

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Tulang Belakang

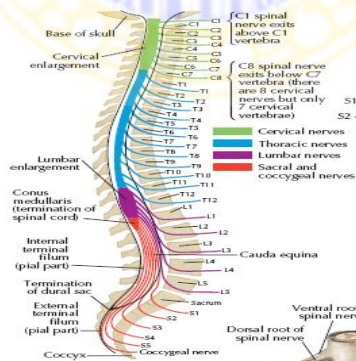
Tulang belakang terdiri dari 7 tulang serfikal, 12 tulang thorakal, 5 tulang lumbal, 5 sakral, dan 4 koksigeal (Gambar 2.1) (Jones *et al.*, 2012). Vertebra serfikal, thorakal, dan lumbal masih jelas terpisah antara satu dengan yang lainnya sehingga disebut *true vertebra*. Vertebra sakral dan koksigeal berfusi menjadi satu membentuk dua tulang, sakrum dan koksik sehingga disebut *pseudo vertebra*. Vertebra lumbal lebih besar dan berat dibanding yang lain karena sesuai dengan fungsi utamanya untuk menyangga berat badan. Korpus yang berbentuk ginjal berdiameter *transversa* lebih besar dari pada *antero-posterior* (Ropper *et al.*, 2005). Setiap vertebra terdiri dari a) elemen anterior terdiri atas korpus vertebra, b) elemen posterior terdiri atas *lamina*, *pedikel*, *prosesus spinosus*, sendi facet (Gambar 2.2) (McGill, 2007). Elemen anterior atau korpus vertebra merupakan komponen utama dari kolumna vertebra, yang berfungsi untuk mempertahankan diri dari beban kompresi yang terjadi pada kolumna vertebra bukan saja dari berat badan tetapi juga dari kontraksi otot-otot punggung.

Tulang vertebra mendapat persarafan yang berasal dari cabang saraf spinal di sebelah distal ganglion spinal memasuki kanalis vertebralis melalui foramen intervertebralis dengan serabut nyerinya mencapai ligamentum intra-spinal, periosteum, lembaran luar anulus fibrosus dan kapsula sendi. Terdapat 31

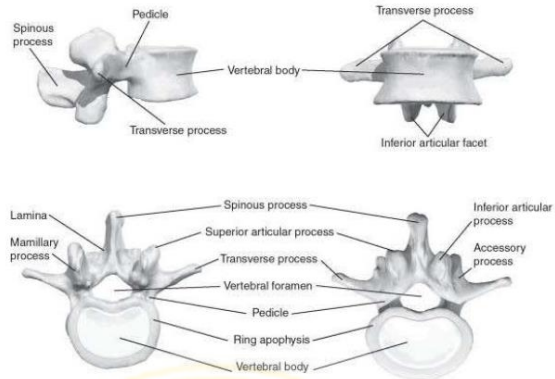
pasang saraf spinal yang terdiri dari 8 servikal, 12 thorakal, 5 lumbal, 5 sakral, dan 1 koksigeal (Gambar 2.1) (Jones *et al.*, 2012). Dengan demikian bangunan tersebut adalah bangunan peka nyeri. Tiga kelompok otot utama yang mengontrol punggung:

1. Otot-otot ekstensor, kelompok ini terdiri dari longissimus, iliokostalis, multifidus. Kelompok ini digunakan selama mengangkat dan menggerakkan.
2. Otot-otot fleksor menyangga tulang belakang dari daerah perut, dan juga mengontrol lumbal atau daerah bawah tulang belakang.
3. Otot-otot obliques dan rotator bertanggung jawab untuk mempertahankan postur dan stabilisasi tulang belakang saat berdiri (gambar 2.3) (Dagenais *et al.*, 2012).

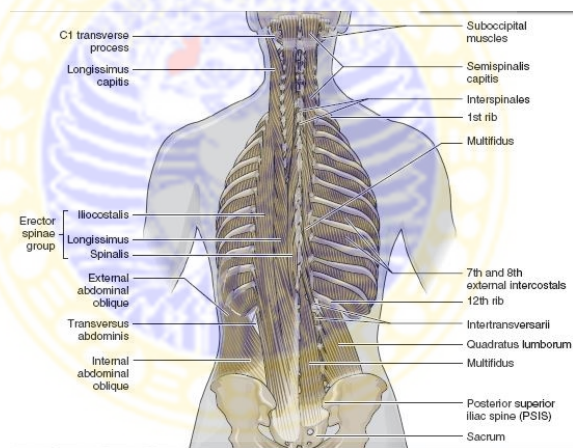
Adanya gangguan pada struktur peka nyeri di daerah lumbal, terutama rangsangan yang bersifat mekanik pada vertebra dan jaringan sekitarnya dapat menyebabkan timbulnya LBP (Ebraheim *et al.*, 2004).



Gambar 2.1 Struktur tulang belakang (Jones *et al.*, 2012).



Gambar 2.2 Korpus vertebra (McGill, 2007).

Gambar 2.3 Otot – otot punggung (Dagenais *et al.*, 2012).

2.2 Nyeri

2.2.1 Definisi Nyeri

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan jaringan yang rusak atau cenderung terjadinya kerusakan jaringan atau

segala keadaan yang menunjukkan adanya kerusakan jaringan (Baumann *et al.*, 2009).

2.2.2 Klasifikasi Nyeri

Berdasarkan patofisiologinya, nyeri dibedakan menjadi dua macam yaitu nosiseptik dan neuropatik (Baumann *et al.*, 2009). Nyeri nosiseptik merupakan nyeri yang terjadi pada jaringan yang intak yang mendapatkan rangsangan kuat, baik suhu ekstrim, mekanik, maupun kimiawi (Santoso *et al.*, 2014). Berdasarkan lokasi aktivasi nosiseptornya, nyeri nosiseptik dibedakan menjadi nyeri somatik dan nyeri viseral. Nyeri somatik disebabkan adanya aktivasi nosiseptor di permukaan jaringan seperti kulit dan jaringan dalam seperti tulang dan otot, sedangkan nyeri viseral disebabkan oleh aktivasi nosiseptor di organ internal yang dekat dengan rongga seperti organ abdominal (*World Health Organization*, 2012). Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang timbul atau yang disebabkan oleh lesi atau gangguan primer pada susunan saraf (Suryamiharja *et al.*, 2011). Selain itu juga ada nyeri psikogenik yang merupakan nyeri dengan faktor psikogenik dominan tanpa kerusakan jaringan atau patofisiologis sebagai penyebab (Suryamiharja *et al.*, 2011).

Berdasarkan durasi nyerinya, dapat dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronik (Baumann *et al.*, 2009). Nyeri akut adalah nyeri dengan mula kerja segera dan durasi yang terbatas (kurang dari enam minggu) (Santoso *et al.*, 2014). Nyeri akut biasanya merupakan nyeri nosiseptik. Penyebab umum dari nyeri akut adalah operasi, penyakit, trauma,

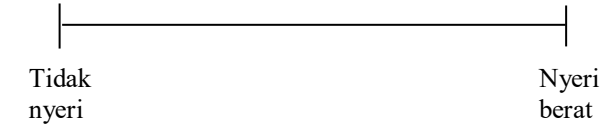
tindakan medis (Baumann *et al.*, 2009). Nyeri kronik adalah nyeri yang terasa untuk periode waktu yang lama, rasa nyerinya terus ada karena kerusakan jaringan yang terus menerus meskipun telah terjadi proses penyembuhan dan seringkali tidak diketahui penyebabnya yang pasti (Santoso *et al.*, 2014).

2.2.3 Penilaian Intensitas Nyeri

Instrumen yang paling umum digunakan untuk menilai nyeri pada orang dewasa dan lanjut usia adalah *the Visual Analogue Scale (VAS)*, *the Numerical Rating Scale (NRS)*, *the Verbal Descriptor Scale (VDS)*. Instrumen yang paling umum digunakan untuk menilai nyeri pada anak selain VAS, NRS, dan VDS (untuk anak diatas tujuh tahun), juga digunakan FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability*) *Behavioral Pain Scale*, *the Touch Visual Pain (TVP) scale*, *the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale*, dan *the Pain Thermometer*. Berikut penjelasan dari instrumen tersebut:

2.2.3.1 *Visual Analogue Scale (VAS)*

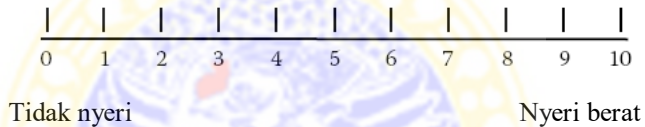
Skala penilaian nyeri VAS menggunakan garis horisontal dengan panjang 10 cm, di mana penderita membuat tanda untuk menunjukkan intensitas nyeri yang dirasakan (Powell *et al.*, 2010). Ujung paling kiri berarti tidak nyeri dan ujung paling kanan berarti nyeri berat (Santoso *et al.*, 2014).



Gambar 2.4 *Visual analogue scale (VAS)* (Powell *et al.*, 2010).

2.2.3.2 Numerical Rating Scale

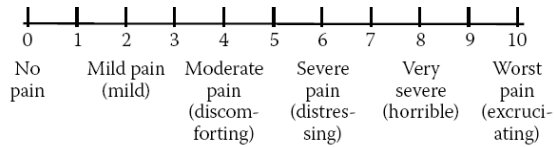
Penderita akan diminta untuk menilai intensitas nyeri yang dirasakan dengan menggunakan skala yang biasanya berkisar dari 0 (mengindikasikan tidak ada nyeri) sampai 10 (mengindikasikan nyeri berat) (Powell *et al.*, 2010).



Gambar 2.5 *Numerical rating scale* (Powell *et al.*, 2010).

2.2.3.3 Verbal Descriptor Scale (VDS)

Penderita akan dijelaskan tentang nyeri (misalnya perasaan tidak nyaman, kegelisahan). Kemudian secara lisan atau visual, penderita diminta untuk memilih satu dari enam deskripsi (yaitu tidak nyeri, nyeri ringan, nyeri sedang, nyeri berat, nyeri sangat berat, dan nyeri terburuk) yang paling mewakili intensitas nyeri yang dirasakan. Untuk memudahkan merekam hasil juga digunakan poin pada skala (Powell *et al.*, 2010).



Gambar 2.6 *Verbal descriptor scale* (Powell *et al.*, 2010).

2.2.3.4 FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability*)

Behavioral Pain Scale

FLACC Behavioral Pain Scale merupakan instrumen penilaian nyeri bagi penderita yang tidak mampu secara lisan untuk memberitahu nyeri yang dirasakan. Masing – masing kategori penilaian (yaitu wajah, kaki, aktivitas, tangisan, dan konsolabilitas) mempunyai nilai antara 0-2, dengan total nilai akhir tiap penderita antara 0 dan 10. Total nilai dikelompokkan menjadi: 0 = santai dan nyaman; 1-3 = nyeri ringan; 4-6= nyeri sedang; 7-10 = nyeri berat (Powell *et al.*, 2010).

2.2.3.5 *Touch Visual Pain (TVP) Scale*

TVP scale digunakan untuk menilai nyeri, kecemasan, dan ketidaknyamanan yang mungkin dialami oleh anak, yang didasarkan pada pencarian tanda dari nyeri dan kecemasan yang bisa dinilai baik dengan melihat atau menyentuh pada anak yang sakit. Pada penilaian, penetapan nilai 1 (untuk ada) dan 0 (untuk tidak ada) (Powell *et al.*, 2010).

2.2.3.6 *Wong-Baker FACES Pain Rating Scale*

Skala ini terdiri dari enam wajah kartun, dengan ekspresi mulai dari senyum lebar (menunjukkan tidak sakit) sampai

sangat sedih dan menangis (menunjukkan sakit berat), dengan masing – masing wajah yang semakin sedih. Masing – masing wajah diberi poin dan deskripsi mengenai intensitas nyeri, kemudian penderita diminta untuk memilih wajah yang paling mendeskripsikan nyeri yang dirasakan (Powell *et al.*, 2010).



Gambar 2.7 Wong-Baker FACES pain rating scale (Powell *et al.*, 2010).

2.2.3.7 Pain Thermometer

Pain thermometer merupakan adaptasi dari VDS. Instrumen ini dikembangkan bagi penderita dengan defisit kognitif sedang sampai parah, atau yang mengalami kesulitan berkomunikasi secara lisan. Prinsip alat ini sama seperti kenaikan suhu pada termometer, di mana nyeri juga meningkat ketika skala yang dipilih semakin tinggi (Powell *et al.*, 2010).

2.2.4 Analgesic Ladder dari WHO

Analgesic ladder merupakan konsep untuk memandu terapi farmakologi nyeri untuk nyeri kronik dan pasien perawatan paliatif. Konsep ini terdiri dari tiga tahap penggunaan analgesik. Tahap pertama, direkomendasikan untuk penggunaan parasetamol dan NSAIDs, kemudian pada

tahap dua digunakan opioid lemah dan dilanjutkan dengan penggantian opioid lemah dengan opioid kuat pada tahap ketiga (WHO, 2012).

2.3 *Low Back Pain* (LBP)

2.3.1 Definisi dan Epidemiologi LBP

LBP adalah nyeri yang dirasakan di daerah punggung bawah di antara sudut iga paling bawah dan sakrum (Suryamiharja *et al.*, 2011; Chou *et al.*, 2007). Nyeri pinggang merupakan gangguan otot rangka yang paling sering di antara gangguan otot rangka lainnya (Tana *et al.*, 2013).

LBP paling sering terjadi pada para pekerja, terutama laki – laki, dengan insiden terjadinya pada usia 25 – 64 tahun (Institute of Health Economics Alberta Canada, 2011). Dari total populasi, diperkirakan setiap individu memiliki 80% kemungkinan mengalami LBP selama masa hidupnya. *US National Center for Health Statistics* melaporkan bahwa 14% penderita baru yang datang ke rumah sakit untuk mendapatkan perawatan adalah penderita dengan LBP (Peng, 2013).

Di Amerika Serikat LBP merupakan alasan umum kelima penderita berkunjung ke dokter dan penyebab paling umum penurunan produktivitas pada usia di bawah 45 tahun (Chou *et al.*, 2007). Prevalensi LBP di negara dengan pendapatan tinggi lebih besar sekitar dua kali atau lebih (29 % - 42%) dari pada di negara dengan pendapatan yang rendah (7% - 18%) (Minematsu, 2012). Prevalensi LBP di Amerika Serikat

sekitar 15 – 20% (Suryamiharja *et al.*, 2011). Sekitar 49% - 90% orang di negara berkembang, minimal akan mengalami satu episode LBP selama masa hidup mereka. Insiden nyeri pinggang di beberapa negara berkembang \pm 15% - 20% dari total populasi, baik nyeri pinggang akut maupun kronik (Purnamasari *et al.*, 2010). Prevalensi LBP di Indonesia sebesar 18% (Suryamiharja *et al.*, 2011). LBP merupakan salah satu kasus yang banyak dikonsultasikan di bagian Neurologi dan Bedah Saraf RSUD Dr. Soetomo. Dari sepuluh penyakit yang banyak ditangani di RSUD Dr. Soetomo, LBP menempati posisi ketiga setelah stroke dan epilepsi.

2.3.2 Klasifikasi LBP

LBP dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu (Chou *et al.*, 2007):

a. LBP non spesifik

LBP non spesifik terjadi tanpa adanya gejala neurologis. Nyeri ini, umumnya disebabkan oleh gangguan jaringan lunak seperti ketegangan atau keseleo (Majid *et al.*, 2008).

Nyeri yang terjadi terutama di punggung dengan tidak adanya tanda dari kondisi yang serius (seperti kanker, infeksi, atau sindroma kauda equina), stenosis spinal atau radikulopati, atau penyebab tulang belakang spesifik yang lain (seperti patah tulang belakang atau *ankylosing spondylitis* (Chou *et al.*, 2007).

Ciri – ciri dari LBP non spesifik di antaranya yaitu pada umumnya penderita berusia sekitar 20-55 tahun,

nyeri yang dirasakan di daerah paha, pantat, dan lumbosakral, keadaan umum penderita baik, dan merupakan nyeri mekanik (Suryamiharja *et al.*, 2011).

b. LBP terkait gangguan neurologis

LBP radikulopati menunjukkan adanya iritasi akar saraf tulang belakang, yang bisa menghasilkan gejala neurologis atau hanya nyeri kaki (radikulitis). LBP radikulopati sering disertai dengan gambaran abnormal yang didapatkan pada *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) (Majid *et al.*, 2008).

Radikulopati didefinisikan sebagai gangguan akar saraf yang berhubungan dengan nyeri, penurunan nilai sensorik, kelemahan, atau berkurangnya refleks tendon dalam distribusi akar saraf. Gejala yang paling umum dari radikulopati adalah sciatika (*Institute of Health Economics Alberta Canada*, 2011).

c. LBP terkait penyebab spinal lain yang spesifik

Penyakit spinal yang spesifik antara lain keganasan tulang vertebra, radang spinal, dan sindroma kauda equina. Ciri – ciri dari LBP terkait penyebab spinal yang spesifik yaitu usia kurang dari 20 tahun atau lebih dari 55 tahun, mempunyai riwayat trauma seperti jatuh dari ketinggian, riwayat adanya karsinoma, adanya penurunan berat badan tanpa penyebab yang jelas, penggunaan obat – obat immunosupresan / kortikosteroid sistemik, penyalahgunaan obat / narkoba, riwayat febris dan radang saluran kemih (Suryamiharja *et al.*, 2011).

Berdasarkan durasi nyerinya, LBP dibagi menjadi:

a. LBP akut

LBP dikatakan akut jika gejala yang terjadi kurang dari satu bulan (Majid *et al.*, 2008; Chou *et al.*, 2007). LBP akut dengan atau tanpa radikulopati (nyeri yang menjalar ke bawah kaki) adalah salah satu masalah kesehatan yang paling umum di Amerika Serikat dan merupakan penyebab utama dari disabilitas untuk orang dengan usia kurang dari 45 tahun (Bradley, 2007).

b. LBP sub akut

LBP sub akut dengan durasi nyeri 4-12 minggu (Chou *et al.*, 2007; Suryamiharja *et al.*, 2011).

c. LBP kronik

Gejala dari LBP kronik berlangsung selama lebih dari 3 bulan (Suryamiharja *et al.*, 2011; Chou *et al.*, 2007). Penyebab dari LBP kronik umumnya adalah degeneratif diskus dan fibromialgia (Majid *et al.*, 2008).

2.3.3 Etiologi LBP

Penyebab LBP bisa timbul dari salah satu gangguan struktur anatomi vertebra, termasuk tulang, diskus intervertebralis, persendian, ligamen, otot, struktur saraf dan pembuluh darah (Hoy *et al.*, 2010). Beberapa penyakit yang kemungkinan menyebabkan terjadinya LBP di antaranya adalah kanker, infeksi vertebral, sindroma kauda equina, fraktur vertebra, *ankylosing spondylitis*, defisit saraf yang berat, herniasi diskus, stenosis spinal (Chou *et al.*, 2007).

Sekitar 5–15% LBP terkait dengan penyebab tertentu seperti osteoporosis, neoplasma atau infeksi.

Penyebab umum dari LBP akut termasuk ketegangan atau keseleo lumbal, fraktur osteoporosis dari vertebra atau pelvis, dan *abdominal aortic aneurysms*. Penyebab umum LBP kronik atau sub akut adalah degeneratif diskus dan gangguan sendi, malignansi, fibromialgia, rematik polimialgia (Majid *et al.*, 2008).

Definisi dari beberapa penyebab dari LBP tersebut di antaranya adalah sebagai berikut:

- Sindroma kauda equina

Kompresi akar saraf dari cord bagian bawah, biasanya disebabkan oleh herniasi diskus, yang bisa menyebabkan retensi urin atau penurunan fungsi spinkter, kelemahan motor bilateral (Chou *et al.*, 2007).

- Herniasi diskus

Herniasi inti pulposus pada diskus intervertebra karena bagian luar ditutupi oleh fibrous yang bisa menyebabkan kompresi akar saraf yang berdekatan atau struktur lain (Chou *et al.*, 2007).

- Sciatika

Nyeri yang menjalar ke bawah kaki di bawah lutut pada distribusi saraf sciatic, menunjukkan kompensasi dari akar saraf karena adanya tekanan mekanik dan inflamasi. Sciatika adalah gejala yang paling umum dari radikulopati (Chou *et al.*, 2007).

- Stenosis spinal

Penyempitan kanal tulang belakang yang mungkin menyebabkan penyempitan tulang kauda equina dan akar saraf yang timbul (Chou *et al.*, 2007).

2.3.4 Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko yang terkait LBP antara lain latar belakang sosial ekonomi, jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, atletik, merokok, dan pekerjaan (Majid *et al.*, 2008). Usia merupakan faktor yang mendukung terjadinya LBP, sehingga biasanya LBP diderita oleh orang berusia lanjut karena penurunan fungsi tubuhnya terutama tulangnya sehingga tidak elastis lagi seperti pada usia muda (Purnamasari *et al.*, 2010).

Peningkatan risiko LBP pada pekerja yang membungkuk minimal 60° adalah lebih dari 5% per hari dan lebih besar dari 10% per hari pada pekerja yang memutar tubuhnya minimal 30°. Risiko terjadinya LBP juga meningkat jika mengangkat beban seberat 25 kg lebih dari 15 menit per hari (Majid *et al.*, 2008).

Seseorang yang *overweight* lebih berisiko lima kali menderita LBP dibandingkan dengan orang yang memiliki berat badan ideal. Ketika seseorang kelebihan berat badan biasanya kelebihan berat badan akan disalurkan pada daerah perut yang berarti menambah kerja tulang lumbal. Ketika berat badan bertambah, tulang belakang akan tertekan yang mengakibatkan mudahnya terjadi kerusakan dan bahaya pada struktur tulang belakang (Purnamasari *et al.*, 2010).

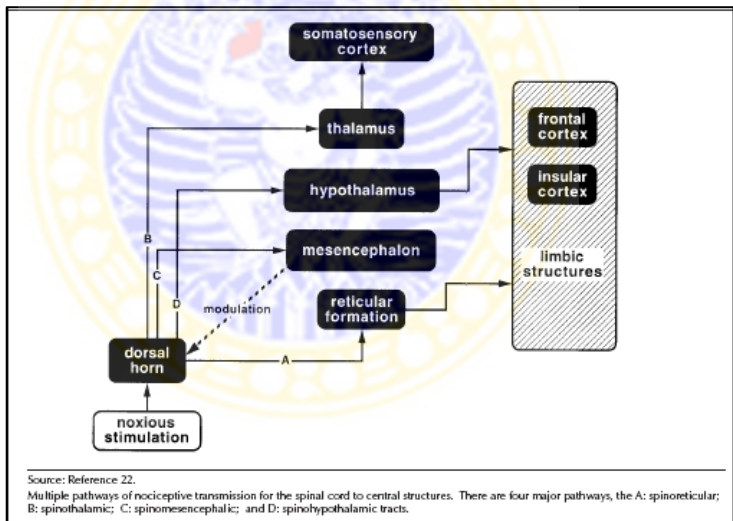
2.3.5 Patofisiologi LBP

Nyeri tulang belakang dapat terjadi jika otot, sendi, tulang dan jaringan ikat pada tulang belakang terkena peradangan akibat dari infeksi atau masalah pada sistem imun tubuh (Purnamasari *et al.*, 2010). Jaringan mempunyai persarafan dengan ujung saraf bebas, yang disebut nosiseptor, yang dianggap berpotensi sebagai sumber nyeri.

Aktivasi nosiseptor di perifer dirangsang oleh beberapa mediator kimia yang diproduksi dan dilepaskan ketika terjadi kerusakan sel. Mediator ini mempengaruhi aktivitas saraf dan menyebabkan nyeri. Adanya stimulasi berulang menyebabkan sensitisasi pada serabut saraf yang menyebabkan penurunan ambang batas rasa nyeri yang spontan (Patel, 2010). Aspek penting dari nyeri nosiseptik dan neuropatik adalah proses sensitisasi. Sensitisasi dapat menyebabkan hiperalgesia atau aldonia (Gupta, 2014).

Rangsangan terhadap nosiseptor merupakan langkah awal terjadinya nyeri (Baumann *et al.*, 2009). Nosiseptor tidak spesifik, bebas, ujung saraf tidak bermielin yang mengkonversi berbagai rangsangan ke impuls saraf. Klasifikasi dari nosiseptor berdasarkan pada serabut saraf yang merupakan ujung terminal ada dua tipe serabut saraf, yaitu serabut C yang berdiameter kecil, tidak bermielin, mengkonduksi impuls saraf perlahan ($2 \text{ m/detik} = 7,2 \text{ km/jam}$) dan serabut A δ yang berdiameter besar, bermielin, mengkonduksi impuls saraf cepat ($20 \text{ m/detik} = 72 \text{ km/jam}$) (Patel, 2010).

Aktivasi reseptor menyebabkan potensial aksi yang ditransmisikan sepanjang serabut saraf aferen ke sumsum tulang belakang. Transmisi nosiseptik terjadi di serabut saraf aferen C dan A δ . Potensial aksi diteruskan dari reseptor ke kornu dorsalis di sumsum tulang belakang dan kemudian diteruskan ke pusat yang lebih tinggi di SSP (Baumann, 2005). Beberapa *second order neurons* meneruskan sensasi nyeri menuju korteks somatosensorik melalui talamus. Jalur transmisi dari sumsum tulang belakang ke SSP yaitu spinoretikular, spinothalamik, spinomesensephalik, dan spinohipotahalik (gambar 2.8) (Berry *et al.*, 2006).



Gambar 2.8 Jalur sensasi nyeri (Berry *et al.*, 2006).

Saluran Na⁺ mempunyai peran penting pada patofisiologi nyeri neuropatik. Adanya rangsangan (mekanik, suhu, atau kimiawi) pada nosiseptor merubah permeabilitas membran

reseptor terhadap berbagai ion terutama natrium (Na^+). Hal tersebut menyebabkan perubahan struktural dan fungsional dari saluran Na^+ . Kenaikan kadar Na^+ intraseluler menyebabkan depolarisasi sebagian membran. Depolarisasi akan membuka saluran ion lainnya yang dinamakan *voltage sensitive ion channel* (VSIC) yang dalam keadaan istirahat tertutup rapat. Terbukanya saluran Na^+ yang baru menyebabkan *discharge ectopic* dan hipereksitabilitas (Gupta, 2014).

Pada proses sensitisasi sentral, glutamat merupakan neurotransmiter utama yang mengaktifasi reseptor AMPA untuk memproduksi nyeri. Aktivasi dari reseptor AMPA menyebabkan depolarisasi di kornu dorsalis (Gupta, 2014). Selain itu, aktivasi dari reseptor NMDA juga mempunyai peran penting dalam sensitisasi sentral. Adanya aktivasi reseptor NMDA menyebabkan influks kalsium ke dalam sel yang menambah sinyal transduksi dalam neuron kornu dorsalis (Berry *et al.*, 2006).

2.3.6 Diagnosis

Diagnosis didasarkan atas anamnesis dan pemeriksaan fisik (Suryamiharja *et al.*, 2011). Pemeriksaan fisik dilakukan untuk menentukan adanya kondisi spesifik tertentu atau keterkaitan dengan gangguan neurologis. Pemeriksaan yang dilakukan di antaranya adalah durasi dan intensitas nyeri, adanya faktor risiko dari kondisi yang serius, adanya radikulopati atau stenosis spinal, faktor psikososial (Chou *et al.*, 2007).

Selain itu juga ada beberapa pemeriksaan penunjang di antaranya adalah neuroimejing (foto polos, CT scan atau MRI), dan pemeriksaan laboratorium (Suryamiharja *et al.*, 2011).

2.3.7 Terapi

Keberhasilan dari terapi LBP didasarkan pada diagnosis yang tepat. Terdapat dua macam terapi untuk LBP yaitu terapi non farmakologi dan terapi farmakologi.

2.3.6.1 Non Farmakologi

LBP juga dipengaruhi oleh beberapa faktor psikososial. Pengobatan untuk beberapa faktor psikososial dapat dilakukan secara non farmakologi seperti edukasi penderita, terapi kognitif-perilaku (Chaitow *et al.*, 2007). Beberapa terapi non farmakologi yang dapat dilakukan pada penderita LBP di antaranya yaitu:

2.3.6.1.1 Manipulasi tulang belakang

Istilah umum untuk sebuah penerapan intervensi terapi manual. Intervensi tersebut biasanya diterapkan dengan tujuan mempengaruhi pergerakan intervertebral dengan paksaan secara langsung terhadap vertebra dan termasuk manipulasi tulang belakang dan mobilisasi (Goertz *et al.*, 2012).

2.3.6.1.2 Terapi latihan

Sebuah program latihan yang diawasi atau aturan formal latihan di rumah, mulai dari program yang ditujukan pada kebugaran fisik secara umum atau aerobik

sampai program yang ditujukan pada kekuatan otot, fleksibilitas, peregangan, atau kombinasi yang berbeda dari latihan tersebut (Chou *et al.*, 2007).

2.3.6.1.3 Pemijatan

Manipulasi jaringan lunak menggunakan tangan atau alat mekanik dengan berbagai metode spesifik. Tekanan dan kekuatan digunakan dalam teknik pijatan yang bervariasi (Chou *et al.*, 2007).

2.3.6.1.4 Akupuntur

Sebuah intervensi dengan memasukkan jarum ke titik akupuntur yang spesifik (Chou *et al.*, 2007).

2.3.6.1.5 Yoga

Sebuah intervensi yang berbeda dengan terapi latihan tradisional dengan penggunaan posisi tubuh yang spesifik, teknik pernafasan, dan fokus pada penekanan mental. Banyak gaya dari praktik yoga, masing – masing menekankan pada perbedaan postur dan teknik (Chou *et al.*, 2007).

2.3.6.1.6 Terapi Kognitif – Perilaku

Sebuah terapi pendekatan jiwa, perbincangan, dengan tujuan untuk menyelesaikan masalah mengenai disfungsi emosi, perilaku dan kognitif melalui prosedur yang sistematis (Goertz *et al.*, 2012).

2.3.6.1.7 Rehabilitasi intensif interdisipliner

Sebuah intervensi dari kombinasi dan koordinasi faktor fisik, vokasional, dan perilaku yang disediakan oleh tenaga kesehatan profesional dengan latar belakang yang

berbeda. Intensitas dan kandungan dari terapi interdisipliner sangat bervariasi (Chou *et al.*, 2007).

2.3.6.2 Farmakologi

Terapi farmakologi pada LBP akut dapat digunakan asetaminofen, NSAIDs, relaksan otot, dan opioid (Dagenais *et al.*, 2012), sedangkan untuk LBP kronik dapat digunakan ajuvan analgesik yaitu anti konvulsan dan anti depresan trisiklik, selain obat – obat pada LBP akut (Tabel II.1) (Chang *et al.*, 2012).

Tabel II.1 Manajemen terapi pada LBP (*Institute of Health Economics Alberta Canada, 2011*).

Tipe LBP	Obat		Rentang dosis
LBP akut	Lini pertama	Asetaminofen atau parasetamol	> 1000 mg 4 atau 5 kali sehari (maksimal 3000 mg/hari)
	Lini kedua NSAIDs (pertimbangkan penggunaan PPI untuk usia > 45 tahun)	Ibuprofen	> 800 mg 3 kali sehari (maksimal 800 mg 4 atau 5 kali sehari)
		Diklofenak	> 50 mg 3 kali sehari
	Tambahan: Siklobenzaprine Jika ada spasme otot yang tampak		10 – 30 mg / hari
	Jika ditambah <i>controlled release</i> opioid : gunakan opioid kerja singkat		
LBP kronik	Lini pertama dan kedua	Seperti pada LBP akut	
	Lini ketiga Trisiklik Antidepresan	Amitriptilin Nortriptilin	10 – 100 mg menjelang tidur
	Lini ketiga	Kodein	30-60 mg setiap 3

	Opioid lemah	<i>Controlled release</i> kodein	atau 4 jam 50-100
--	--------------	----------------------------------	----------------------

Lanjutan Tabel II.1 Manajemen terapi pada LBP (*Institute of Health Economics Alberta Canada, 2011*).

Type LBP	Obat		Rentang dosis
LBP Kronik	Lini 4 Tramadol	Titrasi lambat maksimal 400 mg/hari. Catatan: Monitoring dosis total asetaminofen dalam sehari jika digunakan kombinasi asetaminofen-tramadol.	
		Morfin sulfat	15-100 mg dua kali sehari
	Lini 5 Opioid kuat	Hidromorfon HCl	3-24 mg dua kali sehari
		Oksikodon HCl	10-40 mg dua atau tiga kali sehari

2.3.6.2.1 Asetaminofen atau Parasetamol

Parasetamol adalah metabolit aktif dari fenasetin. Obat ini adalah alternatif aspirin sebagai obat analgesik dan antipiretik, namun efek anti inflamasinya sangat lemah. Parasetamol menghambat enzim COX pada suasana yang rendah peroksida. Hal tersebut yang menyebabkan efek anti inflamasinya lemah, karena pada daerah inflamasi banyak terdapat peroksida sehingga hambatan COX di daerah tersebut sedikit (Burke *et al.*, 2006).

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna dan waktu paruh plasma sekitar satu sampai tiga jam. Obat ini dimetabolisme oleh enzim mikrosom

hati dan dieksresi melalui ginjal (Wilmana *et al.*, 2009). Parasetamol ditoleransi dengan baik dan efek terhadap lambung rendah. Kelebihan dosis akut dapat menyebabkan kerusakan hati yang berat. Dosis oral parasetamol adalah 325 – 1000 mg dengan dosis total per hari tidak lebih dari 4000 mg (Tabel II.1) (Burke *et al.*, 2006).

2.3.6.2.2 *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs)*

Semua golongan NSAIDs merupakan anti inflamasi, analgesik dan antipiretik. Mekanisme kerja golongan obat ini adalah menghambat enzim COX sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Enzim COX terdapat dalam 2 isoform disebut COX-1 dan COX-2. Penelitian lanjutan telah membuktikan bahwa produksi prostaglandin (PG) akan meningkat bila sel mengalami kerusakan (Wilmana *et al.*, 2009). Hambatan pada COX-2 bertindak sebagai perantara pada sebagian besar kerja dari anti inflamasi, analgesik dan antipiretik, sedangkan hambatan pada COX-1 pada umumnya menimbulkan efek yang tidak diinginkan pada saluran cerna (Burke *et al.*, 2006). Secara garis besar COX-1 esensial dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Di mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif (Wilmana *et al.*, 2009).

NSAIDs selektif, seperti coksib, dikembangkan untuk menghambat sintesis PG melalui hambatan pada COX-2 dan tanpa mempengaruhi aktifitas pada isoenzim COX-1. Inhibitor COX-2 mempunyai efek analgesik, antipiretik, dan anti inflamasi yang sama seperti NSAIDs non selektif, tetapi efek samping pada saluran cerna lebih kecil (Furst *et al.*, 2007). Obat golongan coksib di antaranya yaitu selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, dan etorikoksib (Malanga *et al.*, 2011). Dosis lazim NSAIDs dapat dilihat pada Tabel II.2.

Meskipun semua NSAIDs oleh *Food and Drug Administration* (FDA) tidak disetujui untuk semua penyakit rematik, tetapi semua NSAIDs kemungkinan efektif pada *rheumatoid arthritis*, *seronegative spondyloarthropathies* (misalnya, psoriatik arthritis dan arthritis yang berhubungan dengan penyakit inflamasi usus), *osteoarthritis*, sindrom muskuloskeletal lokal (seperti ketegangan dan keseleo, LBP), dan *gout* (kecuali tolmetin, yang tampak tidak efektif pada *gout*) (Furst *et al.*, 2007).

a. Ibuprofen

Ibuprofen merupakan derivat dari asam propionat. Pada dosis 2400 mg per hari, setara dengan empat gram aspirin dalam memberikan efek anti inflamasi. Oral ibuprofen sering diresepkan pada dosis rendah (< 2400 mg / hari) yang memberikan efek analgesik tapi tidak memberi efek anti inflamasi (Furst *et al.*, 2007).

Pada pemberian bersama dengan warfarin, harus waspada karena adanya gangguan fungsi trombosit yang memperpanjang masa pendarahan. Derivat asam propionat dapat mengurangi efek diuresis dan natriuresis furosemid dan tiazid, juga mengurangi efek antihipertensi obat β bloker, prazosin, dan kaptopril (Wilmana *et al.*, 2009).

b. Kalium diklofenak

Dalam klasifikasi selektivitas, diklofenak termasuk kelompok preferensial COX-2 inhibitor. Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Waktu paruhnya singkat yaitu satu sampai tiga jam. Obat ini diakumulasi di cairan sinovial yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut (Wilmana *et al.*, 2009).

Efek samping yang lazim ialah gastritis, mual, dan sakit kepala pada dosis yang tinggi (Wilmana *et al.*, 2009; *Institute of Health Economics Alberta Canada*, 2011). Pemakaian selama kehamilan tidak dianjurkan. Dosis orang dewasa 100 – 150 mg sehari terbagi dua atau tiga dosis (Wilmana *et al.*, 2009). Pada LBP dosis yang digunakan adalah ≥ 50 mg (Tabel II.1) (*Institute of Health Economics Alberta Canada*, 2011).

c. Asam Mefenamat

Asam mefenamat digunakan sebagai analgesik dan anti inflamasi. Terikat kuat dengan protein plasma, sehingga interaksi terhadap obat antikoagulan harus diperhatikan (Wilmana *et al.*, 2009). Sekitar 25%

pengguna mengalami efek samping saluran cerna pada dosis terapi (Burke *et al.*, 2006). Dosis lazim asam mefenamat 250-500 mg (Tabel II.2) (Wilmana *et al.*, 2009; Baumann, 2005). Umumnya digunakan untuk waktu yang singkat (tidak melebihi 7 hari) (Wilmana *et al.*, 2009; Burke *et al.*, 2006).

d. Piroksikam

Piroksikam merupakan NSAIDs dengan struktur baru yaitu oksikam. Waktu paruh obat ini lebih dari 45 jam sehingga pemberiannya hanya sekali sehari. Piroksikam diabsorpsi cepat di lambung dan terikat 99% dengan protein plasma. Dosis 10 – 20 mg sehari. Efek samping yang sering terjadi adalah gangguan saluran cerna yaitu tukak lambung. Efek lainnya adalah pusing, nyeri kepala, eritema kulit. Obat ini tidak dianjurkan pada pasien yang hamil, pasien tukak lambung, dan pasien yang sedang minum obat antikoagulan (Wilmana *et al.*, 2009).

e. Selekoksisib

Selekoksisib merupakan NSAIDs selektif COX-2. Obat ini digunakan untuk terapi *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Dosis untuk terapi *osteoarthritis* adalah 200 mg sekali sehari atau dua kali sehari 100 mg, sedangkan untuk *rheumatoid arthritis* adalah 100 – 100 mg dua kali sehari (Burke *et al.*, 2006). Pada dosis lazim, tidak ada efek terhadap agregasi platelet (Furst *et al.*, 2007).

Tabel II.2 Analgesik non opioid pada orang dewasa (Baumann, 2005).

Obat	Dosis	Dosis maksimum
Asetaminofen	325-1000 / 4-6 jam	4000
Aspirin	325-650 / 4 jam	4000
Asam mefenamat	Dosis awal 500, 250 / 6 jam (maksimum 7 hari)	1000
Kalium diklofenak	Dosis awal 100, 50x3 kali sehari	150
Ibuprofen	200-400 / 4-6 jam	3200
Ketoprofen	25-50 / 6-8 jam 12,5-25 / 4-6 jam	1200 300 75
Naproksen	Dosis awal 500, 500 / 12 jam atau 250 / 6-8 jam	1000
Ketorolak Parenteral	30-60 (dosis tunggal secara IM)	30-60
Oral Selekoksisib	15-30 setiap 6 jam Dosis awal 20 dilanjutkan dengan 10 setiap 4-6 jam (maksimum 5 hari)	120 40
Valdekoksib	Dosis awal 400 dan diikuti 200 pada hari pertama, 200x2 kali sehari 20x2 kali sehari	400 40

2.3.6.2.3 Analgesik Opioid

Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang mempunyai sifat seperti opium. Analgesik opioid terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri, meskipun juga memperlihatkan berbagai efek farmakodinamik yang lain (Dewoto, 2009). Berdasarkan kerjanya pada reseptor, obat golongan opioid dibagi

menjadi agonis penuh (kuat), agonis parsial (agonis lemah sampai sedang), campuran agonis dan antagonis, dan antagonis. Opioid golongan agonis kuat hanya mempunyai efek agonis, sedangkan agonis parsial dapat menimbulkan efek agonis atau sebagai antagonis dengan menggeser agonis kuat dari ikatannya pada reseptor opioid dan mengurangi efeknya. Morfin adalah agonis penuh di reseptor opioid μ , reseptor opioid analgesik yang utama. Sebaliknya kodein berfungsi sebagai agonis parsial reseptor μ (Dewoto, 2009; Katzung, 2013).

Sebagian besar analgesik opioid yang saat ini tersedia bekerja terutama di reseptor μ opioid. Analgesia dan efek morfin dalam menimbulkan euforia, depresi pernafasan, dan ketergantungan fisik terutama terjadi karena efek pada reseptor ini. Namun, efek analgesik opioid bersifat kompleks dan mencakup interaksi dengan reseptor δ dan reseptor κ (Katzung, 2013). Jenis opioid yang digunakan untuk terapi LBP di antaranya adalah opioid lemah seperti kodein dan tramadol serta opioid kuat seperti morfin, oksikodon, hidromorfon (Chou *et al.*, 2007).

a. Kodein

Merupakan golongan fenantren, yang merupakan agonis parsial (agonis lemah sampai sedang). Efek analgesik yang ditimbulkan terutama terjadi sebagai akibat kerja opioid pada reseptor μ . Ketiga jenis reseptor yaitu reseptor μ , δ , dan κ banyak didapatkan di kornu dorsalis. Reseptor didapatkan baik pada saraf yang mentransmisi nyeri di medula spinalis maupun

pada aferen primer yang mentransmisi nyeri. Agonis opioid melalui reseptor μ , δ , dan κ pada ujung prasinaps aferen primer nosiseptif mengurangi pelepasan transmitter, dan selanjutnya menghambat saraf yang mentransmisi nyeri di kornu dorsalis medula spinalis. Dengan demikian opioid memiliki efek analgesik kuat melalui pengaruh medula spinalis. Selain itu reseptor μ agonis juga menimbulkan inhibisi paskasinaps melalui reseptor μ di otak (Dewoto, 2009).

b. Tramadol

Merupakan analog kodein sintetis yang merupakan agonis reseptor μ lemah. Sebagian efek analgesiknya ditimbulkan oleh hambatan ambilan norepinefrin dan serotonin (Dewoto, 2009). Dosis anjuran adalah 50 – 100 mg per oral empat kali sehari. Toksisitasnya mencakup keterkaitan dengan kejang, mual dan pusing (Katzung, 2013).

c. Morfin

Morfin merupakan derivat dari fenantren (Gupta, 2014). Efek morfin pada SSP dan usus terutama ditimbulkan karena morfin bekerja sebagai agonis reseptor μ . Selain itu morfin mempunyai afinitas yang lebih lemah terhadap reseptor δ dan κ (Dewoto, 2009).

d. Oksikodon

Oksikodon merupakan opioid semisintetik dan agonis reseptor μ . Obat ini mempunyai waktu paruh 2,6 – 3,2 jam dan terikat dengan protein plasma

sebesar 38-45%. Oksikodon di metabolisme di hati dan dieksresikan melalui ginjal (Gupta, 2014).

2.3.6.2.4 Relaksan Otot

Berdasarkan tempat hambatannya, relaksan otot dibagi menjadi tiga golongan yaitu penghambat transmisi neuromuskular, relaksan otot yang bekerja sentral, dan relaksan otot lainnya (Setiawati *et al.*, 2009).

a. Penghambat transmisi neuromuskular

Semua obat golongan ini adalah senyawa yang sangat polar dan tidak aktif per oral sehingga harus diberikan melalui suntikan. Obat ini dibagi lagi menjadi dua golongan yaitu relaksan non depolarisasi dan relaksan depolarisasi. Pada dosis kecil, relaksan otot non depolarisasi terutama bekerja di reseptor nikotinik. Obat ini menghalangi interaksinya dengan asetilkolin sehingga *end plate potential* (EPP) menurun yang menyebabkan kontraksi otot tidak terjadi. Obat golongan ini contohnya tubokurarin (Katzung, 2013).

Relaksan depolarisasi merupakan penghambat kompetitif, bekerja dengan menimbulkan depolarisasi persisten pada lempeng akhir saraf (*end plate*). Pada mulanya EPP menghasilkan beberapa *muscle action potential* (MAP) yang menyebabkan terjadinya fasikulasi otot selintas, kemudian membran otot akan mengalami akomodasi terhadap rangsangan yang persisten EPP dan tidak lagi menimbulkan MAP.

Proses tersebut disebut blok fase I. Kemudian terjadi repolarisasi EPP walau obat masih terikat. Keadaan desensitasi reseptor disebut blok fase II. Contoh obat golongan ini adalah suksinilkolin (Setiawati *et al.*, 2009).

b. Relaksan otot yang bekerja sentral lainnya

Obat dari golongan relaksan otot yang digunakan untuk terapi LBP yang tercantum di *guideline* adalah obat pada golongan ini, yaitu benzodiazepin dan siklobenzaprin.

Benzodiazepin memfasilitasi kerja dari GABA di susunan saraf pusat. Diazepam bekerja di sinaps GABA, dan efeknya dalam mengurangi spastisitas diperantarai paling tidak sebagian di korda spinalis karena obat ini sedikit banyak efektif pada penderita dengan transeksi korda spinalis. Obat ini dapat digunakan pada spasme otot oleh hampir semua sebab, termasuk trauma otot lokal. Dosis awal yang diberikan 4 mg/hari yang ditingkatkan secara bertahap sampai maksimal 60 mg/hari (Katzung, 2013).

Siklobenzaprin adalah derivat trisiklik anti depresan. Obat ini merupakan protipe relaksan otot yang dipakai untuk mengobati spasme otot lokal yang disebabkan oleh trauma atau regangan otot (Setiawati *et al.*, 2009). Diperkirakan bahwa obat ini bekerja di batang otak. Siklobenzaprin menyebabkan efek samping anti muskarinik sehingga dapat menyebabkan

kantuk. Dosis yang diberikan adalah 20 – 40 mg/hari per oral dalam dosis terbagi (Katzung, 2013).

Tizanidin merupakan antagonis α seperti klonidin dan imidazolin, namun lebih signifikan terhadap α_2 . Efeknya yaitu mengurangi spasme otot (White *et al.*, 2007).

c. Relaksan otot lainnya.

Obat – obat golongan ini di antaranya dantrolen dan toksin botulinum (Setiawati *et al.*, 2009).

2.3.6.2.5 Ajuvan Analgesik

Ajuvan analgesik merupakan istilah yang digunakan untuk obat yang dapat digunakan untuk menghilangkan nyeri tetapi indikasi utamanya tidak berhubungan dengan nyeri. Ajuvan analgesik yang digunakan pada LBP adalah anti depresan dan anti konvulsan (Chang *et al.*, 2011).

2.3.6.2.5.1 Anti depresan

Anti depresan dikelompokkan menjadi tiga kelas yaitu trisiklik antidepresan (TCA), *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), dan *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs) (Chang *et al.*, 2012). Namun, pada terapi LBP hanya digunakan trisiklik antidepresan dan *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* (Suryamiharja *et al.*, 2011).

a. Trisiklik Antidepresan (TCA)

Trisiklik antidepresan merupakan anti depresan yang bekerja sebagai inhibitor penyerapan ulang serotonin dan

norepinefrin, selain itu juga mengemblok saluran Na^+ , histamin, dan Ca^{2+} . Golongan trisiklik anti depresan mempunyai inti iminodibenzil (Katzung, 2013; Gupta, 2014). Obat dalam golongan ini di antaranya yaitu imipramin dan amitriptilin. Obat ini banyak digunakan untuk terapi depresi terutama depresi endogen (Arozal *et al.*, 2009). Pemakaian lain TCA adalah untuk kondisi – kondisi nyeri, enuresis, dan insomnia (Katzung, 2013). Penggunaan TCA untuk pengobatan nyeri neuropatik sangat efektif (Gupta, 2014). Obat golongan ini dapat digunakan untuk LBP kronik (*Institute of Health Economics Alberta Canada*, 2011). Efek samping yang sering terjadi yaitu pengeluaran keringat yang berlebihan. Efek toksik imipramin akut ditandai dengan hiperpireksia, hipertensi, konvulsi dan koma. Obat ini harus digunakan dengan hati – hati pada penderita glaukoma atau hipertrofi prostat (Arozal *et al.*, 2009).

Tabel II.3 Penggunaan obat anti depresan dan anti konvulsan pada nyeri kronik (Maizels *et al.*, 2005)

Obat	Dosis (mg)
Trisiklik antidepresan	
Amitriptilin	10-25 mg pada waktu tidur, ditingkatkan dengan 10 – 25mg setiap minggu sampai dosisnya 75 – 150 mg pada waktu tidur atau kadar obat terapeetik.
Imipramin	
Desipramin	25 mg pada pagi hari atau waktu tidur, ditingkatkan dengan 25 mg setiap minggu sampai dosisnya 150 mg setiap hari atau kadar obat terapeetik.
Nortriptilin	
SSRIs	
Fluoxetin	10 -20 mg setiap hari, ditingkatkan sampai 80 mg setiap hari untuk fibromialgia.
Paroxetin	
Anti konvulsan	
Karbamazepin	200 mg setiap hari, ditingkatkan dengan 200 mg setiap minggu sampai dosisnya 400 mg sehari tiga kali (1200 mg setiap hari).
Fenitoin	100 mg pada waktu tidur, ditingkatkan, setiap minggu ditingkatkan sampai 500 mg pada waktu tidur.
Gabapentin	100 -300 mg pada waktu tidur, ditingkatkan dengan 100 mg setiap 3 hari sampai dosisnya 1800 -3600 mg setiap sehari tiga kali.
Pregabalin	150 mg pada waktu tidur untuk neuropati diabetik, 300 mg sehari dua kali untuk posterapeetik neuralgia.
Lamotrigin	50 mg setiap hari, ditingkan dengan 50 mg setiap 2 minggu sampai dosisnya 400 mg setiap hari.

b. *Serotonin Noerpinefrin Reuptake Inhibitor* (SNRIs)

SNRIs bekerja dengan menghambat penyerapan kembali dari serotonin dan norepinefrin dengan mengblok pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$. Hambatan pada penyerapan kembali serotonin menyebabkan meningkatnya kadar serotonin dan norepinefrin yang menyebabkan aktivasi dari jalur *descending* (Gupta, 2014). Obat golongan SNRIs di antaranya adalah venlafaksin, devenlafasin, sibutramin, duloksetinel, dan milnasipran (Chang *et al.*, 2012). Efek samping dari SNRIs adalah mual, muntah, konstipasi, mulut kering, penurunan nafsu makan, insomnia (Gupta, 2014).

2.3.6.2.5.2 Anti konvulsan

Ada tiga kategori anti konvulsi yaitu generasi pertama (karbamazepin, asam valproat, fenitoin, fenobarbital, primidon, ethotoin, ethosuksimid, dan metusuksimid), generasi kedua (gabapentin, felbamate, tiagabin, levetirasetam, zonisamid, fosfenitoin, vigabatrin, pregabalin, topiramit, lamotrigin, dan okskarbazepin) dan generasi ketiga (asetazolamid, lakosamid, rufinamid, dan striripentol) (Chang *et al.*, 2012). Ada dua mekanisme kerja dari obat anti epilepsi, yaitu peningkatan inhibisi (GABA-ergik) dan penurunan eksitasi yang kemudian memodifikasi konduksi ion: Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , dan Cl^- atau aktivitas neurotransmitor (Utama *et al.*, 2009). Anti konvulsan yang digunakan untuk nyeri neuropatik adalah

pregabalin, gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin, dan fenitoin (Suryamiharja *et al.*, 2011; Gupta, 2014).

a. Gabapentin dan Pregabalin

Kedua obat ini memberikan efek melalui saluran Ca^{2+} tipe $\alpha\delta$ subunit 1. Hal tersebut menyebabkan penurunan transport Ca^{2+} terhadap saluran dan dengan demikian menurunkan pelepasan transmitter (glutamat, noradrenaline), sehingga menurunkan eksitabilitas saraf. Dosis gabapentin dimulai dengan 100 mg/ hari dan ditingkatkan setiap minggu sampai dosis maksimum 3600 mg/hari. Pregabalin dimulai dengan dosis awal 140 mg/hari dan ditingkatkan menjadi 300 mg/hari setelah 1-2 minggu. Pregabalin mempunyai kelebihan dibandingkan gabapentin, di mana pemberian pregabalin hanya dua kali sehari sedangkan untuk gabapentin tiga kali sehari. Efek samping yang umum yaitu mengantuk, pusing, peningkatan berat badan, mulut kering, dan konstipasi (Gupta, 2014).

b. Karbamazepin dan Okskarbazepin

Kedua obat ini mempunyai profil farmakologi yang sama, bekerja dengan mengblok saluran Na^+ resisten tetradotoksin, mengurangi hipereksitabilitas dengan menekan serabut $\text{A}\delta$ and C. Karbamazepin dimulai dari dosis rendah 100 mg dan ditingkatkan sampai dosis maksimum 1200 mg. Okskarbazepin diberikan dengan dosis 600-1200 mg dan ditingkatkan sampai dosis maksimum 2400 mg (Gupta, 2014).

c. Fenitoin

Fenitoin merupakan golongan hidantoin. Sifat anti konvulsi fenitoin didasarkan pada penghambatan penyaluran rangsang dari fokus ke bagian lain di otak. Efek stabilisasi membran sel oleh fenitoin juga terlihat pada saraf tepi dan membran sel lainnya. Fenitoin mempengaruhi berbagai sistem fisiologik dalam hal ini, khususnya Na^+ , K^+ , Ca^{2+} neuron, potensial membran dan neurotransmitor norepinefrin, asetilkolin, dan GABA (Utama *et al.*, 2009).

2.4 Drug Related Problem (DRP)

Drug Related Problem didefinisikan sebagai sebuah peristiwa atau keadaan melibatkan terapi baik sebenarnya atau berpotensi mengganggu hasil kesehatan yang diinginkan (Tigabu *et al.*, 2014).

DRP diklasifikasikan menjadi 7 kelas, yaitu terapi obat tambahan, terapi obat yang tidak dibutuhkan, obat yang tidak efektif, dosis yang terlalu rendah atau dosis yang terlalu tinggi, efek samping obat, dan ketidakpatuhan (Tigabu *et al.*, 2014).

Klasifikasi DRP menurut *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) tahun 2010 dapat dilihat pada tabel II.4

Tabel II.4 Klasifikasi DRP (*Pharmaceutical Care Network Europe, 2010*).

	Kode	
Masalah	<p>P1</p> <p>P2</p> <p>P3</p> <p>P4</p>	<p>Efektifitas Pengobatan Ada masalah (potensial) dengan (kurangnya) efek farmakoterapi</p> <p>Efek Samping Penderita menderita, atau mungkin akan menderita, dari efek samping obat</p> <p>Biaya Pengobatan Terapi obat lebih mahal dari pada yang diperlukan</p> <p>Lainnya</p>
Intervensi	<p>I0</p> <p>I1</p> <p>I2</p> <p>I3</p> <p>I4</p>	<p>Tidak ada intervensi</p> <p>Pada tingkat resep</p> <p>Pada tingkat penderita</p> <p>Pada tingkat obat</p> <p>Lainnya</p>
Penyebab	<p>C1</p> <p>C2</p> <p>C3</p> <p>C4</p> <p>C5</p>	<p>Pemilihan obat Penyebab DRP dapat berhubungan dengan pemilihan obat</p> <p>Bentuk sediaan Penyebab DRP berhubungan dengan pemilihan bentuk sediaan</p> <p>Pemilihan dosis Penyebab DRP dapat berhubungan dengan pemilihan jadwal dosis</p> <p>Lama waktu pengobatan Penyebab DRP berhubungan dengan lama waktu pengobatan</p> <p>Penggunaan obat/proses pemberian Penyebab DRP dapat berhubungan dengan cara penderita menggunakan obat atau mendapatkan obat yang diberikan, meskipun instruksi yang tepat (pada label, kemasan, atau leaflet)</p>

Lanjutan Tabel II.4 Klasifikasi DRP (*Pharmaceutical Care Network Europe*, 2010).

	Kode	
Penyebab	C6	Logistik Penyebab DRP dapat berhubungan dengan logistik dari proses peresepan dan pembuatan
	C7	Penderita Penyebab DRP dapat berhubungan dengan sifat dan perilaku dari penderita
	C8	Lainnya
Hasil dari intervensi	O0 O1 O2 O3	Hasil intervensi tidak diketahui Masalah terpecahkan Sebagian masalah terpecahkan Masalah tidak terpecahkan

Beberapa interaksi obat yang mungkin terjadi pada pemberian bersama dengan asetaminofen (Tabel II.5) (Baxter, 2009).

Tabel II.5 Interaksi obat (Baxter, 2009).

Golongan Obat		Mekanisme	Keterangan
Asetaminofen	Rifampisin (Rifampin)	Rifampisin menginduksi glukuronidasi dari parasetamol dan meningkatkan klierens dari parasetamol, namun pembentukan metabolit hepatotoksik dari parasetamol tidak meningkat	?
	Warfarin dan antikoagulan oral lain	Meningkatkan efek antikoagulan pada pasien yang menggunakan warfarin atau asenukumarol dan parasetamol	?

Lanjutan Tabel II.5 Interaksi obat (Baxter, 2009).

Golongan Obat	Mekanisme	Keterangan
NSAIDs	NSAIDs	X
	Pentoksifilin	X
	Fenitoin	X
	Warfarin dan oral antikoagulan	X
Opioid (Dextropropoxifen / propoxifen)	Inhibitor protease	X

Lanjutan Tabel II.5 Interaksi obat (Baxter, 2009).

Golongan Obat		Mekanisme	Keterangan
Petidin (meperidin)	Inhibitor protease	Ritonavir menurunkan kadar petidin tetapi menaikkan kadar norpetidin, kemungkinan juga meningkatkan toksistas pada penggunaan jangka panjang.	X
Opiod	Sibutramin	Penggunaan bersamaan obat serotonergik dan sibutramin secara teoritis mungkin menyebabkan sindroma serotonin yang berpotensi fatal	X
TCA	Venlafaxine	Venlafaxin menyebabkan peningkatan efek samping antimuskarinik dari klomipramin, desipramin, dan nortriptilin.	!
Benzodiazepin	SSRIs	Metabolisme dari benzodiazepin (seperti alprazolam, bromazepam, dan diazepam, dan juga kemungkinan midazolam, nitrazepam and triazolam) mungkin dikurangi oleh beberapa SSRIs (seperti fluoxetine dan fluvoxamine). Terjadinya sedasi juga akan mungkin akan meningkat dengan penggunaan bersama SSRIs dan benzodiazepin.	X

Lanjutan Tabel II.5 Interaksi obat (Baxter, 2009).

Golongan Obat		Mekanisme	Keterangan
Benzodiazepin	Rifampisin (Rifampin)	Rifampisin dapat menyebabkan peningkatan yang sangat tajam dalam klirens dari diazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem, dan zoplikon.	X
	Protease inhibitor	Ritonavir dapat meningkatkan kadar beberapa benzodiazepin dan obat-obatan terkait, yang akan menghasilkan peningkatan dan memperpanjang sedasi.	X

Keterangan:

- ? = Untuk interaksi dimana ada beberapa keraguan tentang hasil penggunaan bersamaan, dan karena itu mungkin perlu untuk memberikan pasien beberapa petunjuk tentang kemungkinan efek samping, dan/atau mempertimbangkan beberapa monitoring.
- ! = Untuk interaksi dimana penggunaan bersamaan menyebabkan bahaya yang signifikan terhadap pasien dan sehingga diperlukan penyesuaian dosis dan monitoring yang ketat
- X = Untuk interaksi dimana hasilnya mengancam kehidupan, atau dimana penggunaan bersama merupakan kontraindikasi oleh produsen.

2.5 *Drug Utilization Study* (DUS)

The World Health Organization (WHO) mendefinisikan DUS sebagai pemasaran, distribusi, persebaran, dan penggunaan obat dalam masyarakat, dengan penekanan khusus pada hasil medis, sosial, dan konsekuensi ekonomi (Kaur *et al.*, 2014). *Drug utilization* didefinisikan sebagai persebaran, pemberian obat, pengelolaan, dan penggunaan obat (Truter, 2008).

Tujuan akhir dari DUS adalah berkontribusi pada kualitas yang optimal dari terapi obat dengan mengidentifikasi, mendokumentasi, dan menganalisis masalah dalam penggunaan obat dan memantau akibat dari intervensi (Truter, 2008).

