



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBEDAAN TOLERABILITAS MELOXICAM DENGAN
NATRIUM DIKLOFENAK TERHADAP SALURAN CERNA
PADA PASIEN RAWAT JALAN DI POLIKLINIK PENYAKIT
SARAF RUMKITAL DR. MINTOHARDJO, JAKARTA, 2011**

TESIS

**LAILAN AZIZAH
0806422095**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM PASCA SARJANA
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN
DEPOK
JULI 2011**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBEDAAN TOLERABILITAS MELOXICAM DENGAN
NATRIUM DIKLOFENAK TERHADAP SALURAN CERNA
PADA PASIEN RAWAT JALAN DI POLIKLINIK PENYAKIT
SARAF RUMKITAL DR. MINTOHARDJO, JAKARTA, 2011**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar magister sains

**LAILAN AZIZAH
0806422095**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM PASCA SARJANA
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN
DEPOK
JULI 2011**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Lailan Azizah
NPM : 0806422095
Tanda Tangan : 
Tanggal : Juli 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Lailan Azizah
NPM : 0806422095
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Judul Tesis : Perbedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak terhadap saluran cerna pada pasien rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital dr. Mintohardjo Jakarta, 2011

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Ilmu Kefarmasian Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dra. Retnosari Andrajati, MS., PhD., Apt (.....)

Pembimbing II : Dra. Sri Suwardhani, MSi., Apt (.....)

Penguji : Dr. PH Sudibyo Supardi, M.Kes, Apt (.....)

Penguji : Dra. Alfina Rianti, M. Pharm., Apt (.....)

Penguji : Dr. Joshita Djajadisastra (.....)

Ditetapkan di Depok

Tanggal : Juli 2011

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Sains Jurusan Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

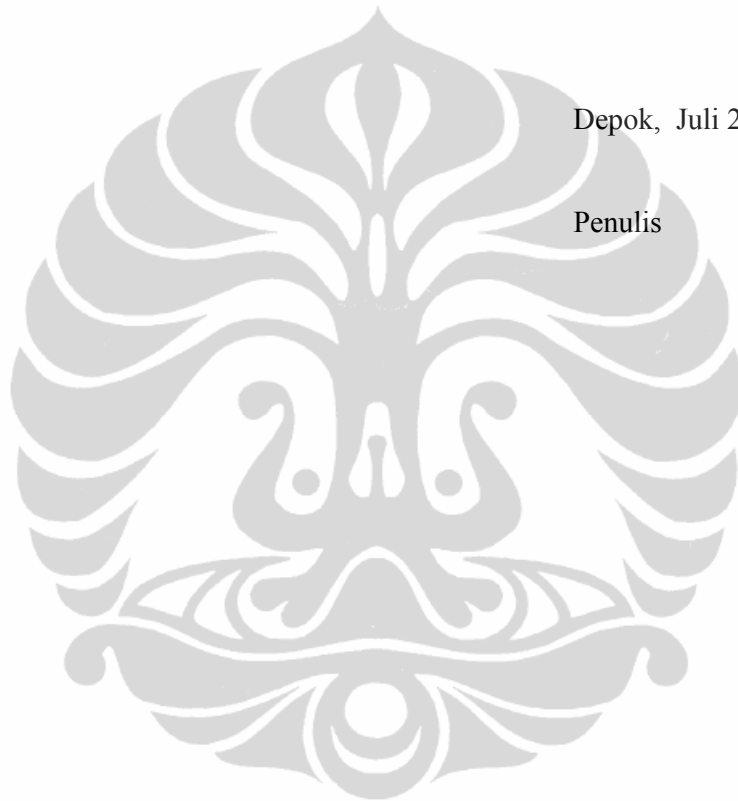
1. Dra. Retnosari Andrajati, MS., PhD., Apt dan Dra. Sri Suwardhani, MSi., Apt, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu dan memberikan arahan dan bimbingan dalam penyusunan tesis ini.
2. Kepala Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta, Kepala Departemen Farmasi beserta staf dan Kepala Departemen Poliklinik Penyakit Saraf beserta staf, yang telah memberikan izin untuk penelitian tesis ini.
3. Dr. PH Sudibyo Supardi, M.Kes, Apt, Dra. Alfina Rianti, M. Pharm., Apt dan Dr. Joshita Djajadisastra, sebagai dewan penguji yang telah memberikan saran-saran dalam penyusunan tesis ini.
4. Prof. Dr. Effinora, MSi., Apt, selaku ketua Program Pascasarjana Ilmu Kefarmasian FMIPA Universitas Indonesia, beserta staf yang membantu kelancaran penyusunan tesis ini.
5. Dra. Retnosari Andrajati, MS., PhD., Apt, selaku ketua bidang Ilmu Farmasi Klinik yang telah memberikan arahan kepada penulis selama menempuh masa pendidikan.
6. Seluruh dosen dan staf Program Ilmu Kefarmasian FMIPA Universitas Indonesia, atas limpahan ilmu yang berguna dan bantuan selama penulis menempuh masa pendidikan.
7. Teman-temanku yang selalu memberi dorongan untuk terus maju, terima kasih untuk semangat dan bantuannya.

8. Orang tua kami tercinta, suamiku (Hendriyadi Tj.) dan anak-anakku tercinta (Fadhlorrahman Asyrani Habibi dan Irfan Hadi Dwitama), terima kasih atas dukungan moril dan materil dan mohon maaf atas waktu kebersamaan yang hilang.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini bermamfaat bagi pengembangan ilmu.

Depok, Juli 2011

Penulis



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Lailan Azizah
NPM : 0806422095
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Tesis

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul : Perbedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak terhadap saluran cerna pada pasien rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital dr. Mintohardjo Jakarta, 2011, beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam pangkalan data (*database*), merawat dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : Juli 2011

Yang menyatakan



(Lailan Azizah)

ABSTRAK

Nama : Lailan Azizah
Program studi : S2 Farmasi Klinik
Judul Perbedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak terhadap saluran cerna pada pasien rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta, 2011

Meskipun telah digunakan secara luas, obat anti inflamasi non steroid dihubungkan dengan insiden efek samping yang tinggi terhadap saluran cerna. Penghambatan enzim siklooksigenase merupakan dasar efikasi dan toksisitas obat anti inflamasi non steroid. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta dan mengevaluasi tolerabilitas meloxicam 15 mg dengan natrium diklofenak 100 mg terhadap saluran cerna. Metode dalam penelitian ini adalah observasi *cross-sectional* dan *cohort* prospektif pada periode Desember 2010 – Maret 2011. Pengambilan data mengenai keluhan dispepsia terkait penggunaan obat anti inflamasi non steroid terdiri dari nyeri abdomen atas, mual, muntah, kembung abdomen dan cepat kenyang dilakukan melalui wawancara berdasarkan kuesioner PADYQ (*The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire*) yaitu sebelum, setelah 2 minggu dan setelah 4 minggu pengobatan. Hasil penelitian menyatakan bahwa obat anti inflamasi non steroid yang paling banyak diresepkan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo adalah meloxicam (48,21%), selanjutnya natrium diklofenak (31,07%), asam mefenamat (15,36%), piroxicam (3,93%) dan asetaminofen (1,43%). Meloxicam secara bermakna menunjukkan resiko yang lebih kecil terhadap insiden saluran cerna daripada natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan dalam hal keluhan nyeri abdomen atas dan kembung abdomen dengan nilai kebermaknaan pengujian masing-masing sebesar 0,020 dan 0,037. Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui meloxicam memiliki tolerabilitas saluran cerna lebih baik daripada natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan.

Kata kunci : obat anti inflamasi non steroid, meloxicam, natrium diklofenak, tolerabilitas saluran cerna.
xiv + 83 halaman : 2 gambar, 7 tabel
Daftar pustaka : 35 (1992 - 2010)

ABSTRACT

Name : Lailan Azizah
Program study : Magister of Clinical Pharmacy
Title : Gastrointestinal tolerability meloxicam compared diclofenac sodium in patients neuro polyclinic hospital of Dr. Mintohardjo Jakarta, 2011

Although widely used, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are associated with a high incidence of gastrointestinal side-effects. Inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzyme is the basis for both the efficacy and toxicity of NSAIDs. The aim of this study was to evaluate the non-steroidal anti-inflammatory drugs used in neuro polyclinic hospital of Dr. Mintohardjo Jakarta, and to evaluate gastrointestinal tolerability of meloxicam 15 mg compared with diclofenac sodium 100 mg. The method of this study was cross-sectional observation and cohort prospective on December 2010-March 2011. The data of dyspepsia associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs consist of pain in upper abdomen, nausea, vomiting, upper abdominal bloating and early satiety collected with PADIQ (The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire) were assessed at baseline and after 2 and 4 weeks of treatment. The non-steroidal anti-inflammatory drugs used in neuro polyclinic hospital of Dr. Mintohardjo Jakarta were meloxicam (48,21%), diclofenac sodium (31,07%), mefenamic acid (15,36%), piroxicam (3,93%) dan acetaminophen (1,43%). Incidence of adverse event after 2 weeks treatment was significantly lower in the meloxicam group compared with diclofenac sodium group in pain in upper abdomen and upper abdominal bloating ($P=0.020$ and $P=0.037$). These results suggest that meloxicam was much better tolerated than diclofenac sodium after 2 weeks treatment.

Key words : non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, diclofenac sodium, gastrointestinal tolerability.

xiv + 83 pages : 2 pictures, 7 tables

Bibliography : 35 (1992 – 2010)

DAFTAR ISI

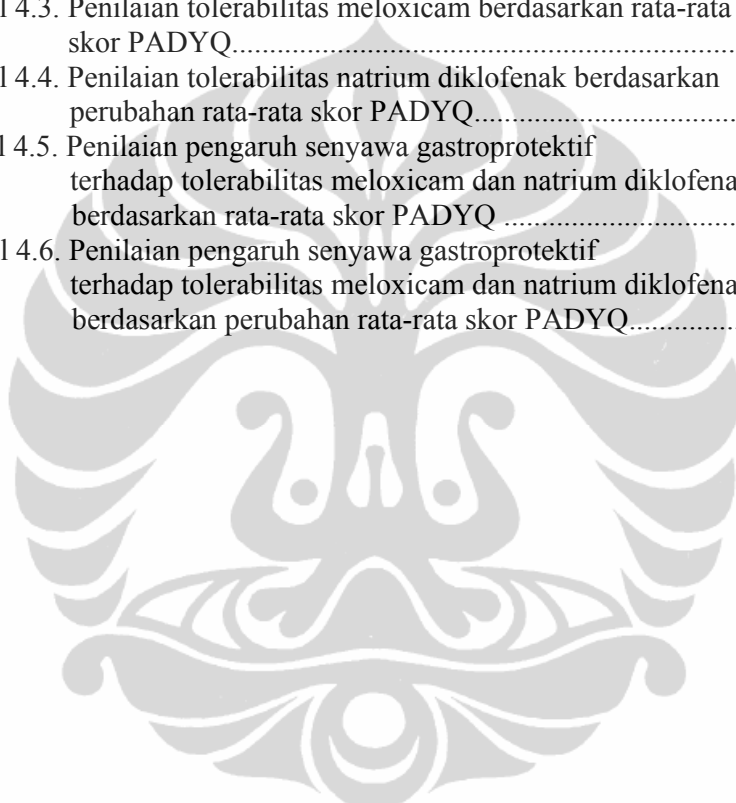
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	2
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Obat anti inflamasi non steroid.....	5
2.2 Nyeri pinggang bawah.....	16
2.3 Sindrom akar saraf leher.....	19
2.4 Tinjauan tentang Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.....	20
3. METODE PENELITIAN.....	25
3.1 Rancangan penelitian.....	25
3.2 Populasi dan sampel.....	25
3.3 Etik penelitian.....	26
3.4 Landasan teori.....	27
3.5 Kerangka konsep dan hipotesis penelitian.....	28
3.6 Variabel penelitian dan definisi operasional.....	28
3.7 Prosedur pengambilan dan pengumpulan data.....	30
3.8 Analisis data.....	31
3.9 Tempat dan jadwal penelitian.....	32
4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 Karakteristik responden penelitian.....	33
4.2 Lama pengobatan.....	35
4.3 Jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.....	35
4.4 Tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna.....	37

4.5 Pemberian senyawa gastroprotektif.....	42
4.6 Keterbatasan penelitian.....	46
5. KESIMPULAN DAN SARAN	47
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN.....	51



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Sifat farmakokinetik beberapa obat anti inflamasi non steroid.....	8
Tabel 4.1. Gambaran karakteristik responden penelitian.....	33
Tabel 4.2. Data penggunaan obat anti inflamasi non steroid di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta Januari 2011.....	40
Tabel 4.3. Penilaian tolerabilitas meloxicam berdasarkan rata-rata skor PADYQ.....	38
Tabel 4.4. Penilaian tolerabilitas natrium diklofenak berdasarkan perubahan rata-rata skor PADYQ.....	38
Tabel 4.5. Penilaian pengaruh senyawa gastroprotektif terhadap tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan rata-rata skor PADYQ.....	43
Tabel 4.6. Penilaian pengaruh senyawa gastroprotektif terhadap tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan perubahan rata-rata skor PADYQ.....	43



DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1. Kerangka landasan teori.....	27
Gambar 3.2. Kerangka konsep.....	28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur penelitian.....	51
Lampiran 2. Lembar persetujuan responden.....	52
Lampiran 3. Instrumen penelitian.....	55
Lampiran 4. Data responden.....	58
Lampiran 5. Grafik rata-rata skor PADYQ.....	62
Lampiran 6. Hasil analisis tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan.....	64
Lampiran 7. Hasil analisis tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak setelah 4 minggu pengobatan.....	73



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Nyeri adalah suatu keadaan yang tidak menyenangkan yang mengganggu kenyamanan, tidur, emosi atau aktivitas normal sehari-hari pasien (Koda-Kimble, M. A., et al. 2005). Nyeri merupakan penyebab morbiditas yang umum di seluruh dunia. Di Eropa prevalensinya diperkirakan sebesar 79%, dalam hal ini nyeri kronik mempengaruhi 19-50% populasi dan prevalensinya meningkat seiring pertambahan usia. Penanganan nyeri yang efektif menjadi perhatian penting terutama pada pasien lanjut usia yang umumnya memiliki berbagai kondisi penyakit dan sumber nyeri, meliputi nyeri muskuloskeletal dan nyeri neuropatik. Penanganan nyeri pada pasien lanjut usia harus mempertimbangkan suatu regimen terapi yang dapat mengontrol berbagai tipe nyeri dengan efek samping obat yang minimal dan menghindari interaksi dengan obat yang mungkin digunakan bersamaan (Langford, M. R. 2006).

Obat anti inflamasi non steroid digunakan secara luas pada penanganan nyeri muskuloskeletal kronik. Meningkatnya prevalensi pasien nyeri kronik seiring dengan pertambahan usia menyebabkan tingginya penggunaan anti inflamasi non steroid. Penggunaan anti inflamasi non steroid pada populasi berusia 45 tahun atau lebih, 4 sampai 5 kali lebih besar dibandingkan populasi berusia dibawah 45 tahun. Dari penelitian epidemiologi yang dilakukan di UK menunjukkan 1 dari 5 populasi berusia 65 sampai 74 tahun menggunakan anti inflamasi non steroid (Schnitzer, T. J. 2005).

Efek samping pada saluran cerna merupakan perhatian utama jika obat anti inflamasi non steroid diberikan dalam waktu lama, terutama pada pasien lanjut usia. Meskipun sebagian besar efek samping obat ini pada saluran cerna tidak serius, akan tetapi hal ini dapat mengurangi kepatuhan pasien pada terapi jangka panjang. Kepatuhan penggunaan obat merupakan hal yang sangat utama pada pasien lanjut usia. Analgetik anti inflamasi yang optimal dengan onset yang cepat dan masa kerja yang panjang perlu menjadi pertimbangan untuk pasien lanjut usia (Pijak, M. R., et al. 2002).

Sebagian besar obat anti inflamasi nonsteroid merupakan inhibitor nonselektif enzim siklooksigenase-1(COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2), dan obat golongan ini dihubungkan dengan berbagai gejala komplikasi saluran cerna (Watson, D. J., et al. 2000). Secara umum, sedikitnya 10 sampai 20 % pasien mengalami dispepsia setelah menggunakan obat ini. Dalam periode enam bulan pengobatan, 5 sampai 15% pasien artritis diperkirakan menghentikan pengobatan karena dispepsia. Tingkat mortalitas antara pasien yang dirawat karena pendarahan saluran cerna atas terkait penggunaan anti inflamasi non steroid sekitar 5 sampai 10% (Wolfe, M. M., Lichtenstein, D. R., & Singh, G. 1999).

Penelitian meta-analisis tentang variabilitas resiko komplikasi obat anti inflamasi non steroid menyatakan bahwa ibuprofen menunjukkan resiko paling kecil menyebabkan komplikasi saluran cerna diikuti oleh diklofenak, azapropazon, dan tolmetin. Ketoprofen dan piroxicam menunjukkan resiko tertinggi, sedangkan indometasin, naproxen, sulindac dan aspirin menunjukkan resiko intermediet. Ibuprofen pada dosis yang lebih tinggi menyebabkan resiko komplikasi saluran cerna setara dengan naproxen dan indometasin (Henry, D., et al.1996).

Penelitian tentang tolerabilitas saluran cerna meloxicam dibandingkan dengan piroxicam pada osteoarthritis menyatakan bahwa insiden kejadian yang tidak diinginkan secara signifikan lebih rendah diberikan meloxicam (22,5%) dibandingkan piroxicam (27,9%, $P < 0,001$) sedangkan efikasi kedua obat ini setara (Dequeker, J., et al. 1998).

Penelitian tentang tolerabilitas saluran cerna inhibitor selektif COX-2 (celecoxib) menyatakan bahwa efikasi celecoxib setara dibandingkan anti inflamasi non steroid yang lain pada pengobatan osteoarthritis dan tingkat penghentian terapi karena komplikasi saluran cerna lebih rendah pada pasien yang menggunakan celecoxib (Deeks, J. J., Smith, L. A., & Bradley, M. D. 2002).

1.2 Rumusan masalah

Meskipun telah digunakan secara luas, obat anti inflamasi non steroid dihubungkan dengan insiden efek samping yang tinggi terhadap saluran cerna

(Hawkey, C. et al. 1998). Efek samping terhadap saluran cerna merupakan perhatian penting jika obat anti inflamasi non steroid diberikan dalam jangka waktu lama, terutama pada pasien lanjut usia (Pijak, M. R., et al., 2002). Untuk mendapatkan efektifitas yang tinggi dari obat anti inflamasi non steroid dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan maka diperlukan pemilihan obat anti inflamasi non steroid secara rasional. Hal ini disebabkan karena jumlah obat anti inflamasi yang beredar di pasaran sangat banyak dan belum ada yang ideal (Kasjmir, Y.I., 2010).

Penghambatan enzim siklooksigenase merupakan dasar efikasi dan toksisitas obat anti inflamasi non steroid (Hawkey, C. et al. 1998). Obat anti inflamasi non steroid menginduksi kerusakan saluran cerna melalui penghambatan prostaglandin dan efek toksis lokal atau topikal terhadap mukosa saluran cerna (Pijak, M. R., et al., 2002). Hambatan terhadap COX-2 dan rasionya terhadap COX-1 menjadi pertimbangan untuk mencapai efek anti inflamasi yang optimal dengan efek samping yang minimal. Penelitian klinik menunjukkan bahwa penghambatan spesifik COX-2 menurunkan resiko terhadap saluran cerna dibandingkan obat anti inflamasi non steroid standar.

Meloxicam merupakan kelompok preferential COX-2 inhibitor yang memberikan keuntungan yang lebih besar dibandingkan dengan diklofenak dan piroxicam dalam hal tolerabilitas terhadap saluran cerna (Kasjmir, Y.I., 2010). Meloxicam dinyatakan lebih selektif menghambat COX-2 tetapi selektifitasnya ini lebih kecil daripada celecoxib atau rofecoxib. Diklofenak merupakan penghambat siklooksigenase yang kuat dengan potensi yang lebih besar daripada naproksen (Katzung, 1995). Diklofenak menunjukkan selektifitas yang setara antara COX-1 dan COX-2 (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.). Penelitian mengenai perbandingan tolerabilitas saluran cerna obat anti inflamasi non steroid pernah dilakukan di negara lain tetapi belum pernah dilakukan di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

1.3 Tujuan penelitian

1. Mengetahui jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan pada pengobatan nyeri di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

2. Membandingkan tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid meloxicam 15 mg dengan natrium diklofenak 100 mg per hari terhadap saluran cerna.

1.4 Manfaat penelitian

1. Memberikan informasi mengenai jenis obat anti inflamasi non steroid yang memiliki tolerabilitas saluran cerna yang lebih baik.
2. Memberikan informasi yang dapat dijadikan pertimbangan dalam menyusun pedoman terapi bagi pasien yang menjalani pengobatan di poliklinik penyakit saraf Runkital Dr. Mintohardjo Jakarta.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obat anti inflamasi non-steroid

2.1.1 Definisi

Obat anti inflamasi non steroid adalah suatu golongan obat yang memiliki khasiat analgetik, antipiretik dan anti inflamasi (Lastari P., & Herman, M. J. 1995). Sebagai analgetik obat anti inflamasi non steroid dapat mengatasi nyeri ringan sampai sedang seperti myalgia, nyeri gigi, *dysmenorhea* dan sakit kepala. Sebagai anti inflamasi, obat anti inflamasi non steroid digunakan untuk mengatasi kondisi seperti tendinitis dan bursitis, juga digunakan untuk mengatasi nyeri kronik dan inflamasi reumatik arthritis, osteoarthritis dan berbagai arthritis lain seperti arthritis gout dan ankylosing spondilitis (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.)

2.1.2 Mekanisme kerja obat anti inflamasi non steroid

Mekanisme kerja obat anti inflamasi non steroid sebagai analgetik dan anti inflamasi didasarkan atas penghambatan enzim siklooksigenase (COX) dalam sintesis prostaglandin. Enzim COX ini berperan merubah asam arachidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan (Dipiro, J. T. et al. 2005).

Enzim COX memiliki 2 jenis isoenzim yaitu COX-1 dan COX-2. Isoenzim COX-1 dibentuk secara konstitutif dalam mukosa lambung, sel-sel endotelial vaskuler, platelet, dan tubula ginjal sehingga prostaglandin yang dihasilkan COX-1 berperan dalam homeostatis. COX-1 menjalankan fungsi fisiologik seperti pembentukan prostaglandin gastroprotektif untuk mendukung aliran darah lambung dan pembentukan bikarbonat. Sebaliknya pembentukan isoenzim COX-2 tidak terjadi pada sebagian besar jaringan normal tetapi dengan cepat diinduksi oleh mediator inflamasi, kerusakan lokal, dan sitokin meliputi interleukin, interferon dan tumor nekrosis faktor. Isoenzim COX-2 juga dibentuk pada jaringan-jaringan tertentu dalam otak dan ginjal. COX-1 sebagian besar terdapat pada sel-sel epitel lambung dan merupakan sumber utama pembentukan prostaglandin sitoprotektif. Penghambatan COX-1 diperkirakan akan menimbulkan kejadian yang tidak diinginkan pada saluran cerna (Dipiro, J. T. et al. 2005).

Semua obat anti inflamasi non steroid kecuali selektif COX-2 menghambat kedua isoform COX. Tingkat penghambatan obat anti inflamasi non steroid terhadap COX-1 bervariasi. Tidak ada satupun obat anti inflamasi non steroid yang secara empiris superior untuk pengobatan inflamasi, akan tetapi respon individual dan toleransi terhadap obat anti inflamasi non steroid menentukan penggunaan terapi (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.)

2.1.3 Klasifikasi

Secara kimia anti inflamasi non steroid merupakan senyawa heterogen, sebagian besar merupakan asam lemah. Analgetik anti inflamasi non steroid bersifat asam lemah cenderung terdapat dalam cairan sinovial sendi yang meradang yang memberikan efek menguntungkan pada artritis (Lastari P., & Herman, M. J. 1995).

Klasifikasi obat ini meliputi (Dipiro, J. T. et al. 2005) :

1. Salisilat
 - Aspirin
 - Diflunisal
2. Turunan para-aminofenol
 - Acetaminofen
3. Turunan asam asetat
 - Indometasin
 - Sulindac
 - Etodolac
4. Fenamat
 - Asam mefenamat
 - Meclofenamat
5. Asam flufenamat
 - Tolmetin
 - Ketorolac
 - Diklofenak
6. Turunan asam propionat
 - Ibuprofen

- Naproxen
- Fenoprofen
- Ketoprofen
- Flurbiprofen
- Oxaprozin

7. Turunan asam enolat

- Piroksikam
- Meloksikam
- Nabumeton

8. Inhibitor selektif COX-2

- Celecoxib
- Pyrazone
- Valdecoxib
- Etoricoxib

2.1.4 Farmakokinetik

Berbagai anti inflamasi non steroid menunjukkan beberapa kesamaan farmakokinetik, meliputi availabilitas oral tinggi, ikatan protein tinggi, dan diabsorpsi sebagai obat aktif (kecuali sulindac dan nabumeton, yang membutuhkan konversi hepatic untuk aktivitas). Perbedaan yang penting pada obat ini adalah waktu paruh plasma yang bervariasi dari yang pendek seperti tolmetin sampai yang lama seperti piroxicam. Perbedaan ini berpengaruh pada frekuensi pemberian yang secara potensial berhubungan dengan kepatuhan terapi. Eliminasi obat ini secara luas tergantung pada aktivasi hepatic, dengan sejumlah kecil fraksi obat aktif dieksresi melalui ginjal. Obat ini berpenetrasi ke cairan sendi, mencapai sekitar 60% kadar plasma (Dipiro, J. T. et al. 2005).

Tabel 2.1. Sifat farmakokinetik beberapa obat anti inflamasi non steroid

Obat	Waktu mencapai plasma puncak (jam)	Waktu paruh plasma (jam)	Ikatan protein (%)	Ekskresi urine (%)	Catatan
Celecoxib	2-4	11	97	57	H, R
Diclofenac	2-3	1-2	99	65	F
Etodolac	1.3	7	99	84	E, H
Fenoprofen	2	2.5-3	99	95	H
Flurbiprofen	0.5-4	6	99	95	H R
Ibuprofen	1	2r	90-99	90	H
Indomethacin	1-2	1.8-2.5	90-99	60	E, h
Ketoprofen	0.5-2	2-4	99	90	h, R
Ketorolac	0.5-1	4-6	99	91	h, R
Meclofenamate sodium	0.5-2	2-4	ekstensif	70	h
Meloxicam	4-5	15-20	99	40	E ^b
Nabumetone ^a	2.5	24	99	80	h, R
Naproxen	2-4	14	99	90+	h, R
Oxaprozin	3-6	36-92	99.9	65	h, R
Piroxicam	2-4	30-86	99	66	E, h
Rofecoxib	2-3	17	87	72	H, R
Sulindac ^a	2	16-18	98	80	E, h
Tolmetin	0.5-1	5	99	100	h

Keterangan :

- a. sifat-sifat dari metabolit aktif obat ini
- b. tidak direkomendasikan untuk penderita ginjal berat dan penyakit hati
- E. siklus enterohepatik
- F. metabolisme *first pass* ekstensif
- h. penyesuaian dosis diperlukan pada pasien gangguan hati
- H. penyesuaian dosis direkomendasikan untuk pasien gangguan hati
- R. penyesuaian dosis diperlukan untuk pasien gangguan ginjal

[Sumber : Craig, C.R. & Stitzel, R.E.]

2.1.5 Pemakaian klinis

Obat anti inflamasi steroid efektif mengatasi nyeri akut ataupun kronis. Penggunaan anti inflamasi non steroid sering diresepkan untuk pasien osteoarthritis setelah pengobatan dengan asetaminofen tidak efektif atau pada pasien osteoarthritis disertai inflamasi. Semua obat ini mempunyai efek analgetik dan anti inflamasi yang sama. Efek analgetik dimulai dalam beberapa jam sedangkan efek anti inflamasi memberikan hasil membutuhkan terapi berkelanjutan 2 sampai 3 minggu.

Dari suatu penelitian sistematik dari anti inflamasi non steroid untuk osteoarthritis ditemukan tidak ada bukti yang mendukung adanya perbedaan yang berarti dari efikasi obat ini. Respons individu berbeda antara obat anti inflamasi non steroid. Pemilihan obat sering didasarkan pada pengalaman individu. Untuk menilai efikasi secara individu, dibutuhkan percobaan dengan waktu dan dosis yang memadai (2-3 minggu). Jika percobaan pertama gagal, senyawa dalam kelas kimia yang sama atau berbeda dapat dicoba sampai diperoleh senyawa yang efektif. Pasien harus memahami pendekatan ini, kepatuhan pasien sangat penting dalam penilaian efikasi obat. Kombinasi dua anti inflamasi non steroid meningkatkan efek samping tanpa disertai penambahan keuntungan. Inhibitor COX-2 menunjukkan keuntungan analgetik yang sama jika dibandingkan dengan anti inflamasi non steroid tradisional (Dipiro, J. T. et al. 2005).

2.1.6 Efek yang tidak diinginkan

Berbagai toksisitas yang disebabkan oleh obat anti inflamasi non steroid umumnya dihasilkan dari penghambatan sintesis prostaglandin. Kemampuan obat anti inflamasi non steroid untuk meningkatkan sekresi asam lambung dan menghambat pembekuan darah bisa menyebabkan toksisitas terhadap saluran cerna. Efek samping ringan dapat dikurangi dengan penyesuaian dosis, penggunaan antasida atau waktu pemberian obat setelah makan (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.).

Kehilangan darah dari saluran cerna dan anemia defisiensi besi juga dapat terjadi. Toksisitas yang lebih serius dapat terjadi karena terapi obat anti inflamasi non steroid dalam waktu lama, dapat terjadi seperti ulserasi peptik dan kadang-kadang pendarahan saluran cerna (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.).

Efek samping yang paling umum obat anti inflamasi non steroid terkait saluran cerna, hal ini berpengaruh terhadap banyaknya kegagalan terapi. Keluhan ringan berupa mual, dispepsia, anoreksia, nyeri abdomen, flatulens dan diare terjadi 10 sampai 60% pasien. Lokasi kerusakan saluran cerna yang paling umum terjadi pada mukosa lambung dan usus. Insiden ulcer lambung karena penggunaan obat ini diperkirakan 11 sampai 13%, sedangkan ulcer doudenal 7% sampai 10%. Komplikasi saluran cerna yang serius meliputi perforasi, obstruksi lambung, dan pendarahan saluran cerna terjadi pada 1,5% sampai 4% pasien pertahun (Dipiro, J. T. et al. 2005).

Efek samping yang lain terkait penggunaan anti inflamasi non steroid adalah penyakit ginjal meliputi insufisiensi ginjal akut, nefropati tuboluinterstitial, hiperkalemia dan nekrosis ginjal. Mekanisme kerusakan karena anti inflamasi non steroid melalui toksisitas langsung dan penghambatan prostaglandin lokal yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah ginjal. Pasien yang beresiko tinggi terhadap kondisi terkait penurunan aliran darah ginjal meliputi insufisiensi ginjal kronik, gagal jantung kongestive, penyakit hati berat, sindroma nefrotik, lanjut usia, dan pasien yang menjalani terapi diuretik. Monitoring kreatinin darah sebaiknya dilakukan 3-7 hari setelah pemberian obat anti inflamasi non steroid pada pasien dengan resiko tinggi terjadi efek samping (Dipiro, J. T. et al. 2005).

Obat anti inflamasi non steroid juga dapat meningkatkan reaksi sensitifitas meliputi bronkospasme, memperberat asma, urtikaria, polips hidung dan kadang-kadang reaksi anafilaksis. Obat anti inflamasi non steroid menghambat kontraksi uterus dan dapat menyebabkan *premature closure* dari fetal *duktus arteriosus*.

Efek samping yang tidak terkait dengan penghambatan sintesis prostaglandin meliputi efek hepatis (hepatitis, nekrosis hati, jaundice kolestasis, peningkatan serum aminotransferase), efek dermal (fotosensitifitas, *stevens-johnson syndrome*, *toxic epidermal necrolysis*), efek SSP (sakit kepala, pusing, mengantuk, berdebar), efek okular (gangguan retina) dan efek ginjal (nefritis interstitial akut, nekrosis papillari akut) (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.).

2.1.7 Kontra indikasi dan interaksi obat

2.1.7.1 Kontra indikasi (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.)

Pemberian secara bersamaan dengan faktor yang meningkatkan resiko pendarahan saluran cerna yang diinduksi obat anti inflamasi non steroid, disamping faktor lain seperti riwayat penyakit usus, usia lanjut, status kesehatan yang buruk, durasi terapi obat anti inflamasi non steroid, merokok dan konsumsi alkohol berat. Karena efek renal obat anti inflamasi non steroid, maka perlu perhatian khusus untuk pasien dengan gangguan ginjal, gagal jantung, hipertensi dan udem.

Penggunaan obat anti inflamasi non steroid kontra indikasi pada seseorang yang mempunyai riwayat reaksi hipersensitifitas terhadap salisilat atau obat anti inflamasi non steroid lain. Status asmaatik merupakan faktor resiko utama untuk reaksi ini. Obat anti inflamasi non steroid selama kehamilan hanya digunakan bila menunjukkan keuntungan yang potensial dibandingkan resiko terhadap fetus.

2.1.7.2 Interaksi obat (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.)

Ada beberapa interaksi obat yang signifikan yang umum pada obat anti inflamasi non steroid. Toksisitas saluran cerna yang diinduksi obat anti inflamasi non steroid meningkat jika diberikan bersamaan dengan kortikosteroid pada penggunaan lama, diberikan bersamaan dengan obat anti inflamasi non steroid lain, bisfosfonat atau anti koagulan. Adanya obat anti inflamasi non steroid juga bisa berkompetisi terhadap ikatan protein dengan warfarin, sehingga resiko pendarahan saluran cerna meningkat jika obat ini diberikan bersamaan. Senyawa-senyawa yang menyebabkan trombostopenia seperti obat antineoplastik *myelosuppresif* bisa juga meningkatkan resiko pendarahan.

Obat anti inflamasi non steroid bisa menurunkan klirens metotreksat sehingga menyebabkan toksisitas hematologi dan saluran cerna berat tetapi hal ini tidak menjadi masalah yang signifikan pada penggunaan metotreksat dosis rendah seperti pada pengobatan artritis rematik, tetapi pada penggunaan metotreksat dosis yang lebih besar seperti pada psoriasis atau kanker dapat menimbulkan toksisitas.

Obat anti inflamasi non steroid ketika digunakan bersamaan dengan senyawa *immunosuppresif* proses dapat menutupi gejala-gejala demam dan infeksi. Obat anti inflamasi non steroid menurunkan sintesis prostaglandin di ginjal

sehingga obat ini dapat meningkatkan nefrotoksisitas dari senyawa seperti aminoglikosida, amfoterisin B, cidofovir, cisplatin, cyclosporine dan vancomycin. Obat anti inflamasi non steroid bisa menurunkan ekskresi ginjal dari litium, menurunkan efektifitas obat-obat anti hipertensi seperti β -bloker dan diuretik. Usia lanjut dan penurunan fungsi ginjal resiko yang besar terjadi interaksi ini. Peningkatan enzim hepatic bisa terjadi pada beberapa obat anti inflamasi non steroid.

2.1.8 Tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid

Obat anti inflamasi non steroid merupakan salah satu obat yang sangat umum digunakan. Di Amerika Serikat, setiap tahunnya lebih dari 70 juta peresepan obat anti inflamasi non steroid dan lebih dari 30 milyar sediaan obat bebas anti inflamasi non steroid terjual. Obat anti inflamasi non steroid umumnya ditoleransi dengan baik pada penggunaan jangka pendek. Penggunaan jangka panjang, obat ini dihubungkan dengan komplikasi saluran cerna. Efek samping pada saluran cerna ini berpengaruh terhadap besarnya kegagalan terapi dan memperburuk kondisi kesehatan pasien (Barrison, F. A., & Wolfe, M. M.1999).

Pasien yang menggunakan obat anti inflamasi non steroid beresiko tiga kali lebih besar mengalami komplikasi saluran cerna daripada pasien yang tidak menggunakan obat ini. Ada atau tidaknya gejala gangguan saluran cerna tidak berkorelasi dengan patologi saluran cerna, sehingga sangat penting untuk mengidentifikasi pasien dengan resiko yang lebih besar mengalami komplikasi. Faktor resiko tersebut meliputi : usia, riwayat ulcer, penggunaan anti inflamasi non steroid bersamaan glukokortikoid, dosis yang lebih tinggi (penggunaan lebih dari satu jenis anti inflamasi non steroid), pemberian bersamaan antikoagulan, penyakit sistemik yang serius, kondisi infeksi *H. Pylori*, merokok dan pengguna alkohol (Barrison, F. A., & Wolfe, M. M.1999).

Gejala abdominal terkait penggunaan anti inflamasi non steroid sulit diprediksi, maka pasien yang mengalami ulcer akut setelah menggunakan obat ini sebaiknya menghentikan terapi atau diganti dengan analgetik yang tidak toksik seperti asetaminofen.

Jika terapi anti inflamasi non steroid harus dilanjutkan, untuk mengurangi efek samping anti inflamasi non steroid dapat dilakukan dengan beberapa strategi, meliputi :

1. Pemberian bersamaan senyawa profilaksis terhadap ulcer saluran cerna yang diinduksi oleh anti inflamasi non steroid, antara lain :

- a. Sukralfat

Sukralfat merupakan kompleks dari sukrosa sulfat dengan aluminium hidroksida. Sukralfat mempunyai aktifitas anti peptik. Sukralfat juga terikat pada protein-protein bebas dengan demikian konsentrasi sukralfat pada jaringan ulcer lebih tinggi daripada jaringan normal. Efek samping obat ini minimal karena sifat absorpsinya jelek (Herfindal, E.T., et al., 1992). Sukralfat dinyatakan dapat menurunkan kerusakan mukosa saluran cerna terkait penggunaan anti inflamasi non steroid. Meskipun demikian, dari studi lain dinyatakan bahwa sukralfat tidak menunjukkan keuntungan yang signifikan dalam pencegahan ulcer lambung pada pasien osteoarthritis yang mendapat terapi anti inflamasi non steroid (Barrison, F. A., & Wolfe, M. M.1999).

- b. Antagonis reseptor H2

Antagonis reseptor H2 merupakan golongan yang paling umum diberikan untuk profilaksis peptik ulcer. Obat golongan ini tersedia empat jenis yaitu simetidin, ranitidin, famotidin dan nizatidin. Terdapat perbedaan diantaranya dalam hal potensi, struktur kimia, efek samping dan interaksi obat. Famotidin merupakan jenis yang paling potensial diikuti oleh nizatidin, ranitidin dan simetidin. Antagonis reseptor H2 secara kompetitif menghambat reseptor H2 pada sel-sel parietal menyebabkan penghambatan sekresi asam lambung. Efek ini bersifat *reversible* dan tergantung dosis (Herfindal, E.T., et al., 1992).

- c. Inhibitor pompa proton

Omeprazol terikat secara *irreversible* terhadap pompa proton dari sel parietal dan menghambat sekresi asam. Efek samping sama dengan antagonis reseptor H2 meliputi: sakit kepala dan pusing. Karena efek penekanan sekresi asam omeprazol yang kuat maka harus waspada terhadap kejadian tumor karsinoid lambung. Omeprazol tidak diindikasikan untuk terapi pemeliharaan. Lama penggunaan yang dianjurkan sekitar 4 minggu (Herfindal, E.T., et al.,

1992). Dari penelitian dinyatakan omeprazole lebih baik dibandingkan ranitidin dalam mencegah ulser saluran cerna pada pasien artritis yang mendapat terapi anti inflamasi non steroid (Barrison, F. A., & Wolfe, M. M.1999).

d. Analog prostaglandin

Misoprostol dinyatakan memiliki efektifitas sangat tinggi dalam mencegah ulcer yang diinduksi anti inflamasi non steroid, tetapi penggunaannya terbatas karena beberapa efek samping seperti diare dan nyeri abdomen terkait dengan meningkatnya pembentukan siklik adenosin monofosfat dalam usus halus dan meningkatkan kontraktilitas uterus yang dapat memicu aborsi spontan (Barrison, F. A., & Wolfe, M. M.1999).

2. Pengembangan anti inflamasi non steroid yang lebih aman

Beberapa modifikasi dalam formulasi obat anti inflamasi non steroid telah dikembangkan untuk mengurangi toksisitasnya. Dari suatu studi yang dikonfirmasi dengan endoskopi bahwa insiden kerusakan mukosa saluran cerna menurun dengan menggunakan nabumeton, etodolac, dan meloxicam. Keamanan meloxicam karena dominan menghambat COX-2 dan efeknya minimal pada COX-1. Nabumeton dan etodolac dominan menghambat COX-2 pada dosis rendah tetapi pada dosis yang lebih tinggi penghambatan COX-2 berkurang. Senyawa-senyawa ini juga memiliki sifat lain yang menentukan keamanannya. Etodolac memiliki kadar re-sirkulasi enterohepatik yang rendah dan waktu paruh yang pendek, nabumeton merupakan formulasi *prodrug nonacidic* dan tidak mengalami re-sirkulasi enterohepatik. Inhibitor selektif COX-2 celecoxib dan rofecoxib telah dikembangkan dengan tujuan meningkatkan keamanan terhadap saluran cerna. Dari penelitian menunjukkan obat ini memiliki efikasi sebanding dengan anti inflamasi non steroid tradisional tetapi efek samping pada saluran cerna minimal (Dipiro, J. T. et al. 2005).

2.1.9 Tinjauan obat anti inflamasi non steroid meloxicam dan natrium diklofenak

2.1.9.1 Meloxicam

Meloxicam termasuk obat anti inflamasi non steroid oksikam yang diindikasikan pada pengobatan osteoarthritis dan rematik arthritis. Perlu pertimbangan keuntungan, resiko dan pilihan pengobatan lain sebelum memutuskan pengobatan dengan obat anti inflamasi non steroid. Pemberian dosis efektif terendah dan durasi penggunaan terpendek merupakan salah satu strategi untuk mengurangi efek samping penggunaan obat anti inflamasi non steroid.

Meloxicam dinyatakan lebih selektif menghambat COX-2 tetapi selektifitasnya lebih kecil daripada celecoxib atau rofecoxib. Pada pasien dewasa, dosis harian maksimum yang direkomendasikan 15 mg. Pada pasien yang menjalani hemodialisis adalah 7,5 mg.

Obat anti inflamasi non steroid termasuk meloxicam dapat menyebabkan gangguan saluran cerna yang serius. 1 dari 5 pasien yang mengalami gangguan saluran cerna serius simptomatik. Resiko efek samping obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna pada pasien dengan riwayat peptik ulcer atau pendarahan saluran cerna meningkat 10 kali dibandingkan pasien yang tidak mempunyai riwayat penyakit tersebut.

Bioavailabilitas meloxicam kapsul mencapai 89% setelah pemberian dosis oral tunggal. Tidak terjadi interaksi farmakokinetik pemberian meloxicam dengan antasida dan makanan. Meloxicam sekitar 99,4% terikat pada protein terutama albumin. Fraksi ikatan protein tidak tergantung konsentrasi obat, tetapi akan menurun menjadi 99% pada pasien dengan penyakit ginjal. Ikatan protein meloxicam tidak dipengaruhi oleh fungsi hati sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan fungsi hati ringan sampai sedang, untuk pasien dengan penyakit hati berat belum ada penelitian yang memadai.

Meloxicam berpenetrasi ke dalam sel-sel darah merah kira-kira 10% setelah pemberian oral. Meloxicam terkonsentrasi dalam cairan sinovial. Metabolisme terutama di hati. Studi in vitro menunjukkan bahwa CYP2C9 berperan penting dalam jalur metabolisme dan CYP3A4 tetapi perannya lebih kecil. Eksresi metabolit melalui urin dan feses, rata-rata T_{1/2} eliminasi 15-20 jam.

2.1.9.2 Natrium diklofenak

Natrium diklofenak merupakan analgetik anti inflamasi non steroid yang mekanisme kerjanya terkait dengan penghambatan sintesis prostaglandin. Natrium diklofenak digunakan pada pengobatan osteoarthritis dan rematik arthritis. Natrium diklofenak menunjukkan selektifitas yang setara antara COX-1 dan COX-2.

Natrium diklofenak 100% diabsorpsi setelah pemberian oral. Obat ini akan mengalami *first-pass* metabolisme sehingga hanya 50% dari obat yang diabsorpsi terdapat dalam sistemik. Absorpsi tidak signifikan dipengaruhi oleh makanan. Natrium diklofenak lebih dari 99% terikat pada protein terutama albumin. Natrium diklofenak berdifusi ke cairan sinovial.

Eliminasi melalui metabolisme dan ekskresi urin dan empedu. Efek hepatic natrium diklofenak dapat menyebabkan peningkatan enzim transaminase hati selama pengobatan. Peningkatan 3 kali atau lebih nilai transaminase normal terjadi pada 15% pasien yang menggunakan natrium diklofenak. Peningkatan transaminase dapat terjadi setelah 2 bulan pertama pengobatan. Monitor transaminase secara berkala harus dilakukan pada pasien yang menjalani pengobatan natrium diklofenak jangka lama karena hepatotoksisitas dapat terjadi tanpa disertai gejala. Berdasarkan data *postmarketing*, monitor harus dilakukan 4-8 minggu setelah pengobatan. Jika peningkatan transaminase persisten dan tanda atau gejala klinik menunjukkan terjadi hepatotoksisitas maka pengobatan harus dihentikan. Gejala klinik terjadinya hepatotoksisitas meliputi : mual, *fatigue*, diare, pruritus, *jaundice*, nyeri perut atas kanan dan gejala seperti flu. Efek samping yang sering meliputi nyeri abdomen, konstipasi, diare, dispepsia, *flatulens*, perforasi, mual, ulcer dan muntah.

2.2 Nyeri pinggang bawah (*low back pain*) (WHO, 1999) (Sidharta, P. 1985)

2.2.1 Definisi

Nyeri pinggang bawah atau *low back pain* merupakan rasa nyeri, ngilu, pegal yang terjadi di daerah pinggang bagian bawah. Nyeri pinggang bawah bukanlah diagnosis tapi hanya gejala akibat dari penyebab yang sangat beragam.

Nyeri pinggang bawah menurut perjalanan kliniknya dibedakan menjadi dua yaitu:

A. Nyeri pinggang bawah akut (*Acute low back pain*)

Rasa nyeri yang menyerang secara tiba-tiba, rentang waktunya hanya sebentar, antara beberapa hari sampai beberapa minggu. Rasa nyeri ini dapat hilang atau sembuh. *Acute low back pain* dapat disebabkan karena luka traumatik seperti kecelakaan mobil atau terjatuh, rasa nyeri dapat hilang sesaat kemudian. Kejadian tersebut selain dapat merusak jaringan, juga dapat melukai otot, ligamen dan tendon. Penatalaksanaan awal nyeri pinggang akut terfokus pada istirahat dan pemakaian analgetik.

B. Nyeri pinggang bawah kronis (*Chronic low back pain*)

Rasa nyeri yang menyerang lebih dari 3 bulan atau rasa nyeri yang berulang-ulang atau kambuh kembali. *Chronic low back pain* dapat terjadi karena osteoarthritis, reumatoid arthritis, proses degenerasi discus intervertebralis dan tumor.

2.2.2 Epidemiologi

Nyeri pinggang merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting pada semua negara. Secara keseluruhan, *LBP* merupakan keluhan yang paling banyak dijumpai (49 %). Pada negara maju prevalensi orang terkena *LBP* adalah sekitar 70-80 %.

2.2.3 Penyebab

Penyebab nyeri pinggang bawah bermacam-macam dan multifaktor. Di antaranya meliputi :

1. Trauma
2. Infeksi
3. Neoplasma
4. Degenerasi
5. Kongenital

2.2.4 Faktor resiko

Faktor resiko nyeri pinggang meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, etnis, merokok, pekerjaan, paparan getaran, angkat beban yang berat yang berulang-ulang, membungkuk, duduk lama, geometri kanal lumbal spinal dan faktor psikososial. Pada laki-laki resiko nyeri pinggang meningkat sampai usia 50 tahun kemudian menurun, tetapi pada wanita tetap terus meningkat. Peningkatan insiden pada wanita lebih 50 tahun kemungkinan berkaitan dengan osteoporosis.

2.2.5 Diagnosa

1. Anamnesa

Jenis sakit pinggang harus dilukiskan oleh pasien sendiri. Pasien harus diberi waktu dan kebebasan yang cukup untuk mengemukakan keluhannya, sehingga dapat ditetapkan jenis sakit pinggang dengan tepat. Sakit pinggang yang secara anamnesis sukar dikenal, tetapi pada pemeriksaan radiologi mudah diketahui adalah sakit pinggang pada osteoporosis.

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik secara komprehensif pada pasien dengan nyeri pinggang meliputi evaluasi sistem neurologi dan muskuloskeletal. Pemeriksaan neurologi meliputi evaluasi sensasi tubuh bawah, kekuatan dan refleks-refleks, motorik, sensorik, dan beberapa test lain.

3. Pemeriksaan penunjang

X-ray adalah gambaran radiologi yang mengevaluasi tulang, sendi, dan luka degeneratif pada spinal. Gambaran *X-ray* sekarang sudah jarang dilakukan, sebab sudah banyak peralatan lain yang dapat meminimalisir waktu penyinaran sehingga efek radiasi dapat dikurangi. *X-ray* merupakan tes yang sederhana, dan sangat membantu untuk menunjukkan keabnormalan pada tulang. Seringkali *X-ray* merupakan penunjang diagnosis pertama untuk mengevaluasi nyeri punggung,

dan biasanya dilakukan sebelum melakukan tes penunjang lain seperti *MRI* atau *CT scan*.

2.2.6 Penatalaksanaan

- Obat analgetik yang umum digunakan adalah analgetik anti inflamasi non steroid. Sangat bermanfaat untuk menghilangkan rasa nyeri mempunyai khasiat antipiretik dan antiinflamasi.

- Fisioterapi

Dapat dilakukan dengan pemanasan, akupunktur, pemijatan, dan sebagainya.

- Operasi

Tipe operasi yang dilakukan oleh dokter bedah tergantung pada tulang belakang/punggung pasien.

2.3 Sindrom akar saraf leher (*Cervical root syndrome*) (Sidharta, P. 1985)

2.3.1 Definisi

Cervical root syndrome atau sindroma akar saraf leher adalah suatu keadaan yang disebabkan oleh iritasi atau penekanan akar saraf servikal oleh penonjolan *discus intervertebralis*, gejalanya adalah nyeri leher yang menyebar ke bahu, lengan atas atau lengan bawah, parastesia, dan kelemahan atau spasme otot. Rasa nyeri di picu atau diperberat dengan gerakan atau posisi leher tertentu dan akan disertai nyeri tekan serta keterbatasan gerakan leher.

2.3.2 Diagnosa

Anamnesa adalah hal-hal yang menjadi sejarah kasus pasien, juga berguna untuk menentukan diagnosa, misalnya dengan pendekatan psikiatri terhadap depresi yang kadang merupakan faktor dasar nyeri bahu ini.

2.3.3 Penatalaksanaan

- Obat

Obat penghilang nyeri atau relaksan otot dapat diberikan pada fase akut. Obat ini biasanya diberikan selama 7-10 hari. Jenis obat yang banyak digunakan biasanya dari golongan analgetik anti inflamasi non steroid. Bila keadaan nyeri dirasakan begitu berat, kadang-kadang diperlukan juga analgetik golongan narkotik seperti kodein, meperidin, bahkan bisa juga diberikan morfin. Ansiolitik dapat diberikan pada pasien yang mengalami ketegangan mental.

- Fisioterapi

Tujuan utama penatalaksanaan adalah reduksi dan resolusi nyeri, perbaikan atau resolusi defisit neurologis dan mencegah komplikasi atau keterlibatan *medulla spinalis* lebih lanjut.

- Operasi

Tindakan operatif lebih banyak ditujukan pada keadaan yang disebabkan kompresi terhadap radiks saraf atau pada penyakit medula spinalis yang berkembang lambat serta melibatkan tungkai dan lengan. Pada penanggulangan kompresi tentunya harus dibuktikan dengan adanya keterlibatan neurologis serta tidak memberikan respon dengan terapi medikamentosa biasa.

2.4 Tinjauan tentang Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta

2.4.1 Sejarah Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta (Informasi pelayanan, 2007)

Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta, berlokasi di jalan Bendungan Hilir No. 17 Pejompongan Jakarta Pusat dibangun diatas lahan seluas 42.586 m². Cikal bakal Rumah Sakit ini berawal dari sebuah kegiatan pelayanan kesehatan berupa perawatan pasien di jalan Cut Meutia No. 16 dan klinik bersalin di jalan Citandui No. 4 dan jalan Citandui No. 2 Menteng Jakarta Pusat yang semuanya itu dikelola oleh Dinas Kesehatan Komando Daerah Maritim Djakarta yang berkedudukan di jalan Prapatan No. 48 Djakarta.

Dengan berkembangnya TNI-AL dan tuntutan kebutuhan pelayanan dan perawatan kesehatan, maka dibangun sebuah rumah sakit di Bendungan Hilir dan diresmikan pada tanggal 1 Agustus 1957 diberi nama Rumah Sakit Angkatan Laut Djakarta, sebagai komandan dipercayakan kepada Mayor Laut (K) dr. Gandi, AT. Pada saat itu prasarana dan fasilitas rumah sakit sangat sederhana, diwakili oleh 5 orang dokter yang terdiri dari dokter bedah, anak, kebidanan, penyakit dalam dan satu orang dokter umum.

Pada tanggal 15 Mei 1974, Rumah Sakit ini berganti nama dengan Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo, berdasarkan Surat Keputusan Kepala Staf Angkatan Laut No. Skep/5041.2/II/1974 tanggal 20 Februari 1974. Seiring dengan pergantian nama, rumah sakit ini mengalami kemajuan sangat pesat melaksanakan penelitian dan pengembangan bidang kesehatan dan rumah sakit. Rumah sakit ini juga mampu mewujudkan predikat Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo sebagai rumah sakit pendidikan bagi mahasiswa institusi pendidikan kesehatan antara lain : program studi kedokteran, keperawatan, kebidanan, farmasi/apoteker, psikologi, kesehatan masyarakat dan lain-lain, serta memberi peluang terhadap riset, penelitian program sarjana dan master bidang kesehatan dan non kesehatan yang berkaitan dengan rumah sakit.

2.4.2 Pelayanan Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta

Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta menyelenggarakan berbagai pelayanan kesehatan antara lain pelayanan gawat darurat, pelayanan rawat jalan, rawat inap, rawat intensif, farmasi dan radiologi.

Pelayanan rawat jalan Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta berlokasi di gedung A dan gedung B rawat jalan, dilakukan waktu pagi dengan tugas pokok menetapkan diagnosis, melaksanakan pengobatan dan pemulihan penyakit pada penderita rawat jalan atau melakukan rujukan ke unit lain ataupun ke pelayanan kesehatan diluar Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta. Pelayanan rawat jalan ditata dengan baik dan dilaksanakan oleh tenaga spesialis dan sub spesialis meliputi : penyakit dalam, alergi, jantung, paru, ginjal dan hipertensi, kebidanan dan kandungan, kesehatan anak, keluarga berencana, BKIA dan laktasi, bedah umum, bedah orthopaedi, bedah urologi, bedah saraf, bedah plastik, mata, THT, saraf,

kulit dan kelamin, psikologi, psikiatri, rehabilitasi medik, dokgium, periodonsi, bedah mulut, gizi.

Departemen farmasi Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta memberikan pelayanan bagi pasien dalam dan luar rumah sakit dalam arti melayani pasien dinas dan keluarga serta kebutuhan obat untuk masyarakat umum. Gerai farmasi tersebar di beberapa tempat strategis, sehingga memudahkan bagi pasien memperoleh kebutuhan obat meliputi : apotek dinas rawat jalan dan apotek dinas rawat mondok untuk melayani anggota PNS TNI Angkatan Laut beserta keluarga, apotek Yanmasum untuk dinas dan umum dan apotek ASKES untuk pasien ASKES rawat jalan dan rawat inap.

Sistem distribusi obat dilakukan dengan sistem kombinasi distribusi yaitu cara *individual prescription* dan *unit dose*. Pendistribusian penyediaan obat berdasarkan resep dokter dan penyediaan obat berdasarkan sekali minum. Selain melayani kebutuhan obat dan alat kesehatan untuk pasien, departemen farmasi juga memberikan layanan konseling obat yaitu pemberian penjelasan mengenai cara minum, penyimpanan, efek samping dan lain-lain. Seluruh kegiatan farmasi dibawah pengawasan Apoteker, alat maupun obat berasal dari sumber yang jelas dan resmi.

2.4.3 Kriteria pasien di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta

Kriteria pasien dibedakan atas pasien dinas dan PNS TNI-AL, pasien umum dan pasien ASKES.

Pasien dinas dan PNS TNI-AL adalah pasien yang memperoleh pelayanan kesehatan di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta yang berasal dari anggota PNS TNI-AL beserta keluarga yang fasilitas pelayanan perawatannya diatur berdasarkan tingkat kepangkatan dan golongan.

Pasien umum adalah pasien yang memperoleh pelayanan kesehatan di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta yang terdiri dari pasien umum langsung bayar dan pasien umum yang mendapat pelayanan kesehatan dengan menggunakan pembayaran tidak langsung melainkan melalui jaminan perusahaan atau asuransi.

Pasien ASKES adalah pasien yang mendapat pelayanan kesehatan di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta yang berasal dari pegawai negeri sipil dan pensiunan beserta keluarga yang termasuk dalam daftar kartu ASKES.

2.4.4 Poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta

Dari penelitian pendahuluan yang telah dilakukan pada bulan Oktober 2010 di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta, diperoleh informasi data kunjungan pasien peserta ASKES yang menjalani terapi rawat jalan di poliklinik penyakit saraf bulan Juli sampai September 2010 sebagai berikut :

1. Jumlah pasien dengan diagnosa penyakit yang umum mendapat terapi obat analgetik anti inflamasi non steroid adalah 179 orang dengan jumlah kunjungan adalah 312, terdiri dari 23 kunjungan pasien baru dan 289 kunjungan pasien lama, dengan rincian sebagai berikut :

1. Nyeri pinggang bawah (<i>LBP</i>)	: 123 kunjungan
2. Syndrom akar syaraf leher (<i>CRS</i>)	: 52 kunjungan
3. HNP (<i>Hernia Nukleus Pulposus</i>)	: 25 kunjungan
4. Myalgia	: 23 kunjungan
5. Osteoarthritis lutut	: 21 kunjungan
6. Artralgia	: 15 kunjungan
7. Cepalgia	: 15 kunjungan
8. Ischialgia	: 10 kunjungan
9. Neuralgia	: 8 kunjungan
10. Tendinitis	: 7 kunjungan
11. Brancyalgia	: 6 kunjungan
12. Artritis	: 4 kunjungan
13. Lumbago	: 2 kunjungan
14. Rematik	: 1 kunjungan

2. Umur pasien berdasarkan kelompok umur, terdiri dari :

- Kelompok umur kurang dari 45 tahun : 6 orang
- Kelompok umur 45-64 tahun : 93 orang
- Kelompok umur \geq 65 tahun : 76 orang
- Tanpa keterangan umur : 4 orang

3. Jenis obat analgetik dan anti inflamasi yang digunakan meliputi : natrium diklofenak, ketoprofen, meloxicam, piroxicam, ibuprofen, asetaminofen dan asam mefenamat.



BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan penelitian

Rancangan penelitian yang dipilih adalah observasi *cross-sectional* untuk mengetahui jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan pada pengobatan nyeri di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta dan rancangan penelitian *cohort* prospektif untuk membandingkan tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna. Pengambilan data dilakukan terhadap data primer berupa wawancara pasien dan data sekunder berupa rekam medis pasien. Wawancara dilakukan terhadap pasien rawat jalan poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta yang memenuhi kriteria inklusi. Wawancara dilakukan menggunakan questioner yang telah tervalidasi (*PADYQ : The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire*) (Sander, G. B., et al. 2002). Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan analitik.

3.2 Populasi dan sampel

Populasi adalah seluruh pasien rawat jalan yang mendapat terapi obat analgetik dan anti inflamasi non steroid di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

Sampel adalah pasien yang mendapat terapi obat analgetik dan anti inflamasi non steroid yang memenuhi kriteria inklusi.

Jumlah sampel minimal untuk *cross-sectional* berdasarkan prevalensi dispepsia terkait penggunaan anti inflamasi non steroid dihitung menggunakan rumus besar sampel berikut, yaitu :

$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 \times P \times Q}{d^2} \tag{3.1}$$
$$N = 1,96^2 \times 0,5 \times (1-0,5) / 0,1^2$$
$$N = 96$$

Ditetapkan prevalensi (P= 50%), alfa sebesar 5%, presisi (d=10%) dan Q = 1-P.

Untuk menilai tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna, jumlah sampel dihitung menggunakan rumus *cohort* prospektif yaitu: $N_1=N_2 = (Z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2 / (P_1-P_2)^2$ (3.2)

Ditetapkan $\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$ dan prevalensi ($P=50\%$).

Dari tabel uji hipotesis untuk studi *cohort* prospektif dengan signifikansi 5%, power 90% dan uji dua arah maka jumlah sampel minimal masing-masing kelompok adalah 50 orang (Lwanga, S.K. & Lemeshow, S., 1991).

Kriteria inklusi meliputi :

- a. Pasien peserta asuransi kesehatan (pasien ASKES) yang pernah mendapat terapi obat analgetik dan anti inflamasi non steroid tidak kurang dari satu minggu dan tidak lebih dari 4 minggu yang menjalani pengobatan rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.
- b. Pasien bersedia ikut dalam penelitian
- c. Pasien berusia 45 tahun atau lebih

Kriteria eksklusi meliputi :

- a. Pasien dengan riwayat infeksi *H. pylori*
- b. Pasien mendapat terapi antikoagulan
- c. Pasien mendapat terapi kortikosteroid

3.3 Etik penelitian

Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan subyek penelitian pada pasien rawat jalan poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta. Penelitian ini mengikutsertakan sekitar 100 pasien peserta ASKES yang berobat ke poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta dan mendapat obat anti inflamasi non steroid. Keikutsertaan pasien bersifat sukarela. Sebelum wawancara, lembar persetujuan diberikan kepada setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Diawal wawancara, pasien yang menjadi subyek penelitian mendapatkan penjelasan tentang maksud dan tujuan dari penelitian serta informasi yang telah diperoleh dari pasien akan dijamin kerahasiaannya. Hanya pada kelompok tertentu saja informasi tersebut akan peneliti sajikan, utamanya dilaporkan pada hasil penelitian. Jika pasien tersebut bersedia maka harus menandatangani lembar persetujuan, namun apabila pasien tidak bersedia maka

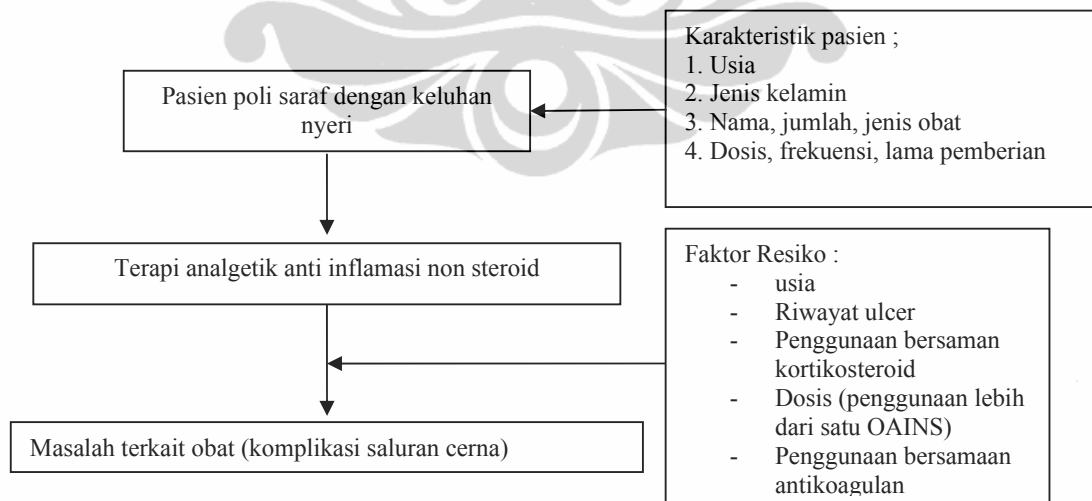
peneliti akan tetap menghormati hak-hak pasien. Lembar persetujuan sebagai responden (*informed consent*) pada lampiran 2.

3.4 Landasan teori

Anti inflamasi non steroid merupakan salah satu obat yang sangat umum digunakan. Meskipun obat ini sangat berguna untuk menghilangkan nyeri dan peradangan, obat ini juga mengakibatkan efek samping yang serius. Efek samping yang paling umum terkait saluran cerna. Efek samping pada saluran cerna umumnya simptomatik meliputi reflux, kembung, nyeri abdomen, diare dan konstipasi dan kondisi yang serius meliputi erosi saluran cerna, ulkus lambung dan usus, perforasi dan pendarahan (Kean, W. F., Rainsford, K. D., & Kean I. R. L. 2008).

Obat anti inflamasi non steroid umumnya ditoleransi dengan baik pada penggunaan jangka pendek. Penggunaan jangka panjang, obat ini dihubungkan dengan komplikasi saluran cerna. Efek samping pada saluran cerna ini berpengaruh terhadap besarnya kegagalan terapi dan memperburuk kondisi kesehatan pasien (Barrison, F. A., & Wolfe, M. M. 1999).

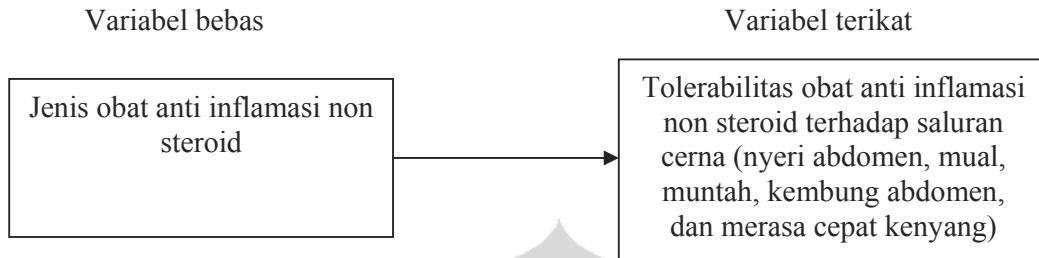
Kerangka landasan teori



Gambar 3.1. Kerangka landasan teori

3.5 Kerangka konsep dan hipotesis penelitian

Kerangka konsep



Gambar 3.2. Kerangka konsep

Hipotesis

Ada perbedaan tolerabilitas antara meloxicam dengan natrium diklofenak terhadap saluran cerna.

3.6 Variabel penelitian dan definisi operasional

3.6.1 Variabel penelitian

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna sedangkan variabel bebasnya adalah jenis obat anti inflamasi non steroid yang diberikan pada pasien yang menjalani pengobatan rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

3.6.2 Definisi operasional

a. Jenis obat adalah nama generik obat analgetik dan anti inflamasi non steroid yang diterima responden saat menjalani pengobatan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo, Jakarta.

Kategori : meloxicam dan natrium diklofenak

Skala : Nominal

b. Umur adalah umur responden dalam tahun, yang dihitung dari tahun pertama lahir hingga ulang tahun terakhir yang telah dijalani saat penelitian

Skala : Ordinal

Kategori :

a. Kelompok umur 45-54 tahun

- b. Kelompok umur 55-64 tahun
- c. Kelompok umur ≥ 65 tahun
- c. Jenis kelamin adalah jenis kelamin responden
Skala : Nominal
Kategori :
 - 1. Perempuan
 - 2. Laki-laki
- d. Lama pengobatan adalah lamanya responden mendapatkan obat analgetik dan anti inflamasi non steroid
Skala : Ordinal
Kategori :
 - 1. Kurang dari 2 minggu
 - 2. 2 minggu
 - 3. 4 minggu
- e. Tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna dinilai melalui wawancara dengan responden menggunakan kuesioner berdasarkan *PADYQ : The porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire*. Setiap responden diwawancara sebanyak tiga kali yaitu sebelum menggunakan obat, setelah 2 minggu dan 4 minggu menggunakan obat. *PADYQ* terdiri dari 11 item pertanyaan. Pertanyaan tersebut menilai keluhan gejala-gejala dispepsia terkait dengan penggunaan obat anti inflamasi non steroid meliputi: nyeri abdomen atas, muntah dan mual, kembung abdomen dan keluhan cepat kenyang (perut terasa penuh setelah makan).
 - a. Nyeri abdomen atas terdiri dari 3 item yaitu intensitas, durasi dan frekuensi pengalaman pasien tentang nyeri abdomen atas. Skor total nyeri abdomen atas maksimum 12.
 - b. Mual terdiri dari 3 item yaitu intensitas, durasi, frekuensi mual. Skor total mual maksimum 12.
 - c. Muntah, skor total maksimum 4.
 - d. Kembung abdomen terdiri dari 3 item yaitu intensitas, durasi, frekuensi kembung abdomen. Skor total untuk kembung abdomen maksimum 12.
 - e. Cepat kenyang, skor total maksimum 4.

Skor total untuk gejala dispepsia maksimum 44.

Tolerabilitas diukur dengan membandingkan rata-rata (mean) skor dispepsia dan perubahan skor sebelum menggunakan obat anti inflamasi non steroid dibandingkan terhadap skor setelah menggunakan obat anti inflamasi non steroid. Perubahan rata-rata skor yang lebih kecil menunjukkan tingkat gejala dispepsia yang lebih rendah, dan menyatakan bahwa obat tersebut memiliki tolerabilitas lebih baik (Goldstein, J. L. et al. 2002).

Skala : rasio

- f. Obat lain yang digunakan adalah obat yang digunakan untuk mengatasi kejadian terkait dengan terapi (mempengaruhi kejadian terkait terapi obat anti inflamasi non steroid).

Skala : nominal

Kategori :

1. Ada
2. Tidak ada

3.7 Prosedur pengambilan dan pengumpulan data

3.7.1. Instrumen penelitian

Dalam penelitian ini proses pengambilan dan pengumpulan data diperoleh dengan melakukan observasi dengan wawancara terstruktur dan menyebarkan kuesioner yang berhubungan dengan keluhan dispepsia terkait penggunaan obat anti inflamasi non steroid pada responden yang diteliti. Instrumen penelitian (kuesioner) pada lampiran 3.

Dalam penelitian ini proses pengambilan dan pengumpulan data diperoleh setelah sebelumnya mendapatkan izin dari pihak Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta untuk mengadakan penelitian. Sebagai langkah awal penelitian, peneliti akan menyeleksi responden dengan berpedoman pada kriteria inklusi yang sudah ditentukan dan menghitung besar sampel. Setelah mendapatkan responden yang dikehendaki maka langkah selanjutnya adalah meminta persetujuan dari responden penelitian dengan memberikan lembar persetujuan menjadi responden (*informed consent*). Setelah mendapatkan persetujuan dari responden, dilakukan observasi awal dengan wawancara terstruktur dan memberikan kuesioner kepada

responden berkaitan dengan pengalaman pasien tentang keluhan gangguan saluran cerna terkait penggunaan obat anti inflamasi non steroid dengan terlebih dahulu menjelaskan cara pengisiannya. Setelah wawancara dilakukan, data responden dilengkapi berdasarkan informasi dari rekam medik responden. Data responden dicatat ke dalam lembar pengumpul data yang telah disiapkan, meliputi :

- Nomor rekam medik
- Nama dan umur responden
- Jenis kelamin
- Diagnosa penyakit
- Riwayat penyakit dahulu
- Riwayat penyakit sekarang
- Riwayat penggunaan obat
- Hasil laboratorium yang berhubungan dengan terapi obat

Wawancara dilakukan sebanyak 3 kali yaitu sebelum menggunakan obat anti inflamasi non steroid, 2 minggu dan 4 minggu setelah menggunakan obat anti inflamasi non steroid. Wawancara pertama dilakukan dengan wawancara langsung dengan responden. Wawancara kedua dan ketiga dilakukan melalui telepon.

3.8 Analisis data

Data yang diperoleh sebagai hasil penelitian dianalisis, yang meliputi analisis :

1. Univariat

Analisis univariat berisi distribusi frekuensi yang disajikan dalam bentuk tabel untuk menggambarkan karakteristik responden penelitian.

2. Bivariat

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan *software SPSS* versi 17.0. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak terhadap saluran cerna dilakukan analisis bivariat. Analisis yang dipilih adalah uji analisis *General Linier Model* untuk pengukuran berulang (*repeated-measures*) (Dawson, B.&Trapp, R.G.). Uji ini dipilih karena pengambilan data dilakukan sebanyak 3 kali yaitu sebelum, setelah 2 minggu dan setelah 4 minggu pengobatan. Hasil analisis data pada lampiran 6 dan lampiran 7.

3.9 Tempat dan jadwal penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintoardjo Jakarta periode bulan Desember 2010 – Maret 2011.



BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakteristik responden penelitian

Jumlah responden yang diwawancarai pada penelitian yang dilakukan selama 3 bulan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta sebanyak 148 orang dan 114 orang yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 40 orang (35,09%) adalah laki-laki dan 74 orang (64,91%) adalah perempuan. Data lengkap tentang karakteristik responden dapat dilihat pada tabel 4.1. dan lampiran 4.

Tabel 4.1. Gambaran karakteristik responden penelitian

Parameter	Kategori	Jenis OAINS	
		Meloxicam (n=59)	Na. diklofenak (n=55)
Jenis kelamin	Laki-laki	16 (27,12%)	24 (43,64%)
	Perempuan	43 (72,88%)	31 (56,36%)
Usia	Kelompok usia 45-54 tahun	9 (15,26%)	8 (14,55%)
	Kelompok usia 55-64 tahun	27 (45,76%)	20 (36,36%)
	Kelompok usia ≥65 tahun	23 (38,98%)	27 (49,09%)
Lama pengobatan	<2 minggu	0(0,00)	0(0,00)
	2 minggu	32 (54,24%)	28 (50,91%)
	4 minggu	27 (45,76%)	27 (49,09%)
Pemberian senyawa gastroprotektif	Tidak ada	29 (49,15%)	7 (12,73%)
	Ada		
	Lanzoprazol	1 (1,69%)	2 (3,64%)
	Ranitidin	29 (49,15%)	46 (83,64%)

Wawancara hanya dilakukan terhadap responden yang mendapat obat anti inflamasi non steroid meloxicam dan natrium diklofenak. Hal ini disebabkan karena rancangan penelitian yang dipilih untuk menilai tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna adalah rancangan *cohort* prospektif, Dari tabel uji hipotesis untuk studi *cohort* prospektif maka jumlah sampel minimal masing-masing kelompok adalah 50 orang.

Berdasarkan hasil penelitian pendahuluan yang telah peneliti lakukan di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta pada bulan Oktober 2010, terhadap informasi data kunjungan pasien peserta ASKES yang menjalani pengobatan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta bulan Juli sampai September 2010, maka diketahui bahwa jenis obat anti inflamasi non steroid yang paling umum digunakan adalah meloxicam dan natrium diklofenak.

Kelompok responden yang mendapat meloxicam, termuda berusia 47 tahun dan yang paling tua berusia 85 tahun. Pada kelompok responden ini paling banyak termasuk kelompok usia 55-64 tahun yaitu sebanyak 27 orang (45,76%) selanjutnya kelompok usia ≥ 65 tahun sebanyak 23 orang (38,98%) dan kelompok usia 45-54 tahun sebanyak 9 orang (15,26%). Kelompok responden yang mendapat natrium diklofenak, termuda berusia 46 tahun dan yang paling tua berusia 78 tahun. Pada kelompok responden ini, paling banyak kelompok usia ≥ 65 tahun sebanyak 27 orang (49,09%), selanjutnya kelompok usia 55-64 tahun sebanyak 20 orang (36,36%) dan kelompok usia 45-54 tahun sebanyak 8 orang (14,55%). Hasil ini sesuai dengan literatur bahwa prevalensi pasien dengan keluhan nyeri meningkat seiring dengan bertambahnya usia, menyebabkan tingginya penggunaan obat anti inflamasi non steroid pada pasien lanjut usia (Schnitzer, T. J. 2005).

Responden dalam penelitian ini sebagian besar berjenis kelamin perempuan yang terdiri dari 43 orang (72,88%) pada responden yang mendapat meloxicam dan 31 orang (56,36%) pada natrium diklofenak. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa keluhan nyeri pinggang merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting pada semua negara. Secara keseluruhan, nyeri pinggang merupakan keluhan yang paling banyak dijumpai (49 %). Faktor resiko nyeri pinggang antara lain meliputi usia dan jenis kelamin. Pada laki-laki resiko nyeri pinggang meningkat sampai usia 50 tahun kemudian menurun, tetapi pada perempuan tetap terus meningkat. Peningkatan insiden pada perempuan yang berusia lebih 50 tahun kemungkinan berkaitan dengan osteoporosis. Faktor ini menyebabkan penggunaan obat anti inflamasi non steroid lebih tinggi pada perempuan (Sidharta, P. 1985).

4.2 Lama pengobatan

Lama pengobatan dihitung berdasarkan jumlah obat anti inflamasi non steroid yang didapatkan oleh responden disesuaikan dengan aturan pemakaian. Tidak satupun responden yang mendapatkan obat anti inflamasi non steroid untuk pengobatan kurang dari 2 minggu. Sebagian besar responden mendapatkan obat anti inflamasi non steroid untuk pengobatan 2 minggu yaitu pada responden yang mendapatkan meloxicam sebanyak 32 orang (54,24%) dan responden yang mendapatkan natrium diklofenak sebanyak 28 orang (50,91%).

Penulisan resep obat anti inflamasi non steroid oleh dokter yang merawat di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta umumnya untuk pengobatan 2 minggu dan 4 minggu (1 bulan). Hal ini disebabkan karena sebagian besar pasien yang berobat ke poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta merupakan pasien peserta ASKES yang sudah lanjut usia dengan berbagai keluhan mobilisasi sehingga untuk kenyamanan pasien maka obat umumnya diresepkan untuk satu bulan, sedangkan pasien yang mendapatkan resep obat anti inflamasi untuk pengobatan 2 minggu umumnya pasien ini juga sedang menjalani fisioterapi di Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

4.3 Jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

Obat anti inflamasi non steroid yang paling banyak diresepkan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta adalah meloxicam, selanjutnya natrium diklofenak, asam mefenamat, piroxicam dan asetaminofen. Data tentang jenis obat anti inflamasi non steroid yang digunakan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta pada tabel 4.2. Obat analgetik dan anti inflamasi non steroid yang tersedia untuk pasien ASKES meliputi : asetosal, fenilbutazon, ibuprofen, metampiron, asetaminofen, asam mefenamat, ketorolak, diklofenak, ketoprofen, meloxicam dan piroxicam (Daftar dan plafon, 2010).

Tabel 4.2. Data penggunaan obat anti inflamasi non steroid di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta, Januari 2011

Jenis OAINS	Pasien		
	Askes	Non askses	Total
Meloxicam	122 (43,57%)	13 (4,64%)	135 (48,21%)
Natrium diklofenak	79 (28,21%)	8 (2,86%)	87 (31,07%)
Asam mefenamat	33 (11,79%)	10 (3,57%)	43 (15,36%)
Piroxicam	10 (3,57%)	1 (0,04%)	11 (3,93%)
Parasetamol	3 (1,07%)	1 (0,04%)	4 (1,43%)
Total	247 (88,21%)	33 (11,79%)	280 (100%)

Meloxicam dan piroxicam termasuk obat anti inflamasi non steroid tipe oksikam. Meloxicam dinyatakan lebih selektif menghambat COX-2 tetapi selektifitasnya ini lebih kecil daripada celecoxib atau rofecoxib. Piroxicam merupakan inhibitor non spesifik COX yang mempunyai afinitas yang lebih tinggi terhadap COX-1 daripada COX-2. sifat ini menyebabkan besarnya insiden efek samping (> 30%) pada pasien yang menggunakan piroxicam dalam waktu lama. Efek samping meloxicam secara umum sama dengan piroxicam, tetapi efek samping terhadap saluran cerna lebih kecil daripada piroxicam. Piroxicam dapat menyebabkan pendarahan saluran cerna serius, ulserasi dan perforasi terutama pada pasien usia lanjut, jika dosis lebih dari yang direkomendasikan atau pasien menggunakan aspirin bersamaan. Oksikam sama efektif seperti indometasin. Waktu paruh piroxicam yang panjang memungkinkan pemberian satu dosis per hari (Craig, C.R. & Stitzel, R.E). Diklofenak merupakan penghambat siklooksigenase yang kuat dengan potensi yang lebih besar daripada naproksen (Katzung, 1995). Diklofenak menunjukkan selektifitas yang setara antara COX-1 dan COX-2 (Craig, C.R. & Stitzel, R.E).

Asam mefenamat termasuk obat anti inflamasi non steroid tipe fenamat. Tipe ini tidak menunjukkan aktifitas anti inflamasi superior dari obat anti inflamasi lain tetapi dapat menimbulkan efek samping yang lebih besar dari obat anti inflamasi non steroid lain . Efek samping diare berat menjadi alasan yang

penting penghentian terapi obat ini. Efek samping terhadap saluran cerna lain meliputi mual, muntah, nyeri abdomen, pendarahan dan peptic ulcer. Asam mefenamat sebaiknya digunakan hanya untuk analgesik dan *dysmenorhae* primer dan terapi tidak lebih dari 1 minggu.

Asetaminofen efektif sebagai antipiretik dan analgesik yang ditoleransi dengan baik pada dosis terapi. Aktifitas anti inflamasinya lemah sehingga obat ini tidak digunakan pada reumatik arthritis dan kondisi inflamasi lain.

4.4 Tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna

Tolerabilitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna dinilai berdasarkan hasil wawancara mengenai keluhan dispepsia yang dialami responden terkait penggunaan obat anti inflamasi non steroid yang dinilai menurut skor PADYQ. Wawancara dilakukan sebanyak 3 kali yaitu sebelum pengobatan, setelah 2 minggu dan setelah 4 minggu pengobatan. Penilaian tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan rata-rata skor PADYQ pada tabel 4.3 dan perubahan rata-rata skor PADYQ pada tabel 4.4.

Sebelum pengobatan, keluhan dispepsia lebih besar pada kelompok responden yang mendapatkan meloxicam daripada natrium diklofenak. Keluhan dispepsia yang paling umum adalah nyeri abdomen, mual dan kembung abdomen dengan rata-rata skor pada kelompok meloxicam masing-masing sebesar 0,69, 0,47 dan 0,07, dibandingkan kelompok natrium diklofenak masing-masing sebesar 0,27, 0,42 dan 0,05. Keluhan muntah setara antara kedua kelompok dengan rata-rata skor sebesar 0,02. Tidak satupun responden pada kedua kelompok yang mengalami keluhan cepat kenyang.

Setelah 2 minggu pengobatan, rata-rata skor tertinggi pada kelompok responden yang mendapatkan meloxicam adalah keluhan nyeri abdomen sebesar 1,27 dan terendah keluhan muntah sebesar 0,03, sedangkan pada kelompok responden yang mendapatkan natrium diklofenak keluhan tertinggi adalah nyeri abdomen sebesar 1,33 dan terendah keluhan cepat kenyang sebesar 0,00. Gambaran rata-rata skor sebelum dan sesudah pengobatan obat anti inflamasi non steroid pada lampiran 5.

Tabel 4.3 Penilaian tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan rata-rata (mean) skor PADYQ

No	Keluhan	Rata-rata (n=114)				Rata-rata (n=54)	
		Sebelum pengobatan		Setelah 2 minggu		Setelah 4 minggu	
		M	D	M	D	M	D
1	Nyeri abdomen	0,69	0,27	1,27	1,33	1,48	1,56
2	Mual	0,47	0,42	1,10	0,96	1,59	0,85
3	Muntah	0,02	0,02	0,03	0,05	0,07	0,00
4	Kembung abdomen	0,07	0,05	0,54	0,67	0,22	0,93
5	Cepat kenyang	0,00	0,00	0,10	0,00	0,19	0,00

Keterangan :

M: meloxicam

D: natrium diklofenak

Tabel 4.4 Penilaian tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan perubahan rata-rata skor PADYQ

No	Keluhan	Perubahan rata-rata skor					
		Sebelum vs 2 minggu (n=114)			Sebelum vs 4 minggu (n=54)		
		M	D	P	M	D	P
1	Nyeri abdomen	0,58	1,06	0,020	0,63	1,41	0,165
2	Mual	0,63	0,54	0,023	1,33	0,48	0,074
3	Muntah	0,01	0,03	0,461	0,07	0,00	0,579
4	Kembung abdomen	0,47	0,62	0,037	0,22	0,82	0,366
5	Cepat kenyang	0,10	0,00	0,290	0,19	0,00	0,373

Keterangan :

M: meloxicam

D: natrium diklofenak

P: signifikansi

Perubahan rata-rata skor nyeri abdomen setelah 2 minggu pengobatan terhadap rata-rata skor sebelum pengobatan, untuk keluhan nyeri abdomen, kembung abdomen dan muntah lebih besar pada kelompok responden yang mendapatkan natrium diklofenak yaitu masing-masing sebesar 1,06, 0,62 dan 0,03 dibandingkan kelompok meloxicam sebesar 0,58, 0,47 dan 0,01. Sedangkan keluhan mual dan cepat kenyang lebih besar pada kelompok responden meloxicam yaitu sebesar 0,63 dan 0,10 dibandingkan kelompok natrium diklofenak sebesar 0,54 dan 0,00.

Setelah 4 minggu pengobatan, rata-rata skor tertinggi pada kelompok responden yang mendapatkan meloxicam adalah keluhan mual sebesar 1,59 dan terendah adalah muntah 0,07, sedangkan pada kelompok responden yang mendapatkan natrium diklofenak keluhan tertinggi adalah nyeri abdomen sebesar 1,56 dan terendah adalah keluhan muntah dan cepat kenyang sebesar 0,00.

Perubahan rata-rata skor nyeri abdomen setelah 4 minggu pengobatan terhadap rata-rata skor sebelum pengobatan, keluhan nyeri abdomen dan kembung abdomen lebih besar pada kelompok responden natrium diklofenak yaitu sebesar 1,41 dan 0,82 dibandingkan kelompok meloxicam sebesar 0,63 dan 0,22. Sedangkan keluhan mual, muntah dan cepat kenyang lebih besar pada kelompok responden meloxicam yaitu sebesar 1,33, 0,07 dan 0,19 dibandingkan kelompok natrium diklofenak sebesar 0,48, 0,00 dan 0,00.

Meloxicam secara umum menunjukkan tolerabilitas yang lebih baik terhadap saluran cerna dibandingkan natrium diklofenak. Keluhan dispepsia yang paling umum setelah 2 minggu dan 4 minggu pengobatan, pada kelompok natrium diklofenak adalah nyeri abdomen dan kembung abdomen sedangkan pada kelompok meloxicam adalah keluhan mual.

Perbedaan tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan dalam hal keluhan nyeri abdomen, mual dan kembung abdomen menunjukkan kebermaknaan pengujian yang sangat baik yaitu masing-masing sebesar 0,020, 0,023 dan 0,037. Nilai ini lebih kecil jika dibandingkan dengan kebermaknaan alpha 0,05. Hasil analisis tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan pada lampiran 6. Keluhan muntah dan cepat kenyang lebih besar pada kelompok meloxicam daripada kelompok natrium diklofenak, tetapi hasil analisis perbedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak dalam hal keluhan muntah dan cepat kenyang tidak menunjukkan kebermaknaan yang baik ($\alpha > 0,05$).

Setelah 4 minggu pengobatan perbedaan tolerabilitas antara meloxicam dengan natrium diklofenak secara umum tidak menunjukkan kebermaknaan yang baik ($\alpha > 0,05$). Hasil analisis untuk keluhan nyeri abdomen, mual, muntah, kembung abdomen dan cepat kenyang masing-masing sebesar 0,165, 0,074,

0,579, 0,366 dan 0,373. Hasil analisis tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak setelah 4 minggu pengobatan pada lampiran 7.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lainnya tentang tolerabilitas meloxicam terhadap saluran cerna. Dequeker, J. et al. (1998), melakukan penelitian tentang tolerabilitas meloxicam 7,5 mg dengan piroxicam 20 mg diberikan sehari sekali selama 28 hari pada pasien osteoarthritis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa insiden efek samping terhadap saluran cerna secara signifikan lebih rendah pada kelompok meloxicam daripada piroxicam.

Penelitian lain membandingkan tolerabilitas meloxicam 7,5 mg dengan diklofenak 100 mg *slow release* diberikan sehari sekali selama 28 hari, hasil penelitian menunjukkan kejadian efek samping dilaporkan secara signifikan lebih rendah pada kelompok meloxicam dibandingkan kelompok diklofenak ($p < 0,05$) (Hawkey, C. et al., 1998).

Penelitian tentang perbandingan tolerabilitas meloxicam 7,5 dengan diclofenak 100 mg *slow release* dilakukan juga oleh Valat, J.P., et al. (2001). Tolerabilitas terhadap saluran cerna dinilai sebanyak 4 kali yaitu pada *baseline*, setelah 3 hari, 7 hari dan 14 hari pemberian obat anti inflamasi non steroid. Hasil penelitian ini menyatakan meloxicam dan diklofenak memiliki efikasi yang setara dalam hal mengatasi nyeri akut terkait osteoarthritis, dan meloxicam secara signifikan lebih baik daripada diklofenak dalam hal tolerabilitas selama 2 minggu pemberian.

Penelitian lebih lanjut yaitu tentang analisis global data keamanan dari uji klinik meloxicam. Dalam analisis ini, meloxicam 7,5 mg dan 15 mg dibandingkan dengan piroxicam 20 mg, diklofenak 100 SR dan naproxen 750-1000 mg. Hasil analisis ini menyatakan meloxicam pada dosis 7,5 mg dan 15 mg secara signifikan ditoleransi lebih baik daripada semua jenis obat anti inflamasi non steroid pembanding dalam hal efek samping terkait saluran cerna. Berdasarkan penelitian ini dinyatakan bahwa meloxicam mempunyai tolerabilitas yang superior terhadap saluran cerna dibandingkan piroxicam dan obat anti inflamasi non steroid standar lainnya (Dequeker, J., et al., 1998).

Efek terapi maupun efek samping obat anti inflamasi non steroid sebagian besar dihubungkan dengan penghambatan biosintesis prostaglandin. Golongan

obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakhidonat menjadi PGG₂ terganggu. Prostaglandin banyak ditemukan dimukosa lambung dengan fungsi menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mukus usus halus yang bersifat sitoprotektif. Selain itu kebanyakan obat anti inflamasi non steroid bersifat asam sehingga lebih banyak terkumpul dalam sel yang bersifat asam seperti lambung, ginjal dan jaringan inflamasi (Ganiswarna, S.G., 1995). Obat anti inflamasi ini menyebabkan iritasi lokal pada mukosa lambung. Obat golongan ini mengganggu barrier mukosa, mengurangi produksi bikarbonat dan secara langsung merusak epitel mukosa lambung (Astrazeneca, 2011).

Semua obat anti inflamasi non steroid standar dapat menimbulkan efek samping yang luas terhadap saluran cerna, tetapi terdapat perbedaan dalam hal frekwensi efek samping, kerusakan mukosa dan komplikasi saluran cerna yang serius. Ibuprofen dinyatakan mempunyai resiko paling rendah, diklofenak, naproxen dan indometasin mempunyai resiko terhadap saluran cerna yang setara tetapi lebih besar dari ibuprofen. Piroxicam dinyatakan mempunyai resiko lebih besar. Resiko saluran cerna yang paling besar adalah azapropazon. Aspirin dapat menyebabkan toksisitas saluran cerna pada dosis rendah yang digunakan untuk profilaksis kardiovaskuler (Anne Lee, 2006).

Perbedaan tolerabilitas terhadap saluran cerna antara meloxicam dan diklofenak disebabkan karena perbedaan dalam hal penghambatan terhadap COX-1 dan COX-2. Meloxicam termasuk obat anti inflamasi non steroid kelas yang baru. Meloxicam dinyatakan lebih selektif menghambat COX-2 tetapi selektifitasnya ini lebih kecil daripada celecoxib atau rofecoxib. Diklofenak merupakan penghambat siklooksigenase yang kuat dengan potensi yang lebih besar daripada naproksen (Katzung, 1995). Diklofenak menunjukkan selektifitas yang setara antara COX-1 dan COX-2 (Craig, C.R. & Stitzel, R.E.).

Hasil penelitian ini sesuai dengan teori bahwa perbedaan tolerabilitas antara obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna dipengaruhi oleh selektifitasnya terhadap enzim siklooksigenase, yang dimediasi oleh COX-1. COX-1 sebagian besar terdapat pada sel-sel epitel lambung dan merupakan sumber utama pembentukan prostaglandin sitoprotektif. Penghambatan COX-1

diperkirakan akan menimbulkan kejadian yang tidak diinginkan pada saluran cerna (Dipiro, J. T. et al. 2005).

Pemilihan obat anti inflamasi yang relatif selektif menghambat COX-2 daripada COX-1 dapat menjadi salah satu strategi dalam mengembangkan tolerabilitas yang lebih baik dalam pengobatan pasien nyeri musculoskeletal sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas terkait dengan penggunaan obat anti inflamasi non steroid standar.

4.5 Pemberian senyawa gastroprotektif

Responden yang mendapat meloxicam sebagian besar mendapatkan senyawa gastroprotektif yang berfungsi sebagai profilaksis terhadap kejadian efek samping obat anti inflamasi terhadap saluran cerna, yaitu sebanyak 30 orang (50,84%) terdiri dari lansoprazol sebanyak 1 orang (1,69%) dan ranitidin sebanyak 29 orang (49,15%). Responden yang mendapat natrium diklofenak umumnya mendapatkan senyawa gastroprotektif yaitu sebanyak 48 orang (87,28%) terdiri dari lansoprazol sebanyak 2 orang (3,64%) dan ranitidin sebanyak 46 orang (83,64%).

Keluhan dispepsia secara umum lebih besar pada kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif. Rata-rata skor dan perubahan rata-rata skor sebelum, setelah 2 minggu dan setelah 4 minggu pengobatan lebih besar pada kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif dibandingkan kelompok responden yang tidak menggunakan senyawa gastroprotektif. Penilaian pengaruh pemberian senyawa gastroprotektif terhadap tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak pada tabel 4.5 dan tabel 4.6.

Tabel 4.5 Penilaian pengaruh pemberian senyawa gastroprotektif terhadap tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan rata-rata (mean) skor PADYQ

No	Keluhan	Rata-rata (n=114)								Rata-rata (n=54)			
		Sebelum pengobatan				Setelah 2 minggu				Setelah 4 minggu			
		Meloxicam		Diklofenak		Meloxicam		Diklofenak		Meloxicam		Diklofenak	
		(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
1	Nyeri abdomen	0,34	1,03	0,00	0,31	0,66	1,87	0,00	1,52	0,87	2,25	0,00	1,68
2	Mual	0,00	0,93	0,00	0,48	0,41	1,77	0,00	1,10	0,80	2,58	0,00	0,92
3	Muntah	0,00	0,03	0,00	0,02	0,00	0,07	0,00	0,06	0,00	0,17	0,00	0,00
4	Kembung abdomen	0,00	0,13	0,00	0,06	0,00	1,07	0,00	0,77	0,00	0,50	0,00	1,00
5	Cepat kenyang	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,13	0,25	0,00	0,00

Keterangan:

(-) : tidak ada pemberian senyawa gastroprotektif

(+) : ada pemberian senyawa gastroprotektif

Tabel 4.6 Penilaian pengaruh pemberian senyawa gastroprotektif terhadap tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak berdasarkan perubahan rata-rata (mean) skor PADYQ

No	Keluhan	Perubahan rata-rata skor									
		Sebelum vs 2 minggu (n=114)					Sebelum vs 4 minggu (n=54)				
		Meloxicam		Diklofenak		P	Meloxicam		Diklofenak		P
		(-)	(+)	(-)	(+)		(-)	(+)	(-)	(+)	
1	Nyeri abdomen	0,32	0,84	0,00	1,21	0,086	0,20	1,17	0,00	1,52	0,239
2	Mual	0,41	0,84	0,00	0,62	0,202	0,80	2,00	0,00	0,52	0,371
3	Muntah	0,00	0,04	0,00	0,04	0,461	0,00	0,17	0,00	0,00	0,579
4	Kembung abdomen	0,00	0,94	0,00	0,71	0,037	0,00	0,50	0,00	0,88	0,366
5	Cepat kenyang	0,00	0,20	0,00	0,00	0,290	0,13	0,25	0,00	0,00	0,373

Keterangan:

(-) : tidak ada pemberian senyawa gastroprotektif

(+) : ada pemberian senyawa gastroprotektif

P : signifikansi

Perbedaan tolerabilitas antara kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif dengan kelompok responden yang tidak menggunakan senyawa gastroprotektif setelah 2 minggu pengobatan menunjukkan kebermaknaan pengujian yang baik untuk keluhan kembung abdomen yaitu sebesar 0,037, sedangkan dalam hal keluhan nyeri abdomen, mual, muntah dan cepat kenyang tidak menunjukkan kebermaknaan pengujian yang baik, yaitu masing-masing sebesar 0,086, 0,202, 0,461 dan 0,290. Nilai ini lebih besar dari kebermaknaan alpha 0,05. Setelah 4 minggu pengobatan, perbedaan tolerabilitas antara kelompok responden yang menggunakan senyawa gastroprotektif dengan kelompok responden yang tidak menggunakan senyawa gastroprotektif tidak menunjukkan kebermaknaan pengujian yang baik (alpha >0,05). Hasil analisis untuk keluhan nyeri abdomen, mual, muntah, kembung abdomen dan cepat kenyang masing-masing sebesar 0,239, 0,371, 0,579, 0,366 dan 0,373.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa gastroprotektif yang digunakan oleh responden dalam penelitian ini secara umum tidak efektif mengatasi keluhan dispepsia yang disebabkan oleh penggunaan obat anti

inflamasi non steroid, efektifitasnya terbatas hanya untuk keluhan kembung abdomen.

Senyawa gastroprotektif yang paling banyak digunakan adalah ranitidin karena responden merupakan pasien ASKES dalam hal ini penulisan resep oleh dokter harus sesuai dengan formularium untuk pasien ASKES (DPHO ASKES). Berdasarkan DPHO ASKES edisi II tahun 2010, obat yang tercantum untuk tujuan profilaksis terhadap saluran cerna adalah kelas antasida dan antagonis reseptor H₂ histamin (ranitidin), sedangkan kelas terapi inhibitor pompa proton diindikasikan pada kondisi khusus (pendarahan saluran cerna).

Ranitidin termasuk antagonis reseptor H₂ histamin, bekerja menghambat kerja histamin pada sel parietal dan mengurangi sekresi asam lambung. Omeprazol dan lansoprazol termasuk golongan inhibitor pompa proton, obat ini tidak aktif pada pH netral tetapi dalam suasana asam akan aktif bereaksi dengan gugus sulfidil yang terdapat pada enzim H⁺/K⁺-ATPase suatu enzim yang bekerja sebagai pompa proton untuk mentranspor ion H⁺ keluar dari sel parietal. Reaksi ini menghambat kerja enzim secara *irreversible*, maka sekresi asam lambung akan terhenti sampai terjadi sintesa enzim yang baru.

Suatu penelitian membandingkan omeprazol dan ranitidin dalam mencegah kejadian ulcer gastroduodenal pada pasien artritis yang mendapat terapi obat anti inflamasi non steroid. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan profilaksis ranitidin mengalami ulcer lambung sebesar 16,3% dan ulcer duodenal sebesar 4,2% setelah 6 bulan, sedangkan kelompok yang mendapatkan omeprazol hanya 5,2% pasien mengalami ulcer lambung dan 0,5% mengalami ulcer duodenal. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa antagonis reseptor H₂ histamin hanya efektif untuk mencegah ulcer duodenal yang diinduksi oleh obat anti inflamasi non steroid, dan kurang efektif dibandingkan omeprazol sehingga penggunaan ranitidin untuk tujuan profilaksis ulcer gastroduodenal tidak direkomendasikan (Anne lee, 2006).

Penelitian lain menyatakan bahwa tidak ada perbedaan tingkat insiden efek samping diklofenak dibandingkan dengan kombinasi diklofenak dengan misoprostol (Wen SHI., et.al., 2004).

Penelitian tentang pemberian gastroprotektif bersamaan dengan terapi obat anti inflamasi dilakukan juga oleh Carvajal, A. et al. (2004). Hasil penelitian ini menyatakan bahwa 41,6% pasien yang menggunakan obat anti inflamasi non steroid mendapatkan gastroprotektif. Gastroprotektif yang paling banyak digunakan adalah golongan inhibitor pompa proton diikuti dengan golongan antagonis reseptor H₂, antasida dan analog prostaglandin. Pemberian gastroprotektif dinyatakan meningkat dipengaruhi oleh faktor usia, lama pengobatan, penyakit kronik, riwayat gangguan saluran cerna dan penggunaan anti platelet bersamaan. Gastroprotektif lebih sering diberikan oleh dokter spesialis daripada dokter umum. Hasil penelitian ini juga menyatakan bahwa antagonis reseptor H₂ dan antasida tidak menunjukkan efikasi yang menguntungkan sebagai gastroprotektif terhadap obat anti inflamasi non steroid.

Penelitian lain tentang pencegahan toksisitas obat anti inflamasi non steroid terhadap saluran cerna atas menyatakan bahwa analog prostaglandin misoprostol mempunyai efikasi yang tinggi dalam hal mencegah ulser duodenal dan ulser lambung dan juga menurunkan insiden komplikasi ulser yang diinduksi oleh obat anti inflamasi non steroid. Efek samping seperti diare menyebabkan keterbatasan penggunaan obat ini. Inhibitor pompa proton seperti omeprazol dapat mencegah ulser duodenal, ulser lambung dan dispepsia terkait obat anti inflamasi non steroid. Efikasinya setara dengan misoprostol. Antagonis reseptor H₂ pada dosis profilaksis ulser signifikan menurunkan tingkat ulser duodenal tetapi tidak efektif mengurangi ulser lambung. Efek terhadap kedua jenis ulser ini efektif ketika dosis digandakan (Scheiman, M.J., 1999).

4.6 Keterbatasan penelitian

Dalam penelitian ini keterbatasan yang dihadapi peneliti adalah :

1. Pengumpulan data setelah 2 minggu dan setelah 4 minggu pengobatan dilakukan dengan wawancara melalui telepon sehingga kurang sempurna hasilnya.
2. Hasil pengumpulan data dengan kuesioner sangat dipengaruhi oleh kejujuran dan daya ingat responden yang bersifat subyektif sehingga hasilnya kurang mewakili secara kualitatif.

Namun demikian, penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya dan diharapkan dapat memberikan mamfaat untuk pemilihan obat anti inflamasi non steroid di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta, dan mendorong untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan:

1. Obat anti inflamasi non steroid yang paling banyak diresepkan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo adalah meloxicam, selanjutnya natrium diklofenak, asam mefenamat, piroxicam dan asetaminofen.
2. Meloxicam secara bermakna menunjukkan resiko yang lebih kecil terhadap insiden saluran cerna daripada natrium diklofenak setelah 2 minggu pengobatan dalam hal keluhan nyeri abdomen dan kembung abdomen.

5.2 Saran

1. Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui tolerabilitas jenis obat anti inflamasi yang lain terhadap saluran cerna dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
2. Peneliti menyarankan pada penelitian selanjutnya pengambilan data dapat dilakukan melalui wawancara langsung sehingga lebih sempurna hasilnya.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dan menjadi pertimbangan dalam mengevaluasi pemberian ranitidin sebagai senyawa gastroprotektif pada pasien peserta ASKES.

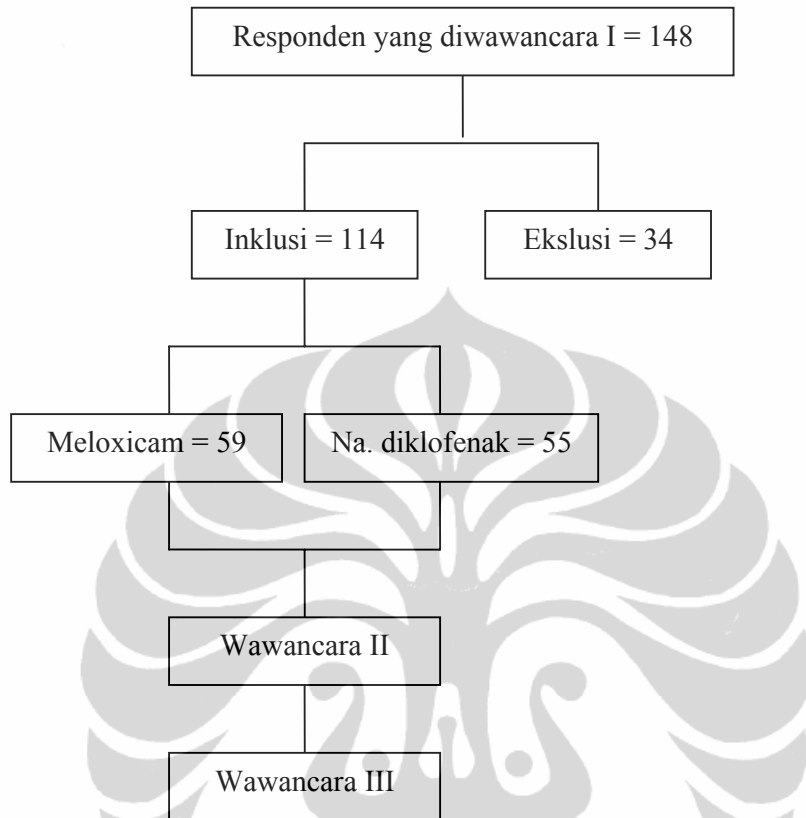
DAFTAR PUSTAKA

- Anne lee. (2006). *Adverse drug reactions*, second edition, London: Pharmaceutical Press.
- Anonim. (2007). *Informasi pelayanan Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta*.
- Anonim. (2010). *Daftar dan plafon harga obat (DPHO)*, edisi II.
- Astrazeneca, Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) associated upper gastrointestinal side-effects, 2011. <http://www.gastrosource.com/disease-area-information>.
- Barrison, F. A., & Wolfe, M. M. (1999). Management of NSAID-related gastrointestinal injury, *Inflammopharmacology*, 7(3); 277-286.
- Carvajal, A., et al. (2004). Gastroprotection during the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A drug-utilization study, *Eur J Clin Pharmacol*:60:439-444.
- Craig, C.R. & Stitzel, R.E. *Modern pharmacology with clinical applications*, sixth edition.
- Dahlan M.S. (2008). Eviden based medicine seri 3 : *Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan*, Sagung Seto.
- Dahlan M.S. (2009). Eviden based medicine seri 2 : *Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan*. Jakarta : Salemba medika.
- Dahlan M.S. (2009). Eviden based medicine seri 4 : *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Jakarta : Salemba medika.
- Deeks, J. J., Smith, L. A., & Bradley, M. D. (2002). Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systemic review of randomised controlled trials, *BMJ*, 325:619.
- Dawson, B. & Trapp, R. B. *Basic and clinical biostatistics*, fourth edition, Boston: Mc Graw Hill.
- Dequeker, J., et al. (1998). Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (cox)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam; results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis, *Br J Rheumatol*, 37:946-951 .

- Dipiro, J. T. et al. (2005). *Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach*, sixth edition, Mc Graw Hill.
- Ganiswarna, S.G. (1995). *Farmakologi dan terapi*, Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Goldstein, J. L. et al. (2002). Dyspepsia tolerability from the patients perspective : a comparison of celecoxib with diclofenac, *Aliment Pharmacol Ther*, 16:819-827.
- Hawkey, C. et al. (1998). Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients, *Br J Rheumatol*:37:937-945.
- Henry, D., et al. (1996). Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: result of a collaborative meta-analysis, *BMJ*; 312:1563.
- Herfindal, E.T. et al. (1992). *Clinical pharmacy and therapeutics*, Fifth edition I. Baltimor: William & Wilkins.
- Katzung, B.G. (1995). *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 3. Jakarta: EGC.
- Kean, W. F., Rainsford, K. D., & Kean I. R. L. (2008). Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly : opinions on oral medication use, *Inflammopharmacology*, 16:53-75.
- Koda-Kimble, M. A., et al. (2005). *Handbook of applied therapeutics* (8th ed). Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.
- Lastari P., & Herman, M. J. (1995). Obat-obat anti inflamasi non steroid, *Cermin Dunia Kedokteran*, 104: P.17-23.
- Langford, M. R. (2006). Pain management today-what have we learned?, *Clin Rheumatol* (Suppl 1):S2-S8.
- Lwanga, S.K. & Lemeshow, S. (1991). *Sample size determination in health studies, a practical manual*, WHO, Genewa.
- Pijak, M. R., et al. (2002). *Efficacy and tolerability of proxicam- β -cyclodextrin in the outpatient management of chronic back pain*, Department of Clinical Immunology, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava, Slovakia.
- Sander, G. B., et al. (2002). Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia : the porto alegre dyspeptic symptoms questionnaire (PADYQ), *Digestive Disease and Sciences*, vol. 49, Nos. 11/12;p. 1822-1829.

- Scheiman, M.J. (1999). Preventing NSAID toxicity to the upper gastrointestinal tract, *J of Gastroenterology*;2:205-213.
- Schnitzer, T. J. (2006). Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain, *Clin Rheumatol* 25 (Suppl 1):S22-S29.
- Sidharta, P. (1985). *Neurologi klinis dalam praktek umum*. Jakarta : Dian rakyat.
- Valat, J.P., et al. (2001). A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine, *Inflamm Res*:50 (Suppl I):S30-S34.
- Watson, D. J., et al. (2000). Gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis, *Arch Intern Med*;160:2998-3003.
- Wen SHI., et.al. (2004). Risk factors of adverse drug reaction from non-steroidal anti-inflammatory drugs in shanghai patients with arthropathy, *Acta Pharmacol Sin*; 25(3):357-365.
- WHO. (1999). *Low Back Pain Initiative*, Department of Noncommunicable Disease Management, WHO/NCD/NCM/CRA/99.1.
- Wolfe, M. M., Lichtenstein, D. R., & Singh, G. (1999). Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *N Engl J Med*; 340,24:1889-99.

Lampiran 1. Alur penelitian



Keterangan :

- Wawancara I : sebelum pengobatan obat anti inflamasi non steroid
- Wawancara II : setelah 2 minggu pengobatan
- Wawancara III : setelah 4 minggu pengobatan

Lampiran 2. Lembar persetujuan responden (*informed consent*)

Bapak/Ibu Yth,

Bersama ini kami mengundang Bapak/Ibu untuk berpartisipasi dalam sebuah penelitian.

Bapak/Ibu diminta berpartisipasi dalam penelitian ini karena Bapak/Ibu adalah seseorang yang sedang menggunakan obat penghilang rasa sakit golongan anti inflamasi non steroid. Bacalah informasi dalam lembaran ini dengan sebaik-baiknya, dan bila Bapak/Ibu merasa ada hal yang kurang jelas atau istilah yang tidak Bapak/Ibu pahami, mintalah kepada peneliti untuk memberikan penjelasan lebih lanjut.

Bila Bapak/Ibu bersedia untuk ikut serta, bubuhkanlah tanda tangan Bapak/Ibu pada Lembar Persetujuan yang telah tersedia.

MENGENAI PENELITIAN INI

Judul penelitian :

Perbedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak terhadap saluran cerna pada pasien rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta

Tujuan penelitian :

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi jenis obat penghilang rasa sakit yang memberikan efek samping terkecil terhadap saluran cerna.

Prosedur penelitian :

Penelitian ini akan mengikutsertakan lebih kurang 100 peserta yang terdiri dari pasien poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta. Penelitian ini dilakukan dengan mewawancarai Bapak/Ibu mengenai pengalaman Bapak/Ibu tentang gejala-gejala yang terkait dengan masalah saluran cerna setelah menggunakan obat penghilang rasa sakit. Wawancara dilakukan 3 (tiga) kali yaitu

sebelum menggunakan obat dan setelah 2 minggu dan 4 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit.

Manfaat yang dapat diperoleh :

Dengan berpartisipasi dalam penelitian ini Bapak/Ibu akan menyumbangkan informasi yang berharga tentang penggunaan obat tersebut. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang dapat dijadikan pertimbangan dalam pemilihan obat penghilang rasa sakit yang lebih nyaman bagi pasien yang dirawat di poliklinik penyakit syaraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta.

Hak sebagai peserta penelitian :

Keikutsertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela dan tanpa paksaan. Bapak/Ibu boleh mengundurkan diri kapan saja dengan pemberitahuan sebelumnya.

Pihak yang dapat dihubungi bila Bapak/Ibu memiliki pertanyaan :

Peneliti :

Lailan Azizah

Program pascasarjana

Program studi ilmu kefarmasian

Universitas Indonesia, Depok

Telp. (021) 772 10931

HP. 0812 741 1049

PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Judul Penelitian :

Perbedaan tolerabilitas meloxicam dengan natrium diklofenak terhadap saluran cerna pada pasien rawat jalan di poliklinik penyakit saraf Rumkital Dr. Mintohardjo Jakarta

Peneliti

Lailan Azizah
Program pasca sarjana
Program studi ilmu kefarmasian
Universitas Indonesia, Depok
Telp. (021) 772 10931
HP. 0812 741 1049

Saya telah mendapatkan penjelasan secara rinci dan mengerti mengenai penelitian yang akan dilakukan. Saya mengerti bahwa keikutsertaan saya dilakukan secara sukarela dan saya dapat menolak atau mengundurkan diri sewaktu-waktu tanpa dikenakan sanksi apapun.

Nama :
Jenis kelamin : laki-laki/perempuan
Tanggal lahir :
Alamat :
No. Telp yang dapat dihubungi :

Tanda tangan.....Tanggal.....

Lampiran 3. Instrumen penelitian

KUISIONER PENELITIAN
PERBANDINGAN TOLERABILITAS SALURAN CERNA TERHADAP
OBAT ANTIINFLAMASI NON STEROID PADA PASIEN RAWAT
JALAN POLIKLINIK PENYAKIT SYARAF
RUMKITAL DR. MINTOHARJO JAKARTA
TAHUN 2010

Wawancara dilakukan pada tanggal :

KARAKTERISTIK INDIVIDU

Nama :
Umur :
Jenis Kelamin : 1. Laki-laki 2. Perempuan
Pendidikan : 1. Tidak tamat SD
2. SD
3. SLTP
4. SLTA
5. Akademi/Sarjana

Petunjuk pengisian :

- Pertanyaan berikut menanyakan tentang pengalaman Bapak/Ibu mengenai gejala-gejala yang berhubungan dengan masalah saluran cerna terkait penggunaan obat penghilang rasa sakit.
- Tidak ada jawaban benar atau salah.
- Mohon kiranya Bapak/Ibu menjawab setiap pertanyaan seakurat mungkin. Untuk setiap pertanyaan, silakan lingkari nomor yang paling tepat menurut Bapak/Ibu mengenai gejala yang Bapak/Ibu alami.

A. NYERI

1. Menurut Bapak/Ibu, berapakah intensitas (derajat) gejala nyeri perut bagian atas yang Bapak/Ibu alami selama 2 menggunakan obat penghilang rasa sakit?
 0. Tidak ada gejala
 1. Sangat ringan
 2. Ringan
 3. Sedang
 4. Berat
 5. Sangat berat
2. Berapa lamakah waktu (durasi) gejala nyeri di atas Bapak/Ibu alami?
 0. Tidak pernah
 1. Beberapa menit (kurang dari 30 menit)
 2. Kurang dari 2 jam
 3. Lebih dari 2 jam

3. Berapa seringkah Bapak/Ibu mengalami gejala di atas selama 2 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit?
 0. Tidak pernah
 1. Jarang
 2. 1 sampai 2 hari per minggu
 3. Hampir setiap hari
 4. Setiap hari

B. MUAL

1. Berapa beratkah gejala mual yang Bapak/Ibu alami selama 2 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit?
 0. Tidak ada gejala
 1. Sangat ringan
 2. Ringan
 3. Sedang
 4. Berat
 5. Sangat berat
2. Berapa lamakah waktu (durasi) gejala mual di atas Bapak/Ibu alami?
 0. Tidak pernah
 1. Beberapa menit (kurang dari 30 menit)
 2. Kurang dari 2 jam
 3. Lebih dari 2 jam
3. Berapa seringkah Bapak/Ibu mengalami gejala mual di atas selama 2 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit ?
 0. Tidak pernah
 1. Jarang
 2. 1 sampai 2 hari per minggu
 3. Hampir setiap hari
 4. Setiap hari

C. MUNTAH

1. Berapa seringkah Bapak/Ibu mengalami gejala muntah selama 2 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit?
 0. Tidak pernah
 1. Jarang
 2. 1 sampai 2 hari per minggu
 3. Hampir setiap hari
 4. Setiap hari

D. GEJALA KEMBUNG PERUT BAGIAN ATAS

1. Menurut Bapak/Ibu, berapa beratkah gejala kembung pada perut bagian atas (yaitu gejala perut terasa penuh atau terasa mengembang) yang Bapak/Ibu alami selama 2 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit?
 0. Tidak ada gejala
 1. Sangat ringan

2. Ringan
3. Sedang
4. Berat
5. Sangat berat

2. Berapa lamakah gejala ini Bapak/Ibu alami?
 0. Tidak pernah
 1. Beberapa menit (kurang dari 30 menit)
 2. Kurang dari 2 jam
 3. Lebih dari 2 jam
3. Berapa seringkah Bapak/Ibu mengalami gejala kembung di atas dalam 2 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit?
 0. Tidak pernah
 1. Jarang
 2. 1 sampai 2 hari per minggu
 3. Hampir setiap hari
 4. Setiap hari

E. GEJALA MERASA KENYANG LEBIH AWAL

1. Dalam 2 minggu menggunakan obat penghilang rasa sakit, berapa seringkah Bapak/Ibu merasakan gejala penuh pada perut (cepat kenyang) saat Bapak/Ibu melakukan kegiatan makan?
 0. Tidak pernah
 1. Jarang
 2. 1 sampai 2 hari per minggu
 3. Hampir setiap hari
 4. Setiap hari

Lampiran 4. Data responden

No responden	Jk	Usia	OAINS	Jlh	Gastroprotektif	Skor PADYQ									
						I					II				
						A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
1	P	67	1	30	Ranitidin	0	4	0	4	0	0	6	0	6	
2	P	48	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	P	63	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	P	47	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	L	68	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	P	56	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	P	56	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	9	4	0	5	
8	P	58	1	60	Ranitidin	4	3	0	0	0	4	3	0	0	
9	P	49	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	L	68	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11	L	75	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	L	60	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	P	56	1	30	Ranitidin	4	6	1	0	0	7	6	2	0	
14	P	51	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	P	61	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	L	54	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17	P	74	1	60	0	5	0	0	0	0	6	4	0	0	
18	P	67	1	30	Lanzoprazol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
19	P	61	1	30	Ranitidin	4	0	0	0	0	4	6	0	6	
20	L	70	1	30	Ranitidin	0	5	0	0	0	0	6	0	4	
21	P	55	1	60	0	5	0	0	0	0	7	8	0	0	
22	L	52	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
23	L	71	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
24	L	68	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
25	P	67	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
26	P	64	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27	L	71	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
28	P	59	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29	P	51	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	L	68	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
31	P	63	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
32	L	70	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
33	P	63	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
34	L	75	1	60	Ranitidin	5	0	0	0	0	7	4	0	0	
35	P	55	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
36	P	75	1	30	Ranitidin	5	0	0	0	0	7	6	0	6	
37	L	63	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
38	P	71	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
39	P	61	1	30	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	
40	P	61	1	30	Ranitidin	5	6	0	0	0	6	6	0	5	
41	P	52	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
42	P	62	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
43	L	68	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

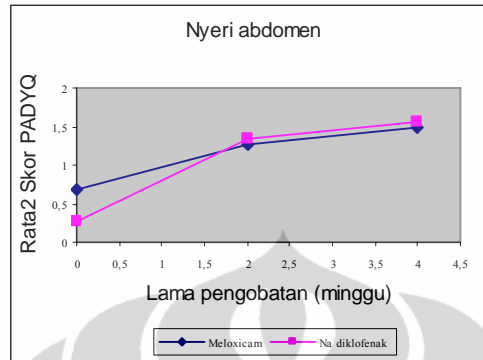
44	P	58	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	P	63	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	P	69	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	P	68	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	P	65	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	P	50	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	P	60	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	P	59	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	7	0	0	0
52	P	62	1	60	Ranitidin	4	4	0	0	0	5	6	0	0
53	P	62	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	P	59	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	L	85	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	P	58	1	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	P	65	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	P	55	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	P	70	1	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	P	50	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	P	54	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	7	0	0	6
62	P	67	2	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	P	60	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	P	61	2	30	Ranitidin	7	4	0	0	0	9	7	0	6
65	L	76	2	60	Ranitidin	4	6	0	3	0	5	4	0	3
66	P	78	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	L	69	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	5	7	2	0
68	L	47	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	L	65	2	30	Ranitidin	0	5	1	0	0	0	7	1	5
70	L	67	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	L	56	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	P	57	2	30	Ranitidin	4	4	0	0	0	6	7	0	0
73	L	70	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	P	61	2	60	Lanzoprazol	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	L	70	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76	L	70	2	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	P	66	2	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	L	70	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	P	63	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80	P	63	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	5	0	0	6
81	L	61	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	P	62	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	L	65	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	L	63	2	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	P	46	2	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	P	61	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	6	0	0	0
87	P	57	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	6	4	0	0
88	L	66	2	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	P	63	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	L	72	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
91	P	68	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	P	69	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
93	P	54	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	10	7	0	6

94	L	68	2	60	Ranitidin	0	4	0	0	0	7	5	0	5
95	P	47	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	P	48	2	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
97	L	63	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
98	L	68	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	P	65	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	P	51	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101	L	71	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	P	68	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
103	L	64	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	P	62	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	7	5	0	0
105	P	66	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
106	L	68	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
107	P	62	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
108	L	55	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	P	69	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110	P	69	2	30	Lanzoprazol	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	L	70	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	P	58	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	P	63	2	60	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
114	L	72	2	30	Ranitidin	0	0	0	0	0	0	0	0	0

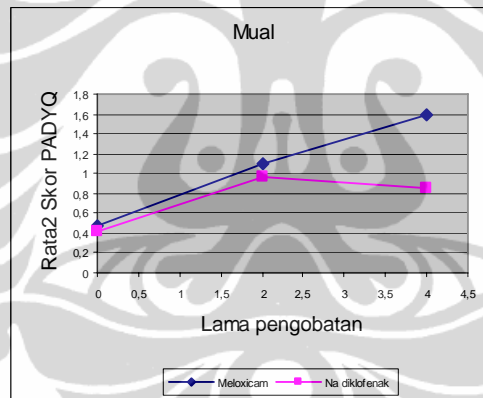


Lampiran 5. Grafik rata-rata skor PADYQ

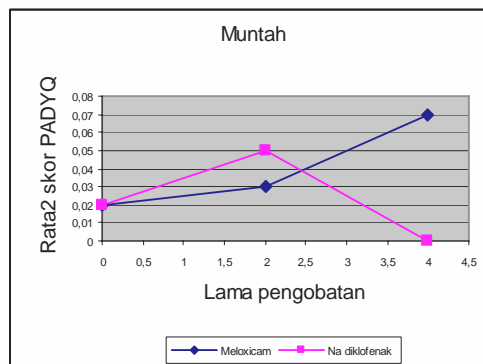
A. Nyeri abdomen



B. Mual

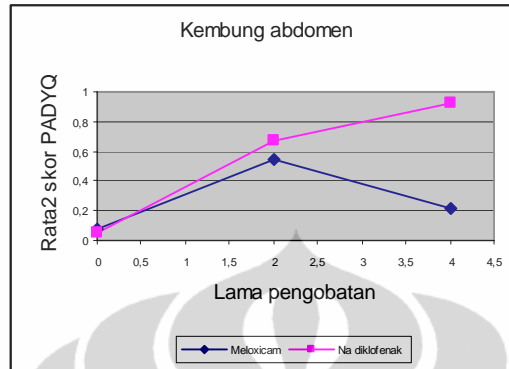


C. Muntah

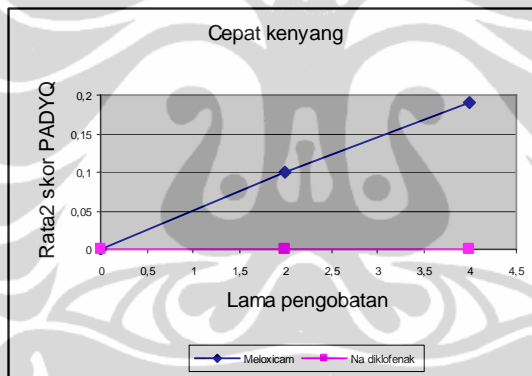


Lampiran 5. (Lanjutan)

D. Kembung abdomen



E. Cepat kenyang



Lampiran 6. Hasil analisis tolerabilitas meloxicam dan natrium diclofenak setelah 2 minggu pengobatan

Descriptive Statistics					
	Jenis OAINS	Jenis gastroprotektif	Mean	Std. Deviation	N
Nyeri abdomen sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.34	1.289	29
		ranitidin/lanzoprazol	1.03	1.921	30
		Total	.69	1.664	59
	Na diklofenak	0	.00	.000	7
		ranitidin/lanzoprazol	.31	1.274	48
		Total	.27	1.193	55
	Total	0	.28	1.162	36
		ranitidin/lanzoprazol	.59	1.583	78
		Total	.49	1.465	114
Nyeri abdomen setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.66	1.969	29
		ranitidin/lanzoprazol	1.87	3.026	30
		Total	1.27	2.612	59
	Na diklofenak	0	.00	.000	7
		ranitidin/lanzoprazol	1.52	2.917	48
		Total	1.33	2.769	55
	Total	0	.53	1.781	36
		ranitidin/lanzoprazol	1.65	2.945	78
		Total	1.30	2.677	114
Mual sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	29
		ranitidin/lanzoprazol	.93	1.964	30
		Total	.47	1.466	59
	Na diklofenak	0	.00	.000	7
		ranitidin/lanzoprazol	.48	1.444	48
		Total	.42	1.357	55
	Total	0	.00	.000	36
		ranitidin/lanzoprazol	.65	1.666	78
		Total	.45	1.409	114
Mual setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.41	1.637	29
	ranitidin/lanzoprazol		1.77	2.622	30

		Total	1.10	2.280	59
	Na diklofenak	0	.00	.000	7
		ranitidin/lanzoprazol	1.10	2.390	48
		Total	.96	2.260	55
	Total	0	.33	1.474	36
		ranitidin/lanzoprazol	1.36	2.486	78
		Total	1.04	2.261	114
Muntah sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	29
		ranitidin/lanzoprazol	.03	.183	30
		Total	.02	.130	59
	Na diklofenak	0	.00	.000	7
		ranitidin/lanzoprazol	.02	.144	48
		Total	.02	.135	55
	Total	0	.00	.000	36
		ranitidin/lanzoprazol	.03	.159	78
		Total	.02	.132	114
Muntah setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	29
		ranitidin/lanzoprazol	.07	.365	30
		Total	.03	.260	59
	Na diklofenak	0	.00	.000	7
		ranitidin/lanzoprazol	.06	.320	48
		Total	.05	.299	55
	Total	0	.00	.000	36
		ranitidin/lanzoprazol	.06	.336	78
		Total	.04	.279	114
Kembung abdomen sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	29
		ranitidin/lanzoprazol	.13	.730	30
		Total	.07	.521	59
	Na diklofenak	0	.00	.000	7
		ranitidin/lanzoprazol	.06	.433	48
		Total	.05	.405	55
	Total	0	.00	.000	36
		ranitidin/lanzoprazol	.09	.563	78

	Total		.06	.466	114
Kembung abdomen setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	29
	ranitidin/lanzoprazol		1.07	2.196	30
	Total		.54	1.643	59
Na diklofenak	Meloxicam	0	.00	.000	7
	ranitidin/lanzoprazol		.77	1.927	48
	Total		.67	1.816	55
Total	Meloxicam	0	.00	.000	36
	ranitidin/lanzoprazol		.88	2.026	78
	Total		.61	1.722	114
Cepat kenyang sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	29
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	30
	Total		.00	.000	59
Na diklofenak	Meloxicam	0	.00	.000	7
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	48
	Total		.00	.000	55
Total	Meloxicam	0	.00	.000	36
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	78
	Total		.00	.000	114
Cepat kenyang setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	29
	ranitidin/lanzoprazol		.20	.761	30
	Total		.10	.548	59
Na diklofenak	Meloxicam	0	.00	.000	7
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	48
	Total		.00	.000	55
Total	Meloxicam	0	.00	.000	36
	ranitidin/lanzoprazol		.08	.477	78
	Total		.05	.396	114

Univariate Tests

Source	Measure	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
--------	---------	-------------------------	----	-------------	---	------

waktu	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	11.948	1	11.948	5.542	.020
		Greenhouse-Geisser	11.948	1.000	11.948	5.542	.020
		Huynh-Feldt	11.948	1.000	11.948	5.542	.020
		Lower-bound	11.948	1.000	11.948	5.542	.020
	Mual	Sphericity Assumed	7.570	1	7.570	5.296	.023
		Greenhouse-Geisser	7.570	1.000	7.570	5.296	.023
		Huynh-Feldt	7.570	1.000	7.570	5.296	.023
		Lower-bound	7.570	1.000	7.570	5.296	.023
	muntah	Sphericity Assumed	.012	1	.012	.547	.461
		Greenhouse-Geisser	.012	1.000	.012	.547	.461
		Huynh-Feldt	.012	1.000	.012	.547	.461
		Lower-bound	.012	1.000	.012	.547	.461
	kembung_abdomen	Sphericity Assumed	5.821	1	5.821	4.481	.037
		Greenhouse-Geisser	5.821	1.000	5.821	4.481	.037
		Huynh-Feldt	5.821	1.000	5.821	4.481	.037
		Lower-bound	5.821	1.000	5.821	4.481	.037
cepat_kenyang	Sphericity Assumed	.086	1	.086	1.131	.290	
	Greenhouse-Geisser	.086	1.000	.086	1.131	.290	
	Huynh-Feldt	.086	1.000	.086	1.131	.290	
	Lower-bound	.086	1.000	.086	1.131	.290	
waktu * OAINS	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	.009	1	.009	.004	.949
		Greenhouse-Geisser	.009	1.000	.009	.004	.949
		Huynh-Feldt	.009	1.000	.009	.004	.949
		Lower-bound	.009	1.000	.009	.004	.949
	Mual	Sphericity Assumed	.836	1	.836	.585	.446
		Greenhouse-Geisser	.836	1.000	.836	.585	.446
		Huynh-Feldt	.836	1.000	.836	.585	.446
		Lower-bound	.836	1.000	.836	.585	.446
	muntah	Sphericity Assumed	.000	1	.000	.007	.935
		Greenhouse-Geisser	.000	1.000	.000	.007	.935
		Huynh-Feldt	.000	1.000	.000	.007	.935
		Lower-bound	.000	1.000	.000	.007	.935

kembung_abdomen	Sphericity Assumed	.109	1	.109	.084	.772	
	Greenhouse-Geisser	.109	1.000	.109	.084	.772	
	Huynh-Feldt	.109	1.000	.109	.084	.772	
	Lower-bound	.109	1.000	.109	.084	.772	
cepat_kenyang	Sphericity Assumed	.086	1	.086	1.131	.290	
	Greenhouse-Geisser	.086	1.000	.086	1.131	.290	
	Huynh-Feldt	.086	1.000	.086	1.131	.290	
	Lower-bound	.086	1.000	.086	1.131	.290	
waktu * Gastroprotektif	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	6.474	1	6.474	3.003	.086
		Greenhouse-Geisser	6.474	1.000	6.474	3.003	.086
		Huynh-Feldt	6.474	1.000	6.474	3.003	.086
		Lower-bound	6.474	1.000	6.474	3.003	.086
Mual	Sphericity Assumed	2.356	1	2.356	1.649	.202	
	Greenhouse-Geisser	2.356	1.000	2.356	1.649	.202	
	Huynh-Feldt	2.356	1.000	2.356	1.649	.202	
	Lower-bound	2.356	1.000	2.356	1.649	.202	
muntah	Sphericity Assumed	.012	1	.012	.547	.461	
	Greenhouse-Geisser	.012	1.000	.012	.547	.461	
	Huynh-Feldt	.012	1.000	.012	.547	.461	
	Lower-bound	.012	1.000	.012	.547	.461	
kembung_abdomen	Sphericity Assumed	5.821	1	5.821	4.481	.037	
	Greenhouse-Geisser	5.821	1.000	5.821	4.481	.037	
	Huynh-Feldt	5.821	1.000	5.821	4.481	.037	
	Lower-bound	5.821	1.000	5.821	4.481	.037	
cepat_kenyang	Sphericity Assumed	.086	1	.086	1.131	.290	
	Greenhouse-Geisser	.086	1.000	.086	1.131	.290	
	Huynh-Feldt	.086	1.000	.086	1.131	.290	
	Lower-bound	.086	1.000	.086	1.131	.290	
waktu * OAINS * Gastroprotektif	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	1.014	1	1.014	.471	.494
		Greenhouse-Geisser	1.014	1.000	1.014	.471	.494
		Huynh-Feldt	1.014	1.000	1.014	.471	.494
		Lower-bound	1.014	1.000	1.014	.471	.494
Mual	Sphericity Assumed	.091	1	.091	.064	.801	

	Greenhouse-Geisser	.091	1.000	.091	.064	.801
	Huynh-Feldt	.091	1.000	.091	.064	.801
	Lower-bound	.091	1.000	.091	.064	.801
muntah	Sphericity Assumed	.000	1	.000	.007	.935
	Greenhouse-Geisser	.000	1.000	.000	.007	.935
	Huynh-Feldt	.000	1.000	.000	.007	.935
	Lower-bound	.000	1.000	.000	.007	.935
kembung_abdomen	Sphericity Assumed	.109	1	.109	.084	.772
	Greenhouse-Geisser	.109	1.000	.109	.084	.772
	Huynh-Feldt	.109	1.000	.109	.084	.772
	Lower-bound	.109	1.000	.109	.084	.772
cepat_kenyang	Sphericity Assumed	.086	1	.086	1.131	.290
	Greenhouse-Geisser	.086	1.000	.086	1.131	.290
	Huynh-Feldt	.086	1.000	.086	1.131	.290
	Lower-bound	.086	1.000	.086	1.131	.290
Error(waktu)	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	237.145	110	2.156	
		Greenhouse-Geisser	237.145	110.000	2.156	
		Huynh-Feldt	237.145	110.000	2.156	
		Lower-bound	237.145	110.000	2.156	
	Mual	Sphericity Assumed	157.226	110	1.429	
		Greenhouse-Geisser	157.226	110.000	1.429	
		Huynh-Feldt	157.226	110.000	1.429	
		Lower-bound	157.226	110.000	1.429	
	muntah	Sphericity Assumed	2.442	110	.022	
		Greenhouse-Geisser	2.442	110.000	.022	
		Huynh-Feldt	2.442	110.000	.022	
		Lower-bound	2.442	110.000	.022	
	kembung_abdomen	Sphericity Assumed	142.892	110	1.299	
		Greenhouse-Geisser	142.892	110.000	1.299	
		Huynh-Feldt	142.892	110.000	1.299	
		Lower-bound	142.892	110.000	1.299	
	cepat_kenyang	Sphericity Assumed	8.400	110	.076	
		Greenhouse-Geisser	8.400	110.000	.076	

Huynh-Feldt	8.400	110.000	.076		
Lower-bound	8.400	110.000	.076		



Lampiran 7. Hasil analisis tolerabilitas meloxicam dan natrium diklofenak setelah 4 minggu pengobatan

Descriptive Statistics					
	Jenis OAINS	Jenis gastroprotektif	Mean	Std. Deviation	N
Nyeri abdomen sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.67	1.759	15
		ranitidin/lanzoprazol	1.08	1.975	12
		Total	.85	1.834	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.16	.800	25
		Total	.15	.770	27
	Total	0	.59	1.661	17
		ranitidin/lanzoprazol	.46	1.346	37
		Total	.50	1.437	54
Nyeri abdomen setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.87	2.295	15
		ranitidin/lanzoprazol	2.08	3.288	12
		Total	1.41	2.791	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	1.48	2.725	25
		Total	1.37	2.648	27
	Total	0	.76	2.166	17
		ranitidin/lanzoprazol	1.68	2.887	37
		Total	1.39	2.695	54
Nyeri abdomen setelah 4 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.87	2.295	15
		ranitidin/lanzoprazol	2.25	3.441	12
		Total	1.48	2.887	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	1.68	3.092	25
		Total	1.56	3.004	27
	Total	0	.76	2.166	17
		ranitidin/lanzoprazol	1.86	3.172	37
		Total	1.52	2.919	54
Mual sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
		ranitidin/lanzoprazol	.58	1.379	12

		Total	.26	.944	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.40	1.414	25
		Total	.37	1.363	27
	Total	0	.00	.000	17
		ranitidin/lanzoprazol	.46	1.386	37
		Total	.31	1.163	54
Mual setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.80	2.242	15
		ranitidin/lanzoprazol	1.42	2.193	12
		Total	1.07	2.200	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.72	1.696	25
		Total	.67	1.641	27
	Total	0	.71	2.114	17
		ranitidin/lanzoprazol	.95	1.870	37
		Total	.87	1.933	54
Mual setelah 4 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.80	2.145	15
		ranitidin/lanzoprazol	2.58	3.232	12
		Total	1.59	2.777	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.92	2.159	25
		Total	.85	2.088	27
	Total	0	.71	2.024	17
		ranitidin/lanzoprazol	1.46	2.631	37
		Total	1.22	2.462	54
Muntah sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	12
		Total	.00	.000	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	25
		Total	.00	.000	27
	Total	0	.00	.000	17
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	37

		Total	.00	.000	54
Muntah setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	12
		Total	.00	.000	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	25
		Total	.00	.000	27
	Total	0	.00	.000	17
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	37
		Total	.00	.000	54
Muntah setelah 4 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
		ranitidin/lanzoprazol	.17	.577	12
		Total	.07	.385	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	25
		Total	.00	.000	27
	Total	0	.00	.000	17
		ranitidin/lanzoprazol	.05	.329	37
		Total	.04	.272	54
Kembung abdomen sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
		ranitidin/lanzoprazol	.00	.000	12
		Total	.00	.000	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.12	.600	25
		Total	.11	.577	27
	Total	0	.00	.000	17
		ranitidin/lanzoprazol	.08	.493	37
		Total	.06	.408	54
Kembung abdomen setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
		ranitidin/lanzoprazol	.42	1.443	12
		Total	.19	.962	27
	Na diklofenak	0	.00	.000	2
		ranitidin/lanzoprazol	.80	1.936	25

		Total	.74	1.873	27
		Total	0	.00	17
		ranitidin/lanzoprazol	.68	1.780	37
		Total	.46	1.501	54
Kembung abdomen setelah 4 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
	ranitidin/lanzoprazol		.50	1.732	12
	Total		.22	1.155	27
Na diklofenak	0		.00	.000	2
	ranitidin/lanzoprazol		1.00	2.380	25
	Total		.93	2.303	27
Total	0		.00	.000	17
	ranitidin/lanzoprazol		.84	2.180	37
	Total		.57	1.839	54
Cepat kenyang sebelum pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	12
	Total		.00	.000	27
Na diklofenak	0		.00	.000	2
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	25
	Total		.00	.000	27
Total	0		.00	.000	17
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	37
	Total		.00	.000	54
Cepat kenyang setelah 2 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.00	.000	15
	ranitidin/lanzoprazol		.50	1.168	12
	Total		.22	.801	27
Na diklofenak	0		.00	.000	2
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	25
	Total		.00	.000	27
Total	0		.00	.000	17
	ranitidin/lanzoprazol		.16	.688	37
	Total		.11	.572	54
Cepat kenyang setelah 4 minggu pengobatan	Meloxicam	0	.13	.516	15
	ranitidin/lanzoprazol		.25	.622	12

	Total		.19	.557	27
Na diklofenak	0		.00	.000	2
	ranitidin/lanzoprazol		.00	.000	25
	Total		.00	.000	27
Total	0		.12	.485	17
	ranitidin/lanzoprazol		.08	.363	37
	Total		.09	.401	54



Univariate Tests

Source	Measure		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Waktu	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	7.158	2	3.579	1.967	.145
		Greenhouse-Geisser	7.158	1.105	6.480	1.967	.165
		Huynh-Feldt	7.158	1.179	6.071	1.967	.164
		Lower-bound	7.158	1.000	7.158	1.967	.167
	mual	Sphericity Assumed	8.070	2	4.035	3.058	.051
		Greenhouse-Geisser	8.070	1.321	6.109	3.058	.074
		Huynh-Feldt	8.070	1.424	5.666	3.058	.070
		Lower-bound	8.070	1.000	8.070	3.058	.086
	muntah	Sphericity Assumed	.027	2	.013	.549	.579
		Greenhouse-Geisser	.027	1.000	.027	.549	.462

		Huynh-Feldt	.027	1.061	.025	.549	.472
		Lower-bound	.027	1.000	.027	.549	.462
kembung_abdomen		Sphericity Assumed	1.540	2	.770	.853	.429
		Greenhouse-Geisser	1.540	1.055	1.460	.853	.366
		Huynh-Feldt	1.540	1.123	1.371	.853	.372
		Lower-bound	1.540	1.000	1.540	.853	.360
cepat_kenyang		Sphericity Assumed	.198	2	.099	.961	.386
		Greenhouse-Geisser	.198	1.659	.120	.961	.373
		Huynh-Feldt	.198	1.812	.109	.961	.379
		Lower-bound	.198	1.000	.198	.961	.332
waktu * OAINS	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	.019	2	.009	.005	.995
		Greenhouse-Geisser	.019	1.105	.017	.005	.956
		Huynh-Feldt	.019	1.179	.016	.005	.963
		Lower-bound	.019	1.000	.019	.005	.943
	mual	Sphericity Assumed	3.796	2	1.898	1.439	.242
		Greenhouse-Geisser	3.796	1.321	2.873	1.439	.241
		Huynh-Feldt	3.796	1.424	2.665	1.439	.242
		Lower-bound	3.796	1.000	3.796	1.439	.236
	muntah	Sphericity Assumed	.027	2	.013	.549	.579
		Greenhouse-Geisser	.027	1.000	.027	.549	.462
		Huynh-Feldt	.027	1.061	.025	.549	.472
		Lower-bound	.027	1.000	.027	.549	.462
	kembung_abdomen	Sphericity Assumed	.110	2	.055	.061	.941
		Greenhouse-Geisser	.110	1.055	.104	.061	.819
		Huynh-Feldt	.110	1.123	.098	.061	.834
		Lower-bound	.110	1.000	.110	.061	.806
	cepat_kenyang	Sphericity Assumed	.198	2	.099	.961	.386
		Greenhouse-Geisser	.198	1.659	.120	.961	.373
		Huynh-Feldt	.198	1.812	.109	.961	.379
		Lower-bound	.198	1.000	.198	.961	.332
waktu * Gastroprotektif	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	5.223	2	2.612	1.435	.243
		Greenhouse-Geisser	5.223	1.105	4.728	1.435	.239
		Huynh-Feldt	5.223	1.179	4.430	1.435	.240

	Lower-bound	5.223	1.000	5.223	1.435	.237	
mual	Sphericity Assumed	2.392	2	1.196	.906	.407	
	Greenhouse-Geisser	2.392	1.321	1.810	.906	.371	
	Huynh-Feldt	2.392	1.424	1.679	.906	.378	
	Lower-bound	2.392	1.000	2.392	.906	.346	
muntah	Sphericity Assumed	.027	2	.013	.549	.579	
	Greenhouse-Geisser	.027	1.000	.027	.549	.462	
	Huynh-Feldt	.027	1.061	.025	.549	.472	
	Lower-bound	.027	1.000	.027	.549	.462	
kembung_abdomen	Sphericity Assumed	1.540	2	.770	.853	.429	
	Greenhouse-Geisser	1.540	1.055	1.460	.853	.366	
	Huynh-Feldt	1.540	1.123	1.371	.853	.372	
	Lower-bound	1.540	1.000	1.540	.853	.360	
cepat_kenyang	Sphericity Assumed	.198	2	.099	.961	.386	
	Greenhouse-Geisser	.198	1.659	.120	.961	.373	
	Huynh-Feldt	.198	1.812	.109	.961	.379	
	Lower-bound	.198	1.000	.198	.961	.332	
waktu * OAINS * Gastroprotektif	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	.279	2	.140	.077	.926
		Greenhouse-Geisser	.279	1.105	.253	.077	.808
		Huynh-Feldt	.279	1.179	.237	.077	.823
		Lower-bound	.279	1.000	.279	.077	.783
	mual	Sphericity Assumed	.715	2	.357	.271	.763
		Greenhouse-Geisser	.715	1.321	.541	.271	.670
		Huynh-Feldt	.715	1.424	.502	.271	.687
		Lower-bound	.715	1.000	.715	.271	.605
	muntah	Sphericity Assumed	.027	2	.013	.549	.579
		Greenhouse-Geisser	.027	1.000	.027	.549	.462
		Huynh-Feldt	.027	1.061	.025	.549	.472
		Lower-bound	.027	1.000	.027	.549	.462
	kembung_abdomen	Sphericity Assumed	.110	2	.055	.061	.941
		Greenhouse-Geisser	.110	1.055	.104	.061	.819
		Huynh-Feldt	.110	1.123	.098	.061	.834
		Lower-bound	.110	1.000	.110	.061	.806

	cepat_kenyang	Sphericity Assumed	.198	2	.099	.961	.386
		Greenhouse-Geisser	.198	1.659	.120	.961	.373
		Huynh-Feldt	.198	1.812	.109	.961	.379
		Lower-bound	.198	1.000	.198	.961	.332
Error(waktu)	nyeri_abdomen	Sphericity Assumed	181.938	100	1.819		
		Greenhouse-Geisser	181.938	55.237	3.294		
		Huynh-Feldt	181.938	58.958	3.086		
		Lower-bound	181.938	50.000	3.639		
	mual	Sphericity Assumed	131.938	100	1.319		
		Greenhouse-Geisser	131.938	66.056	1.997		
		Huynh-Feldt	131.938	71.223	1.852		
		Lower-bound	131.938	50.000	2.639		
	muntah	Sphericity Assumed	2.444	100	.024		
		Greenhouse-Geisser	2.444	50.000	.049		
		Huynh-Feldt	2.444	53.061	.046		
		Lower-bound	2.444	50.000	.049		
	kembung_abdomen	Sphericity Assumed	90.304	100	.903		
		Greenhouse-Geisser	90.304	52.740	1.712		
		Huynh-Feldt	90.304	56.144	1.608		
		Lower-bound	90.304	50.000	1.806		
	cepat_kenyang	Sphericity Assumed	10.322	100	.103		
		Greenhouse-Geisser	10.322	82.962	.124		
		Huynh-Feldt	10.322	90.606	.114		
		Lower-bound	10.322	50.000	.206		

