

ARTIKEL TINJAUAN: PENGGUNAAN NSAIDs (NON STEROIDAL ANTI INFLAMATION DRUGS) MENGINDUKSI PENINGKATAN TEKANAN DARAH PADA PASIEN ARTHRITIS

Fadhila Putri Imananta, Sulistiyaningsih

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran
Jalan Raya Bandung Sumedang KM 21 Jatinangor 45646
fadhilaimananta@gmail.com

ABSTRAK

NSAIDs (*Non Steroidal Anti Inflammation Drugs*) merupakan golongan obat antiinflamasi yang sering digunakan untuk mengatasi inflamasi pada pasien arthritis. Selain menghasilkan efek antiinflamasi, penghambatan sintesis prostaglandin oleh NSAIDs juga memiliki efek samping berupa peningkatan tekanan darah karena mekanisme yang berkaitan dengan retensi natrium dan air. Efek samping tersebut akan menjadi permasalahan ketika NSAIDs digunakan untuk mengatasi inflamasi pada pasien arthritis yang juga menderita hipertensi. Penghambatan sintesis prostaglandin oleh NSAIDs juga berdampak pada penurunan aliran darah pada ginjal sehingga menyebabkan teraktivasi sistem renin-angiotensin. Tujuan dari review ini yaitu untuk mengetahui efek penggunaan NSAIDs terhadap peningkatan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan penyakit penyerta arthritis. Metode yang digunakan pada review ini yaitu dengan melakukan penelusuran pustaka berupa jurnal penelitian dan guideline. Didapatkan 16 jurnal dan guideline yang berhubungan dengan penggunaan NSAIDs dan penyakit Hipertensi. NSAIDs dapat menimbulkan peningkatan tekanan darah melalui mekanisme kerja penghambatan prostaglandin dan prostasiklin yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal, peningkatan resorpsi natrium dan air serta penurunan ekskresi natrium.

Kata Kunci: NSAIDs, Hipertensi, Tekanan Darah, Arthritis

ABSTRACT

NSAIDs (*Non Seteroidal Anti Inflammation Drugs*) are class of antiinflammatory drugs which are always used to overcome inflammation in arthritis patients. In addition to produce antiinflammatory effects, inhibition of prostaglandin synthesis by NSAIDs have side effects as well such as elevation of blood pressure. It happens because of the mechanisms that is related to sodium and water retention. This side effect will become a problem when NSAIDs are used to overcome inflammation in arthritis patients with hypertension. Inhibition of prostaglandin synthesis with NSAIDs also have impact in reduction of blood flow in renal and causing activation of renin angiotensin system. The aim of this review is to determine the effects of NSAIDs on increased blood pressure in hypertensive patients with arthritis. The method used in this review was a literature study of research journals and guidelines. Based on the results, 16 journal and guidelines related to NSAIDs treatment and hypertension. NSAIDs can lead to increased blood pressure by inhibiting prostaglandin and prostacyclin that cause renal vasoconstriction, increased water and sodium reabsorption, and reduced sodium excretion.

Keywords: NSAIDs, Hypertension, Blood Pressure, Arthritis

PENDAHULUAN

NSAIDs atau *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* merupakan salah satu obat yang sering digunakan dalam mengatasi inflamasi pada pasien dengan penyakit arthritis (Lanza *et al.*, 2009; Indonesian Rheumatology Association, 2014). NSAIDs bekerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase-1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) sehingga menurunkan produksi prostaglandin (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂) yang merupakan mediator inflamasi sehingga mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi. Selain mengakibatkan vasokonstriksi, penghambatan produksi prostaglandin ini berefek pada meningkatnya retensi natrium (Lovell and Ernst, 2017). Berdasarkan mekanisme tersebut maka penggunaan NSAIDs ini dapat berdampak pada timbulnya beberapa komplikasi seperti hipertensi, edema, gangguan fungsi ginjal, dan pendarahan gastrointestinal (Landefeld *et al.*, 2016; Lovell and Ernst, 2017).

Hipertensi tergolong dalam penyakit degeneratif yaitu penyakit tidak menular yang berlangsung secara kronis dengan kontributor utama penyebab terjadinya yaitu pola hidup yang tidak sehat, aktivitas fisik yang kurang, dan stress (Handajani dkk., 2007). Tekanan darah akan meningkat dengan umur yang semakin menua dan hipertensi (peningkatan tekanan darah secara persisten) sering terjadi pada umur yang semakin tua (Kosugi *et al.*,

2009). Sedangkan pada usia yang semakin tua risiko seseorang untuk mengalami penyakit degeneratif lainnya pun juga semakin tinggi salah satunya mengalami penyakit arthritis.

Pada pasien hipertensi, tekanan darah akan meningkat ≥ 140 mmHg/ ≥ 90 mmHg secara persisten (Soenarta dkk., 2015). NSAIDs dengan mekanismenya sebagai obat antiinflamasi juga memiliki efek samping terhadap meningkatkan tekanan darah (Landefeld *et al.*, 2016; Lovell and Ernst, 2017). Sehingga akan menjadi suatu masalah ketika pasien dengan riwayat penyakit hipertensi tersebut mengkonsumsi NSAIDs untuk mengatasi inflamasi karena penyakit arthritis atau penyakit lainnya yang juga dimilikinya.

METODE

Pada penulisan review artikel ini metode yang digunakan yaitu penelusuran pustaka melalui akses internet. Pustaka yang digunakan yaitu jurnal dan *guideline* nasional dan internasional. Pustaka berupa jurnal penelitian yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir dan berkaitan dengan penggunaan NSAIDs terhadap peningkatan tekanan darah dipilih. Kemudian dilakukan pembahasan sesuai dengan teori yang berkaitan.

HASIL

Berdasarkan penelusuran pustaka yang suda dilakukan, didapatkan 16 jurnal

dan *guideline* yang berkaitan dengan penggunaan NSAIDs terhadap peningkatan tekanan darah. Adapun 4 jurnal yang memaparkan secara langsung terjadi peningkatan tekanan darah pada pasien yang menggunakan NSAIDs (Tabel 1).

PEMBAHASAN

Non Steroidal Anti Inflammation Drugs

NSAIDs merupakan obat antiinflamasi yang sering digunakan dalam penatalaksanaan nyeri muskuloskeletal, namun memiliki risiko berupa gangguan saluran cerna (ulkus peptikum), pendarahan, dan hipertensi. Selain memiliki efek sebagai antiinflamasi, NSAIDs juga memiliki efek sebagai analgesik dan antipiretik. Berdasarkan selektifitasnya terhadap COX-1 dan COX-2, NSAIDs dibagi menjadi dua jenis yaitu selektif

COX-2 dan non selektif (Indonesian Rheumatology Association, 2014). NSAIDs bekerja sebagai obat antiinflamasi dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase pada jalur asam arakidonat. Penghambatan tersebut mengakibatkan terjadinya penghambatan sintesis prostaglandin, tromboxan, dan prostasiklin yang merupakan mediator inflamasi (Landefeld *et al.*, 2016).

Efek Samping Pemberian NSAIDs pada Ginjal

Seperti yang dijelaskan sebelumnya bahwa NSAIDs mengakibatkan penghambatan sintesis prostaglandin dan prostasiklin, sedangkan prostaglandin dan prostasiklin berfungsi sebagai agen vasodilasi ginjal. Selain itu prostaglandin juga memiliki efek terhadap penghambatan

Tabel 1. Penelitian tentang NSAIDs Menginduksi Hipertensi

Judul	Penulis	Hasil Penelitian
<i>Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients With Hypertension</i>	Alhadhey <i>et al.</i> , 2012	Terjadi peningkatan tekanan darah sistolik sebesar 2 mmHg pada pasien yang menggunakan NSAIDs jika dibandingkan dengan pasien yang menggunakan acetaminophen untuk mengatasi nyeri arhtritisnya dalam kurun waktu 1tahun. Tekanan darah sistolik meningkat paling kecil pada penggunaan Ibuprofen jika dibandingkan dengan penggunaan golongan NSAID lainnya
<i>NSAID-Antihypertensive Drug Interactions: Which Outpatients are at Risk for a Rise in Systolic Blood Pressure</i>	Floor-Schreudering <i>et al.</i> , 2015	Peningkatan tekanan darah sistolik terjadi pada pasien dengan terapi NSAIDs terapi lebih dari dua minggu yang mana peningkatannya lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien yang mendapat terapi NSAIDs dalam waktu yang singkat
<i>Factors Associated with Blood Pressure Changes in Patients Receiving Diclofenac or Etoricoxib: Results From The MEDAL</i>	Krum <i>et al.</i> , 2008	Terjadi peningkatan tekanan darah pada pasien osteoarthritis dan arthritis reumatoid terjadi setelah menggunakan NSAIDs selama 4 bulan secara terus menerus. Pasien osteoarthritis dan arthritis reumatoid yang mendapatkan Etorocoxib 60-90 mg satu kali sehari tekanan darahnya meningkat lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan Diklofenak 150 mg/ hari
<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Hypertension Treatment Intensification: a Population-Based Cohort Study</i>	Fournier <i>et al.</i> , 2012	Pemberian Naproxen dan Ibuprofen dosis rendah memiliki risiko menimbulkan penyakit kardiovaskular lebih rendah jika dibandingkan dengan pemberian Diklofenak baik dosis rendah maupun tinggi

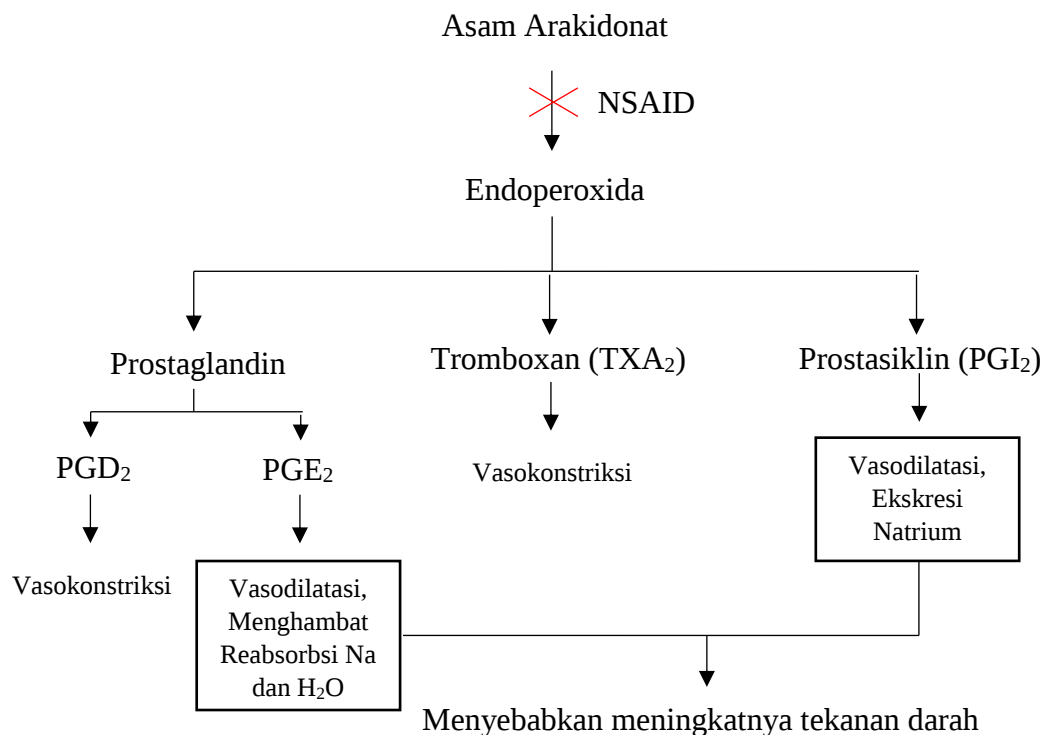
resorpsi natrium dan air pada ginjal. Sedangkan prostasiklin juga memiliki efek menstimulasi pengeluaran natrium pada ginjal. Ketika sintesis keduanya dihambat oleh pemberian NSAIDs maka tidak hanya menyebabkan vasokonstriksi ginjal, namun juga terjadi peningkatan resorpsi natrium dan air dan penurunan ekskresi natrium pada ginjal. Terjadinya peningkatan resorpsi natrium dan air dan penurunan ekskresi natrium pada ginjal ini mengakibatkan peningkatan tekanan darah

pada seseorang (White W., 2009; Landefeld *et al.*, 2016). Dalam keadaan normal, penghambatan sintesis prostaglandin tidak begitu mempengaruhi fungsi fisiologis ginjal, namun ketika terjadi gangguan hemodinamik seperti pada pasien lanjut usia, pasien dengan riwayat penyakit ginjal kronik, gagal jantung, sirosis dan pasien diabetes maka pemberian NSAIDs haruslah berhati-hati (Indonesian Rheumatology Association, 2014; Landefeld *et al.*, 2016).

NSAIDs Antagonis Antihipertensi

Berdasarkan mekanisme kerja NSAIDs terhambatnya sintesis prostaglandin tidak hanya menghasilkan efek antiinflamasi namun juga dapat menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pada afferent ginjal. Terjadinya vasokonstriksi afferent ginjal

mengakibatkan terjadinya penurunan aliran darah menuju ginjal sehingga menyebabkan teraktifasinya sistem renin angiotensin. Teraktifasinya sistem renin angiotensin tersebut menjadikan efek antagonis terhadap pemberian obat antihipertensi ACE-I dan ARB (Fournier *et al.*, 2012).



Gambar 1. Mekanisme Kerja NSAID Terkait Peningkatan Tekanan Darah (Landefeld *et al.*, 2016)

Seperti halnya dijelaskan pada beberapa penelitian jika tidak semua golongan antihipertensi yang berinteraksi terhadap pemberian NSAIDs sehingga menimbulkan peningkatan tekanan darah dan tidak efektifnya pemberian obat antihipertensi pada pasien. Fournier *et al.* (2012) menyebutkan bahwa terdapat interaksi antara NSAIDs dengan obat antihipertensi golongan ACE-I atau ARB namun tidak pada pemberian obat antihipertensi golongan lainnya. Grossman and Messerli (2012) menyatakan bahwa NSAIDs berinteraksi dengan pemberian obat antihipertensi golongan diuretik, penghambat beta, ACE-I, namun tidak berinteraksi pada pemberian golongan penghambat kanal kalsium (CCB). Krum *et al.* (2008) menyebutkan pemberian obat antihipertensi golongan CCB dapat mengontrol tekanan darah pasien hipertensi yang juga menggunakan terapi NSAIDs bila dibandingkan dengan penggunaan antihipertensi ACE-I dan penghambat beta, selain itu Morgan and Anderson (2003) juga menyebutkan bahwa antihipertensi golongan CCB dihidropiridin merupakan obat antihipertensi yang lebih efektif digunakan ketika pasien hipertensi juga menggunakan terapi NSAIDs. Tidak terjadinya peningkatan tekanan darah pada pemberian NSAIDs pada pasien dengan penggunaan obat antihipertensi golongan CCB didasarkan pada mekanisme kerja CCB yang tidak dipengaruhi atau

berhubungan dengan kadar natrium (White W., 2009).

Rekomendasi

Tahun 2007 AHA mengumumkan bahwa penggunaan NSAIDs selektif COX-2 memiliki risiko lebih tinggi untuk menyebabkan penyakit kardiovaskular seperti infark miokard dan kejadian serebrovaskular terlebih lagi pada pasien dengan riwayat penyakit kardivaskular (Hiatt *et al.*, 2016). Grossman and Messerli (2012) juga menyebutkan bahwa terdapat dua penelitian meta analisis yang mengatakan bahwa NSAIDs COX-2 selektif dapat meningkatkan tekanan darah lebih tinggi dibandingkan dengan NSAIDs non-selektif. Sehingga berdasarkan *Evidence Based Medicine* merekomendasikan bahwa untuk mengatasi nyeri muskuloskeletal maka dapat digunakan acetaminophen, aspirin, dan narkotik jangka pendek pada lini pertama. Lini kedua direkomendasikan penggunaan NSAIDs non-selektif dan lini ketiga direkomendasikan NSAIDs COX-2 selektif (Hiatt *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian diatas disebutkan bahwa antihipertensi golongan CCB dapat mengontrol tekanan darah pasien hipertensi yang juga menggunakan terapi NSAIDs bila dibandingkan dengan penggunaan antihipertensi ACE-I dan penghambat beta (Morgan and Anderson, 2003; Krum *et al.*, 2008). Hal tersebut

berkaitan dengan mekanisme kerjanya yang tidak berhubungan dengan kadar natrium dalam darah (White W., 2009).

KESIMPULAN

NSAIDs dapat menimbulkan peningkatan tekanan darah melalui mekanisme kerja penghambatan prostaglandin dan prostasiklin yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal, peningkatan resorpsi Natrium dan air serta menurunkan ekskresi Natrium. Selain itu mekanisme kerja NSAIDs juga mengakibatkan terjadinya efek antagonis terhadap beberapa obat antihipertensi yaitu golongan ACE-I dan ARB karena berhubungan dengan aktivasi sistem renin angiotensin. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa penggunaan obat antihipertensi golongan CCB mampu mengontrol tekanan darah pasien hipertensi yang juga sedang menggunakan terapi NSAIDs. Penggantian terapi NSAIDs dengan menggunakan acetaminophen atau narkotik jangka pendek dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengatasi nyeri muskuloskeletal pada pasien hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Lanza F., Chan F., and Quigley E. 2009. Guideline for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *The American Journal of Gastroenterology*, 104: 728-738.
- Indonesian Reumatology Association. 2014. *Rekomendasi IRA untuk Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis*. Hal. 16-24.
- Lovell A., and Ernst M. 2017. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*, 19(39): 1-12.
- Landefeld K., Gonzales H., and Sander G. 2016. Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Case Reports*, 6(7): 1-3.
- Handajani A., Roosihermiatie B., dan Maryani H. 2010. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Pola Kematian Pada Penyakit Degeneratif di Indonesia. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 13(1): 42-53.
- Kosugi T., Nakagawa T., Kamath D., and Johnson R. 2009. Uric Acid and Hypertension: An Age-Related Relationship?. *Journal of Human Hypertension*, 23: 75-76
- Soenarta A., Erwinanto., Mumpuni a., Barack R., Lukito A., Hersunarti N., Pratikto R. 2015. *Pedoman Tatalaksana Hipertensi pada Penyakit Kardiovaskular*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Indonesian Reumatology Association. 2014. *Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Tentang Obat Anti Inflamasi Non Steroid*. Hal. 2-9
- Aljadhey H., Tu W., Hansen R., Blalock S., Brater D., Murray M. 2012. Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients With Hypertension. *Cardiovaskular Disorders*, 12(93): 1-10.
- Floor-Schreudering A., Smet P., Buurma H., Kramers C., Tromp P., Belitser

- S., Bouvy M. 2015. NSAID-Antihypertensive Drug Interactions: Which Outpatients are at Risk for a Rise in Systolic Blood Pressure. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(1): 91-99.
- Krum H., Swergold G., Curtis S., Kaur A., Wang H., Smugar S., Weir M., *et al.* 2009. Factors Associated with Blood Pressure Changes in Patients Receiving Diclofenac or Etoricoxib: Results From The MEDAL Study. *Journal of Hypertension*, 27(4): 886-893.
- Fournier J., Sommet A., Bourrel R., Oustric S., Pathak A., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. 2012. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Hypertension Treatment Intensification: a Population-Based Cohort Study. *Eur J Clin Pharmacol*, 68: 1533-1540.
- White W., 2009. Defining the Problem of Treating the Patient with Hypertension and Arthritis Pain. *The American Journal of Medicine*, 122 (5A): 3-9.
- Grossman E., and Messerli F. 2012. Drug-Induced Hypertension: AN Unappreciated Cause of Secondary Hypertension. *The American Journal of Medicine*, 125: 14-22.
- Morgan T., and Anderson A. 2003. The Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Blood Pressure in Patients Treated With Different Antihypertensive Drugs. *The Journal of Clinical Hypertension*, 5(1): 53-57.
- Hiatt J., Brunson J., Reed A. 2016. Is Chronic NSAID Use Safe in Patients Who Have Baseline CVD?. *Evidence-Based Practice*, 19(12):