

Systematic Review Pemilihan Obat Asam Urat untuk Peradangan pada Persendian

Mohamad Usman Nur ¹

¹ Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Gorontalo; email: mohamadusmannur@gmail.com

Abstrak: *Systematic review* adalah suatu metode penelitian sistematis untuk mengidentifikasi, menilai dan interpretasi dari literatur yang relevan dengan topik tertentu. Tujuan penelitian menggunakan metode *systematic review* ini yaitu untuk mengetahui pemilihan obat yang tepat pada penyakit asam urat yang mengalami peradangan sendi. (1) Latar Belakang : Asam urat adalah suatu penyakit peradangan pada sendi yang disebabkan oleh pengendapan serum urat yang diubah menjadi kristal monosodium urat (MSU) di dalam maupun di sekitar sendi. Kristal ini menyebabkan terjadinya radang sendi yang ditandai dengan munculnya pembengkakan sendi, kemerahan, nyeri, panas, dan kaku pada persendian yang biasanya terjadi pada sendi metatarsophalangeal (2) Metode : Metode yang digunakan *systematic review* menggunakan studi RCT (*Randomized Control Trial*). Basis data elektronik menggunakan PUBMED untuk artikel yang diterbitkan antara tahun 2012 dan 2022. Pengumpulan data didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi. (3) Hasil : Terapi lini pertama; semua NSAID sama-sama efektif; efek samping termasuk pendarahan lambung dan cedera ginjal (Indometasin 50 mg tiga kali sehari, alopurinol dosis awal yang rendah ≤ 100 mg/hari atau febuxostat (<40 mg/hari)). Lini kedua colchicine 1.0 mg sebagai dosis awal, diikuti oleh 0,5 mg 1 jam kemudian, dan kemudian diikuti, sebagai diperlukan, setelah 12 jam, dengan kolkisin lanjutan (sampai 0,5 mg 3 kali sehari) sampai serangan akut sembuh. Tidak ada sifat analgesik; efek samping gastrointestinal yang umum; hindari penggunaan pada pasien dengan insufisiensi ginjal dan hati; kontraindikasi pada pasien yang menerima klaritromisin. Kortikosteroid rute oral, intramuskular, atau intra-artikular, dosis variabel (misalnya, prednison, 40 mg selama empat hari, kemudian 20 mg selama empat hari, kemudian 10 mg selama empat hari). (4) Kesimpulan : Terapi lini pertama adalah alopurinol dosis awal yang rendah ≤ 100 mg/hari atau febuxostat (<40 mg/hari). Lini kedua colchicine 1.0 mg sebagai dosis awal, diikuti oleh 0,5 mg 1 jam kemudian. Lini terakhir kortikosteroid rute oral seperti prednison 40 mg.

Kata kunci: asam urat; allopurinol; kolkisin; peradangan sendi

1. Pendahuluan

Asam urat adalah suatu penyakit peradangan pada sendi yang disebabkan oleh pengendapan serum urat yang diubah menjadi kristal monosodium urat (MSU) di dalam maupun di sekitar sendi. Kristal ini menyebabkan terjadinya radang sendi yang ditandai dengan munculnya pembengkakan sendi, kemerahan, nyeri, panas, dan kaku pada persendian yang biasanya terjadi pada sendi metatarsophalangeal (Dalbeth, Lauterio, dan Wolfe 2014).

Asam urat adalah sekelompok penyakit heterogen yang merupakan hasil dari pengendapan kristal urat (sebagai monosodium urat monohidrat) dalam cairan ekstraseluler jenuh. Manifestasi klinis meliputi: (1) serangan berulang artritis gout akut;

eISSN 2776-3161

© 2022 Penulis. Dibawah lisensi CC BY-SA 4.0. Ini adalah artikel Akses Terbuka yang didistribusikan di bawah ketentuan Creative Commons Attribution (CC BY), yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, selama penulis dan sumber aslinya disebutkan. Tidak diperlukan izin dari penulis atau penerbit.

(2) akumulasi deposit kristal di daerah periartikular, jaringan tulang, ligamen, dan jaringan lunak yang disebut tofi; (3) pembentukan batu asam urat; (4) dan nefropati urat akut karena peningkatan dramatis konsentrasi urat plasma, sehingga menyebabkan pengendapan asam urat di tubulus distal dan saluran pengumpul, dan mengakibatkan nekrosis tubular akut dan kemungkinan gagal ginjal. Gangguan metabolisme yang mendasari gout adalah hiperurisemia (Li 2004). Colchicine adalah obat anti-inflamasi yang telah digunakan dalam reumatologi selama bertahun-tahun untuk mengobati sebagian besar asam urat, penyakit deposisi kalsium pirofosfat (CPPD), dan *Familial Mediterranean Fever* (FMF) (Pelechas et al. 2021).

Hasil uji klinis telah menunjukkan bahwa colchicine dosis rendah juga efektif untuk pengelolaan serangan gout akut, seperti untuk pemeliharaan profilaksis jangka panjang (Ahern et al. 1987). Pedoman pengobatan saat ini mengakui kemanjuran colchicine dalam pengobatan artritis gout akut dan untuk pencegahan serangan gout. *American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout* merekomendasikan pengobatan farmakologis dari serangan gout akut dalam waktu 24 jam setelah onset dan merekomendasikan colchicine, NSAID, inhibitor cyclo oxygenase-2 selektif, dan kortikosteroid sebagai terapi lini pertama untuk mengobati nyeri akut (Khanna et al. 2012).

Pembaruan terbaru dari pedoman Liga Eropa Melawan Rematik (EULAR) untuk pengelolaan gout, yang dilakukan oleh panel ahli multidisiplin dari Amerika Serikat, juga merekomendasikan bahwa pengobatan awal serangan gout akut dimulai dengan colchicine dosis rendah, NSAID, dan glukokortikoid. Pedoman EULAR menunjukkan bahwa profilaksis untuk serangan gout akut selama 6 sampai 12 bulan pertama terapi dengan agen penurun urat dapat dicapai dengan colchicine (Hamburger et al. 2015).

Asam urat merupakan salah satu topik kesehatan yang sering terjadi di Indonesia dan sering diteliti, sehingga jumlah penelitian terkait asam urat cukup banyak. Penelitian ini menggunakan pendekatan RCT (*Randomized Clinical Trial*), untuk melihat efektivitas penggunaan obat asam urat agar terhindar dari peradangan sendi.

Systematic review ini adalah metode penelitian yang memberikan gambaran umum tentang topik tertentu, mengidentifikasi, menilai, dan memilih secara sistematis sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan berdasarkan bukti penelitian berkualitas tinggi yang terkait dengan pertanyaan penelitian, dan fokus pada pertanyaan individu. *Systematic review* adalah suatu metode penelitian sistematis untuk mengidentifikasi, menilai dan interpretasi dari literatur yang relevan dengan topik tertentu. Keunggulan dari penggunaan metode *systematic review* ini adalah mendapatkan bukti yang kuat dan dapat diterapkan dari penelitian sebelumnya tentang fenomena tertentu yang sesuai dan spesifik. Tujuan penelitian ini menggunakan pendekatan *systematic review* yaitu untuk mengetahui pemilihan obat yang tepat pada penyakit asam urat yang mengalami peradangan pada sendi.

2. Metode

Penelitian ini merupakan *systematic review*. Sumber data penelitian ini berasal dari literature yang diperoleh dari internet. Kriteria inklusi adalah jurnal yang meneliti tentang “Pemilihan obat yang tepat pada penyakit Asam urat yang mengalami peradangan pada sendi”. Proses pencarian literature di Pubmed menggunakan PICO (*Problem*: Asam urat), (*Intervention*: Allopurinol atau Kolkisin), (*Comparison*: Perlakuan lain), (*Outcome*: Peradangan pada sendi). Pengambilan data dilakukan dengan cara surfing internet melalui perpustakaan online seperti: Pubmed, dll. Populasi data penelitian adalah penelitian dengan fokus pemilihan obat yang tepat pada penyakit Asam urat yang mengalami peradangan pada persendian. Penelitian ini hanya menggunakan studi *Randomized Controlled Trial* (RCT). Hasil yang diharapkan dari pencarian studi yaitu pemilihan obat yang tepat pada penyakit asam urat agar tidak terjadi peradangan pada persendian.

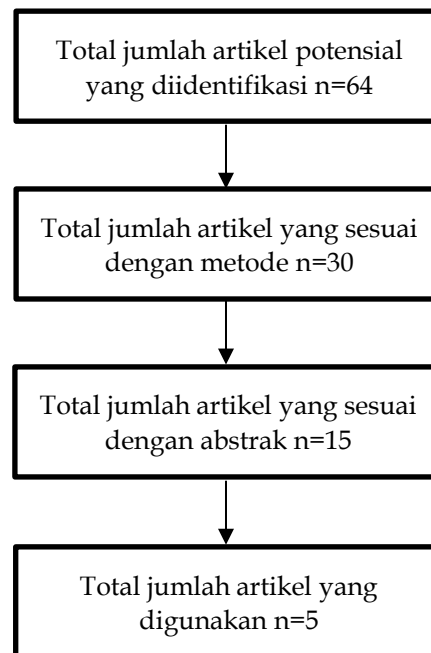
Database yang dicari adalah Database Pubmed. Artikel terkait diterbitkan dalam bahasa Inggris antara tahun 2012 dan 2022. Istilah pencarian / kata kunci yang digunakan termasuk asam urat, kolkisin, allopurinol atau NSAID maupun kortikosteroid, dan peradangan pada sendi. Semua studi yang diidentifikasi selama pencarian database dilihat keterkaitannya berdasarkan informasi yang terdapat pada judul, abstrak maupun deskriptor / persyaratan MeSH. Laporan teks lengkap yang diambil untuk studi yang memenuhi kriteria inklusi saja. Studi yang diidentifikasi dari pencarian daftar referensi juga dianggap relevan.

3. Hasil

Pencarian literatur mengidentifikasi 64 artikel yang berpotensi terkait dengan penelitian mengenai pengobatan asam urat. Berdasarkan jumlah tersebut terdapat 30 artikel yang sesuai dengan metode yang diinginkan, 15 artikel yang sesuai dengan abstrak dan 5 artikel yang sesuai. Berdasarkan penilaian tersebut didapatkan 5 RCT artikel yang memenuhi dengan kriteria untuk dilakukan review.

The screenshot shows the PubMed.gov search results page. The search query is "Gout, Colchicine, Allopurinol, Joint inflammation". The results show 64 results. The first result is "Diagnosis, treatment, and prevention of gout." by Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. The citation is "Am Fam Physician. 2014 Dec 15;90(12):831-6." The PMID is 25591183. The result is marked as a "Free article" and a "Review". The abstract text is: "Gout is characterized by painful joint inflammation, most commonly in the first metatarsophalangeal joint, resulting from precipitation of monosodium urate crystals in a joint space. ...Diagnosis may be".

Gambar 1. Penelusuran literature berdasarkan PICO



Gambar 2. Diagram indentifikasi dan pemilihan artikel berdasarkan PICO

4. Pembahasan

Penulis	Judul	Informasi Klinis	Pembahasan Jurnal
Hainer et al, 2014	<i>Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout</i>	Informasi klinis menggunakan PICO yaitu Problem (P), Intervension (I), Comparison (C), Outcome (O) : P : Gout I : Kolkisin C : Allopurinol O : <i>Joint inflammation</i>	NSAID Indometasin (Indocin), 50 mg tiga kali sehari. Terapi lini pertama; semua NSAID sama-sama efektif; efek samping termasuk perdarahan lambung dan cedera ginjal (Hainer, Matheson, and Travis Wilkes 2014). Kolkisin (Colcrys) 1,2 mg pada awalnya, kemudian 0,6 mg satu jam kemudian, kemudian 0,6 hingga 1,2 mg per hari. Tidak ada sifat analgesik; efek samping gastrointestinal yang umum; hindari penggunaan pada pasien dengan insufisiensi ginjal dan hati; kontraindikasi pada pasien yang menerima klaritromisin (Biaxin) (Hainer, Matheson, and Travis Wilkes 2014). Kortikosteroid rute oral, intramuskular, atau intra-artikular, dosis variabel (misalnya, prednison, 40 mg selama empat

Seth et al, 2014	<i>Allopurinol for Chronic Gout</i>	Informasi klinis menggunakan PICO yaitu <i>Problem (P), Intervension (I), Comparison (C), Outcome (O) :</i> P : Gout I : Allopurinol C : Placebo O : <i>Joint inflammation</i>	hari, kemudian 20 mg selama empat hari, kemudian 10 mg selama empat hari) Terapi pilihan untuk pasien yang NSAID dan colchicine dikontraindikasikan; saat menghentikan kortikosteroid oral (Hainer, Matheson, and Travis Wilkes 2014). Tinjauan kami menemukan bukti kualitas rendah hingga sedang yang menunjukkan efek serupa pada penarikan karena AE dan SAE dan kejadian serangan gout akut ketika allopurinol (100 hingga 600 mg setiap hari) dibandingkan dengan plasebo, benzbromaron (100 hingga 200 mg setiap hari) atau febuxostat (80 mg setiap hari) (Seth et al. 2014). Namun, allopurinol tampaknya lebih berhasil daripada plasebo dan mungkin kurang berhasil daripada febuxostat (80 mg setiap hari) dalam mencapai target kadar urat serum (6 mg/dL atau kurang; 0,36 mmol/L atau kurang) berdasarkan kualitas sedang hingga rendah (Seth et al. 2014).
Khanna et al, 2012	<i>American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout . Part 2 : Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty</i>	Informasi klinis menggunakan PICO yaitu <i>Problem (P), Intervension (I), Comparison (C), Outcome (O) :</i> P : Gout I : Oral Kolkisin C : NSAID O : <i>Joint inflammation</i>	Bukti studi tunggal melaporkan tidak ada perbedaan dalam pengurangan nyeri ketika allopurinol (300 mg setiap hari) dibandingkan dengan plasebo selama 10 hari, dan tidak ada perbedaan dalam regresi tophus ketika allopurinol (200 hingga 300 mg setiap hari) dibandingkan dengan febuxostat (80 mg setiap hari) (Seth et al. 2014). Dosis colchicine 1.0 mg sebagai dosis awal, diikuti oleh 0,5 mg 1 jam kemudian, dan kemudian diikuti, sebagai diperlukan, setelah 12 jam, dengan kolkisin lanjutan (sampai 0,5 mg 3 kali sehari) sampai serangan akut sembuh (Khanna et al. 2012). Efektivitas rejimen celecoxib dosis tinggi (800 mg sekali, diikuti oleh 400 mg pada hari 1, kemudian 400 mg dua kali sehari selama seminggu) pada gout akut (Khanna et al. 2012).

<i>Arthritis</i>			
Pillinger et al, 2020	<i>Therapeutic Approaches In The Treatment Of Gout</i>	Informasi klinis menggunakan PICO yaitu Problem (P), Intervension (I), Comparison (C), Outcome (O) : P : Gout I : Kolkisin C : Allopurinol O : <i>Joint inflammation</i>	Dosis colchicine yang direkomendasikan untuk flare akut adalah 1,2 mg, diikuti oleh 0,6 mg satu jam kemudian (Pillinger and Mandell 2020). Dosis alopurinol yang dibutuhkan untuk mencapai target kadar asam urat <6,0 mg/dL mendekati 400 mgs. Dosis alopurinol maksimal yang disetujui FDA adalah 800 mg (Pillinger and Mandell 2020).
Fitzgerald et al, 2020	<i>2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout</i>	Informasi klinis menggunakan PICO yaitu Problem (P), Intervension (I), Comparison (C), Outcome (O) : P : Gout I : Allopurinol C : Febuxostat O : <i>Joint inflammation</i>	Allopurinol sebagai ULT lini pertama yang disukai, termasuk bagi mereka dengan penyakit ginjal kronis sedang hingga berat (CKD; stadium >3); menggunakan alopurinol dosis awal yang rendah (≤ 100 mg/hari, dan lebih rendah pada CKD) atau febuxostat (<40 mg/hari); dan strategi manajemen pengobatan untuk target dengan titrasi dosis ULT yang dipandu oleh pengukuran serial serum urat (SU), dengan target SU <6 mg/dl (Fitzgerald et al. 2020). Saat memulai ULT, terapi profilaksis antiinflamasi secara bersamaan selama minimal 3-6 bulan sangat dianjurkan. Untuk pengelolaan gout flare, colchicine, obat antiinflamasi nonsteroid, atau glukokortikoid (oral, intraartikular, atau intramuskular) sangat dianjurkan (Fitzgerald et al. 2020).

5. Kesimpulan

Berdasarkan penelusuran literature Pubmed menggunakan PICO, literature yang digunakan sebanyak 5 jurnal yang sesuai dengan metode RCT. Berdasarkan penelusuran jurnal tersebut, pemilihan obat asam urat yaitu :

- Terapi lini pertama; semua NSAID sama-sama efektif; efek samping termasuk pendarahan lambung dan cedera ginjal (Indometasin 50 mg tiga kali sehari, alopurinol dosis awal yang rendah ≤ 100 mg/hari atau febuxostat (<40 mg/hari);
- Lini kedua colchicine 1.0 mg sebagai dosis awal, diikuti oleh 0,5 mg 1 jam kemudian, dan kemudian diikuti, sebagai diperlukan, setelah 12 jam, dengan kolkisin lanjutan (sampai 0,5 mg 3 kali sehari) sampai serangan akut sembuh. Tidak ada sifat analgesik;

efek samping gastrointestinal yang umum; hindari penggunaan pada pasien dengan insufisiensi ginjal dan hati; kontraindikasi pada pasien yang menerima klaritromisin;

- Kortikosteroid rute oral, intramuskular, atau intra-artikular, dosis variabel (misalnya, prednison, 40 mg selama empat hari, kemudian 20 mg selama empat hari, kemudian 10 mg selama empat hari).

Konflik Kepentingan

Tidak ada

Daftar Pustaka

- Ahern, M J, C Reid, P M Brooks, and M Jones. 1987. "Does Colchicine Work ? The Results of The First Controlled," *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 301-4. <http://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1987.tb01232.x>
- Dalbeth, Nicola, Thomas J. Lauterio, and Henry R. Wolfe. 2014. "Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout." *Clinical Therapeutics* 36 (10): 1465-79. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.017>.
- Fitzgerald, John D, Nicola Dalbeth, Ted Mikuls, Romina Brignardello-petersen, Gordon Guyatt, Allan C Gelber, Leslie R Harrold, et al. 2020. "2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout" *Arthritis Care and Research*. 72 (6): 879-95. <https://doi.org/10.1002/art.41247>.
- Hainer, Barry L., Eric Matheson, and R. Travis Wilkes. 2014. "Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout." *American Family Physician* 90 (12): 831-36.
- Hamburger, Max, Herbert S B Baraf, Thomas C Adamson, Jan Basile, Lewis Bass, Brent Cole, Paul P Doghramji, et al. 2015. "2011 Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout and Hyperuricemia 2011 Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout and Hyperuricemia" 5481 (November). <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.11.2511>.
- Khanna, Dinesh, Puja P Khanna, John D Fitzgerald, Manjit K Singh, Sangmee Bae, Tuhina Neogi, Michael H Pillinger, et al. 2012. "2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis" 64 (10): 1447-61. <https://doi.org/10.1002/acr.21773>.
- Li, E. K. 2004. "Gout: A Review of Its Aetiology and Treatment." *Hong Kong Medical Journal* 10 (4): 261-70.
- Pelechas, Eleftherios, Vassiliki Drossou, Paraskevi V. Voulgari, and Alexandros A. Drosos. 2021. "COVID-19 in Patients with Gout on Colchicine." *Rheumatology International* 41 (8): 1503-7. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04902-7>.

- Pillinger, Michael H, and Brian F Mandell. 2020. "Therapeutic Approaches in the Treatment of Gout." 50: 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.010> .
- Seth, R, Kydd Asr, R Buchbinder, C Bombardier, and Edwards Cj. 2014. "Allopurinol for Chronic Gout (Review)." no. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006077.pub3>