

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
Lembar Pengesahan	iii
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS KARYA.....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
KATA PENGANTAR	vii
RINGKASAN	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan umum	8
1.3.2 Tujuan khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat akademik.....	8
1.4.2 Manfaat klinis	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Nyeri Punggung Bawah (NPB).....	10
2.1.1 Definisi dan klasifikasi	10
2.1.2 Anatomi.....	11
2.1.2.1 Anatomi tulang belakang lumbal (vertebra lumbal)	11
2.1.2.2 Artikulasio.....	13
2.1.2.3 Diskus intervertebralis (IVD)	13
2.1.3 Fisiologi	16
2.1.3.1 Fisiologi tulang belakang lumbal (vertebra lumbal).....	16
2.1.3.2 Fisiologi diskus intervertebralis (IVD)	18
2.1.4 Epidemiologi NPB	19
2.1.5 Etiologi NPB kronik	20
2.1.6 Patofisiologi NPB kronik	21
2.1.7 Tanda dan gejala NPB kronik	24
2.1.8 Tata laksana terapi NPB kronik	25
2.1.8.1 Penatalaksanaan NPB secara umum	25
2.1.8.2 Penatalaksanaan farmakologik NPB kronik	25
2.2 Mekanisme Nyeri.....	28
2.2.1 Mekanisme nyeri dasar	28
2.2.2 Mekanisme nyeri pada jalur nitrit oksida.....	29
2.2.3 Indeks pengukuran nyeri.....	36

2.2.4 Penilaian dan interpretasi skala nyeri VAS	36
2.3 Substansi P	37
2.4 Parasetamol	39
2.4.1 Struktur kimia	39
2.4.2 Efektifitas terapi.....	40
2.4.3 Mekanisme aksi	41
2.4.3.1 Mekanisme jalur prostaglandin.....	41
2.4.3.2 Mekanisme jalur serotonergik.....	44
2.4.3.3 Mekanisme jalur endokannabinoid	44
2.4.3.4 Mekanisme jalur nitrogen oksida.....	46
2.4.4 Farmakokinetika	48
2.4.5 Farmakodinamika	49
2.5 Amitriptilin	50
2.5.1 Struktur kimia	50
2.5.2 Efektifitas terapi.....	51
2.5.3 Mekanisme aksi	51
2.5.4 Farmakokinetika	54
2.5.5 Farmakodinamika	54
2.6 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay(ELISA assay)	55
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	57
3.1 Kerangka Konseptual.....	57
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	58
3.3 Hipotesis Penelitian	61
BAB 4 METODE PENELITIAN	62
4.1 Jenis atau Rancangan Penelitian	62
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	62
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	62
4.3.1 Populasi sampel	62
4.3.2 Estimasi besar sampel penelitian	63
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	63
4.4.1 Kriteria inklusi	63
4.4.2 Kriteria eksklusi	64
4.4.3 Kriteria putus uji (drop out)	64
4.5 Variabel Penelitian.....	64
4.5.1 Variabel bebas, variabel tergantung, variabel perancu	64
4.5.2 Definisi operasional	65
4.6 Bahan Penelitian	66
4.7 Instrumen Penelitian	67
4.8 Prosedur Pengambilan Data.....	68
4.8.1 Protokol penelitian	68
4.8.2 Prosedur pengambilan sampel	69
4.8.3 Prosedur pengukuran serum substansi P.....	69
4.8.3.1 Reagen substansi P.....	69
4.8.3.2 Preparasi reagen, standar dan sampel	69
4.8.4 Prosedur pengukuran skala VAS dan McGill.....	72
4.9 Kerangka Operasional.....	73

4.10 Analisis Data.....	74
4.10.1 Analisis deskriptif	74
4.10.2 Analisis statistik	74
4.10.2.1 Uji normalitas.....	74
4.10.2.2 Korelasi kadar substansi P dan intensitas nyeri	74
BAB 5 HASIL PENELITIAN	76
5.1 Karakteristik Pasien	77
5.2 Uji Korelasi	79
5.2.1 Korelasi intensitas nyeri VAS dan kadar substansi P.....	79
5.2.2 Korelasi intensitas nyeri PRI SF-MPQ dan kadar substansi P	81
5.3 Efektivitas Parasetamol-Amitriptilin Terhadap Intensitas Nyeri.....	84
5.3.1 Efektivitas parasetamol-amitriptilin terhadap intensitas nyeri VAS.....	84
5.3.2 Efektivitas parasetamol-amitriptilin terhadap PRI SF-MPQ	85
5.4 Efek Samping Parasetamol-Amitriptilin.....	86
BAB 6 PEMBAHASAN.....	87
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	98
7.1 Kesimpulan	98
7.2 Saran	98
DAFTAR PUSTAKA	99
LAMPIRAN.....	108

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Kolumna vertebra.....12
Gambar 2.2	Gambar diskus normal16
Gambar 2.3	Gambaran vertebra lumbal anterior dan posterior17
Gambar 2.4	Sensitisasi sentral23
Gambar 2.5	Mekanisme nyeri neuropatik punggung bawah24
Gambar 2.6	Perkiraan jalur NO dan cGMP selama terjadinya sensitisasi Sentral32
Gambar 2.7	Proses nyeri pada <i>spinal cord</i> jalur nitrit oksida.....35
Gambar 2.8	Sintesis substansi P38
Gambar 2.9	Serabut saraf nosiseptif39
Gambar 2.10	Struktur kimia parasetamol39
Gambar 2.11	Peran parasetamol dalam inhibisi prostaglandin.....42
Gambar 2.12	Prostaglandin <i>H₂ synthetase</i>43
Gambar 2.13	Konversi parasetamol menjadi AM40446
Gambar 2.14	Mekanisme regulasi yang melibatkan sintesis dari NO47
Gambar 2.15	Struktur kimia amitriptilin.....50
Gambar 2.16	Mekanisme kerja dari trisiklik antidepresan52
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian57
Gambar 4.1	Kerangka operasional penelitian73
Gambar 5.1	Grafik sebaran intensitas nyeri VAS dan kadar substansi P sebelum terapi parasetamol-amitriptilin79
Gambar 5.2	Grafik sebaran intensitas nyeri VAS dan kadar substansi P sesudah terapi parasetamol-amitriptilin80
Gambar 5.3	Grafik sebaran perubahan intensitas nyeri VAS dan kadar Substansi P81
Gambar 5.4	Grafik sebaran intensitas nyeri SF-MPQ dan kadar substansi P sebelum terapi parasetamol-amitriptilin.....82
Gambar 5.5	Grafik sebaran intensitas nyeri SF-MPQ dan kadar substansi P sesudah terapi parasetamol-amitriptilin83
Gambar 5.6	Grafik sebaran perubahan intensitas nyeri SF-MPQ dan kadar substansi P83

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Etiologi nyeri punggung bawah.....	20
Tabel 2.2 <i>Guideline</i> NPB kanada.....	28
Tabel 2.3 Isoform <i>nitric oxide synthase</i>	30
Tabel 2.4 Definisi dari besarnya efek penurunan skala nyeri.....	37
Tabel 2.5 Berbagai dugaan mekanisme kerja lain dari amitriptilin	53
Tabel 4.1 Definisi operasional	65
Tabel 4.2 Karakteristik demografik pasien .nyeri punggung bawah	74
Tabel 4.3 Interpretasi hasil uji korelasi.....	75
Tabel 5.1 Karakteristik pasien	77
Tabel 5.2 Efektivitas parasetamol-amitriptilin terhadap intensitas nyeri VAS .	84
Tabel 5.3 Efektivitas parasetamol-amitriptilin terhadap SF-MPQ	85
Tabel 5.4 Efek samping parasetamol-amitriptilin.....	86

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Lembar kuisisioner <i>visual analog scale</i> (VAS)..... 108
Lampiran 2	Lembar pengumpul data 109
Lampiran 3	<i>Informed consent</i> 110
Lampiran 4	Pernyataan persetujuan 114
Lampiran 5	Persetujuan tindakan medis..... 115
Lampiran 6	Pengunduran diri 116
Lampiran 7	Data sampel penelitian juli-november 2019 117
Lampiran 8	Analisis statistik 125

DAFTAR SINGKATAN

5-HT	: <i>Serotonin</i>
AF	: <i>Anulus fibrosus</i>
AMPA	: <i>α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate</i>
AMPAR	: <i>α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor</i>
AM404	: <i>N-arachidonoylphenolamine</i>
ATP	: <i>Adenosin trifosfat</i>
Arg	: <i>Arginin</i>
B ₁	: <i>Bradikinin-1 resptor</i>
B ₂	: <i>Bradikinin-2 reseptor</i>
BDNF	: <i>Brainderived neutrophic factor</i>
C	: <i>Corpus</i>
CaMKII	: <i>Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosyl monophosphate</i>
cGMP	: <i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
cGKI	: <i>cGMP-dependent protein kinase</i>
CGRP	: <i>Calcitonin gene related peptide</i>
CNP	: <i>C-natriuretic peptide</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
COX ₁	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CREB	: <i>cAMP response element binding protein</i>
CRP4	: <i>Cysteine-rich protein 4</i>
CYP450	: <i>Cytochrome P 450</i>
CYP2D6	: <i>Cytochrome P450 2D6</i>
DPJP	: <i>Dokter penanggung jawab pasien</i>
DRG	: <i>Dorsal root ganglion</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
eNOS	: <i>Endhotelialnitric oxide synthase</i>
EP	: <i>End plate</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FAAH	: <i>Free acid amida hidrolase</i>
GABA	: <i>γ-amino butyricacid</i>
GABA-R	: <i>γ-amino butyricacid receptor</i>
GC	: <i>Guanylyl cyclase</i>
GDNF	: <i>Glial cell derived neutrophic factor</i>
Glu	: <i>Glutamat</i>
Gly	: <i>Glysin</i>
Gly-R	: <i>Glysin receptor</i>
Gln	: <i>Glutamin</i>
GTP	: <i>Guanosine triphosphate</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia inducible factor-1</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>

IL-1 β	: <i>Interleukin - 1- beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
Ins(1,4,5)P ₃	: <i>Inositol 1,4,5-triphosphate</i>
iNOS	: <i>Induciblenitric oxide synthase</i>
IRF-1	: <i>Interferon regulatory factor-1</i>
IVD	: <i>Intervertebral disc</i>
L	: <i>Lumbal</i>
LDCVs	: <i>Large dense core vesicles</i>
Leu	: <i>Leusin</i>
Lys	: <i>Lysin</i>
LTP	: <i>Longterm potentiation</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
Met	: <i>Methionin</i>
NAPQI	: <i>N-asetil-p-benzo-kuinon imin</i>
NE	: <i>Norephinefrin</i>
NF-kB	: <i>Nucler factor kB</i>
NGF	: <i>Nerve growth factor</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK ₁ R	: <i>Neurokinin-1 reseptor</i>
NK ₂ R	: <i>Neurokinin-2 reseptor</i>
NK ₃ R	: <i>Neurokinin-3 reseptor</i>
NO	: <i>Nitric oxyde</i>
NO-GC	: <i>Nitric oxyde-guanylyl cyclase</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
nNOS	: <i>Neuronalnitric oxide synthase</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-Aspartate</i>
NMDAR	: <i>N-methyl-D-Aspartate reseptor</i>
NP	: <i>Nukleus pulposus</i>
NPB	: <i>Nyeri punggung bawah</i>
NPR-B	: <i>Natriuretic peptide reseptor B</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>
NRS	: <i>Numeric rating scale</i>
P13K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
P2-R	: <i>Purinergic-2 reseptor</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin-E₂</i>
PGG ₂	: <i>Prostaglandin-G₂</i>
PGH ₂	: <i>Prostaglandin-H₂</i>
PGHS	: <i>Prostaglandin H₂ synthase</i>
Phe	: <i>Phenylalanin</i>
PKA	: <i>ProteinkinaseA</i>
PKC	: <i>Proteinkinase C</i>
PKC γ	: <i>Proteinkinase C-γ</i>
PKG	: <i>Protein kinase G</i>
POX	: <i>Peroxidase</i>
PRI	: <i>Pain rating index</i>

Pro	: <i>Prolin</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RSUD	: <i>Rumah sakit umum daerah</i>
S	: <i>Sacrum</i>
SF-MPQ	: <i>Short form-McGill pain quistionare</i>
sGC	: <i>Soluble guanylyl cyclase</i>
SP	: <i>Substansi P</i>
SSP	: <i>Sistem saraf pusat</i>
SSRI	: <i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i>
TCA	: <i>Trisiklik anti depresant</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis faktor-alpha</i>
Toll-R	: <i>Toll-like receptor</i>
TRKA	: <i>Tropomyosin recepttor kinase A</i>
TRKB	: <i>Tropomyosin recepttor kinase B</i>
TRPV ₁	: <i>Transient receptor potensial vanilloid-1</i>
URJ	: <i>Unit rawat jalan</i>
VAS	: <i>Visual analog scale</i>
WB	: <i>Whole blood</i>
WHO	: <i>World health organization</i>