



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Dinamika Ekspresi Cox I dan Cox2 Sebagai Landasan Tatalaksana Nyeri dan Inflamasi

Mohammad Fathul Qorib ^{1*}, Abdul Khairul Rizki Purba¹, Annete d'Arqom¹

¹ Departemen Anatomi Histologi dan Farmakologi FK Unair

*Korespondensi:
mohammad-f-q@fk.unair.ac.id

Abstrak

Siklooksigenase (Cox) memiliki peran besar dalam berbagai fungsi fisiologis dan juga pada kondisi patologis yaitu inflamasi. Siklooksigenase berfungsi pada sintesa prostaglandin dari asam arachidonat, oleh sebab itu enzim ini juga disebut sebagai prostaglandin endoperoksidase H sintetase (PGH). Prostaglandin ini kemudian dapat menyebabkan berbagai perubahan biologis dalam tubuh meliputi vasodilatasi, peningkatan perfusi ginjal, produksi mukosa lambung, dan berbagai proses fisiologis yang lain. Prostaglandin juga berperan pada proses patologis seperti inflamasi serta nyeri. Siklooksigenase memiliki 2 isoform yaitu Cox1 dan Cox2. Enzim Cox1 dan Cox2 memiliki peran yang berbeda pada organ yang berbeda. Cox1 lebih banyak memerankan fungsi fisiologis sedangkan Cox2 baru menunjukkan peran saat terjadi suatu inflamasi. Peran Cox2 pada kondisi inflamasi berhubungan dengan proses penyembuhan. Karena Cox2 berhubungan dengan fungsi beberapa growth factor. Peran kedua enzim ini sebagai penjaga homeostasis dalam tubuh kita sangat terlihat pada peran kedua enzim tersebut di sistem kardiovaskular. Pemahaman tentang dinamika ekspresi kedua enzim tersebut dapat membantu kita dalam penetapan jenis obat yang tepat serta dapat mengantisipasi kemungkinan terjadi efek samping.

Kata kunci : Siklooksigenase, cox 1, cox 2, nyeri, inflamasi

PENDAHULUAN

Siklooksigenase (Cox) memiliki peran besar dalam berbagai fungsi fisiologis dan juga pada kondisi patologis yaitu inflamasi (1). Siklooksigenase berfungsi pada sintesa prostaglandin dari asam arachidonat, oleh sebab itu enzim ini juga disebut sebagai prostaglandin endoperoksidase H sintetase (PGH) (2). Prostaglandin ini kemudian dapat menyebabkan berbagai perubahan biologis dalam tubuh meliputi vasodilatasi, peningkatan perfusi ginjal, produksi mukosa lambung, dan berbagai proses fisiologis yang lain. Prostaglandin juga berperan pada proses patologis seperti inflamasi serta nyeri (3).

Siklooksigenase memiliki 2 isoform yaitu Cox1 dan Cox2. Beberapa peneliti memiliki hipotesa bahwa ada isoform yang ke-3 yaitu Cox3 (4–6). Hal ini dikaitkan dengan mekanisme kerja obat antinyeri dan antiinflamasi yang tidak bekerja

melalui hambatan Cox1 ataupun Cox2. Nama lain dari Cox3 ini adalah Cox1b atau Cox1v (Cox1 variant) (6). Penamaan tersebut didasarkan pada gen yang mengkode sintesa enzim tersebut yang ternyata sama dengan gen yang mengkode sintesa Cox1, akan tetapi hingga saat ini peran dan fungsi isoform yang ke tiga ini belum diketahui secara detail. Enzim Cox3 ini dianggap tidak memiliki aktifitas seperti Cox1 ataupun Cox2 (7). Ekspresi Cox3 ini dapat ditemukan di jantung dan korteks serebri (8). Penjelasan dan penelitian yang berhubungan dengan Cox3 ini masih sangat jarang. Beberapa hasil penelitian lebih banyak mengungkap dan menjelaskan peran serta fungsi Cox1 dan Cox2. Hasil beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa banyak kondisi penting dalam tubuh yang diperantarai oleh kedua enzim tersebut (3).

Penjelasan tentang peran dan dinamika ekspresi dari enzim Cox1 dan Cox2 sangat



penting disampaikan. Hal ini bertujuan untuk mengungkap berbagai perubahan fisiologi yang dapat terjadi pada tubuh seseorang akibat pemberian obat yang dapat menghambat kerja enzim Cox tersebut. Pemahaman tentang dinamika ekspresi Cox1 dan Cox2 juga dapat digunakan untuk menyusun sebuah tatalaksana yang tepat bagi penderita yang mengalami nyeri dan inflamasi.

Perbedaan Cox1 dan Cox2

Cox1 dan Cox2 memiliki perbedaan dalam hal struktur kimia, organ yang mengekspresikannya, serta faktor yang menginduksi ekspresinya, akan tetapi kedua enzim tersebut juga memiliki beberapa persamaan (9). Struktur protein Cox1 dan Cox2 memiliki kemiripan sekitar 65%. Struktur dimer dari kedua enzim tersebut memiliki tiga domain utama yang sama yaitu domain epithelial growth factor, domain transdermal, dan domain active site (2). Perbedaan utama dari kedua isoform Cox tersebut adalah pada bagian pengkatalisis dari enzim tersebut. Bagian pengkatalisis dari Cox2 lebih besar ukurannya dibandingkan Cox1 (9). Enzim Cox2 memiliki struktur yang disebut sebagai pocket site yang berperan pada proses katalisis asam arachidonat. Bagian ini juga yang menjadi target sasaran hambatan dari beberapa obat antinyeri antiinflamasi non steroid (2). Perbedaan yang lain adalah Cox2 sangat mudah terdegradasi dalam tubuh serta memiliki waktu paruh yang lebih pendek jika dibandingkan dengan Cox1. Waktu paruh Cox1 adalah 12 hingga 15 jam sedangkan waktu paruh Cox2 hanya 3,5 jam (1,9). Cox1 disandi oleh gen *ptgs-1*, sedangkan Cox2 disandi oleh gen *ptgs-2* (10). Gen yang menyandi sintesa Cox2 memiliki beberapa elemen regulator transkripsi, antara lain NF- κ B, Sp1, TATA box, CAAT Enhancer Binding Protein Beta (C/EBP β), dan cAMP response element-binding (CREB) (7). Komponen tersebut yang menyebabkan Cox2 sangat mudah terinduksi oleh berbagai kondisi inflamasi ataupun proliferasi (10). Komponen gen ini sangat berbeda dengan Cox1 yang tidak memiliki TATA box atau CAAT box (7). Cox2 memiliki 27 sequence asam amino di dekat terminal C, dan rangkaian asam amino ini yang berperan pada proses degradasinya (7). Pengaktifan kedua enzim Cox tersebut sama-sama membutuhkan lipid

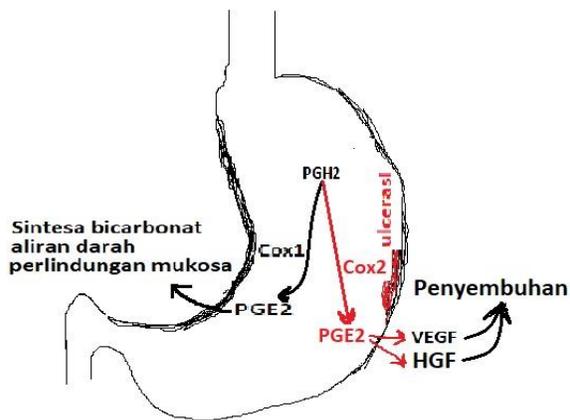
peroksidase akan tetapi lipid peroksidase yang dibutuhkan untuk mengaktifkan Cox2 jauh lebih sedikit, yaitu sepersepuluh dari kadar yang dibutuhkan untuk mengaktifkan Cox1 (8).

Cox1 terlibat langsung pada sintesa prostaglandin oleh rangsangan parakrin atau autokrine untuk mempertahankan fungsi fisiologis dalam tubuh khususnya mukosa lambung dan fungsi platelet, sedangkan Cox2 lebih bertanggung jawab pada produksi prostaglandin akibat proses inflamasi. Cox2 memiliki peran khusus dalam proses fisiologi yaitu pada fungsi signal di otak, hemodinamik glomerulus, perfusi ginjal, serta fungsi uterus. (9)

Distribusi dan Peran Cox1 /Cox2 pada Berbagai Organ

Lambung

Ekspresi Cox1 dan Cox2 di lambung tidak berbeda secara signifikan pada lambung manusia sehat. Ekspresi kedua isoform ini dapat ditemukan pada endoplasmic reticulum sel parietal dari lambung. Ekspresi Cox2 akan meningkat jika terjadi tukak lambung dan ekspresi Cox2 ini akan dapat dideteksi pada tepi ulkus (11). Ekspresi Cox2 berbanding lurus dengan luas tukak lambung, dan ekspresinya akan menurun seiring dengan proses penyembuhan luka. Cox2 ini memiliki peran sangat penting dalam sintesa PGE2 di mukosa lambung. Cox2 dan PGE2 ini berhubungan erat dengan peningkatan aktifitas berbagai faktor penting dalam proses penyembuhan luka seperti hepatocyte growth factor (HGF), dan vascular endothelial growth factor (VEGF) (5). Kondisi ini menunjukkan bahwa Cox2 lebih berperan sebagai fungsi proteksi serta induksi penyembuhan luka jika terjadi jejas atau luka pada mukosa lambung, sedangkan Cox1 lebih berperan pada sintesa bicarbonate, peningkatan aliran darah, serta perlindungan mukosa dalam kondisi normal atau fisiologis (11).



Gambar 1. Perbedaan peran Cox1 dan Cox2 di Lambung. Cox1 berperan pada fungsi fisiologis, sedangkan Cox2 aktif saat terjadi ulcerasi.

Ginjal

Ekspresi Cox1 dan Cox2 dapat ditemukan di ginjal baik pada kondisi fisiologis maupun kondisi patologis. Perbedaannya adalah pada distribusi ekspresinya yang berbeda. Mis : ekspresi Cox1 banyak ditemukan di ductus colleducus sedangkan Cox2 banyak ditemukan ekspresinya di loop of Henle (pars ascendant). Temuan ini menunjukkan bahwa kedua isoform tersebut memiliki peran yang berbeda dalam menjaga fungsi ginjal. Teori lama menjelaskan bahwa Cox1 memiliki peran yang sangat penting dalam menjaga kondisi fisiologis dari ginjal, sedangkan Cox2 lebih bersifat responsive bila terjadi suatu jejas atau inflamasi. Penjelasan ini kemudian sedikit berubah ketika ditemukan sebuah hasil penelitian dengan menggunakan tikus yang mengalami defisiensi Cox. Pada kelompok tikus yang mengalami kerusakan gen Cox1 fungsi ginjal tetap bisa berfungsi secara normal dan tidak terjadi perubahan gambaran histopatologi, sedangkan pada kelompok tikus dengan kerusakan gen Cox2 terjadi perubahan fungsi ginjal dengan disertai perubahan gambaran histopatologi. gambaran histopatologi yang ditemukan pada kelompok dengan kerusakan gen Cox2 adalah ginjal yang berwarna pucat, dan lebih kecil. Penelitian lain menyebutkan bahwa ekspresi Cox2 ini juga berhubungan dengan kondisi patologis di ginjal seperti obstruktif nefropati dan acute kidney injury. Hal ini menunjukkan bahwa Cox2 ini memiliki peran yang sangat penting baik pada kondisi fisiologis maupun pada kondisi

patologis. Beberapa temuan tersebut kemudian menjadikan hipotesa bahwa peran Cox1 adalah fungsi fisiologis sedangkan Cox2 berperan pada kondisi patologis adalah tidak selalu benar (3,10)

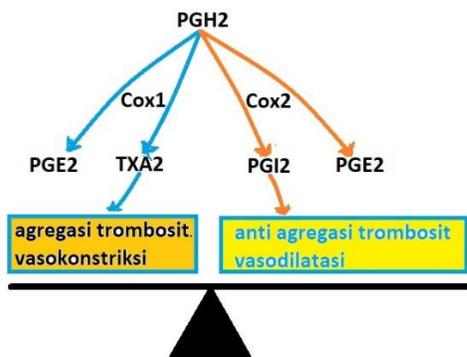
Saraf pusat

Ekspresi Cox1 dan Cox2 dalam kondisi fisiologis dapat ditemukan pada sistem saraf pusat. Ekspresi Cox1 terutama ditemukan di microglia dan sel perivascular, sedangkan Cox2 ditemukan di ujung eksitator di cortex, amigdala, dan hippocampus. Ekspresi Cox1 mengalami perubahan dengan bertambahnya usia. Salah satu perubahan yang ditemukan adalah peningkatan ekspresi Cox1 di hippocampus, dan temuan ini dihubungkan dengan kejadian dementia atau penyakit degenerative yang lain. Ekspresi Cox2 dapat ditemukan di dendrit post sinap, dan temuan tersebut menguatkan dugaan bahwa Cox2 memiliki peran dalam transmisi sinap, depresi, serta konsolidasi memori. Cox2 juga telah dibuktikan berperan pada proses pembelajaran jangka pendek secara in vivo (7). beberapa hasil penelitian dengan menggunakan tikus transgenic menunjukkan bahwa peran Cox1 dan Cox2 di otak berlawanan dengan peran kedua enzim tersebut di jaringan lain. tikus yang tidak memiliki penyandi gen Cox1 tidak menunjukkan reaksi inflamasi yang bermakna ketika diinduksi dengan menginjeksikan lipopolisakarida secara intratekal. Kondisi yang sangat berbeda ditemukan pada tikus yang tidak memiliki gen penyandi Cox2, dimana pada kelompok tikus ini akan mengalami reaksi inflamasi yang berlebih ketika diinduksi dengan injeksi lipopolisakarida secara intratekal (10).

Kardiovaskular

Enzim Cox1 dan Cox2 sangat berperan terhadap tahanan perifer pembuluh darah serta kaskade pembekuan darah. Ekspresi Cox1 dan Cox2 dapat ditemukan di pembuluh darah dalam keadaan fisiologis (8). Ekspresi Cox1 banyak ditemukan pada endotel dan pada otot polos pembuluh darah, sedangkan ekspresi Cox2 pada area tersebut baru akan muncul ketika terjadi jejas pada pembuluh darah. Peran dari kedua enzim ini akan semakin

terlihat pada saat terjadi jejas pada pembuluh darah atau inflamasi pada pembuluh darah. Peran dari kedua enzim tersebut adalah mempertahankan homeostasis tahanan perifer serta agregasi trombosit. Saat terjadi jejas pada pembuluh darah maka Cox1 pada platelet akan aktif dan akan menghasilkan tromboksan A2 (TXA2). TXA2 ini akan menyebabkan agregasi trombosit, serta vasokonstriksi local. Cox2 akan terinduksi pada saat yang sama untuk menghasilkan prostaglandin PGI2 yang berperan sebagai antitrombotik dan vasodilator (12). Proses homeostasis ini tidak akan terlihat pada kondisi pembuluh darah yang normal.(13)

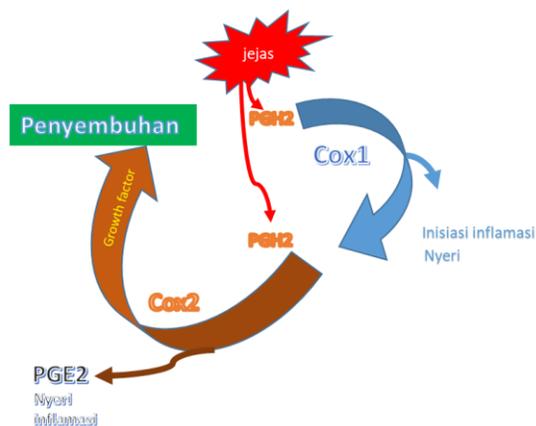


Gambar 2. Peran Cox1 dan Cox2 dalam menjaga keseimbangan di sistem kardiovaskular

Ekspresi Cox1 dan Cox2 pada kondisi inflamasi

Cox 1 dapat ditemukan diberbagai organ tubuh manusia dalam kondisi fisiologis, sedangkan Cox2 secara fisiologis dapat ditemukan pada ginjal, otak, testis, epitel dari trachea, dan usus halus.(9). Ekspresi Cox2 di sel chondrocyte tampak bila ada rangsangan IL-1 sedangkan Cox1 terekspresikan saat tidak ada rangsangan atau inflamasi (14). Hal ini menunjukkan bahwa Cox2 ini merupakan enzim yang aktif saat ada inflamasi, sedangkan Cox1 merupakan enzim yang selalu siap dalam kondisi fisiologis. Cox2 juga disebut sebagai "inducible immediate – early gene. Hal ini disebabkan karena secara genetic, ekspresi Cox2 disandi oleh gen yang memiliki TATA box yang dapat diaktifkan oleh faktor pro inflamasi. Ekspresi Cox2 di makrofag, monocyte, synoviocyte, chondrocyte, fibroblast,

dan sel endotel dapat meningkat 10-80 kali lipat oleh berbagai rangsangan seperti cytokine proinflamasi atau endotoksin sedangkan ekspresi Cox1 cenderung tetap atau hanya meningkat 2 sampai 4 kali lipat.(1,9). Penelitian lain kemudian memberikan penjelasan bahwa yang berperan pada proses inflamasi dan nyeri bukan hanya Cox2. Cox1 merupakan inisiator sintesa prostanoide yang berperan pada fase awal inflamasi, sedangkan Cox2 yang kemudian mempertahankan kondisi inflamasi tersebut dan menjadi contributor utama dalam proses inflamasi tersebut. Ekspresi Cox2 baru terdeteksi sekitar 2 jam pasca proses kerusakan jaringan, dan ekspresi ini akan terus meningkat sedangkan ekspresi Cox1 akan terus menurun.(1) Penelitian lain juga telah membuktikan bahwa Cox2 teridentifikasi pada cairan synovial pasien OA tetapi tidak teridentifikasi pada orang normal.(9). Cox2 juga memiliki peran penting dalam proses neuroinflamasi. pada penelitian dengan menggunakan model neuroinflamasi pada hewan coba yang telah diinduksi lipopolisakarida kemudian diberi celecoxib menunjukkan hasil peningkatan kerusakan jaringan saraf, pengaktifan glia, peningkatan ekspresi cytokine proinflamasi dan ROS. Penelitian serupa pada hewan coba yang tidak memiliki gen Cox2 menunjukkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan juga terjadi peningkatan infiltrasi leukosit. Kondisi yang serupa juga bisa terjadi jika ekspresi Cox2 meningkat secara berlebihan. Beberapa temuan diatas menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi Cox2 saat terjadi suatu proses inflamasi tersebut sangat bermanfaat sebagai faktor proteksi dan penyembuhan. Proses penyembuhan atau pemulihan dari kejadian neuroinflamasi membutuhkan beberapa mediator antara lain lipoxins, cyclopentenone PGs, resolvins, and protectins. Salah satu mediator tersebut yaitu Cyclopentenone PG membutuhkan Cox2 untuk sintesanya. Cox1 memiliki peran yang berbeda dengan Cox2 pada proses neuroinflamasi. Cox1 lebih banyak berperan sebagai inisator inflamasi. Cox1 juga diyakini berperan sebagai mediator yang menghubungkan antara jaringan saraf dan faktor proinflamasi. Penelitian dengan menggunakan model hewan coba yang tidak memiliki gen Cox1 dan diinduksi dengan LPS menunjukkan kegagalan dalam inisiasi proses inflamasi. Hal ini ditunjukkan dengan infiltrasi leukosit yang rendah serta penurunan kaskade inflamasi (7).



Gambar 3. Peran Cox saat terjadi jejas. Cox1 aktif sesaat setelah terjadi jejas, sedangkan Cox2 baru aktif kurang lebih 2 jam setelah terjadi jejas. Cox1 berperan pada inisiasi inflamasi dan Cox2 berperan pada penyembuhan jejas.

Ekspresi Cox I dan Cox2 pada rasa nyeri

Nyeri adalah suatu persepsi yang diawali oleh suatu proses induksi pada nosiseptor atau pada saraf sensoris. Prostaglandin merupakan salah satu faktor penting dalam induksi nyeri tersebut. Prostaglandin yang menginduksi nyeri adalah PGF2 dan PGE2. PGF2 disintesa oleh Cox1 sedangkan PGE2 dapat disintesa oleh Cox1 dan Cox2. PGE2 yang disintesa oleh Cox1 lebih berperan pada fungsi proteksi mukosa lambung, sedangkan PGE2 yang disintesa Cox2 lebih berperan pada induksi nyeri serta inflamasi. Kedua isoform Cox tersebut memiliki kontribusi pada induksi nyeri akan tetapi kedua isoform tersebut memiliki perbedaan dalam hal waktu mulai muncul ekspresinya. Cox1 mulai aktif sesaat setelah terjadi suatu kerusakan jaringan, sedangkan Cox2 baru mulai mengambil peran dalam induksi nyeri setelah kerusakan jaringan berlangsung lama (15).

Ekspresi Cox saat febris

Febris atau demam merupakan suatu respon alamiah yang timbul ketika terjadi suatu inflamasi sistemik. Berbagai teori dibangun untuk menjelaskan isoform cox yang mana yang berperan pada kondisi demam. Beberapa area yang diduga

menjadi target kerja obat golongan antinyeri antiinflamasi non steroid (AINS) dalam menurunkan suhu badan saat demam adalah endotel pembuluh darah di thalamus dan reseptor sensoris sub-diaphragmatic vagal afferent (6).

Sebuah penelitian pada hewan coba tikus yang diinduksi lipopolisakarida menunjukkan bahwa demam terjadi secara bifasik. Dua fase tersebut adalah fase hipotermia dan fase hipertermia. Fase hipertermia diperantarai oleh prostaglandin PGE2 yang disintesa oleh Cox2, Sedangkan fase hipotermia belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian masih meragukan tentang peran Cox1 dalam kejadian demam khususnya pada fase hipotermia. Sebagian penelitian menduga bahwa Cox1 memiliki peran dalam menurunkan suhu badan atau fase hipotermia pada awal proses inflamasi sistemik (16). Cox1 diyakini memiliki peran penting dalam regulasi suhu badan dalam kondisi normal atau tidak ada infeksi. Teori lain menyebutkan bahwa kejadian demam ini diperantarai oleh peran Cox3 yang ada di endotel hipotalamus. Ekspresi dan peran dari Cox3 pada manusia hingga saat ini masih menjadi pertanyaan besar. Sebagian peneliti mengungkapkan bahwa Cox3 yang merupakan varian kecil dari Cox1 ini tidak memiliki fungsi pada system saraf pusat manusia. Peneliti yang lain menyatakan bahwa Cox3 merupakan enzim yang sensitive terhadap pemberian parasetamol, dan hal ini yang dijadikan dasar mekanisme kerja parasetamol sebagai antipiretik (6).

Efek pemberian obat penghambat Cox

Enzim cox merupakan target utama dalam tatalaksana nyeri dan inflamasi. Saat ini obat golongan antinyeri dan antiinflamasi non steroid (AINS) yang dapat menghambat enzim cox sangat banyak diresepkan oleh dokter. Berdasarkan sifat selektifitasnya maka obat golongan AINS bisa dikelompokkan menjadi golongan AINS non selektif yang mampu menghambat kedua isoform cox, dan golongan AINS selektif yang hanya menghambat cox2. Golongan selektif tersebut kadang juga



disebut golongan coxib karena yang pertama kali diperkenalkan adalah celecoxib. Hambatan pada enzim ini baik secara non selektif atau selektif pada salah satu isoform cox pasti akan menimbulkan berbagai konsekuensi efek samping, dan berdasarkan selektifitasnya terhadap salah satu enzim Cox tersebut, maka konsekuensi efek samping yang dapat terjadi juga akan berbeda (17).

Pemberian obat antinyeri antiinflamasi non steroid yang bersifat selektif terhadap Cox2 telah banyak digunakan. Penggunaan obat ini dikembangkan untuk menghasilkan efek analgesic dan antiinflamasi tanpa harus menimbulkan efek samping iritasi pada lambung (12). Hal ini didasarkan pada teori yang telah dibangun sebelumnya yang menyatakan bahwa hambatan pada Cox1 dapat menyebabkan hambatan produksi PGE2 yang berfungsi sebagai pelindung mukosa pada lambung (11). Efek samping yang menjadi perhatian pada penggunaan obat kelompok ini adalah kejadian infark miokard akibat thrombosis. Kejadian thrombosis tersebut dikaitkan dengan pergeseran keseimbangan antara peran tromboxanA2 dan prostasiklin. TromboxanA2 adalah faktor penting yang menyebabkan agregasi trombosit dan vasokonstriksi. Tromboxan A2 ini disintesa oleh enzim Cox1. Faktor penyeimbang yang dibutuhkan sebagai vasodilator adalah prostasiklin yang disintesa oleh Cox2, dan sintesa ini akan sangat meningkat pada pembuluh darah yang mengalami kerusakan atau inflamasi. Pemberian obat golongan coxib yang akan secara selektif menghambat kerja Cox2 saja akan menyebabkan peran prostasiklin sebagai vasodilator hilang, sedangkan tromboxanA2 tetap diproduksi karena Cox1 tidak ikut dihambat. Efek samping ini masih menjadi topic penelitian yang menarik karena beberapa hasil penelitian yang memberikan pembelaan tentang kejadian efek samping tersebut. Salah satu contoh adalah publikasi yang memberikan pembelaan terhadap temuan efek samping kardiovaskular pada penggunaan rofecoxib. Pembelaan tersebut menyatakan bahwa kejadian efek samping kardiovaskular tersebut terjadi pada orang yang telah memiliki resiko infark miokard dan selama

penelitian subjek penelitian tidak diperkenankan mengkonsumsi obat antiplatelet. Pada publikasi tersebut juga disebutkan bahwa dosis rofecoxib yang digunakan adalah 2 kali lebih besar dari pada dosis yang dibutuhkan untuk tatalaksana inflamasi. Terlepas dari berbagai pernyataan sanggahan tersebut, beberapa penelitian menyebutkan bahwa resiko kejadian infark miokard akan terjadi setelah 18 bulan penggunaan golongan coxib. Obat golongan coxib ini juga dapat memperberat gagal jantung, meningkatkan tekanan darah, serta menyebabkan gangguan fungsi ginjal (12).

Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Chou et al (2016) menyebutkan bahwa kejadian acute kidney injury tidak berhubungan dengan penggunaan AINS selektif kecuali pada penggunaan rofecoxib (18). Efikasi dari obat golongan coxib sebagai anti nyeri dan antiinflamasi tidak lebih baik jika dibandingkan dengan obat golongan non selektif. Salah satu keunggulan golongan coxib dibandingkan dengan golongan non selektif adalah tingkat keamanannya pada lambung pasien (19).

KESIMPULAN

Enzim Cox1 dan Cox2 memiliki peran yang berbeda pada organ yang berbeda. Cox1 lebih banyak memerankan fungsi fisiologis sedangkan Cox2 baru menunjukkan peran saat terjadi suatu inflamasi. Peran Cox2 pada kondisi inflamasi berhubungan dengan proses penyembuhan Karena Cox2 berhubungan dengan fungsi beberapa growth factor. Peran kedua enzim ini sebagai penjaga homeostasis dalam tubuh kita sangat terlihat pada peran kedua enzim tersebut di system kardiovaskular. Pemahaman tentang dinamika ekspresi kedua enzim tersebut dapat membantu kita dalam penetapan jenis obat yang tepat serta dapat mengantisipasi kemungkinan terjadi efek samping.



DAFTAR PUSTAKA

1. Khan AA, Iadarola M, Yang H-YT, Dionne RA. Expression of COX-1 and COX-2 in a Clinical Model of Acute Inflammation. *J Pain* [Internet]. 2007;8(4):349–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590006012144>
2. Miciaccia M, Belviso BD, Iaselli M, Cingolani G, Ferorelli S, Cappellari M, et al. Three - dimensional structure of human cyclooxygenase (h COX)- 1. *Sci Rep* [Internet]. 2021;1–18. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83438-z>
3. Nørregaard R, Kwon T, Frøkiær J. Kidney Research and Clinical Practice Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 2015;34(4):194–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.krcp.2015.10.004>
4. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* [Internet]. 2000;355(9204):646–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699120312>
5. Gudis K, Sakamoto C. The Role of Cyclooxygenase in Gastric Mucosal Protection. 2005;50(October):16–23.
6. Asif M. RESEARCH AND REVIEWS: JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND NANOTECHNOLOGY Development of Cyclooxygenases in the Treatment of Pain , Fever and. 2014;2(1):17–22.
7. Aïd S, Bosetti F. Targeting cyclooxygenases-1 and -2 in neuroinflammation: Therapeutic implications. *Biochimie*. 2011;93(1):46–51.
8. Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol*. 2011;164(3):894–912.
9. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*. 1999;38(8):779–88.
10. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: Structural and functional insights. *J Lipid Res*. 2009;50(SUPPL.):29–34.
11. Jackson LM, Wu KC, Mahida YR, Jenkins D, Hawkey CJ. Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut*. 2000;47(6):762–70.
12. Day RO, Graham GG. The vascular effects of COX-2 selective inhibitors. *Aust Prescr*. 2004;27(6):142–5.
13. Sellers RS, Radi ZA, Khan NK. Pathophysiology of cyclooxygenases in cardiovascular homeostasis. *Vet Pathol*. 2010;47(4):601–13.
14. Blanco FJ, Guitian R, Moreno J, de Toro FJ, Galdo F. Effect of antiinflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. *J Rheumatol*. 1999 Jun;26(6):1366–73.
15. Tegeder I. COX-1 and COX-2 in Pain. In: Gebhart GF, Schmidt RF, editors. *Encyclopedia of Pain* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 791–4. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_915
16. Steiner AA, Hunter JC, Phipps SM, Nucci TB, Oliveira DL, Roberts JL, et al. Cyclooxygenase-1 or -2--which one mediates lipopolysaccharide-induced hypothermia? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Aug;297(2):R485–94.
17. Katzung BG. *Katzung Basic & Clinical Pharmacology* 12th Ed2. McGraw-Hill Education. 2018. 262–263 p.
18. Chou C-I, Shih C-J, Chen Y-T, Ou S-M, Yang C-Y, Kuo S-C, et al. Adverse Effects of Oral Nonselective and cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs on Hospitalization for Acute Kidney Injury: A Nested Case-Control Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2645.
19. Brunton, Laurence ; Parker, Keith; Blumental, Donald; Buxton L. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. New York; 2008. 430 p.