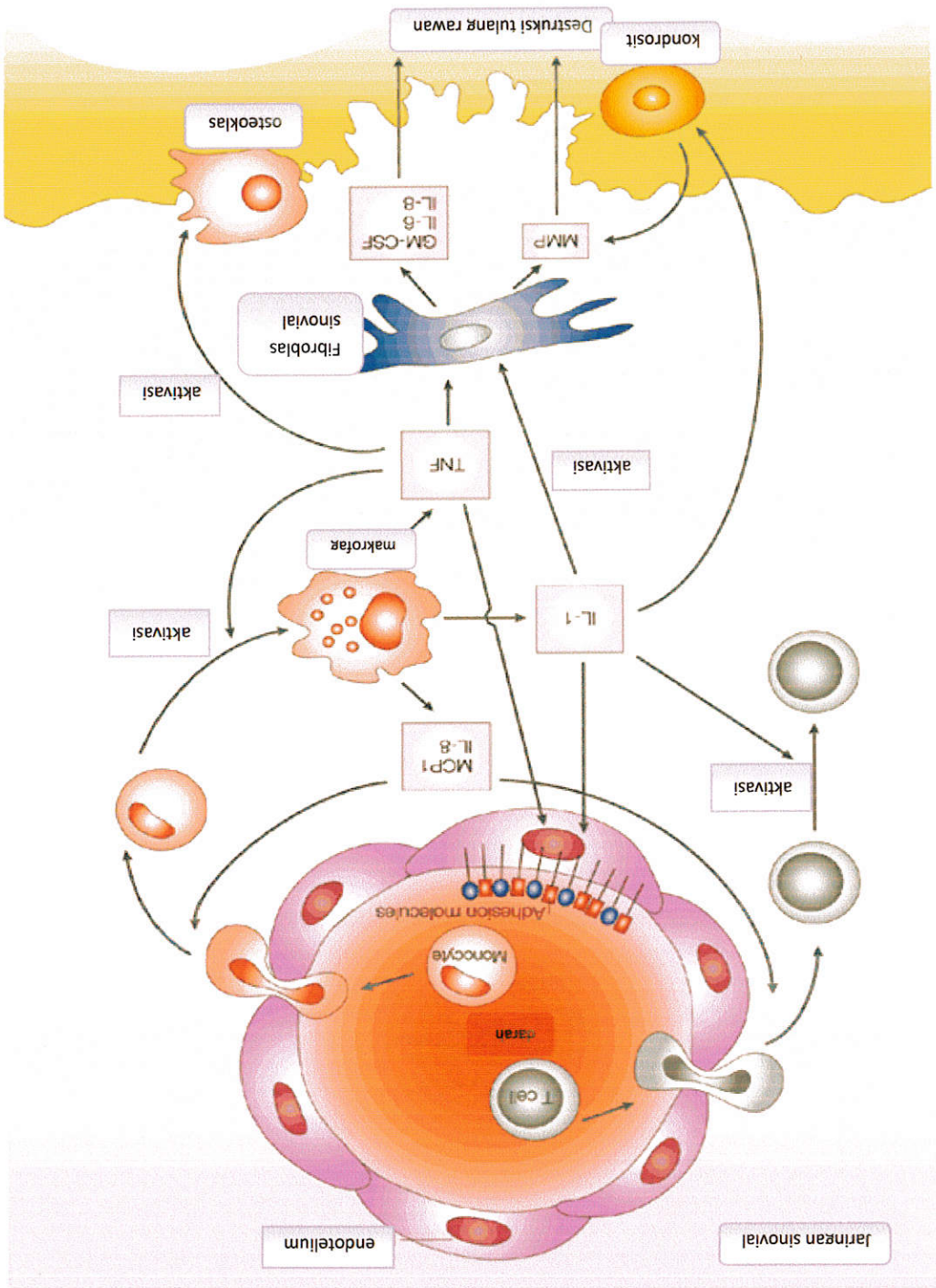
Gambar 2.1. Faktor-faktor etiologi pada penderita rematik artritis
 Sumber : McInnes dan Schett, 2007

2.1.2 Patogenesis Molekular

Rematik artritis ditandai oleh sinovitis sendi, sarung tendon dan bursa pada sinovium (Seidel *et al.*, 2004). Manifestasi artikular dan sistemik ini dimediasi oleh hiperplasia sel-sel lapisan sinovial dan infiltrasi ekstensif beberapa sel inflamasi. Produksi kemokin dan sitokin pro-inflamasi mempunyai peran sebagai respon inflamasi dan dapat diamati pada pasien rematik artritis (Chung *et al.*, 2006).

Monosit yang tertarik oleh rangsang inflamasi akan berubah menjadi aktif. Makrofag ini berperan dalam rematik artritis dan terdapat pada membran sinovial yang meradang serta pada tulang rawan *pannus junction*. Makrofag mengeluarkan pro-inflamasi atau sitokin serta faktor-faktor pertumbuhan seperti interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17 dan IL-18), TNF (*Tumor Necrosis Factor*), GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Stimulating Factor*), kemokin dan *chemoattractants* seperti IL-8, *Macrophage Inflammatory Protein 1*, MCP1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*), metaloproteinase dan neopterin. Interaksi seluler dimediasi oleh TNF dan IL-1 serta sitokin terutama yang dihasilkan oleh aktivasi makrofag sebagai faktor dominan kerusakan tulang rawan pada rematik artritis (Hanaoka *et al.*, 2003). TNF meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel yang merekrut lebih banyak sel ke dalam sendi. MCP1 dan IL-8 juga disekresi oleh makrofag dan menarik lebih banyak sel-sel ke dalam sendi. Selain itu IL-1 memediasi degradasi tulang rawan secara langsung dengan cara menginduksi ekspresi MMPs oleh kondrosit. Namun sel-sel dari sistem kekebalan tubuh bawaan memiliki jaringan inflamasi yang luas dan cukup untuk memberikan kontribusi pada peradangan serta kerusakan sendi baik dalam fase akut maupun kronis (Chung *et al.*, 2006). Ilustrasi patogenesis rematik artritis dapat dilihat pada gambar 2.2 berikut:

Gambar 2.2. Patogenesis rematik artitis
Sumber : Pope, 2002



2.1.3 Gejala Klinis

Ada beberapa gambaran klinis yang lazim ditemukan pada rematik artritis, walaupun tidak timbul sekaligus karena penyakit ini memiliki gambaran klinis yang sangat bervariasi. Adapun gejala-gejala klinis rematik artritis secara umum adalah :

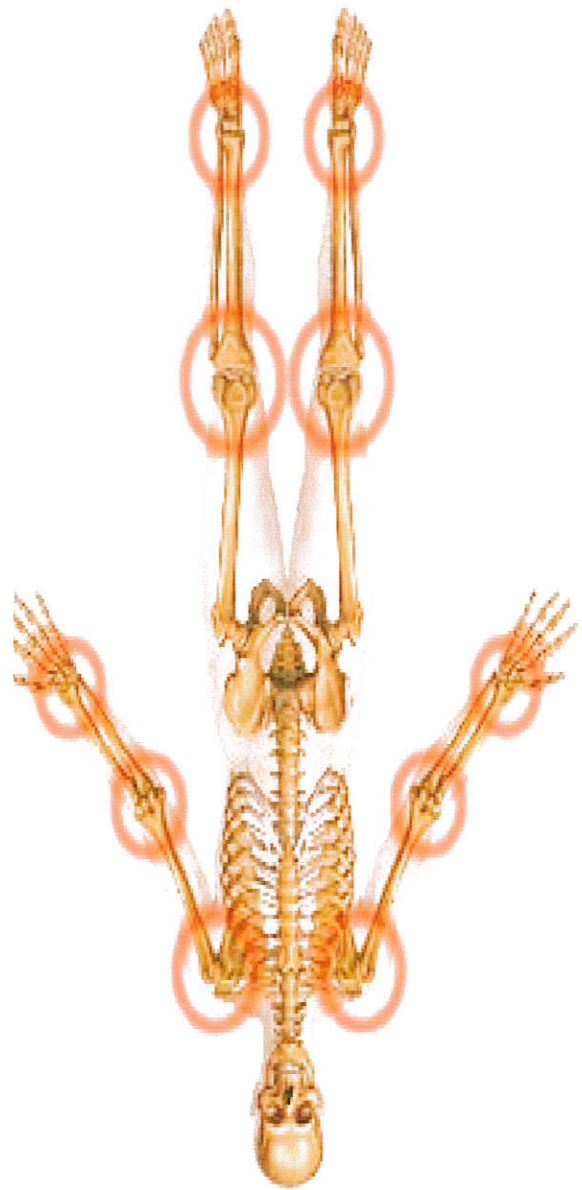
1. Gejala-gejala konstitusional, misalnya lelah, anoreksia, berat badan menurun dan demam. Terkadang kelelahan dapat demikian hebatnya.
2. Kaku sendi di pagi hari selama lebih dari satu jam dan bersifat generalisata terutama pada persendian.

3. Poliartritis simetris terutama pada sendi perifer termasuk sendi-sendi di tangan, namun biasanya tidak melibatkan sendi-sendi interalang distal tetapi hampir semua sendi diartrodial dapat terserang.

4. Deformitas yaitu kerusakan struktur penunjang sendi yang meningkat dengan perjalanan penyakit.

5. Nodul-nodul reumatoid adalah massa subkutan yang ditemukan pada sepertiga orang dewasa pasien rematik artritis. Lokasi yang paling sering dari deformitas adalah bursa olekranon atau di sepanjang permukaan ekstensor dari lengan. Walaupun demikian nodul-nodul ini dapat juga timbul pada tempat lainnya. Adanya nodul-nodul ini biasanya merupakan suatu petunjuk penyakit aktif dan lebih berat (Gordon dan Hastings, 1994).

Pada fase lanjut biasanya rematik artritis menyerang sendi kaki, sendi bahu dan vertebra seperti diperlihatkan pada gambar 2.3. Hal ini bisa terjadi sebagai manifestasi ekstra artikular seperti nodul reumatoid, vaskulitis yang menyerang organ vital dan nefritis seperti ditunjukkan pada tabel 2.1 (Gordon dan Hastings, 1994).



Rematik arthritis lebih sering mengenai sendi bahu, sendi kaki, pergelangan tangan dan pergelangan kaki!

Gambar 2.3. Rematik arthritis
Sumber : Gontar, 2008

Association seperti ditunjukkan pada tabel 2.2.

Diagnosis rematik artritis ditegakkan dengan kriteria *American Rheumatism* artritis lain yang seringkali memberikan gejala yang serupa (Del Junco *et al.*, 1985). rematik artritis selama beberapa bulan daripada gagal mendiagnosis terdapatnya menegakkan diagnosis yang pasti. Adalah lebih baik untuk munda diagnosis umumnya berlangsung kronis ini, seorang dokter tidak perlu terlu cepat untuk diagnosis. Walaupun demikian dalam menghadapi rematik artritis yang pada dengan jelas, sehingga kadang-kadang timbul kesulitan dalam menegakkan pada masa permulaan penyakit seringkali gejala rematik artritis tidak bermanifestasi Pada kasus rematik artritis yang jelas diagnosis tidak begitu sulit akan tetapi

2.1.4 Diagnosis

Sumber : (Gordon dan Hastings, 1994)

Kulit	Nodul subkutan Vaskulitis menyebabkan bercak-bercak cokelat Lesi-lesi ekimotik
Jantung	Perikarditis Tamponade perikardium (jarang) Lesi peradangan pada miokardium dan katup jantung
Paru-paru	Pleuritis dengan atau tanpa efusi Lesi peradangan paru-paru
Mata	Skleritis
Sistem syaraf	Neuropati perifer Sindrom kompresi perifer, termasuk sindrom carpal tunnel, neuropati saraf ulnar, paralisis peronealis dan abnormalitas vertebra servikal
Sistemik	Anemia (sering) Osteoporosis generalisata Sindrom sjorgen Amiloidosis

Tabel 2.1. Manifestasi ekstra artikular rematik artritis

Tabel 2.2. Kriteria American Rheumatism Association untuk rematik artritis, revisi tahun 1987

No	Kriteria	Definisi
1.	Kaku pagi hari	Kekakuan pada pagi hari pada persendian dan sekitarnya, sekurangnya selama 1 jam sebelum perbaikan maksimal
2.	Artritis pada 3 daerah persendian atau lebih	Pembengkakan jaringan lunak atau persendian atau lebih efusi (bukan pertumbuhan tulang) pada sekurang-kurangnya 3 sendi secara bersamaan yang diobservasi oleh seorang dokter
3.	Artritis pada persendian tangan	Sekurang-kurangnya terjadi pembengkakan satu persendian tangan seperti yang tertera di atas
4.	Artritis simetris	Keterlibatan sendi yang sama seperti yang tertera pada kriteria 2 pada kedua belah sisi (keterlibatan proximal interphalangeal, metacarpophalangeal atau metatarsophalangeal bilateral dapat diterima walaupun tidak mutlak bersifat simetris)
5.	Nodul reumatoid	Nodul subkutan pada penonjolan tulang atau permukaan ekstensor atau daerah juksta artikular yang diobservasi oleh seorang dokter
6.	Faktor reumatoid serum positif	Terdapatnya titer abnormal faktor reumatoid serum yang diperiksa dengan cara yang memberikan hasil positif kurang dari 5% kelompok kontrol yang diperiksa
7.	Perubahan gambaran radiologis	Perubahan gambaran radiologis yang khas bagi rematik artritis pada pemeriksaan sinar-x tangan posterior atau pergelangan tangan yang harus menunjukkan adanya erosi atau dekalisifikasi tulang yang berlokasi pada sendi atau daerah yang berdekatan dengan sendi (perubahan akibat osteoartritis saja tidak memenuhi persyaratan)

Sumber : American College of Rheumatology, 1996

2.1.5 Penatalaksanaan

Walaupun hingga kini belum berhasil didapatkan suatu cara pencegahan dan pengobatan rematik arthritis yang sempurna, namun pengobatan pada pasien rematik arthritis ditujukan untuk :

- Menghilangkan gejala inflamasi aktif baik lokal maupun sistemik.
- Mencegah terjadinya destruksi jaringan.
- Mencegah terjadinya deformitas dan memelihara fungsi persendian agar tetap dalam keadaan baik.
- Mengembalikan kelainan fungsi organ dan persendian yang terlibat agar sedapat mungkin menjadi normal kembali (Bensen dan Bensen, 1989).

Dalam pengobatan rematik arthritis umumnya dibutuhkan pendekatan multidisipliner. Idealnya suatu tim tersebut terdiri dari dokter umum, konsultan rematologi, fisioterapis, *occupational therapist*, ahli diet dan pekerja sosial. Sistem penilaian dilakukan melalui *Evidence Based Medicine (EBM)* dengan desain meta analisis dan *Randomized Clinical Trial (RCT)* (Vliet *et al.*, 1997).

Setelah diagnosis rematik arthritis dapat ditegakkan, pendekatan pertama yang harus dilakukan adalah pendekatan edukatif untuk membina hubungan yang baik antara pasien dan keluarganya atau dengan dokter maupun dengan tim pengobatan yang merawatnya. Tanpa hubungan yang baik ini agaknya sukar untuk dapat memelihara ketataan pasien untuk tetap berobat dalam jangka waktu yang cukup lama (Holman dan Lorig, 1997).

Terapi farmakologis pada rematik arthritis dapat menggunakan pilihan seperti :

1. Analgetik

2. OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid)

Siklooksigenase, EC 1.14.99.1 (COX) adalah enzim yang bertanggung jawab untuk pembentukan mediator biologis penting yang disebut prostanoïd, termasuk prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan. Inhibisi COX dapat memberikan perbaikan dari gejala-gejala inflamasi dan rasa sakit. OAINS seperti aspirin dan ibuprofen merupakan inhibitor terhadap aktivitas COX. Nama prostaglandin sintetase (PHS) dan endoperoxida prostaglandin sintetase (PES) masih digunakan untuk merujuk enzim COX (Meade *et al.*, 1993).

2.2 Enzim Siklooksigenase

Pada tahun 1930-an Goldblatt dan von Euler berhasil mengekstraksi Prostaglandin dari cairan semen, prostat, dan vesikel seminal. Prostaglandin merupakan bioaktif *lipid messengers* yang diperoleh dari asam arakidonat, yang dapat menurunkan tekanan darah dan menyebabkan kontraksi otot halus. Kemudian pada tahun 1950-an Bergstrom berhasil memurnikan isomer prostaglandin untuk pertama kalinya. Pada tahun 1964 van Dorp, *et al.* dan Bergstrom, *et al* berhasil mengidentifikasi asam arakidonat, suatu *20-carbon tetraenoic fatty acid* sebagai prekursor PG (Simmons *et al.*, 2004). Sejarah farmakoterapi terhadap prostaglandin dapat dilihat pada tabel 2.3.

Digunakan untuk terapi simptomatis, mengurangi nyeri dengan cara menghambat enzim siklooksigenase yang merubah turunan asam arakidonat menjadi prostaglandin (Wolfe *et al.*, 1999).

3. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARDs)

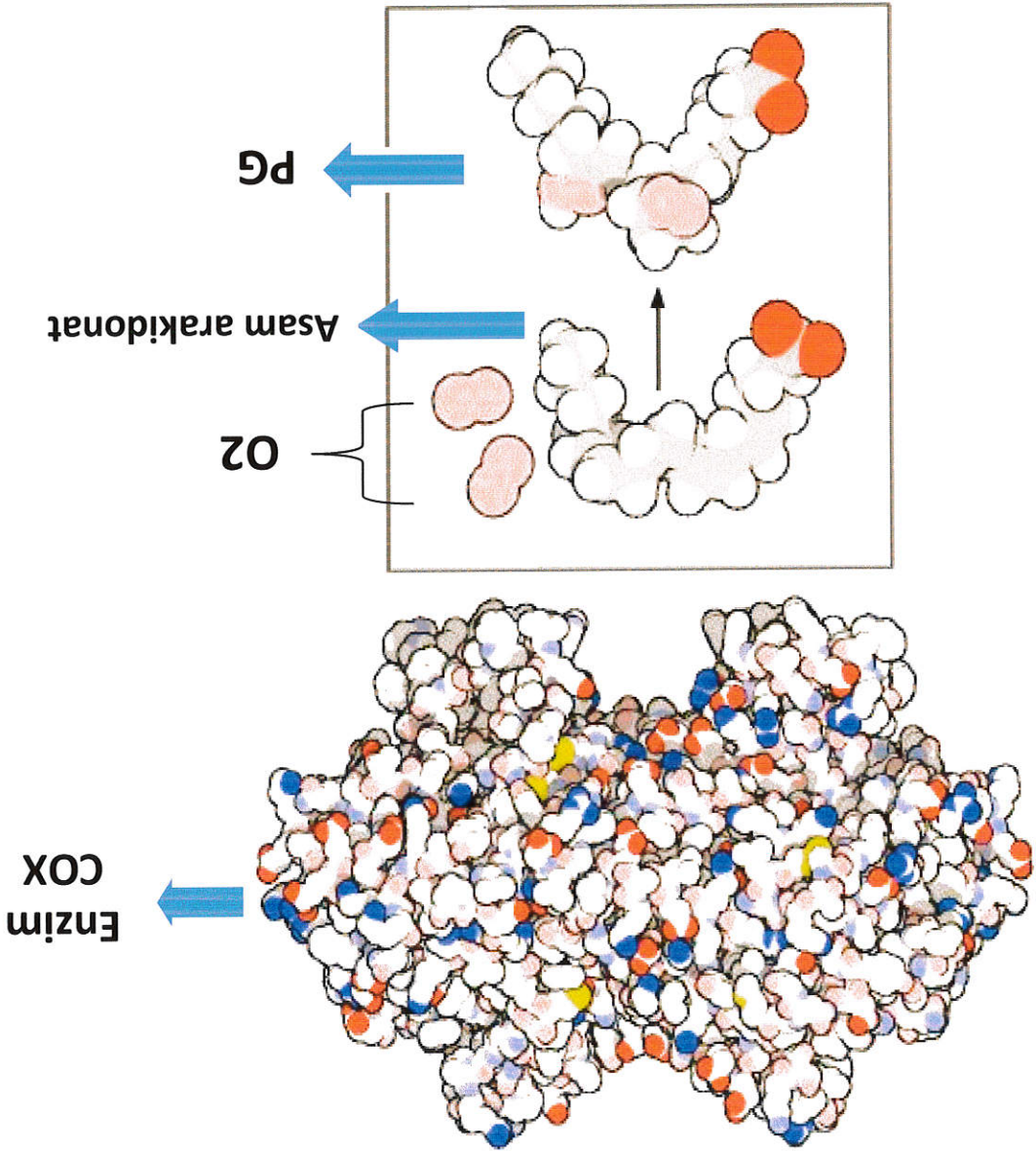
Digunakan untuk terapi kausal karena dapat menghambat progresi penyakit (Tsakonas *et al.*, 2000).

Enzim COX dapat mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂) sebelum menjadi prostanoïd. Enzim ini mengandung dua kisi aktif yaitu heme dengan aktivitas peroksidase dan bertanggung jawab atas pengaturan PGG₂ menjadi PGH₂ dan kisi aktif siklooksigenase, dimana asam arakidonat diubah menjadi hidrokisiperoксиendoperoksida PGG₂. Reaksi tersebut berjalan melalui abstraksi atom H dari asam arakidonat oleh radikal tirosin yang dihasilkan oleh peroksidase aktif. Dua molekul O₂ kemudian bereaksi dengan radikal asam arakidonat, menghasilkan PGG₂ (Meade *et al.*, 1993). Gambaran molekular enzim siklooksigenase dapat dilihat pada gambar 2.4 berikut ini.

Sumber : Connolly, 2003

Waktu	Kejadian
Jaman dulu	Beberapa bagian dari pohon willow digunakan untuk mengobati nyeri dan inflamasi
1897	Asam asetil salisilat diisolasi, diidentifikasi dan disintesis
1899	Bayar memasarkan aspirin untuk pertama kali
1963	Indometasin disintesis, diikuti beberapa OAINS sintetik dan semisintetik lainnya
Pertengahan 1970-an	Dimulainya penelitian tentang pengembangan inhibitor aromatase
1971	OAINS seperti aspirin digunakan secara khusus pada aksinya menghambat produksi prostaglandin
1976	Enzim COX dimurnikan
1984	Enzim COX menunjukkan peningkatan pada jaringan yang mengalami inflamasi
1988	Enzim COX menunjukkan terstimulasi oleh IL-1
1988	Enzim COX dikloning
1990	Enzim COX menunjukkan terpengaruh oleh endotoksin dan dihambat oleh glukokortikoid
1991	Gen COX kedua ditemukan dan isoformnya dikloning : COX-2
1999	Peluncuran inhibitor selektif COX-2
2002	Generasi kedua inhibitor selektif COX-2

Tabel 2.3. Sejarah farmakoterapi terhadap prostaglandin



Gambar 2.4. Enzim siklooksigenase
Sumber : Goodsell, 2001

Pada penelitian lanjutan ditemukan bahwa COX-2 ternyata tidak hanya indusibel melainkan juga konstitutif dan terdapat pada berbagai jaringan. Pada kondisi fisiologis ekspresi konstitutif COX-2 ditemukan pada ginjal (Kornhoff *et al.*, 1997), pembuluh darah (Mc Adam *et al.*, 1999), paru-paru, tulang, pankreas (Sorti *et al.*, 1998), sumsum tulang belakang (Beiche *et al.*, 1996) dan selaput lendir lambung (Zimmerman *et al.*, 1998). Tampaknya COX-2 bukan hanya pada kondisi

gambar 2.5. Enzim COX mengkatalisis pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat, dalam hal ini bentuk molekul asam arakidonat yang masuk ke kisi aktif COX telah berorientasi sedemikian rupa dan enzim mengalami perubahan konformasi sebagaimana model kerja enzim menurut *induced fit* (Hall dan Keynes, 2009). Model pembentukan prostaglandin dengan katalisis enzim COX dapat ditunjukkan pada

2.2.2 Mekanisme Kerja

Awal tahun 90-an ditemukan bahwa enzim siklooksigenase terdapat dalam dua bentuk (isofom), yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 sebagai enzim konstitutif merubah PGH2 menjadi berbagai jenis prostaglandin (PGI2, PGE2) dan tromboksan (TXA2) yang dibutuhkan dalam fungsi homeostasis, sementara itu COX-2 yang terdapat di dalam sel-sel imun (makrofag), sel endotel pembuluh darah dan fibroblas sinovial, sangat mudah diinduksi oleh berbagai mekanisme untuk merubah PGH2 menjadi PGE2 yang berperan dalam kejadian inflamasi, nyeri dan demam. Oleh karena itu COX-2 dikenal sebagai enzim *inducible*. Pada kenyataannya, baik COX-1 dan COX-2 adalah isoenzim yang dapat diinduksi (Lelo, 2001).

patofisiologis melainkan juga pada kondisi fisiologis normal yang memiliki peranan penting. Adapun COX-1 diformulasikan sebagai enzim konstitutif yang mempertahankan fungsi-fungsi homeostasis, sedangkan COX-2 sebagai enzim regulator yang memiliki fungsi fisiologis maupun patologis (Beiche *et al.*, 1996; Komhoff *et al.*, 1997; Sorti *et al.*, 1998; Zimmermann *et al.*, 1998; McAdam *et al.*, 1999).

COX-1 bertanggung jawab terhadap produksi prostaglandin yang diperlukan untuk homeostasis normal, fungsi lambung dan ginjal, sedangkan COX-2 akan menghindari terjadinya efek toksik terhadap sintesa prostaglandin di lambung dan sintesa prostaglandin endotelial (risiko pendarahan) (Davier *et al.*, 2000). Karakteristik yang membedakan enzim COX-1 dan -2 dapat dilihat pada tabel 2.4 berikut ini.

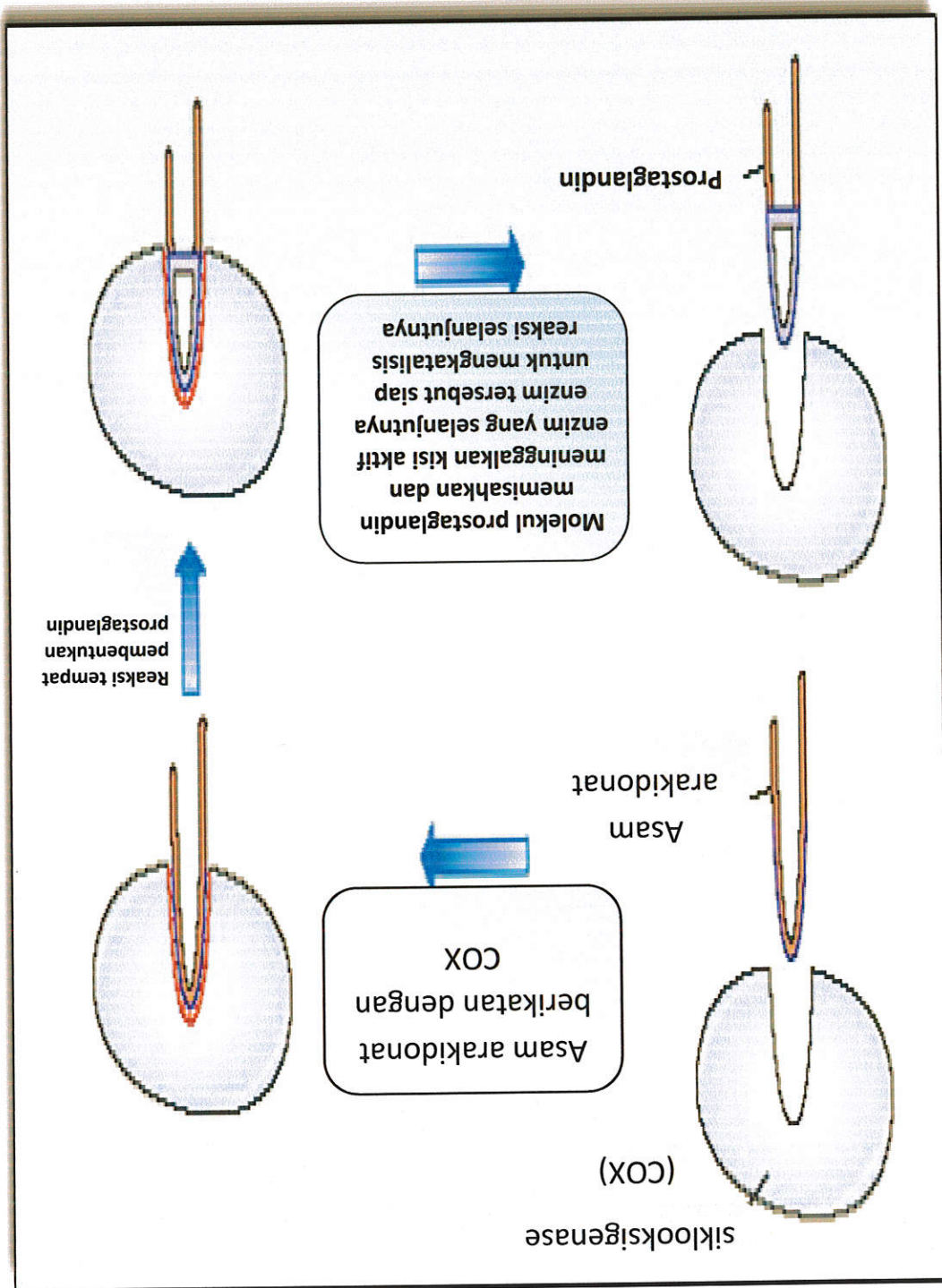
Tabel 2.4. Karakteristik enzim siklooksigenase -1 dan -2

Parameter	Siklooksigenase-1	Siklooksigenase-2
Ukuran gen	22 kb	8,3 kb
Ekson	11	10
Kromosom	9q32-q33,3	1q25,2-q25,3
mRNA	2,8kb	4,1 kb
regulasi mRNA	Konstitusi	Indusibel
Induktor	-	Sitokin
Jumlah asam amino	599	604
Lokasi	Membran inti	Membran inti
Kofaktor	1 mol heme	1 mol heme
Tempat pengikatan asam	Serin 529	Serin-516
Asetil salisilat		
Spesifisitas substrat	Asam arakidonat, asam	Asam arakidonat, asam
	linoleat	linoleat, asam
	23 mmol asam	eikosapentat
aktivitas	arakidonat/mg/menit	1 mol asam
		arakidonat/mg/menit

Sumber : Dannhardt dan Lauffer, 2002.

Sumber : Hall dan Keynes, 2009

Gambar 2.5 Model pembentukan prostaglandin dengan katalisis enzim COX



2.3 Inflamasi

Istilah inflamasi berasal dari bahasa Latin, yaitu *inflamare* yang artinya untuk dibakar. Dalam bahasa Indonesia inflamasi disebut juga sebagai peradangan atau radang. Inflamasi adalah respon biologis kompleks jaringan vaskular terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel rusak, atau iritasi untuk menghapus rangsangan (Milliani *et al.*, 2007). Reaksi-reaksi ini kemudian memicu jaringan-jaringan yang cedera untuk diperbaiki atau diganti dengan jaringan baru. Rangkaian reaksi ini disebut inflamasi (Rukmono, 1973).

2.3.1 Etiologi

Agen-agen yang dapat menyebabkan kecederaan pada jaringan, dan diikuti dengan proses inflamasi adalah mikroorganisme (bakteri, jamur, virus), benda tajam (pisau, peluru, dan sebagainya), temperatur (panas atau dingin), sinar X atau sinar ultraviolet, listrik, zat-zat kimia, dan lain-lain. Inflamasi yang ditimbulkan oleh berbagai agen ini menunjukkan proses yang mempunyai pokok-pokok yang sama seperti cedera jaringan berupa degenerasi atau nekrosis jaringan, pelebaran kapiler yang disertai oleh cedera dinding kapiler, terkumpulnya cairan dan sel (cairan plasma, sel darah, dan sel jaringan) pada tempat inflamasi yang disertai oleh proliferasi sel jaringan makrotag dan fibroblas sehingga terjadi proses fagositosis dan terjadinya perubahan-perubahan imunologik (Rukmono, 1973).

Secara garis besar, inflamasi ditandai dengan vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah setempat yang berlebihan. Kenaikan permeabilitas kapiler disertai dengan kebocoran cairan dalam jumlah besar ke dalam ruang interstisial, pembekuan cairan dalam ruang interstisial yang

Gambaran makroskopik inflamasi sudah diraiikan sejak 2000 tahun yang lampau. Tanda-tanda inflamasi ini oleh Celsus, seorang sarjana Roma yang hidup pada abad pertama Masehi, sudah dikenal sebagai tanda-tanda inflamasi utama yang

2.3.2 Tanda-Tanda Inflamasi

(Dayer, 2002).

Dibeberapa masyarakat istilah inflamasi selalu diidentikkan dengan infeksi, padahal keduanya memiliki pengertian yang berbeda. Infeksi disebabkan oleh patogen eksogen, sedangkan inflamasi adalah salah satu tanggapan dari organisme patogen. Dengan tidak adanya inflamasi, luka dan infeksi tidak akan pernah sembuh dan terjadi penghancuran jaringan yang membahayakan kelangsungan hidup organisme. Namun, inflamasi kronis juga dapat menyebabkan sejumlah penyakit, seperti demam, aterosklerosis dan rematik artitis. Peristiwa timbulnya inflamasi kini lebih dapat dipahami dengan penemuan-penemuan berbagai macam zat yang merupakan mediator untuk mengatur, mengaktifkan sel-sel baik dari darah maupun jaringan dan kemudian dapat timbul gejala dari jaringan yang diderita. Bila dilihat dari proses timbulnya, maka ada yang disebabkan karena infeksi dan non infeksi

tersensitisasi (Guyton dan Hall, 1997).

disebabkan oleh fibrinogen dan protein lainnya. Kebocoran dalam jumlah berlebihan, menyebabkan pula migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan, seperti pembengkakan sel jaringan. Beberapa produk jaringan yang dihasilkan dari reaksi ini adalah histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandin, beberapa macam produk reaksi sistem komplemen, produk reaksi sistem pembekuan darah dan berbagai substansi hormonal (limfokin) yang dilepaskan oleh sel T yang

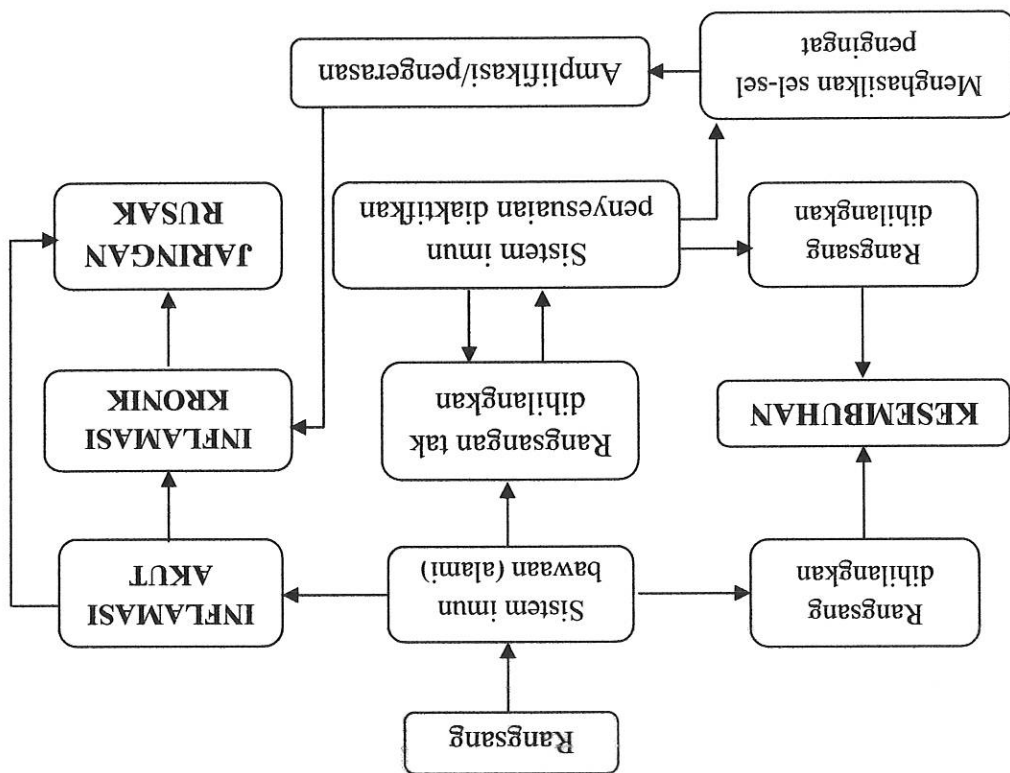
masih digunakan hingga saat ini. Tanda-tanda inflamasi mencakup *rubor* (kemerahan), *kalor* (panas), *dolor* (rasa sakit), dan *tumor* (pembengkakan). Tanda pokok yang kelima ditambahkan pada abad terakhir yaitu *functio laesa* (perubahan fungsi) (Abrams, 1995; Rukmono, 1973; Mitchell dan Cotran, 2003).

Umumnya, *rubor* atau kemerahan merupakan hal pertama yang terlihat di daerah yang mengalami inflamasi, dimana saat reaksi inflamasi timbul, terjadi pelebaran arteriola yang mengalirkan darah ke daerah inflamasi, sehingga lebih banyak darah mengalir ke mikrosirkulasi lokal dan menyebabkan kapiler merenggang dengan cepat serta terisi penuh dengan darah. Keadaan ini disebut hiperemia atau kongesti yang menyebabkan warna merah lokal karena inflamasi akut (Abrams, 1995; Rukmono, 1973).

Kalor terjadi bersamaan dengan kemerahan dari reaksi inflamasi akut. Kalor disebabkan pula oleh sirkulasi darah yang meningkat. Darah yang memiliki suhu 37°C disalurkan ke permukaan tubuh yang mengalami inflamasi lebih banyak daripada ke daerah normal (Abrams, 1995; Rukmono, 1973).

Perubahan pH lokal atau konsentrasi ion-ion lokal tertentu dapat merangsang ujung-ujung saraf. Pengeluaran zat seperti histamin atau zat bioaktif lainnya dapat merangsang saraf. Rasa sakit disebabkan pula oleh tekanan yang meningkat akibat pembengkakan jaringan yang mengalami peradangan. Pembengkakan sebagian disebabkan hiperemi dan sebagian besar ditimbulkan oleh pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan-jaringan interstitial. Campuran dari cairan dan sel yang tertimbun di daerah inflamasi disebut eksudat yang meradang (Abrams, 1995; Rukmono, 1973).

Gambar 2.6. Proses perjalanan inflamasi di dalam tubuh melalui aktivitas rangsang
 Sumber : Abrams, 1995



Fase penyesuaian dapat diaktifkan setelah respon bawaan dan faktor pencetus disinkirkan. Hal ini akan mengugah faktor pencetus inflamasi untuk melepaskan mediator inflamasi dan menghilangkan reaksi kaskade. Pada inflamasi kronis faktor-faktor pencetus dan reaksi kaskade tersebut masih tersedia sehingga inflamasi tetap berlanjut (Abrams, 1995). Keadaan tersebut dapat digambarkan sebagai berikut;

2.3.3 Mekanisme Inflamasi

Berdasarkan asal katanya, *functio laesa* adalah fungsi yang hilang (Dorland, 2002). *Functio laesa* merupakan reaksi inflamasi yang telah dikenal, akan tetapi belum diketahui secara mendalam mekanisme terganggunya fungsi jaringan yang meradang (Abrams, 1995).

Umumnya setelah terjadi luka, arteri lokal akan mengalami dilatasi untuk mendahului proses vasokonstriksi singkat. *Sfingter prakapiler* yang terbuka akan mengakibatkan aliran darah dalam kapiler meningkat dan serta mengaktifkan anyaman kapiler. Akibatnya anyaman venular pasca kapiler melebar dan diisi darah yang mengalir deras. Dengan demikian, mikrovaskular pada lokasi luka melebar dan berisi darah yang terbungung. Sebaliknya pada luka yang sangat ringan, penambahan aliran darah (hiperemia) pada tahap awal adalah kecil dan disusui oleh perlambatan aliran darah, perubahan tekanan intravaskular dan perubahan pada orientasi unsur-unsur berbentuk darah terhadap dinding pembuluhnya. Perubahan pembuluh darah dapat dilihat dari segi waktu serta tergantung dari parahnya luka yang terjadi. Dilatasi arteriol timbul dalam beberapa menit setelah luka serta perlambatan dan

bungung tampak setelah 10-30 menit kemudian (Robbins dan Kumar, 1995).

Inflamasi akut adalah respon segera terhadap cedera yang didesain untuk akan melakukan emigrasi dan selanjutnya berakumulasi di lokasi cedera (Mitchell dan Cotran, 2003).

Inflamasi akut adalah respon segera terhadap cedera yang didesain untuk mengirimkan leukosit ke daerah cedera. Leukosit membersihkan berbagai mikroba yang menginvasi dan memulai proses pembongkaran jaringan nekrotik. Terdapat 2 komponen utama dalam proses inflamasi akut, yaitu perubahan penampang struktural dari pembuluh darah serta emigrasi dari leukosit. Perubahan penampang pembuluh darah akan mengaktifkan meningkatnya aliran darah dan terjadinya perubahan struktural pada pembuluh darah kecil yang memungkinkan protein plasma dan leukosit meninggalkan sirkulasi darah. Leukosit yang berasal dari mikro sirkulasi akan melakukan emigrasi dan selanjutnya berakumulasi di lokasi cedera (Mitchell dan Cotran, 2003).

2.3.4 Inflamasi Akut

Adanya peningkatan permeabilitas vaskuler yang disertai keluarnya protein plasma dan sel-sel darah putih ke dalam jaringan disebut eksudasi dan merupakan gambaran utama reaksi inflamasi akut. Mikrovaskular pada dasarnya terdiri dari saluran-saluran yang berkesinambungan berlapis endotel dan bercabang-cabang serta mengadakan anastomosis. Adapun sel endotel dilapisi oleh selaput basalis yang berkesinambungan (Robbins dan Kumar, 1995).

Pada ujung arteri kapiler, tekanan hidrostatis yang tinggi mendesak cairan keluar dan masuk ke dalam jaringan interstisial dengan cara ultrafiltrasi. Hal ini mengakibatkan meningkatnya konsentrasi protein plasma dan tekanan osmotik kolid. Pertukaran tersebut akan menyisakan sedikit cairan dalam jaringan interstisial yang mengalir dari jaringan melalui saluran limfatik. Umumnya, dinding kapiler dapat dilalui air, garam dan larutan sampai berat jenis 10.000 dalton (Robbins dan Kumar, 1995).

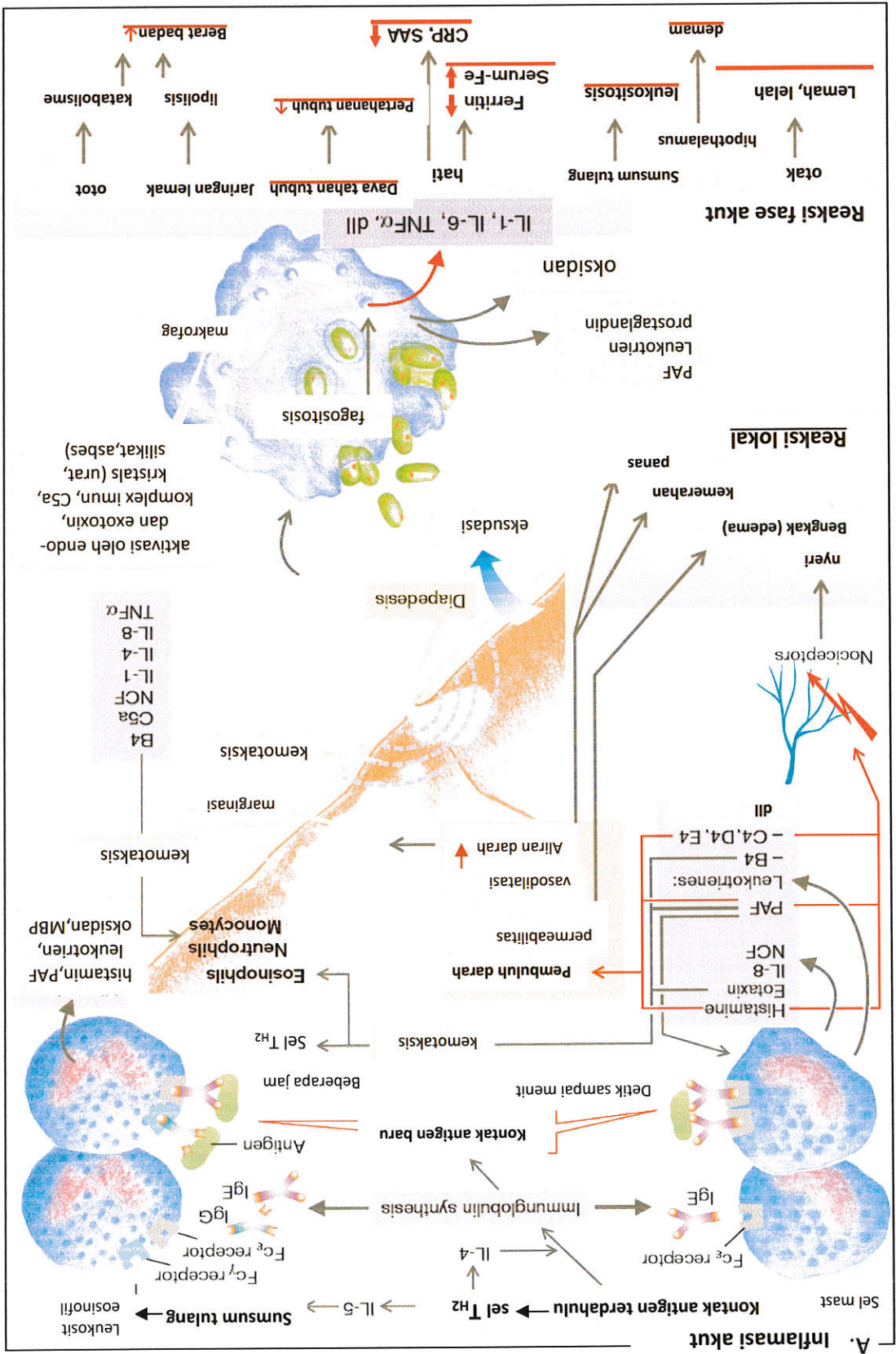
Perimbunan sel-sel darah putih, terutama neutrofil dan monosit pada lokasi luka, merupakan aspek terpenting reaksi inflamasi. Sel-sel darah putih mampu memakan bahan asing, termasuk bakteri dan debris sel-sel nekrosis serta enzim lisosom (Silbernagl dan Lang 2000).

Pada keadaan inflamasi, bendungan awal mikrosirkulasi akan menyebabkan sel-sel darah merah menggumpal dan membentuk agregat-agregat yang lebih besar daripada leukosit sendiri. Menurut hukum fisika, massa sel darah merah akan terdapat di bagian tengah dalam aliran aksial dan sel-sel darah putih pindah ke bagian tepi. Mula-mula sel darah putih bergerak dan mengulung pelan-pelan sepanjang permukaan endotel pada aliran yang tersendat tetapi kemudian sel-sel tersebut akan melekat dan melapisi permukaan endotel (Robbins dan Kumar, 1995).

Setelah meninggalkan pembuluh darah, leukosit bergerak menuju ke arah utama lokasi luka. Migrasi sel darah putih yang terarah ini disebabkan oleh pengaruh-pengaruh kimia yang dapat berdifusi (kemotaksis). Hampir semua jenis sel darah putih dipengaruhi oleh faktor-faktor kemotaksis dalam derajat yang berbeda-beda. Faktor-faktor kemotaksis endogen dapat berasal dari protein plasma atau eksogen, seperti produk bakteri (Silbermagl dan Lang 2000).

Setelah leukosit sampai di lokasi inflamasi, terjadilah proses fagositosis. Meskipun sel-sel fagosit dapat melekat pada partikel dan bakteri tanpa didahului oleh suatu proses pengenalan yang khas, tetapi fagositosis akan sangat ditunjang apabila mikroorganisme diliputi oleh opsonin, yang terdapat dalam serum (IgG, C3). Setelah bakteri yang mengalami opsonisasi melekat pada permukaan sel fagosit sebagian besar akan meliputi partikel yang akan berdampak pada pembentukan kantong yang dalam. Partikel ini terletak pada vesikel sitoplasma yang masih terikat pada selaput sel, disebut fagosom. Meskipun pada waktu pembentukan fagosom, sebelum menutup lengkap, granula-granula sitoplasma neutrofil menyatu dengan fagosom dan melepaskan isinya ke dalamnya, suatu proses yang disebut degranulasi. Sebagian besar mikroorganisme yang telah mengalami fagositosis mudah dihancurkan oleh fagosit yang berakibat pada kematian mikroorganisme. Walaupun beberapa organisme yang virulen dapat menghancurkan leukosit (Robbins dan Kumar, 1995). Proses inflamasi akut ini diperlihatkan pada gambar 2.7.

Gambar 2.7. Inflamasi akut
Sumber : Silbernagl dan Lang, 2000



2.3.5 Inflamasi Kronis

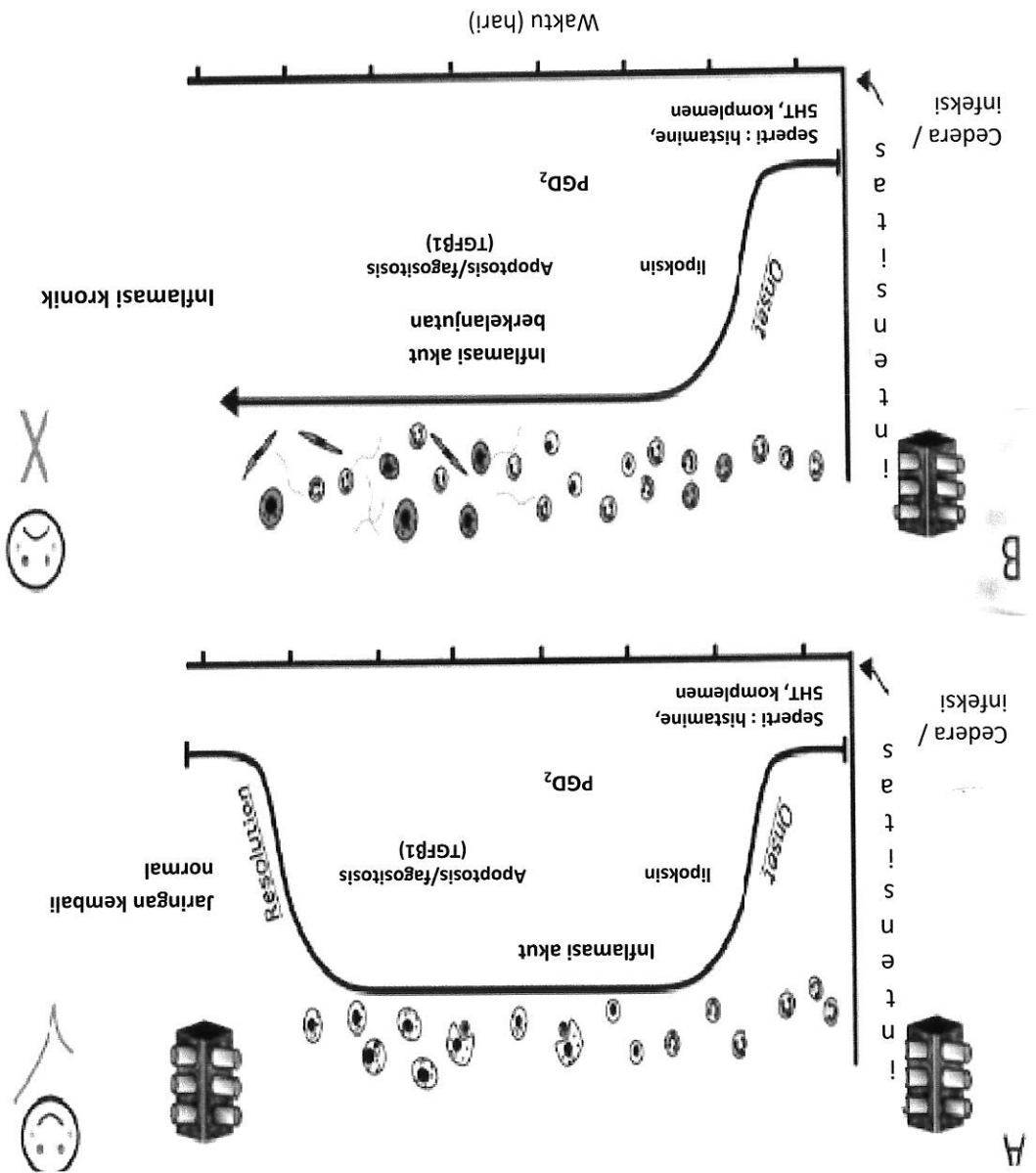
Inflamasi kronis dapat diartikan sebagai inflamasi yang berdurasi panjang (berminggu-minggu hingga bertahun-tahun) dan terjadi proses secara simultan dari inflamasi aktif, cedera jaringan dan penyembuhannya. Perbedaanannya dengan inflamasi akut adalah inflamasi akut ditandai dengan perubahan vaskuler, edema dan infiltrasi neutrofil dalam jumlah besar. Sedangkan inflamasi kronik ditandai oleh infiltrasi sel mononuklear (makrofag, limfosit dan sel plasma), destruksi jaringan, dan perbaikan (meliputi proliferasi pembuluh darah baru/angiogenesis dan fibrosis) (Mitchell dan Cotran, 2003).

Inflamasi kronik dapat timbul melalui satu atau dua jalan; seperti menyusul inflamasi akut, atau memberikan responnya sejak awal terjadinya bersifat kronik. Perubahan inflamasi akut menjadi inflamasi kronik berlangsung bila respon inflamasi akut tidak dapat mereda, disebabkan agen penyebab luka yang menetap atau terdapat gangguan pada proses penyembuhan normal. Ada kalanya inflamasi kronik sejak awal merupakan proses primer. Sering penyebab luka memiliki toksisitas rendah dibandingkan dengan penyebab yang menimbulkan inflamasi akut. Terdapat 3 kelompok besar yang menjadi penyebabnya, yaitu infeksi persisten oleh mikroorganisme intrasel tertentu (seperti basil tuberkel, *Treponema pallidum*, dan jamur-jamur tertentu), kontak lama dengan bahan yang tidak dapat hancur (misalnya silika) dan penyakit autoimun. Bila suatu inflamasi berlangsung lebih lama dari 4 atau 6 minggu disebut kronik. Tetapi karena banyak ketergantungan respon efektif tuan rumah dan sifat alami luka, maka batasan waktu tidak banyak artinya. Perbedaan antara inflamasi akut dan kronik sebaiknya berdasarkan pola morfologi

berikut ini :

tidak seimbang. Ketidakseimbangan tersebut dapat dijelaskan pada gambar 2.9 Gangguan penyembuhan luka terjadi jika proses penyembuhan dan inflamasi

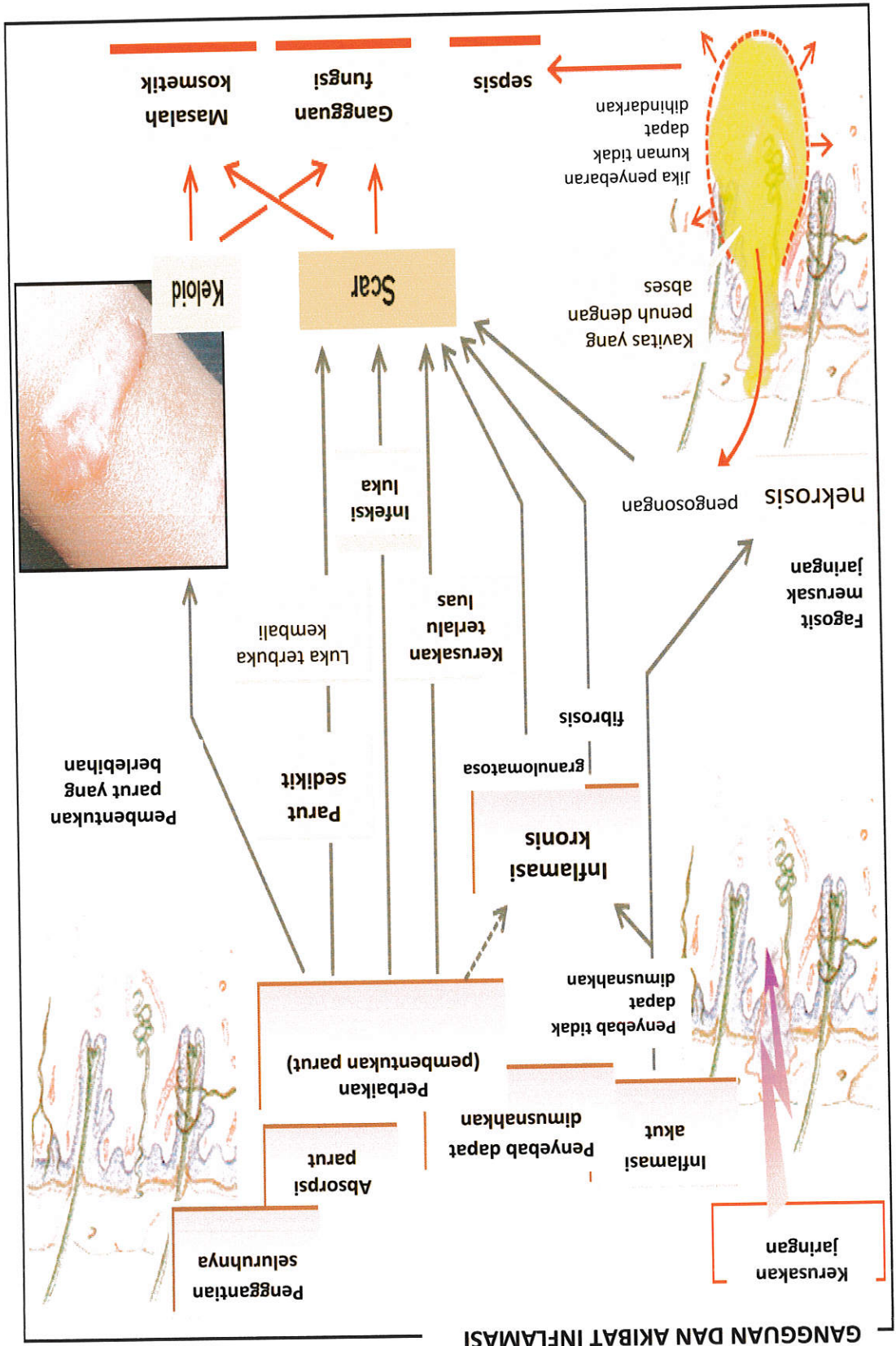
Gambar 2.8. Perbedaan antara, A. inflamasi akut dan B. Inflamasi kronik Sumber : Kelly *et al.*, 2003



berikut:

reaksi (Robbins dan Kumar, 1995), seperti yang diperlihatkan oleh gambar 2.8

Gambar 2.9. Gangguan dan akibat inflamasi
Sumber : Silbernagl dan Lang, 2000



2.3.6 Mediator Inflamasi

Bahan kimia yang berasal dari plasma maupun jaringan merupakan rantai penting antara terjadinya luka dengan fenomena inflamasi. Beberapa cedera langsung dapat merusak endotelium pembuluh darah yang menimbulkan kebocoran protein dan cairan di daerah cedera. Pada banyak kasus cedera pula terjadi pembentukan atau pengeluaran zat-zat kimia ke dalam tubuh. Banyak jenis cedera yang dapat mengaktifkan mediator endogen yang sama dan menerangkan sifat stereotip dari respon inflamasi terhadap berbagai macam rangsang. Karena pola dasar inflamasi akut stereotip dan tidak tergantung jenis jaringan maupun agen penyebab, maka mediator-mediator kimia yang sama yang tersebar luas dalam tubuh. Beberapa mediator dapat bekerja bersama, sehingga memberi mekanisme biologi yang memperkuat kerja mediator. inflamasi juga memiliki mekanisme kontrol yaitu inaktivasi mediator kimia lokal yang cepat oleh sistem enzim atau antagonis (Robbins dan Kumar, 1995).

Cukup banyak substansi yang dikeluarkan secara endogen telah dikenal sebagai mediator dari respon inflamasi. Identifikasinya saat ini sulit dilakukan. Walaupun daftar mediator yang diusulkan sangat panjang dan kompleks, tetapi mediator yang lebih dikenal dapat digolongkan menjadi golongan amina vasosaktif (histamin dan serotonin), protease plasma (sistem kinin, komplemen, dan koagulasi fibrinolitik), metabolit asam arakidonat (leukotrien dan prostaglandin), produk leukosit (enzim lisosom dan limfokin) dan berbagai macam mediator lainnya (misal, radikal bebas yang berasal dari faktor yang mengaktifkan trombosit) (Constantine dan Pierre, 2000).

Pada manusia, histamin menyebabkan dilatasi arteriola, meningkatkan permeabilitas vena, dan pelepasan pertemuan antar-sel endotel. Histamin bekerja dengan mengikatkan diri pada reseptor-reseptor histamin jenis H-1 yang ada pada endotel pembuluh darah. Peranan histamin dalam fenomena vaskular, dilaporkan sebagai bahan kemotaksis khas untuk eosinofil. Setelah dilepaskan oleh sel mast, histamin menjadi inaktif oleh histaminase. Antihistamin merupakan obat yang dibuat untuk menghambat efek mediator dari histamin. Perlu diketahui bahwa obat antihistamin hanya dapat menghambat tahap dini peningkatan permeabilitas vaskular dan histamin tidak berperan pada tahap tertunda yang dipertahankan pada peningkatan permeabilitas (Mitchell dan Cotran, 2003; Robbins dan Kumar, 1995; Abrams, 1995).

Pada manusia, histamin menyebabkan dilatasi arteriola, meningkatkan permeabilitas vena, dan pelepasan pertemuan antar-sel endotel. Histamin bekerja dengan mengikatkan diri pada reseptor-reseptor histamin jenis H-1 yang ada pada endotel pembuluh darah. Peranan histamin dalam fenomena vaskular, dilaporkan sebagai bahan kemotaksis khas untuk eosinofil. Setelah dilepaskan oleh sel mast, histamin menjadi inaktif oleh histaminase. Antihistamin merupakan obat yang dibuat untuk menghambat efek mediator dari histamin. Perlu diketahui bahwa obat antihistamin hanya dapat menghambat tahap dini peningkatan permeabilitas vaskular dan histamin tidak berperan pada tahap tertunda yang dipertahankan pada peningkatan permeabilitas (Mitchell dan Cotran, 2003; Robbins dan Kumar, 1995; Abrams, 1995).

1. Amina vasoaktif
 Beberapa mediator yang penting dapat diterapkan sebagai berikut :

Aktivasi sistem kinin pada akhirnya menyebabkan pembentukan bradikinin. Bradikinin merupakan polipeptida yang berasal dari plasma sebagai prekursor yang disebut HMWK. Prekursor glikoprotein ini diuraikan oleh enzim proteolitik kalikrein dimana kalikrein sendiri berasal dari prekursornya berupa prekalkikrein yang diaktifkan oleh faktor XIIa. Bradikinin menyebabkan dilatasi arteri, meningkatkan permeabilitas vena dan kontraksi otot polos bronkial. Bradikinin tidak menyebabkan kemotaksis untuk leukosit, tetapi menyebabkan rasa nyeri bila

memecah sejumlah substrat protein (Halfman, 2007).

Bentuk menjadi faktor XIIa. Faktor XIIa dapat mengubah pusat serin aktif serta (HMWK)/kininogen berat molekul tinggi, faktor XII akan mengalami perubahan trombosit teraktivasi. Dengan bantuan ko-faktor *high-molecular-weight kininogen* inaktif yang disintesis oleh hati dan terdapat pada kolagen, membran basalis atau awal dari faktor Hageman (faktor XII). Faktor XII ini merupakan suatu protein seperti yang terlihat pada gambar 2.10. Seluruh proses dihubungkan oleh aktivasi faktor plasma yang saling berkaitan yaitu sistem kinin, pembekuan, dan komplemen. Berbagai macam fenomena dalam respon inflamasi dipertarai oleh tiga

2. Protease plasma

(Mitchell dan Cotran, 2003; Robins dan Kumar, 1995).

Serotonin (5-hidroksitriptamin) juga merupakan mediator vasoaktif. Serotonin ditemukan terutama di dalam trombosit yang padat granula (bersama dengan histamin, adenosin difosfat, dan kalsium). Serotonin dilepaskan selama agregasi trombosit. Serotonin pada hewan pengerat memiliki efek yang sama seperti halnya histamin, tetapi perannya sebagai mediator pada manusia tidak terbukti

disuntikkan ke dalam kulit. Bradikinin dapat bertindak dalam sel-sel endotel dengan meningkatkan celah antar sel (Mitchell dan Cotran, 2003; Robbins dan Kumar, 1995).

Pada sistem pembekuan, rangsangan sistem proteolitik mengakibatkan aktivasi trombin yang kemudian memecah fibrinogen serta dapat larut dalam sirkulasi menjadi gumpalan fibrin. Faktor Xa menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan emigrasi leukosit. Trombin memperkuat perlekatan leukosit pada endotel serta menghasilkan fibrinopeptida (selama pembelahan fibrinogen) dapat meningkatkan permeabilitas vaskular dan sebagai kemotaksis leukosit (Mitchell dan Cotran, 2003).

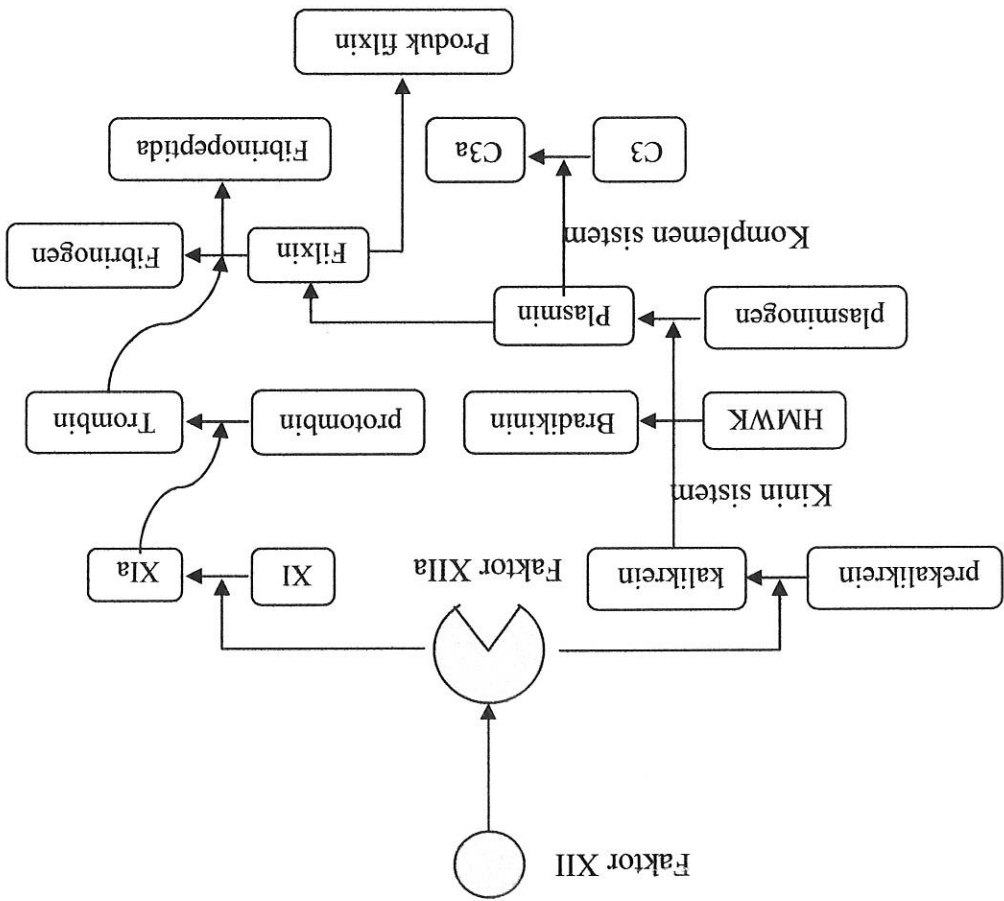
Ketika faktor XIII menginduksi pembekuan, di sisi lain terjadi aktivasi sistem fibrinolitik. Mekanisme ini terjadi secara umpan balik dengan memecah fibrin kemudian melarutkan gumpalan fibrin. Tanpa adanya fibrinolitik ini, akan terjadi sistem pembekuan dan mengakibatkan pengumpulan pada keseluruhan vaskular secara terus menerus. *Plasminogen activator* yang dilepaskan oleh endotel, leukosit, dan jaringan lain serta *kalikrein* merupakan protein plasma yang terikat dalam perkembangan gumpalan fibrin. Produk hasil dari keduanya berupa plasmin yang merupakan protease multifungsi untuk memecah fibrin (Mitchell dan Cotran, 2003).

Sistem komplemen terdiri dari satu seri protein plasma yang berperan penting dalam imunitas maupun inflamasi. Tahap penting pembentukan fungsi biologi komplemen ialah aktivasi komponen ketiga (C3) (Halfman, 2007). Senyawa C3a akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan menyebabkan vasodilatasi dengan cara menginduksi sel mast untuk mengeluarkan histamin (Mitchell dan Cotran, 2003).

Asam arakidonat merupakan asam lemak tidak jenuh dengan 20 atom karbon yang tergolong sebagai *polyunsaturated fatty acid* dan berasal dari asam linoleat serta berada dalam bentuk esterifikasi sebagai komponen fosfolipid membran sel. Asam arakidonat dilepaskan dari fosfolipid melalui fosfolipase seluler yang diaktifkan oleh stimulasi mekanik, kimia, fisik, atau oleh mediator inflamasi lainnya seperti C5a (Mitchell dan Cotran, 2003).

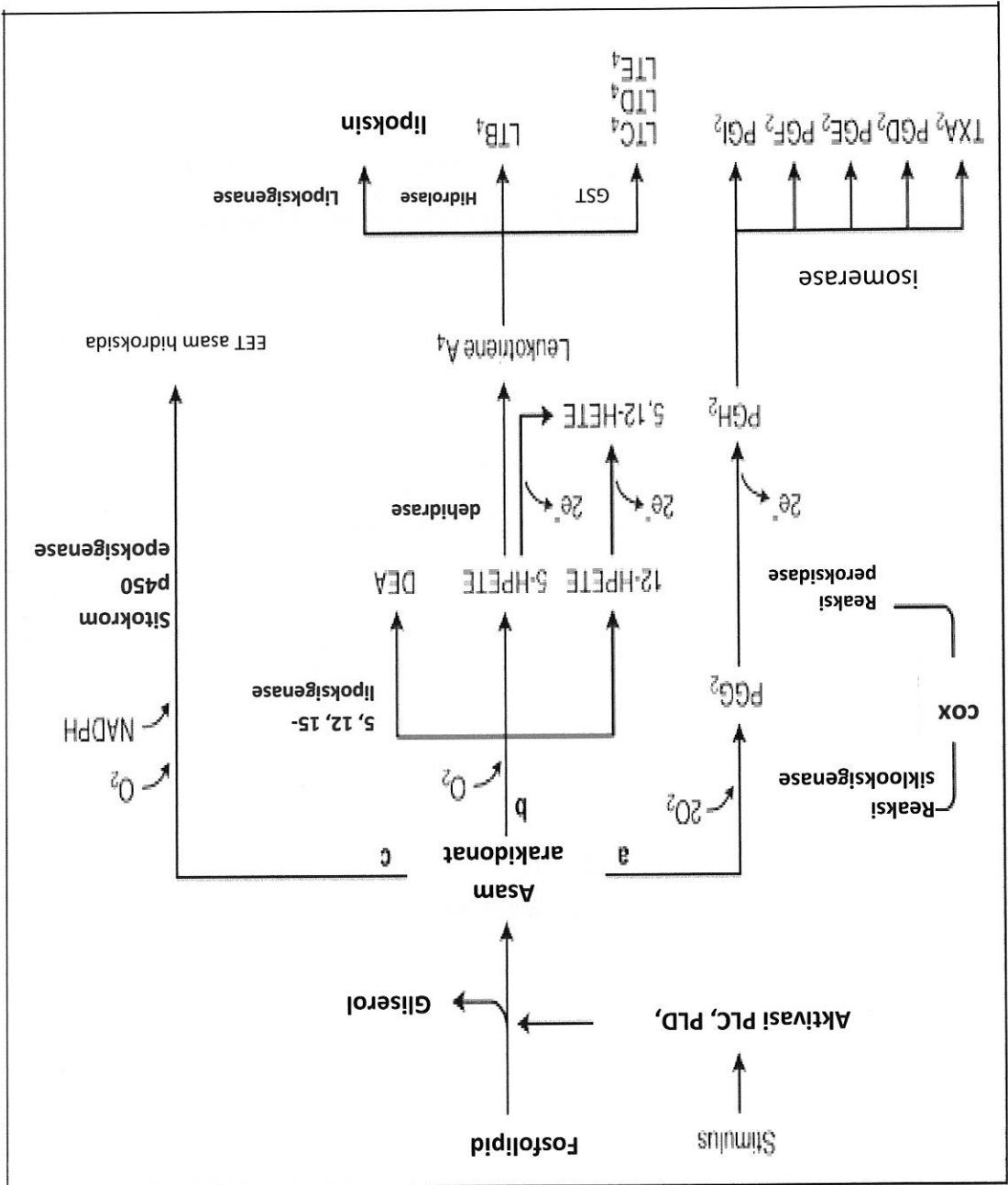
3. Metabolit asam arakidonat

Gambar 2.10. Sistem plasma protein. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah memungkinkan pengeluaran protein plasma yang meliputi sejumlah sistem promediator. Beberapa mediator diproduksi sebagai hasil dari aktivasi faktor Hageman (faktor XII -> XIIa) Sumber: Halfman, 2007



Metabolisme asam arakidonat berlangsung melalui salah satu tiga daur utama, sesuai dengan enzim yang mencetusnya yaitu jalur (1) siklooksiginase, (2) lipoksiginase dan (3) sitokrom p450. Metabolit asam arakidonat (eikosanoid) dapat memperlancar setiap langkah inflamasi. (Mitchell & Cotran, 2003). Pada jalur (a) daur siklooksiginase menghasilkan prostaglandin (PG) G₂. Sedangkan dalam reaksi peroksidase berikutnya, PGG₂ mengalami pengurangan dua elektron menjadi PGH₂. Kedua reaksi ini dikatalisis oleh enzim COX. PGG₂ berfungsi sebagai substrat untuk isomerisasi sel spesifik, memproduksi eikosanoid lain seperti prostasiklin (PGI₂) dan tromboksan A₂ (TXA₂). Adapun daur (b) (lipoksiginase) merupakan daur penting untuk membentuk bahan-bahan proinflamasi yang kuat. Enzim 5-lipoksiginase merupakan enzim metabolit asam arakidonat utama pada neutrofil. Produk dari reaksi lipoksiginase memiliki karakteristik yang terbaik. 5-HPETE (asam 5-hidroperoksisikotetraenoid) merupakan derivat 5-hidroperoksi asam arakidonat yang tidak stabil dan direduksi menjadi 5-HETE (asam 5-hidroksisikotetraenoid) (sebagai kemotaksis untuk neutrofil) atau diubah menjadi golongan senyawa yang disebut leukotrien. Produk dari 5-HPETE adalah leukotrien (LT) A₄ (LTA₄), LTB₄, LTC₄, LTD₄, dan LTE₅. LTB₄ merupakan agen kemotaksis kuat dan menyebabkan agregasi dari neutrofil. Sedangkan senyawa LTC₄, LTD₄, dan LTE₄ menyebabkan vasokonstriksi, bronkospasme, dan meningkatkan permeabilitas vaskular (Mitchell & Cotran, 2003). Sementara itu pada daur (c) (epoksiginase) akan membentuk asam epoksisikotrienoik (EET) dan asam hidroksida oleh sitokrom P450 epoksiginase (Belton dan Fitzgerald, 2003). Metabolisme asam arakidonat tersebut diperhatikan oleh gambar 2.11 berikut ini :

Gambar 2.11. Tiga daur utama yang terlibat dalam metabolisme asam arakidonat
a. siklooksigenase, b. lipoksigenase dan c. epoksigenase
Sumber : Belton dan Fitzgeraid, 2003



Granula lisosom yang terdapat dalam neutrofil dan monosit mengandung molekul mediator inflamasi. Mediator ini akan dilepaskan setelah kematian melalui fagositosis yang terhalang karena ukurannya besar dan permukaan yang tidak dapat dicerna. Kalikrein yang dilepaskan dari lisosom menyebabkan pembentukan bradikinin. Neutrofil juga merupakan sumber fosfolipase yang diperlukan untuk sintesis asam arakidonat (Crow, 2005).

Di dalam lisosom monosit dan makrotag juga banyak mengandung bahan yang aktif untuk proses inflamasi. Pelepasannya penting pada inflamasi akut dan kronik. Limfosit yang telah peka terhadap antigen melepaskan limfokin. Limfokin merupakan faktor yang menyebabkan penimbunan dan pengaktifan makrotag pada lokasi inflamasi (Crow, 2005).

5. Mediator lainnya

Metabolit oksigen reaktif yang dibentuk dalam sel fagosit saat fagositosis dapat luruh memasuki lingkungan ekstrasel. Diduga bahwa radikal-radikal bebas yang sangat toksik dapat meningkatkan permeabilitas vaskular dengan cara merusak endotel kapiler. Selain itu, ion-ion superoksida dan hidrosil juga dapat menyebabkan peroksidase asam arakidonat tanpa enzim. Akibatnya, akan dapat terbentuk lipid-lipid kemotaksis (Robbins dan Kumar, 1995).

Senyawa PAF merupakan mediator lipid yang mengaktifkan trombosit. Hal ini karena menyebabkan agregasi trombosit ketika dilepaskan oleh sel mast. Selain sel mast, neutrofil dan makrotag juga dapat mensintesis senyawa PAF. Senyawa PAF berperan untuk meningkatkan permeabilitas vaskular, adhesi leukosit dan merangsang neutrofil dan makrotag (Robbins dan Kumar, 1995).

2.4 Aspirin

Lebih dari 2500 tahun silam, para ahli obat-obatan Cina menggunakan kulit pohon *willow*, yang merupakan cikal bakal aspirin sebagai obat untuk mengobati penyakit ringan seperti demam. Sekitar 400 SM, Hipokratès menulis mengenai sejenis serbuk pahit yang diekstrak dari kulit pohon *willow*, yang mampu mengurangi rasa nyeri dan meredakan demam. Lima ratus tahun kemudian, Dioscorides seorang dokter Yunani, menggunakan kulit pohon *willow* untuk mengurangi inflamasi pada pasiennya. Pada pertengahan abad ke-18, Stone dari Oxford mulai melakukan eksperimen dengan berbagai cara untuk mengurangi demam. Stone menghancurkan satu pound kulit pohon yang dikeringkan dan memberikannya kepada 50 orang yang demam selama beberapa tahun. Dia mencoba mencampurkan bubuk kulit pohon tersebut dengan teh, air dan bahkan bir. Dengan beberapa pengecualian, demam yang dideritapun hilang. Mungkin ini merupakan bukti nyata tetapi Stone tidak mengetahui bahwa ia sebenarnya melanjutkan pekerjaan ribuan tahun yang lalu (Snelder, 2000).

Pada tahun 1828, ahli kimia Italia yang bernama Raffaele Piria dan apoteker Perancis, Henri Leroux menemukan dan memisahkan bahan aktif yang terkandung di dalam kulit pohon *willow*. Karena nama Latin dari pohon *willow* putih adalah *Salix alba*, yaitu senyawa baru yang terkandung di dalam kulit pohon itu (*salisin*). *Salisin* bersifat asam bila dilarutkan dalam air sehingga larutan tersebut dinamakan asam salisilat. Namun secara sistematis asam salisilat merupakan asam 2-hidroksibenzoat. Pada tahun 1897, Felix Hoffman seorang ahli kimia yang bekerja dengan Friedrich Bayer & Co telah berhasil mengidentifikasi gugus fungsi hidroksil dalam asam salisilat dari gugus asetil. Zat baru ini dinamakan sebagai aspirin berdasarkan

akronim : A- dari gugus asetil, -spir- dari nama bunga spiraea dan -in merupakan akhiran untuk obat pada waktu itu (Andermann, 2008).



Gambar 2.12. Ilustrasi salix alba
Sumber : Wilhelm, 1885

2.4.1 Efek Aspirin

Aspirin mempunyai tiga efek utama, yaitu sebagai anti inflamasi, analgesik dan antipiretik (Mycek *et al.*, 2001).

a. Anti inflamasi

Karena aspirin menghambat aktivitas enzim siklooksigenase, maka aspirin mengurangi pembentukan prostaglandin dan juga memodulasi beberapa aspek inflamasi dan prostaglandin. Aspirin menghambat inflamasi pada

Pada pemberian oral, sebagian salisilat diabsorpsi dengan cepat dalam bentuk utuh di lambung tetapi sebagian besar di usus halus bagian atas. Kadar tertinggi dicapai kira-kira 2 jam setelah pemberian. Kecepatan absorpsinya tergantung dari kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet, pH permukaan mukosa dan waktu pengosongan lambung. Absorpsi pada pemberian secara rektal, lebih lambat dan

2.4.2 Farmakokinetik

Demam terjadi jika *set-point* pada pusat pengatur panas di hipotalamus anterior meningkat. Hal ini dapat disebabkan oleh sintesis PGE_2 , yang dirangsang tatkala pirogen (seperti sitokin) dilepaskan dari sel darah putih yang diaktivasi oleh infeksi, hipersensitivitas, keganasan atau inflamasi. Salisilat dapat menurunkan suhu tubuh penderita demam dengan jalan menghalangi sintesis dan pelepasan PGE_2 . Aspirin juga mengembalikan termostat kembali pada suhu normal. Aspirin dan tidak mempunyai efek pada suhu tubuh normal (Mycek *et al.*, 2001).

c. Antipiretik

PGE_2 diduga mensensitisasi ujung saraf terhadap efek bradikinin, histamin dan mediator kimia lainnya yang dilepaskan secara lokal oleh proses inflamasi. Dengan menurunkan sintesis PGE_2 , aspirin menekan sensasi rasa sakit. Salisilat terutama digunakan untuk menanggulangi rasa sakit intensitas ringan sampai sedang (Mycek *et al.*, 2001).

b. Analgetik

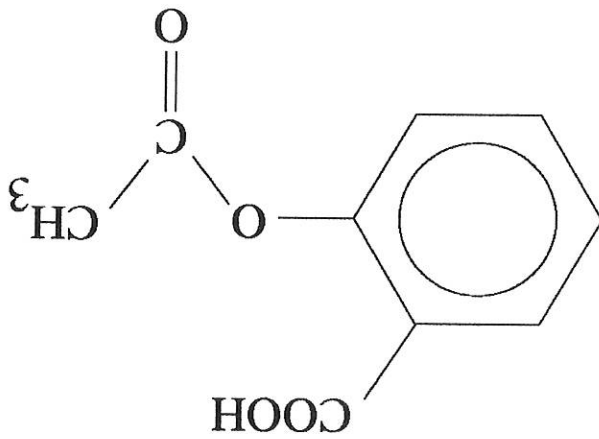
artitis, tetapi tidak menghentikan progresivitas penyakit ataupun menginduksi remisi (Mycek *et al.*, 2001).

tidak sempurna sehingga cara ini tidak dianjurkan. Asam salisilat diabsorpsi cepat dari kulit sehat terutama bila dipakai sebagai obat gosok atau salep. Keracunan dapat terjadi dengan olesan pada kulit yang luas. Metil salisilat juga diabsorpsi dengan cepat melalui kulit utuh, tetapi penyerapan di lambung lebih lambat dan lama bertahan, sehingga bila terjadi keracunan, bias lambung masih berguna walaupun obat sudah ditelan lebih dari 4 jam. Setelah diabsorpsi, salisilat segera menyebar ke seluruh jaringan tubuh dan cairan transselular sehingga ditemukan dalam cairan sinovial, cairan spinal, cairan peritoneal, liur dan air susu. Obat ini mudah menembus sawar darah otak dan sawar uri. Kira-kira 80 sampai 90% salisilat plasma terikat pada albumin. Aspirin diserap dalam bentuk utuh, dihidrolisis menjadi asam salisilat terutama dalam hati. Biotransformasi salisilat terjadi di banyak jaringan, tetapi terutama di mikrosom dan mitokondria hati. Salisilat diekskresi dalam bentuk metabolitnya terutama melalui ginjal dan sebagian kecil melalui keringat dan empedu (Wilmana, 2003).

Sebagai antipiretik, dosis salisilat yang digunakan untuk orang dewasa ialah 325 sampai 650 mg dan diberikan secara oral tiap 3 atau 4 jam. Dosis untuk anak 15-20 mg/kgBB, diberikan tiap 4-6 jam dengan dosis total tidak melebihi 3,6 g per hari. Dengan dosis yang sama, salisilat juga bermanfaat untuk mengobati nyeri yang tidak spesifik misalnya sakit kepala, nyeri sendi, nyeri haid, neuralgia dan migra. Aspirin dapat juga digunakan untuk mencegah trombus koroner dan trombus vena berdasarkan efek penghambatan agregasi trombosit. Sebuah penelitian melaporkan bahwa aspirin dosis kecil (325 mg/hari) yang diminum tiap hari dapat mengurangi insiden infark miokard akut dan kematian pada penderita angina tidak stabil (Wilmana, 2003).

2.4.3 Struktur Kimia

Struktur kimia aspirin dapat dilihat pada gambar 2.13 di bawah ini. Sifat asam salisilat sangat iritatif sehingga hanya digunakan sebagai obat luar. Derivatnya dipakai secara sistemik karena merupakan ester salisilat dari asam organik dengan substitusi pada gugus hidroksil, misalnya asetosal (Palleros, 2000).

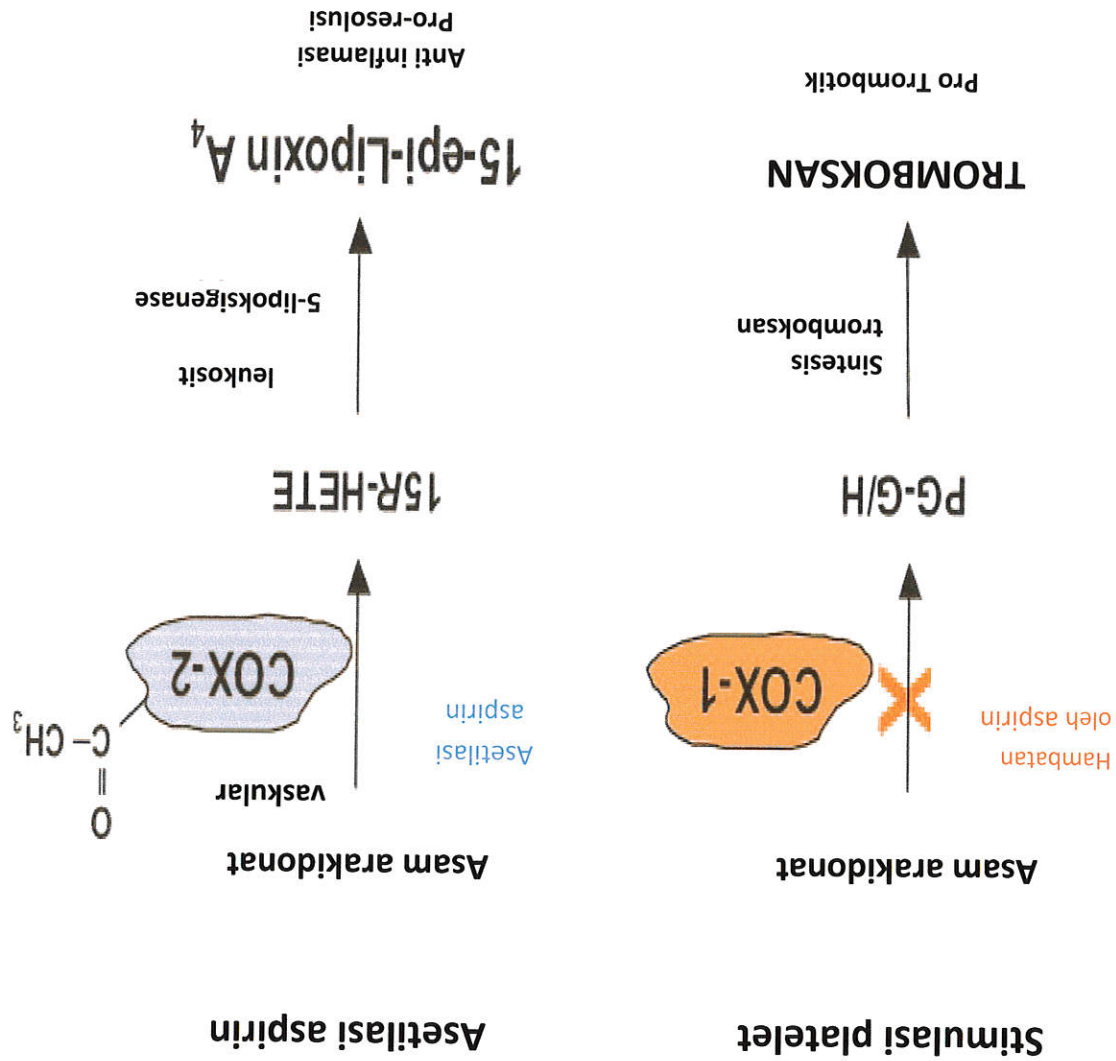


Gambar 2.13. Struktur kimia aspirin
Sumber : Palleros, 2000

2.5 Mekanisme Aspirin Terhadap Penghambatan Enzim Siklooksigenase

Pada tahun 1899 asam asetil salisilat digolongkan sebagai OAINS dan bekerja sebagai anti inflamasi yang kuat untuk digunakan dalam penyakit rematik (Dannhardt dan Laufer, 2000; Roth dan Ferner, 2000). Pada tahun-tahun berikutnya aspirin digunakan untuk tujuan pengobatan seperti halnya terhadap fenilbutazon (1949), indometasin (1963) dan ibuprofen (1969) (Dannhardt dan Laufer, 2000). Aspirin diindikasikan untuk penyakit rematik yang disertai inflamasi seperti rematik arthritis untuk menekan reaksi peradangan dan meringankan rasa nyeri (Mutschler, 1997; Crofford, 2000).

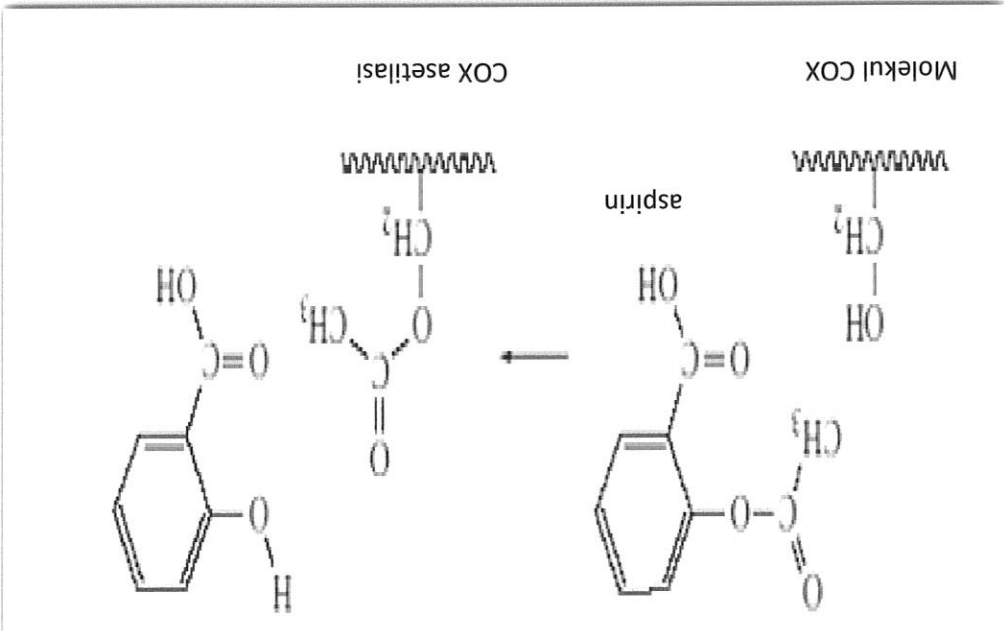
Mekanisme kerja utama OAINS adalah menghambat biosintesis prostaglandin melalui penghambatan aktivitas enzim COX. Kedua isoform COX ini akan dihambat oleh aspirin dimana aspirin merupakan prototip dari salisilat yang mempunyai kemampuan menghambat COX-1 dan COX-2 secara ireversibel (Sundy, 2004). Gambaran mekanisme penghambatan COX-1 dan -2 oleh aspirin dapat ditunjukkan pada gambar 2.14 berikut ini :



Gambar 2.14. Model penghambatan COX oleh aspirin
 Sumber : Marcus *et al.*, 2002

Dengan adanya aspirin, prostanoïd tidak terbentuk, yang mengakibatkan sekresi asam lambung meningkat dan mucus protektif berkurang. Secara normal, prostasiklin (PGI₂) menghambat sekresi asam lambung, sedangkan PGE₂ dan PGF₂ merangsang sintesis mucus protektif dalam lambung dan usus kecil. Selain itu, efek aspirin yang juga menghambat tromboksan A₂ bisa mengakibatkan pendarahan pada saluran cerna (Mycek *et al.*, 2001; Yuan *et al.*, 2006).

Gambar 2.15. Reaksi gugus asetil aspirin
Sumber : Hall dan Keynes, 2009.



Aspirin menghambat aktivitas enzim COX melalui pembentukan asetilasi dari gugus hidroksil (OH) pada residu serin-529 atau -516 enzim tersebut. Asetilasi ini membentuk ikatan kovalen yang kuat sehingga gugus asetil tidak terlepas dan aspirin selanjutnya akan meredakan rasa nyeri yang segera. Seperti terlihat pada gambar 2.15 berikut ini :

Islam menghendaki agar obat yang digunakan jelas halal dan haramnya secara syar'i. Penggunaan aspirin dibolehkan menurut islam karena bahan yang digunakan dan proses pembuatannya dihalalkan serta penggunaannya memiliki manfaat dan tidak merugikan. Adakalanya penggunaan aspirin diharuskan dalam

sebagainya juga harus dipertimbangkan. aspirin seperti perdarahan gastrointestinal, reaksi hipersensitivitas, tinitus dan inflamasi, analgesik dan antipiretik (Mycek *et al.*, 2001), namun efek samping dari pengobatan. Walaupun aspirin memiliki tiga efek terapi utama, yaitu sebagai anti

Penggunaan aspirin, tidak serta merta menjadikannya pilihan utama dalam merupakan akhiran untuk obat pada waktu itu. berdasarakan akronim : A- dari gugus asetil, -spir- dari nama bunga spiraea dan -in salisilat ini lebih "ramah" terhadap perut. Zat baru ini dinamakan sebagai aspirin menjadi asam salisilat lewat penyanggaan dengan natrium dan asam asetat. Asam Prancis bernama Charles Frederic Gerhardt berhasil menetralkan salisin alami terhadap perut sehingga manfaat dan mudaratnya sama besar. Di tahun 1853, kimia sebagai salicin. Bahan ini dapat menghilangkan sakit, tapi memiliki efek samping dikeringkan dan dijadikan bubuk dapat menghilangkan rasa sakit dan dinamakan Aspirin berasal dari tumbuhan bernama willow, yang bila batangnya

3.1. Pandangan Islam Terhadap Aspirin

BAB III PENGARUH ASPIRIN PADA PENGHAMBATAN ENZIM SIKLOOKSIGENASE BAGI PENDERITA REMATIK ARTRITIS DITINJAU DARI AGAMA ISLAM

itu obatnya.” (HR. Al-Bukhari)

Artinya : “Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan untuk penyakit

مَا آتَى اللَّهَ دَاءٌ إِلَّا آتَى لِي شِفَاءً

Hadist Nabi :

hanya pada Allah untuk mencari pengobatan halal. bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya, maka seorang muslim akan bertawakal pengobatan yang tepat daripada mendapatkan murka Allah. Dengan bekal keyakinan Dibandingkan dengan hasilnya, maka seorang muslim yang baik hendaknya memilih yang ada ketika seorang ayah menafkahi keluaranganya dengan harta haram. terkandung di dalamnya akan memberi pengaruh secara spiritual. Sama dengan efek efek samping. Jika kita mengkonsumsi sumber yang haram, maka efek yang mengatasi suatu penyakit tertentu. Dalam mengkonsumsi obat, tentu saja terdapat membawa kesembuhan. Kenapa? Karena kandungan yang ada di dalamnya bisa logika, pun itu berasal dari bahan yang haram, jika diizinkan oleh Allah juga akan serta izin Allah, maka insyaAllah akan menjadi sebuah kesembuhan. Dan secara Apabila suatu penyakit diberikan pengobatan (obat dan dosis) secara tepat sebagai salah satu obat pilihan pada penyakit tertentu.

Namun dengan penggunaan dan dosis yang tepat maka aspirin dapat digunakan islam ketika aspirin memberikan efek samping yang membahayakan nyawa manusia.

Enzim siklooksigenase secara konvensional, memiliki mekanisme kerja yang berhubungan dengan sistem biosintesis prostaglandin (PG) sebagai mediator inflamasi dan merupakan produk metabolisme dari asam arakidonat dan sangat berperan dalam berbagai bentuk inflamasi baik akut maupun kronik (Sundy, 2004)..

Inflamasi merupakan respon biologis kompleks jaringan vaskular terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel rusak, atau iritasi untuk menghapus rangsangan. Dengan tidak adanya inflamasi, luka dan infeksi tidak akan pernah

3.2. Pandangan Islam Terhadap Penghambatan Enzim Siklooksigenase

Pernyataan 'Setiap penyakit ada obatnya' dalam hadis di atas menekankan agar mencari tahu obat suatu penyakit. *Al-amr* (perintah) dalam hadis ini juga memuat pesan bagi ilmuwan agar mencari inovasi baru dalam bidang pengobatan, melakukan penelitian dan eksperimen untuk mencari, menemukan dan meneliti, termasuk membangun rasa optimistis untuk menemukan obat-obat yang diperlukan. Di sisi lain menolak sikap pasrah dan menyerah tanpa ada usaha mengobati penyakitnya. Hadis di atas juga mengisyaratkan bahwa hanya sebagian obat yang sudah diketahui dan masih banyak yang belum diketahui, sehingga disyaratkan agar terus mencari dan mendalaminya lebih jauh lagi agar yang belum diketahui segera dapat diketahui atau ditemukan (Zuhroni *et al.*, 2008).

sembuh dengan izin Allah Subhanahu wa Ta'ala." (HR. Muslim)

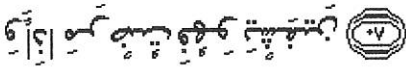
Artinya : "Setiap penyakit ada obatnya. Maka bila obat itu mengenai penyakit akan

يَكْفِي دَاءَهُ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ.

Dapat dipahami bahwa anjuran berobat adalah mencakup semua spesialisasi medis dalam mengobati penyakit, penggunaan berbagai terapi dan metode alternatif

Sy'araa (26):80)

Artinya : "dan apabila aku sakit. Dialah Yang menyembuhkan aku," (QS.Asy-



seperti disebutkan dalam al-Quran :


Penyembuh yang sebenarnya (Zuhroni *et al.*, 2008).

penemuan metode penyembuhan, tetapi ditentukan oleh Allah, Maha semata berdasarkan hukum kausalitas atau atas bantuan ahli pengobatan seperti Dapat dipahami bahwa proses penyembuhan terhadap suatu penyakit tidak pengobatan tersebut.

Batasan-batasan itu adalah manfaat atau mudharat yang diperoleh dari penerapan keadaan fisiologis seseorang akibat penghambatan enzim siklooksigenase tersebut. pengobatan rematik artitis, karena kadang ditemukan juga efek samping terhadap penghambatan enzim siklooksigenase menjadi sesuatu yang diharuskan pada melakukan pengobatan terhadap rematik artitis, tetapi tidak membuat terapi dengan Walaupun manusia mempunyai kemampuan dan pengetahuan untuk

siklooksigenase tersebut maka proses inflamasi tidak akan berlanjut. seperti demam, aterosklerosis dan rematik artitis. Dengan penghambatan enzim organisme. Namun, inflamasi kronis juga dapat menyebabkan sejumlah penyakit, sembuh dan terjadi penghancuran jaringan yang membahayakan kelangsungan hidup

Artinya : “Apakah kamu tidak mengetahui bahwa sesungguhnya Allah mengetahui apa saja yang ada di langit dan di bumi?; bahwasanya yang demikian itu terdapat



 أَلَمْ يَخْلُقْكُمْ عَلَىٰ سُنَنِ قَدِيمٍ
 أَلَمْ يَجْعَلْ لَكُمْ جَسَدًا وَرِئًا وَأَعْيُنًا وَنُفُوسًا
 أَلَمْ يَجْعَلْ لَكُمْ جَسَدًا وَرِئًا وَأَعْيُنًا وَنُفُوسًا

Firman Allah SWT :

Sesungguhnya semua ilmu yang ada pada manusia adalah ilmu Allah semata, sedangkan manusia pada hakikatnya adalah kosong semata. Ilmu Allah SWT maha luas, tak terjangkau, dan tak terbayangkan oleh akal pikiran, tiada terbatas. Allah SWT mengetahui apa yang sudah dan akan terjadi serta yang mengaturnya. Manusia, malaikat, dan makhluk manapun tak akan bisa menyelami lautan ilmu Allah SWT. Bahkan untuk mengetahui ciptaan Allah saja manusia tidak akan mampu. Tentang tubuhnya sendiri saja, tidak semuanya terjangkau oleh kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang telah dicapai manusia. Semakin didalami semakin jauh pula yang harus dijangkau, semakin banyak misteri yang harus dipecahkan, seperti jaringan kerja otak manusia masih merupakan hal yang teramat rumit untuk dikaji.

et al., 2008).

pengobatan, baik dengan obat-obatan, operasi, penyinaran, fisioterapi, pijatan dan lain – lain maupun dengan metode tradisional atau alternatif. Perintah tersebut juga berarti anjuran untuk menggunakan obat yang sudah diakui berpengaruh pada proses penyembuhan, baik berdasarkan pada kebiasaan atau hasil penelitian ilmiah (Zuhroni

Timbulnya ilmu pengetahuan disebabkan kebutuhan - kebutuhan manusia yang berkeinginan hidup bahagia. Dalam mencapai dan memenuhi kebutuhan hidupnya itu, manusia menggunakan akal pikirannya. Mereka menengadah ke langit, memandang alam sekitarnya dan melihat dirinya sendiri. Dalam hal ini memang

petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman.”(QS Yunus(10): 57)

Artinya : “Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Rabbmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan

وَمَا يَشَاءُ اللَّهُ إِلَّا أَنْ يَأْتِيَنَّهَا رُوحٌ مِنْ رَبِّهَا
وَمَا يَشَاءُ اللَّهُ إِلَّا أَنْ يَأْتِيَنَّهَا رُوحٌ مِنْ رَبِّهَا

lagi Maha Bijaksana.” (QS.Luqmaan(31):27)

Artinya : “Dan seandainya pohon-pohon di bumi menjadi pena dan laut (menjadi tinta), ditambahkan kepadanya tujuh laut (lagi) sesudah (kering)nya, niscaya tidak akan habis-habisnya (dituliskan) kalimat Allah. Sesungguhnya Allah Maha Perkasa

وَلَوْ أَنَّ لُطُوفَ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ
وَلَوْ أَنَّ لُطُوفَ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ

bagi Allah.” (QS. Al Hajj(22):70)

dalam sebuah kitab (Lauh Mahfuzh) Sesungguhnya yang demikian itu amat mudah

telah menjadi qudrat dan iradat Nya, bahwa manusia dapat memikirkan sesuatu kebutuhan hidupnya.

3.3. Pandangan Islam Terhadap Rematik Arthritis

Rematik arthritis merupakan suatu keadaan autoimun yang ditandai dengan sinovitis erosit simetrik yang menyerang jaringan persendian dan juga melibatkan organ tubuh lainnya yang tidak diobati akan menyebabkan terjadinya kerusakan persendian dan deformitas sendi yang progresif serta dapat menyebabkan disabilitas bahkan kematian dini (American College of Rheumatology, 1996).

Keluhan sakit Dan rasa nyeri pada rematik arthritis seringkali menimbulkan “siksaan” bagi kebanyakan orang sampai tidak bisa menjalankan hidupnya dengan baik, terbatasnya aktifitas, tidak bisa tidur, bahkan untuk sholat pun sulit. Penanggulangan reumatik bukan sekedar penggunaan obat semata. Sebenarnya obat bagi penderita reumatik mempunyai dua tujuan, yaitu menghilangkan nyeri maupun gejala peradangan serta bila mungkin menghentikan progresivitas penyakit dan mencegah komplikasi. Untuk memperoleh hasil pengobatan yang baik, maka obat harus tepat dalam dosis dan diberikan kepada penderita yang sesuai, dalam jangka waktu yang optimal.

Agama Islam sejalan dengan bidang kedokteran memandang rematik arthritis sebagai suatu penyakit yang mendatangkan kerusakan dan kemudharatan sehingga rematik arthritis ini harus dihilangkan. Hal ini sejalan dengan firman Allah SWT:

﴿ لا جبر ولا جبراً ﴾

Seperti yang disebutkan dalam hadis nabi:

dibenarkan memudharatkan diri sendiri dan atau orang lain (Qardlawi, 1996). diperbolehkan. Jadi efek-efek dari kemudharatan harus dihilangkan. Tidak jika kemudharatan yang didapat lebih besar daripada manfaatnya, maka terapi tidak lebih besar dari pada mudharatnya, maka terapi masih dapat diperbolehkan. Namun negatif akibat penatalaksanaan terapi tersebut, tetapi jika kemashlahatannya tetap memudharatkan, membahayakan atau yang merusak. Apabila terjadi efek samping dasarnya prinsip hukum Islam adalah menghilangkan atau menjaui yang Islam membolehkan terapi pada penderita rematik artitis, karena pada

(Qashash(28):77)

Artinya : “Dan carilah pada apa yang telah dianugerahkan Allah kepadamu (kebahagian) negeri akhirat, dan janganlah kamu melupakan bahagianmu dari (kenimatan) dunia dan berbuat baiklah (kepada orang lain) sebagaimana Allah telah berbuat baik kepadamu, dan janganlah kamu berbuat kerusakan di (muka) bumi. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berbuat kerusakan” (QS. Al-

﴿ لا جبر ولا جبراً ﴾

﴿ لا جبر ولا جبراً ﴾

Aspirin diindikasikan untuk penyakit rematik yang disertai inflamasi dan nyeri dengan cara menghambat enzim siklooksigenase. Walaupun aspirin mempunyai kemampuan menghambat enzim siklooksigenase secara ireversibel

3.4. Pandangan Islam Terhadap Pengaruh Aspirin Pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase Bagi Penderita Rematik Artritis

Artinya : "Apabila ada dua bahaya (risiko) yang berlawanan, maka harus dipelihara yang lebih berat kadar mudharatnya dengan melaksanakan yang lebih ringan kadar mudharatnya."

﴿ إِذَا تَرَ بَيْنَهُمَا نَبِيًّا فَلْيَسِّرْ لِيَسِّرْ ﴾

Artinya : "Menolak kerusakan didahulukan daripada menarik kemalahatan

﴿ ذَرِّبْ الْقَائِلَ مِمَّا عَلَيْهِ خَابِ الصَّالِحِ ﴾

lain."

Artinya : "Kemudharatan itu tidak dapat dihilangkan dengan kemudharatan yang

﴿ الصَّوْرُ لَا يَتَّوَلَّى الصَّوْرَ ﴾

Kaidah Ushul Fiqih :

Ibnu Majah dan Ahmad)

Artinya : "Jangan membuat mudharat pada diri sendiri dan pada orang lain" (H.R.

mereka” (Q.S. Ar-Rad (13):11)

(keadaan) suatu kaum sampai mereka merubah apa yang terdapat dalam diri
Artinya : ”Sesungguhnya Allah tidak akan merubah apa yang terdapat pada

﴿١١﴾ مَا يَأْتِيهِمْ مِنْ رَسُولٍ إِلَّا لِيُذَكِّرُوا

Firman Allah SWT :

(Q.S. An-Najm (53) : 39-40)

telah diusahakannya. Dan bahwasannya usahanya kelak akan diperlihatkan.”

Artinya : ”Dan bahwasannya seseorang manusia tiada memperoleh selain apa yang

﴿٤٠﴾ وَإِنْ لَيْسَ إِلَّا مَا يُرِيدُ ﴿٣٩﴾

Firman Allah menyebutkan :

pendertia rematik artritis.

namun pengaruh aspirin pada hambatan enzim siklooksigenase bagi penderita rematik artritis tidak dapat dikatakan telah mengganggu keteraturan dan mengurangi kekuasaan Allah atau merubah ciptaan Allah, karena pada dasarnya pengetahuan yang diperoleh manusia untuk menemukan terapi tersebut pastilah didapat atas izin Allah SWT (Suprayatni, 2008). Segala sesuatu yang terdapat di alam semesta yang begitu besar, terdapat keteraturan yang tidak tergantung kepada pemikiran manusia. Namun, sejauh kita dapat merumuskan dengan pikiran jernih kita, keteraturan ini dapat dirumuskan sebagai kejadian yang memiliki tujuan seperti tujuan akhir yang dicapai akibat pengaruh aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase bagi

Dari kedua ayat di atas, jelaslah bahwa manusia dianjurkan oleh Allah untuk berusaha seoptimal mungkin untuk merubah keadaan yang ada, dalam hal ini adalah penyakit, dengan menggunakan potensi yang ada pada dirinya (Zuhroni *et al.*, 2008). Dan menurut penulis, penggunaan aspirin terhadap hambatan enzim siklooksigenase bagi rematik artritis sampai saat ini mempunyai lebih banyak manfaat dibandingkan dengan mudharatnya, walaupun penelitian lebih lanjut senantiasa masih harus dilakukan untuk menilai lebih jauh lagi manfaat dan kemudharatannya.

- Berdasarkan dengan berbagai hal yang telah dibahas di atas, penulis mendapatkan kaitan pandangan kedokteran dan Islam, yaitu sebagai berikut :
1. Kesehatan merupakan hak asasi manusia, sesuatu yang sesuai dengan fitrah manusia, maka Islam menegaskan perlunya istiqomah memantapkan dirinya dengan melakukan agama Islam. Satu-satunya jalan dengan melaksanakan perintah-perintah-Nya dan menyinggalkan larangan-Nya.
 2. Aspirin merupakan prototip dari salisilat yang mempunyai kemampuan menghambat enzim siklooksigenase secara ireversibel, sehingga bekerja sebagai anti inflamasi dan analgesik untuk digunakan dalam penyakit rematik arthritis. Mekanisme aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase tidak dapat dikatakan telah mengurangi kekuasaan Allah atau merubah ciptaan Allah, karena pada dasarnya pengetahuan yang diperoleh manusia untuk menemukan terapi tersebut pastilah didapat atas izin Allah SWT. Ilmu Allah SWT maha luas, tak terjangkau, dan tak terbayangkan oleh akal pikiran, tiada terbatas. Allah SWT mengetahui apa yang sudah dan akan terjadi serta yang mengaturnya.
 3. Penggunaan aspirin selain sebagai anti inflamasi dan analgesik juga memiliki efek samping yang menyebabkan prostanoid tidak terbentuk dan

BAB IV
KAITAN PandANGAN ANTARA Kedokteran DAN ISLAM
MENGENAI Pengaruh Aspirin Pada Penghambatan
Enzim Siklooksigenase Bagi Penderita
Rematik Artritis

mengakibatkan sekresi asam lambung meningkat serta mucus protektif berkurang. Selain itu, efek aspirin yang juga menghambat tromboksan A₂ bisa mengakibatkan pendarahan pada saluran cerna. Islam membolehkan penggunaan terapi aspirin pada penderita rematik artitis, karena pada dasarnya prinsip hukum Islam adalah menghilangkan atau menjaui yang memudharatkan, membahayakan atau yang merusak kemashlahatannya. Apabila terjadi efek samping negatif akibat penatalaksanaan terapi tersebut, tetapi jika kemashlahatannya tetap lebih besar dari pada mudharatnya, maka terapi masih dapat diperbolehkan.

1. Aspirin mempengaruhi biosintesis prostaglandin melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX). Aspirin menghambat aktivitas enzim COX melalui pembentukan asetilasi yang membentuk ikatan kovalen kuat sehingga gugus asetil tidak terlepas dan akan segera meredakan rasa nyeri.
2. Rematik artritis ditandai oleh sinovitis sendi, sarung tendon dan bursa pada sinovium, namun rematik artritis dapat juga terjadi pada organ ekstra artikular lainnya. Manifestasi artikular dan sistemik ini dimediasi oleh hiperplasia sel-sel lapisan sinovial dan infiltrasi eksensif oleh beberapa sel inflamasi. Kemokin serta mediator inflamasi lainnya memainkan peran penting dalam patogenesis rematik artritis. Produksi kemokin dan sitokin pro-inflamasi mempunyai peran sebagai respon inflamasi yang diamati pada pasien rematik artritis.
3. Aspirin bekerja sebagai anti inflamasi dan analgesik untuk digunakan dalam penyakit rematik artritis. Mekanisme aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase adalah merupakan pengembangan ilmu Allah, karena pada dasarnya pengetahuan yang diperoleh manusia untuk menemukan terapi tersebut pastilah didapat atas izin Allah SWT. Islam membolehkan penggunaan terapi aspirin pada penderita rematik artritis,

5.1. KESIMPULAN

KESIMPULAN DAN SARAN

BAB V

berkaitan dengan ilmu pengetahuan dan cabang-cabangnya.

masyarakat luas dengan berpedoman kepada Alquran dan hadis yang terhadap suatu penyakit dan pembuktian dalam Islam kepada bagaimana pandangan Islam mengenai pilihan penggunaan suatu obat

4. Untuk dokter muslim agar dapat memberikan penjelasan mengenai

terjadinya rematik artritis.

dapat mengetahui faktor – faktor yang dapat menyebabkan dan memicu penyakitnya, serta memberikan penjelasan kepada para pasien agar yang dapat ditimbulkan oleh rematik artritis pada perjalanan lebih mempelajari dan mengetahui secara mendalam masalah - masalah

3. Untuk kalangan medis di Indonesia dapat menaruh perhatian untuk

inflamasi.

mekanisme enzim siklooksigenase dan pengaruhnya terhadap proses memahami dengan benar mengenai ilmu kedokteran terutama mengenai

2. Untuk mahasiswa kedokteran diharapkan untuk terus mempelajari dan

rematik artritis.

golongan obat lain yang dapat diberikan sebagai alternatif terapi menentukan terapi sehingga dapat juga dipelajari mekanisme dari penderita rematik artritis dimaksudkan sebagai salah satu pilihan dalam

1. Penggunaan aspirin pada penghambatan enzim siklooksigenase bagi

5.2. SARAN

mudharatnya, maka terapi ini diperbolehkan dalam islam.

karena pada dasarnya kemashlahatannya tetap lebih besar dari pada

- Al-Qur'an dan Terjemahannya. Departemen Agama Republik Indonesia. Penerbit PT. Karya Toha Putra. 1998. Semarang.
- Al-quran digital versi 2.1. edisi Jumaidil akhir 1425 (agustus 2004). <http://www.alqurandigital.com>.
- Abrams GD, 1995. Respon Tubuh Terhadap Cedera. Dalam S. A. Price & L. M. Wilson, Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit. ed 4th: 35-61. EGC. Jakarta.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis, 1996. *Arthritis Rheum*; 19 (5): 713-722.
- Andermann Anne, 2008. Physician Fads and Pharmaceuticals : A History of Aspirin. *McGill Journal of Medicine*, 2(2): 115-120.
- Beiche F, Scheurer S, Brune K, Geisslinger G, Goppelt-Streube M, 1996. Up-Regulation of Cyclooxygenase-2 mRNA in the Rat Spinal Cord Following Peripheral Inflammation. *FEBS Lett*; 390(2): 165-169.
- Belton O, Fitzgerald DJ, 2003. The three major pathways involved in arachidonic acid metabolism. Expert Reviews in Molecular Medicine Cambridge University Press. <http://www.expertreviews.org/>. Diakses tanggal 26 Februari 2010.
- Bensen WG, Bensen W, 1989. Therapy of Rheumatoid Arthritis: A Clinician's Perspective. *Triangle* 28 (1/2): 35-42.
- Blab J, Engel JM, Burnester GR, 1999. The Immunologic Homunculus of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 42; (12): 2499-506.
- Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J, Ehrlich E, Mukhopadhyay S, Daniels B, 2000. Rofecoxib, a Specific Inhibitor of Cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol O35 Study Group. *Arthritis Rheum* 43: 978-87.
- Chung EY, Kim SJ, Ma XJ, 2006. Regulation of Cytokine Production During Phagocytosis of Apoptotic Cells. Department of Microbiology Department of Microbiology and Immunology, Weill Medical College of Cornell University,

- New York; 16(2): 154-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Diakses tanggal 26 Februari 2010.
- Connolly TP, 2003. Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Gynecologic Practice. Clin Med Res; 1(2): 105-110.
- Costantine B, Pierre J, 2000. Cytokines and Cytokine Receptors : Physiology and pathological disorders. Amsterdam, Netherland; 17(3): 355.
- Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, Sano H, Remmers EF, Epps HR, and Hia T. 2000. Cyclooxygenase-1 and -2 Expression in Rheumatoid Synovial Tissue. J Clin Invest; 93: 1095-1101. <http://www.about.com>. Diakses tanggal 9 Februari 2010.
- Crow MK, 2005. Structure and Function of Macrophages and Other Antigen Presenting Cells. A textbook of rheumatology. Lippincott Williams & Wilkins 15th Ed Vol. II: 305-26
- Cutolo M, Straub R, 2000. Recent Aspects of Gonadal Hormone and Neurotransmitter Interactions with Synovial and Immune Cells: implications in rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis; 59: 657-61.
- Dannhardt G. and S Lauer, 2000. Structural Approach to Explain the Selectivity of COX-2 Inhibitors: Is There a Common Pharmacophore?. Curr. Med. Chem; 7: 1101-1112.
- Davier P, Bailey PJ, Goldenberg M., Ford-Hutchinson AW, 2000. The Role of Arachidonic Acid Oxygenation Products in Pain and Inflammation; Annu Rev Immunol; 2: 335-357.
- Day R, 2000. Cox-2 Specific Inhibitors: Safer Anti-inflammatory Therapy?. Medical Progress; 17-22.
- Dayr JM, Bresnihan B, 2002. Targeting Interleukin-1 in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum; 46: 574-578.
- Del Junco D, Annegers JF, Luthra HS, Coularn CB, Kurland LT, 1985. Do Oral Contraceptives Prevent Rheumatoid Arthritis?. JAMA 254: 1938-1941. <http://www.jama.ama-assn.org>. diakses tanggal 10 Februari 2010.
- Dwiprahasto I, 1989. Beberapa Pertimbangan dalam Pemakaian Analgetik-Antipiretik (Non-Narkotik) dalam Praktek Sehari-hari. Lembaran Obat dan Pengobatan, Th. III, No. 2, Yayasan Melati Nusantara.
- Gonter Neil J MD, 2008. Rheumatoid Arthritis. A.D.A.M., Inc. <http://www.adam.com>. Diakses tanggal 10 Februari 2010.

- Goodsell DS, 2001. Molecule of the Month. RCSB Protein Data Bank. <http://www.pdb.org>. Diakses tanggal 14 Februari 2010.
- Gordon DA, Hastings DE, 1994. Clinical Features : Early, Progressive and Late Disease In : Rheumatology. Editors; Kihlmeil JH, Diehlme PA. St. Louis Mosby Company: 1-14.
- Guyton AC, Hall JE, 1997. Inflamasi . Buku ajar fisiologi kedokteran. ed 9th. EGC. Jakarta. <http://www.doctorology.net>. Diakses tanggal 15 Februari 2010.
- Hall W, Keynes M, 2009. Pain and Aspirin, Enter Aspirin. The Open University. UK. <http://www.openlearn.open.ac.uk>. Diakses tanggal 20 Februari 2010.
- Halfman CJ, 2007. Laboratory Medicine and Pathophysiology: Mediators of Inflammation. <http://www.prozservices.com>. Diakses pada tanggal 20 Februari 2010.
- Hanaoka R, Kasama T, Muramatsu M, Yajima N, Shiozawa F, Miwa Y, Negishi M, Ide H, Miyaoka H, Uchida H, Adachi M, 2003. A Novel Mechanism for the Regulation of IFN-gamma Inducible Protein-10 Expression in Rheumatoid arthritis; 5(2):R74-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Diakses tanggal 26 Februari 2010.
- Holman HR, Lorig KR, 1997. Patient education: Essential to Good Health Care for Patients with Chronic Arthritis. Arthritis Rheum; 40: 1371-1373.
- Isbagio H, 1992. Peranan Obat Anti Inflamasi Non Steroid terhadap Nyeri dan Inflamasi pada Penyakit Reumatik. Cermi Dunia Kedokteran, No. 78. <http://www.kalbe.co.id>. Diakses tanggal 10 Februari 2010.
- Isbagio H, 2004. Atasi Nyeri Sendi Jangan Asal Minum Jamu. Health Women. <http://www.cybermed.cbn.net.id>. Diakses tanggal 10 Februari 2010.
- Kelly DJ, Hepper C, Wu LL, Cox AJ, Gilbert RE, 2003. Vascular Endothelial Growth Factor Expression And Glomerular Endothelial Cell Loss in the Remnant Kidney Model. Nephrol Dial Transplant 18: 1286-1292.
- Komhoff M, Grone HJ, Klein T, Seyberth HW, Nusing R.M, 1997. Localization of Cyclooxygenase-1 and -2 in Adult and Fetal Human Kidney: Implication for Renal Function. Am J Physiol, 272: 460-468.
- Lelo A, 2001. Pertumbuhan yang muncul dari OAINS yang digunakan. Dalam, Naskah Lengkap Temu Ilmiah Rematologi 2001. (eds. Setyohadi B, Kasjmir YI), Ikatan Reumatologi Indonesia, Jakarta: 96-9.

- Maini RM, Feldmann M, 1998. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In (Madisson OJ, Isenberg DA, Patricia W, Glass DN eds) Oxford textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press: 983-8.
- Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky DJ, 2002. Hambatan COX oleh Aspirin. *N. Engl. J. Med.* 347: 1025-1026.
- McAdam BF, Lawson FC, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA, 1999. Systemic Biosynthesis of Prostacyclin by Cyclooxygenase (COX-2): The Human Pharmacology of Selective Inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci*, 96(1):272-277.
- McInnes Iain, Schett Georg, 2007. Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis in Nature Reviews Immunology; 7:429-442. <http://www.nature.com>. Diakses tanggal 10 Februari 2010.
- Meade E.A, Smith WL, DeWitt DL, 1993. Differential Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Synthase (cyclooxygenase) Isozymes by Aspirin and Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J. Biol. Chem.* 268: 6610-6614.
- Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SF, 2007. Petadangan kronis: Pentingnya NOD2 dan Interleukin-NALP3. *Clin. Exp. Exp. Immunol.* 147 (2): 227-35. <http://www.en-wikipedia.org>. Diakses tanggal 10 Februari 2010.
- Mitchell R.N, Cotran RS, 2003. Acute and chronic inflammation. Dalam S. L. Robbins & V. Kumar, Robins Basic Pathology. Ed 7th: 33-59. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Mutschler E, 1997. Arzneimittelwirkungen, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart: 198-215.
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, 2001. Farmakologi Ulasan Bergambar edisi 2 (Agus, A., penerjemah). Jakarta: Widya Medika.
- Palleros, Daniel R. (2000). Experimental Organic Chemistry. New York: John Wiley & Sons. 494.
- Pope Richard M, 2002. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis in Nature Reviews Immunology 2:527-535. <http://www.nature.com>. Diakses tanggal 10 Februari 2010.
- Qardlawi, Muhammad Yusuf, 1996. Halal dan Haram dalam Pandangan Islam. The Holy Koran Pub. House. Majalah Islah. Edisi 57/ tahun IV. Beirut, Lebanon. 34-35.
- Reparon-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Levarht EW, Bredveld FC, Verweij CL, 1998. Functional Analysis of Rheumatoid Factor Producing B

- Cells From the Synovial Fluid of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheum*;41(12):2211-19.
- Robbins SL, Kumar V, 1995. *Radang dan Perbaikan*. Buku ajar patologi I ed 4th.(Staf pengajar laboratorium patologi anatomi FK UI, penjemah). EGC. Jakarta: 30 - 58.
- Roth H.J und H, Ferner, 2000, *Arzneistoffe: Struktur, Bioreaktivität, Wirkungsbezogene Eigenschaften*, 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart: 334-337.
- Rukmono, 1973. Kumpulan kuliah patologi. Jakarta: Bagian patologi anatomi FK UI. <http://www.doctorology.net>. Diakses tanggal 15 Februari 2010.
- Sayid, Abdul Basith Muhammad, 2004. *Rahasia Kesehatan Nabî*. Penerjemah: M. Masnur Hamzah dan Fatullah Maksam. Penerbit Tiga Serangkai. Solo: 44, 55-66, 213-216.
- Seidel W, Pierer M, Häntzschel H, 2004. *Internist's Therapy of Rheumatoid Arthritis*; 45(6): 693-705; Universität Leipzig. German. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Diakses tanggal 26 Februari 2010.
- Silberagl Stefan, Lang Florian, 2007. *Inflamasi*. Teks dan Atlas Berwarna Patofisiologi edisi 1; EGC. Jakarta: 48-51.
- Simmons DL, Botting RM, Timothy HLA. 2004. *Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition*. *Pharmacol Rev*, 56:387-437.
- Sneider Walter. 2000. *The Discovery of Aspirin a Reappraisal*. *British Medical Journal*. Volume 321:1591-1594. <http://www.bmj.com>. Diakses tanggal 10 Februari 2010.
- Sorti, C.H., H.J. Zhang, M.B. Armstrong, R.V. Rajotte, J. Maclof, R.P. Roberson. 1998. *Basal Expression of Cyclooxygenase-2 and Nuclear Factor-Interleukin 6 are Dominant and 43 Coordinately Regulated by Interleukin 1 in the Pancreatic islet*. *Proc Natl Acad Sci*, 95(4): 1788-1793.
- Sundy JS, 2004. In WJ, Koopman LW, Moreland (Eds.). *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Therapeutic Approaches in the Rheumatic Diseases*, in *Arthritis and Allied Condition, A Textbooks of Rheumatology*. 15th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1:679-704.
- Suprayatni M. Masalah dan Mursalah Dalam Pandangan Islam. <http://www.myquran.com>. Diakses tanggal 28 Februari 2008.

- Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, Joseph L, Bombardier C, Esdaille JM, 2000. Consequences of Delayed Therapy with Second Line Agents in Rheumatoid Arthritis: J Rheumatol; 27:623-9.
- Vane JR, 1994. Towards a Better Aspirin. *Nature*, 367: 215-216.
- Vliet Vlieland TP, Bredveld FC, Hazes JM, 1997. The Two-year Follow-up of a Randomized Comparison of in Patient Multidisciplinary Team Care and Routine Out Patient Care for Active Rheumatoid Arthritis. *British Journal of Rheumatology*, 36:82-85
- Wilhelm O, 1885. Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz. Gera, Germany. <http://www.biolib.de>. Diakses tanggal 12 Februari 2010.
- Wilmana Freddy. 2003. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-inflamasi Non Steroid dan Obat Piral; Farmakologi dan Terapi. Bagian Farmakologi dan Terapi Universitas Indonesia. Jakarta : 207-202.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G, 1999. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *NEJM*; 340:1888-1899.
- World Health Organization. World Health Report 2006. Public Health Review. Geneva: WHO, 2006.
- Yuan, Padol Y, Hunt R.H. 2006. Peptic Ulcer Disease Today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3(2):80-89. <http://www.medscape.com>. Diakses tanggal 9 Februari 2010.
- Zimmermann, K.C., M. Sarbia, K. Schror, A.A. Weber. 1998. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol Pharmacol*, 54(3):536-540.
- Zuhroni, Riani, Nazaruddin. 2003. Perintah berobat dalam Islam. Islam untuk disiplin ilmu kesehatan dan kedokteran 2 (figih kontemporer): buku dasar pendidikan agama Islam pada perguruan tinggi umum/jurusan/program studi kedokteran dan kesehatan 2. Departemen Agama, Direktorat Jenderal Kembangan Agama Islam. Jakarta: 78-82.