

REKOMENDASI INI DAPAT DIJADIKAN  
PANDUAN DALAM DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN,  
KEPUTUSAN TETAP DI TANGAN DOKTER

## **Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid**

# **Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Tentang Obat Anti Inflamasi Non Steroid**

---

ISBN 978-979-3730-22-6

viii + 16 halaman

150 x 210 mm

## **Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang:**

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

# Daftar Isi

Daftar Isi	iii
Kata Pengantar	v
Sambutan Ketua Umum PB PAPDI	vii
Abstrak	1
Latar Belakang	1
Metode	2
Klasifikasi OAINS	2
Mekanisme Kerja OAINS	4
Strategi Pemilihan OAINS	6
Efek Samping OAINS	7
Dosis OAINS	13
Kontraindikasi OAINS	14
Daftar Pustaka	15



# Sambutan Ketua Umum PB IRA

Assalamualaikum Wr. Wb.

Nyeri adalah keluhan yang sangat sering membawa pasien berobat ke dokter. Nyeri dapat ditemui pada hampir semua penyakit. Begitu pentingnya keluhan nyeri sehingga nyeri dianggap sebagai tanda vital kelima. Nyeri yang tidak ditangani dengan baik dapat mengganggu kualitas hidup. Berbagai upaya dilakukan untuk membantu mengurangi nyeri dan salah satunya dengan terapi obat-obatan.

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) adalah jenis obat anti nyeri yang sangat banyak diresepkan. OAINS sangat efektif mengurangi nyeri sehingga seringkali tenaga kesehatan meresepkan OAINS tanpa mengobati penyakit dasarnya serta memberikan OAINS dalam jangka panjang. Akan tetapi OAINS meskipun sangat efektif, OAINS memiliki banyak efek samping dan bahkan dapat fatal. Kadang-kadang pemberian OAINS yang kurang tepat malah justru membuat pasien mengalami masalah medis yang lebih berat akibat efek sampingnya dibandingkan dengan masalah medis utamanya. Mengingat hal tersebut maka diperlukan pengetahuan dan pemahaman yang cukup pada setiap tenaga kesehatan mengenai penggunaan OAINS dalam praktik sehari-hari sehingga pasien dapat memperoleh manfaat yang maksimal tanpa efek samping atau dengan efek samping yang seminimal mungkin.

Para ahli yang tergabung dalam Perhimpunan Reumatologi Indonesia atau IRA menyadari perlunya panduan dalam penggunaan OAINS sehingga setiap tenaga kesehatan dapat memberikan OAINS dengan dosis, durasi, maupun pemilihan jenis obat yang tepat, pasien bisa terhindar dari efek samping akibat OAINS.

Setelah melakukan beberapa kali pertemuan dengan melakukan revisi dari panduan mengenai OAINS, maka IRA menerbitkan Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk Pengobatan Nyeri dengan OAINS. Rekomendasi ini dibuat sedemikian rupa agar semua provider pelayanan kesehatan dari layanan primer sampai tersier bisa turut berperan dalam pengelolaannya sesuai dengan perannya masing-masing.

Rekomendasi ini mendapat dukungan dari Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia atau PAPDI dan akan disampaikan sebagai salah satu rekomendasi bagi penatalaksanaan penyakit khusus di Indonesia.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Ketua Umum PB IRA

**Prof. DR. Dr. Handono Kalim, SpPD K-R**



# Sambutan Ketua Umum PB PAPDI

Assalamualaikum Wr. Wb.

Dalam praktek klinik sehari-hari salah satu masalah yang sangat sering membawa pasien berobat ke dokter umum maupun dokter spesialis adalah keluhan nyeri. Oleh karena itu tatalaksana nyeri merupakan suatu kegiatan yang sangat sering dilakukan oleh dokter umum dan dokter spesialis. Di antara berbagai pilihan tatalaksana nyeri, Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) adalah obat yang sangat sering digunakan oleh dokter umum maupun spesialis. Namun demikian penggunaan OAINS juga memiliki efek samping sehingga setiap tenaga kesehatan yang menggunakan OAINS seyogyanya memahami cara penggunaan obat tersebut untuk pasien-pasiennya. Oleh karena itu diperlukan petunjuk atau panduan agar penggunaan obat OAINS dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi pasien.

Sehubungan dengan hal tersebut perkenankan saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) atas kerja keras dan komitmennya sehingga panduan ini dapat dibuat. Saya berharap panduan ini dapat memberikan petunjuk yang bermanfaat bagi tenaga kesehatan ketika menggunakan OAINS untuk pasien serta dapat memperkaya khasanah ilmu kedokteran Indonesia.

Semoga karya ini dapat menjadi acuan bagi semua dokter spesialis penyakit dalam, spesialis lain, dokter umum serta tenaga kesehatan lain dalam tatalaksana pasien di seluruh Indonesia.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Ketua Umum PB PAPDI

**Prof. DR. Dr. Idrus Alwi, SpPD, K-KV, FINASIM, FACC, FESC, FAPSIC, FACP**





# Abstrak

## Latar belakang

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat yang paling sering digunakan untuk mengatasi nyeri khususnya nyeri reumatik, namun obat ini bukanlah obat yang tanpa efek samping sehingga diperlukan pemahaman yang baik dalam pemanfaatannya sehingga akan memberikan hasil yang memuaskan.

## Tujuan

Menyusun rekomendasi tentang penggunaan OAINS.

## Metode

Tim penyusun yang terdiri dari dokter Spesialis Penyakit Dalam Konsultan Reumatologi. Berbagai pertanyaan kunci diajukan untuk menetapkan materi-materi fokus rekomendasi dengan menggunakan metode Delphi, selanjutnya dilakukan penelusuran kepustakaan terkait dengan pertanyaan yang telah disepakati.

## Hasil

Tujuh pertanyaan ditetapkan sebagai fokus rekomendasi untuk OAINS yaitu klasifikasi, mekanisme kerja, strategi pemilihan, efek samping, interaksi obat, dosis dan kontraindikasi. Rekomendasi akhir ditetapkan melalui panel dihadapan para konsultan reumatologi seluruh Indonesia. Bahasan disesuaikan dengan tingkat kemampuan target populasi pengguna rekomendasi ini yaitu dokter umum, spesialis penyakit dalam, konsultan reumatologi maupun spesialis lain yang terkait.

## Ringkasan

Rekomendasi OAINS ditetapkan dan dipublikasikan setelah mempertimbangkan berbagai data *evidence base medicine* (EBM) dan hasil akhir ditetapkan melalui pertemuan panel para konsultan reumatologi seluruh Indonesia.

# Latar Belakang

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) adalah obat yang paling sering digunakan untuk penatalaksanaan nyeri muskuloskeletal, tetapi risiko ulkus peptikum, hipertensi renal dan perdarahan cukup tinggi khususnya pada usia lanjut yang mendapat obat ini. Di Amerika setiap tahunnya terdapat sekitar 100.000 kasus ulkus peptikum akibat

penggunaan OAINS, dimana 10.000 – 15.000 dari kasus tersebut berakhir dengan kematian. Oleh karena itu perlu dibuatkan rekomendasi penggunaan OAINS sehingga diharapkan para klinisi nantinya dapat menggunakan OAINS secara rasional.

# Metode

Rekomendasi IRA tentang OAINS diawali dengan penyiapan *draft* oleh sekelompok konsultan reumatologi setelah format rekomendasi disepakati. Para konsultan tersebut kemudian melakukan pertemuan untuk menyepakati fokus perhatian mengenai OAINS. Kesepakatan terhadap pertanyaan kunci yang harus dijawab ditetapkan melalui metode Delphi. Kemudian dilakukan penelusuran kepustakaan untuk mencari dukungan data (*evidence base medicine*) dari publikasi penelitian untuk menjawab pertanyaan yang mendasari rekomendasi tersebut. Para ahli yang menyusun rekomendasi ini

sepakat bahwa ada tujuh pertanyaan yang akan dibuatkan rekomendasinya. Tujuh rekomendasi yang terkait dengan pertanyaan tersebut antara lain klasifikasi OAINS, mekanisme kerja OAINS, strategi pemilihan OAINS, efek samping OAINS, interaksi obat dengan OAINS, dosis OAINS dan kontraindikasi OAINS. Dilakukan penyusunan *draft* akhir, dimana rekomendasi ini selanjutnya dipresentasikan pada panel konsultan reumatologi guna mendapatkan konsensus bersama. Hasil akhir akan dipublikasikan untuk sosialisasi rekomendasi tersebut.

## Klasifikasi OAINS

Umumnya OAINS dibagi berdasarkan struktur kimia, waktu paruh plasma dan selektifitas terhadap COX-1 dan COX-2. Kebanyakan OAINS strukturnya asam organik dengan pKa yang rendah sehingga obat ini akan terakumulasi pada daerah yang mengalami inflamasi. OAINS yang waktu paruhnya lebih panjang membutuhkan waktu yang lebih lama untuk memperoleh konsentrasi stabil (*steady state*) pada plasma, misalnya obat yang waktu paruhnya lebih dari 12 jam dapat diberikan sehari 1-2 kali dan konsentrasi pada plasma meningkat dalam beberapa hari sampai beberapa minggu dan kemudian menjadi konstan pada pemberian diantara

dua dosis, sehingga konsentrasi pada plasma dan sinovial mencapai titik keseimbangan. Tanpa memandang dosis obat, kebanyakan OAINS diabsorpsi di traktus gastrointestinal dan 90% obat akan berikatan dengan protein plasma, bilamana protein plasma mengalami saturasi dengan obat, konsentrasi obat yang aktif meningkat dengan cepat dibandingkan total konsentrasi obat. OAINS dimetabolisme di hati dan metabolit inaktif dikeluarkan lewat empedu dan urin. Klasifikasi OAINS secara lengkap tampak pada Tabel 1.

**Tabel 1. Klasifikasi OAINS**

Obat	Waktu konsentrasi puncak (jam)	Waktu Paruh (jam)	Dosis	Selektivitas
<b>Salisilat</b>				
Aspirin	0,5 - 1	0,3	q 4 - 6 jam	COX 1 = COX 2
Diflunisal	2 - 3	12	q 8 - 12 jam	tad
<b>Asam Asetat</b>				
Indometasin	1,5	2,5	q 12 jam	COX 1 > COX 2
Sulindac	8	13	q 12 jam	tad
Etodolac	1	7	q 6 - 8 jam	COX 2 > COX 1
<b>Asam anthranilic</b>				
Asam mefenamat	2 - 4	3 - 4	q 6 jam	tad
<b>Sulfonamilida</b>				
Nimelsulide	1 - 3	2 - 5	q 12 jam	COX 2 >>> COX 1
<b>Asam asetat heteroaryl</b>				
Diklofenak	2 - 3	1 - 2	q 8 - 12 jam	COX 2 >>> COX 1
Ketorolak	0,5 - 1	5	q 4 - 6 jam	tad
<b>Asam arylpropionat</b>				
Ibuprofen	1 - 2	2	q 6 - 8 jam	COX 1 > COX 2
Naproxen	2	14	q 12 jam	COX 1 > COX 2
Ketoprofen	1 - 2	2	q 6-8 jam	tad
<b>Asam enolat</b>				
Piroxicam	3 - 5	45 - 50	qd	COX 1 > COX 2
Meloxicam	5 - 10	15 - 20	qd	COX 2 > COX 1
<b>Alkanone</b>				
Nabumetone	4 - 5	24	q 12 - 24 jam	COX 1 = COX 2
<b>Coxib</b>				
Celecoxib	2 - 3	11	q 12 - 24 jam	COX 2 >>> COX 1
Etoricoxib	2 - 3	15 - 22	qd	COX 2 >>> COX 1

tad = tidak ada ada; q = setiap; qd = sekali sehari

# Mekanisme Kerja OAINS

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) merupakan terapi farmakologi yang banyak dipakai untuk mengatasi nyeri baik pada penyakit-penyakit reumatik ataupun penyakit-penyakit lain seperti pada kanker, kelainan neurologik dan lain-lain. Meskipun secara struktur OAINS berbeda tetapi mempunyai kemampuan untuk menghambat sintesis prostaglandin sehingga OAINS mempunyai efek analgesik, anti inflamasi dan antipiretika. Hambatan terhadap enzim prostaglandin terjadi pada level molekuler yang dikenal sebagai siklooksigenase (COX). Seperti diketahui terdapat dua isoform prostaglandin yang dikenal sebagai COX-1 dan COX-2.

Isoform COX-2 ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi, sedangkan COX-1 yang konstitutif bersifat mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan yang utuh. Pada OAINS tradisional dimana OAINS tersebut tidak selektif dalam menghambat kedua isoform COX-1 dan COX-2, sehingga efek samping pada gastrointestinal meningkat. Dekade yang lalu ditemukan COX-2 yang selektif sehingga efek samping yang terjadi pada mukosa lambung sangat menurun akan tetapi efek samping pada kardiovaskuler malahan meningkat, sehingga beberapa golongan coxib seperti rofecoxib dan valdecoxib ditarik dari pasaran.

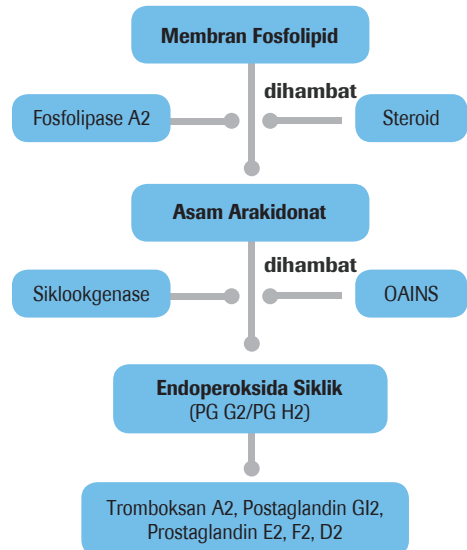
## Sintesis prostaglandin

Suatu reaksi enzimatik yang melibatkan fosfolipid di dalam sel membran menjadi prostaglandin yang aktif melalui beberapa tahapan berikut:

- Produksi asam arakidonat akibat aksi enzim fosfolipase pada membrane fosfolipid.
- Enzim siklooksigenase akan mengkatalisir perubahan asam arakidonat menjadi siklik endoperoksid (PG G<sub>2</sub> and PG H<sub>2</sub> ).
- Kemudian siklik endoperoksida dirubah menjadi prostaglandin yang spesifik pada berbagai jaringan.

OAINS akan menghambat asam arakidonat menjadi siklik endoperoksid, sedangkan steroid menghambat membran fosfolipid menjadi asam arakidonat. Untuk jelasnya dapat dilihat pada bagan dibawah ini:

**Gambar 1. Sintesis Prostaglandin**



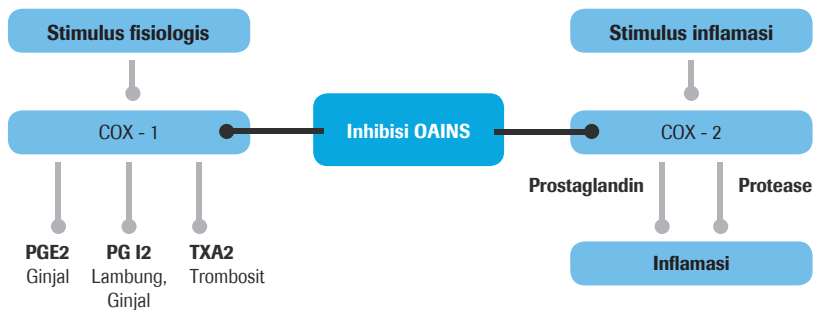
Peradangan pada penyakit reumatik sangat kompleks karena melibatkan berbagai sel, berbagai mediator dan faktor-faktor lain yang saling berinteraksi. Sejak beberapa tahun yang lalu diketahui, bahwa secara tradisional prinsip dasar kerja OAINS menekan kerja prostaglandin sehingga akan menekan proses inflamasi. Dibawah ini mekanisme kerja dari OAINS:

- Fosfrilasi oksidatif tidak berpasangan
- *Displace endogenous anti-inflammation peptides from plasma proteins*
- Inhibisi pelepasan enzim lisosom
- Menghambat aktivasi komplemen
- Menghambat pembentukan dan aktivitas kinin
- Penghambatan sikloksigenase
- Penghambatan lipoksigenase
- Penghambatan radikal bebas
- Inhibisi adesi dan agregasi neutrofil
- Menghambat fungsi limfosit
- Menghambat sintesis nitrit oksida

Efek terapi dan efek samping OAINS berhubungan dengan mekanisme kerja sediaan ini pada enzim COX-1 dan COX-2 yang dibutuhkan dalam biosintesis prostaglandin. Prostaglandin sendiri merupakan mediator proinflamasi, tetapi juga melindungi lambung. Oleh karena itu OAINS dengan selektifitas menghambat COX-2 diharapkan bebas dari efek samping pada saluran cerna, pada kenyataannya tidak satupun OAINS dengan selektifitas penghambat COX-2 bebas dari efek samping saluran cerna dan berbagai efek samping diluar saluran cerna, misalnya pada sistem kardiovaskuler.

Enzim COX-1 terdapat pada keadaan normal (konstitutif), enzim ini akan

mempertahankan fungsi fisiologik jaringan tubuh yaitu lambung dan ginjal. (Gambar 2) Aktifasi terhadap enzim ini misalnya akan menyebabkan produksi prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang bersifat anti trombogenik ketika dilepaskan oleh endotel jaringan, sedangkan bila dilepaskan oleh mukosa lambung akan bersifat sitoprotektif terhadap mukosa lambung. Begitu pula pada sistem trombosit, dimana tromboksan A<sub>2</sub> yang di lepas akan menyebabkan agregasi trombosit sehingga akan mencegah perdarahan yang tidak diinginkan. Aksi sitoprotektif prostaglandin mencegah perdarahan, erosi dan ulkus diperankan terutama oleh PGI<sub>2</sub> dan PGE<sub>2</sub> yang mana akan mengurangi produksi asam lambung dan menyebabkan vasodilatasi dari mukosa lambung. Enzim ini juga akan memacu prostanoid mengeluarkan mukus bikarbonat, sebagai barier fisik terhadap asam lambung, sedangkan COX-2 merupakan enzim yang diekspresi pada situs inflamasi, meskipun secara fisiologis COX-2 juga terdapat pada otak, ginjal dan ovarium. Gen COX-1 terletak pada region promoter pada gen pemelihara (*housekeeping gene*) yang secara berkesinambungan mengekspresi COX-1, sedangkan gen COX-2 terletak khas pada region dengan struktur tipikal teregulasi tinggi jika terinduksi dan segera turun ekspresinya sesudah induksi hilang, Stimuli yang utama bagi COX-2 adalah IL-1, TNF  $\alpha$ , growth factors dan stimuli lain yang berkaitan dengan inflamasi, Walaupun demikian aktivitas enzimatif dan lokasi seluler kedua isoform tersebut adalah serupa.



**Gambar 2. Skema perbedaan stimulus dan fungsi COX-1 dan COX-2**

## Strategi Pemilihan OAINS

Pemilihan OAINS didasarkan oleh indikasi dan kontraindikasi, sedangkan faktor-faktor lain seperti harga obat dan keadaan pasien juga harus menjadi pertimbangan. Sudah diketahui baik OAINS digunakan untuk terapi nyeri, demam dan inflamasi. Begitu pula aspirin dosis kecil digunakan untuk pencegahan sekunder Penyakit kardiovaskular, bahkan golongan coxib digunakan juga sebagai terapi ajuvan kanker kolorektal dan Penyakit Alzheimer sehingga factor risiko dan komorbid yang

terdapat pada pasien harus juga menjadi perhatian. Informasi yang terakhir mengenai efek samping OAINS pada gastro intestinal (GI) dan kardiovaskular (CV) menjadi hal yang paling hangat dibicarakan sehingga pemilihan OAINS harus mengacu kepada adanya faktor risiko GI maupun CV (Tabel 2). Beberapa hal yang juga harus dicari atau diketahui adalah kondisi pasien dengan hipertensi, edema, gangguan ginjal, riwayat alergi juga akan menjadi bahan pertimbangan.

**Tabel 2. Rekomendasi untuk pencegahan komplikasi ulkus terkait OAINS**

Risiko Kardiovaskular (CV)	Risiko Gastointestinal (GI)		
	Rendah	Sedang	Tinggi
<b>Rendah</b>	OAINS saja (paling tidak OAINS ulserogenik dengan dosis efektif terendah)	OAINS+PPI/ Misoprostol	Terapi alternatif jika mungkin atau penghambat COX-2 +PPI/Misoprostol
<b>Tinggi</b> (memerlukan aspirin dosis rendah)	Naproxen + PPI/ Misoprostol	Naproxen + PPI/ Misoprostol	Hindari OAINS atau penghambat COX-2. Gunakan terapi alternatif

- Risiko GI dikelompokkan menjadi: rendah (tidak ada faktor risiko), sedang (terdapat satu atau dua faktor risiko), dan tinggi (faktor risiko multiple, atau ada komplikasi ulkus sebelumnya, atau sedang menggunakan kortikosteroid atau antikoagulan). Risiko tinggi CV adalah penderita yang memerlukan aspirin dosis rendah untuk mencegah kejadian CV yang serius. Semua pasien dengan riwayat ulkus yang membutuhkan OAINS harus diuji terhadap infeksi *H. pylori*, dan jika infeksi tersebut ada maka harus diberikan terapi eradikasi.
- Omeprazole 20 mg/hari dan misoprostol 200 µg empat kali sehari mempunyai efektivitas yang sama/setara namun dosis sekali sehari omeprazole lebih nyaman untuk pasien.
- Efek samping dari misoprostol seperti diare dan sakit perut, mungkin membatasi penggunaannya.
- PPI = *Proton Pump Inhibitor*

## **Pertimbangan dalam pemilihan obat nyeri berdasarkan *evidence based medicine***

Dibawah ini beberapa hal yang dapat menjadi pertimbangan antara lain:

1. Terapi OAINS sebaiknya diintegrasikan dengan terapi analgesia lain, terapi nutrisi, fisioterapi dan edukasi (skala A)
2. Awitan kerja OAINS (skala B)  
Mula kerja obat makin cepat diserap maka makin cepat kadar puncak obat dicapai makin cepat akan mengurangi nyeri
3. Lama kerja OAINS (skala B)  
Makin panjang waktu paruh makin lama masa kerja OAINS sehingga umumnya obat ini dapat diberikan sekali sehari. Upaya untuk memperpanjang kerja OAINS dengan merubah formulasinya menjadi sediaan lepas lambat.
4. Tingkat selektifitas (skala A)  
Tergantung kemampuan obat dalam menghambat enzim COX<sub>1</sub> dan COX<sub>2</sub>, hal ini bermanfaat dalam pemilihan obat untuk mengurangi toksitas pada gastrointestinal yang merupakan komplikasi yang terbanyak pada penggunaan OAINS.
5. Efek samping yang minimal (skala B)  
Ingat kontraindikasi penggunaan OAINS
6. Hindari kombinasi OAINS karena tidak meningkatkan efek analgesia tetapi meningkatkan efek samping (skala B)
7. Pasien dengan risiko tinggi Penyakit kardiovaskular tetap diberikan profilaksis aspirin dosis kecil sekalipun diberikan OAINS (skala B)

## **Efek Samping OAINS**

Pemakaian OAINS mempunyai risiko terjadinya efek samping yang tidak diinginkan oleh karena itu penggunaan OAINS harus mempertimbangkan rasio risiko dan manfaatnya, dosis, lamanya pemberian dan toksitas obat ini pada beberapa sistem organ. Dibawah ini efek samping OAINS pada beberapa sistem organ (Tabel 3).

**Tabel 3. Efek samping OAINS non selektif dan selektif COX-2**

Sistem Organ		OAINS non selektif	Selektif COX-2
<b>Gastrointestinal</b>	Dispepsia	+	↓
	Ulkus GI	+	↓
	Kolitis	+	↓
	Perdarahan	+	↓
<b>Renal</b>	Hipertensi	+	+
	Retensi cairan dan garam	+	+
	Nefritis interstisial	+	+
	Nekrosis papilaris	+	+
	Gagal ginjal akut	+	+
	Peningkatan serum transaminase	+	+
<b>Paru</b>	Serangan asma	+	+
<b>Kulit</b>	Alergi sulfa	-	+ (celecoxib)
<b>Kardiovaskular</b>	Trombosis	-	+
	<b>Sistem saraf pusat</b>	Vertigo	+
Disfungsi kognitif		-	+

### Sistem gastrointestinal

Efek samping gastrointestinal merupakan komplikasi yang terbanyak hal ini karena OAINS pada gastrointestinal mempunyai efek secara langsung yang mana secara alamiah obat ini merupakan bahan asam dan juga efek secara sistemik yang menghambat sekresi mukus, bikarbonat dan prostaglandin. Efek samping penggunaan OAINS pada gastro intestinal yang terbanyak berturut-turut adalah perdarahan saluran cerna bagian atas, ulkus atau perforasi dan obstruksi serta dispepsia, sedangkan komplikasi yang agak jarang ulkus dan striktur pada usus halus. Keluhan dispepsia tidak selalu berkorelasi dengan berat ringan ulkus, kadang pasien perdarahan lambung yang berat tidak disertai riwayat dispepsia sebelumnya. Lesi pada gastrointestinal bagian atas baik berupa peradangan atau ulkus adalah komplikasi yang paling sering dijumpai

pada penggunaan OAINS kemungkinan ini karena hambatan terhadap COX-1. Studi prospektif dari *Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System* (ARAMIS) memperlihatkan 13 dari 1000 pasien dengan artritis reumatoid yang menggunakan OAINS selama 1 tahun akan mendapat efek samping gastropati yang serius. Menurut *US food and drug administration* (FDA) perdarahan gastrointestinal terjadi antara 1-2 % pasien yang menggunakan OAINS selama 3 bulan dan bila digunakan lebih lama (kurang lebih setahun) kejadiannya meningkat 3-5 %. Dengan ditemukan OAINS yang spesifik terhadap COX-2 memang risiko gastropati OAINS agak menurun. Beberapa faktor risiko dan strategi pencegahan perdarahan GI pada penggunaan OAINS tampak pada Tabel 4.



**Tabel 4. Faktor risiko dan pencegahan perdarahan gastrointestinal pada penggunaan OAINS**

<b>Risiko Gastrointestinal (GI)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umur diatas 65 tahun</li> <li>• Riwayat perdarahan lambung sebelumnya</li> <li>• Penggunaan bersamaan dengan antikoagulan</li> <li>• Penggunaan bersamaan dengan kortikosteroid</li> <li>• Penyakit sistemik yang berat</li> <li>• OAINS dosis tinggi atau kombinasi OAINS (termasuk aspirin dosis rendah)</li> </ul>
<b>Risiko yang mungkin terjadi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perokok</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Infeksi Helikobakter pylori</li> </ul>
<b>Strategi perlindungan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penghambat pompa proton</li> <li>• Misoprostol</li> <li>• Penghambat spesifik COX-2</li> </ul>

## Ginjal

Prostaglandin ginjal berperan sangat penting untuk pengaturan garam dan air dan mempertahankan aliran darah ginjal. Pengaruh OAINS pada ginjal adalah dapat mempengaruhi keseimbangan elektrolit dan kerusakan fungsi ginjal berupa nefritis interstisialis atau nekrosis papilaris. Terjadinya retensi air dan garam maka dapat menimbulkan terjadi edema dan atau kenaikan tekanan darah selama penggunaan OAINS.

Pada keadaan normal prostaglandin jarang menimbulkan atau tidak mempengaruhi fisisologi fungsi ginjal, tetapi pada keadaan hemodinamik terganggu seperti gagal jantung, sirosis hati atau sudah ada gangguan fungsi ginjal maka pemberian OAINS harus hati-hati. Berapa studi memperlihatkan efek tidak berbeda antara penggunaan OAINS yang tidak spesifik dan penghambat COX-2 spesifik terhadap hemodinamik fungsi ginjal. Faktor risiko terjadinya toksisitas OAINS pada ginjal tampak pada Tabel 5.

**Tabel 5. Faktor risiko toksitas pada ginjal**

<b>Risiko tinggi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleksi volume tubuh</li> <li>• Gagal jantung kongestif</li> <li>• Sirosis hati</li> </ul>
<b>Risiko sedang-rendah</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelainan ginjal intrinsik (nefropati diabetik/hipertensi)</li> <li>• Induksi obat anestesi</li> </ul>
<b>Risiko yang mungkin</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia lanjut</li> </ul>

## **Kardiovaskular**

Pengaruh pada kardiovaskular akibat hambatan COX biasanya dihubungkan dengan pemakaian OAINS yang bersifat COX-2 spesifik. Peran prostaglandin pada sistem kardiovaskular yang fisiologik sebenarnya sangat kompleks, enzim COX-1 yang diekspresikan pada trombosit memacu trombositosis sehingga agregasi trombosit berjalan normal, sedangkan COX-2 yang memacu prostasiklin (bersifat anti trombogenik) akan menghambat adhesi dan agregasi dari trombosit. Oleh karena itu hambatan terhadap COX-2 akan menyebabkan produksi prostasiklin menurun sehingga sifat anti trombogeniknya menurun sehingga cardiovascular event meningkat.

## **Hati**

Yang sering terjadi berupa kenaikan serum transaminase kurang lebih 1% dari kasus pada penggunaan OAINS dan keadaan ini umum bersifat sementara dan akan kembali normal bila OAINS dihentikan. Jarang sekali terjadi kasus dengan hepatitis yang berat disertai dengan ikterus atau hepatitis fulminan.

## **Kehamilan & Laktasi**

Penggunaan OAINS pada kehamilan dapat meningkatkan risiko terjadinya keguguran, dan juga bisa menimbulkan beberapa gangguan pada perkembangan janin seperti gastroschisis, penutupan prematur duktus arteriosus dan lain-lain. Pada masa laktasi dilaporkan penggunaan aspirin dapat menyebabkan sindroma Reye, sedangkan penggunaan ibuprofen dan diklofenak cukup aman bagi bayi.

## **Asma Bronkial**

Aspirin dan OAINS telah dikaitkan dengan eksaserbasi asma. Asma yang diinduksi oleh aspirin adalah suatu sindroma klinis yang melibatkan intoleransi terhadap aspirin dan OAINS. Penghambatan enzim siklooksigenase yang menyebabkan perubahan dalam metabolisme asam arakidonat sehingga terjadi produksi berlebih leukotrien yang mengakibatkan serangan asma.

## **Interaksi Obat dengan OAINS**

OAINS mengurangi aliran darah ginjal sehingga mengurangi efektifitas diuretik, dan menghambat eliminasi lithium dan methotrexate. OAINS menyebabkan gangguan koagulasi, sehingga mungkin akan berdampak serius bila dikombinasikan dengan obat yang menurunkan pembekuan darah, seperti warfarin. OAINS dapat memperberat hipertensi dan mempunyai efek antagonis terhadap efek antihipertensi, seperti ACE inhibitor. OAINS dapat mempengaruhi efektifitas dari obat antidepresan SSRI seperti fluoxetine, sertraline dan lain-lain. Interaksi OAINS dengan obat-obat lainnya tampak pada Tabel 6.

**Tabel 6. Interaksi OAINS dengan obat lain**

Obat yang berinteraksi	Interaksi	Rekomendasi
Anti hipertensi: <i>ACE inhibitor, angiotensin receptor blockers, beta blockers, diuretik</i>	Secara potensial menurunkan efek antihipertensi, meningkatkan risiko gangguan ginjal, bila digunakan sebagai terapi kombinasi dengan diuretik hemat kalium terjadi peningkatan risiko hiperkalemia	Monitor tekanan darah, fungsi ginjal, hiperkalemia. Memodifikasi terapi bila diperlukan, hati-hati pemakaian kombinasi pada lansia. Bila perlu gunakan OAINS alternatif seperti salisilat non asetilasi yang kurang berpengaruh terhadap penghambatan sintesis prostaglandin
Obat anti trombosit, misalnya Klopido­grel	Berpotensi meningkatkan risiko perdarahan karena mempunyai efek aditif terhadap penghambatan agregasi trombosit	Hati-hati bila digunakan secara kombinasi, monitor terhadap peningkatan perdarahan, terutama perdarahan GI
Aspirin (ASA)	Bila digunakan sebagai terapi kombinasi dapat berakibat menurunnya efek anti trombosit/kardioprotektif dari ASA karena terjadi penghambatan kompetitif pada tempat ikatan COX-1	ASA harus diberikan minimal 30 menit sebelum atau 8 jam setelah pemberian OAINS. OAINS harus diberikan setidaknya 1 jam setelah pemberian ASA salut enterik
Bifosfonat	Terapi kombinasi dapat meningkatkan efek samping GI, toksisitas ginjal. OAINS juga menurunkan kepadatan mineral tulang dan mungkin melemahkan mineral tulang yang sudah distabilisasi oleh bifosfonat	Hati-hati terhadap pemberian terapi kombinasi, pemantauan terhadap peningkatan efek samping GI/ginjal dan penurunan densitas massa tulang.
Kortikosteroid	Terapi kombinasi secara potensial meningkatkan efek samping GI	Monitor efek samping, hindari terapi kombinasi jangka panjang
Siklosporin	Terapi kombinasi meningkatkan risiko disfungsi ginjal; potensial mengurangi eliminasi siklosporin dan meningkatkan efek samping OAINS pada ginjal. OAINS dapat menutupi tanda-tanda infeksi (misalnya, demam, pembengkakan)	Hati-hati digunakan sebagai terapi kombinasi, monitor status klinis, fungsi ginjal dan konsentrasi kalium serum
Fluoroquinolon	Meningkatkan risiko stimulasi SSP dan kejang	Hati-hati digunakan sebagai terapi kombinasi, Pertimbangkan terapi alternatif pada pasien dengan kecenderungan untuk kejang
Lithium	OAINS bisa menurunkan pembersihan lithium kemungkinan besar melalui penghambatan prostaglandin tubulus ginjal. Bisa meningkatkan konsentrasi lithium dan potensial meningkatkan efek samping	Bila mungkin hindari terapi kombinasi, bila terapi kombinasi memang diperlukan monitor konsentrasi dan tanda-tanda toksisitas lithium. Sebagai terapi alternatif untuk OAINS bisa digunakan aspirin karena tidak mempengaruhi pembersihan lithium.
Heparin berat molekul rendah	Potensial meningkatkan efek samping perdarahan, OAINS menghambat agregasi trombosit sehingga meningkatkan risiko perdarahan GI. Pemanjangan waktu perdarahan	Bila mungkin hindari terapi kombinasi, bila terapi kombinasi memang diperlukan, perlu pemantauan terhadap tanda-tanda perdarahan

Methotrexate (MTX)	Potensial meningkatkan konsentrasi MTX serum. Meningkatkan efek farmakologik dan toksik dari MTX karena OAINS menurunkan pembersihan MTX	Hindari penggunaan OAINS secara bersamaan dalam waktu 10 hari dari pemberian MTX dosis tinggi. Jika memang diperlukan terapi kombinasi, maka perlu pemantauan terhadap peningkatan efek myelosupresif, efek samping GI dan dapat dipertimbangkan untuk menggunakan rescue leucovorin lebih lama
Fenitoin	OAINS dapat menghambat metabolisme fenitoin, meningkatkan risiko terjadinya efek toksik dari fenitoin (misalnya, ataksia, nystagmus, hiperrefleksia)	Memonitor tanda-tanda/gejala toksisitas fenitoin, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal, menyesuaikan dosis jika diperlukan
Anti-jamur "azole" (misalnya, flukonazol, vorikonazol)	Meningkatkan konsentrasi OAINS dalam plasma sehingga potensial meningkatkan efek samping dari OAINS	Hati-hati bila digunakan sebagai terapi kombinasi, monitor terhadap peningkatan efek samping OAINS (misalnya, perdarahan, disfungsi ginjal); bila perlu kurangi dosis OAINS atau pilih OAINS/anti-jamur yang tidak mempengaruhi metabolisme
SSRI/SNRI (misalnya, milnacipran)	Peningkatan risiko perdarahan bila diberikan secara bersama-sama, terutama perdarahan GI, SSRI/SNRI meniadakan serotonin trombosit sehingga dapat mengganggu agregasi trombosit	Memonitor tanda-tanda/gejala perdarahan, pertimbangkan pemberian OAINS dengan dosis yang lebih rendah, jangka waktu pengobatan yang lebih pendek, tambahkan PPI, atau ganti antidepresan SSRI/SNRI dengan antidepresan trisiklik
Sulfonilurea	Meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia	Monitor kadar gula darah, penyesuaian dosis bila diperlukan
Takrolimus	Potensial meningkatkan nefrotoksitas bila digunakan secara bersama-sama karena efek penghambatan OAINS terhadap prostaglandin ginjal	Hindari terapi kombinasi, jika mungkin, jika terapi kombinasi diperlukan maka perlu dilakukan pemantauan fungsi ginjal
Warfarin	Terapi kombinasi dapat mengakibatkan meningkatnya INR dan peningkatan risiko efek samping GI, terutama pada lansia; mekanismenya belum diketahui	Memantau aktifitas antikoagulan, terutama pada beberapa hari pertama terapi kombinasi, menyesuaikan dosis warfarin bila diperlukan

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitor*, SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*

# Dosis OAINS

Masing-masing OAINS mempunyai rentang dosis yang berbeda-beda bila digunakan dalam praktek klinik sehari-hari, secara rinci rentang dosis beberapa OAINS tampak pada Tabel 7.

**Tabel 7. Perbandingan tingkat dosis OAINS**

OAINS Non-selektif	Dosis Rendah	Dosis Menengah	Dosis tinggi
Kalium diklofenak	50 mg bid	50 mg tid	50 mg qid
Natrium diklofenak	50 mg bid	75 mg bid	50 mg qid atau 100 mg SR bid
Ibuprofen	400 mg tid	600 mg tid-qid	800 mg qid
Ketoprofen	25-50 mg tid	75 mg tid	IR =300 mg/hari (dosis terbagi), SR =200 mg/hari
Naproxen	250 mg tid	500 mg bid	1250 mg/hari (dosis terbagi)
Naproxen sodium	275 mg tid	550 mg bid	1375 mg/hari (dosis terbagi)
Oxaprozin	600 mg qd	1200 mg qd	1200 mg qd
Piroxicam	10 mg qd	20 mg qd	40 mg/hari
OAINS selektif parsial	Dosis Rendah	Dosis Menengah	Dosis tinggi
Etodolac	200 mg tid	400 mg bid	1200 mg (IR atau SR dosis terbagi)
Meloxicam	7.5 mg qd	7.5 mg qd	15 mg qd
Nabumetone	1000 mg qd	1000 mg bid	2000 mg/hari (qd atau bid)
Inhibitor Cox-2	Dosis Rendah	Dosis Menengah	Dosis tinggi
Celecoxib	200 mg qd	200 mg bid	200 mg bid

qd = sekali sehari, bid = dua kali sehari, tid = tiga kali sehari, qid = empat kali sehari  
 SR = *sustained-release*, IR = *immediate-release*

# Kontraindikasi OAINS

Secara umum kondisi-kondisi klinis yang merupakan kontraindikasi pemberian OAINS antara lain:

- Perdarahan aktif atau riwayat perdarahan saluran cerna
- Ulkus gastroduodenal
- Perdarahan serebrovaskular
- Kecendrungan untuk terjadi perdarahan
- Asma bronkial
- Riwayat hipersensitifitas terhadap OAINS
- Gangguan fungsi hati, ginjal atau jantung yang berat
- Kehamilan
- Menyusui
- Hipertensi berat

## Rekomendasi

a. Pemberian OAINS harus mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut :

- Profil OAINS
- Indikasi dan kontraindikasi
- Risiko gastrointestinal
- Risiko kardiovaskular
- Interaksi obat
- Dosis maksimal

b. Penderita yang mendapat terapi OAINS perlu pemantauan secara rutin terhadap adanya efek samping obat, baik secara klinis maupun laboratoris.

c. Pemberian OAINS lepas lambat (misalnya Na-diklofenak SR-75) dapat meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien tanpa mengurangi efikasi OAINS tersebut.

# Daftar Pustaka

1. Helms JE, Barone CP. Physiology and treatment of pain. *Critical Care Nurse* 2008;28:38-49
2. NHMRC. Acute pain management: information for general practitioners. 2005
3. Soeroso J, Isbaggio H, Kalim H, Broto R, Pramudiyo R. Osteoarthritis. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi L, editor. *Buku Ajar Penyakit Dalam, Edisi IV, 2006*;1205-1211.
4. Rashad S, Revell P, Hemmingway A, Low F, Rainsford K, Walker F. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989;2:519-522.
5. Macintyre, P.E., Scott, D.A., Schug, S.A., Visser, E.J., Walker, S.L. *Acute Pain Management : Scientific Evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and faculty of pain medicine. 2010
6. Koo PJS. Acute pain management. *J Pharm Pract.* 2003; 16:231-48
7. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88: 199-214.
8. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:Suppl 5: 113-24.
9. Katz, W.A. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Cleve Clin J Med* 2002;69:SI65-75.
10. Simmons DL, Botting RM & Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2006;56: 387-437.
11. Elia N, Lysakowski C & Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, non steroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103: 1296-304.
12. Marret E, Kurdi O, Zufferey P et al. Effects of non steroidal anti-inflammatory drugs on patient controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102: 1249-60.
13. Juhlin T, Bjorkman S & Hoglund P. Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2005;7: 1049-56.
14. Romsing J & Moineche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:525-46.
15. Straube S, Derry S, McQuay HJ et al. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:601-13.
16. White WB, West CR, Borer JS et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91-8.
17. Antonucci R, Zalfanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzollin L. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab* 2012; 13(4): 474-90
18. Lelo A. Penggunaan anti inflamasi non steroid yang rasional pada penanggulangan nyeri reumatik .Pain updates I.Surabaya 19-20 juni 2004
19. Bae SC, Corzillius M, Kuntz KM, Liang MH. Cost effectiveness of low dose corticosteroids versus non steroid anti inflammatory drugs and cox-2 specific inhibitors in the long term treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 46-53
20. Ballou LR, Wang BWE. Modalities of the therapy in rheumatic disease: non steroidal anti-inflammatory drugs. In: Firenstein GS, Budd RC, Harris Jr et al. (eds) *Kelley's textbook of rheumatology 8th edition*. Mosby, 2009:833-61
21. Suntoko B. Tampilan penggunaan Obat anti inflamasi non steroid. Temu Ilmiah IRA Bandung 5-6 Februari 2010
22. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D et al. The Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 1713-16
23. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study group. *N Engl J Med.* 2000; 343:1520-8
24. Bresalier RS et al. Cardiovascular event associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial *N Engl J Med* 2005;352:1092-102
25. Cannon CP et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81
26. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas N, FitzGerald GA. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin *N Engl J Med* 2001;345(25):1809-17
27. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz J, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events *Circulation.* 2002;105:1650-7
28. Etminan M, Gill S, Samii A. effect of non steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer disease: systemic review and meta analysis of observational studies. *BMJ*; 2003; 327: 128-36
29. Fendrick AM, Garabedian-Ruffalo M. A clinician's guide to the selection of NSAID therapy. *P&T* 2002; 27 (11): 579-82
30. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Allegre C et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study group. *Br J Rheumatol.* 1998;37:937-45
31. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emergency Medicine* 2011; 3 : 39-48
32. Suroso J. Management of LBP .2nd Rheumatology and Pain update, Surabaya 29 juni-1 juli 2007
33. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Austr Prescr* 2011; 34: 8-10
34. Li KD, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;

- 327; 368-72
35. Lloyd A. Non steroidal anti inflammatory drugs and paracetamol. In: Hughes J (ed) Pain management from basics to clinical practice 1st edition, Churchill Livingstone 2008:91-117
  36. Patrono C. Non Steroidal Anti-inflammation drugs In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds) Rheumatology 5th ed.2011: 485-93
  37. Peter MB. Pharmacologic Approach of Nsaids.in Rheumatology Eds: Klippel DH, Dieppe PA.Mosby-year book Europe limited 1994
  38. Rahme E, Nedjar H. risk and benefits of Cox-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does the cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective vcohort study. Rheumatology 2007; 46: 435-8
  39. Schnitzer TJ et al.Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the theurapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET ) reduction in ulcer complications randomised control trial .Lancet 2004;364:665-74
  40. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti inflammatory drug for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study a randomized control trial .Celecoxib Long term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284:1247-55
  41. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL. Effect of cyclooxygenase 2 inhibition on renal function in eldery persons receiving a low salt diet. Ann Intern Med 2000; 133: 1-9
  42. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728 – 738.
  43. Chetty N. Asthma Exacerbations-A Review. Curr Allergy & Clin Immunol. 2009;22(2):75-78.
  44. Non-steroid anti-inflammatory drug. Di akses tanggal 10 Nopember 2013. Didapat dari URL:[http://en.wikipedia.org/wiki/Non-steroidal\\_anti-inflammatory\\_drug#Drug\\_interactions](http://en.wikipedia.org/wiki/Non-steroidal_anti-inflammatory_drug#Drug_interactions).
  45. Gautam M, Evans MF. Omeprazole or misoprostol. Which works best for NSAID-induced ulcers? Can Fam Physician 1998;44:1629-1631.
  46. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Drug Information Service, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, and the College of Pharmacy, The University of Texas at Austin. Desember 2012.
  47. Comparable NSAID Dose Levels. Di akses tanggal 12 Nopember 2013. Didapat dari URL <http://www.ashp.org/emplibrary/NSAIDsConversiontools.pdf>





