

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gaster

2.1.1 Pertahanan mukosa gaster

Mucus gaster penting dalam pertahanan mukosa dan dalam mencegah ulserasi peptik. Mucus gaster disekresi oleh sel mukosa pada epitel mukosa gaster dan kelenjar gaster. Sekresi mucus dirangsang oleh iritasi mekanis atau kimiawi dan oleh rangsang kolinergik. Mucus gaster terdapat dalam dua fase, yaitu cairan gaster pada fase terlarut dan sebagai lapisan gel mucus yang tidak larut, dengan tebal sekitar 0,2 mm yang melapisi permukaan mukosa gaster. Normalnya gel mucus disekresi secara terus menerus oleh sel epitel mukosa gaster dan secara kontinyu dilarutkan oleh pepsin yang disekresi ke dalam lumen gaster. Ketebalan gel meningkat dengan adanya prostaglandin dan berkurang dengan adanya obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS).^{11,16}

Permukaan lumen dan sambungan interseluler yang ketat dari sel epitel gaster memberikan barier mukosa gaster yang hampir secara keseluruhan impermeable terhadap difusi baik ion-ion hidrogen dari lumen pada keadaan normalnya. Barrier ini tampaknya menjadi komponen penting dari resistensi mukosa terhadap jejas HCl. Barrier ini dapat terputus oleh asam empedu, salisilat, etanol, zat kimia dan asam-asam lemah organik, sehingga memungkinkan terjadinya difusi balik ion-ion hidrogen dari lumen ke dalam jaringan gaster. Hal ini dapat menyebabkan jejas sel, pelepasan histamin dari sel mast, rangsangan sekresi asam yang lebih lanjut, kerusakan pembuluh darah kecil, perdarahan mukosa, dan erosi atau ulserasi.

Penurunan aliran darah mukosa gaster, yang disertai oleh difusi balik ion hidrogen dari lumen, penting dalam menimbulkan kerusakan gaster.¹⁶

Prostaglandin terdapat dalam jumlah besar di dalam mukosa gaster. Prostaglandin dibentuk dari asam arakhidonat yang berasal dari fosfolipid membran. Berbagai macam prostaglandin terlihat menghambat jejas mukosa gaster yang disebabkan oleh berbagai macam agen. Prostaglandin endogen merupakan elemen penting yang membangun pertahanan mukosa. Prostaglandin ini merangsang sekresi mukus gaster dan bikarbonat mukosa gaster. Prostaglandin berperan dalam mempertahankan aliran darah mukosa gaster dan dalam integritas barier mukosa gaster serta mempermudah pembaruan sel epitel dalam responnya terhadap jejas mukosa.¹⁶

Seseorang yang mendapat terapi kortikosteroid, maka pertahanan alami yang mencegah erosi akan melemah sehingga mengakibatkan ulkus peptikum. Mekanisme lain, glukokortikoid mempengaruhi reaksi inflamasi dengan menurunkan prostaglandin. Prostaglandin yang banyak ditemukan pada mukosa gaster memiliki peran utama dalam pertahanan sel epitel gaster dan dalam menghasilkan mukus bikarbonat yang berfungsi dalam pertahanan mukosa dalam mencegah tukak gaster.¹⁶

2.1.2 Kerusakan gaster

Gastritis merupakan proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa gaster yang dapat mengakibatkan kurangnya produksi asam, enzim, dan mukus. Secara histopatologi dapat dibuktikan adanya infiltrasi sel-sel radang pada daerah tersebut.¹⁸

Gastritis dapat bersifat akut dan kronik. Gastritis akut merupakan inflamasi akut mukosa gaster pada sebagian besar kasus merupakan penyakit ringan dan sembuh sempurna. Salah satu bentuk gastritis akut yang manifestasi klinisnya dapat berbentuk penyakit yang berat adalah gastritis erosif, yaitu jenis gastritis yang tidak menyebabkan peradangan yang signifikan tetapi dapat menyebabkan pelepasan lapisan gaster. Penyebab umum gastritis erosif adalah penggunaan obat-obatan jangka panjang OAINS seperti aspirin dan ibuprofen. Penyebab lainnya dapat disebabkan oleh alkohol, kokain, dan radiasi.¹⁸

Efek iritasi obat terhadap mukosa gaster pada tiap individu berlainan, tergantung dosis pemakaian. Obat-obat lain yang mempunyai efek iritasi antara lain digitalis, yodium, kafein, cinchophen, phenylbutazon, dan antibiotika yang mempunyai spektrum luas. Gambaran mikroskopik gastritis akut yaitu mukosa gaster edema sedang dan hiperemik serta dapat disertai perdarahan dan erosi. Pada keadaan ringan epitel tampak utuh, lamina propia mengandung leukosit neutrofil. Pada keadaan berat, terjadi gastritis akut hemoragik atau gastritis erosi, permukaan mukosa mengelupas disertai perdarahan dalam lamina propia dan infiltrasi sel radang PMN.^{4,18} Dimana bagian gaster yang paling rentan mengalami kerusakan adalah daerah pylorus, dan yang paling jarang adalah bagian corpus dari gaster.^{16,18,21}

Gastritis kronik paling sering disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori*. Selain itu, autoimun gastritis juga menyebabkan gastritis kronis walaupun relatif sedikit. Dengan tidak memperhatikan penyebabnya, perubahan histologi yang sering terjadi pada gastritis kronis adalah adanya sel radang kronik, sel limfosit dan sel plasma di lamina propia.²²

Gastritis kronik terdiri dari gastritis kronik atrofik dan gastritis kronik hipertrophica. Gastritis kronik atrofik mempunyai gambaran hampir selalu khas, yaitu adanya atrofik progresif dan irreversible mukosa gaster. Dalam hal ini, ditemukan dua bentuk pada penduduk dengan anemia perniciososa dan tanpa anemia perniciososa. Gastritis kronik atrofik mempunyai gambaran adanya atrofik progresif dan irreversible mukosa gaster. Kelenjar mukosa atrofik, sebagian hilang atau hampir seluruhnya hilang. Infiltrasi radang ditemukan pada lamina propia pada mukosa yang menipis, berupa limfosit, kadang leukosit PMN dan sel plasma serta eosinofil.¹⁸

Gastritis kronik hipertrofi memiliki gambaran mikroskopik berupa penebalan antrum pylorus disertai lipatan yang menonjol atau berbentuk papil. Hal ini memberi kesan bahwa dinding gaster menebal. Pada membrana mukosa terdapat sel yang mensekresi mukus lebih menonjol dan papil-papil yang dibentuk oleh folikel limfoid serta kelompok limfosit di daerah submukosa. Kelenjar pada mukosa gaster mengalami dilatasi dan proliferasi epitel.¹⁸

Ulkus peptik kronik sering ditemukan pada perbatasan mukosa. Terdapat kecenderungan bahwa ulserasi sering timbul pada tempat dimana asam dan pepsin mula-mula mengadakan kontak dengan mukosa yang rentan.^{16,18,23}

Ulserasi dapat timbul akibat destruksi atau hilangnya barrier mukosa atau hilangnya integritas epitel permukaan. Kombinasi asam dan empedu akan merusak epitel, meningkatkan permeabilitas mukosa.^{16,18}

Ulkus peptikum yaitu ulkus gaster dan ulkus duodenum merupakan penyakit yang masih banyak ditemukan di klinik. Yang menjadi fokus penelitian, yaitu ulkus gaster dapat digolongkan dalam dua bentuk, yaitu ulkus gaster akut dan ulkus gaster

kronik.¹⁸

Ulkus gaster akut berhubungan dengan luka bakar hebat, perdarahan serebral, pengobatan steroid, tumor hipofise, uremia, dan iritasi bahan kimia. Lokalisasi ulkus umumnya bersifat multipel. Ulkus gaster umumnya satu atau lebih, ukuran kecil, dan pada mukosa gaster. Ulkus gaster dapat menembus ke dalam mukosa tetapi tak menembus lapisan muskularis mukosa, disertai sekumpulan sel radang ringan dan tidak ditemukan perubahan vaskularisasi dan fibrosis.^{18,23}

Ulkus gaster kronik sering berbentuk soliter yang terjadi pada permukaan mukosa gaster, merupakan aksi progresif dari asam gaster. Ulkus peptikum kronik 98-99% terjadi pada gaster dan duodenum.¹⁸

Ulkus gaster kronik memperlihatkan bahwa pada daerah lesi tampak permukaan dasar ulkus terdapat jaringan granulasi serta masa nekrotik, di bawah ulkus tampak daerah yang aktif dari jaringan granulasi serta radang non spesifik, dasar ulkus berupa jaringan ikat tebal, mengandung pembuluh darah *end-artery*, sel radang kronik dan jaringan ikat yang menyebar luas. Akibatnya, seluruh jaringan otot diganti jaringan ikat dan dapat menyebar sampai peritoneum, epitel tepi ulkus pada proses penyembuhan mengalami proliferasi tetapi bagian superfisial sampai muskularis mukosa masih tersisa.^{15,18,23}

2.1.3 Faktor yang mempengaruhi kerusakan gaster

2.1.3.1 Infeksi

Infeksi *Helicobacter pylori* sudah merupakan masalah global, termasuk di Indonesia karena sudah terbukti paling banyak menginfeksi gaster.²⁴ Sampai saat ini masih belum jelas proses penularannya serta mekanisme patologi infeksi

kuman ini pada berbagai keadaan patologis saluran cerna bagian atas. Infeksi *Helicobacter pylori* sering terjadi pada masa kanak-kanak dan dapat bertahan seumur hidup jika tidak dilakukan perawatan. Pada ulkus gaster infeksi *Helicobacter pylori* merupakan faktor etiologi yang utama sedangkan untuk kanker gaster termasuk karsinogen tipe 1, yang definitif.²² Infeksi *Helicobacter pylori* pada saluran cerna bagian atas mempunyai variasi klinis yang luas, mulai dari kelompok asimtomatik sampai ulkus peptikum, bahkan dihubungkan dengan keganasan di gaster seperti adenokarsinoma tipe intestinal atau mucosal associated lymphoid tissue (MALT) Limfoma.^{18,22}

2.1.3.2 Konsumsi obat berlebihan

Penyakit gastritis akut salah satu penyebabnya adalah karena penggunaan obat-obatan. Pada penderita yang sering menggunakan OAINS termasuk aspirin, sering kali mengalami perubahan mukosa gaster dan pendarahan. Efek iritasi obat terhadap mukosa gaster pada tiap individu umumnya berlainan, tergantung dari dosis pemakaian.^{4,12,25}

Obat – obatan lain yang berpengaruh terhadap perubahan mukosa gaster yaitu digitalis, iodium, antibiotik spectrum luas dan lain-lain. Patogenesis yang dihasilkan berupa radang akibat iritasi mukosa. Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dan penggunaan berulang juga dapat meningkatkan pembentukan ulkus.⁴

2.1.3.3 Diet

Makan makanan yang pedas, asam, gorengan, atau berlemak dapat menyebabkan iritasi pada gaster. Oleh karena itu sangat dianjurkan untuk menghindari makanan – makanan tersebut.²⁶

2.1.3.4 Usia

Semakin tua seseorang maka semakin besar kemungkinan terinfeksi *Helicobacter pylori*. Pada orang tua terjadi penipisan lapisan gaster dan produksi mukus yang berkurang seiring dengan penambahan umur.^{16,18,26}

2.1.3.5 Rokok dan alkohol

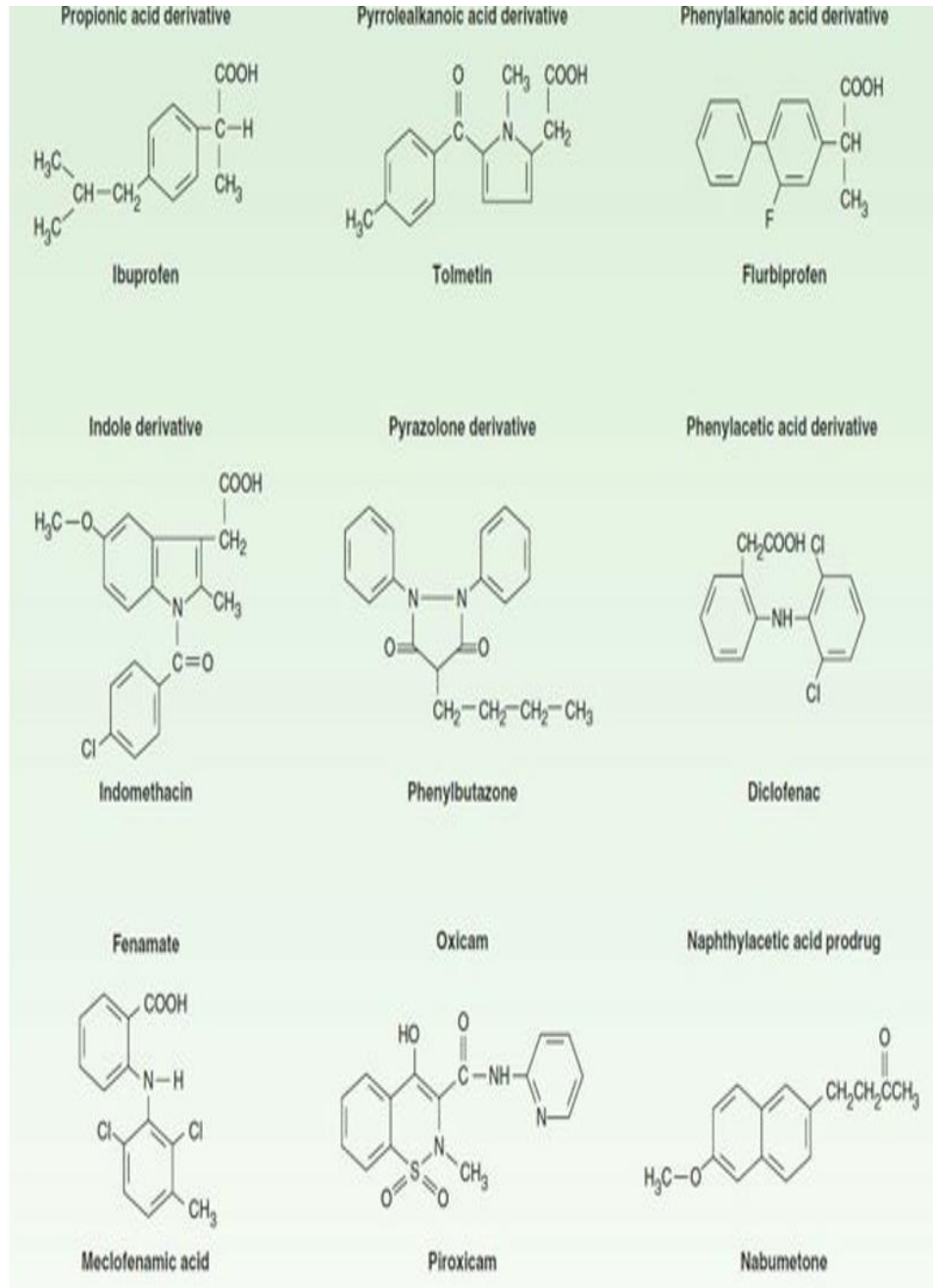
Sakit maag atau gastritis lebih banyak dijumpai pada perokok, dibandingkan dengan yang bukan perokok seperti yang dikatakan oleh Harrison. Merokok mengakibatkan penurunan tekanan pada ujung bawah dan atas gaster sehingga mempercepat terjadinya sakit maag. Pencernaan protein terhambat bagi perokok, merokok juga mengurangi rasa lapar dan nafsu makan.²⁷

2.2 Obat Anti Inflamasi Nonsteroid

2.2.1 Definisi Obat Anti Inflamasi Non Steroid

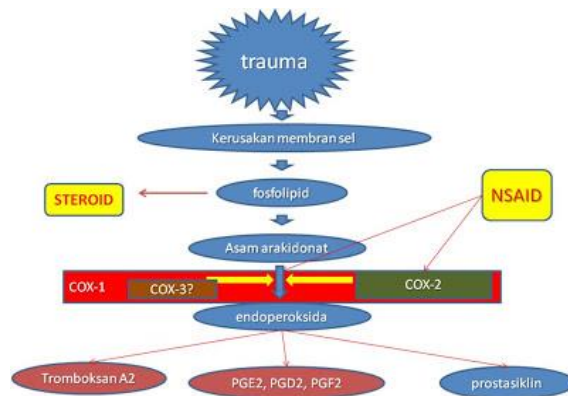
NSAID (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*) atau obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) adalah suatu kelompok obat yang berfungsi sebagai anti inflamasi, analgetik dan antipiretik. NSAID merupakan obat yang heterogen, bahkan beberapa obat sangat berbeda secara kimiawi. Walaupun demikian, obat-obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Obat golongan NSAID dinyatakan sebagai obat anti inflamasi non steroid, karena ada obat golongan steroid yang juga berfungsi sebagai anti inflamasi. Obat golongan steroid bekerja di sistem yang lebih tinggi dibanding NSAID, yaitu menghambat konversi fosfolipid menjadi asam arakhidonat melalui penghambatan terhadap enzim fosfolipase. Prototip obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini sering disebut juga sebagai obat mirip aspirin

(*aspirin like drugs*). Contoh obatnya antara lain: aspirin, parasetamol, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, asam mefenamat, piroksikam, diklofenak, indometasin.⁴



Gambar 1. Struktur kimia dari beberapa OAINS⁴

2.2.2 Mekanisme Kerja Obat Anti Inflamasi Non Steroid



Gambar 2. Biosintesis Prostaglandin⁴

Sebagian besar efek terapi dan efek samping NSAID berdasarkan atas penghambatan biosintesis prostaglandin (PG). Pada saat sel mengalami kerusakan, maka akan dilepaskan beberapa mediator kimia. Di antara mediator inflamasi, prostaglandin adalah mediator dengan peran terpenting. Enzim yang dilepaskan saat ada rangsang mekanik maupun kimia adalah prostaglandin endoperoksida sintase (PGHS) atau siklooksigenase (COX) yang memiliki dua sisi katalitik. Sisi yang pertama adalah sisi aktif siklooksigenase, yang akan mengubah asam arakhidonat menjadi endoperoksid PGG₂. Sisi yang lainnya adalah sisi aktif peroksidase, yang akan mengubah PGG₂ menjadi endoperoksid lain yaitu PGH₂. PGH₂ selanjutnya akan diproses membentuk PGs, prostasiklin dan tromboksan A₂, yang ketiganya merupakan mediator utama proses inflamasi. COX terdiri atas dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2.⁴

Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga konversi asam arakhidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap obat menghambat dengan cara berbeda. Khusus parasetamol, hambatan biosintesis prostaglandin hanya terjadi bila lingkungannya rendah kadar peroksida seperti di hipotalamus.

Lokasi inflamasi biasanya mengandung banyak peroksida yang dihasilkan oleh leukosit. Ini menjelaskan mengapa efek anti inflamasi parasetamol praktis tidak ada. Inhibisi biosintesis prostaglandin oleh aspirin menyebabkan asetilasi yang irreversibel di sisi aktif siklookigenase, sedangkan sisi aktif peroksidase tidak terpengaruh. Berlawanan dengan aksi aspirin yang irreversibel, NSAID lainnya seperti ibuprofen atau indometasin menyebabkan penghambatan terhadap COX baik reversibel maupun irreversibel melalui kompetisi dengan substrat, yaitu asam arakhidonat.⁴

2.2.3 Perbandingan COX-1 dan COX-2

COX-1 memiliki fungsi fisiologis, mengaktivasi produksi prostasiklin, dimana saat prostasiklin dilepaskan oleh endotel vaskular, maka berfungsi sebagai anti trombogenik, dan jika dilepaskan oleh mukosa gaster bersifat sitoprotektif. COX-1 di trombosit, yang dapat menginduksi produksi tromboksan A₂, menyebabkan agregasi trombosit yang mencegah terjadinya perdarahan yang semestinya tidak terjadi. COX-1 berfungsi dalam menginduksi sintesis prostaglandin yang berperan dalam mengatur aktivitas sel normal. Konsentrasinya stabil, dan hanya sedikit meningkat sebagai respon terhadap stimulasi hormon atau faktor pertumbuhan. Normalnya, sedikit atau bahkan tidak ditemukan COX-2 pada sel istirahat, akan tetapi bisa meningkat drastis setelah terpajan oleh lipopolisakarida bakteri, sitokin atau faktor pertumbuhan. Meskipun COX-2 dapat ditemukan juga di otak dan ginjal. Induksi COX-2 menghasilkan PGF₂ yang menyebabkan terjadinya kontraksi uterus pada akhir kehamilan sebagai awal terjadinya persalinan.⁴

2.2.4 Penghambat COX-1 dan COX-2

Masing-masing NSAID menunjukkan potensi yang berbeda-beda dalam menghambat COX-1 dibandingkan COX-2. Hal inilah yang menjelaskan adanya variasi dalam timbulnya efek samping NSAID pada dosis sebagai anti inflamasi. Obat yang potensinya rendah dalam menghambat COX-1, yang berarti memiliki rasio aktivitas COX-2/ COX-1 lebih rendah, akan mempunyai efek sebagai anti inflamasi dengan efek samping lebih rendah pada gaster dan ginjal. Piroksikam dan indometasin memiliki toksisitas tertinggi terhadap saluran gastrointestinal. Kedua obat ini memiliki potensi hambat COX-1 yang lebih tinggi daripada menghambat COX-2. Dari penelitian epidemiologi yang membandingkan rasio COX-2/ COX-1, terdapat korelasi setara antara efek samping gastrointestinal dengan rasio COX-2/ COX-1. Semakin besar rasio COX-2/ COX-1, maka semakin besar pula efek samping gastrointestinalnya. Aspirin memiliki selektivitas sangat tinggi terhadap COX-1 daripada COX-2, sehingga efek terhadap gastrointestinal relatif lebih tinggi.⁴

Tabel 2. Rasio COX-2/COX-1 pada NSAID⁴

NSAID	COX-2	COX-1	COX-2/COX-1
Tolmetin	7	0.04	175
Aspirin	50	0.3	166
Ibuprofen	15	1	15
Asetaminofen	20	2.7	7.4
Diklofenak	0.35	0.5	0.7
Naproksen	1.3	2.2	0.6
Celecoxib	0.34	1.2	0.3
Refecoxib	0.84	63	0.013

Inhibitor COX-2 selektif diperkenalkan pada tahun 1999. NSAID selektif menghambat COX-2 yang pertama kali diperkenalkan adalah celecoxib dan rofecoxib. Lumiracoxib memiliki struktur yang berbeda dengan coxib lainnya, tidak menyebabkan efek samping pada kardiovaskuler dan komplikasi gastrointestinal yang rendah. Insiden serangan jantung yang lebih tinggi menjadi faktor risiko semua inhibitor COX-2 selektif. Tahun 2004, rofecoxib ditarik dari pasaran. Valdecoxib selain menyebabkan infark miokard juga dapat menyebabkan *skin rash*. Valdecoxib dan parecoxib dihubungkan dengan insiden penyakit jantung.⁴

Parasetamol termasuk kelompok obat yang dikenal memiliki aktivitas sebagai analgesik, antipiretik, termasuk juga prekursornya yaitu fenasetin, aminopiron dan dipiron. Banyak dari obat ini yang tidak ada di pasaran karena toksisitasnya terhadap leukosit, tetapi dipiron masih digunakan di beberapa negara. Parasetamol menghambat lemah baik COX-1 maupun COX-2 dan berdasarkan penelitian diketahui bahwa mekanisme kerjanya melalui penghambatan terhadap COX-3, yaitu derivat dari COX-1, yang kerjanya hanya di sistem saraf pusat.⁴

2.2.5 Farmakodinamik

Semua obat mirip aspirin bersifat antipiretik, analgesik dan anti inflamasi, dengan derajat yang berbeda-beda. Misalya parasetamol bersifat anti piretik dan analgesik tetapi sifat anti inflamasinya sangat rendah.⁴

2.2.5.1 Efek Analgesik

Obat ini hanya efektif terhadap nyeri dengan intensitas rendah sampai sedang seperti sakit kepala, mialgia, arthralgia dan nyeri lain yang berasal dari integumen, juga efektif terhadap nyeri yang berkaitan dengan inflamasi. Efek analgesiknya jauh lebih lemah daripada efek analgesik opiat, tetapi bedanya NSAID tidak menimbulkan efek ketagihan dan tidak menimbulkan efek sentral yang merugikan.^{4,8,28}

2.2.5.2 Efek Antipiretik

Obat ini hanya menurunkan suhu badan hanya pada saat demam. Tidak semuanya bersifat sebagai anti piretik karena bersifat toksik bila digunakan secara rutin atau terlalu lama. Fenilbutazon dan anti reumatik lainnya tidak dibenarkan digunakan sebagai antipiretik.⁴

2.2.5.3 Efek Antiinflamasi

NSAID terutama yang baru, lebih banyak dimanfaatkan sebagai anti inflamasi pada pengobatan kelainan muskuloskeletal, seperti artritis reumatoid, osteoarthritis dan spondilitis ankilosa. Tetapi harus diingat bahwa obat ini hanya meringankan gejala nyeri dan inflamasi yang berkaitan dengan penyakitnya secara simptomatik, tidak menghentikan, memperbaiki atau mencegah kerusakan jaringan pada kelainan muskuloskeletal ini.^{4,18}

2.2.6 Efek Samping

Efek samping yang paling sering terjadi adalah induksi ulkus gaster yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Beratnya efek samping ini berbeda pada masing-masing obat. Dua mekanisme terjadinya iritasi gaster adalah: (1) iritasi yang bersifat lokal yang menimbulkan difusi kembali asam gaster ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan; (2) iritasi atau perdarahan gaster yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis PGE₂ dan PGI₂. Kedua prostaglandin ini banyak ditemukan di mukosa gaster dengan fungsi menghambat sekresi asam gaster dan merangsang sekresi mukus usus halus yang bersifat sitoprotektif. Mekanisme kedua ini terjadi pada pemberian parenteral.⁴

Efek samping lain adalah gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A₂ dengan akibat perpanjangan waktu perdarahan. Efek ini dimanfaatkan untuk terapi profilaksis trombo-emboli. Obat yang digunakan sebagai terapi profilaksis trombo-emboli dari golongan ini adalah aspirin.⁴

Penghambatan biosintesis prostaglandin di ginjal, terutama PGE₂, berperan dalam gangguan homeostasis ginjal. Pada orang normal tidak banyak mempengaruhi fungsi ginjal.⁴

Pada beberapa orang dapat terjadi reaksi hipersensitivitas. Mekanisme ini bukan suatu reaksi imunologik tetapi akibat tergesernya metabolisme asam arakhidonat ke arah jalur lipoksigenase yang menghasilkan leukotrien. Kelebihan leukotrien inilah yang mendasari terjadinya gejala tersebut.⁴

Drug	Half-Life (hours)	Urinary Excretion of Unchanged Drug	Recommended Anti-inflammatory Dosage
Aspirin	0.25	<2%	1200–1500 mg tid
Salicylate ¹	2–19	2–30%	See footnote ²
Celecoxib	11	27% ³	100–200 mg bid
Diclofenac	1.1	<1%	50–75 mg qid
Diflunisal	13	3–9%	500 mg bid
Etodolac	6.5	<1%	200–300 mg qid
Fenoprofen	2.5	30%	600 mg qid
Flurbiprofen	3.8	<1%	300 mg tid
Ibuprofen	2	<1%	600 mg qid
Indomethacin	4–5	16%	50–70 mg tid
Ketoprofen	1.8	<1%	70 mg tid
Meloxicam	20	<1%	7.5–15 mg qd
Nabumetone ⁴	26	1%	1000–2000 mg qd ⁵
Naproxen	14	<1%	375 mg bid
Oxaprozin	58	1–4%	1200–1800 mg qd ⁵
Piroxicam	57	4–10%	20 mg qd ⁵
Sulindac	8	7%	200 mg bid
Tolmetin	1	7%	400 mg qid

¹Major anti-inflammatory metabolite of aspirin.

²Salicylate is usually given in the form of aspirin.

³Total urinary excretion including metabolites.

⁴Nabumetone is a prodrug; the half-life and urinary excretion are for its active metabolite.

⁵A single daily dose is sufficient because of the long half-life.

Gambar 3. Keterangan dari Aspirin dan beberapa obat golongan OAINS⁴

2.3 Ketorolac tromethamine

Ketorolac tromethamine adalah obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID). Indikasi penggunaan ketorolac tromethamine adalah untuk inflamasi akut dalam jangka waktu penggunaan maksimal selama 5 hari. Ketorolac tromethamine selain digunakan sebagai anti inflamasi juga memiliki efek analgesik yang bisa digunakan sebagai pengganti morfin pada keadaan pasca operasi ringan dan sedang.^{4,29}

2.3.1 Farmakodinamik ketorolac tromethamine

Efeknya menghambat biosintesis prostaglandin. Kerjanya menghambat enzim siklooksogenase (prostaglandin sintetase). Selain menghambat sintese prostaglandin, juga menghambat tromboksan A₂. Ketorolac tromethamine memberikan efek anti inflamasi dengan menghambat pelekatan granulosit pada pembuluh darah yang rusak, menstabilkan membrane lisosom dan menghambat migrasi leukosit PMN dan makrofag ke tempat peradangan.⁴

2.3.2 Farmakokinetik ketorolac tromethamine

Ketorolac tromethamine 99% diikat oleh protein. Sebagian besar ketorolac tromethamine dimetabolisme di hati. Metabolismenya adalah hidroksilate, dan yang tidak dimetabolisme (*unchanged drug*) diekresikan melalui urin.⁴

2.3.3 Pemberian ketorolac tromethamine

Ketorolac tromethamine tersedia dalam bentuk tablet dan injeksi. Pemberian injeksi lebih dianjurkan. Terapi ketorolac tromethamine baik secara injeksi ketorolac tromethamine ataupun tablet hanya diberikan selama 5 hari untuk

mencegah ulserasi peptic dan nyeri abdomen. Efek analgesic ketorolac tromethamine selama 4-6 jam setelah injeksi.⁴

2.3.4 Efek samping

2.3.4.1 Efek pada gastrointestinal

Ketorolac tromethamine dapat menyebabkan ulkus peptikum, perdarahan dan perforasi gaster. Sehingga ketorolac tromethamine dilarang untuk pasien yang sedang atau mempunyai riwayat perdarahan gaster dan ulserasi peptic.⁴

2.3.4.2 Efek pada ginjal

Ketorolac tromethamine menyebabkan gangguan atau kegagalan depresi volume pada ginjal, sehingga dilarang diberikan pada pasien dengan riwayat gagal ginjal.⁴

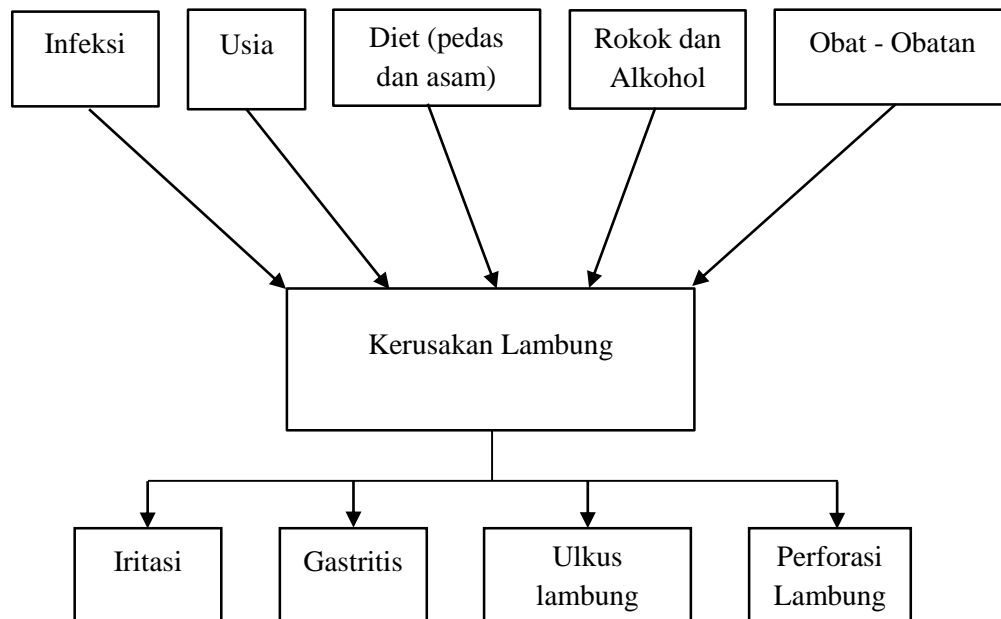
2.3.4.3 Resiko Perdarahan

Ketorolac tromethamine menghambat fungsi trombosit, sehingga terjadi gangguan hemostasis yang mengakibatkan risiko perdarahan dan gangguan hemostasis.⁴

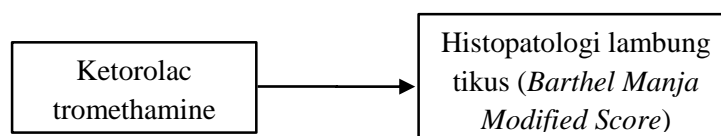
2.3.4.4 Reaksi hipersensitivitas

Dalam pemberian ketorolac tromethamine bias terjadi reaksi hipersensitivitas dari hanya sekedar spasme bronkus hingga shock anafilaktik, sehingga dalam pemberian ketorolac tromethamine harus diberikan dosis awal yang rendah.⁴

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

Terdapat perbedaan gambaran histologis gaster tikus *Wistar* antara kelompok yang mendapat pemberian ketorolac tromethamine intraperitoneal dengan kelompok kontrol.