

ISBN 978-623-6340-48-6



# KAJIAN TERKINI EFEK SAMPING OBAT ANTI-INFLAMASI NON-STEROID PADA JANTUNG DAN GINJAL



**Penulis;**

**dr. M. Bakhriansyah, M.Kes., M.Med.Ed., M.Sc., Ph.D**

 085725994411

 cv.mine7

 mine mine



cv.Mine

Penerbit : cv. Mine  
Perum Sidorejo Bumi Indah F 153  
Rt 11 Ngestiharjo Kasihan Bantul  
Mobile : 085725994411  
email : cv.mine.7@gmail.com

ISBN 978-623-6340-48-6



9 786236 340486

# **KAJIAN TERKINI EFEK SAMPING OBAT ANTI- INFLAMASI NON-STEROID PADA JANTUNG DAN GINJAL**

Penulis

dr. M. Bakhriansyah, M.Kes., M.Med.Ed., M.Sc., Ph.D



Fakultas Kedokteran  
Universitas Lambung Mangkurat  
**Juni 2022**



# **KAJIAN TERKINI EFEK SAMPING OBAT ANTI- INFLAMASI NON-STEROID PADA JANTUNG DAN GINJAL**

Oleh:

dr. M. Bakhriansyah, M.Kes., M.Med.Ed., M.Sc., Ph.D

Hak cipta © 2022 pada penulis

Hak publikasi pada Penerbit CV Mine

*Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi dari buku ini dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.*

© HAK CIPTA DILINDUNGI OLEH UNDANG-  
UNDANG

Cetakan ke-1 tahun 2022

CV Mine

Perum SBI Blok F No. 153 RT 11, Ngestiharjo, Kasihan,  
Bantul, Yogyakarta 55182

Telp: 085725994411

Email: [cv.mine.7@gmail.com](mailto:cv.mine.7@gmail.com)

**ISBN: 978-623-6340-48-6**

## KATA PENGANTAR

Rasa puji dan syukur dipanjatkan kepada Allah SWT karena dengan segala rahmat dan hidayah-Nya, buku dengan judul *Kajian Terkini Efek Samping Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid pada Jantung dan Ginjal* ini dapat diselesaikan oleh penulis dengan tepat waktu. Buku ini disusun dengan harapan dapat digunakan sebagai salah satu sumber informasi tentang potensi efek samping yang mungkin muncul pada penggunaan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) pada organ jantung dan ginjal.

Buku ini berisi informasi terkait dengan angka kejadian efek samping penggunaan OAINS, penggolongan OAINS, dan penelitian-penelitian terkini terkait efek samping penggunaan OAINS, baik golongan konvensional maupun penghambat selektif enzim siklooksigenase-2 (COX-2) pada jantung dan ginjal, termasuk risikonya jika dilihat menurut perbedaan umur, jenis kelamin, dan durasi pemakaian obat tersebut.

Buku ini disusun sebagian besar dengan menggunakan bahan pustaka primer yang relevan dan

menggunakan bahasa yang sederhana sehingga diharapkan para pembaca dapat memahami isi dari buku ini dengan baik dan mudah.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam pembuatan buku ini. Penulis menyadari buku ini masih belum sempurna. Saran dan kritik membangun diharapkan untuk meningkatkan kualitas dari buku ini. Akhirnya, semoga buku ini turut memberikan sumbangsih dalam perkembangan ilmu pengetahuan, dan memberikan manfaat kepada para pembaca.

Banjarbaru, Juni 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN SAMPUL.....</b>	<b>i</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>viii</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>BAB II. PENGGOLONGAN OBAT ANTI- INFLAMASI NON-STEROID .....</b>	<b>5</b>
<b>BAB III. RISIKO <i>OUT-OF HOSPITAL CARDIAC ARREST</i> PADA PENGGUNA OBAT ANTI- INFLAMASI NON-STEROID .....</b>	<b>8</b>
A. Penelitian terkait Pengaruh Penggunaan OAINS pada Kejadian OHCA .....	9
B. Risiko OHCA pada Pengguna OAINS .....	12
C. Modifikasi Risiko OHCA Berdasarkan Kejadian IMA, Durasi Penggunaan AOINS, Umur dan Jenis Kelamin .....	13

D. Pembahasan .....	17
E. Kesimpulan .....	24

**BAB IV. RISIKO SINDROM NEFROTIK PADA  
PENGGUNA OBAT ANTI-INFLAMASI NON-  
STEROID..... 25**

A. Penelitian terkait Pengaruh Penggunaan OAINS pada Kejadian SN .....	27
B. Risiko SN pada Pengguna OAINS .....	30
C. Modifikasi Risiko SN Berdasarkan Perbedaan Umur dan Jenis Kelamin .....	42
D. Pembahasan .....	45
E. Implikasi Klinis .....	50
F. Kesimpulan .....	52

**BAB V. KAJIAN TERBARU EFEK SAMPING  
PENGGUNAAN OBAT ANTI-INFLAMASI NON-  
STEROID..... 53**

A. Efek Samping pada Sistem Kardiovaskular dan Uropoetik .....	53
B. Kajian Terbaru pada Keamanan Penggunaan OAINS .....	55

C. Potensi Implikasi Klinis ..... 57

D. Potensi Penelitian Lanjutan ..... 58

**BAB VI. PENUTUP ..... 60**

**DAFTAR PUSTAKA**

**BIODATA**



## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
<b>Tabel 3.1</b> <i>Odds Ratios</i> VT/VF-OHCA untuk Pengguna OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS .....	<b>14</b>
<b>Tabel 3.2</b> <i>Odds Ratios</i> VT/VF-OHCA dengan IMA untuk Pengguna OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS .....	<b>15</b>
<b>Tabel 3.3</b> <i>Odds Ratios</i> VT/VF-OHCA Tanpa IMA untuk Pengguna OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS .....	<b>16</b>
<b>Tabel 3.4</b> <i>Odds Ratios</i> VT/VF-OHCA untuk Pengguna Aktif OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Berdasarkan Perbedaan Lama Waktu Penggunaan	<b>18</b>

<b>Tabel 3.5</b> <i>Odds Ratios</i> VT/VF-OHCA untuk Pengguna Aktif OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Berdasarkan Kelompok Usia .....	<b>19</b>
<b>Tabel 3.6</b> <i>Odds Ratios</i> VT/VF-OHCA untuk Pengguna Aktif OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Berdasarkan Perbedaan Jenis Kelamin .....	<b>20</b>
<b>Tabel 4.1</b> <i>Odds Ratio</i> Sindrom Nefrotik pada Pengguna OAINS Konvensional <sup>1</sup> dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembanding .....	<b>31</b>
<b>Tabel 4.2</b> Hasil Biopsi Ginjal pada Sub-grup kasus (n=288) dengan Sindrom Nefrotik .....	<b>32</b>
<b>Tabel 4.3</b> <i>Odds Ratio</i> Sindrom Nefrotik Menurut Gambaran Histopatologis Biopsi Ginjal pada Pengguna OAINS Konvensional <sup>1</sup> dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai	

Pembandingan .....	<b>35</b>
<b>Tabel 4.4</b> <i>Odds Ratio</i> Sindrom Nefrotik pada Pasien yang Dirawat di Rumah Sakit pada Pengguna OAINS Konvensional <sup>1</sup> dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembandingan .....	<b>36</b>
<b>Tabel 4.5</b> <i>Odds Ratio</i> Sindrom Nefrotik pada Pengguna OAINS Konvensional <sup>1</sup> Tanpa Komorbiditas <sup>2</sup> Penyebab Sindrom Nefrotik dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembandingan .....	<b>38</b>
<b>Tabel 4.6</b> <i>Odds Ratio</i> Sindrom Nefrotik pada Pengguna OAINS Berdasarkan Gugus Kimia dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembandingan .....	<b>40</b>
<b>Tabel 4.7</b> <i>Odds Ratio</i> Sindrom Nefrotik pada pengguna OAINS dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembandingan Berdasarkan Perbedaan Umur .....	<b>43</b>

<b>Tabel 4.8</b> <i>Odds Ratio</i> Sindrom Nefrotik Pada Pengguna OAINS Dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Sebagai Pembanding Berdasarkan Perbedaan Jenis Kelamin .....	<b>46</b>
<b>Tabel 5.1</b> Ringkasan Potensi Efek Samping dari Penggunaan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid di Sistem Kardiovaskular dan Uropoetik pada Manusia .....	<b>55</b>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

Obat-obatan anti-inflamasi non-steroid (OAINS) merupakan obat yang manjur sebagai anti radang, dan penghilang nyeri dan demam (Shi & Klotz, 2008; Brooks, 1998). Obat ini sangat berguna dalam pengobatan masalah otot dan sendi seperti artritis rematoid, osteoarthritis, dan nyeri punggung bawah yang kronis (Edwards *et al*, 2004; Deek *et al*, 2002; Birbara *et al*, 2005). Ada dua golongan OAINS yang diketahui saat ini, yaitu OAINS konvensional (tradisional) dan AOINS penghambat selektif enzim siklooksigenase-2 (*cyclooxygenase-2*, COX-2) (Shi & Klotz, 2008; Brooks, 1998). Penghambat selektif COX-2 dikembangkan setelah OAINS konvensional dengan komplikasi pada sistem pencernaan yang lebih ringan. Komplikasi ini sering ditemukan pada pengguna OAINS konvensional (Bello & Holt, 2014; Hooper *et al*, 2004). Lebih dari 30 juta penduduk dunia menggunakan OAINS setiap hari baik berdasarkan resep dokter atau dibeli secara bebas di toko atau warung obat (*over the counter medication*,

OTC *medication*) (Singh, 2000). Di USA saja, lebih dari 1.000 juta OAINS diresepkan setiap tahunnya (Graham & Chan, 2008). Saat ini, OAINS telah banyak tersedia; bahkan di beberapa negara beberapa dari OAINS dapat dibeli bebas sebagai anti nyeri OTC seperti asam mefenamat, ibuprofen, diklofenak, dan naproksen (Schellack, 2014).

Yang menjadi perhatian penting terkait OAINS adalah bahwa OAINS merupakan salah satu golongan obat yang paling banyak dilaporkan berhubungan dengan efek samping pada berbagai sistem tubuh manusia (Blanca-Lopez *et al*, 2013; Petrisor *et al*, 2013). Efek menguntungkan jangka pendek dan jangka panjang dari penggunaan OAINS sebagian terhambat karena efek samping obat ini, terutama pada individu yang rentan, baik dengan atopi, faktor risiko yang sebelumnya sudah ada, dan/atau penggunaan obat yang bersamaan (Schellack, 2004; Cavkaytar *et al*, 2015). Efek samping ini bervariasi mulai dari toksisitas ringan sampai parah seperti perforasi, ulkus, dan perdarahan di sistem pencernaan (Richy *et al*, 2004; Strauss *et al*, 2002), gagal ginjal akut dan glomerulonefritis di sistem uropoetik

(Chou *et al*, 2016; Chiu *et al*, 2015; Dixit *et al*, 2010) terutama untuk penggunaan OAINS konvensional, dan infark miokard akut (IMA), fibrilasi atrium, stroke, dan kematian akibat kejadian kardiovaskular terutama pada penggunaan penghambat selektif COX-2 (Trelle *et al*, 2011; Roubille *et al*, 2015; Varas-Lorenzo *et al*, 2011). OAINS juga dihubungkan dengan efek samping pada sistem imun seperti risiko yang tinggi terhadap alergi dan anafilaksis (Strom *et al*, 1987). OAINS juga diketahui mempengaruhi sistem muskuloskeletal dengan meningkatkan risiko pergantian sendi, fraktur, dan kejadian ikutannya seperti non union dan fraktur sekunder (Dodwell *et al*, 2010; Reuben *et al*, 2005; Vestergaard *et al*, 2012; Huang *et al*, 2015; Klop *et al*, 2012). Pada sistem uropoetik, persentase pasien yang terpapar OAINS dan mengalami efek samping terbilang rendah (1-5%) (Whelton, 1999), tetapi karena OAINS tergolong obat yang banyak diresepkan, beberapa di antaranya bahkan dapat dibeli bebas di toko obat, angka risiko yang rendah ini dapat mempengaruhi angka absolut pada pasien yang tinggi.

Buku ini berisi kajian terbaru terkait efek samping penggunaan OAINS pada berbagai sistem tubuh manusia, terutama pada sistem kardiovaskular, yaitu berupa risiko kejadian *ventricular tachycardia/ventricular fibrillation-out of hospital cardiac arrest* (VF/VF-OHCA) dan pada sistem uropoetik, yaitu sindrom nefrotik (SN). Kajian OAINS sendiri tidak hanya didasarkan pada perbedaan selektivitas relatif terhadap enzim COX, tetapi juga pada perbedaan struktur kimianya. Pengaruh perbedaan dari durasi pemakaian, jenis kelamin, dan umur juga akan dibahas.



## **BAB II**

### **PENGGOLONGAN OBAT ANTI-INFLAMASI NON-STEROID**

Berdasarkan potensi penghambatan relatif terhadap enzim COX, OAINS dapat digolongkan menjadi menjadi 1) OAINS konvensional (tradisional, non-selektif), yaitu OAINS yang dapat menghambat baik enzim COX-1 dan COX-2, dan 2) penghambat selektif COX-2, yaitu OAINS yang lebih banyak menghambat enzim COX-2 daripada enzim COX-1 (Brooks, 1998). OAINS konvensional menghambat aktivitas enzim COX yang bertanggung-jawab terhadap pembentukan prostaglandin (PG)  $H_2$  dari asam arakidonat. Prostaglandin  $H_2$  merupakan prekursor langsung dari berbagai PG dan tromboksan (thromboxa,  $TXA_2$ ) (Baigen & Patrono, 2002). Enzim COX-1 dan COX-2 secara alami ditemukan pada berbagai organ tubuh manusia seperti pada pembuluh darah, lambung, ginjal, tulang belakang, dan otak, tetapi COX-2 lebih banyak diekspresikan di ginjal dan otak (Shi & Klotz, 2008; Schellack, 2014; Baigent & Patrono, 2003). Enzim

COX-1 bertanggung-jawab pada regulasi fisiologis dan produksi prostanoid untuk respon inflamasi dan agregasi platelet. Tromboksan yang disintesis oleh enzim COX-1 di platelet memacu vasokonstriksi, proliferasi otot polos, dan agregasi platelet. Prostaglandin I<sub>2</sub> di dinding pembuluh darah berperan penting pada mekanisme pertahanan hemostatik yang menyebabkan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet. OAINS konvensional menghambat enzim COX yang menghambat TXA<sub>2</sub> dan PGI<sub>2</sub>, sementara penghambat selektif COX-2 menciptakan keseimbangan antara mediator kimia dan menggeser efek proteksi dari PGI<sub>2</sub>. Mekanisme ini dapat meningkatkan risiko trombosis. Pada sistem uropoetik, PG terlibat pada reabsorpsi sodium di tubulus renal dan melawan efek diuretik dari vasopresin (Shi & Klotz, 2008; Cho *et al*, 2014; Herman *et al*, 2018). Enzim COX-2 dilepaskan sebagai respon terhadap inflamasi atau stimulus mitogenik dari monosit, makrofag, neutrophil, dan sel endotel (Schellack, 2014; Riccioti & FitzGerald, 2011).

Menurut *The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System* OAINS dapat juga

diklasifikasikan berdasarkan gugus kimianya, yaitu butilpirazolidin, derivat asam asetat dan substansi terkait, derivat asam propionat, fenamat, coxib, dan OAINS yang tidak diklasifikasikan di kelompok lain. Klasifikasi lainnya yang sering digunakan adalah berdasarkan ada tidaknya gugus sulfonamid fungsional di dalam struktur kimianya (Edwards *et al*, 2004; Deeks *et al*, 2002; Blanca-Lopez *et al*, 2013; Petrisor *et al*, 2013; Chaudry *et al*, Bertazzoni *et al*, 2014). Berbagai tingkat potensi penghambatan OAINS terhadap enzim COX dan perbedaan dalam struktur kimianya diduga berperan penting dalam perbedaan baik pada efek terapi maupun efek sampingnya, termasuk dalam kemampuan sensitisasi dan risiko hipersensitivitasnya (Bello & Holt, 2014). Jadi, kedua efek ini dapat diprediksi berdasarkan karakteristik tersebut.

**BAB III**  
**RISIKO *OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST***  
**PADA PENGGUNA OBAT ANTI-INFLAMASI**  
**NON-STEROID**

Penyakit kardiovaskular terutama henti jantung mendadak (*sudden cardiac arrest*) merupakan penyebab utama kematian pada orang dewasa (Grasner & Bossaert, 2013). Di Belanda, berdasarkan data yang dipublikasi pada tahun 2010, insidensi OHCA atau henti jantung yang terjadi di luar rumah sakit setiap tahun adalah 9,7 kasus per 100.000 penduduk yang merupakan 17,8% dari penyebab total kematian (de Vreede-Swagemakers *et al*, 1997).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa di Belanda 19,8% pasien OHCA mengonsumsi obat anti-inflamasi, termasuk OAINS (Blom *et al*, 2014). Obat golongan ini berhubungan dengan peningkatan risiko efek samping pada sistem kardiovaskular. Penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* mengindikasikan bahwa OAINS mempengaruhi sifat elektrofisiologis jantung dengan mempengaruhi kanal ion jantung seperti kanal

Na (Yarishin *et al*, 2009), berbagai kanal K (Frolov *et al*, 2015; Frolov *et al* 2011), dan kanal Ca tipe-L (Yarishin *et al*, 2009; Frolov *et al*, 2015). Efek dari sifat ini dapat menyebabkan aritmia jantung, seperti takikardi ventrikular (*ventricular tachycardia*, VT) dan/atau fibrilasi ventrikular (*ventricular fibrillation*, VF) yang merupakan penyebab utama OHCA (Berdowski *et al*, 2010).

#### **A. Penelitian terkait Pengaruh Penggunaan OAINS pada Kejadian OHCA**

Penelitian dengan rancangan kasus control (*case-control*) telah dilakukan oleh Bakhriansyah *et al* (2018) untuk mengevaluasi risiko OHCA akibat VT/VF pada pengguna penghambat selektif COX-2 atau OAINS konvensional. Penelitian tersebut juga melakukan analisis secara spesifik berdasarkan ada atau tidaknya AMI yang merupakan penyebab penting kejadian OHCA (Masuda *et al*, 2016; John *et al*, 2010), berbagai perbedaan durasi penggunaan obat AOINS, perbedaan kelompok usia, dan perbedaan jenis kelamin.

Pada penelitian tersebut, kelompok kasus OHCA diperoleh dari pangkalan data kesehatan the ARREST (*AmsteRdam REsuscitation STudies*) dan the Dutch PHARMO *Database Network* digunakan sebagai sumber data untuk kelompok kontrol, yaitu kelompok pasien yang tidak menderita OHCA. Setiap 1 kasus OHCA dipasangkan dengan 1-5 kontrol berdasarkan kesamaan umur, jenis kelamin, dan tanggal terdiagnosisnya kasus sebagai OHCA. The ARREST merupakan pangkalan data kesehatan komunitas dengan pendekatan prospektif untuk mengevaluasi penyebab OHCA, termasuk faktor genetik, klinis, lingkungan, dan farmakologis. Pasien OHCA di provinsi Belanda Utara dimasukkan ke dalam pangkalan data. Menurut data statistik Belanda, provinsi ini memiliki luas 2671 km<sup>2</sup> dengan penduduk lebih dari 2,4 juta orang. Rekaman elektrokardiografi (*electrocardiography, ECG*) dari monitor/*defibrillator* ambulan atau *external defibrillator* otomatis digunakan untuk menentukan kejadian VT/VF. Informasi lanjutan terkait data OHCA diperoleh dimulai dari pengiriman pasien ke rumah sakit sampai pasien keluar dari rumah sakit atau sampai pasien dinyatakan meninggal dengan

menggunakan standar Utstein (the Utstein *template*) sebagai upaya untuk keseragaman pelaporan data OHCA (Cummins *et al*, 2015). Informasi penggunaan obat pada pasien OHCA diperoleh dari apoteker yang menangani pasien tersebut.

Sementara itu the Dutch PHARMO *Database Network* merupakan pangkalan data kesehatan elektronik pada populasi yang mengombinasikan data dari berbagai sumber fasilitas kesehatan primer dan sekunder di Belanda, termasuk dari apotek umum dan rumah sakit. Pangkalan data ini memberikan informasi yang lengkap terkait diagnosis pasien pada saat keluar dari rumah sakit dan informasi tentang pemberian obat dari apotek. Informasi terkait obat ini meliputi tanggal pengeluaran, dosis, dan durasi penggunaan. Lebih dari 4 juta penduduk Belanda (25%) terdaftar di dalam pangkalan data ini. Diagnosis klinis dicatat menurut *The International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9 CM) (PHARMO, 2015).

Dari data selama 6 tahun 7 bulan, tercatat ada 13.924 orang terlibat dalam penelitian tersebut, yang terdiri dari 2.483 kasus OHCA dan 10.441 kontrol. Pada

saat penelitian dilakukan, sebanyak 329 orang (2,36%) merupakan pengguna aktif OAINS konvensional dan 44 orang (0,32%) merupakan pengguna aktif penghambat selektif COX-2. Sebanyak 1.389 orang (9,98%) pernah menggunakan OAINS konvensional dan 84 orang (0,60%) pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 dalam 3 bulan terakhir. Sementara itu, 886 orang (6,36%) pernah menggunakan OAINS konvensional, 41 orang (0,29%) pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 dalam lebih dari 3 bulan yang lalu, dan 10.151 orang (72,90%) tercatat tidak pernah menggunakan OAINS sama sekali.

## **B. Risiko OHCA pada Pengguna OAINS**

Pengguna aktif penghambat selektif OAINS tidak berhubungan dengan peningkatan risiko VT/VF-OHCA dibandingkan dengan bukan pengguna OAINS (*adjusted Odds Ratio (OR)* 1,11; *CI*95%, 0,79-1,56) setelah variabel-variabel pengganggu disingkirkan. Hasil yang kurang lebih sama ditemukan pula untuk kelompok yang baru berhenti menggunakan (*recent use*) dan pernah menggunakan (*past use*). Pada pengguna OAINS



konvensional ditemukan pula bahwa pengguna aktif dan kelompok yang pernah menggunakan tidak berhubungan dengan peningkatan risiko mengalami VT/VF-OHCA dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna (masing-masing *Adj. OR* 0.97; CI95%, 0,86-1,10 dan *Adj. OR* 0.94; CI95%, 0,87-1,02). Data lengkap dapat dilihat pada **Tabel 3.1**.

### **C. Modifikasi Risiko OHCA Berdasarkan Kejadian IMA, Durasi Penggunaan OAINS, Umur, dan Jenis Kelamin**

Jika dilakukan pengelompokan analisis berdasarkan ada atau tidaknya IMA, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa baik pada pengguna penghambat selektif COX-2 dan OAINS konvensional sama-sama menunjukkan tidak ada peningkatan risiko untuk terjadinya VT/VF-OHCA dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna untuk kedua kasus yang disertai dan tanpa IMA (**Tabel 3.2** dan **Tabel 3.3**).

Perbedaan pada durasi penggunaan OAINS, umur, dan jenis kelamin tidak berhubungan dengan perbedaan risiko VT/VF-OHCA baik untuk

**Tabel 3.1** *Odds Ratios* VT/VF-OHCA untuk Pengguna OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS

	<b>Kasus (n = 2.483)</b>	<b>Kontrol (n = 10.441)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>t</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	2.066 (83,2)	8.085 (77,4)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
OAINS konvensional	63 (2,5)	266 (2,5)	0,98 (0,87-1,12)	0,97 (0,86-1,10)
Penghambat selektif COX-2	12 (0,5)	32 (0,3)	1,10 (0,78-1,55)	1,11 (0,79-1,56)
Baru berhenti, n (%)				
OAINS konvensional	194 (7,8)	1.195 (11,4)	0,92 (0,87-0,98)*	0,92 (0,86-0,98)*
Penghambat selektif COX-2	14 (0,6)	70 (0,7)	0,96 (0,75-1,22)	0,97 (0,76-1,23)
Pernah menggunakan, n (%)				
OAINS konvensional	126 (5,1)	760 (7,3)	0,93 (0,86-1,00)	0,94 (0,87-1,02)
Penghambat selektif COX-2	8 (0,3)	33 (0,3)	0,99 (0,70-1,41)	1,01 (0,71-1,43)

Singkatan: VT/VF-OHCA = *Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation-Out-of-Hospital Cardiac Arrest*; OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>t</sup>disesuaikan (*adjusted for*) terhadap obat-obat anti aritmia, obat non anti aritmia yang memperpanjang segmen QT, obat kardiovaskular, obat anti diabetik, dan obat penyakit paru obstruktif menahun

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

**Tabel 3.2** *Odds Ratios* VT/VF-OHCA dengan IMA untuk Pengguna OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS

	<b>Kasus (n = 994)</b>	<b>Kontrol (n= 4.171)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>†</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	822 (82,7)	3.247 (77,8)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
OAINS konvensional	26 (2,6)	103 (2,5)	1,00 (0,82-1,22)	0,99 (0,81-1,21)
Penghambat selektif COX-2	2 (0,2)	11 (0,3)	0,94 (0,50-1,74)	0,92 (0,50-1,71)
Baru berhenti, n (%)				
OAINS konvensional	88 (8,9)	472 (11,3)	0,95 (0,86-1,05)	0,94 (0,85-1,04)
Penghambat selektif COX-2	5 (0,5)	21 (0,5)	0,99 (0,64-1,53)	1,00 (0,64-1,54)
Pernah menggunakan, n (%)				
OAINS konvensional	47 (4,7)	307 (7,4)	0,92 (0,81-1,04)	0,93 (0,82-1,05)
Penghambat selektif COX-2	4 (0,4)	10 (0,2)	1,13 (0,62-2,06)	1,13 (0,62-2,08)

Singkatan: VT/VF-OHCA = *Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation-Out-of-Hospital Cardiac Arrest*; IMA = infark miokard akut; OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>†</sup>disesuaikan terhadap (*adjusted for*) obat-obat anti aritmia, obat non anti aritmia yang memperpanjang segmen QT, obat kardiovaskular, obat anti diabetik, dan obat penyakit paru obstruktif menahun;

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

**Tabel 3.3** *Odds Ratios* VT/VF-OHCA Tanpa IMA untuk Pengguna OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS

	<b>Kasus (n = 537)</b>	<b>Kontrol (n = 2,262)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>†</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	455 (84,7)	1.747 (77,2)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
OAINS konvensional	13 (2,4)	59 (2,6)	0,96 (0,74-1,26)	0,94 (0,72-1,23)
Penghambat selektif COX-2	3 (0,6)	11 (0,5)	1,00 (0,55-1,82)	1,06 (0,58-1,93)
Baru berhenti, n (%)				
OAINS konvensional	38 (7,1)	248 (11,0)	0,91 (0,79-1,05)	0,90 (0,78-1,04)
Penghambat selektif COX-2	1 (0,2)	15 (0,7)	0,84 (0,49-1,46)	0,87 (0,50-1,51)
Pernah menggunakan, n (%)				
OAINS konvensional	26 (4,8)	178 (7,9)	0,91 (0,77-1,07)	0,92 (0,79-1,09)
Penghambat selektif COX-2	1 (0,2)	4 (0,2)	0,98 (0,36-2,66)	1,11 (0,41-3,01)

Singkatan: VT/VF-OHCA = *Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation-Out-of-Hospital Cardiac Arrest*; IMA = infark miokard akut; OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>†</sup>disesuaikan terhadap (*adjusted for*) obat-obat anti aritmia, obat non anti aritmia yang memperpanjang segmen QT, obat kardiovaskular, obat anti diabetik, dan obat penyakit paru obstruktif menahun

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

pengguna aktif penghambat selektif COX-2 dan OAINS konvensional dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna. Risikonya sama untuk penghambat selektif COX-2 dengan OAINS konvensional (**Tabel 3.4**, **Tabel 3.5**, dan **Tabel 3.6**).

#### **D. Pembahasan**

Dari penelitian observasi tersebut dibuktikan bahwa baik penghambat selektif COX-2 dan OAINS konvensional tidak berhubungan dengan peningkatan risiko VT/VF-OHCA dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS. Hasil yang serupa juga ditemukan ketika hubungan antara penggunaan OAINS dengan VT/VF-OHCA dianalisis menurut perbedaan durasi penggunaan, kelompok umur, dan jenis kelamin. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian berbasis komunitas yang dilakukan di Denmark menggunakan *The Danish Cardiac Arrest Registry* yang menunjukkan bahwa penghambat selektif COX-2 tidak berhubungan dengan peningkatan risiko OHCA. Sebaliknya, penelitian tersebut membuktikan peningkatan risiko OHCA selama penggunaan OAINS konvensional,

**Tabel 3.4** *Odds Ratios* VT/VF-OHCA untuk Pengguna Aktif OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Berdasarkan Perbedaan Lama Waktu Penggunaan

<b>&lt; 6 bulan</b>	<b>Kasus (n = 2.119)</b>	<b>Kontrol (n = 8.308)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>f</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	2.066 (97,5)	8.085 (97,3)	1	1
OAINS konvensional, n (%)	47 (2,2)	206 (2,5)	1,12 (0,81-1,54)	1,25 (0,89-1,74)
Penghambat selektif COX-2, n (%)	6 (0,3)	17 (0,2)	0,73 (0,29-1,84)	0,67 (0,26-1,72)
<b>6-12 bulan</b>	<b>Kasus (n = 2.088)</b>	<b>Kontrol (n = 8.160)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>f</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	2.066 (98,9)	8.085 (99,1)	1	1
OAINS konvensional, n (%)	16 (0,8)	60 (0,7)	0,96 (0,55-1,67)	1,05 (0,60-1,84)
Penghambat selektif COX-2, n (%)	6 (0,3)	15 (0,2)	0,64 (0,25-1,65)	0,58 (0,22-1,52)

Singkatan: VT/VF-OHCA = *Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation-Out-of-Hospital Cardiac Arrest*; OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>f</sup>disesuaikan (*adjusted for*) terhadap obat-obat anti aritmia, obat non anti aritmia yang memperpanjang segmen QT, obat kardiovaskular, obat anti diabetik, dan obat penyakit paru obstruktif menahun

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

**Tabel 3.5** *Odds Ratios* VT/VF-OHCA untuk Pengguna Aktif OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan Dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Berdasarkan Kelompok Usia

<b>&lt; 65 tahun</b>	<b>Kasus (n = 946)</b>	<b>Kontrol (n = 3.675)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>f</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	914 (96,6)	3.539 (96,3)	1	1
OAINS konvensional, n (%)	28 (3,0)	123 (3,3)	1,14 (0,75-1,72)	1,27 (0,83-1,95)
Penghambat selektif COX-2, n (%)	4 (0,4)	13 (0,4)	0,84 (0,27-2,58)	0,80 (0,26-2,50)
<b>≥ 65 tahun</b>	<b>Kasus (n = 1.195)</b>	<b>Kontrol (n = 4.708)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>f</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	1.152 (96,4)	4.546 (96,6)	1	1
OAINS konvensional, n (%)	35 (2,9)	143 (3,0)	1,04 (0,71-1,51)	1,16 (0,78-1,71)
Penghambat selektif COX-2, n (%)	8 (0,7)	19 (0,4)	0,60 (0,26-1,38)	0,54 (0,24-1,25)

Singkatan: VT/VF-OHCA = *Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation-Out-of-Hospital Cardiac Arrest*; OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>f</sup>disesuaikan (*adjusted for*) terhadap obat-obat anti aritmia, obat non anti aritmia yang memperpanjang segmen QT, obat kardiovaskular, obat anti diabetik, dan obat penyakit paru obstruktif menahun

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

**Tabel 3.6** *Odds Ratios* VT/VF-OHCA untuk Pengguna Aktif OAINS Konvensional dan Penghambat Selektif COX-2 Dibandingkan dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Berdasarkan Perbedaan Jenis Kelamin

<b>Laki-laki</b>	<b>Kasus (n = 1.659)</b>	<b>Kontrol (n = 6.504)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>t</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	1,607 (96,9)	6.304 (96,9)	1	1
OAINS konvensional, n (%)	44 (2,7)	179 (2,8)	1,04 (0,74-1,45)	1,13 (0,80-1,59)
Penghambat selektif COX-2, n (%)	8 (0,5)	21 (0,3)	0,67 (0,30-1,51)	0,61 (0,27-1,38)
<b>Perempuan</b>	<b>Kasus (n = 482)</b>	<b>Kontrol (n = 1.879)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>t</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna OAINS, n (%)	459 (95,2)	1.781 (94,8)	1	1
OAINS konvensional, n (%)	19 (3,9)	87 (4,6)	1,18 (0,71-1,96)	1,40 (0,82-2,40)
Penghambat selektif COX-2, n (%)	4 (0,8)	11 (0,6)	0,71 (0,23-2,24)	0,65 (0,20-2,08)

Singkatan: VT/VF-OHCA = *Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation-Out-of-hospital cardiac arrest*; OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>t</sup>disesuaikan (*adjusted for*) terhadap obat-obat anti aritmia, obat non anti aritmia yang memperpanjang segmen QT, obat kardiovaskular, obat anti diabetik, dan obat penyakit paru obstruktif menahun

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )



terutama diklofenak dan ibuprofen (Sondergaard *et al*, 2017). Perbedaan ini diduga karena beberapa faktor termasuk perbedaan dalam rancangan penelitian, paparan, dan luaran. Pertama, penelitian di Denmark tersebut menggunakan rancangan kasus kontrol waktu (*case-time-control study*) pada pasien berusia 10 tahun atau lebih. Penelitian tersebut dimaksudkan untuk menurunkan risiko bias karena indikasi (*indication bias*) dengan menghilangkan efek potensi bias yang relatif stabil dari waktu ke waktu. Sementara itu, penelitian yang dilakukan di Belanda menggunakan rancangan kasus kontrol (*case-control study*) pada pasien tanpa memandang batasan usia. Bias karena indikasi dikendalikan dengan melakukan analisis secara khusus berdasarkan ada/tidaknya AMI dan menggunakan analisis statistik multivariat standar dengan penyesuaian untuk variabel pengganggu yang dipengaruhi oleh waktu dan relatif stabil dari waktu ke waktu. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa kedua rancangan ini dapat memberikan hasil penelitian yang sangat berbeda (Ravera *et al*, 2012). Kedua, hasil penelitian dari Denmark mungkin dipengaruhi oleh perubahan pola

peresepan oleh dokter terhadap rofecoxib akibat perhatian media terhadap risiko pada sistem kardiovaskular yang ditimbulkan obat tersebut di awal tahun 2000an. Untuk penelitian di Belanda, risiko ini kecil kemungkinannya karena data mulai dikumpulkan pada tahun 2005, sedangkan rofecoxib telah ditarik dari pasar pada tahun 2004. Terakhir, pada pangkalan data Denmark, penyebab kematian mendadak tidak dicatat, tetapi dugaan penyebab kematian tersebut ditegakkan dengan menggunakan diagnosis pasien keluar dari rumah sakit yang diperoleh dari *the Danish Patient Registry*, dan sertifikat kematian dari *the National Causes of Death Registry*. Henti jantung yang diduga akibat gangguan pada jantung berkontribusi pada sekitar 75% dari seluruh kasus OHCA yang tercatat (Sondergaard *et al*, 2017). Sebaliknya, penelitian di Belanda hanya memasukkan kasus OHCA dengan VT/VF sebagai upaya untuk meminimalkan risiko misklasifikasi dengan menyingkirkan OHCA yang bukan disebabkan oleh kelainan jantung, seperti emboli paru, stroke, dan ruptur aneurisma (Blom *et al*, 2014). Lebih jauh, kriteria inklusi dari VT/VF konsisten dengan laporan terdahulu dari efek

OAINS terhadap elektrofisiologis jantung, dan tujuan dari penelitian di Belanda tersebut bertujuan untuk mengetahui apakah penggunaan OAINS berhubungan dengan peningkatan risiko aritmia jantung dan OHCA.

Sampai saat ini, belum ada penelitian yang melakukan evaluasi hubungan antara OAINS dan VT/VF-OHCA menurut lama durasi penggunaan OAINS, umur, dan jenis kelamin. Penelitian Bakhriansyah *et al* (2018) tersebut mengindikasikan bahwa risiko VT/VF-OHCA kurang lebih sama untuk pengguna penghambat selektif COX-2 maupun OAINS konvensional pada perbedaan lama penggunaannya, umur, dan jenis kelamin. Sebuah *meta-analysis* dari penelitian observasional menunjukkan bahwa efek dari durasi penggunaan OAINS terhadap hubungan antara OAINS dan bahaya kardiovaskular seperti IMA masih tidak konsisten. Durasi penggunaan naproksen yang lama berhubungan dengan peningkatan risiko yang tinggi untuk terjadinya IMA, tetapi hubungan seperti ini tidak berlaku untuk rofecoxib, celecoxib, ibuprofen, dan diklofenak (Varas-Lorenzo *et al*, 2013).

## **E. Kesimpulan**

Akhirnya penelitian di Belanda tersebut menyimpulkan bahwa baik penghambat selektif COX-2 dan OAINS konvensional tidak berhubungan dengan peningkatan risiko VT/VF-OHCA. Pada kedua kelompok pasien yang disertai AMI dan tidak disertai AMI, OAINS juga tidak menunjukkan peningkatan risiko tersebut dibandingkan dengan kelompok yang tidak menggunakan OAINS. Perbedaan pada lama penggunaan OAINS, jenis kelamin, dan umur tidak berhubungan dengan perbedaan risiko dari VT/VF-OHCA pada penggunaan penghambat selektif COX-2 atau OAINS konvensional.

**BAB IV**  
**RISIKO SINDROM NEFROTIK**  
**PADA PENGGUNA OBAT ANTI-INFLAMASI**  
**NON-STEROID**

OAINS dapat menyebabkan lesi pada ginjal (Rivosechii *et al*, 2016). Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa OAINS konvensional berhubungan dengan peningkatan risiko cedera ginjal akut dan glomerulonephritis dan menurunkan fungsi hemodinamik dari ginjal (Farker *et al*, 2002; Cohen *et al*, 2016; Chou *et al*, 2016; Chiu *et al*, 2015; Dixit *et al*, 2010; Ungpraset *et al*, 2015; Winkelmayr *et al*, 2008). Meskipun demikian, efek samping ini terlihat tidak konsisten untuk penggunaan penghambat selektif COX-2 (Whelton, 1999). Efek samping pada ginjal ini ditemukan hanya pada sekitar 1-5% pada pengguna OAINS. Namun, karena OAINS adalah salah satu obat yang paling banyak diresepkan dan beberapa di antaranya tersedia sebagai obat bebas, peningkatan risiko yang kecil ini dapat menjadi angka absolut yang tinggi untuk pasien yang terkena, terutama pada mereka yang

telah memiliki kegagalan fungsi ginjal sebelumnya (Segal *et al*, 2006).

Beberapa laporan kasus mengindikasikan potensi hubungan sebab akibat antara OAINS konvensional tertentu atau penghambat selektif COX-2 dengan sindrom nefrotik (SN) (Alper *et al*, 2002; Chen *et al*, 2011; Andrews & Sampson, 1999; O'Callaghan *et al*, 1994; Robinson, 1990; Sekhon *et al*, 2005; Tazoe *et al*, 1987). Mekanisme pasti bagaimana OAINS dapat menyebabkan SN masih belum banyak diketahui. Penghambatan enzim COX oleh OAINS dengan meningkatkan produk dari alur asam arakidonat, seperti leukotrin diduga berperan dalam patofisiologi proses inflamasi di ginjal, dengan aldosteron yang juga diduga turut berperan bersama-sama (Harirforoosh *et al*, 2013; Garini *et al*, 1996). Sebaliknya, pada laporan kasus lain menunjukkan bahwa celecoxib aman diberikan pada pasien yang mengalami SN akibat penggunaan OAINS konvensional (Mihovilovic *et al*, 2011). Beberapa laporan kasus menunjukkan bahwa indometasin dan ibuprofen memperbaiki keadaan proteinuria dan edema

pada pasien dengan SN (Low *et al*, 1997; Al-Waili, 1988; Shehadeh *et al*, 1979).

### **A. Penelitian terkait Pengaruh Penggunaan OAINS pada Kejadian SN**

Karena hubungan antara OAINS dengan risiko terjadinya SN tidak konsisten, Bakhriansyah *et al* (2019) kemudian melakukan penelitian dengan rancangan kasus dan kontrol (*case-control study*) dengan tujuan untuk menilai dan melakukan kuantifikasi risiko terjadinya SN dari pengguna OAINS baik berdasarkan tingkat selektivitasnya terhadap enzim COX, maupun berdasarkan gugus kimianya. Pengaruh perbedaan durasi penggunaannya, umur, dan jenis kelamin juga diteliti.

Penelitian tersebut menggunakan pangkalan data kesehatan dari praktek dokter umum di Inggris yaitu *The Clinical Practice Research Datalink* (CPRD). Pangkalan data ini telah didirikan sejak tahun 1987 dan berisi data observasional dan pelayanan riset intervensi dari UK *National Health Services*. CPRD memiliki informasi terkait data demografi pasien, peresepan obat, kondisi klinis pasien, data rujukan ke dokter spesialis, dan data

masuk rumah sakit. Pada tahun 2017 tercatat lebih dari 15 juta penduduk dari 720 praktek dokter umum yang telah terdokumentasi. Diagnosis medis dicatat berdasarkan *The Read Codes*, dan penggunaan obat dicatat berdasarkan *British National Formulary* dan *product code* (Herret *et al*, 2015).

Kasus SN diperoleh dari pasien yang terdiagnosis sebagai SN dari bulan Oktober 1989-November 2017. Di dalam CPRD diagnosis NS dicatat sebagian besar sebagai SN, sedangkan sebagian kecil lainnya dicatat disertai dengan informasi penyakit penyerta (komorbid) atau berdasarkan hasil biopsi ginjal. Kelompok kontrol diambil dari mereka yang tidak menderita NS. Untuk membuat sampel penelitian lebih homogen, satu kasus NS dipasangkan dengan 1-5 kontrol berdasarkan kesamaan umur, jenis kelamin, tempat praktek dokter, dan tanggal kasus terdiagnosis menderita SN. Hanya pasien dewasa ( $\geq 18$  tahun) yang dimasukkan ke dalam penelitian dan telah tercatat di dalam pangkalan data CPRD paling tidak selama 1 tahun pada saat kasus terdiagnosis menderita SN. Pasien di luar dari umur tersebut dikeluarkan dari sampel penelitian karena



penyebab SN pada anak berbeda dengan orang dewasa, seperti kelainan genetik, mutasi genetik, dan beberapa penyakit lain seperti infeksi yang merusak ginjal (Lennon *et al*, 2010; Wijlaar *et al*, 2017).

Penggunaan OAINS ditentukan berdasarkan informasi peresepan sebelum pasien terdiagnosis SN, sebagai pemakai aktif jika pasien menerima resep OAINS dalam 28 hari sebelum terdiagnosis SN, baru berhenti memakai jika pasien menerima resep OAINS dalam 29-56 hari sebelum terdiagnosis SN, dan pernah memakai OAINS jika pasien menerima resep OAINS dalam >56 hari sebelum terdiagnosis SN. Mereka yang tidak menerima resep OAINS sebelum kasus SN terdiagnosis dikategorikan sebagai bukan pengguna. Fenamat, oksikam, dan OAINS lainnya dikelompokkan sebagai “OAINS konvensional lainnya” karena jumlah sampelnya terlalu kecil untuk dievaluasi secara terpisah. Butilpirazolidin dikeluarkan dari penelitian tersebut karena di Inggris OAINS ini sudah tidak digunakan lagi pada manusia.

## **B. Risiko SN pada Pengguna OAINS**

Dari lebih dari 27 tahun pengumpulan data, terdapat 2.620 kasus SN dengan 10.454 kontrol yang sesuai. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengguna aktif OAINS konvensional selama 15-28 hari dan >28 hari, baru berhenti, dan pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan – 2 tahun) berhubungan dengan risiko SN yang lebih tinggi (masing-masing *adj. OR* 1,34 (95%CI; 1,06-1,70), 1,42 (95%CI; 0,79-2,55), 1,55 (95%CI; 1,11-2,15), dan 1,24 (95%CI; 1,07-1,43)) dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS. Namun, risiko pada pengguna aktif OAINS konvensional selama >28 hari tidak ditemukan perbedaan yang bermakna. Pengguna aktif OAINS selama 1-14 hari dan kelompok yang pernah menggunakan tetapi telah berhenti >2 tahun tidak berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya SN dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS (**Tabel 4.1**).

**Tabel 4.1** *Odds Ratio* Sindrom Nefrotik pada Pengguna OAINS Konvensional<sup>1</sup> dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembanding

	<b>Kasus (n = 2.536)</b>	<b>Kontrol (n = 10.168)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>1</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	1.118 (44)	5.142 (51)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
1-14 hari	24 (1)	104 (1)	1,06 (0,68-1,66)	0,78 (0,46-1,31)
15-28 hari	29 (1)	104 (1)	1,28 (0,85-1,95)	1,34 (1,06-1,70)*
>28 hari	21 (1)	56 (1)	1,73 (1,04-2,86)*	1,42 (0,79-2,55)
Baru berhenti, n (%)	73 (3)	182 (2)	1,85 (1,40-2,44)*	1,55 (1,11-2,15)*
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)	474 (19)	1.477 (15)	1,48 (1,31-1,67)*	1,24 (1,07-1,43)*
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)	797 (31)	3.103 (31)	1,18 (1,07-1,31)*	0,96 (0,85-1,09)

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*  
<sup>1</sup>derivat asam asetat, derivat asam propionat, fenamat, oksikam, dan OAINS lainnya  
<sup>†</sup>d disesuaikan (*adjusted for*) ko-morbiditas, ko-medikasi, indeks masa tubuh, kebiasaan merokok, dan penggunaan alkohol

\*Bermakna secara statistik (p<0,05)

Dari 2.620 kasus SN terdapat 288 kasus SN (11%) yang dilengkapi dengan informasi hasil biopsi ginjal, dengan gambaran terbanyak adalah membranous glomerulonefritis, yaitu sebanyak 78 kasus. Sebanyak 288 kasus SN yang memiliki gambaran biopsi ginjal, terdapat 167 kasus SN yang mendapatkan paling tidak 1 resep OAINS. Hasil biopsi ginjal pada kasus SN dapat dilihat pada **Tabel 4.2**.

**Tabel 4.2** Hasil Biopsi Ginjal pada Sub-grup kasus (n=288) dengan Sindrom Nefrotik

<b>Biopsi ginjal</b>	<b>Frekuensi, n (%)</b>		
	<b>Pengguna OAINS</b>	<b>Bukan Pengguna OAINS</b>	<b>Total</b>
<i>Membranous glomerulonephritis</i>	50 (30)	28 (23)	78 (27)
<i>Focal and segmental glomerular lessions</i>	34 (20)	35 (29)	69 (24)
<i>Diffuse cressentic glomerulonephritis</i>	19 (11)	12 (10)	31 (11)
<i>Diffuse mesangio-capillary glomerulonephritis</i>	18 (11)	7 (6)	25 (9)
<i>Minimal change glomerulonephritis</i>	15 (9)	13 (11)	28 (10)
<i>Diffuse membranous glomerulonephritis</i>	10 (6)	10 (9)	20 (7)

**Tabel 4.2** (sambungan)

<i>Diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis</i>	10 (6)	7 (6)	17 (6)
<i>Minor glomerular abnormality</i>	6 (4)	6 (5)	12 (4)
<i>Diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis</i>	3 (2)	0 (0)	3 (1)
<i>Dense deposit diseases</i>	1 (1)	1 (1)	2 (1)
<i>Congenital nephrotic syndrome with focal glomerulonephritis</i>	1 (1)	0 (0)	1 (0)
<i>Lipoid nephrosis</i>	0 (0)	1 (1)	1 (0)
<i>Other pathological kidney lesions</i>	0 (0)	1 (1)	1 (0)
<b>Total</b>	<b>167 (100)</b>	<b>121 (100)</b>	<b>288 (100)</b>

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid

Ketika analisis asosiasinya hanya dilakukan pada kasus SN yang memiliki gambaran biopsi ginjal dari pengguna OAINS, penelitian tersebut menemukan bahwa kelompok yang baru berhenti dan yang pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan - 2 tahun dan >2 tahun) OAINS konvensional berhubungan dengan risiko SN yang lebih tinggi, meskipun asosiasi ini tidak

bermakna secara statistik, yaitu masing-masing *adj. OR* 1,83 (95%CI; 0,89-3,80), 1,23 (95%CI; 0,85-1,78), dan 1,09 (95%CI; 0,80-1,49) dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS. Karena jumlah sampel sedikit, risiko SN pada pengguna aktif OAINS konvensional tidak dianalisis menurut durasi penggunaannya (**Tabel 4.3**)

Ketika hanya pasien SN yang dirawat di rumah sakit yang dilakukan analisis sebagai kelompok kasus, hasil kesimpulan juga tidak mengalami perubahan. Untuk pengguna aktif OAINS konvensional dengan durasi 15-28 hari, >28 hari, baru berhenti, dan pernah menggunakan dan berhenti antara >2 bulan – 2 tahun masing-masing memiliki risiko NS sebesar *Adj. OR* 1,61 (95%CI; 0,78-3,32), 1,53 (95%CI; 0,59-3,95), 1,52 (95%CI; 0,89-2,59), dan 1,27 (95%CI; 1,00-1,61) dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS (**Tabel 4.4**).

Untuk melakukan validasi dari hasil yang didapatkan, dilakukan analisis dengan mengeluarkan kelompok kasus SN dan kontrol yang memiliki ko-morbiditas yang telah diketahui merupakan penyebab

**Tabel 4.3** *Odds Ratio* Sindrom Nefrotik Menurut Gambaran Histopatologis Biopsi Ginjal pada Pengguna OAINS Konvensional<sup>1</sup> dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembanding

	<b>Kasus (n = 279)</b>	<b>Kontrol (n = 10.168)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>1</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	121 (43)	5.142 (51)	1	1
Pengguna aktif, n (%)	7 (3)	264 (3)	1,13 (0,52-2,44)	1,06 (0,47-2,37)
Baru berhenti, n (%)	10 (4)	182 (2)	2,35 (1,21-4,51)*	1,83 (0,89-3,80)
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)	49 (18)	1.477 (15)	1,41 (1,01-1,98)*	1,23 (0,85-1,78)
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)	92 (33)	3.103 (31)	1,26 (0,96-1,66)	1,09 (0,80-1,49)

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>1</sup>derivat asam asetat, derivat asam propionat, fenamat, oksikam, dan OAINS lainnya

‡d disesuaikan (*adjusted for*) terhadap umur, jenis kelamin, asal praktek dokter, dan tanggal diagnosis sindrom nefrotik, ko-morbiditas, ko-medikasi, indeks masa tubuh, kebiasaan merokok, dan penggunaan alkohol

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

**Tabel 4.4** *Odds Ratio* Sindrom Nefrotik pada Pasien yang Dirawat di Rumah Sakit pada Pengguna OAINS Konvensional<sup>1</sup> dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembanding

	<b>Kasus (n = 680)</b>	<b>Kontrol (n = 10.168)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>1</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	276 (41)	5.142 (51)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
1-14 hari	6 (1)	104 (1)	1,08 (0,47-2,47)	0,83 (0,35-1,97)
15-28 hari	9 (1)	104 (1)	1,61 (0,81-3,22)	1,61 (0,78-3,32)
>28 hari	6 (1)	56 (1)	2,00 (0,85-4,67)	1,53 (0,59-3,95)
Baru berhenti, n (%)	19 (3)	182 (2)	1,95 (1,19-3,17)*	1,52 (0,89-2,59)
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)	331 (19)	1.477 (15)	1,64 (1,32-2,04)*	1,27 (1,00-1,61)
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)	533 (30)	3.103 (31)	1,41 (1,17-1,68)*	1,06 (0,87-1,30)

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>1</sup>derivat asam asetat, derivat asam propionat, fenamat, oksikam, dan OAINS lainnya

↳ disesuaikan (*adjusted for*) terhadap umur, jenis kelamin, asal praktek dokter, dan tanggal diagnosis sindrom nefrotik, ko-morbiditas, ko-medikasi, indeks masa tubuh, kebiasaan merokok, dan penggunaan alkohol; \*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )



SN. Hasil yang ditunjukkan mendukung hasil dari analisis sebelumnya (**Tabel 4.5**).

Meskipun secara statistik tidak ditemukan perbedaan yang bermakna, kelompok yang pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 dan telah berhenti antara >2 bulan – 2 tahun berhubungan dengan peningkatan risiko (*adj. OR* 1,24, 95%CI; 0,98-1,58) dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS. Sebaliknya, pengguna aktif dan pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 dan telah berhenti >2 tahun berhubungan dengan risiko yang lebih rendah. Jumlah kasus pada kelompok yang baru berhenti menggunakan penghambat selektif COX-2 terlalu kecil, sehingga tidak dilakukan analisis lebih lanjut asosiasinya terhadap SN (**Tabel 4.6**).

Berdasarkan struktur kimia OAINS, baik kelompok pengguna aktif, baru berhenti, dan pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan – 2 tahun) dari derivat asam asetat berhubungan dengan peningkatan risiko SN (masing-masing *adj. OR* 1,1 (95%CI; 0,73-1,64), 1,99 (95%CI; 1,28-3,10), dan 1,36 (95%CI; 1,13-

**Tabel 4.5** *Odds Ratio* Sindrom Nefrotik pada Pengguna OAINS Konvensional<sup>1</sup> Tanpa Komorbiditas<sup>2</sup> Penyebab Sindrom Nefrotik dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembanding

	<b>Kasus (n = 1.785)</b>	<b>Kontrol (n = 9.373)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>1</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	815 (46)	4.859 (52)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
1-14 hari	18 (1)	91 (1)	1,18 (0,71-1,97)	0,91 (0,35-1,97)
15-28 hari	23 (1)	99 (1)	1,39 (0,88-2,19)	1,41 (0,86-2,31)
>28 hari	14 (1)	47 (1)	1,78 (0,97-3,24)	1,60 (0,83-3,10)
Baru berhenti, n (%)	51 (3)	166 (2)	1,83 (1,33-2,53)*	1,66 (1,16-2,39)*
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)	331 (19)	1.346 (14)	1,47 (1,27-1,69)*	1,29 (1,10-1,51)*
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)	533 (30)	2.765 (30)	1,15 (1,02-1,29)*	1,01 (0,88-1,16)

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*

<sup>1</sup>derivat asam asetat, derivat asam propionat, fenamat, oksikam, dan OAINS lainnya;

<sup>2</sup>diabetes mellitus, lupus eritematosus sistemik, artritis rematoid, dan leukemia;

tdisesuaikan (*adjusted for*) terhadap umur, jenis kelamin, asal praktek dokter, dan tanggal diagnosis sindrom nefrotik, ko-morbiditas yang berhubungan dengan penyakit ginjal selain sindrom nefrotik, ko-medikasi, indeks masa tubuh, kebiasaan merokok, dan penggunaan alkohol;

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

**Tabel 4.6** Odds Ratio Sindrom Nefrotik pada Pengguna OAINS Berdasarkan Gugus Kimia dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembanding

	<b>Kasus (n = 2.620)</b>	<b>Kontrol (n = 10.454)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>t</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	1.118 (43)	5.142 (49)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
Derivat asam asetat	35 (1)	139 (1)	1,16 (0,80-1,69)	1,11 (0,73-1,70)
Derivat asam propionat	33 (1)	93 (1)	1,63 (1,09-2,44)*	1,41 (0,90-2,20)
OAINS lainnya <sup>0</sup>	6 (0)	32 (1)	0,86 (0,36-2,07)	0,51 (0,19-1,31)
Penghambat selektif COX-2	8 (0)	39 (1)	0,94 (0,44-2,02)	0,40 (0,24-0,65)*
Baru berhenti, n (%)				
Derivat asam asetat	37 (1)	89 (1)	1,91 (1,30-2,82)*	1,99 (1,28-3,10)*
Derivat asam propionat	31 (1)	77 (1)	1,85 (1,21-2,82)*	1,24 (0,74-2,08)
OAINS lainnya <sup>0</sup>	5 (0)	16 (0)	1,44 (0,53-3,93)	1,01 (0,56-1,84)
Penghambat selektif COX-2	4 (0)	15 (0)	TA	TA
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)				
Derivat asam asetat	239 (9)	700 (7)	1,57 (1,34-1,84)*	1,36 (1,13-1,64)*
Derivat asam propionat	193 (7)	637 (6)	1,39 (1,17-1,66)*	1,14 (1,02-1,26)*
OAINS lainnya <sup>0</sup>	42 (2)	140 (1)	1,38 (0,97-1,96)	1,13 (0,76-1,70)
Penghambat selektif COX-2	37 (1)	99 (1)	1,72 (1,17-2,52)*	1,24 (0,98-1,58)

**Tabel 4.6** (sambungan)

Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)				
Derivat asam asetat	379 (15)	1.466 (14)	1,19 (1,04-1,35)*	1,02 (0,88-1,19)
Derivat asam propionat	347 (13)	1.368 (13)	1,17 (1,02-2,33)*	0,90 (0,77-1,06)
OAINS lainnya <sup>0</sup>	71 (3)	269 (3)	1,21 (0,93-1,59)	1,00 (0,74-1,35)
Penghambat selektif COX-2	35 (1)	133 (1)	1,21 (0,83-1,77)	0,77 (0,50-1,20)

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*; TA = Tidak Aplikatif

<sup>0</sup>oksikam, fenamat, dan OAINS lain yang tidak diklasifikasikan

tdisesuaikan (*adjusted for*) terhadap ko-morbiditas, ko-medikasi, indeks masa tubuh, kebiasaan merokok, dan penggunaan alkohol

\*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

1,64)) dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS. Risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya SN juga ditemukan pada pengguna aktif, kelompok yang baru berhenti dan pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun) derivat asam propionat dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS (masing-masing yaitu *adj. OR* 1,41 (95%CI; 0,90-2,20), 1,24 (95%CI; 0,74-2,08), dan 1,14 (95%CI; 1,02-1,26)). Namun, peningkatan risiko SN untuk pengguna aktif derivat asam asetat, dan kelompok pengguna aktif dan kelompok yang baru berhenti menggunakan asam propionat tidak bermakna secara statistik (**Tabel 4.6**).

### **C. Modifikasi Risiko SN Berdasarkan Perbedaan Umur dan Jenis Kelamin**

Perbedaan umur tidak memodifikasi risiko SN pada pengguna baik OAINS konvensional maupun penghambat selektif COX-2 dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS (**Tabel 4.7**). Perbedaan jenis kelamin juga tidak memodifikasi risiko SN ini, kecuali untuk kelompok yang pernah

**Tabel 4.7** Odds Ratio Sindrom Nefrotik pada pengguna OAINS dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS sebagai Pembanding Berdasarkan Perbedaan Umur

<b>18-64 tahun</b>	<b>Kasus (n = 1.579)</b>	<b>Kontrol (n = 6.316)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>†</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	715 (45)	3.375 (53)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	40 (3)	123 (2)	1,54 (1,07-2,13)*	1,08 (0,69-1,68)
Penghambat selektif COX-2	6 (0)	20 (0)	1,42 (0,57-3,54)	0,38 (0,21-0,70)*
Baru berhenti, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	47 (3)	91 (1)	2,44 (1,70-3,50)*	1,59 (1,03-2,47)*
Penghambat selektif COX-2	2 (0)	5 (0)	TA	TA
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	300 (19)	900 (14)	1,57 (1,35-1,84)*	1,13 (0,94-1,36)
Penghambat selektif COX-2	17 (1)	25 (0)	3,21 (1,72-5,98)*	1,43 (0,92-2,23)
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	443 (28)	1.734 (28)	1,21 (1,06-1,38)*	0,91 (0,77-1,07)
Penghambat selektif COX-2	9 (1)	43 (1)	0,99 (0,48-2,04)	0,32 (0,13-0,80)*

**Tabel 4.7** (sambungan)

<b>≥ 65 tahun</b>	<b>Kasus (n = 1.041)</b>	<b>Kontrol (n = 4.138)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>1</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	403 (39)	1.767 (43)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	34 (3)	141 (3)	1,06 (0,72-1,56)	1,02 (0,67-1,55)
Penghambat selektif COX-2	2 (0)	19 (1)	TA	TA
Baru berhenti, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	26 (3)	92 (2)	1,25 (0,80-1,96)	1,31 (0,80-2,15)
Penghambat selektif COX-2	2 (0)	10 (0)	TA	TA
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	174 (17)	577 (14)	1,32 (1,08-1,62)*	1,26 (1,01-1,58)*
Penghambat selektif COX-2	20 (2)	74 (2)	1,19 (0,72-1,97)	1,15 (0,67-1,98)
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	354 (34)	1.369 (33)	1,13 (0,97-1,33)	0,97 (0,81-1,16)
Penghambat selektif COX-2	26 (3)	90 (2)	1,27 (0,81-1,99)	0,98 (0,59-1,62)

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*; TA = Tidak Aplikatif

<sup>1</sup>oksikam, fenamat, dan OAINS lain yang tidak diklasifikasikan

↳ disesuaikan (*adjusted for*) terhadap ko-morbiditas, ko-medikasi, indeks masa tubuh, kebiasaan merokok, dan penggunaan alkohol; \*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )



menggunakan baik OAINS konvensional dan penghambat selektif COX-2 dan telah berhenti antara 2 bulan – 2 tahun. Dibandingkan dengan perempuan, yang tidak menggunakan OAINS sama sekali, perempuan yang pernah menggunakan OAINS konvensional (berhenti >2 tahun) memiliki risiko untuk mengalami SN yang sama. Sebaliknya, perempuan yang pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 (berhenti >2 tahun) berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya SN. Untuk laki-laki, baik kelompok yang pernah menggunakan (berhenti > 2 tahun) OAINS konvensional dan pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan – 2 tahun) penghambat selektif COX-2 berhubungan dengan risiko SN yang lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki yang tidak menggunakan OAINS sama sekali (**Tabel 4.8**).

#### **D. Pembahasan**

Penelitian Bakhriansyah *et al* (2019) menunjukkan bahwa pengguna aktif >2 minggu, baru berhenti, dan pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan – 2 tahun) dari OAINS konvensional berhubungan

**Tabel 4.8** *Odds Ratio* Sindrom Nefrotik Pada Pengguna OAINS Dengan Kelompok Bukan Pengguna OAINS Sebagai Pembanding Berdasarkan Perbedaan Jenis Kelamin

<b>Perempuan</b>	<b>Kasus (n = 1.432)</b>	<b>Kontrol (n = 5.714)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>f</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	639 (45)	2.984 (52)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	33 (2)	130 (2)	1,19 (0,80-1,75)	1,15 (0,92-1,44)
Penghambat selektif COX-2	18 (0)	18 (0)	0,78 (0,23-2,65)	0,51 (0,27-0,97)*
Baru berhenti, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	40 (3)	94 (2)	1,99 (1,36-2,91)*	1,80 (1,17-2,79)*
Penghambat selektif COX-2	2 (0)	2 (0)	TA	TA
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	240 (17)	722 (13)	1,55 (1,31-1,84)*	1,35 (1,11-1,63)*
Penghambat selektif COX-2	54 (2)	54 (1)	2,08 (1,27-3,38)*	1,91 (1,24-2,94)*
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	433 (30)	1.654 (29)	1,22 (1,07-1,40)*	1,02 (0,87-1,20)
Penghambat selektif COX-2	56 (1)	56 (1)	1,58 (0,94-2,69)	0,98 (0,53-1,81)

**Tabel 4.8** (sambungan)

<b>Laki-laki</b>	<b>Kasus (n = 1.188)</b>	<b>Kontrol (n = 4.740)</b>	<b>Crude OR (95%CI)</b>	<b>Adjusted OR<sup>1</sup> (95%CI)</b>
Bukan pengguna, n (%)	479 (40)	2.158 (46)	1	1
Pengguna aktif, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	41 (4)	134 (3)	1,38 (0,96-1,98)	1,07 (0,70-1,64)
Penghambat selektif COX-2	5 (0)	21 (0)	1,07 (0,40-2,86)	0,26 (0,06-1,15)
Baru berhenti, n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	33 (3)	88 (2)	1,69 (1,12-2,55)*	1,31 (0,79-2,18)
Penghambat selektif COX-2	3 (0)	13 (0)	TA	TA
Pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan-2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	234 (20)	755 (16)	1,40 (1,17-1,67)*	1,12 (0,91-1,39)
Penghambat selektif COX-2	13 (1)	45 (1)	1,30 (0,70-2,43)	0,52 (0,21-1,28)
Pernah menggunakan (berhenti >2 tahun), n (%)				
OAINS konvensional <sup>1</sup>	364 (31)	1.449 (31)	1,13 (0,97-1,32)	0,90 (0,75-1,09)
Penghambat selektif COX-2	16 (1)	77 (2)	0,94 (0,54-1,62)	0,62 (0,33-1,17)

Singkatan: OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; COX-2 = *cyclooxygenase-2*; OR = *Odds Ratio*; CI = *Confidence Interval*; TA = Tidak Aplikatif

<sup>1</sup>oksikam, fenamat, dan OAINS lain yang tidak diklasifikasikan

‡disesuaikan (*adjusted for*) ko-morbiditas, ko-medikasi, indeks masa tubuh, kebiasaan merokok, dan penggunaan alkohol; \*Bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

dengan peningkatan risiko SN. Peningkatan risiko ini tampaknya menghilang setelah 2 tahun berhenti menggunakan golongan obat tersebut. Peningkatan risiko ini terutama ditemukan pada golongan derivat asam asetat dan derivat asam propionat. Pengguna aktif dan pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 tidak berhubungan peningkatan risiko terjadinya SN, meskipun jumlah sampel yang kecil menghalangi untuk menarik kesimpulan secara pasti.

Analisis perkiraan risiko yang ditunjukkan pada **Tabel 4.1** dikonfirmasi dengan analisis pada kasus SN yang memiliki gambaran histopatologis biopsi ginjal (**Tabel 4.3**). Penelitian lain menunjukkan validitas yang tinggi dari beberapa diagnosis di pangkalan data ini (Herret *et al*, 2010). Ada indikasi bahwa risiko yang lebih tinggi terjadi dimulai dari 2 minggu dari paparan OAINS. Ketika penyakit-penyakit yang telah diketahui berhubungan dengan SN dikeluarkan dari analisis (**Tabel 4.4**) perkiraan risikonya masih tetap sama. Hal ini mengindikasikan bahwa OAINS secara independen berhubungan dengan kejadian SN. Risiko yang lebih tinggi juga ditemukan pada pasien SN yang dirawat di

rumah sakit. Hal ini juga mengindikasikan bahwa risiko terjadinya SN pada pengguna OAINS konvensional tidak tergantung pada tingkat keparahannya.

Penelitian Bakhriansyah *et al* (2019) mendukung beberapa penelitian sebelumnya. Beberapa kajian ilmiah laporan kasus (*case reports*) dan serial kasus (*case series*) menunjukkan bahwa OAINS yang berhubungan dengan kejadian SN dimulai dari durasi paparan <1 minggu (Vega *et al*, 2012; Nortier *et al*, 1990) sampai tahunan (Tazoe *et al*, 1997; Tattersall *et al*, 1992; Mourad *et al*, 1982). Bahkan, SN dapat muncul 6 bulan setelah penghentian dari sebuah OAINS (Radford *et al*, 1996). Pada sebuah review dari penyakit ginjal akut yang berhubungan dengan penggunaan OAINS, tampaknya OAINS terutama derivat asam propionat fenoprofen berhubungan dengan kejadian SN (setengah dari 34 kasus) (Carmichael & Shankel, 1985). Hasil yang menunjukkan bahwa pengguna aktif dan pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 (berhenti > 2 tahun) yang tidak berhubungan dengan peningkatan risiko SN tampaknya terkait dengan pemberian celecoxib

yang aman pada pasien dengan episode berulang dari SN yang diinduksi oleh OAINS (Mihovilovic *et al*, 2011).

NS yang berhubungan dengan OAINS diduga diperantarai baik oleh penghambatan sintesis PG atau mekanisme hipersensitivitas. Prostaglandin berperan penting untuk proses hemodinamik ginjal termasuk filtrasi glomerulus. Pada SN, glomerulus dirusak oleh proses inflamasi sehingga menyebabkan protein dapat melewati membran sel ginjal (Vega *et al*, 2012; Kim *et al*, 2007; Ejaz *et al*, 2004). Mekanisme hipersensitivitas dari OAINS terhadap SN diduga disebabkan karena pergeseran sintesis PG dari jalur COX menjadi lipooksigenase atau pelepasan limfokin yang meningkatkan produksi mediator kimia leukotrin. Leukotrin dapat mengaktivasi limfosit T penolong (*lymphocyte T-helper*) yang pada akhirnya mempengaruhi permeabilitas dari membran glomerulus (Vega *et al*, 2012).

### **E. Implikasi Klinis**

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pengguna OAINS konvensional terutama para pengguna aktif, baru

berhenti, dan pernah menggunakan (berhenti antara >2 bulan – 2 tahun) derivat asam asetat (seperti indometasin, diklofenak, dan ketorolak), dan pengguna aktif, baru berhenti, dan pernah menggunakan derivat asam propionat (seperti ibuprofen, naproksen, dan ketoprofen), dan kelompok yang pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 (berhenti >2 tahun) berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya SN. Namun, peningkatan risiko yang ditemukan pada penelitian tersebut tidak terlalu tinggi. Jadi, para tenaga medis harus lebih lebih memperhatikan pada perkembangan gejala klinis dari SN yang disebabkan oleh faktor risiko lainnya. Pasien yang menderita SN harus ditanyakan kemungkinan penggunaan OAINS, termasuk yang dibeli bebas. Meskipun penelitian tersebut mengindikasikan bahwa pengguna aktif dan pernah menggunakan (berhenti >2 tahun) dari penghambat selektif COX-2 tidak berhubungan dengan peningkatan risiko SN, jumlah sampel terlalu sedikit untuk memperoleh kesimpulan yang pasti.

## **F. Kesimpulan**

Penggunaan OAINS konvensional berhubungan dengan peningkatan risiko SN dimulai dari paling tidak 2 minggu penggunaan. Peningkatan risiko ini juga ditemukan pada mereka yang baru berhenti dan pernah menggunakan OAINS (berhenti > 2 tahun). Peningkatan risiko ini terutama ditemukan pada OAINS derivat asam asetat dan asam propionat. Sebaliknya, pengguna aktif dan pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 (berhenti antara >2 bulan – 2 tahun) tidak berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya SN.



**BAB V**  
**KAJIAN TERBARU EFEK SAMPING OBAT**  
**ANTI-INFLAMASI NON-STEROID**

**A. Efek Samping pada Sistem Kardiovaskular dan Uropoetik**

Baik penghambat selektif COX-2 ataupun OAINS konvensional tidak berhubungan dengan peningkatan risiko VT/VF-OHCA dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS. Analisis lebih lanjut menurut ada tidaknya AMI sebagai salah satu penyebab VT/VF-OHCA juga tidak memberikan perbedaan kesimpulan.

Pengguna aktif OAINS konvensional selama 2-4 minggu dan >4 minggu berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya SN sebesar masing-masing 34% dan 42% dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna. Peningkatan risiko ini menetap setelah penghentian penggunaan OAINS konvensional antara 1 bulan – 2 tahun sebesar 24% - 55%. Peningkatan risiko ini terutama terjadi pada derivat asam asetat dan asam propionat. Setelah 2 tahun penghentian paparan,

peningkatan risiko ini menghilang. Meskipun secara statistik tidak bermakna, kelompok yang pernah menggunakan penghambat selektif COX-2 (berhenti antara >2 bulan – 2 tahun) berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS. Sebaliknya, pengguna aktif dan kelompok yang pernah menggunakan (berhenti >2 tahun) berhubungan dengan risiko yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok bukan pengguna OAINS.

Penelitian menunjukkan bahwa tergantung dari selektivitasnya terhadap enzim COX, OAINS berhubungan dengan peningkatan risiko SN, tetapi tidak terhadap VT/VF-OHCA. Tampaknya, efek samping ini dipengaruhi oleh gugus kimia OAINS. Potensi efek samping dari penggunaan OAINS di sistem kardiovaskular dan uropoetik disajikan dalam di **Tabel 5.1**.

**Tabel 5.1** Ringkasan Potensi Efek Samping dari Penggunaan Obat Anti-Inflamasi Non-

Steroid di Sistem Kardiovaskular dan Uropoetik pada Manusia.

Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid	Efek Samping	
	Sistem Kardiovaskular	Sistem Uropoetik
	VT/VF-OHCA	Sindrom Nefrotik
<b>Bukan pengguna OAINS</b>	Pembanding	Pembanding
<b>Potensi Penghambatan Enzim COX</b>		
OAINS konvensional	=	+
Penghambat selektif COX-2	=	=
<b>Gugus Kimia menurut Sistem Klasifikasi ATC</b>		
Penghambat selektif COX-2		=
Derivat asam asetat		+
Derivat asam propionat		+
Fenamat		=
Butilfirazolidin		TA

Singkatan: ATC = *Anatomical Therapeutic Chemicals*; COX = *Cyclooxygenase*; TA = tidak aplikatif; OAINS = Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid; VT/VF-OHCA = *Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation Out of Hospital Cardiac Arrest*; = = risiko sama; + = risiko tinggi.

## **B. Kajian Terbaru pada Keamanan Penggunaan OAINS**

Penelitian Bakhriansyah *et al* (2019) dan Bakhriansyah *et al* (2018) yang mengaji secara sistematis hubungan antara VT/VF-OHCA dan SN pada pengguna OAINS merupakan penelitian pertama yang melakukan kuantifikasi dari risiko tersebut. Beberapa penelitian laporan kasus dan serial kasus mengindikasikan bahwa penggunaan OAINS konvensional dapat meningkatkan risiko SN. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa durasi penggunaannya bervariasi mulai dari <1 minggu (Vega *et al*, 2012; Nortier *et al*, 1990; Tattersall *et al*, 1992; Tazoe *et al*, 1987; Mourad *et al*, 1982; Radford *et al*, 1996; Carmichael *et al*, 1985; Mihovilovic *et al*, 2011). Lebih jauh, SN masih dapat terjadi sampai 6 bulan setelah penghentian OAINS (Radford *et al*, 1996). Derivat asam asetat, asam propionate, dan oksikam, sering dihubungkan dengan SN seperti yang dilaporkan pada banyak laporan kasus (Vega *et al*, 2012; Tattersall *et al*, 1992; Tazoe *et al*, 1987; Mihovilovic *et al*, 2011; Nawaz *et al*, 2013; Revai & Hermos, 1999; Sekhon *et al*, 2005; Nortier *et al*, 1990).

Baik penghambat selektif COX-2 atau OAINS konvensional tidak berhubungan dengan peningkatan risiko VT/VF-OHCA. Meskipun penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa penghambat selektif COX-2 tidak berhubungan dengan peningkatan risiko OHCA, risiko ini meningkat pada penggunaan OAINS konvensional. Beberapa faktor dapat menjadi alasan terjadinya perbedaan ini, seperti perbedaan dalam rancangan penelitian, cara mengendalikan variabel pengganggu, definisi OHCA, dan sikap dokter terhadap persepan OAINS (Ince *et al*, 2007; Alissa *et al*, 2009; Ulrich *et al*, 2008; Malik *et al*, 2004)

### **C. Potensi Implikasi Klinis**

Kajian pada buku ini dapat membantu para tenaga medis dalam membuat keputusan terapi untuk meminimalkan potensi efek samping pada mereka yang memerlukan OAINS. Dokter harus lebih sensitive terhadap peningkatan risiko SN untuk pengguna OAINS konvensional, terutama pada derivat asam asetat dan asam propionat. Meskipun penelitian terbaru tidak menunjukkan peningkatan risiko VT/VF-OHCA pada

pengguna baik OAINS konvensional dan penghambat selektif COX-2, tetapi selektif COX-2 masih berhubungan dengan peningkatan risiko IMA.

Dokter harus juga secara hati-hati mengidentifikasi pasien-pasien dengan risiko yang sudah ada, seperti usia lanjut, riwayat alergi, dan penyakit kardiovaskular. Sadar akan potensi efek samping menjadi sangat penting, baik untuk dokter dan apoteker ketika meresepkan dan menyerahkan OAINS kepada pasien. Mereka perlu menginformasikan kepada pasien terkait potensi-potensi efek samping yang mungkin muncul. Pasien yang memiliki faktor risiko juga harus lebih berhati-hati untuk mengonsumsi sendiri OAINS karena beberapa OAINS dapat dibeli secara bebas.

#### **D. Potensi Penelitian Lanjutan**

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan dengan untuk mengumpulkan informasi terkait variabel pengganggu selengkap dan seakurat mungkin. Akhirnya, diperlukan evaluasi lanjut tentang keamanan penggunaan OAINS yang dijual bebas, terutama karena penggunaan OAINS ini jarang mematuhi aturan dosis dan lama

pemakaian yang ketat yang sesuai dengan instruksi pada label obat. Di banyak pangkalan data kesehatan elektronik informasi ini tidak direkam secara rutin. Jadi, penelitian prospektif diperlukan mengenai informasi terkait penggunaan OAINS yang dibeli secara bebas dan efek sampingnya. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan mengumpulkan informasi dari pasien terkait penggunaan AOINS yang dibeli secara bebas dan kemungkinan efek samping yang muncul. Namun, pendekatan seperti ini memiliki kelemahan yaitu isu bias seleksi (*selection bias*) dan bias dalam mengingat (*recall bias*).

## **BAB VI**

### **PENUTUP**

Obat anti-inflamasi non-steroid banyak digunakan dan efektif sebagai obat anti-inflamasi dan analgetik. Enzim COX yang diekspresikan pada berbagai jaringan organ dihambat oleh OAINS dengan tingkat yang berbeda. Sebagai konsekuensinya, produksi dari mediator kimia yang diperantarai oleh enzim ini, yang bertanggung-jawab terhadap efek fisiologisnya menjadi terganggu dan dapat menyebabkan berbagai reaksi efek samping (Park & Bavry, 2014; Bello & Holt, 2014; Harirforoosh *et al*, 2013; Garini *et al*, 1996; Aspenberg, 2005). Rasio dari konsentrasi penghambatan terhadap enzim COX-1 dan COX-2 sering digunakan untuk membandingkan sifat selektivitas biokimianya (Baigent & Patrono, 2003). Sebagian besar efek samping obat ini berhubungan dengan penghambatan relatif terhadap enzim COX-1 dan COX-2 dan struktur kimia spesifik (van Puijenbroek *et al*, 2002; Wiholm, 2001).

Tergantung dari selektivitasnya terhadap enzim COX, penggunaan OAINS dapat meningkatkan risiko



SN tetapi tidak terhadap VT/VF-OHCA. Penggunaan jangka panjang tampaknya meningkatkan potensi risikonya.

Peningkatan risiko NS pada pengguna OAINS konvensional tampaknya dimulai setelah 2 minggu penggunaan. Risiko NS lebih besar ditemukan pada pengguna derivat asam asetat dan asam propionat. Perbedaan umur tidak mengubah risiko SN pada pengguna OAINS konvensional dan penghambat selektif COX-2. Namun, perbedaan jenis kelamin dapat memberikan perbedaan risiko terjadi SN pada pengguna OAINS konvensional dan penghambat selektif COX-2.

Perbedaan pada ada atau tidaknya AMI pada VT/VF-OHCA, durasi pemakaian, perbedaan jenis kelamin, dan kelompok umur tidak menyebabkan perbedaan risiko penyakit tersebut pada pengguna OAINS, baik konvensional maupun penghambat selektif COX-2.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alissa R, Sakka S, Oliver R, Horner K, Esposito M, Worthington HV, and Coulthard P. Influence of ibuprofen on bone healing around dental implants: a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Oral Implantol*. 2009;2(3).
- Alper, A.B., Jr., S. Meleg-Smith, and N.K. Krane, Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis*, 2002. 40(5): p. 1086-90.
- Al-Waili, N.S., Three cases of nephrotic syndrome treated by indomethacin. *J Pak Med Assoc*, 1988. 38(2): p. 54-6.
- Andrews, P.A., and S.A. Sampson, Topical non-steroidal drugs are systemically absorbed and may cause renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. 14(1): p. 187-9.
- Aspenberg P. Drugs and fracture repair. *Acta Orthop*. 2005;76(6):741-8.
- Baigent, C, Patrono, C: Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum*, 48: 12-20, 2003. Bello, AE, Holt, RJ: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. *Drug Saf*, 37: 897-902, 2014.
- Bakhriansyah, M, Souverin, PC, de Boer, A, Klungel, OH, Blom, MT, Tan, HL. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest; A Case-Control Study. *Europace*. 21(1), 99-105, 2018.

- Bakhriansyah, M, Souverin, PC, van de Hoogen, M, de Boer, A, Klungel, OH. Risk of Nephrotic Syndrome for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Users: A case-control study. *Clin. J Am Soc Neph.* 14(9), 1355-62, 2019.
- Bello, AE, Holt, RJ: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. *Drug Saf*, 37: 897-902, 2014.
- Berdowski, J, Berg, RA, Tijssen, JG, Koster, RW: Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*, 81: 1479-1487, 2010.
- Bertazzoni, G, Spina, MT, Scarpellini, MG, Buccelletti, F, De Simone, M, Gregori, M, Valeriano, V, Pugliese, FR, Ruggieri, MP, Magnanti, M, Susi, B, Minetola, L, Zulli, L, D'Ambrogio, F: Drug-induced angioedema: experience of Italian emergency departments. *Intern Emerg Med*, 9: 455-462, 2014.
- Birbara, CA, Puopolo, AD, Munoz, DR, Sheldon, EA, Mangione, A, Bohidar, NR, Geba, GP: Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*, 4: 307-315, 2003.
- Blanca-Lopez, N, M, JT, Dona, I, Campo, P, Rondon, C, Seoane Reula, ME, Salas, M, Canto, G, Blanca, M: Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*, 43: 85-91, 2013.

- Blom, M, van Hoeijen, D, Bardai, A, Berdowski, J, Souverein, P, De Bruin, M, Koster, R, de Boer, A, Tan, H: Genetic, clinical and pharmacological determinants of out-of-hospital cardiac arrest: rationale and outline of the AmsteRdam Resuscitation Studies (ARREST) registry. *Open heart*, 1: e000112, 2014.
- Brooks, M: Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 104: 9S-13S, 1998.
- Carmichael, J., and S.W. Shankel, Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med*, 1985. 78(6 Pt 1): p. 992-1000.
- Cavkaytar, O, Arik Yilmaz, E, Karaatmaca, B, Buyuktiryaki, B, Sackesen, C, Sekerel, BE, Soyer, O: Different Phenotypes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity during Childhood. *Int Arch Allergy Immunol*, 167: 211-221, 2015.
- Chaudhry, T, Hissaria, P, Wiese, M, Heddle, R, Kette, F, Smith, WB: Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J*, 42: 665-671, 2012.
- Chen, Y.H. and D.C. Tarnag, Profound urinary protein loss and acute renal failure caused by cyclooxygenase-2 inhibitor. *Chin J Physiol*, 2011. 54(4): p. 264-8.
- Cho, SH, Min, KU, Kim, SH, Dona, I, Blanca-Lopez, N, Torres, MJ, Gomez, F, Fernandez, J, Zambonino, MA, Monteseirin, FJ, Canto, G, Blanca, M, Cornejo-Garcia, JA: NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study. *Allergy Asthma Immunol Res*, 69: 438-444, 2014.

- Chou, C-I, Shih, C-J, Chen, Y-T, Ou, S-M, Yang, C-Y, Kuo, S-C, Chu, D: Adverse Effects of Oral Nonselective and cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs on Hospitalization for Acute Kidney Injury: A Nested Case-Control Cohort Study. *Med*, 95, 2016.
- Chiu, HY, Huang, HL, Li, CH, Chen, HA, Yeh, CL, Chiu, SH, Lin, WC, Cheng, YP, Tsai, TF, Ho, SY: Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications - A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One*, 10: e0136508, 2015.
- Cohen, H.J., et al., Renal Toxicity Associated with Salsalate in Elderly Adults with Anemia. *J Am Geriatr Soc*, 2016. 64(4): p. 898-9.
- Cummins, R, Chamberlain, D, Abramson, N, Allen, M, Baskett, P, Becker, L, Bossaert, L, Deloof, H, Dick, W, Eisenberg, M: Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. Task Force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Ann Emerg Med*, 20: 861, 1991.
- Deeks, JJ, Smith, LA, Bradley, MD: Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*, 325: 619, 2002.
- Dodwell, ER, Latorre, JG, Parisini, E, Zwettler, E, Chandra, D, Mulpuri, K, Snyder, B: NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int*, 87: 193-202, 2010.

- Dixit, M, Doan, T, Kirschner, R, Dixit, N: Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3: 1279-1285, 2010.
- Edwards, JE, McQuay, HJ, Moore, RA: Efficacy and safety of valdecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Pain*, 111: 286-296, 2004.
- Ejaz, P., K. Bhojani, and V.R. Joshi, NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India*, 2004. 52: p. 632-40
- Farker, K., et al., Effects of short-term treatment with diclofenac-colestyramine on renal function and urinary prostanoid excretion in patients with type-2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002. 58(2): p. 85-91.
- Frolov, RV, Ignatova, II, Singh, S: Inhibition of HERG potassium channels by celecoxib and its mechanism. *PLoS One*, 6: e26344, 2011.
- Frolov, RV, Singh, S: Evidence of more ion channels inhibited by celecoxib: KV 1.3 and L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *BMC Res Notes*, 8: 62, 2015.
- Garini, G., et al., Renal effects of captopril, indomethacin, and nifedipine in nephrotic patients after an oral protein load. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11(4): p. 628-34.
- Gräsner, J-T, Bossaert, L: Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 27: 293-306, 2013.
- Graham, DY, Chan, FK: NSAIDs, risks, and gastroprotective strategies: current status and future. *Gastroenterol*, 134: 1240-1246, 2008.

- Harirforoosh, S., W. Asghar, and F. Jamali, Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*, 2013. 16(5): p. 821-47.
- Hermans, M, Otten, R, Karim, A, van Maaren, M: Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: not always an allergy! *A young farmer with dyspnoea; what is your diagnosis?:* 52, 2018.
- Herrett, E., et al., Data resource profile: clinical practice research datalink (CPRD). *Int J Epidemiol*, 2015. 44(3): p. 827-836.
- Hooper, L, Brown, TJ, Elliott, R, Payne, K, Roberts, C, Symmons, D: The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*, 329: 948, 2004.
- Huang, KC, Huang, TW, Yang, TY, Lee, MS: Chronic NSAIDs Use Increases the Risk of a Second Hip Fracture in Patients After Hip Fracture Surgery: Evidence From a STROBE-Compliant Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*, 94: e1566, 2015.
- Ince A, Sauer U, Wollmerstedt N, and Hendrich C. No migration of acetabular cups after prophylaxis for heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;461(125-9).
- John, RM, Tedrow, UB, Koplan, BA, Albert, CM, Epstein, LM, Sweeney, MO, Miller, AL, Michaud, GF, Stevenson, WG: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*, 380: 1520-1529, 2012.

- Kim, S., and K.W. Joo, Electrolyte and acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Electrolyte Blood Press*, 2007. 5(2): p. 116-125.
- Klop, C, de Vries, F, Lalmohamed, A, Mastbergen, SC, Leufkens, HG, Noort-van der Laan, WH, Bijlsma, JW, Welsing, PM: COX-2-Selective NSAIDs and Risk of Hip or Knee Replacements: A Population-Based Case-Control Study. *Calcif Tissue Int*, 91: 387-394, 2012.
- Lennon, R., L. Watson, and N.J. Webb, Nephrotic syndrome in children. *Paediatr Child Health*, 2010. 20(1): p. 36-42.
- Low, C.L., M.D. McGoldrick, and G.R. Bailie, Successful management of steroid-resistant nephrotic syndrome using ibuprofen. *Clin Nephrol*, 1997. 47(1): p. 60-2.
- Malik M, Gray J, and Kay P. Early aseptic loosening of cemented total hip arthroplasty: the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking. *Int Orthop*. 2004;28(4):211-3.
- Masuda, M, Nakatani, D, Hikoso, S, Suna, S, Usami, M, Matsumoto, S, Kitamura, T, Minamiguchi, H, Okuyama, Y, Uematsu, M: Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J*, 2016.
- Mihovilovic, K., D. Ljubanovic, and M. Knotek, Safe administration of celecoxib to a patient with repeated episodes of nephrotic syndrome induced by NSAIDs. *Clin Drug Investig*, 2011. 31(5): p. 351-355.



- Mourad, G., et al., Reversible acute renal failure and nephrotic syndrome induced by fenoprofene. *Nephrologie*, 1982. 3(2): p. 65-8.
- Nawaz FA, Larsen CP, and Troxell ML. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):1012-7.
- Nortier, J., et al., Acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome after intake of naproxen and amoxicillin. *Nephrol Dial Transplant*, 1990. 5(12): p. 1055-1055.
- O'Callaghan, C.A., P.A. Andrews, and C.S. Ogg, Renal disease and use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 1994. 308(6921): p. 110-1.
- Park K, and Bavry AA. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10(25).
- Petrisor, C, Gherman, N, Bologa, R, Mara, A, Sfichi, M, Bene, L, Cocis, M, Hagau, N: Epidemiology of self-reported drug-induced immediate-type hypersensitivity reactions in the surgical population: a 5-year single-center survey in a Romanian allergeo-anaesthesia center. *Clujul Med*, 86: 321-326, 2013.
- PHARMO\_Institute: PHARMO Database Network. 2015.
- Radford, M.G., Jr., et al., Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA*, 1996. 276(6): p. 466-9.
- Ravera, S, van Rein, N, de Gier, JJ, de Jong-van den Berg, LTW: A comparison of pharmacoepidemiological study designs in medication use and traffic safety research. *Eur J Epidemiol*, 27: 473-481, 2012.

- Revai T, and Harmos G. Nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis associated with the use of diclofenac. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1999;111(13):523-4.
- Reuben, SS, Ablett, D, Kaye, R: High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs compromise spinal fusion. *Can J Anaesth*, 52: 506-512, 2005.
- Ricciotti, E, FitzGerald, GA: Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 986-1000, 2011.
- Richy, F, Bruyere, O, Ethgen, O, Rabenda, V, Bouvenot, G, Audran, M, Herrero-Beaumont, G, Moore, A, Eliakim, R, Haim, M, Reginster, JY: Time-dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*, 63: 759-766, 2004.
- Rivosecchi, R.M., et al., Drug Class Combination–Associated Acute Kidney Injury. *Ann Pharmacother*, 2016. 50(11): p. 953-972.
- Robinson, J., et al., Nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in two children. *Pediatrics*, 1990. 85(5): p. 844-7.
- Roubille, C, Richer, V, Starnino, T, McCourt, C, McFarlane, A, Fleming, P, Siu, S, Kraft, J, Lynde, C, Pope, J, Gulliver, W, Keeling, S, Dutz, J, Bessette, L, Bissonnette, R, Haraoui, B: The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis

- and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 74: 480-489, 2015
- Schellack, N: Cardiovascular effects and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *S Afr Fam Pract*, 56: 16-20, 2014.
- Segal, R., et al., Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. *Hypertension*, 2006. 46: p. 43.
- Sekhon, I., et al., Glomerular tip lesion associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 2005. 46(4): p. e55-8.
- Shehadeh, I.H., et al., Indomethacin and the nephrotic syndrome. *JAMA*, 1979. 241(12): p. 1264-1266
- Shi, S, Klotz, U: Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*, 64: 233-252, 2008.
- Singh, G: Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *Am J Ther*, 7: 115-121, 2000.
- Sondergaard, KB, Weeke, P, Wissenberg, M, Schjerning Olsen, A-M, Fosbol, EL, Lippert, FK, Torp-Pedersen, C, Gislason, GH, Folke, F: Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*, 3: 100-107, 2017.
- Straus, WL, Ofman, JJ, MacLean, C, Morton, S, Berger, ML, Roth, EA, Shekelle, P: Do NSAIDs cause dyspepsia? a meta-analysis evaluating alternative

- dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol*, 97: 1951-1958, 2002.
- Strom, BL, Carson, JL, Morse, ML, West, SL, Soper, KA: The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 30: 1142-1148, 1987.
- Tattersall, J., R. Greenwood, and K. Farrington, Membranous nephropathy associated with diclofenac. *Postgrad Med J*, 1992. 68(799): p. 392-3.
- Tazoe, N., et al., A case of acute interstitial nephritis induced by flurbiprofen. *Jpn J Med*, 1987. 26(2): p. 230-3
- Trelle, S, Reichenbach, S, Wandel, S, Hildebrand, P, Tschannen, B, Villiger, PM, Egger, M, Juni, P: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network meta-analysis. *BMJ*, 342: c7086, 2011.
- Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, Delanois RE, Saleh KJ, Thongtrangan I, Kuskowski M, Cheng EY, Sharkey PF, and Parvizi J. Total hip arthroplasties: What are the reasons for revision? *Int Orthop*. 2008;32(5):597-604.
- Ungrasert, P., et al., Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*, 2015. 26(4): p. 285-291.
- van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, and Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):24-9.
- Varas- Lorenzo, C, Riera- Guardia, N, Calingaert, B, Castellsague, J, Salvo, F, Nicotra, F, Sturkenboom, M,

- Perez- Gutthann, S: Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta- analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22: 559-570, 2013.
- Vega, J., et al., Nephrotic syndrome and acute tubular necrosis due to meloxicam use. *Ren Fail*, 2012. 34(10): p. 1344-7.
- Vestergaard, P, Hermann, P, Jensen, J-E, Eiken, P, Mosekilde, L: Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS). *Osteoporos Int*, 23: 1255-1265, 2012.
- de Vreede-Swagemakers, JJ, Gorgels, AP, Dubois-Arbouw, WI, Van Ree, JW, Daemen, MJ, Houben, LG, Wellens, HJ: Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics, and survival. *J Am Coll Cardiol*, 30: 1500-1505, 1997.
- Whelton, A: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*, 106: 13S-24S, 1999.
- Wiholm BE. Identification of sulfonamide-like adverse drug reactions to celecoxib in the World Health Organization database. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(3):210-6.
- Wijlaars, L., et al., Data Resource Profile: Hospital Episode Statistics Admitted Patient Care (HES APC). *Int J Epidemiol*, 2017. 46(4): p. 1093-1093i.
- Winkelmayer, W.C., et al., Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med*, 2008. 121(12): p. 1092-1098.

Yarishkin, OV, Hwang, EM, Kim, D, Yoo, JC, Kang, SS, Kim, DR, Shin, JH, Chung, HJ, Jeong, HS, Kang, D, Han, J, Park, JY, Hong, SG: Diclofenac, a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug, Inhibits L-type Ca Channels in Neonatal Rat Ventricular Cardiomyocytes. *Korean J Physiol Pharmacol*, 13: 437-442, 2009.

## BIODATA PENULIS



**dr. Mohammad Bakhriansyah, M.Kes., M.Med.Ed., M.Sc., Ph.D** lahir di kota Amuntai Kalsel pada tanggal 25 Desember 1973. Pendidikan dokter umum diselesaikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat (FK ULM), Banjarbaru pada tahun

2001. Pendidikan magister dilakukan di beberapa universitas baik di Indonesia dan luar negeri. Magister di bidang Farmakologi diperoleh dari Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta (2002-2004). Magister Pendidikan Kedokteran (*medical education*) diselesaikan di University of Sydney, Australia (2007-2008). Selain itu, gelar magister Epidemiologi (2014-2017) dan doktor di bidang Farmakoepidemiologi (2013-2019) diperoleh dari Utrecht Universiteit, The Netherlands. Sejak tahun 2020 dipercaya sebagai Wakil Dekan bidang Akademik di FK ULM, Banjarmasin-Banjarbaru. Penelitian dan pengabdian masyarakat yang saat ini menjadi fokus terkait efektivitas dan efek samping dari penggunaan obat-obatan baik obat standar maupun obat tradisional.