

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) telah lama dipercaya sebagai obat analgetik atau penghilang rasa nyeri dan telah terbukti sangat efektif untuk mengurangi rasa nyeri. OAINS sangat efektif digunakan pada penderita nyeri muskuloskeletal atau penderita nyeri sendi seperti pada penderita *Rheumatoid arthrititis* (RA) dan *Osteoarthritis* (OA).¹ Terapi secara farmakologis dengan OAINS menunjukkan kemanjuran yang sangat baik, tetapi memiliki efek samping yang merugikan dan bahkan menimbulkan kematian.² Efek samping OAINS sangat mengkhawatirkan, terutama efek sampingnya pada traktus gastrointestinal.¹

Hasil Riskesdas tahun 2018 mengenai prevalensi penyakit sendi yang diderita oleh pasien ≥ 15 tahun menunjukkan peningkatan yang cukup signifikan, dimana tahun 2013 penderita penyakit sendi sebesar 7,3% dan pada tahun 2018 sebesar 11,9%.³ Penyakit sendi menjadi penyakit terbanyak ke-5 di Sumatera Barat yaitu sebesar 186.759 kasus (10,4%) seperti yang dipaparkan pada profil kesehatan Provinsi Sumatera Barat tahun 2017.⁴ Penyakit sendi di Kota Padang menjadi penyakit terbanyak ke-4 yaitu sebanyak 32.765 kasus seperti yang dipaparkan pada profil kesehatan Kota Padang tahun 2017.⁵ Kasus gastropati OAINS di Indonesia yaitu sebesar 20% dari seluruh kasus perdarahan pada saluran cerna.⁶

OAINS merupakan obat yang memiliki aktivitas penghambat inflamasi melalui mekanisme kerja dengan penghambatan yang reversibel dari enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase (COX) adalah enzim yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, sehingga dapat memediasi nyeri, peradangan, dan demam. Terdapat dua isoenzim COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 terlibat dalam proteksi traktus gastrointestinal dan pembentukan tromboksan oleh trombosit, sedangkan COX-2 adalah enzim yang diinduksi oleh mediator inflamasi dalam berbagai jaringan dan dikaitkan dengan terjadinya peradangan. Apabila kedua enzim ini dihambat dapat memberikan efek samping terhadap traktus gastrointestinal, karena salah satu mekanisme kerjanya adalah

mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, dimana prostaglandin berfungsi juga sebagai proteksi traktus gastrointestinal.¹ Penelitian menunjukkan bahwa kurang lebih 40% dari pengguna OAINS mengalami gejala pada traktus gastrointestinal bagian atas, misalnya gastritis, *gastroesophageal reflux*, gejala dispepsia, dan bahkan ulkus pada traktus gastrointestinal.⁷

Kejadian ulkus pada traktus gastrointestinal telah lama dikaitkan dengan penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS). Faktor risiko terjadinya efek samping ini sangat banyak, mulai dari usia, dosis, obat yang dikonsumsi bersamaan (seperti antikoagulan), dan memiliki penyakit sistemik tertentu yang dapat mengganggu metabolisme obat. Faktor yang tak kalah penting dalam menyebabkan efek samping penggunaan OAINS pada traktus gastrointestinal adalah akibat kejadian variasi gen, salah satunya adalah CYP2C9, yang mana sebagian besar OAINS dimetabolisme oleh CYP2C9.⁸

CYP2C9 adalah enzim yang paling banyak terdapat di hati manusia dan bekerja sebagai enzim pengkode yang paling penting dari subfamili CYP2 untuk memetabolisme obat. CYP2C9 adalah bagian dari famili CYP2C yang paling sering diekspresikan dan memetabolisme lebih dari 15% obat, termasuk OAINS. CYP2C9 bertanggung jawab dalam pembersihan OAINS. Variasi genetik pada CYP2C9 sering terjadi, hal ini mengakibatkan penurunan aktivitas enzim sehingga menghasilkan beberapa masalah penting yang berkaitan dengan keamanan dan kemanjuran obat, termasuk pada OAINS.⁹ Individu yang memiliki variasi dengan penurunan aktivitas metabolisme CYP2C9 akan menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi zat aktif OAINS, sehingga meningkatkan risiko terjadinya efek samping. Efek samping dari OAINS akibat penurunan aktivitas metabolisme ini terutama terjadi pada traktus gastrointestinal, seperti perdarahan, ulserasi, dan perforasi, yang mungkin berakibat fatal.¹⁰

Gen CYP2C9 adalah gen yang sangat polimorfik sehingga banyak variasi *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) yang telah ditemukan dari gen tersebut. Lebih dari 50 variasi CYP2C9 menunjukkan penurunan aktivitas enzimatik. CYP2C9*2 (rs1799853) dan CYP2C9*3 (rs1799853) adalah variasi yang memiliki penurunan aktivitas enzimatik dan yang paling sering diteliti, serta paling banyak frekuensinya.⁹ Studi epidemiologi tentang varian CYP2C9 telah

dilakukan pada beberapa populasi di dunia, salah satunya pada varian CYP2C9*2 (rs1799853). Penelitian varian CYP2C9*2 (rs1799853) pada populasi Eropa ditemukan frekuensi sebesar 11,7%, populasi Afrika sebesar 2,4%, populasi Amerika sebesar 6,6%, populasi Asia Timur sebesar kurang dari 0,1%, dan pada populasi Asia Selatan sebesar 4,6%.¹¹

Dengan belum adanya data mengenai variasi gen CYP2C9 rs1799853 di Indonesia terutama pada etnik Minangkabau, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang “Gambaran Varian Gen CYP2C9 rs1799853 pada Pasien Arthritis Etnik Minangkabau yang Mempunyai Efek Samping pada Saluran Cerna Akibat Penggunaan OAINS”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah peneliti paparkan di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana gambaran varian gen CYP2C9 rs1799853 pada pasien *arthritis* etnik Minangkabau yang mempunyai efek samping pada saluran cerna akibat penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran varian gen CYP2C9 pada pasien *arthritis* etnik Minangkabau yang mempunyai efek samping pada saluran cerna akibat penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS).

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui distribusi pasien *arthritis* etnik Minangkabau yang mempunyai efek samping pada saluran cerna akibat penggunaan OAINS, berupa:

1. Karakteristik usia dan jenis kelamin.
2. OAINS yang digunakan.
3. Gaya hidup.
4. Riwayat *arthritis*.
5. Riwayat penggunaan OAINS dan penyakit penyerta.
6. Riwayat penanganan efek samping OAINS.

7. Hasil pemeriksaan varian gen CYP2C9 rs1799853.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai variasi gen CYP2C9 pada etnik Minangkabau, dapat menjadi bahan informasi tentang epidemiologi pada masyarakat etnik Minangkabau yang memiliki varian gen CYP2C9 rs1799853, dan sebagai referensi kepustakaan di bidang ilmu pengetahuan tentang gambaran variasi gen CYP2C9 pada pasien *arthritis* etnik Minangkabau yang mendapatkan terapi OAINS.

1.4.2 Bagi Penelitian Selanjutnya

Dapat dijadikan sebagai data untuk peneliti selanjutnya yang ingin mengembangkan penelitian di bidang yang sama, dan sebagai motivasi bagi peneliti lainnya untuk melakukan penelitian yang serupa di daerah lain dan pada etnik yang berbeda di berbagai daerah di Indonesia.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai varian gen CYP2C9 yang dibawa dan dampaknya terhadap efek samping OAINS pada traktus gastrointestinal, serta masyarakat dapat diterapi sesuai dengan pembawaan varian gen CYP2C9 sehingga akan mulai diterapkannya prinsip pengobatan “obat yang tepat untuk orang yang tepat”.

