

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dispepsia adalah suatu sindroma atau kumpulan beberapa gejala berupa nyeri atau rasa tidak nyaman di perut, kembung, mual, muntah, rasa cepat kenyang atau perut rasa penuh, dan rasa seperti menyesak.¹ Keluhan terbanyak adalah nyeri pada bagian perut sebanyak 50,1% dan keluhan yang paling sedikit adalah muntah sebanyak 6,8%.² Diperkirakan bahwa hampir 30% pasien yang berobat ke dokter umum dan 60% pasien di klinik gastroenterologi merupakan penderita dispepsia.¹

Prevalensi dispepsia secara global tahun 2006 bervariasi antara 7-45% tergantung pada definisi yang digunakan dan lokasi geografis. Prevalensi dispepsia di Amerika Serikat sebesar 23-25,8%, India 30,4%, New Zealand 34,2%, Hongkong 18,4%, dan Inggris 38-41%. Di daerah pasifik, dispepsia juga merupakan keluhan yang banyak dijumpai, prevalensinya sekitar 10-20%.³

Di Indonesia belum terdapat data epidemiologi yang pasti. Menurut Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009, dispepsia menempati peringkat kelima untuk kategori penyakit terbanyak pasien rawat inap di rumah sakit dengan jumlah pasien laki-laki 9.594, perempuan 15.122, dan jumlah total 24.716. Sedangkan untuk kategori pasien rawat jalan menempati peringkat keenam dengan jumlah pasien laki-laki 34.981, perempuan 53.618 dan jumlah total 105.279.⁴

Berdasarkan data tersebut ternyata pasien yang mengalami dispepsia cukup tinggi di Indonesia. Dari tahun 2012 hingga 2013 dispepsia menjadi peringkat tertinggi terdapat di kota Medan. Penyakit saluran pencernaan (dispepsia) masih menjadi penyakit terbesar di dua Rumah Sakit besar di Sumatera Utara, yaitu di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Pirngadi Medan jumlah pasien rawat jalan tahun 2012 dispepsia ada sebanyak 991 pasien dan 28 diantaranya meninggal dunia dan pada tahun

2013 ada sebanyak 806 dan 7 diantaranya keluar dengan keadaan meninggal dunia;⁵ sementara di Rumah Sakit Umum H.Adam Malik Tahun 2014, gangguan pencernaan termasuk salah satu dari sepuluh diagnosa terbanyak di Instalasi Gawat Darurat.⁶

Penyebab timbulnya dispepsia diantaranya adalah faktor pola makan/diet dan lingkungan, sekresi cairan asam lambung, fungsi motorik lambung, persepsi viseral lambung, psikologi, infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan obat anti inflamasi non steroid(OAINS).¹

Penelitian M Michael *et al.* menyatakan salah satu faktor penyebab dari dispepsia adalah penggunaan OAINS. Dimana sekitar 10-20% pasien yang mengkonsumsi OAINS akan mengalami dispepsia dengan prevalensi kejadiannya berkisar 5-50%.⁷

OAINS merupakan obat yang paling sering diresepkan di seluruh dunia dan secara luas dikenal sebagai pengobatan nyeri, inflamasi, dan demam.^{8,9} OAINS memiliki beberapa efek terapeutik seperti analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi.⁹

Arthritis atau penyakit rematik adalah penyakit yang menyerang persendian dan struktur di sekitarnya. Penyakit ini menyebabkan inflamasi, kekakuan, pembengkakan dan rasa sakit pada sendi, otot, tendon, ligamen dan tulang.¹⁰ Penyakit rematik merupakan salah satu penyebab tersering terjadinya keterbatasan aktivitas selain penyakit diabetes, jantung atau kanker. Berdasarkan hasil penelitian dari Qing YZ tahun 2008, prevalensi rematik di beberapa negara Asean adalah Bangladesh 26,3%, India 18,2%, Indonesia 23,6-31,3%, Filipina 16,3%, dan Vietnam 14,9%. Dari data yang diperoleh dapat dikatakan bahwa negara Indonesia mempunyai prevalensi rematik yang cukup tinggi dimana keadaan seperti ini dapat menurunkan produktivitas negara akibat dari keterbatasan fungsi fisik penderita.¹¹

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, menunjukkan bahwa prevalensi rematik pada usia >15 tahun pada tahun 2007 terdapat 30,3% dan mengalami penurunan pada tahun 2013 yaitu menjadi 24,7%.

Data penderita rematik di Indonesia berdasarkan jenis kelamin cenderung terjadi pada perempuan dengan prevalensi 27,5% dibandingkan laki-laki sebesar 21,8%. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara tahun 2008 menyebutkan bahwa gangguan muskuloskeletal menempati urutan keenam dari sepuluh penyakit tersering yang dilaporkan dari keseluruhan Puskesmas di Sumatera Utara.¹²

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk meneliti tentang gambaran kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui jumlah kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS di poli Reumatologi di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
- b. Mengetahui distribusi frekuensi kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS berdasarkan usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan.
- c. Mengetahui jenis rematik, jenis OAINS, pola OAINS, lama mengkonsumsi OAINS serta sitoproteksi sampai terjadinya dispepsia.
- d. Mengetahui keluhan dispepsia yang tersering akibat penggunaan OAINS pada pasien rematik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- a. Dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam penggunaan terapi OAINS pada pasien rematik.

b. Dapat mengurangi resiko terjadinya dispepsia pada pasien rematik.

1.4.2. Manfaat bagi Peneliti

Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan mengenai gambaran kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS dan memenuhi tugas akhir sebagai syarat kelulusan sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.

1.4.3. Manfaat bagi Institusi

Dapat dijadikan sebagai bahan atau sumber data untuk penelitian berikutnya, serta dijadikan sebagai pendorong bagi pihak yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

1.4.4. Manfaat bagi Responden

Dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa penggunaan terapi OAINS dapat menyebabkan dispepsia dan cara untuk mengkonsumsi obat sesuai dengan dosis yang dianjurkan dokter.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Dispepsia

2.1.1. Definisi Dispepsia

Dispepsia berasal dari bahasa Yunani, “*dys*” yang berarti jelek atau buruk dan “*pepsia*” yang berarti pencernaan, jika digabungkan dispepsia memiliki arti *indigestion* atau kesulitan dalam mencerna. Semua gejala-gejala gastrointestinal yang berhubungan dengan masukan makanan disebut dispepsia, contohnya mual, *heartburn*, nyeri epigastrium, rasa tidak nyaman, atau distensi.^{1,13,14}

Dispepsia didefinisikan sebagai kronis atau nyeri berulang atau ketidaknyamanan berpusat di perut bagian atas. Ketidaknyamanan didefinisikan sebagai perasaan negatif subjektif menggabungkan berbagai gejala termasuk cepat kenyang atau kepenuhan perut bagian atas. Pasien dengan dominan atau sering (lebih dari sekali seminggu) mulas atau regurgitasi asam harus dianggap memiliki *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)* sampai terbukti sebaliknya.¹⁵

2.1.2. Klasifikasi Dispepsia

Berdasarkan ada atau tidaknya penyakit organik yang menyertai timbulnya gejala dispepsia tersebut, dispepsia dapat dibagi menjadi dua bagian besar yaitu dispepsia fungsional dan dispepsia organik. Kedua bagian dari dispepsia tersebut adalah sebagai berikut:¹

a. Dispepsia Fungsional

Menurut Konsensus *Rome III*, dispepsia fungsional didefinisikan sebagai suatu sindroma yang mencakup satu atau lebih dari gejala perasaan penuh pada perut setelah makan, cepat kenyang, nyeri pada ulu hati/epigastrium atau rasa terbakar di ulu hati/epigastrium, yang berlangsung sedikitnya dalam 3 bulan terakhir, dengan awal mula munculnya gejala tersebut sedikitnya timbul 6 bulan sebelum diagnosis ditegakkan dan tidak ada suatu bukti kelainan struktural yang dapat menjelaskan

penyebab gejala tersebut muncul. Istilah dispepsia fungsional juga diartikan sebagai suatu gejala klinis dispepsia yang timbul dan berbagai evaluasi klinis tidak dapat mengungkapkan penyebab timbulnya gejala dispepsia tersebut.¹⁶ Sebelum ada Konsensus *Rome III*, dispepsia fungsional dibagi menjadi tiga yaitu *ulcer like dyspepsia* yang didominasi nyeri epigastrium dan mirip dengan gejala tukak peptik namun tidak ditemui kelainan organik seperti tukak saat pemeriksaan diagnostik, *dysmotility like dyspepsia* yang didominasi keluhan kembung, mual, muntah, rasa penuh dan cepat kenyang namun tidak ditemui kelainan organik seperti dismotilitas saluran cerna saat pemeriksaan diagnostik, serta dispepsia non spesifik yang tidak disertai dengan dominannya salah satu keluhan. Setelah adanya Konsensus *Rome III*, dispepsia fungsional dibagi menjadi dua, yaitu *post-prandial distress syndrome* yang keluhannya didominasi oleh perasaan penuh pada perut dan cepat kenyang setelah makan dalam porsi yang umumnya tidak menimbulkan keluhan tersebut, dan *epigastric pain syndrome* yang keluhannya didominasi perasaan nyeri dan terbakar yang hilang timbul di ulu hati/epigastrium.¹

b. Dispepsia Organik

Istilah dispepsia organik diartikan sebagai suatu gejala klinis dispepsia yang timbul dan berkaitan dengan berbagai penyakit pada saluran cerna maupun pada sistem organ lain.¹⁶ Dispepsia organik yakni dispepsia yang berkaitan dengan penyakit organik seperti gastritis dan tukak peptik.¹

Gastritis bukanlah suatu penyakit tunggal, melainkan suatu kelompok penyakit yang memiliki perubahan peradangan pada mukosa lambung yang sama, namun memiliki ciri klinis, karakteristik histologik dan patogenesis yang berlebihan.¹⁷ Tukak peptik merupakan suatu kumpulan penyakit ulseratif

yang berlokasi pada saluran cerna bagian atas, utamanya adalah bagian proksimal dari lambung dan duodenum. Tukak biasanya lebih dalam, setidaknya hingga lapisan sub mukosa. Hal ini berbeda dengan erosi, yang umumnya superfisial dan hanya ada pada lapisan mukosa saja. Tukak peptik yang sering terjadi adalah tukak lambung dan tukak duodenum.¹⁷ Tukak lambung merupakan suatu luka yang berbentuk bulat atau oval dengan ukuran lebih besar dari 5 mm dengan pinggirnya yang edem, disertai dengan indurasi dan dasarnya ditutupi debris. Kedalaman dari tukak lambung ini mencapai lapisan sub mukosa lambung sehingga terjadi pemutusan pada kontinuitas lapisan mukosa lambung yang terletak di atasnya. Biasanya disekeliling ulkus lambung terdapat gambaran peradangan atau gastritis.¹⁷

Tukak duodenum merupakan suatu kerusakan atau luka pada lapisan mukosa dan sub mukosa duodenum, bahkan dapat mencapai lapisan muskularis hingga serosa pada duodenum sehingga bisa menimbulkan perforasi. Diameter luka biasanya lebih dari 5 mm namun kurang dari 1 cm, dalam, berbatas tegas, dan disertai hilangnya epitel superfisial pada daerah tukak tersebut. Bentuk tukak umumnya bulat atau oval, namun dapat juga tidak teratur.¹⁷ Dismotilitas saluran cerna juga bisa memicu dispepsia organik. Dismotilitas saluran cerna merupakan kumpulan gejala pada saluran cerna yang disebabkan oleh gangguan motilitas saluran cerna sehingga otot dan saraf pada saluran cerna tidak bekerja dengan baik. Dismotilitas saluran cerna yang dapat menyebabkan timbulnya dispepsia terutama jika terjadi di saluran cerna bagian atas, utamanya pada lambung dan duodenum. Dispepsia dapat berlangsung secara fungsional dan masuk dalam kategori dispepsia fungsional yaitu *post-prandial distress syndrome*.¹ Meski demikian, kasus ini dapat

pula terjadi sebagai komplikasi dari diabetes, penyakit parkinson, setelah operasi lambung atau karena pseudoobstruksi pada saluran cerna bagian atas. Hal ini menimbulkan terjadinya dispepsia organik.

2.1.3. Patofisiologi Dispepsia

Dari sudut pandang patofisiologis, proses yang paling banyak dibicarakan dan potensial berhubungan dengan dispepsia fungsional adalah hipersekresi asam lambung, infeksi *helicobacter pylori*, dismotilitas gastrointestinal, dan hipersensivitas viseral.¹

Kasus dispepsia fungsional umumnya mempunyai tingkat sekresi asam lambung, baik sekresi basal maupun dengan stimulasi pentagastrin, yang rata-rata normal. Diduga terdapat peningkatan sensitivitas mukosa lambung terhadap asam yang menimbulkan rasa tidak enak diperut.¹

Peran infeksi *helicobacter pylori* pada dispepsia fungsional belum sepenuhnya dimengerti dan diterima. Kecepatan infeksi *helicobacter pylori* pada dispepsia fungsional sekitar 50% dan tidak berbeda bermakna dengan angka kecepatan infeksi *helicobacter pylori* pada kelompok orang sehat. Mulai ada kecenderungan untuk melakukan eradikasi *helicobacter pylori* pada dispepsia fungsional dengan *helicobacter pylori* positif yang gagal dengan pengobatan konservatif baku.^{1,15}

Selama beberapa waktu, dismotilitas telah menjadi fokus perhatian dan beragam abnormalitas, motorik telah dilaporkan, diantaranya keterlambatan pengosongan lambung, akomodasi fundus terganggu, distensia antrum, kontraktilitas fundus postprandial, dan dismotilitas duodenal.^{1, 15}

Beragam studi melaporkan bahwa pada dispepsia fungsional, terjadi perlambatan pengosongan lambung dan hipomotilitas antrum (hingga 50% kasus), tetapi harus dimengerti bahwa proses motilitas gastrointestinal merupakan proses yang sangat kompleks, sehingga gangguan pengosongan lambung saja tidak dapat mutlak menjadi penyebab tunggal adanya gangguan motilitas.¹

Dinding usus mempunyai berbagai reseptor, termasuk reseptor kimiawi, reseptor mekanik, dan *nociceptors*. Berdasarkan studi, pasien dispepsia dicurigai mempunyai hipersensitivitas viseral terhadap distensi balon digaster atau duodenum, meskipun mekanisme pastinya masih belum dipahami.¹

Disfungsi persarafan vagal diduga berperan dalam hipersensitivitas gastrointestinal pada kasus dispepsia fungsional. Adanya neuropati vagal juga diduga berperan dalam kegagalan relaksasi bagian proksimal lambung sewaktu menerima makanan, sehingga menimbulkan gangguan akomodasi lambung dan cepat rasa kenyang.¹

Adanya disritmia mioelektrik lambung pada pemeriksaan elektrogastrografi terdeteksi pada beberapa kasus dispepsia fungsional, tetapi peranannya masih perlu dibuktikan lebih lanjut.¹

Adanya stres akut dapat memengaruhi fungsi gastrointestinal dan mencetuskan keluhan pada orang sehat. Dilaporkan adanya penurunan kontraktilitas lambung yang mendahului keluhan mual setelah pemberian stimulus berupa stres. Kontroversi masih banyak ditemukan pada upaya menghubungkan faktor psikologis stres kehidupan, fungsi autonom, dan motilitas. Tidak didapatkan kepribadian yang karakteristik untuk kelompok dispepsia fungsional ini, walaupun dalam sebuah studi dipaparkan adanya kecenderungan masa kecil yang tidak bahagia, pelecehan seksual, atau gangguan jiwa pada kasus dispepsia fungsional.¹⁵

Potensi kontribusi faktor genetik juga mulai dipertimbangkan, seiring dengan terdapatnya bukti-bukti penelitian yang menemukan adanya interaksi antara polimorfosisme gen-gen terkait respons imun dengan infeksi *helicobacter pylori* pada pasien dengan dispepsia fungsional.¹⁸

2.1.4. Diagnosis Dispepsia

Keluhan utama yang menjadi kunci untuk mendiagnosis dispepsia adalah adanya nyeri dan atau rasa tidak nyaman pada perut bagian atas. Apabila kelainan organik ditemukan, dipikirkan kemungkinan diagnosis banding dispepsia organik, sedangkan bila tidak ditemukan kelainan

organik apa pun, dipikirkan kecurigaan ke arah dispepsia fungsional. Penting diingat bahwa dispepsia fungsional merupakan diagnosis *by exclusion*, sehingga idealnya terlebih dahulu harus benar-benar dipastikan tidak ada kelainan yang bersifat organik. Dalam salah satu penggolongan, dispepsia fungsional diklasifikasikan ke dalam *ulcer-like dyspepsia* dan *dysmotility-like dyspepsia*: apabila tidak termasuk kedalam 2 subklasifikasi di atas, didiagnosis sebagai dispepsia nonspesifik. Esofagogastro duodenoskopi dapat dilakukan bila sulit membedakan antara dispepsia fungsional dan organik, terutama bila gejala yang timbul tidak khas, dan menjadi indikasi mutlak bila pasien berusia lebih dari 55 tahun dan didapatkan tanda-tanda bahaya.¹⁹

2.1.5. Penatalaksanaan Dispepsia

2.1.5.1. Non Farmakologi

Gejala dapat dikurangi dengan menghindari makanan yang mengganggu, diet tinggi lemak, kopi, alkohol, dan merokok. Selain itu, makanan kecil rendah lemak dapat membantu mengurangi intensitas gejala. Ada juga yang merekomendasikan untuk menghindari makan yang terlalu banyak terutama di malam hari dan membagi asupan makanan sehari-hari menjadi beberapa makanan kecil. Alternatif pengobatan yang lain termasuk hipnoterapi, terapi relaksasi dan terapi perilaku.²⁰⁻²²

2.1.5.2. Farmakologi

Pengobatan dispepsia mengenal beberapa obat, yaitu:

a. Antasida

Golongan ini mudah didapat dan murah. Antasida akan menetralkan sekresi asam lambung. Antasida biasanya mengandung natrium bikarbonat, Al(OH)_3 , Mg(OH)_2 , dan magnesium trisiklat. Pemberian antasida tidak dapat dilakukan terus-menerus, karena hanya bersifat simptomatis untuk mengurangi nyeri. Magnesium trisiklat merupakan adsorben nontoksik, namun dalam dosis besar akan menyebabkan diare karena terbentuk senyawa MgCl_2 .¹⁵

b. Antikolinergik

Kerja obat ini tidak sepsifik, Obat yang agak selektif adalah pirenzepin yang bekerja sebagai anti reseptor muskarinik yang dapat menekan sekresi asam lambung sekitar 28% sampai 43%. Pirenzepin juga memiliki efek sitoprotektif.^{15,20}

c. Antagonis resptor H2

Golongan obat ini banyak digunakan untuk mengobati dispepsia organik atau esensial seperti tukak peptik. Obat yang termasuk golongan ini adalah simetidin, ranitidin, dan famotidin.^{20, 23}

d. Proton pump inhibitor (PPI)

Golongan obat ini mengatur sekresi asam lambung pada stadium akhir dari proses sekresi asam lambung. Obat-obat yang termasuk golongan PPI adalah omeprazol, lansoprazol, dan pantoprazol.²³

e. Sitoprotektif

Prostaglandin sintetik seperti misoprostol (PGE1) dan enprostil (PGE2) selain bersifat sitoprotektif juga menekan sekresi asam lambung oleh sel parietal. Sukralfat berfungsi meningkatkan prostaglandin endogen, yang selanjutnya memperbaiki mikrosirkulasi, meningkatkan produksi mucus dan meningkatkan sekresi bikarbonat mukosa, serta membentuk lapisan protektif yang bersenyawa dengan protein sekitar lesi mukosa saluran cerna bagian atas.^{15, 23}

f. Golongan prokinetik

Obat yang termasuk golongan ini yaitu *cisapride*, domperidon, dan *metoclopramide*. Golongan ini cukup efektif untuk mengobati dispepsia fungsional dan refluks esofagitis dengan mencegah refluks dan memperbaiki asam lambung.²⁰

g. Golongan anti depresi

Kadang kala juga dibutuhkan psikoterapi dan psikofarmaka (obat anti depresi dan cemas) pada pasien dengan dispepsia fungsional, karena tidak jarang keluhan yang muncul berhubungan dengan faktor kejiwaan seperti cemas dan depresi. Contoh dari obat ini adalah golongan *tricyclic antidepressants* (TCA) seperti amitriptilin. Pengobatan untuk dispepsia fungsional masih belum jelas. Beberapa pengobatan yang telah didukung oleh bukti ilmiah adalah pemberantasan *Helicobacter pylori*, PPI, dan terapi psikologi. Pengobatan yang belum didukung bukti : antasida, antispasmodik, bismuth, terapi diet, terapi herbal, antagonis reseptor H2, misoprostol, golongan prokinetik, *selective serotonin-reuptake inhibitor*, sukralfat, dan antidepresan.²³

2.2. Rematik

2.2.1. Definisi Rematik

Artritis atau penyakit rematik adalah penyakit yang menyerang persendian dan struktur di sekitarnya. Rematik merupakan penyakit yang dikarakteristikkan oleh inflamasi (kemerahan, bengkak, dan gejala-gejala seperti nyeri) dan hilangnya fungsi salah satu atau lebih jaringan ikat ataupun jaringan pendukung tubuh. Penyakit ini menyebabkan inflamasi, kekakuan, pembengkakan dan rasa sakit pada sendi, otot, tendon, ligamen, dan tulang. Beberapa penyakit rematik juga dapat melibatkan organ internal.²⁴

2.2.2. Faktor Resiko

Penyebab dari rematik hingga saat ini masih belum jelas, namun beberapa faktor resiko untuk timbulnya rematik antara lain adalah:²⁴

a. Umur

Dari semua faktor resiko untuk timbulnya penyakit rematik, faktor umur adalah yang terkuat. Prevalensi dan beratnya

penyakit rematik semakin meningkat dengan bertambahnya umur.

b. Jenis Kelamin

Penyakit lupus, *rheumatoid arthritis*, *scleroderma* dan *fibromyalgia* lebih sering terjadi pada wanita. *Spondyloarthropathies* dan gout lebih sering terjadi pada pria. Akan tetapi setelah menopause, insidensi terkena gout pada wanita mulai meningkat.

c. Genetik

Ada banyak gen dan kombinasi gen sebagai faktor predisposisi penyakit rematik. Sebagai contoh, pada *rheumatoid arthritis*, *juvenile arthritis* dan lupus, penderita mungkin memiliki variasi pada gen yang mengkode enzim yang disebut *protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22)*.

d. Suku

Prevalensi penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* lebih sering dan lebih parah terjadi pada ras Afrika, Amerika dan Hispanik daripada ras Kaukasia.

e. Kegemukan

Berat badan yang berlebihan nyata berkaitan dengan meningkatnya resiko untuk timbulnya osteoarthritis baik pada wanita maupun pada pria.

2.2.3. Klasifikasi Rematik

Rematik dapat dikelompokkan dalam beberapa golongan:²⁵

a. *Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases*

Systemic autoimmune rheumatic diseases merupakan gangguan rematik yang ditandai oleh lesi vaskular difus inflamasi dan perubahan degeneratif dalam jaringan ikat yang berbagi fitur klinis dan dapat mempengaruhi banyak organ yang sama, diantaranya meliputi *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus* dan *systemic sclerosis*.

1. *Rheumatoid Arthritis*

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang ditandai oleh sinovitis erosif yang simetris dan pada beberapa kasus disertai keterlibatan jaringan ekstraartikular. Sebagian besar kasus perjalanannya kronik fluktuatif yang mengakibatkan kerusakan sendi yang progresif, kecacatan dan bahkan kematian dini. Secara klinis gejalanya dapat berupa kelemahan, kelelahan, anoreksia, demam ringan, nyeri, deformitas dan kaku sendi.

2. *Systemic Lupus Erythematosus*

Systemic lupus erythematosus (SLE) merupakan penyakit kronik inflamatif autoimun yang belum diketahui etiologinya. Secara klinis gejalanya dapat berupa ruam malar, ruam *discoid*, fotosensitifitas, ulserasi di mulut atau nasofaring, artritis, pleuritis, perikarditis, kejang-kejang dan antibodi antinuklear positif.

3. *Systemic Sclerosis*

Systemic sclerosis (scleroderma) adalah penyakit jaringan ikat yang tidak diketahui penyebabnya yang ditandai oleh fibrosis kulit dan organ visceral serta kelainan mikrovaskular.

b. *Seronegative Spondyloarthropathies*

Seronegative spondyloarthropathies merupakan gangguan inflamasi yang umumnya terjadi pada tulang aksial seperti tulang vertebra dan tidak memiliki *rheumatoid factor*.

1. *Ankylosing Spondylitis*

Ankylosing spondylitis merupakan inflamasi kronik yang melibatkan sendi-sendi aksial dan perifer, entesitis dan bisa mempunyai manifestasi ekstraartikular. Secara klinis gejalanya dapat berupa nyeri punggung bawah dan kekakuan yang sering memburuk pada pagi hari.

2. *Reactive Arthritis*

Reactive arthritis (ReA) merupakan salah satu bentuk atau varian dari spondiloartropati seronegatif. ReA didefinisikan sebagai suatu kondisi inflamasi yang steril, setelah adanya infeksi ekstraartikular, terutama infeksi urogenital dan *enteric*. *Chlamydia sp* merupakan penyebab yang paling sering dan juga paling sering diamati.

3. *Psoriatic Arthritis*

Psoriatic arthritis terjadi pada kira-kira 5% sampai 7% orang dengan psoriasis. Secara klinis gejalanya dapat berupa berbagai bentuk, termasuk *monoarthritis*, *asymmetric oligoarthritis* atau *symmetric polyarthritis*.

c. *Osteoarthritis*

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang berkaitan dengan kerusakan kartilago sendi. Vertebra, panggul, lutut dan pergelangan kaki paling sering terkena OA. Secara klinis gejalanya dapat berupa nyeri sendi, kaku pagi, hambatan gerak sendi, krepitasi dan deformitas.

d. *Crystal-Induces Arthropathies*

Arthritis pirai (gout) adalah penyakit yang sering ditemukan dan tersebar di seluruh dunia. *Arthritis pirai* merupakan kelompok penyakit heterogen sebagai akibat deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau akibat supersaturasi asam urat didalam cairan ekstraselular. Manifestasi klinik deposisi urat meliputi gout arthritis akut, akumulasi kristal pada jaringan yang merusak tulang (tofi), batu asam urat dan yang jarang adalah kegagalan ginjal (gout nefropati).

e. Penyakit Reumatik Pada Anak

1. *Juvenile Rheumatoid Arthritis*

Juvenile rheumatoid arthritis merupakan penyakit kronis pada anak-anak dengan umur di bawah 16 tahun. Penyakit ini

ditandai dengan peradangan pada sinovium dan pada tipe tertentu disertai dengan gejala sistemik.

2. *Juvenile Spondyloarthropathies*

Merupakan *spondyloarthropathies* yang terjadi pada anak. Tanda dan gejalanya berbeda dengan yang terjadi pada dewasa. Nyeri punggung bawah jarang terjadi, artritis pada panggul dan perifer, dengan enthesitis.

f. Penyakit Reumatik Pada Lansia

1. *Polymyalgia Rheumatica*

Keadaan yang melibatkan tendon, otot, ligamen, dan jaringan ikat disekitar sendi yang mengakibatkan nyeri, dan kaku sendi pada bahu, panggul, leher, dan punggung bawah.

2. *Pseudogout*

Pseudogout merupakan sinovitis mikrokristalin yang dipicu oleh penimbunan kristal *Calcium Pyrophosphate Deposition (CPPD)*, dan dihubungkan dengan kalsifikasi hialin serta fibrokartilago. Ditandai dengan gambaran radiologis berupa kalsifikasi rawan sendi di mana sendi lutut dan sendi-sendi besar lainnya merupakan predileksi untuk terkena radang.

2.2.4. Tanda dan Gejala Rematik

Tanda dan gejala rematik dibagi atas:²⁶

a. Nyeri Sendi

Nyeri sendi merupakan keluhan utama pasien rematik. Pasien sebaiknya diminta menjelaskan lokasi nyeri serta *punctum maximumnya*, karena mungkin sekali nyeri tersebut menjalar ke tempat jauh merupakan keluhan karakteristik yang disebabkan oleh penekanan radiks saraf. Pentingnya untuk membedakan nyeri yang disebabkan perubahan mekanis dengan nyeri yang disebabkan inflamasi. Nyeri yang timbul setelah aktivitas dan hilang setelah istirahat serta tidak timbul pada pagi

hari merupakan tanda nyeri mekanis. Sebaliknya nyeri inflamasi akan bertambah berat pada pagi hari saat bangun tidur dan disertai kaku sendi atau nyeri yang hebat pada awal gerak dan berkurang setelah melakukan aktivitas.

b. Kaku Sendi

Kaku sendi merupakan rasa seperti diikat, pasien merasa sukar untuk menggerakkan sendi (*worn off*). Keadaan ini biasanya akibat desakan cairan yang berada di sekitar jaringan yang mengalami inflamasi (kapsul sendi, sinovial, atau bursa). Kaku sendi makin nyata pada pagi hari atau setelah istirahat. Setelah digerak-gerakkan, cairan akan menyebar dari jaringan yang mengalami inflamasi dan pasien merasa terlepas dari ikatan (*wears off*). Lama dan beratnya kaku sendi pada pagi hari atau setelah istirahat biasanya sejajar dengan beratnya inflamasi sendi.

c. Bengkak Sendi

Bengkak sendi dapat disebabkan oleh cairan, jaringan lunak atau tulang. Cairan sendi yang terbentuk biasanya akan menumpuk di sekitar daerah kapsul sendi yang resistensinya paling lemah dan mengakibatkan bentuk yang khas pada tempat tersebut. *Bulge sign* ditemukan pada keadaan efusi sendi dengan jumlah cairan yang sedikit dalam rongga yang terbatas. Misalnya pada efusi sendi lutut bila dilakukan pijatan pada cekungan medial maka cairan akan berpindah sendiri ke sisi medial. *Baloon sign* ditemukan pada keadaan efusi dengan jumlah cairan yang banyak. Bila dilakukan tekanan pada satu titik akan menyebabkan penggelembungan di tempat lain. Keadaan ini sangat spesifik pada efusi sendi. Pembengkakan kapsul sendi merupakan tanda spesifik sinovitis.

d. Deformitas

Walaupun deformitas mudah tampak jelas pada keadaan diam, tetapi akan lebih nyata pada keadaan gerak. Perlu dibedakan apakah deformitas tersebut dapat dikoreksi (misalnya disebabkan gangguan jaringan lunak) atau tidak dapat dikoreksi (misalnya restriksi kapsul sendi atau kerusakan sendi).

e. Disabilitas dan Handicap

Disabilitas terjadi apabila suatu jaringan, organ atau sistem tidak dapat berfungsi secara adekuat. Handicap terjadi bila disabilitas mengganggu aktivitas sehari-hari, aktivitas sosial atau mengganggu pekerjaan pasien. Disabilitas yang nyata belum tentu menyebabkan handicap.

f. Krepitasi

Krepitasi merupakan bunyi berderak yang dapat diraba sepanjang gerakan struktur yang terserang. Krepitasi halus merupakan krepitasi yang dapat di dengar dengan menggunakan stetoskop dan tidak dihantarkan ke tulang disekitarnya. Keadaan ini ditemukan pada radang sarung tendon, bursa atau sinovial. Pada krepitasi kasar, suaranya dapat terdengar dari jauh tanpa bantuan stetoskop dan dapat diraba sepanjang tulang. Keadaan ini disebabkan oleh kerusakan rawan sendi atau tulang.

g. Atrofi dan Penurunan Kekuatan Otot

Atrofi otot merupakan tanda yang sering ditemukan. Pada sinovitis segera terjadi hambatan refleks spinal lokal terhadap otot yang bekerja untuk sendi tersebut. Pada artropati berat dapat terjadi atrofi periartikular yang luas. Sedangkan pada jepitan saraf, gangguan tendon atau otot terjadi atrofi lokal. Perlu dinilai kekuatan otot, karena ini lebih penting dari besar otot.

h. Nodul

Nodul sering ditemukan pada berbagai artropati, umumnya ditemukan pada permukaan ekstensor (punggung tangan, siku, tumit belakang, sacrum). Nodul sering ditemukan pada gout dan *arthritis rheumatoid*.

2.2.5. Patofisiologi Rematik

Inflamasi mula-mula mengenai sendi-sendi sinovial seperti edema, eksudat febrin dan infiltrasi selular. Peradangan yang berkelanjutan, sinovial menjadi menebal, terutama pada sendi artikular kartilago dari sendi. Pada persendian ini granulasi membentuk pannus, atau penutup yang menutupi kartilago. Pannus masuk ke tulang sub kondria. Jaringan granulasi menguat karena radang menimbulkan gangguan pada nutrisi kartilago artikular. Kartilago menjadi nekrosis.

Tingkat erosi dari kartilago menentukan tingkat ketidakmampuan sendi. Bila kerusakan kartilago sangat luas maka terjadi adhesi diantara permukaan sendi, karena jaringan fibrosa atau tulang bersatu (ankilosis). Kerusakan kartilago dan tulang menyebabkan tendon dan ligamen jadi lemah dan bisa menimbulkan subluksasi atau dislokasi dari persendian.²⁵

2.2.6. Penatalaksanaan Rematik

Penatalaksanaan untuk penyakit rematik bervariasi tergantung pada penyakit dan kondisi bagaimanapun, penatalaksanaan pada umumnya adalah:²⁴

a. Olahraga

Aktivitas fisik dapat mengurangi nyeri dan kekakuan pada sendi dan meningkatkan fleksibilitas, kekuatan dan ketahanan otot. Olahraga juga dapat membuat penurunan berat badan dimana penurunan berat badan ini dapat mengurangi tekanan pada sendi yang nyeri. Olahraga yang baik untuk penderita artritis adalah olahraga yang paling sedikit menimbulkan tekanan pada persendian, seperti berjalan, *stretching*, sepeda stasioner, dan berenang. Pasien yang menderita artritis harus

berkonsultasi dengan dokter sebelum memulai suatu program olahraga yang baru.

b. Diet

Meskipun tidak ada diet spesifik yang meringankan artritis, sebuah diet yang seimbang bersama dengan olahraga membantu orang mengatur berat badan mereka dan tetap sehat. Diet sangat penting untuk penderita gout. Penderita gout harus menghindari alkohol dan makanan yang tinggi purin, seperti jeroan (hati, ginjal), ikan sarden dan ikan teri.

c. Obat-obatan

Berbagai obat digunakan untuk mengobati penyakit rematik. Jenis obat tergantung pada penyakitnya secara spesifik. Pada umumnya obat yang digunakan untuk mengobati penyakit rematik tidak menyembuhkan tetapi lebih kepada mengurangi atau meringankan gejala-gejala penyakit rematik. Beberapa contoh jenis obat yang sering digunakan dalam penatalaksanaan penyakit rematik:

1. Analgesik oral
2. Analgesik topikal
3. Obat Anti Inflamasi Nonsteroid
4. *Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)*
5. *Janus kinase inhibitor*
6. Kortikosteroid

Meskipun semua obat tersebut berpotensi untuk mengobati penyakit rematik, tetapi semuanya berpotensi memiliki efek samping yang berbahaya. Ketika meresepkan obat, dokter harus mempertimbangkan resiko dan keuntungannya terhadap pasien.

d. Terapi Panas dan Dingin

Panas dan dingin, keduanya dapat digunakan untuk mengurangi nyeri dan inflamasi pada artritis. Terapi panas

meningkatkan aliran darah, meringankan nyeri dan meningkatkan fleksibilitas. Terapi dingin mengurangi nyeri, meringankan inflamasi dan spasme otot. Terapi panas dapat dilakukan dengan meletakkan handuk hangat pada persendian yang inflamasi atau dengan berendam pada air hangat. Terapi dingin dapat dilakukan dengan merendamkan sendi yang nyeri pada air es atau dengan menyempotkan (mengoleskan) *ointment* yang membuat dingin kulit dan sendi.

e. Alat Bantu

Seorang penderita artritis dapat menggunakan berbagai jenis alat untuk meringankan nyeri. Misalnya, menggunakan tongkat ketika berjalan dapat mengurangi beban yang tertumpu pada lutut atau panggul yang terkena artritis.

f. Operasi

Operasi mungkin dibutuhkan untuk memperbaiki kerusakan sendi, mengembalikan fungsi atau meringankan nyeri pada sendi yang terkena artritis. Berbagai jenis operasi dapat dilakukan pada penderita artritis. Salah satunya adalah *total joint replacement*, yaitu membuang sendi yang rusak dan menggantinya dengan sendi artifisial.

2.3. Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)

2.3.1. Definisi OAINS

OAINS merupakan obat yang paling sering diresepkan di seluruh dunia dan secara luas dikenal sebagai pengobatan nyeri, inflamasi, dan demam.^{8,9,27} OAINS adalah suatu kelompok kimia heterogen yang memiliki efek terapeutik (antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik) dan efek samping. OAINS terdiri dari obat non selektif tradisional dan sub kelas obat yang secara selektif menghambat *cyclooxygenase-2(COX-2)*.²⁵

Salisilat dan obat-obat lain yang digunakan untuk mengobati penyakit rematik mempunyai kemampuan untuk menekan tanda dan gejala peradangan. Beberapa dari obat ini juga mempunyai efek antipiretik dan

analgesik, dan efek antiinflamasiya membuat obat ini bermanfaat dalam menanggulangi kelainan rasa nyeri yang berhubungan dengan intensitas proses peradangan.²⁹

2.3.2. Klasifikasi OAINS

Kelas/Obat	Farmakokinetik	Dosis	Komentar
Salisilat			
Aspirin (ester asetil)	C _p puncak 1 jam Ikatan protein 80-90% Metabolit As. Salisilurat T _{1/2} Terapetik 2-3 jam Tinggi/Toksik 15-30 jam	Antiplalet 40-80 mg/hari Nyeri/demam 325-650 mg/4-6 jam Demam rematik Anak-anak	Penghambatan COX-2 platelet permanen Efek samping utama: GI, meningkatkan waktu perdarahan, reaksi hipersensitivitas. Hindari pada anak-anak yang penyakit demam akut Tidak dimetabolisme menjadi asam salisilat
Diflunisal (difluorofenil)	C _p puncak 2-3 jam Ikatan protein 99% Metabolit Glukoronida T _{1/2} Terapetik 8-12 jam	250-500 mg/8-12 jam	Inhibitor COX kompetitif Diekskresikan ke dalam ASI
Derivat para-aminofenol			
Asetaminofen	C _p puncak 30-60 menit Ikatan protein 20-50% Metabolit Konjugat glukoronida (60%); konjugat asam sulfat (35%) T _{1/2} Terapetik 2 jam	10-15 mg/kg/4jam (maksimum 5 dosis/24jam) Inhibitor nonspesifik yang lemah pada dosis lazim Potensi mungkin dimodulasi oleh peroksida Overdosis menyebabkan produksi metabolit toksik dan nekrosis hati	

Derivat**asam asetat**

Indometasin (indoltermetilasi)	C _p puncak Ikatan protein Metabolit	1-2 jam 90% O-demetilasi (50%);tidak berubah (20%)	25 mg 2-3 kali/hari; 75-100mg pada malam hari Efek samping (3-50% pasien); sakit kepala, frontal, neutropenia, trombositopenia; 20% terapi dihentikan.
Sulindak(prodrug Sulfoksida)	T ½ Terapetik C _p puncak Metabolit	2,5 jam 1-2 jam; 8 jam untuk metabolit sulfida; siklus enterohepatik yang ekstensif Sulfon dan Konjugat (30%); sulindak dan konjugatnya (25%)	150-200 mg 2x sehari 20% penderita efek samping GI, 10% mengalami efek samping SSP
Etodolak (asam Piranokarboksilat)	C _p puncak Ikatan protein Metabolit	1 jam 99% Metabolit	200-400 mg 3-4x sehari

		hepatik	Beberapa COX-2 selektif secara in vitro	
Fenamat (N-fenilantranilat) As. Mefenamat	T _{1/2} Terapetik	7 jam		
	C _p puncak Ikatan protein Metabolit	2-4 jam >90% Konjugat metabolit 3- hidoksi dan 3- karbosil (20% ditemukan di feses)	Bermuatan 500 mg, kemudian 250/6 jam	
Meklofenamat	T _{1/2} Terapetik	3-4 jam		
	C _p puncak Ikatan protein Metabolit	0,5-2 jam 99% Metabolisme hepatik; ekskresi melalui feses dan ginjal	50-100 mg 4-6x sehari (maksimum 400mg/hari)	
Tolmetin (derivat heteroaril asetat)	T _{1/2} Terapetik	2-3 jam		
	C _p puncak Ikatan protein Metabolit	20-60 menit 99% Teroksidasi menjadi asam	400-600mg 3x sehari Anak-anak (antiinflamatori) 20 mg/kg/hari dalam dosis terbagi 3-4	Makanan memperlambat dan menurunkan puncak abspsi Mungkin bertahan lebih lama dalam cairan sinovial untuk

		karboksilat/ derivat lain, kemudian terkonjugasi			memberikan efikasi biologis yang lebih lama daripada $T_{1/2}$ plamanya
Ketorolak (pirolizin Karboksilat)	$T_{1/2}$ Terapetik	5 jam			
	C_p puncak Ikatan protein Metabolit	30-60 menit 99% Konjugat glukoronida	<65 tahun: 20 mg (secara oral), kemudian 10 mg/4-6 jam (tidak boleh melebihi 40 mg/24 jam); >65 tahun: 10 mg/4-6 jam (tidak boleh melebihi 40 mg/24 jam)		Biasanya diberikan secara parenteral (60 mg IM diikuti dengan 30 mg/6jam atau 30 mg IV/ 6 jam) Juga tersedia sebagai sediaan mata 0,25%, 1 tetes setiap 6 jam
Diklofenak (derivat fenilasetat)	$T_{1/2}$ Terapetik	4-6 jam			
	C_p puncak Ikatan protein Metabolit	2-3 jam 99% Konjugat glukoronida dan sulfida (ginjal 65%, empedu 35%)	50 mg 3x sehari atau 75 mg 2x sehari		Juga tersedia sebagai gel topikal, larutan oftalmik, dan tablet oral dikombinasi dengan misoprostol
Derivat asam propionat					
Ibuprofen	$T_{1/2}$ Terapetik	1-2 jam			
	C_p puncak Ikatan protein Metabolit	15-30 menit 99% Konjugat metabolit	Analgesia Antiinflamatori	200-400 mg/4-6 jam 800 mg 3-4x sehari	10-15% dihentikan karena efek merugikan Dosis anak-anak Antipireik: 5-10 mg/kg setiap

		hidroksil dan karboksil		6jam (maksimum 40 mg/kg/hari)
Naproksen	T $\frac{1}{2}$			Antiinflamasi: 20-40 mg /kg/ hari dalam dosis terbagi 3-4
	Terapetik	2-4 jam		
	C _p puncak	1 jam	250 mg 4x sehari atau 500 mg/kg 2x sehari anak-anak	Efek antiinflamasi puncak mungkin tidak terlihat sampai 2-4 minggu pemakaian
	Ikatan protein	99%		
	Metabolit	Metabolit 6-demetil dll.	Antiinflmasi 5mg/kg 2x sehari	
Fenoprofen	T $\frac{1}{2}$			
	Terapetik	14 jam		
	C _p puncak	2 jam	Ikatan protein 99%	200 mg 4-6x sehari; 300-600mg 3-4x sehari
	Metabolit	Glukoronida, metabolit 4-OH		
Ketoprofen	T $\frac{1}{2}$			
	Terapetik	2 jam		
	C _p puncak	1-2 jam	Analgesia 25 mg 3-4x/ hari	
	Ikatan protein	98%	Antiinflamasi 50-75 mg 3-4x/hari	
	Metabolit	Konjugat glukoronida		
Flurbiprofen	T $\frac{1}{2}$			
	Terapetik	2 jam		
	C _p puncak	1-2 jam	200-300 mg/hari	dalam dosis terbagi 2-4
	Ikatan protein	99%		
	Metabolit	Hidroksilat dan Konjugat		
	T $\frac{1}{2}$			

Oksaprozin	Terapetik C _p puncak Ikatan protein Metabolit	6 jam 3-4 jam 99% Oksidat dan Konjugat glukoronida	600-1800 mg/hari	T _{1/2} yang panjang memungkinkan pemberian setiap hari; onset kerja lambat; tidak tepat untuk analgesia akut/demam
Derivat asam enolat	T _{1/2} Terapetik	40-60 jam		
Piroksikam	[Obat] puncak Ikatan protein Metabolit	3-5 jam 99% Hidroksilat dan kemudian terkonjugasi	20 mg/hari	Dapat menghambat aktivasi neutrofil, aktivitas proteoglikanase, kolagenase
Meloksikam	T _{1/2} Terapetik [Obat] puncak Ikatan protein Metabolit	45-50 jam 5-10 jam 99% Hidroksilasi	7,5-15 mg/hari	
Nabumeton (naftil alkanon)	Terapetik [Obat] puncak Ikatan protein Metabolit	15-20 jam 3-6 jam 99% O-demetilasi kemudian konjugasi	500-1000 mg 1-2x sehari	Suatu prodrug, cepat dimetabolisme menjadi asam 6-metoksi 2-naftilasetat; farmakokinetik menggambarkan senyawa aktif
	T _{1/2}			

	Terapetik	24 jam		
Inhibitor selektif COX-2				
Selekoksib [diaril tersubstitusi pirazon; (derivat sulfonamida)]	[Obat] puncak Ikatan protein Metabolit	2-4 jam 97% Asam Karboksilat dan konjugat glukoronida	100mg 1-2x sehari	Substrat untuk CYP2C9; inhibitor CYP2D6 Pemberian bersama dengan inhibitor CYP2C9 atau substrat CYP2D6 harus dilakukan dengan hati-hati
	T ½ Terapetik Ikatan protein Metabolit	6-12 jam 98% Metabolisme hepatic menjadi derivat hidroksil, kemudian eksresi di ginjal.	Dismenorea Primer: 10 mg sekali sehari	
Valdekoksib	[Obat] puncak Ikatan protein Metabolit	2-4 jam 98% Metabolisme hepatic menjadi derivat hidroksil, lalu ekskresi di	Analgesia: 20 mg 2x/hari Dismenorea primer: 10 mg sekali/hari	Substrat untuk CYP2C9 dan CYP3A4; inhibitor yang lemah CYP2C9 dan CYP2C19

	ginjal	T1/2 lebih lama pada lansia atau dengan kerusakan hati
T 1/2 Terapetik	7-8 jam	

Tabel 2.1. KLASIFIKASI OAINS²⁸

2.3.3. Mekanisme Kerja OAINS

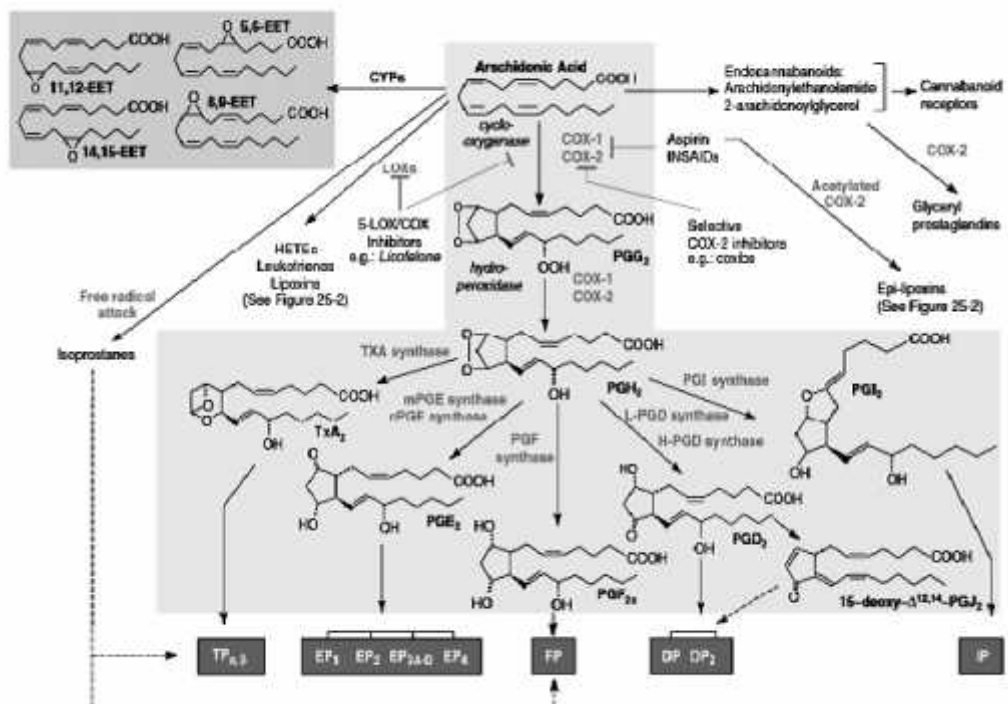
a. Sebagai Efek Anti-inflamasi

Prostaglandin dikeluarkan bilamana sel mengalami kerusakan, dimana aspirin dan OAINS menghambat biosintesis dari prostaglandin di semua jenis sel. Bagaimanapun, aspirin dan OAINS biasanya tidak menghambat pembentukan dari mediator inflamasi lain seperti *leukotrien (LTs)*. Sementara efek klinis dari obat ini dapat dijelaskan dalam istilah penghambatan dari sintesis prostaglandin, perbedaan substansi interindividu dan intraindividu juga diketahui. Pada konsentrasi yang lebih tinggi OAINS juga diketahui menurunkan produksi radikal superoksida, menghambat ekspresi dari molekul adhesi, menurunkan sintesis *nitric oxide (NO)*, menurunkan sitokin proinflamatori (sebagai contoh : TNF-a, IL-1), memodifikasi aktivitas limfosit, dan mengubah fungsi membran seluler.⁷ Berbagai jenis OAINS memiliki tambahan mekanisme kerja yang mungkin melibatkan penghambatan kemotaksis, dan keterlibatan dengan kejadian intraseluler yang dikaitkan dengan ion kalsium.²⁹

Enzim pertama dalam jalur sintesis prostaglandin untuk menghasilkan prostaglandin G/H (gambar 2.1) disebut *enzim cyclooxygenase (COX)*. Enzim ini mengkonversi asam arakidonat menjadi intermediat PGG₂ dan PGH₂ dan membawa pada produksi dari *tromboksan A₂ (TXA₂)* dan variasi dari prostaglandin lain. Dosis terapeutik dari aspirin dan OAINS lain mengurangi biosintesis dari prostaglandin dengan cara memblok COX dan terdapat hubungan yang baik dan beralasan diantara potensi sebagai penghambat COX dan kerja antiinflamasi.²⁸

Ada dua bentuk dari COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 adalah isoform konstitutif yang dasar ditemukan pada kebanyakan sel normal dan jaringan, sementara sitokin dan mediator inflamasi yang menyertai inflamasi menginduksi produksi COX-2. Bagaimanapun, COX-2 juga diekspresikan secara konstitutif pada beberapa area

tertentu pada ginjal dan otak dan diinduksi pada sel endotel melalui laminar *shear forces*. Enzim COX-1 diekspresikan sebagai yang mendominasi, isoform konstitutif pada sel epitelial lambung dan menjadi sumber utama dari pembentukan sitoproteksi prostaglandin. Penghambatan dari COX-1 pada sisi ini akan menghasilkan efek samping pada lambung.²⁸



Gambar 2. 1. Mekanisme Kerja OAINS

b. Sebagai Efek Analgesik

OAINS digunakan sebagai analgesik ringan. Tetapi pengenalan terhadap jenis dari nyeri dan intensitasnya penting dalam penilaian efek dari analgesik. OAINS efektif ketika inflamasi telah menyebabkan sentisisasi dari reseptor nyeri terhadap rangsangan mekanik ataupun kimia. Bradikinin, yang dikeluarkan dari plasma kininogen dan sitokin seperti TNF-a, IL-1, dan IL-8 tampil dalam nyeri pada inflamasi. Agen ini melepaskan prostaglandin dan mungkin beberapa faktor lain yang mempromosikan hiperalgesia. Neuropeptida, seperti substansi P dan *calcitonin gen related peptide*

(*CGRP*) juga terlibat dalam terjadinya nyeri. Kapasitas prostaglandin untuk mensentisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimia ternyata menghasilkan penurunan ambang dari polimodal nosiseptor dari serabut saraf C.²⁸

c. Sebagai Efek Anti-Piretik

Regulasi suhu badan membutuhkan keseimbangan antara produksi dan kehilangan panas. hipotalamus meregulasikan set poin dimana suhu tubuh diatur. Set poin ini ditingkatkan pada saat panas (bisa disebabkan karena infeksi, inflamasi, rejeksi graft, atau keganasan), sebagai hasil dari pembentukan sitokin seperti IL-1, IL-6, interferon, dan TNF-. Sitokin meningkatkan sintesis dari PGE2 di daerah hipotalamus dan PGE2 meningkatkan siklik AMP dan memacu hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh dengan meningkatkan panas dan menurunkan pengeluaran panas. Aspirin dan OAINS menekan respon ini dengan menghambat PGE2, Tapi tidak mempengaruhi temperatur tubuh ketika tubuh melakukan latihan (*exercise*).²⁸

2.3.4. Efek Samping OAINS

Efek samping dari penggunaan OAINS adalah meningkatnya resiko komplikasi dari saluran cerna bagian atas ataupun bawah, bervariasi dari dispepsia sampai ulserasi dan perdarahan saluran cerna.³⁰ OAINS menghasilkan efek samping pada saluran cerna berupa lesi mukosa, perdarahan, ulkus peptikum dan inflamasi pada usus yang membawa kepada perforasi, striktur pada usus halus dan besar, yang membawa kepada masalah yang kronik.⁸ Semua OAINS secara potensial umumnya bersifat toksik. Toksisitas OAINS yang umum dijumpai adalah efek sampingnya pada traktus gastrointestinalis, terutama jika OAINS digunakan bersama obat-obatan lain, alkohol, kebiasaan merokok, atau dalam keadaan stress. Usia juga merupakan suatu faktor risiko untuk mendapatkan efek samping gastrointestinal akibat OAINS. Pada pasien

sensitif dapat digunakan preparat OAINS yang berupa suppositoria, pro drugs, enteric coated, slow release atau non-acidi.

Efek samping lain yang mungkin dijumpai pada pengobatan OAINS antara lain adalah reaksi hipersensitivitas, gangguan fungsi hati dan ginjal, serta penekanan *system hematopoetik*. Menurut Katzung (1998), efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan OAINS antara lain;

a. Efek terhadap saluran cerna

Pada dosis yang biasa, efek samping utama adalah gangguan pada lambung (intoleransi). Gastritis yang timbul pada aspirin mungkin disebabkan oleh iritasi mukosa lambung oleh tablet yang tidak larut atau karena penghambatan prostaglandin pelindung. Perdarahan saluran cerna bagian atas yang berhubungan dengan penggunaan OAINS biasanya berkaitan dengan erosi lambung. Peningkatan kehilangan darah yang sedikit melalui tinja secara rutin serta peningkatan kehilangan darah yang sedikit melalui tinja secara rutin berhubungan dengan konsumsi OAINS, kira-kira 1 mL darah normal yang hilang dari tinja per hari meningkat sampai kira-kira 4 mL per hari pada penderita yang minum OAINS dosis biasa dan pada dosis lebih tinggi. Di lain pihak, dengan terapi yang tepat, ulkusnya sembuh, meskipun diberikan bersamaan. Muntah juga dapat terjadi sebagai akibat rangsangan susunan saraf pusat setelah absorpsi dosis besar OAINS.

b. Efek susunan saraf pusat

Dengan dosis yang lebih tinggi, penderita bisa mengalami salisilisme tinitus, penurunan pendengaran, dan vertigo-yang reversibel dengan pengurangan dosis. Dosis salisilat yang lebih besar lain dapat menyebabkan hiperpnea melalui efek langsung terhadap medula oblongata. Pada kadar salisilat toksik yang rendah, bisa timbul respirasi alkalosis sebagai akibat

peningkatan ventilasi. Kemudian asidosis akibat pengumpulan turunan asam salisilat dan depresi pusat pernapasan.

c. Efek samping lainnya

Dapat menimbulkan hepatitis ringan yang biasanya asimtomatik, terutama pada penderita dengan kelainan yang mendasarinya seperti lupus eritematosus sistemik serta artritis rematoid juvenilis dan dewasa. Dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus yang reversibel pada penderita dengan dasar penyakit ginjal, tetapi dapat pula (meskipun jarang) terjadi pada ginjal normal. Pada dosis biasa mempunyai efek yang dapat diabaikan terhadap toleransi glukosa. Sejumlah dosis toksik akan mempengaruhi sistem kardiovaskular secara langsung serta dapat menekan fungsi jantung dan melebarkan pembuluh darah perifer. Dosis besar akan mempengaruhi otot polos secara langsung. Reaksi hipersensitivitas bisa timbul setelah konsumsi pada penderita asma dan polip hidung serta bisa disertai dengan bronkokonstriksi dan syok. Dikontraindikasikan pada penderita hemofilia. Juga tidak dianjurkan bagi wanita hamil dan anak-anak.

2.4. Kerangka Konsep



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Poli Reumatologi-Penyakit Dalam RSUD Dr. Pirngadi Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2016 - November 2016.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh pasien penderita rematik yang mengkonsumsi OAINS di Sumatra Utara.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah seluruh pasien penderita rematik yang mengkonsumsi OAINS yang berobat ke Poli Reumatologi-Penyakit Dalam di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada bulan Oktober 2016 - November tahun 2016.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1. Sampel

Sampel pada penelitian ini mencakup seluruh pasien penderita rematik yang mengkonsumsi OAINS yang berobat ke Poli Reumatologi-Penyakit Dalam di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada bulan Oktober 2016 - November tahun 2016.

3.4.2. Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*.

3.5. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

- a. Sampel pada penelitian ini mencakup seluruh pasien penderita rematik yang berobat ke Poli Reumatologi-Penyakit Dalam di RSUD Dr. Pirngadi Medan yang mengkonsumsi OAINS.
- b. Riwayat Penggunaan OAINS 3bulan.

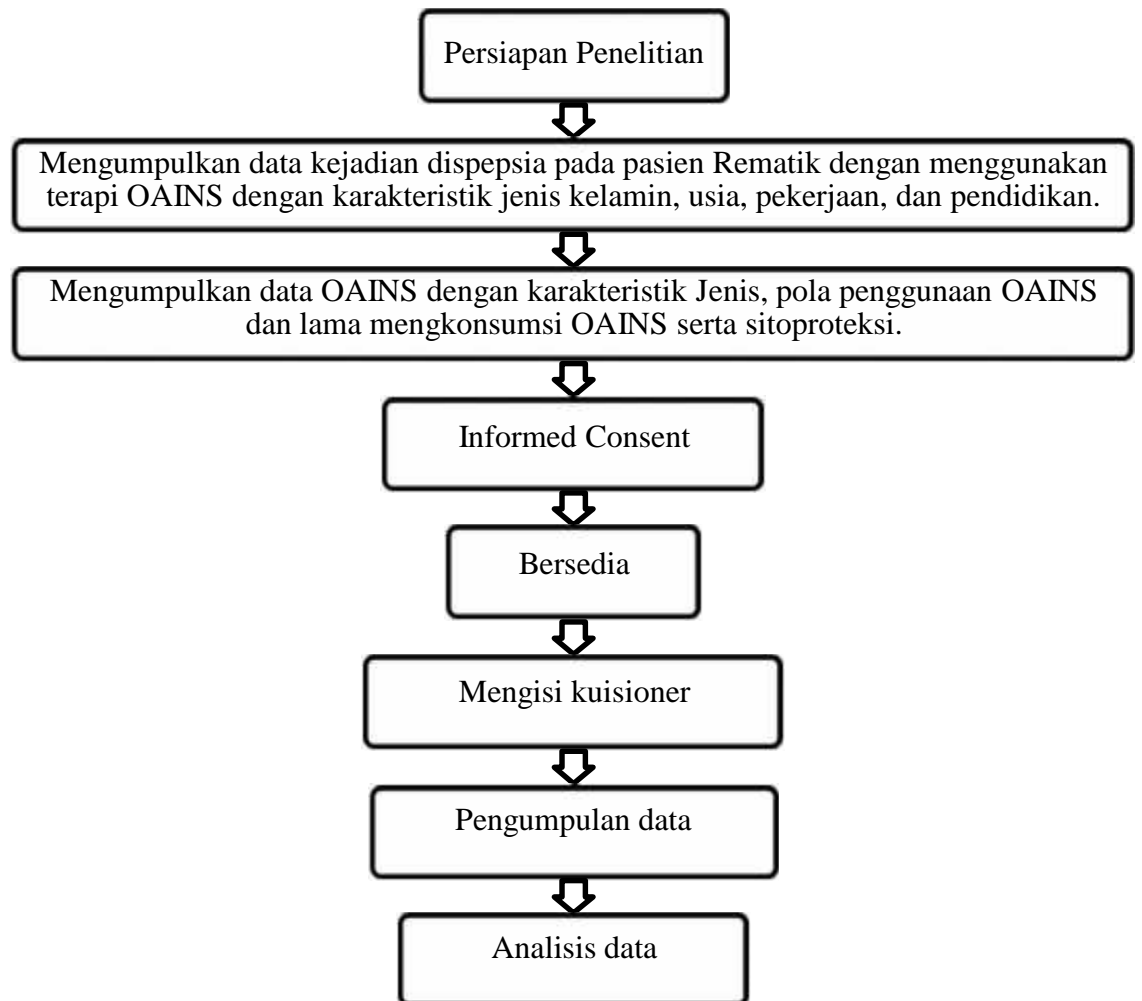
3.5.2. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang mempunyai keluhan dispepsia sebelum memulai terapi OAINS.
- b. Riwayat mengkonsumsi alkohol/obat-obat lain yang menyebabkan gejala klinis seperti gejala klinis dispepsia.

3.6. Prosedur Kerja

- a. Meminta surat izin penelitian ke FK UHKBPBPN.
- b. Meminta surat izin untuk melaksanakan penelitian di poli Reumatologi-Penyakit Dalam di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada bulan Oktober 2016 - November tahun 2016.
- c. Mengumpulkan data kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS dengan karakteristik jenis kelamin, usia, pekerjaan dan pendidikan.
- d. Mengumpulkan data OAINS dengan karakteristik jenis, pola dan lama mengkonsumsi OAINS serta sitoproteksi sampai terjadinya dispepsia.
- e. Mengumpulkan data dispepsia yang diakibatkan oleh pemakaian OAINS pada pasien rematik dengan memberi kuesioner.
- f. Memberi *informed consent* kepada responden dan membantu responden untuk mengisi kuesioner.
- g. Analisis data.
- h. Pelaporan penelitian.

3.7. Alur Penelitian



3.8. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur
Dispepsia	pasien yang didiagnosa dispepsia berdasarkan gejala klinis berupa nyeri ulu hati, rasa tidak enak pada perut, kembung, mual,	Kuesioner	Ya : jika nilai kriteria penilaian 50% Tidak : jika nilai kriteria penilaian <50%

dan muntah			
OAINS	Obat-obat golongan OAINS yang sering digunakan pasien sebelumnya, sebagai obat anti nyeri, seperti: <i>Na diclofenac</i> , meloxicam, ibuprofen.	Rekam Medis	Dikumpulkan data untuk melihat apakah pasien mengkonsumsi OAINS 3bulan dan jenis OAINS yang dikonsumsi.
Sitoproteksi	Obat yang dapat mencegah atau mengurangi kerusakan lambung, tanpa menghambat sekresi atau menetralkan asam lambung	Rekam Medis	Ya : bila pasien menggunakan obat tambahan sitoproteksi Tidak : bila pasien tidak menggunakan obat tambahan sitoproteksi.
Pola Penggunaan OAINS	Seberapa sering pasien mengkonsumsi OAINS yang diberikan.	Kuesioner	Periodik : bila pasien menggunakan OAINS pada saat merasakan sakit rematik Berkelanjutan : bila pasien terus menerus menggunakan

			OAINS bahkan disaat tidak sakit sekali pun.
Distribusi Usia	Kelompok kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS berdasarkan usia	Rekam medis	Pasien dikelompokkan berdasarkan usia menurut WHO tahun 2009 yaitu: 1. 26- 35 tahun (Masa dewasa Awal) 2. 36-45 tahun (Masa dewasa Akhir) 3. 46- 55 tahun (Masa Lansia Awal) 4. 56 – 65 tahun (Masa Lansia Akhir) 5. 65 - sampai atas (Masa Manula)
Distribusi Jenis Kelamin	Kelompok kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS berdasarkan jenis kelamin	Rekam Medis	Pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, yaitu laki-laki dan perempuan.
Distribusi Pekerjaan	Kelompok kejadian dispepsia pada	Rekam Medis	Pasien dikelompokkan berdasarkan

	pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS berdasarkan pekerjaan		pekerjaan yaitu: 1. Tidak Bekerja 2. Buruh 3. Wiraswata 4. PNS 5. Petani 6. Karyawan Swasta 7. Ibu Rumah tangga. 8. Dan lain-lain
Distribusi Pendidikan	Kelompok kejadian dispepsia pada pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS berdasarkan pendidikan	Kuesioner	Pasien dikelompokkan berdasarkan pendidikan yaitu: 1. Tidak sekolah 2. Tamat SD 3. Tamat SMP 4. Tamat SMA 5. Tamat Akademi 6. Tamat PT

3.9. Analisis Data

Setelah dilakukan pengambilan data, maka dilakukan analisis univariat dengan menggunakan program SPSS dengan uji analisis frekuensi. Hasil analisis data disajikan dalam bentuk tabel dengan data distribusi frekuensi berdasarkan jumlah pasien rematik yang mengkonsumsi OAINS, kejadian dispepsia berdasarkan usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, jenis rematik yang mengkonsumsi OAINS yang sering menimbulkan terjadinya dispepsia, jenis OAINS, pola penggunaan OAINS dan lama mengkonsumsi OAINS yang disertai

sitoproteksi yang menyebabkan terjadinya dispepsia, dan keluhan dispepsia yang tersering akibat penggunaan OAINS pada pasien rematik.