BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Definisi

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, yang terkait dengan, atau menyerupai kerusakan jaringan yang aktual atau potensial. Serangkaian proses neurofisiologis yang kompleks terjadi dalam mekanisme nyeri, secara kolektif disebut sebagai nosisepsi, dengan empat komponen berbeda : transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Transduksi adalah penerimaan stimulus nyeri atau noksius oleh nosiseptor yang selanjutnya diubah menjadi impuls elektrik. Transmisi adalah penghantaran impuls elektrik dari saraf perifer menuju kornu dorsalis di medula spinalis kemudian ke talamus melalui traktus spinotalamikus dan selanjutnya diterusnya ke korteks serebri. Nyeri dapat diklasifikasikan berdasarkan wilayah tubuh yang terlibat (misalnya, kepala, visceral), pola durasi kejadian (akut dan kronis), atau disfungsi sistem yang dapat menyebabkan nyeri (misalnya, gastrointestinal, saraf) (Jamal et al., 2022).

2.1.2 Klasifikasi Nyeri

1. Nyeri akut

   Nyeri akut adalah nyeri yang terjadi setelah cedera akut, penyakit, atau prosedur pembedahan, berkembang dengan cepat, berubah intensitasnya (ringan sampai berat), dan berlangsung dalam waktu yang singkat. Menurut definisi nyeri akut dapat digambarkan sebagai nyeri yang berlangsung dari beberapa detik hingga 6 bulan. Nyeri akut sembuh secara sendirinya (self-limiting), dan setelah kondisi daerah yang cedera sembuh, akhirnya sembuh dengan atau tanpa pengobatan. Nyeri akut jangka pendek (< 6 bulan) menunjukkan pergantian lokal. Rasa sakit ini terjadi sebab trauma bedah atau peradangan. Kebanyakan orang mengalami jenis rasa

sakit ini seperti, sakit kepala, sakit gigi, rasa terbakar, digigit duri, melahirkan, setelah operasi, dan lain-lain (Chen et al., 2023).

Nyeri akut dapat disertai dengan aktifitas sistem saraf simpatis dan muncul dengan gejala seperti peningkatan pernapasan, peningkatan tekanan darah, peningkatan denyut jantung, berkeringat, dan pupil melebar. Pasien dengan nyeri akut biasanya menunjukkan reaksi emosional dan perilaku seperti menangis, merintih, kesakitan, mengerutkan kening, dan menyeringai.

2. Nyeri kronis

Nyeri kronis adalah nyeri yang berlangsung lama dan persisten (> 6 bulan). Nyeri kronis seringkali sulit diobati karena tidak memiliki tempat yang pasti dan biasanya tidak merespon pengobatan yang ditujukan penyebabnya. Nyeri kronis dapat dibagi menjadi dua yakni, nyeri kronis non-ganas (nonmalignant) dan nyeri kronis ganas (malignan). Nyeri kronis non-ganas adalah nyeri yang dihasilkan dari kerusakan jaringan progresif atau kuratif dan biasanya tidak memiliki penyebab yang jelas seperti, sakit pinggang, sakit karena penyakit kondisi kronis seperti, Osteoporosis. Nyeri kronis ganas dikenal nyeri kanker yang memiliki penyebab spesifik nyeri yang disebabkan oleh perubahan saraf. Perubahan ini dapat terjadi akibat metastasis dari sel kanker, paparan bahan kimia, atau tekanan pada saraf akibat paparan bahan kimia yang dihasilkan oleh kanker itu sendiri (Chen et al., 2023).

2.1.3 Derajat Nyeri

Pengukuran derajat nyeri dilihat oleh faktor subjektif seperti faktor fisiologis, psikologis, dan lingkungan dan harus dilakukan dengan benar. Oleh karena itu, riwayat yang dilaporkan sendiri sangat penting untuk pasien yang sensitif dan konsisten. Situasi di mana penilaian diri pasien tidak dapat diperoleh, seperti tingkat kesadaran, gangguan kognitif, pasien anak, gangguan komunikasi, kurangnya kerja sama atau kecemasan yang parah memerlukan cara lain.

Cara yang mudah adalah dengan menentukan derajat nyeri secara kualitatif sebagai berikut:

a. Nyeri ringan : nyeri yang keluar masuk terutama dalam kehidupan sehari-hari, dan hilang saat tidur.
b. Nyeri sedang : nyeri yang terjadi terus-menerus dan intermiten yang hilang hanya pada saat pasien tidur.
c. Nyeri hebat : nyeri berlangsung sepanjang hari, pasien sering tidak dapat tidur

Numeric rating scale merupakan skala nyeri yang paling sering digunakan. Skala nyeri ini dirancang untuk digunakan oleh pasien yang berusia di atas 9 tahun. Tingkat intensitas nyeri ini dapat dinilai pada perawatan awal, atau secara berkala setelah perawatan. Pada mengukuran skala nyeri ini, pasien diminta untuk menilai rasa sakit yang dialami menggunakan angka 0–10 atau 0–5. Semakin besar angka yang dipilih, maka semakin sakit juga nyeri yang dirasakan.

a. Angka 0 artinya tidak nyeri
b. Angka 1–3 artinya nyeri ringan
c. Angka 4–6 artinya nyeri sedang
d. Angka 7–10 artinya nyeri berat (Ningtyas et al., 2023).

2.1.4 Manajemen Nyeri

Manajemen nyeri bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri yang sampai mengganggu aktivitas penderita. Manajemen nyeri akan diberikan ketika seorang merasakan sakit yang signifikan atau berkepanjangan. Tujuan adanya manajemen nyeri antara lain : mengurangi rasa nyeri yang dirasakan, meningkatkan fungsi bagian tubuh yang sakit dan meningkatkan kualitas hidup. Nyeri dapat ditangani dengan menggunakan manajemen nyeri non farmakologi dan farmakologi.

Manajemen nyeri non-farmakologi ada beberapa tindakan non-farmakologi yaitu :

a. Stimulasi dan Masase Kutaneus. Masase dapat mengurangi nyeri karena membuat pasien lebih nyaman akibat relaksasi otot.

b. Kompres Dingin dan Hangat Kompres dingin menurunkan produksi prostaglandin sehingga reseptor nyeri lebih tahan terhadap rangsang nyeri dan menghambat proses inflamasi. Kompres hangat berdampak pada peningkatan aliran darah sehingga menurunkan nyeri
c. Teknik Relaksasi dapat berupa napas dalam dengan cara menarik dan menghembuskan napas secara teratur. Teknik ini dapat menurunkan ketegangan otot yang menunjang rasa nyeri (Ningtyas et al., 2023).

Manajemen nyeri farmakologi yaitu menghilangkan nyeri dengan pemberian obat-obatan pereda nyeri. Penggunaan pada nyeri sangat hebat dan berlangsung berjam-jam atau hingga berhari-hari. Obat-obatan yang digunakan jenis analgesik. terdapat tiga jenis analgesik, yaitu :

a. Non-narkotik dan anti inflamasi non-steroid (NSAID) : dapat digunakan untuk nyeri ringan hingga sedang.
b. Analgesik narkotik atau opioid : diperuntukkan nyeri sedang hingga berat, misalnya pasca operasi.
c. Obat tambahan atau adjuvant (koanalgesik) : obat dalam jenis sedatif, anti cemas, dan pelemas otot. Obat ini dapat meningkatkan kontrol nyeri dan menghilangkan gejala penyertanya (Ningtyas et al., 2023).

2.2 *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID)

2.2.1 Definisi

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan kelas obat yang disetujui oleh FDA (Food and Drug Administration) yang dapat digunakan sebagai agen Antipiretik, Antiinflamasi, dan Analgesik. Dimana efek ini membuat obat golongan NSAID berguna untuk mengobati nyeri otot, dismenore, kondisi rematik, demam, asam urat, migrain, dan sebagai agen opioid-sparing dalam kasus trauma akut tertentu (Ghlichloo, 2021).

2.2.2 Kategori *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID)

1. Berdasarkan struktur kimia
   a. Golongan salisilat

Obat golongan salisilat merupakan kelompok obat yang umumnya digunakan sebagai analgesik (pereda nyeri), antipiretik (penurun demam), dan antiinflamasi (pereda peradangan). Senyawa utama dalam golongan ini adalah asam salisilat, dengan turunan yang paling terkenal adalah asam asetilsalisilat atau aspirin. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang berperan dalam pembentukan prostaglandin, zat yang berkontribusi terhadap nyeri, demam, dan peradangan. Selain digunakan untuk mengatasi gejala ringan hingga sedang, seperti sakit kepala dan nyeri sendi, aspirin juga memiliki efek antikoagulan (pengencer darah) dan sering diresepkan dalam dosis rendah untuk mencegah pembentukan bekuan darah, yang dapat mengurangi risiko serangan jantung dan stroke. Meski bermanfaat, penggunaan obat golongan salisilat harus hati-hati karena dapat menyebabkan efek samping, terutama pada saluran pencernaan, seperti iritasi lambung dan ulkus (luka) lambung. Pada beberapa individu, aspirin juga dapat menyebabkan reaksi alergi atau kondisi yang disebut sindrom Reye, terutama pada anak-anak yang mengonsumsi salisilat saat mengalami infeksi virus. Oleh karena itu, penggunaan obat salisilat perlu disesuaikan dengan kondisi pasien dan pengawasan medis yang tepat (Almahyra, 2023).

b. Golongan asam propionat

Obat golongan asam propionat adalah kelompok obat yang digunakan untuk meredakan nyeri, demam, dan peradangan. Beberapa contoh obat dalam golongan ini adalah ibuprofen, naproksen, dan ketoprofen. Obat-obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), yang berperan dalam produksi prostaglandin, yaitu zat yang terlibat dalam proses inflamasi, nyeri, dan demam. NSAID golongan asam propionat banyak digunakan untuk mengobati kondisi seperti arthritis, nyeri otot, nyeri menstruasi, serta nyeri akut dan

kronis lainnya. Meski efektif dalam meredakan gejala, NSAID golongan asam propionat memiliki beberapa risiko efek samping. Penggunaannya jangka panjang dapat menyebabkan iritasi lambung dan tukak lambung, serta peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal. Selain itu, obat-obat ini juga dapat memengaruhi fungsi ginjal dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular, terutama jika digunakan dalam dosis tinggi atau pada pasien dengan riwayat penyakit jantung (Almahyra, 2023).

c. Golongan salisilat non-asetat

Obat golongan salisilat non-asetat adalah kelompok obat yang mengandung asam salisilat atau turunannya yang tidak memiliki gugus asetat, seperti asam salisilat murni dan kolin magnesium trisalisilat. Tidak seperti aspirin (asam asetilsalisilat) yang memiliki gugus asetat, salisilat non-asetat bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) tanpa melepas gugus asetat, sehingga efek antiinflamasi, antipiretik, dan analgesiknya tetap ada tetapi dengan mekanisme yang sedikit berbeda. Salisilat non-asetat sering digunakan untuk mengobati kondisi peradangan kronis, seperti rheumatoid arthritis dan osteoarthritis, karena sifat antiinflamasinya. Obat golongan ini cenderung lebih lembut terhadap saluran pencernaan dibandingkan dengan aspirin, sehingga memiliki risiko lebih rendah untuk menyebabkan iritasi lambung dan tukak lambung. Namun, seperti salisilat lainnya, mereka masih bisa menyebabkan efek samping jika digunakan dalam dosis tinggi atau jangka panjang, seperti gangguan pendengaran (tinitus) dan gangguan ginjal. Karena risiko sindrom Reye pada anak-anak yang terpapar salisilat, obat ini jarang direkomendasikan untuk penggunaan pada anak-anak yang sedang mengalami infeksi virus (Almahyra, 2023).

d. Golongan asam enolat

Obat golongan asam enolat adalah kelompok obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang digunakan untuk meredakan nyeri,

peradangan, dan demam. Golongan ini mencakup senyawa seperti piroksikam, meloksikam, dan tenoksikam. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), yang berperan dalam produksi prostaglandin, zat yang menyebabkan peradangan, nyeri, dan demam. Asam enolat memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga mereka biasanya digunakan untuk pengobatan nyeri kronis, seperti pada rheumatoid arthritis dan osteoarthritis, karena dapat memberikan efek jangka panjang dengan pemberian dosis harian yang lebih sedikit. Meskipun efektif, obat golongan asam enolat memiliki risiko efek samping, terutama pada saluran cerna dan sistem kardiovaskular. Penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi dapat meningkatkan risiko iritasi lambung, tukak lambung, dan perdarahan gastrointestinal. Selain itu, obat ini juga dapat menyebabkan peningkatan risiko komplikasi jantung, terutama pada pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular (Almahyra, 2023).

e. Golongan asam antranilat

Obat golongan asam antranilat, juga dikenal sebagai fenamat, adalah kelompok obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang memiliki efek antiinflamasi, analgesik (pereda nyeri), dan antipiretik (penurun demam). Contoh obat dalam golongan ini adalah asam mefenamat dan asam flufenamat. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), yang mengurangi produksi prostaglandin zat yang memicu peradangan, nyeri, dan demam. Asam mefenamat, salah satu fenamat yang paling umum digunakan, sering diresepkan untuk meredakan nyeri menstruasi, nyeri pasca-operasi, dan nyeri lainnya yang bersifat sedang hingga berat. Meskipun efektif, obat golongan asam antranilat memiliki risiko efek samping yang serupa dengan NSAID lainnya, termasuk iritasi lambung, tukak lambung, dan perdarahan gastrointestinal, terutama bila

digunakan dalam jangka panjang atau pada dosis tinggi. Selain itu, penggunaan obat ini juga dapat meningkatkan risiko masalah ginjal dan hati (Almahyra, 2023).

f. Obat golongan Coxib

Obat golongan Coxib merupakan kelompok obat NSAID yang secara selektif menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim COX-2 berperan dalam produksi prostaglandin yang memicu peradangan dan nyeri. Coxib, seperti celecoxib dan etoricoxib, dirancang untuk memberikan efek antiinflamasi dan analgesik yang mirip dengan OAINS tradisional, namun dengan risiko efek samping yang lebih rendah pada saluran pencernaan. Ini membuat Coxib lebih aman untuk digunakan oleh pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami iritasi lambung atau tukak lambung yang sering dikaitkan dengan OAINS yang tidak selektif. Meskipun Coxib dianggap lebih aman untuk saluran pencernaan, obat ini masih memiliki potensi risiko terkait peningkatan risiko kardiovaskular, seperti serangan jantung atau stroke, terutama jika digunakan dalam jangka panjang atau pada dosis tinggi (Almahyra, 2023).

2. Berdasarkan penghambatan COX (Cyclooxygenase)

COX (Cyclooxygenase) adalah enzim yang berperan penting dalam sintesis prostaglandin, yaitu senyawa yang terlibat dalam peradangan, nyeri, dan demam. Prostaglandin juga memainkan peran dalam menjaga fungsi normal beberapa organ, seperti lambung dan ginjal (Qureshi & Dua, 2024)

a. COX-1 (Cyclooxygenase-1)

COX-1 adalah bentuk konstitutif, artinya diproduksi secara terus-menerus dalam tubuh dan bertanggung jawab untuk menjaga fungsi fisiologis normal, seperti melindungi mukosa lambung, mendukung fungsi platelet (pembekuan darah), dan menjaga

aliran darah di ginjal. Karena sifatnya yang protektif, penghambatan COX-1 oleh obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) tradisional, seperti aspirin dan ibuprofen, dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal, seperti tukak lambung dan perdarahan.

b. COX-2 (Cyclooxygenase-2)

COX-2 adalah bentuk induktif, yang terutama diproduksi selama proses peradangan akibat cedera atau infeksi. COX-2 bertanggung jawab untuk meningkatkan produksi prostaglandin yang menyebabkan nyeri dan peradangan. Penghambatan selektif terhadap COX-2 oleh obat-obat seperti celecoxib bertujuan untuk mengurangi peradangan dan nyeri tanpa menyebabkan efek samping gastrointestinal yang parah, karena COX-1 tidak terpengaruh. Namun, penghambatan COX-2 juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular pada penggunaan jangka panjang.

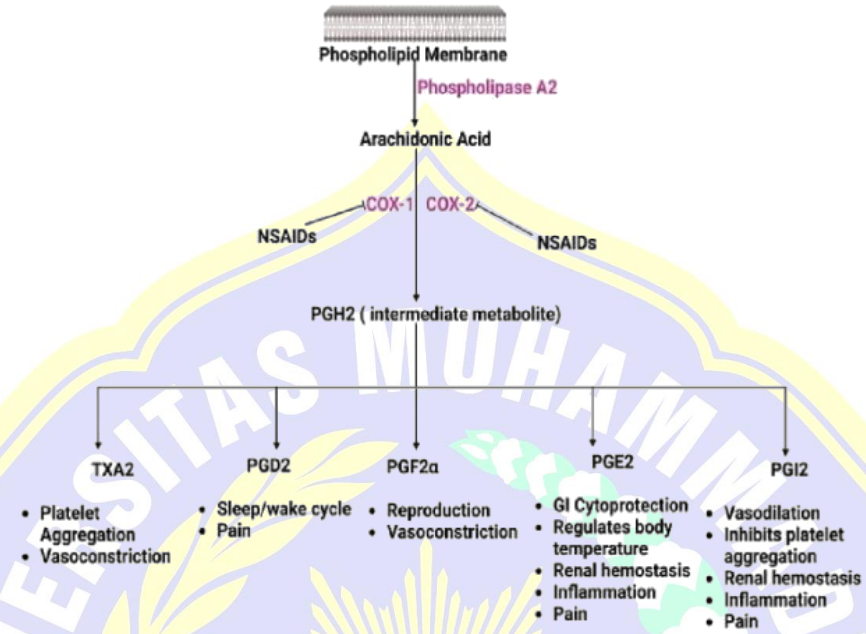
c. COX-3 (Cyclooxygenase-32)

COX-3 adalah varian dari enzim siklooksigenase (COX) yang lebih jarang dibahas dibandingkan dengan COX-1 dan COX-2. COX-3 ditemukan sebagai hasil dari alternatif splicing pada gen yang sama dengan COX-1, terutama di otak dan sistem saraf pusat. COX-3 tidak memiliki peran yang signifikan dalam proses peradangan perifer. Meski begitu, karena pengetahuan tentang COX-3 masih berkembang, perannya dalam pengobatan nyeri dan demam masih belum sepenuhnya dipahami (Sharma, 2019).

2.2.3 Mekanisme *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID)

Klasifikasi berdasarkan mekanisme kerja obat dilakukan untuk melihat risiko efek samping yang timbul akibat penggunaan obat dalam jangka panjang karena pada obat dengan mekanisme non selektif dan parsial selektif dapat menimbulkan efek samping yang merugikan. Selektifitas dimaksud adalah inhibisi terhadap enzim cylooksidase2 (COX-2). Enzim ini bekerja pada inflamasi dan rasa sakit, dengan

menghambat COX-2 maka prostaglandin tidak terbentuk sehingga tidak terjadi rasa nyeri namun tetap memberikan proteksi pada lambung karena COX-1 tidak dihambat (Oktavia, 2020).



Gambar 2.1 Mekanisme kerja NSAID (Sohail et al., 2023).

Salah satu cara untuk mengelola nyeri adalah dengan menggunakan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID). NSAID adalah golongan obat yang dapat mengurangi rasa nyeri, demam, dan peradangan dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin. Prostaglandin adalah senyawa yang dapat meningkatkan sensitivitas reseptor nyeri dan merangsang pelepasan mediator inflamasi. NSAID terbagi menjadi dua golongan, yaitu tradisional NSAID yang tidak selektif menghambat COX-1 dan COX-2, dan NSAID selektif yang hanya menghambat COX-2. COX-1 adalah enzim yang berfungsi dalam homeostasis fisiologis, seperti melindungi mukosa lambung, menjaga fungsi ginjal, dan mempertahankan hemostasis. COX-2 adalah enzim yang diinduksi oleh rangsangan inflamasi, seperti sitokin, endotoksin, dan faktor pertumbuhan (Qureshi & Dua., 2024)

2.2.4 Efek *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID)

Efek samping obat adalah respon terhadap obat yang dapat membahayakan atau tidak diharapkan. Efek samping obat dapat terjadi pada dosis yang normal digunakan untuk tujuan profilaksis, diagnosis, atau terapi. Efek samping obat dapat bervariasi tergantung pada jenis obat, dosis, durasi, interaksi, dan faktor individu seperti usia, jenis kelamin, dan kondisi kesehatan (WHO, 2019).

Efek samping NSAID pada sistem gastrointestinal, seperti perut kembung, nyeri ulu hati, mual, muntah, konstipasi, diare, tukak lambung, pendarahan lambung, dan perforasi lambung. Efek samping ini disebabkan oleh penghambatan enzim COX-1 yang berperan dalam melindungi lambung dari asam lambung (Wijaya *et al.*, 2019; Sari *et al*., 2022).

Efek samping ini lebih sering terjadi pada penggunaan NSAID non-selektif, seperti aspirin, ibuprofen, naproxen, dan diklofenak. Efek samping NSAID pada sistem kardiovaskular, seperti hipertensi, edema, gagal jantung, infark miokard, dan stroke. Efek samping ini disebabkan oleh penghambatan enzim COX-2 yang berperan dalam mengatur tekanan darah, fungsi trombosit, dan inflamasi vaskular. Efek samping ini lebih sering terjadi pada penggunaan NSAID selektif COX-2, seperti meloksikam, etorikoksib, dan selekoksib (Wijaya *et al.*,2019; Sari *et al.*,2022;Keni *et al*.,2020).

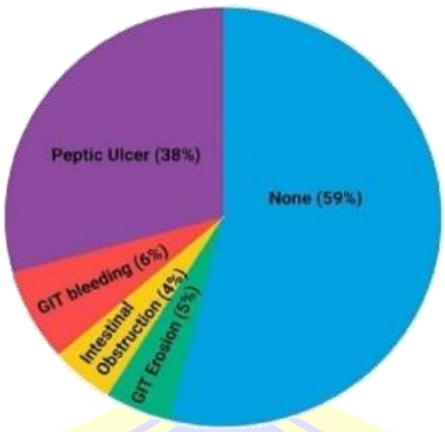
Efek samping NSAID pada sistem renal, seperti retensi cairan, penurunan aliran darah ginjal, nefritis interstisial, sindrom nefrotik, dan gagal ginjal akut atau kronik. Efek samping ini disebabkan oleh penghambatan enzim COX-1 dan COX-2 yang berperan dalam mengatur aliran darah ginjal, filtrasi glomerulus, dan ekskresi natrium. Efek samping ini lebih sering terjadi pada pasien dengan faktor risiko, seperti usia lanjut, dehidrasi, hipertensi, diabetes, dan penyakit ginjal kronik (Wijaya *et al.*,2019; Sari *et al.*,2022; Keni *et al.*,2020)

Efek samping NSAID pada sistem respirasi, seperti asma, polip hidung, rinitis alergi, dan sesak napas. Efek samping ini disebabkan oleh

reaksi hipersensitivitas terhadap NSAID yang menyebabkan peningkatan produksi leukotrien, yaitu zat kimia yang menyebabkan bronkokonstriksi dan inflamasi saluran napas. Efek samping ini lebih sering terjadi pada pasien dengan riwayat alergi atau asma (Wijaya *et al.*,2019; Sari *et al.*,2022)

Tabel 2.1 NSAID yang sering digunakan di masyarakat Indonesia

NSAID yang sering digunakan	Efek Samping
Aspirin	Aspirin dapat menyebabkan peningkatan klinis pada sistem GI (perforasi, obstruksi, perdarahan, dan ulkus) pada penggunaan hari ke 5-7 terjadi efek samping
Diklofenak	Iritasi lambung, pendarahan saluran cerna, hipertensi, retensi cairan, gagal jantung, dan kerusakan ginjal
Ibuprofen	Mual, muntah, diare, sakit perut, ulkus lambung, alergi, asma, dan gangguan fungsi hati
Meloksikam	Gangguan pencernaan, pusing, sakit kepala, edema, hipertensi, dan kerusakan ginjal
Asam Mefenamat	Gangguan pencernaan, mual, rasa perih di lambung, feses hitam (melena), dan meningkatnya tekanan darah
Ketoprofen	Ketoprofen menyebabkan efek samping seperti tukak lambung, ulkus duodenum dan perdarahan saluran cerna
Piroksikam	Piroxicam yaitu dapat menyebabkan tukak lambung, eritema kulit, nyeri kepala, gagal ginjal akut, dan nefritis interstitial akut
Naproxen	Dampak yang terjadi yaitu cedera pada bagian mukosa, perdarahan di ulkus lambung, terganggunya jalan pada bagian usus dan perforasi lambung (Sari *et al.*,2019).



Gambar 2.2 NSAID menyebabkan efek samping GI
(Alhammadi dan Asiri, 2022)

Obat *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) adalah penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas penyakit Gastrointestinal (GI), ialah suatu kelainan atau penyakit pada saluran pencernaan. Penyakit GI yang termasuk yaitu kelainan penyakit kerongkongan (eshopagus), lambung (gaster), usus halus (intestinum), usus besar (colon), hati (liver), saluran empedu (traktus biliaris) dan pankreas. Terjadinya efek samping NSAID terhadap saluran cerna dapat disebabkan oleh efek toksik langsung NSAID terhadap mukosa lambung sehingga mukosa menjadi rusak (Alhammadi dan Asiri, 2022)

2.3 MESO (Monitoring Efek Samping Obat) di Indonesia

Monitoring efek samping obat (MESO) adalah kegiatan yang dilakukan untuk mengumpulkan, menilai, dan menindaklanjuti informasi tentang efek samping obat yang terjadi pada pasien setelah menggunakan obat. Tujuan dari MESO adalah untuk meningkatkan keselamatan pasien, mengevaluasi manfaat dan risiko obat, serta memberikan rekomendasi untuk mengurangi atau mencegah efek samping obat. MESO merupakan bagian dari farmakovigilans, yaitu ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan deteksi, penilaian, pemahaman, dan pencegahan efek samping obat atau masalah terkait obat lainnya (Sari *et al.*, 2019).

Di Indonesia, MESO diatur oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) melalui berbagai peraturan dan pedoman. Peraturan BPOM terbaru tentang MESO adalah Peraturan BPOM Nomor 4 Tahun 2021 tentang Mekanisme Monitoring Efek Samping Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan. Peraturan ini mengatur tentang kewajiban pemegang izin edar obat tradisional dan suplemen kesehatan untuk melakukan MESO, termasuk melaporkan efek samping yang terjadi kepada BPOM melalui sistem e-MESO. Peraturan ini juga mengatur tentang kriteria, prosedur, dan mekanisme pelaporan, serta sanksi administratif bagi yang tidak mematuhi ketentuan (BPOM, 2021).

2.3.1 Karakteristik Laporan MESO

Karakteristik laporan efek samping obat yang baik adalah laporan yang harus mencakup informasi yang cukup dan relevan tentang pasien, obat, efek samping, dan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kausalitas, seperti penyakit penyerta, riwayat alergi, atau interaksi obat. Laporan harus mencerminkan fakta yang sesuai dengan kondisi dan kejadian yang dialami oleh pasien, tanpa menambahkan atau mengurangi informasi yang penting. laporan harus berdasarkan data yang dapat diverifikasi, seperti hasil pemeriksaan, tes laboratorium, atau dokumen medis, dan tidak dipengaruhi oleh opini, asumsi, atau spekulasi yang tidak beralasan. laporan harus segera dibuat dan dikirimkan kepada pihak yang berwenang setelah mengetahui atau menduga adanya efek samping obat, terutama jika efek samping tersebut berat, serius, atau tidak terduga. laporan harus menggunakan bahasa yang mudah dipahami, singkat, dan padat, serta menghindari istilah yang ambigu, tidak baku, atau tidak sesuai dengan standar medis (BPOM, 2021).

Karakteristik laporan efek samping obat yang baik meliputi beberapa elemen yaitu :

1. Deskripsi efek samping yang terjadi atau dialami oleh pasien, termasuk waktu mula gejala efek samping

2. Informasi detail produk terapeutik atau obat yang dicurigai, antara lain: dosis, tanggal, frekuensi dan lama pemberian, lot number, termasuk juga obat bebas, suplemen makanan dan pengobatan lain yang sebelumnya telah dihentikan yang digunakan dalam waktu yang berdekatan dengan awal mula kejadian efek samping
3. Karakteristik pasien, termasuk informasi demografi (seperti usia, suku dan jenis kelamin), diagnosa awal sebelum menggunakan obat yang dicurigai, penggunaan obat lainnya pada waktu yang bersamaan, kondisi morbiditas, riwayat penyakit keluarga yang relevan dan adanya faktor risiko lainnya
4. Diagnosa efek samping, termasuk juga metode yang digunakan untuk membuat/menegakkan diagnosis
5. Informasi pelapor meliputi nama, alamat dan nomor telepon
6. Terapi atau tindakan medis yang diberikan kepada pasien untuk menangani efek samping tersebut dan kesudahan efek samping (sembuh, sembuh dengan gejala sisa, perawatan rumah sakit atau meninggal)
7. Data pemeriksaan atau uji laboratorium yang relevan
8. Informasi *dechallenge* atau *rechallenge* (jika ada)
9. Informasi lain yang relevan

2.4 Systematic Literatur Review (SLR)

Systematic Literature Review (SLR) merupakan istilah yang digunakan untuk merujuk pada metodologi penelitian atau riset tertentu dan pengembangan yang dilakukan untuk mengumpulkan serta mengevaluasi penelitian yang terkait pada fokus topik tertentu. Penelitian SLR dilakukan untuk berbagai tujuan, diantaranya untuk mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi, dan menafsirkan semua penelitian yang tersedia dengan bidang topik fenomena yang menarik, dengan pertanyaan penelitian tertentu yang relevan. SLR juga sering dibutuhkan untuk penentuan agenda riset (Barricelli, *et al.*, 2019)

Systematic Literature Review (SLR) merupakan metode tinjauan yang sistematis dan terstruktur untuk mengevaluasi serta mensintesis bukti dari berbagai penelitian yang relevan dalam suatu topik tertentu. SLR berbeda dari *literature review* tradisional karena menggunakan pendekatan yang lebih formal, mencakup tahap pencarian yang komprehensif, penyaringan studi, penilaian kualitas, dan sintesis hasil. Tujuan utama SLR adalah untuk memberikan kesimpulan berbasis bukti yang dapat dipercaya, dengan menyaring bias atau ketidakkonsistenan yang mungkin timbul dalam literatur individu.

Dalam prosesnya, SLR dimulai dengan perumusan pertanyaan penelitian yang spesifik dan pengembangan protokol yang mencakup kriteria inklusi dan eksklusi studi. Protokol ini memastikan bahwa proses peninjauan dilakukan secara objektif dan transparan. Peneliti kemudian melakukan pencarian literatur yang komprehensif di berbagai basis data ilmiah. Setelah itu, setiap studi yang ditemukan disaring berdasarkan kriteria yang ditentukan sebelumnya, kemudian dinilai kualitas metodologinya menggunakan alat standar seperti *Cochrane Risk of Bias Tool* atau *PRISMA* (Barricelli, *et al.*, 2019)

SLR tidak hanya memberikan ikhtisar menyeluruh tentang penelitian yang sudah ada, tetapi juga membantu mengidentifikasi kesenjangan penelitian yang masih perlu dieksplorasi lebih lanjut. Melalui sintesis yang mendalam dari hasil-hasil yang terkumpul, SLR dapat menunjukkan konsistensi atau variasi di antara temuan penelitian, yang pada akhirnya membantu dalam menghasilkan rekomendasi yang lebih kuat. Sintesis ini dapat dilakukan baik secara naratif maupun dalam bentuk *meta-analisis*, di mana data kuantitatif dari beberapa studi digabungkan untuk mendapatkan kesimpulan yang lebih umum.

Manfaat dari SLR sangat signifikan bagi berbagai bidang, seperti kesehatan, pendidikan, teknologi, dan kebijakan publik. SLR menyediakan dasar yang kuat untuk pengambilan keputusan berbasis bukti, mengurangi bias dalam interpretasi hasil penelitian, dan mempromosikan penggunaan metode yang lebih transparan dalam penelitian ilmiah. Dengan semakin meningkatnya kebutuhan akan informasi yang valid dan teruji, SLR menjadi alat yang sangat

penting dalam memastikan bahwa pengetahuan yang diterima oleh praktisi dan pembuat kebijakan didasarkan pada bukti yang kuat dan komprehensif. (Razavian. *et al.*, 2019).

2.5 Metode PRISMA

PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) adalah pedoman yang dirancang untuk meningkatkan transparansi dan kelengkapan dalam pelaporan *systematic review* (tinjauan sistematis) dan *meta-analyses* (analisis gabungan dari berbagai studi). PRISMA membantu peneliti untuk memastikan bahwa seluruh langkah-langkah penting dalam proses review dilaporkan secara jelas, sehingga memungkinkan pembaca untuk memahami metodologi yang digunakan dan mengevaluasi validitas serta keandalan hasilnya. PRISMA berfungsi sebagai alat panduan yang banyak digunakan dalam berbagai disiplin ilmu, khususnya di bidang kesehatan dan kedokteran (Page et al., 2021)

PRISMA terdiri dari beberapa elemen kunci, termasuk diagram alir (*flow diagram*) dan daftar periksa (*checklist*) yang membantu peneliti untuk mendokumentasikan seluruh proses tinjauan mereka. Daftar periksa ini mencakup elemen-elemen penting yang harus ada dalam pelaporan *systematic review*, seperti kriteria inklusi dan eksklusi, strategi pencarian, jumlah studi yang disaring dan dipilih, serta metode analisis data. Diagram alir PRISMA juga memvisualisasikan proses seleksi studi, mulai dari identifikasi studi awal hingga studi yang akhirnya disertakan dalam tinjauan, membantu memberikan transparansi dalam proses penyaringan.

Dengan menggunakan PRISMA, peneliti dapat meminimalkan bias dan meningkatkan validitas dari hasil tinjauan sistematis atau meta-analisis mereka. Hal ini karena PRISMA menekankan pentingnya laporan yang komprehensif, dari bagaimana studi diidentifikasi, dipilih, dan dianalisis, hingga bagaimana hasil-hasil tersebut disintesis. Dengan pelaporan yang lebih lengkap, pembaca atau reviewer juga lebih mudah untuk menilai apakah ada potensi bias yang mempengaruhi hasil akhir, serta menilai apakah metode yang digunakan sudah sesuai standar.

PRISMA juga sangat berguna dalam memastikan replikasi dan akuntabilitas dalam penelitian ilmiah. Ketika metode dan hasil dilaporkan dengan jelas, peneliti lain dapat dengan mudah mereplikasi penelitian tersebut, atau menggunakannya sebagai dasar untuk penelitian lanjutan. Ini memperkuat integritas ilmiah dan mempromosikan praktik penelitian yang lebih baik. Dalam beberapa tahun terakhir, versi PRISMA yang lebih baru telah dirilis untuk menyesuaikan dengan perkembangan dalam metode penelitian, menjadikannya alat yang terus relevan dan penting bagi komunitas ilmiah (Sastypratiwi & Nyoto, 2020).