



**STUDI PENGGUNAAN OBAT PADA PASIEN OSTEOARTRITIS USIA  
LANJUT DI INSTALASI RAWAT JALAN RUMAH SAKIT dr. H KOESNADI  
BONDOWOSO TAHUN 2013**

**SKRIPSI**

Oleh:

**Putu Setia Pratama**

**NIM 092210101082**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**



**STUDI PENGGUNAAN OBAT PADA PASIEN OSTEOARTRITIS USIA  
LANJUT DI INSTALASI RAWAT JALAN RUMAH SAKIT dr. H KOESNADI  
BONDOWOSO TAHUN 2013**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

oleh  
**Putu Setia Pratama**  
**NIM 092210101082**

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Hyang Widhi Wasa atas segala limpahan ampunan, karunia, kekuatan, dan petunjukNya dalam rangkaian perjalanan nafas kehidupanku... *thanks God.*;
2. Ayahanda Drs I Nyoman Utama, MM dan Ibunda Dra Tati Arminiati tercinta atas segala limpahan doa, kasih sayang, pengorbanan dan dukungan selama ini... aku bahagia menjadi putramu.
3. Calon istri tercinta Adi Vina Noviasari Amd.Keb atas segala dukungan dan doa yang membuatku selalu semangat untuk berjuang demi sebuah gelar “S.Farmku”.
4. Bapak Ibu Guruku yang tercinta di TK Pertiwi, SMP N 1 Bondowoso, SMF Jember yang telah berkenan membagi rangkaian ilmu berharga dan mendidikku menjadi manusia yang lebih berarti.. jasa itu takkan terganti.
5. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Aku akan berjalan bersama mereka yang berjalan karena aku tidak akan berdiri diam sebagai penonton yang menyaksikan perarakan berlalu.

(Khalil Gibran)

Banyak kegagalan dalam hidup ini dikarenakan orang-orang tidak menyadari betapa dekatnya mereka dengan keberhasilan saat mereka menyerah.

(Thomas Alva Edison)

Bersikaplah kukuh seperti batu karang yang tidak putus-putusnya dipukul ombak. Ia tidak saja tetap berdiri kukuh, bahkan ia menenteramkan amarah ombak dan gelombang itu.

(Marcus Aurelius)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Putu Setia Pratama

NIM : 092210101082

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “*Studi Penggunaan Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso Tahun 2013*” adalah benar-benar karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 27 Mei 2015

Yang menyatakan,

Putu Setia Pratama

NIM 092210101082

**SKRIPSI**

**STUDI PENGGUNAAN OBAT PADA PASIEN OSTEOARTRITIS USIA  
LANJUT DI INSTALASI RAWAT JALAN RUMAH SAKIT dr. H KOESNADI  
BONDOWOSO TAHUN 2013**

Oleh  
Putu Setia Pratama  
NIM 092210101082

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “*Studi Penggunaan Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso Tahun 2013*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Rabu, 27 Mei 2015

tempat : Fakultas Farmasi

**Tim Penguji**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt  
NIP 198403082008012003

Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt  
NIP 198501262008012003

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Fifteen Aprila Fajrin S.Farm., Apt., M.Farm  
NIP 198204152006042002

Ayik Rosita P, S.Farm., M.Farm., Apt  
NIP 198102012006042001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm

NIP 197604142002122001

**RINGKASAN**

**Studi Penggunaan Obat Pada Pasien Osteoartritis Usia Lanjut di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso Tahun 2013;** Putu Setia Pratama; 092210101082; 120 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Osteoartritis (OA) didefinisikan penyakit tulang degeneratif yang ditandai oleh pengeroposan kartilago artikular (sendi). Penyakit ini merupakan bentuk artritis yang paling umum dengan jumlah pasiennya melebihi separuh jumlah pasien artritis lainnya. Prevalensi penyakit osteoartritis lebih banyak terjadi pada wanita daripada pria terutama ditemukan pada orang-orang yang berusia lebih dari 45 tahun. Target pengobatan osteoartritis ini adalah meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi rasa nyeri pada sendi yang terkena karena penyakit ini tergolong penyakit yang tidak dapat disembuhkan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji bagaimana profil pasien osteoartritis usia lanjut dan profil pengobatan osteoartritis pada pasien usia lanjut di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. H Koesnadi Bondowoso tahun 2013 serta kesesuaian tata laksana pengobatan pasien osteoartritis usia lanjut di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. H Koesnadi Bondowoso dengan pedoman *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 2012 dan potensi interaksi yang terjadi pada pasien usia lanjut dengan pengobatan osteoartritis menggunakan pedoman *Drug Interactions Handbook*, *Drug Interactions Fact* dan *Drug Interactions Checker*.

Sampel penelitian ini sebanyak 108 pasien osteoartritis usia lanjut. Sebanyak 65 orang (60,2%) pasien berjenis kelamin wanita dan 43 orang pria (39,81%). Pasien dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 101 pasien (93,52%) dan kategori



lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 7 pasien (6,48%). Profil distribusi nyeri paling banyak terjadi pada sendi lutut sebanyak 60 orang (55,5%). Profil berat badan pasien osteoarthritis menunjukkan 44,44% pasien memiliki kategori kegemukan (obesitas). Profil penyakit penyerta terbanyak pada penelitian ini adalah hipertensi dengan persentase sebesar 49,07%. Profil pengobatan paling banyak menggunakan meloksikam sebesar 39,20%.

Tata laksana pengobatan pada penelitian pasien osteoarthritis usia lanjut di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso sudah sesuai dengan literatur American College of Rheumatology tahun 2012 (ACR) yaitu menggunakan NSAID oral dimana merupakan obat pilihan utama dalam pengobatan osteoarthritis. Profil potensi interaksi obat pada pasien osteoarthritis usia lanjut di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso berada dibawah angka 50%, yaitu 17 kejadian (15,74%) dengan memiliki level signifikansi 5 yang menunjukkan level terendah dalam interaksi obat.

## PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan limpahan rahmat, kenikmatan, petunjuk dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Studi Penggunaan Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso Tahun 2013*”.

Dalam kesempatan ini, penulis bermaksud mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang mendukung terselesaikannya skripsi ini, yaitu :

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan dukungan dan masukan dalam menyelesaikan penelitian ini.
2. Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama (DPU) dan Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota (DPA), yang telah membantu dan memberikan kesempatan, arahan, bimbingan, ide, masukan serta perbaikan dalam penyusunan skripsi penelitian ini.
3. Ibu Fifteen Aprila Fajrin S.Farm., Apt., M.Farm dan Ibu Ayik Rosita P, S.Farm., M.Farm., Apt selaku dosen penguji atas segala masukan membangun yang diberikan.
4. Semua bagian Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. H Koesnadi yang telah bersedia membantu selama proses pengambilan data di Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso.
5. Kedua orantuaku, Ayahanda Drs I Nyoman Sutarna, MM dan Ibunda Dra Tati Arminiati atas limpahan kasih sayang, pengorbanan dan doa yang tiada henti.
6. Calon istri tercintaku Adi Vina Noviasari Amd.Keb atas segala dukungan dan doa yang membuatku selalu semangat untuk berjuang demi sebuah gelar “S.Farmku”.

7. Buat sahabat-sahabatku tersayang Putri, Gray, dan Fika atas segala nasehat dan kata-kata sarat makna yang menjadi semangat dalam pencapaian skripsi ini.
8. Buat sahabat dan teman-teman terbaikku, Jendra, duo kembar Ariz A'ang, Wicak, Aru, Yadek, Erga, Nuril, Boem, Diar, Andreas, Agus dan teman-teman niners lainnya terimakasih atas segala kebaikan dan kebersamaan yang terukir di atas kenangan.
9. Teman-teman seperjuangan di Farmasi Klinik dan Komunitas tetap semangat dan berikan yang terbaik.
10. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan mampu berkontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya di bidang farmasi (kesehatan).

Jember, 27 Mei 2015

Penulis

**DAFTAR ISI**

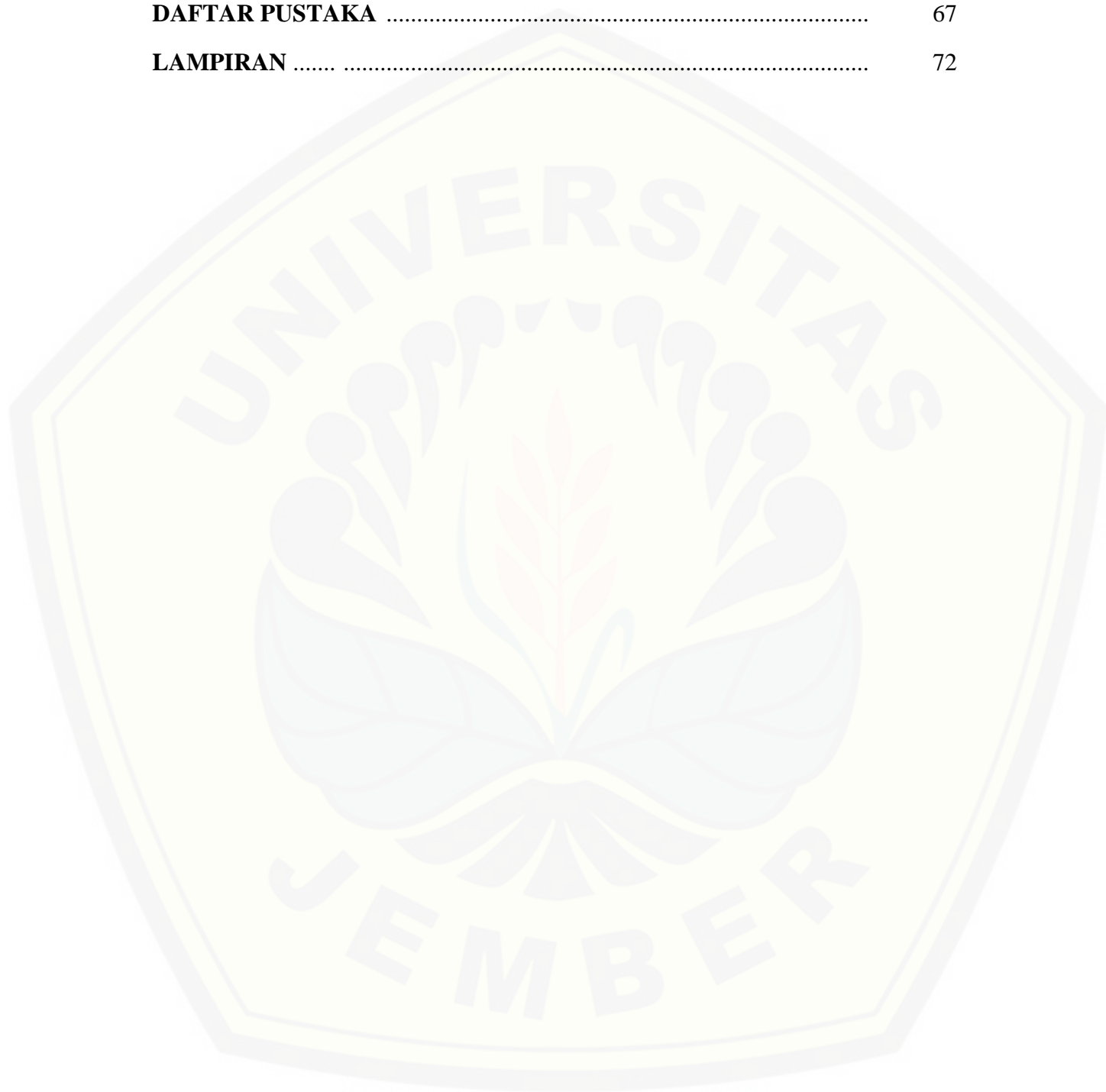
	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xviii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
<b>2.1 Osteoarthritis</b> .....	7
2.1.1 Definisi Osteoarthritis .....	7
2.1.2 Epidemiologi Osteoarthritis .....	7

2.1.3 Etiologi Osteoartritis .....	8
2.1.4 Faktor Resiko Osteoartritis .....	10
2.1.5 Hubungan Osteoartritis dengan Asam Urat .....	13
2.1.6 Patofisiologi Osteoartritis .....	14
2.1.7 Klasifikasi Osteoartritis .....	15
2.1.7.1 Klasifikasi Osteoartritis Berdasarkan Etiologi.	15
2.1.7.2 Klasifikasi Osteoartritis Berdasarkan Lokasi	
Sendi yang Terkena .....	16
2.1.8 Gambaran Klinis Osteoartritis .....	17
2.1.8.1 Keadaan Klinik Osteoartritis .....	18
2.1.9 Penatalaksanaan Osteoartritis .....	19
<b>2.2 Manifestasi Klinik Osteoartritis .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Terapi Osteoartritis .....</b>	<b>21</b>
2.3.1 Terapi Farmakologis Berdasarkan ACR ( <i>American</i>	
<i>College of Rheumatology</i> ) .....	21
2.3.1.1 Osteoartritis Tangan .....	21
2.3.1.2 Osteoartritis Lutut .....	22
2.3.1.3 Osteoartritis Panggul .....	22
2.3.2 Terapi Non Farmakologis berdasarkan ACR	
( <i>American College of Rheumatology</i> ) .....	22
2.3.2.1 Osteoartritis Tangan .....	22
2.3.2.1 Osteoartritis Lutut .....	23
2.3.2.3 Osteoartritis Panggul .....	23
2.3.3 Evaluasi Hasil Terapeutik .....	23
<b>2.4 Obat-obat Osteoartritis .....</b>	<b>26</b>
2.4.1 Paracetamol .....	26

2.4.2 OAINS / NSAID ( <i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drug</i> )	27
<b>2.5 Usia Lanjut</b>	31
2.5.1 Pengertian Usia Lanjut	31
2.5.2 Proses Penuaan	32
<b>2.6. <i>Pharmaceutical Care</i></b>	32
<b>2.7 <i>Drug Related Problems (DRPs)</i></b>	33
2.7.1 Obat Tanpa Indikasi yang Sesuai	33
2.7.2 Indikasi Butuh Obat	34
2.7.3 Pemilihan Obat yang Tidak Tepat (Obat Salah)	34
2.7.4 Dosis Terlalu Rendah	34
2.7.5 Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki	34
2.7.6 Dosis Terlalu Tinggi	35
2.7.7 Interaksi Obat	35
2.7.7.1 Obat yang Terlibat Interaksi Obat	36
2.7.7.2 Mekanisme Interaksi Obat	37
2.7.7.3 Penatalaksanaan Interaksi Obat	42
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b>	43
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b>	43
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian</b>	43
<b>3.3 Populasi dan Sampel</b>	43
3.3.1 Populasi	43
3.3.2 Sampel	43
<b>3.4 Bahan Penelitian</b>	44
<b>3.5 Kriteria Pengambilan Sampel</b>	44
3.5.1 Inklusi	44

3.5.2 Eksklusi .....	44
<b>3.6 Definisi Operasional.....</b>	<b>45</b>
<b>3.7 Prosedur Pengumpulan Data .....</b>	<b>45</b>
<b>3.8 Lembar Pengumpul Data (LPD) .....</b>	<b>46</b>
<b>3.9 Analisis Data .....</b>	<b>46</b>
<b>3.10 Kerangka Kerja .....</b>	<b>47</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Hasil Penelitian .....</b>	<b>48</b>
4.1.1 Profil Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut .....	48
4.1.2 Profil Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut berdasarkan Lokasi Sendi yang Mengalami Nyeri .....	49
4.1.3 Profil Distribusi Penyakit Penyerta pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut .....	50
4.1.4 Profil Pengobatan pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut .....	51
4.1.5 Profil Durasi Peresepan Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut .....	52
4.1.6 Profil Potensi Interaksi Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut .....	53
<b>4.2 Pembahasan .....</b>	<b>57</b>
4.2.1 Karakteristik Responden .....	57
4.2.2 Tata laksana Pengobatan pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut .....	59
4.2.3 Profil Potensi Interaksi Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut .....	60
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>65</b>
5.1 Kesimpulan .....	65
5.2 Saran .....	65

<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	67
<b>LAMPIRAN</b> .....	72





**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 2.1 Faktor Risiko untuk Osteoartritis .....	13
Tabel 2.2 Klasifikasi Osteoartritis berdasarkan Penyebabnya .....	15
Tabel 2.3 Klasifikasi Osteoartritis berdasarkan Lokasi Sendi yang Terkena .....	16
Tabel 2.4 Rumus Level Signifikasi Interaksi Obat .....	41
Tabel 4.1 Profil Pasien Osteoartritis Usia Lanjut .....	49
Tabel 4.2 Distribusi potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme, signifikansi, onset, severity, dan dokumen interaksi .....	56

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
Gambar 2.1 Terapi untuk Osteoartritis .....	25
Gambar 3.1 Skema Kerja Penelitian .....	47
Gambar 4.1 Diagram Distribusi Timbulnya Nyeri pada Pasien.....	50
Gambar 4.2 Diagram Distribusi Riwayat Penyakit Osteoartritis Usia Lanjut .....	51
Gambar 4.3 Diagram Distribusi Persentase Pasien berdasarkan Penyakit Penyerta ....	51
Gambar 4.4 Diagram Profil Pengobatan pada Pasien Osteoartritis Usia Lanjut .....	52
Gambar 4.5 Diagram Durasi Peresepan Pasien Osteoartritis Usia Lanjut .....	53
Gambar 4.6 Diagram Distribusi Potensi Interaksi Obat pada Pasien Osteoartritis Usia Lanjut .....	54

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 4.1 Perhitungan <i>Body Mass Index</i> (BMI) .....	72
Lampiran 4.2 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-NSAID .....	73
Lampiran 4.3 Analisis Potensi Interaksi Obat pada non NSAID-non NSAID .....	74
Lampiran 4.4 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-non NSAID 1 .....	75
Lampiran 4.5 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-non NSAID 2 .....	76
Lampiran 4.6 Lembar Pengumpul Data (LPD) .....	79

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Di Indonesia usia harapan hidup penduduk Indonesia mengalami peningkatan dari periode ke periode. Pada periode tahun 1980 usia harapan hidup mencapai 52,2 tahun, kemudian tahun 1990 meningkat menjadi 59,8 tahun, setelah itu tahun 2000 mencapai 64,5 tahun, dan tahun 2004 mencapai 66,2 tahun. Pada tahun 2010 mencapai 67,4 tahun, sedangkan pada tahun 2013 usia harapan hidup masyarakat Indonesia rata-rata mencapai 72 tahun (Kemenkes, 2013). Meningkatnya jumlah usia harapan hidup tentunya berdampak pada beberapa hal, salah satunya terjadinya peningkatan jumlah penduduk lanjut usia. Peningkatan usia harapan hidup dapat meningkatkan jumlah lansia di Indonesia (Depkes, 2005).

Jumlah lansia enam tahun terakhir mengalami peningkatan yang signifikan. Pada tahun 2007, jumlah penduduk lansia di Amerika Serikat sebesar 18,96 juta jiwa dan meningkat menjadi 20.547.541 pada tahun 2009 (U.S. Census Bureau, 2009) jumlah ini termasuk terbesar keempat setelah China, India dan Jepang. Badan kesehatan dunia WHO memperkirakan bahwa penduduk lansia di Indonesia pada tahun 2020 mendatang akan mencapai angka 11,34% atau tercatat 28,8 juta orang, hal ini menyebabkan Indonesia menjadi negara dengan jumlah penduduk lansia terbesar di dunia. Transisi epidemiologi terjadi karena pemerintah berhasil menekan angka penyakit pada lansia, namun di sisi lain penyakit yang berkaitan dengan faktor penuaanpun meningkat, seiring dengan semakin banyaknya proporsi warga lansia di Indonesia. Penyakit yang berkaitan dengan faktor penuaan sering disebut penyakit degeneratif, di antaranya Osteoarthritis (Maharani, 2007).

Osteoarthritis adalah bentuk arthritis yang paling umum, dengan jumlah pasiennya melebihi separuh jumlah pasien arthritis. Prevalensi jumlah osteoarthritis di Indonesia adalah 50-60 %, asam urat (gout) sekitar 6-7 %, dan rematoid arthritis (RA) hanya 0,1 % (Nainggolan, 2009). Gangguan ini lebih banyak pada perempuan

daripada laki-laki dan terutama ditemukan pada orang-orang yang berusia lebih dari 45 tahun. Penyakit ini dianggap sebagai suatu proses penuaan normal, sebab insidensi bertambah dengan meningkatnya usia (Price & Wilson, 2006).

Berdasarkan kriteria klasifikasi dari *American College of Rheumatology*, seseorang terdiagnosis menderita osteoarthritis apabila terdapat nyeri dengan krepitus (Hochberg *et al.*, 2012). Nyeri yang timbul sebagai akibat adanya kerusakan jaringan tulang rawan pada daerah sendi merupakan masalah utama muskuloskeletal khususnya bagi mereka yang berusia lanjut (Smeltzer *et al.*, 2003; CDC, 2009). Selain itu, kekakuan pada pagi hari selama kurang dari 30 menit, atau berusia lebih dari 50 tahun, disertai gambaran osteofit pada pemeriksaan radiologis merupakan diagnosis dari osteoarthritis. Secara garis besar, faktor risiko terjadinya osteoarthritis meliputi usia, jenis kelamin, kegemukan, penyakit metabolik, jenis pekerjaan, olahraga, dan faktor-faktor lain (Hochberg *et al.*, 2012).

Prevalensi osteoarthritis meningkat seiring dengan peningkatan usia. Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis pada usia 45-54 tahun mencapai 46,3 % , usia 55-64 tahun mencapai 56,4 % , usia 65-74 tahun mencapai 62,9 % dan usia lebih dari 75 tahun mencapai 65,4 % (Depkes, 2008). Pengobatan dengan NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*) dan terapi bedah tulang (*joint replacement*) banyak digunakan untuk terapi pengobatan osteoarthritis dimana pemilihan terapi ini mencapai angka yang tinggi sehingga biaya yang dikeluarkan juga tinggi (CDC, 2013). Di Australia pada tahun 2002, diperkirakan biaya nasional untuk osteoarthritis sebesar 1% dari GNP (*Gross National Product*), yaitu mencapai 2.700 dolar/orang/tahun. Dapat dibayangkan begitu besarnya dampak negatif yang ditimbulkan oleh penyakit tulang dan sendi termasuk osteoarthritis, sehingga seluruh dunia harus mewaspadainya (Reginster, 2002).

Orang usia lanjut mengalami proses degeneratif yaitu penurunan fungsi atau perubahan struktur dari keseluruhan organ. Degenerasi organ tersebut menimbulkan beberapa penyakit, sehingga memungkinkan mereka menerima obat untuk tiap

penyakit yang menyebabkan polifarmasi. Ciri dari pasien geriatri adalah jarang didiagnosis dengan hanya satu penyakit saja, mempunyai penyakit kronis yang mudah menjadi akut, serta timbulnya gejala klinis yang tidak sederhana. Hasil penelitian yang dilakukan Rahmawati *et al.*, menunjukkan 78% usia lanjut menderita tidak kurang dari 4 macam penyakit, 38% menderita lebih dari 6 macam penyakit, dan 13% menderita lebih dari 8 macam penyakit. Banyaknya penyakit yang diderita ini sering menyulitkan seorang dokter membuat diagnosis yang tepat dan memberi pengobatan yang rasional. Sehingga sering dijumpai, dokter meresepkan obat secara berlebihan (*over prescribing*) atau memberikan obat tidak tepat (*incorrect prescribing*) pada penderita usia lanjut (Rahmawati *et al.*, 2008).

Pada usia lanjut banyak hal lain yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan obat, karena pasien golongan lansia mengalami perubahan fisiologi dalam sistem dan organ tubuhnya sehingga akan mempengaruhi respon tubuh terhadap obat. Adapun prinsip umum penggunaan obat usia lanjut adalah memberikan obat dengan indikasi yang tepat, memberikan rasio manfaat yang paling menguntungkan dan tidak berinteraksi dengan obat lain atau penyakit lain, menyesuaikan dosis obat berdasarkan dosis klinik pasien dengan memonitor kadar plasma pasien, memberikan regimen dosis yang sederhana dan sediaan obat yang mudah ditelan untuk memelihara kepatuhan pasien, memeriksa secara berkala semua obat yang digunakan pasien dan menghentikan obat yang tidak diperlukan lagi (Manjoer, 2004).

Resiko terjadinya *drug related problems* dapat meningkat seiring dengan terjadinya perubahan fisiologis pada pasien geriatri yang akan mempengaruhi kondisi farmakokinetik dan farmakodinamik dari pasien geriatri tersebut. Farmakokinetik terkait dengan bagaimana tubuh mengabsorpsi, mentransformasi dan mengeksresikan obat. Farmakodinamik adalah efek obat terhadap tubuh. Seiring dengan peningkatan usia, akan terjadi peningkatan waktu paruh dan kadar obat dalam bentuk aktif, dimana untuk beberapa obat, peningkatan dalam bentuk aktif ini akan menghasilkan efek yang lebih besar pada pasien usia lanjut (Tobat, 2011). Pasien geriatri membutuhkan lebih banyak obat untuk terapi suatu penyakit sehingga dengan

banyaknya obat yang digunakan akan memperbesar kemungkinan terjadinya *drug related problems*. *Drug related problems* dapat berupa obat yang di butuhkan, obat yang tidak dibutuhkan, obat tidak tepat, dosis kurang, dosis berlebih, dan interaksi obat dalam pengobatan osteoarthritis yang dapat menimbulkan kerugian bagi pasien.

Tingginya prevalensi osteoarthritis pada lansia dan tingginya potensi *drug related problems* yang dapat terjadi seiring dengan pengobatan osteoarthritis pada lansia untuk itu peneliti tertarik melakukan penelitian tentang kesesuaian tata laksana terapi berdasarkan pedoman tata laksana dari *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 2012 dan melihat potensi interaksi obat yang terjadi selama pengobatan osteoarthritis pada lansia di instalasi rawat jalan Rumah Sakit Daerah dr. H Koesnadi Bondowoso.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka perumusan masalah yang dapat dikembangkan adalah:

- 1.2.1. Bagaimana profil pasien dan profil pengobatan osteoarthritis pada pasien osteoarthritis di instalasi rawat jalan rumah sakit umum dr. H Koesnadi Bondowoso tahun 2013?
- 1.2.2. Bagaimana kesesuaian tata laksana pengobatan pasien osteoarthritis di instalasi rawat jalan rumah sakit umum dr. H Koesnadi Bondowoso dengan pedoman ACR (*American College of Rheumatology*) tahun 2012?
- 1.2.3. Adakah potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien usia lanjut dengan pengobatan osteoarthritis di instalasi rawat jalan rumah sakit umum dr. H Koesnadi Bondowoso tahun 2013.

## 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah :

- 1.3.1. Untuk mengetahui profil pasien dan profil pengobatan osteoarthritis pada pasien osteoarthritis di instalasi rawat jalan rumah sakit umum dr. H Koesnadi Bondowoso tahun 2013.

- 1.3.2. Untuk mengetahui kesesuaian tata laksana pengobatan pasien osteoarthritis di instalasi rawat jalan rumah sakit umum dr. H Koesnadi Bondowoso dengan pedoman ACR (*American College Rheumatology*) tahun 2012.
- 1.3.3. Untuk mengetahui potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien usia lanjut dengan pengobatan osteoarthritis di instalasi rawat jalan rumah sakit umum dr. H Koesnadi Bondowoso tahun 2013.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi beberapa pihak, antara lain:

##### **1.4.1 Bagi Peneliti**

- a. Memberikan sumbangan pengetahuan terhadap penelitian dibidang Farmasi Klinik.
- b. Berpartisipasi dalam *pharmaceutical care* terutama pada monitoring pengobatan pasien penderita osteoarthritis.
- c. Bermanfaat untuk meningkatkan wawasan dan pengetahuan tentang penyakit osteoarthritis dan menambah pengalaman.
- d. Sebagai bahan masukan bagi peneliti lain yang membutuhkan data penelitian ini.

##### **1.4.2 Bagi Rumah Sakit**

- a. Mengenal pasti kemungkinan pasien yang menderita penyakit osteoarthritis.
- b. Dapat menjadi sumber informasi yang diperlukan untuk mengurangi risiko terjadinya osteoarthritis.
- c. Memberikan informasi yang tepat kepada tenaga medis (apoteker dan dokter) tentang pemilihan obat osteoarthritis.



#### 1.4.3 Bagi Masyarakat

- a. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai faktor risiko osteoarthritis sehingga masyarakat mengetahui faktor risiko osteoarthritis dan dapat melakukan tindakan pencegahan.
- b. Memberikan dasar untuk penelitian selanjutnya.



## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Osteoarthritis

#### 2.1.1 Definisi Osteoarthritis

Osteoarthritis adalah penyakit tulang degeneratif yang ditandai oleh pengeroposan kartilago artikular (sendi). Tanpa adanya kartilago sebagai penyangga, tulang di bawahnya mengalami iritasi, yang menyebabkan degenerasi sendi. Osteoarthritis dapat terjadi secara idiopatik (tanpa diketahui sebabnya) atau dapat terjadi setelah trauma, dengan stres berulang atau berkaitan dengan deformitas kongenital. Individu yang mengalami hemofilia atau kondisi lain yang ditandai oleh pembengkakan sendi kronis dan edema, dapat mengalami osteoarthritis. Osteoarthritis sering dijumpai pada lansia, yang mengenai lebih dari 70% pria dan wanita yang berusia di atas 65 tahun. Obesitas dapat memperburuk kondisi ini (Corwin, 2009).

#### 2.1.2 Epidemiologi Osteoarthritis

Insidensi dan prevalensi Osteoarthritis (OA) bervariasi pada masing-masing negara, tetapi data pada berbagai negara menunjukkan, bahwa arthritis jenis ini adalah yang paling banyak ditemui, terutama pada kelompok usia dewasa dan usia lanjut. Prevalensinya meningkat sesuai pertambahan usia. Data radiografi menunjukkan bahwa OA terjadi pada sebagian besar usia lebih dari 65 tahun, dan pada hampir setiap orang pada usia 75 tahun. OA ditandai dengan nyeri dan kaku pada sendi, serta adanya hendaya keterbatasan gerakan (Depkes, 2006).

*The National Arthritis Data Work Group* dengan menggunakan *The First National Health and Nutritional Examination Survey* (HANES I) dan data lain meramalkan, bahwa pada tahun 2020 diperkirakan 18,2% masyarakat Amerika akan menderita osteoarthritis. Perempuan di Amerika ternyata lebih sering terkena osteoarthritis; perempuan tua mempunyai kemungkinan terkena osteoarthritis lutut dan tangan dua kali lipat daripada laki-laki. Osteoarthritis lutut menyerang perempuan kulit hitam dua kali lipat dibanding kulit putih. Osteoarthritis panggul lebih sering menyerang

Kaukasia dibanding ras China, East Indian, dan Indian. Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis pada usia 45-54 tahun mencapai 46,3 % , usia 55-64 tahun mencapai 56,4 % , usia 65-74 tahun mencapai 62,9 % dan usia lebih dari 75 tahun mencapai 65,4 % (Depkes, 2008). Data di Indonesia, diketahui sekitar 56,7% pasien di poliklinik Rheumatologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta didiagnosis menderita salah satu jenis osteoarthritis ( Depkes, 2006).

### 2.1.3 Etiologi Osteoarthritis

Terdapat beberapa teori tentang etiologi penyakit osteoarthritis, akan tetapi masih tetap menjadi perdebatan. Beberapa faktor risiko yang berperan dalam kejadian osteoarthritis diantaranya adalah kadar estrogen rendah, kadar *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) rendah, usia, obesitas, jenis kelamin wanita, ras, genetik, aktifitas fisik yang melibatkan sendi yang bersangkutan, trauma, tindakan bedah orthopedik seperti menisektomi, kepadatan massa tulang, merokok, *endothelial cell stimulating factor* dan diabetes mellitus (Depkes, 2006).

Terjadinya osteoarthritis tidak lepas dari banyak persendian yang ada di dalam tubuh manusia. Sebanyak 230 sendi menghubungkan 206 tulang yang memungkinkan terjadinya gesekan. Untuk melindungi tulang dari gesekan, di dalam tubuh ada tulang rawan. Namun karena berbagai faktor risiko yang ada, maka terjadi erosi pada tulang rawan dan berkurangnya cairan pada sendi. Tulang rawan sendiri berfungsi untuk meredam getar antar tulang. Tulang rawan terdiri atas jaringan lunak kolagen yang berfungsi untuk menguatkan sendi, proteoglikan yang membuat jaringan tersebut elastis dan air (70% bagian) yang menjadi bantalan, pelumas dan pemberi nutrisi (Creamer & Hochberg, 1997).

Kondrosit adalah sel yang tugasnya membentuk proteoglikan dan kolagen pada rawan sendi. Osteoarthritis terjadi akibat kondrosit gagal mensintesis matriks yang berkualitas dan memelihara keseimbangan antara degradasi dan sintesis matriks ekstraseluler, termasuk produksi kolagen tipe I, III, VI dan X yang berlebihan dan sintesis proteoglikan yang pendek. Hal tersebut menyebabkan terjadi perubahan pada diameter dan orientasi dari serat kolagen yang mengubah biomekanik dari tulang

rawan, sehingga tulang rawan sendi kehilangan sifat kompresibilitasnya yang unik (Setiyohadi, 2003; Klippel *et al.*, 1994; Price & Wilson, 1995).

Selain kondrosit, sinoviosit juga berperan pada patogenesis osteoarthritis, terutama setelah terjadi sinovitis, yang menyebabkan nyeri dan perasaan tidak nyaman. Sinoviosit yang mengalami peradangan akan menghasilkan *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) dan berbagai sitokin yang akan dilepaskan ke dalam rongga sendi dan merusak matriks rawan sendi serta mengaktifkan kondrosit. Pada akhirnya tulang subkondral juga akan ikut berperan, dimana osteoblas akan terangsang dan menghasilkan enzim proteolitik (Setiyohadi, 2003; Price & Wilson, 1995).

Agrekanase merupakan enzim yang akan memecah proteoglikan di dalam matriks rawan sendi yang disebut agrekan. Ada dua tipe agrekanase yaitu agrekanase 1 (ADAMTs-4) dan agrekanase 2 (ADAMTs-11). MMPs diproduksi oleh kondrosit, kemudian diaktifkan melalui kaskade yang melibatkan proteinase serin (aktivator plasminogen, plasminogen, plasmin), radikal bebas dan beberapa MMPs tipe membran. Kaskade enzimatik ini dikontrol oleh berbagai inhibitor, termasuk TIMPs dan inhibitor aktifator plasminogen. Enzim lain yang turut berperan merusak kolagen tipe II dan proteoglikan adalah katepsin, yang bekerja pada pH rendah, termasuk proteinase aspartat (katepsin D) dan proteinase sistein (katepsin B, H, K, L dan S) yang disimpan di dalam lisosom kondrosit. Hialuronidase tidak terdapat di dalam rawan sendi, tetapi glikosidase lain turut berperan merusak proteoglikan (Klippel *et al.*, 1994).

Berbagai sitokin turut berperan merangsang kondrosit dalam menghasilkan enzim perusak rawan sendi. Sitokin-sitokin pro-inflamasi akan melekat pada reseptor di permukaan kondrosit dan sinoviosit dan menyebabkan transkripsi gene MMP sehingga produksi enzim tersebut meningkat. Sitokin yang terpenting adalah IL-1, selain sebagai sitokin pengatur (IL-6, IL-8, LIFI) dan sitokin inhibitor (IL-4, IL-10, IL13 dan IFN- $\gamma$ ). Sitokin inhibitor ini bersama IL-Ira dapat menghambat sekresi berbagai MMPs dan meningkatkan sekresi TIMPs. Selain itu, IL-4 dan IL-13 juga

dapat melawan efek metabolik IL-1. IL-1 juga berperan menurunkan sintesis kolagen tipe II dan IX dan meningkatkan sintesis kolagen tipe I dan III, sehingga menghasilkan matriks rawan sendi yang berkualitas buruk (Setiyohadi, 2003; Creamer & Hochberg, 1997).

#### 2.1.4 Faktor Resiko Osteoarthritis

Berikut ini adalah beberapa faktor resiko terkait terjadinya Osteoarthritis, diantaranya:

##### 1. Obesitas

Osteoarthritis panggul, lutut, dan tangan sering dihubungkan dengan peningkatan berat badan. Obesitas merupakan penyebab yang mengawali osteoarthritis, bukan sebaliknya bahwa obesitas disebabkan immobilitas akibat rasa sakit karena OA. Pembebanan lutut dan panggul dapat menyebabkan kerusakan kartilago, kegagalan ligamen dan dukungan struktural lain (Depkes, 2006). Studi di Chingford menunjukkan bahwa untuk setiap peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebesar 2 unit (kira-kira 5 kg berat badan), rasio odds untuk menderita osteoarthritis lutut secara radiografik meningkat sebesar 1,36 poin. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa semakin berat tubuh akan meningkatkan risiko menderita osteoarthritis lutut (Maharani, 2007). Setiap penambahan berat + ½ kg, tekanan total pada satu lutut meningkat sebesar + 1–1½ kg. Setiap penambahan 1 kg meningkatkan risiko terjadinya osteoarthritis sebesar 10%. Bagi orang yang obes, setiap penurunan berat walau hanya 5 kg akan mengurangi faktor risiko osteoarthritis di kemudian hari sebesar 50% (Depkes, 2006).

##### 2. Usia

Usia merupakan determinan utama pada osteoarthritis. Dari semua faktor resiko untuk timbulnya osteoarthritis, faktor ketuan adalah yang terkuat (Soeroso *et al.*, 2007). Data radiografi menunjukkan bahwa osteoarthritis terjadi pada sebagian besar usia lebih dari 65 tahun, dan pada hampir setiap orang pada usia 75 tahun. Penyakit osteoarthritis ditandai dengan adanya nyeri dan kaku pada sendi, serta keterbatasan gerakan (Depkes, 2006).

### 3. Jenis Kelamin

Secara keseluruhan, di bawah 45 tahun frekuensi osteoarthritis kurang lebih sama pada laki-laki dan wanita, tetapi di atas 50 tahun (setelah menopause) frekuensi osteoarthritis lebih banyak pada wanita daripada pria. Hal ini terjadi pada masa usia 50 – 80 tahun wanita mengalami pengurangan hormon estrogen yang signifikan (Soeroso *et al*, 2007). Pada perempuan menopause, akan terjadi penumpukan lemak terutama pada sendi bagian bawah dan menyebabkan peningkatan beban pada sendi serta berkurangnya hormon estrogen yang memegang peranan penting dalam faktor resiko yang dapat menyebabkan osteoarthritis walaupun mekanisme kerjanya belum dapat diketahui dengan jelas namun estrogen dapat menurunkan endapan lemak dalam tubuh (Arisa, 2012).

### 4. Okupasi, olahraga, trauma

Hubungan antara okupasi dengan risiko terserang osteoarthritis tergantung dari tipe dan intensitas aktivitas fisiknya. Aktivitas dengan gerakan berulang atau cedera akan meningkatkan risiko terjadinya osteoarthritis. Aktivitas fisik dengan tekanan berulang pada tangan atau tubuh bagian bawah akan meningkatkan risiko osteoarthritis pada sendi yang terkena tekanan. Pada pelari jarak jauh mempunyai risiko terjadinya osteoarthritis lebih besar karena terjadinya cedera. Pada saat cedera akan mempengaruhi peningkatan risiko osteoarthritis. Cedera ligamen pada manula cenderung menyebabkan osteoarthritis berkembang lebih cepat dibanding orang muda dengan cedera yang sama (Depkes, 2006).

### 5. Suku bangsa

Prevelensi dan pola terkenanya sendi pada osteoarthritis nampaknyaterdapat perbedaan di antara masing-masing suku bangsa. Misalnya osteoarthritis paha lebih jarang diantara orang-orang kulit hitam dan Asia dari pada Kaukasia. Osteoarthritis lebih sering dijumpai pada orang-orang Amerika asli (Indian) daripada orang-orang kulit putih. Hal ini mungkin berkaitan dengan perbedaan cara hidup maupun perbedaan pada frekuensi kelainan kongenital dan pertumbuhan (Soeroso *et al*, 2007).

## 6. Genetik

Faktor keturunan mempunyai peran terhadap terjadinya osteoarthritis. Sinovitis yang terjadi acapkali dihubungkan dengan adanya mutasi genetik, yaitu gen *Ank*. Gen tersebut berkaitan dengan peningkatan pirofosfat intraselular dua kali lipat, dimana deposit pirofosfat diyakini dapat menyebabkan sinovitis. Pengaruh faktor genetik mempunyai kontribusi sekitar 50% terhadap risiko terjadinya osteoarthritis tangan dan panggul (Depkes, 2006). Faktor genetik diduga juga berperan pada kejadian osteoarthritis lutut, hal tersebut berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan (Maharani, 2007).

## 7. Nutrisi

Fakta menunjukkan bahwa paparan terhadap oksidan bebas secara terus menerus dalam jangka waktu lama berkontribusi terhadap berkembangnya penyakit yang berkaitan dengan penuaan (penyakit degeneratif), termasuk osteoarthritis. Karena antioksidan dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan jaringan, maka asupan tinggi dari antioksidan dipostulasikan dapat melindungi pasien terhadap osteoarthritis. Metabolisme normal dari tulang tergantung pada adanya vitamin D. Kadar vitamin D yang rendah di jaringan dapat mengganggu kemampuan tulang untuk merespons secara optimal proses terjadinya osteoarthritis dan akan mempengaruhi perkembangannya. Kemungkinan Vitamin D mempunyai efek langsung terhadap kondrosit di kartilago yang mengalami osteoarthritis, yang terbukti membentuk kembali reseptor vitamin D (Depkes, 2006).

## 8. Hormonal

Pada kartilago terdapat reseptor estrogen, dan estrogen mempengaruhi banyak penyakit inflamasi dengan merubah pergantian sel, metabolisme, dan pelepasan sitokin. Perempuan perimenopause rupanya lebih cenderung menderita *arthritis inflamatorik*. Ini memberi kesan bahwa estrogen berperan dalam osteoarthritis. Tampaknya perempuan yang mendapat *estrogen replacement therapy* mempunyai kemungkinan menderita osteoarthritis lebih kecil daripada yang tidak, tetapi studi

estrogen dan osteoarthritis pada binatang memberikan hasil yang bertentangan (Depkes, 2006).

Berdasarkan *The American Geriatrics Society* faktor resiko osteoarthritis dapat digolongkan sebagai berikut:

Tabel 2.1 Faktor Risiko untuk Osteoarthritis

Dapat dirubah	Potensial dapat dirubah	Tidak dapat dirubah
Kegemukan / obesitas	Trauma	Umur
Kelemahan otot	Berkurangnya proprioception	Jenis Kelamin
Aktivitas fisik berat	Biomekanik sendi yang jelek (misal, kelemahan sendi/laxity)	Keturunan
Tidak aktif		Kongenital

(Sumber: Depkes, 2006)

#### 2.1.5 Hubungan Osteoarthritis dengan Asam Urat

Asam urat merupakan sebutan orang awan untuk rematik pirai (*gout arthritis*). Selain osteoarthritis, asam urat merupakan jenis rematik artikuler terbanyak yang menyerang penduduk Indonesia. Penyakit ini merupakan gangguan metabolik karena asam urat (*uric acid*) menumpuk dalam jaringan tubuh, yang kemudian dibuang melalui urin. Pada kondisi *gout*, terdapat timbunan atau defosit kristal asam urat didalam persendian (Wijayakusuma, 2006). Selain itu asam urat merupakan hasil metabolisme normal dari pencernaan protein (terutama dari daging, hati, ginjal, dan beberapa jenis sayuran seperti kacang dan buncis) atau dari penguraian senyawa purin yang seharusnya akan dibuang melalui ginjal, feses, atau keringan (Sustrani, 2004).

Hiperurisemia (konsentrasi asam urat dalam serum yang lebih besar dari 7,0 mg/dl) dapat menyebabkan penumpukan kristal monosodium urat. Peningkatan atau penurunan kadar asam urat serum yang mendadak mengakibatkan serangan gout. Apabila kristal urat mengendap dalam sebuah sendi, maka selanjutnya respon inflamasi akan terjadi dan serangan gout pun dimulai. Apabila serangan terjadi berulang-ulang, mengakibatkan penumpukan kristal natrium urat yang dinamakan tofus akan mengendap dibagian perifer tubuh seperti ibu jari kaki, tangan, dan telinga.



Pada kristal monosodium urat yang ditemukan tersebut dengan imunoglobulin yang berupa IgG. Selanjutnya imunoglobulin yang berupa IgG akan meningkat fagositosis kristal dengan demikian akan memperlihatkan aktivitas imunologik (Smeltzer & Bare, 2001).

#### 2.1.6 Patofisiologi Osteoarthritis

Osteoarthritis adalah penyakit sendi yang paling sering mengenai rawan kartilago. Kartilago merupakan jaringan licin yang membungkus ujung-ujung tulang persendian. Kartilago yang sehat memungkinkan tulang-tulang menggelincir sempurna satu sama lain. Selain itu kartilago dapat menyerap renjatan (*shock*) dari gerakan fisik (Depkes, 2006).

Yang terjadi pada penderita osteoarthritis ialah perubahan dalam komposisi glikosaminoglikan dengan peningkatan keratin sulfat dan penurunan rasio kondroitin 4-sulfat terhadap kondroitin 6-sulfat. Perubahan ini dapat mengganggu interaksi kolagen-*croteoglikan* pada kartilago. Kandungan kolagen tidak berubah sampai penyakit menjadi parah. Peningkatan dalam sintesis kolagen dan perubahan distribusi dan diameter serat dapat terlihat. Peningkatan aktivitas metabolik yang ditandai dengan peningkatan sintesis matriks yang dikontrol oleh kondrosit, dianggap merupakan suatu respon perbaikan terhadap kerusakan. Tulang subkondral yang berdekatan dengan kartilago artikular juga mengalami pergantian tulang yang lebih cepat, dengan peningkatan aktivitas *osteoklast* dan *osteoblast*. Terdapat hubungan antara pelepasan peptida vaso-aktif dan matriks *metalloproteinase*, neovaskularisasi, dan peningkatan permeabilitas kartilago yang berdekatan. Peristiwa ini selanjutnya mengakibatkan degradasi kartilago dan pada akhirnya hilangnya kartilago, berakibat pada rasa sakit dan deformitas sendi. Mikrofraktur berakibat pada produksi *callus* dan *osteoid*. Tulang baru (osteofit) terbentuk pada tepi sendi, jauh dari area destruksi kartilago (Dipiro *et al.*, 2008).

## 2.1.7 Klasifikasi Osteoartritis

### 2.1.7.1 Klasifikasi Osteoartritis berdasarkan Etiologi

Berdasarkan etiologi, Osteoartritis dapat terjadi secara primer (idiopatik) maupun sekunder. Klasifikasi Osteoartritis berdasarkan etiologi dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 2.2 Klasifikasi Osteoartritis berdasarkan Etiologinya

<b>Primer (idiopatik) Osteoartritis</b>	
Tipe paling umum, tanpa penyebab yang jelas	
Lokalisasi osteoartritis	Mempengaruhi satu atau dua sendi
General osteoartritis	Mempengaruhi tiga atau lebih sendi
Erosif osteoartritis	Menggambarkan adanya erosi dan tanda proliferasi di proksimal dan distal sendi interfartangeal tangan
<b>Sekunder Osteoartritis</b>	
Penyebab diketahui	Trauma (akut/kronis) Gangguan sendi Gangguan metabolik sistemik atau gangguan endokrin dan beberapa gangguan lain

(Sumber: Hansen K.E; Elliot M.E., 2005).

### 2.1.7.2 Klasifikasi Osteoartritis berdasarkan lokasi sendi yang terkena

Klasifikasi ini digunakan dalam penatalaksanaan osteoartritis secara menyeluruh, baik secara farmakologi maupun non farmakologi. Penanganan osteoartritis tidak hanya pada sendi lutut, panggul, lumbal tetapi juga dapat mengenai sendi-sendi dibawah ini:

Tabel 2.3 Klasifikasi Osteoarthritis berdasarkan Lokasi Sendi yang Terkena

<b>OA Tangan</b>	Nodus Heberden dan Bouchard (nodal) Arthritis erosif interfalang Karpal-metakarpal I
<b>OA Lutut</b>	Bony enlargement Genu valgus Genu varus
<b>OA Kaki</b>	Haluks valgus Haluks rigidus Jari kontraktur ( <i>hammer/cock-up toes</i> ) Talonavikulare
<b>OA Koksa (Panggul)</b>	Eksentrik (superior) Kosentrik (aksial, medial) Difus (koksa senilis)
<b>OA Vertebra</b>	Sendi apofiseal Sendi intervertebral Spondilosis (osteofit) Ligamentum (hiperostosis, penyakit <i>Forestier</i> , <i>diffuse idiopathic skeletal hyperostosis=DISH</i> )
<b>OA di tempat lainnya</b>	Glenohumeral Akromioklavikular Tibiotalar Sakroiliaka Temporomandibular
<b>OA generalisata/sistemik</b>	Meliputi 3 atau lebih daerah yang tersebut diatas

(Sumber: Sellam J *et al.*, 2009)

Memahami fisiologi artikular kartilago melampaui teori *wear-and-tear*. Teori-teori terdahulu terkesan bahwa pada sendi yang mengalami osteoarthritis, kartilago tererosi secara pasif. Padahal kenyataannya adalah terjadi peningkatan aktivitas metabolik yang tampak sebagai suatu respons perbaikan akibat perusakan sendi yang sedang berlangsung. Perubahan pada sendi osteoarthritis merefleksikan proses kompensasi untuk memelihara fungsi sendi dalam menghadapi perusakan. Patogenesis osteoarthritis tidak hanya melibatkan faktor-faktor gaya biomekanis, tetapi juga inflamasi, biokimia, dan imunologi. Untuk memahami patofisiologi osteoarthritis, perlu mengenali sendi yang normal (Hansen & Elliot, 2005).

#### 2.1.8 Gambaran Klinis Osteoarthritis

- a. Nyeri dan kekakuan pada satu atau lebih sendi, biasanya pada tangan, pergelangan tangan, kaki, lutut, spina bagian atas dan bawah, panggul serta bahu. Nyeri dapat berkaitan dengan rasa kesemutan, terutama pada malam hari (Corwin, 2009). Nyeri berkurang apabila pasien beristirahat, dan bertambah bila sendi digerakkan atau memikul beban tubuh. Dapat pula terjadi kekakuan sendi setelah sendi tersebut tidak digerakkan beberapa lama, tetapi kekakuan ini akan hilang setelah sendi digerakkan. Kekakuan pada pagi hari, jika terjadi, biasanya hanya bertahan selama beberapa menit, dibandingkan dengan kekakuan sendi di pagi hari yang disebabkan oleh artritis reumatoid yang terjadi lebih lama (Price & Wilson, 2006).
- b. Pembengkakan sendi yang terkena, disertai penurunan rentang gerak. Sendi mungkin tampak mengalami deformitas (Corwin, 2009).
- c. Nodus Heberden, pertumbuhan tulang di sendi interfalangeal distal pada jari tangan, dapat terbentuk (Corwin, 2009).
- d. Spasme otot atau tekanan pada saraf di daerah sendi yang terganggu adalah sumber nyeri (Price & Wilson, 2006).

- e. Gambaran lainnya adalah keterbatasan dalam gerakan (terutama tidak dapat berekstensi penuh), nyeri tekan lokal, pembesaran tulang di sekitar sendi, sedikit efusi sendi, dan krepitasi (Price & Wilson, 2006).

#### 2.1.8.1 Keadaan Klinik Osteoartritis

##### a. Secara Umum

1. Menurut pengobatan medis, pasien memiliki gejala ringan selama beberapa bulan atau beberapa tahun, pengobatan sendiri biasa dilakukan pada pasien dengan gejala ringan.
2. Biasanya terjadi pada pasien usia lebih dari 50 tahun.

##### b. Gejala

1. Kebanyakan seluruh pasien mengalami nyeri pada sendi, utamanya tangan, lutut dan panggul.
2. Nyeri biasanya terjadi ketika sendi digerakkan namun lama-kelamaan nyeri muncul meskipun sedang beristirahat.
3. Kekakuan sendi dapat diatasi dengan gerakan dan dapat terjadi lagi jika beristirahat.

##### c. Tanda-tanda

1. Kekakuan sendi dengan atau tanpa pembengkakan sendi.
2. Crepitus merupakan suara seperti patah atau pergeseran sendi ketika digerakkan yang diakibatkan oleh permukaan sendi yang berubah.
3. Gerakan sendi yang terbatas mungkin disebabkan oleh ketidakstabilan sendi.
4. Pada penyakit yang sudah parah dapat terjadi perubahan bentuk sendi.

##### d. Uji Laboratorium

Tidak ada uji laboratorium yang spesifik untuk diagnosis.

##### e. Test Radiologi (Uji Rontgen)

1. Pada penyakit yang lebih parah ditemukan osteofit diantara ruang sendi.

2. Struktur yang tidak normal dan penggabungan sendi pada penyakit yang sangat parah (Dipiro *et al.*, 2008).

#### 2.1.9 Penatalaksanaan Osteoarthritis

- a. Keseimbangan antara istirahat dan kerja sendi, yang diarahkan untuk meminimalkan inflamasi, tetapi mempertahankan rentang gerak, sangat membantu (Corwin, 2009).
- b. Pembedahan mungkin diperlukan untuk memperbaiki deformitas atau mengganti sendi (Corwin, 2009). Penatalaksanaan osteoarthritis dengan cara operasi dirancang untuk membuang badan-badan yang lepas, memperbaiki jaringan penyokong yang rusak, atau untuk menggantikan seluruh sendi. Bedah artroskopi memungkinkan pelaksanaan berbagai macam prosedur operasi dengan morbiditas yang lebih kecil daripada operasi biasa. Partikel-partikel kartilago dapat juga dibuang dengan efisiensi yang sama bila dibandingkan dengan cara operasi biasa (Price & Wilson, 2006).
- c. Bentuk operasi lain yang dipakai untuk mengatasi osteoarthritis adalah osteotomi angulasi. Hal ini dipakai untuk mengobati osteoarthritis lutut yang hanya mempengaruhi satu kompartemen saja. Nyeri sendi dapat dihilangkan dengan memperbaiki deformitas varus atau valgus dengan cara menyambungkan satu bagian rawan sendi yang sehat dengan rawan sendi lain yang juga masih sehat (Price & Wilson, 2006).
- d. Melindungi sendi dari trauma tambahan penting untuk memperlambat perjalanan penyakit ini. Evaluasi pola bekerja dan aktivitas sehari-hari membantu untuk menghilangkan segala kegiatan yang meningkatkan tegangan berat badan pada sendi yang sakit. Tongkat atau alat pembaantu berjalan dapat mengurangi berat badan yang harus ditanggung oleh sendi lutut dan panggul secara cukup berarti. Mengurangi berat badan apabila pasien memiliki berat badan yang gemuk dapat menurunkan beban yang harus dipikul oleh sendi lutut dan sendi panggul (Price & Wilson, 2006).

- e. Pemakaian obat-obatan dirancang untuk mengontrol nyeri pada sendi dan untuk mengendalikan timbulnya sinovitis. Obat-obat analgesik yang dapat dibeli bebas seperti asetaminofen, aspirin, dan ibuprofen biasanya cukup untuk menghilangkan nyeri. Aspirin dan ibuprofen memiliki keuntungan lebih dalam mengontrol sinovitis. Obat-obat anti-inflamasi non-steroid sering dipakai untuk menghilangkan nyeri dan mengontrol sinovitis. Efek samping obat-obatan ini biasanya lebih sering dijumpai pada pasien yang lebih tua, maka pemberian obat harus dipertimbangkan secara hati-hati karena banyak orang usia lanjut yang menderita osteoarthritis (Price & Wilson, 2006).

## 2.2 Manifestasi Klinik Osteoarthritis

- a) Prevalensi dan keparahan osteoarthritis meningkat seiring usia. Faktor resiko yang potensial meliputi obesitas, penggunaan berulang melalui pekerjaan atau aktivitas di waktu luang, trauma persendian, dan hereditas.
- b) Presentasi klinis tergantung pada durasi dan keparahan penyakit serta jumlah sendi yang dipengaruhi. Gejala yang dominan adalah rasa sakit yang dalam dan terlokalisasi berhubungan dengan sendi yang dipengaruhi. Pada awal osteoarthritis, rasa sakit mengiringi aktivitas persendian dan berkurang dengan istirahat. Selanjutnya, rasa sakit terjadi walaupun dengan aktivitas yang minimal atau pada saat istirahat.
- c) Sendi yang paling umum dipengaruhi adalah sendi interfalangeal distal dan proksimal (DIP dan PIP) pada tangan, sendi karpometakarpal (CMC) pertama, lutut, pinggul, tulang belakang serviks dan lumbar, serta sendi *metatarsofalangeal* (MTP) pertama pada jari kaki.
- d) Selain rasa sakit, keterbatasan pergerakan, kekakuan, crepitus, dan deformitas dapat terjadi juga. Pasien dengan *lower extremity involvement* dapat melaporkan adanya perasaan kelelahan atau ketidakstabilan.
- e) Kekakuan sendi berlangsung kurang dari 30 menit dan sembuh dengan bergerak. Pembesaran sendi berhubungan dengan proliferasi tulang atau

- penebalan sinovium dan kapsul sendi. Adanya rasa hangat, kemerahan dan sendi yang empuk mengesankan terjadinya inflamasi sinovitis.
- f) Deformitas sendi dapat terjadi pada tahap selanjutnya sebagai akibat dari *subluxasi*, kolaps-nya tulang subkondral, pembentukan tonjolan tulang, atau pertumbuhan tulang berlebih.
  - g) Pemeriksaan fisik terhadap sendi ditandai dengan "pengempukkan", krepitasi, dan mungkin pembesaran sendi. Nodus Heberden dan Bouchard secara berturut-turut merupakan pembesaran tulang (osteofit) dari sendi DIP dan PIP (Dipiro *et al.*, 2008).

### 2.3 Terapi Osteoarthritis

Sasaran penatalaksanaan adalah mempertahankan dan meningkatkan kualitas hidup. Terapi farmakologis untuk penatalaksanaan rasa nyeri, paling efektif bila dikombinasikan dengan strategi terapi non farmakologis. Terapi non farmakologis adalah dasar dari rencana asuhan kefarmasian untuk osteoarthritis, harus dilaksanakan untuk semua pasien dan dimulai sebelum atau bersama-sama dengan analgesik sederhana seperti parasetamol. Komunikasi antara pasien, klinisi, dan farmasis merupakan faktor yang penting dalam penatalaksanaan rasa nyeri (Dipiro *et al.*, 2008).

#### 2.3.1 Terapi farmakologis berdasarkan ACR (*American College of Rheumatology*)

##### 2.3.1.1 Osteoarthritis Tangan

Pasien dengan osteoarthritis tangan harus ditangani menggunakan NSAID (*Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs* atau obat anti inflamasi non steroid) baik topikal atau oral, capsaicin topikal, atau tramadol. Untuk pasien dengan keterlibatan sendi *trapeziometacarpal* yang meminta suntikan intra artikular, ahli medis merekomendasikan untuk tidak menggunakan kortikosteroid intra artikular atau *hyaluronates* dan tidak memberikan rekomendasi pada pilihan antara kortikosteroid dan *hyaluronates*, jika penyedia pengobatan memutuskan untuk memberikan suntikan. Untuk pasien dengan inflamasi *interphalangeal* osteoarthritis, ahli medis merekomendasikan bahwa tidak baik menggunakan methotrexate oral atau



sulfasalazine dan tidak memberikan rekomendasi terhadap penggunaan *hydroxychloroquine*. Rekomendasi untuk tidak menggunakan modalitas sebagian besar didasarkan pada tidak adanya bukti dari RCT (*Randomized Controlled Trial* atau percobaan control secara acak) dalam mendukung manfaat dari penggunaan modalitas ini dan potensi bahaya dari agen serta prosedur ini (Hochberg *et al*, 2012).

#### 2.3.1.2 Osteoarthritis Lutut

Ahli medis merekomendasikan penggunaan *acetaminophen*, NSAID oral dan topikal, tramadol, atau intra artikular suntikan kortikosteroid. Ahli medis juga merekomendasikan bahwa penyedia layanan kesehatan tidak menggunakan suplemen gizi (misalnya, kondroitin sulfat, glukosamin) atau capsaicin topikal. Jika penyedia layanan kesehatan memilih untuk memulai menggunakan *acetaminophen* dalam dosis penuh hingga 4.000 mg / hari, pasien harus dinasihati untuk menghindari semua produk lain yang mengandung *acetaminophen*, termasuk obat flu serta produk kombinasi dengan analgesik opioid (Hochberg *et al*, 2012).

#### 2.3.1.3 Osteoarthritis Panggul

Terapi farmakologis untuk pasien dengan osteoarthritis panggul mirip dengan pasien osteoarthritis lutut kecuali tidak ada rekomendasi yang dibuat untuk *hyaluronates* intra artikular, *duloxetine*, atau NSAID topikal karena kurangnya data dari RCT (*Randomized Controlled Trial* atau percobaan control secara acak) di kedua manfaat atau keselamatan. Sekali lagi, analgesik opioid sangat dianjurkan hanya untuk pasien dengan gejala osteoarthritis panggul yang tidak memiliki respon memadai di kedua terapi non farmakologis dan farmakologis serta tidak bersedia untuk menjalani bedah *orthopedi* sendi total (Hochberg *et al*, 2012).

### 2.3.2 Terapi non farmakologis berdasarkan ACR (*American College of Rheumatology*)

#### 2.3.2.1 Osteoarthritis Tangan

Ahli medis merekomendasikan bahwa semua pasien dengan osteoarthritis tangan harus dievaluasi oleh seorang profesional kesehatan, baik penyedia perawatan

primer atau terapi okupasi dan penggunaan agen termal (di kompres) untuk menghilangkan rasa sakit serta kekakuan (Hochberg *et al*, 2012).

#### 2.3.2.2 Osteoarthritis Lutut

Ahli medis menganjurkan bahwa semua pasien dengan osteoarthritis lutut simptomatik yang kelebihan berat badan diberi konseling mengenai penurunan berat badan. Ahli medis juga merekomendasikan bahwa pasien dengan osteoarthritis lutut harus 1) berpartisipasi dalam program manajemen diri yang mungkin termasuk intervensi psikososial, 2) menggunakan bahan termal dan terapi manual dalam kombinasi dengan latihan yang diawasi oleh ahli terapi fisik, 3) berpartisipasi dalam program pengobatan tradisional cina yaitu *tai chi*, dan 4) jika perlu menggunakan alat bantu berjalan (Hochberg *et al*, 2012).

#### 2.3.2.3 Osteoarthritis Panggul

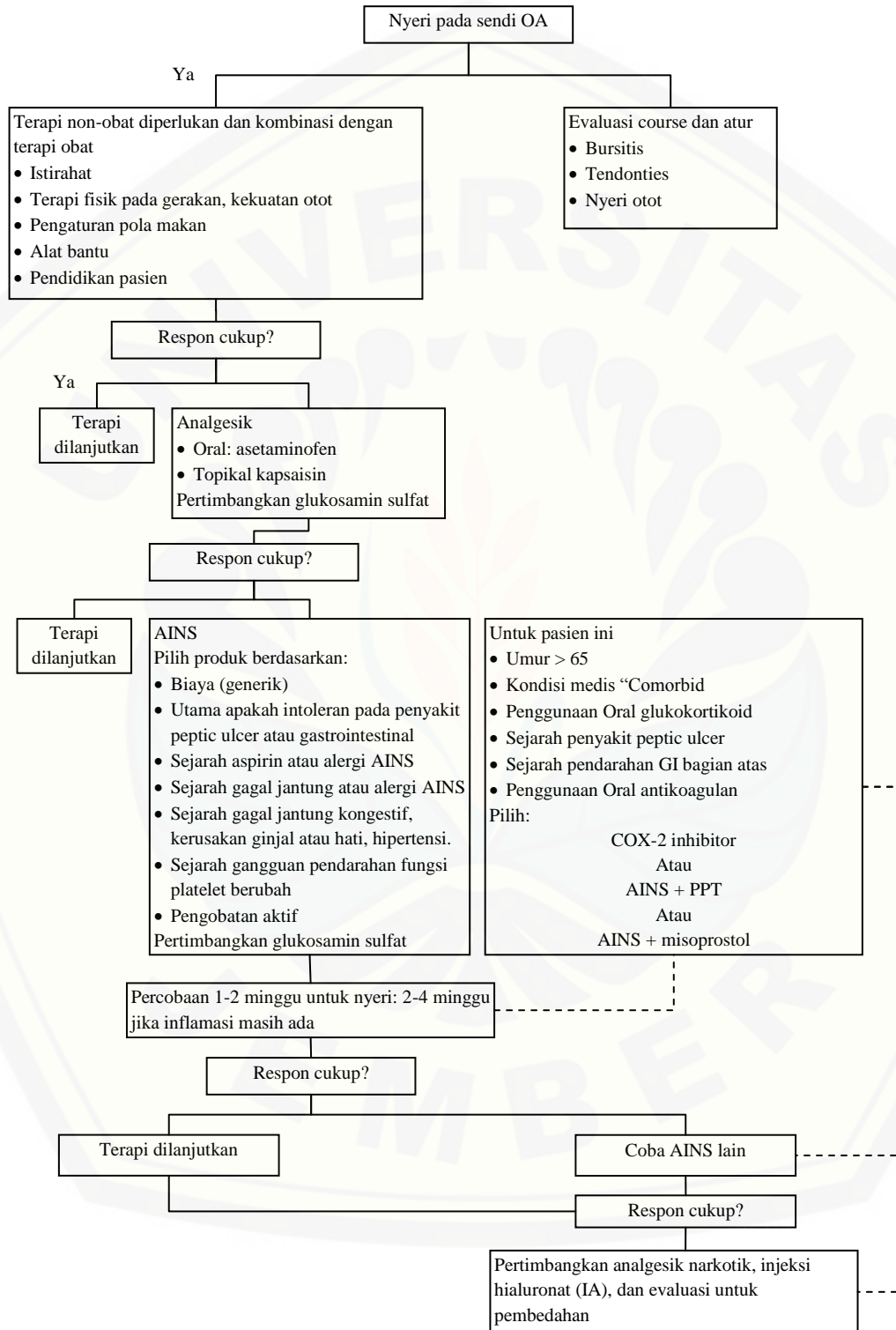
Ahli medis menganjurkan bahwa semua pasien osteoarthritis panggul dengan kelebihan berat badan diberi konseling mengenai penurunan berat badan dan merekomendasikan bahwa pasien dengan osteoarthritis panggul harus 1) berpartisipasi dalam program manajemen diri yang mungkin termasuk intervensi psikososial, 2) menggunakan bahan termal dan terapi manual dalam kombinasi dengan latihan diawasi oleh ahli terapi fisik, dan 3) jika perlu menggunakan alat bantu berjalan (Hochberg *et al*, 2012).

#### 2.3.3 Evaluasi hasil terapeutik

- a) Untuk memonitor efikasi, sumber rasa sakit pasien dapat dinilai dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS), dan rentang pergerakan sendi dapat dinilai dengan fleksi, ekstensi, abduksi, dan adduksi.
- b) Tergantung pada sendi yang dipengaruhi, pengukuran *grip strength* dan 50 kali jalan kaki dapat membantu menilai osteoarthritis tangan dan pinggul/lutut, secara berurutan.
- c) Pengukuran radiograf dapat mendokumentasikan banyaknya sendi yang terlibat dan mengikuti perkembangan terapi penyakit diantaranya penyempitan celah sendi, pembentukan osteofit, sklerosis subkondral dan pada keadaan yang

berat akan tampak kista subkondral.

- d) Pengukuran lainnya meliputi *clinician's global assesment* berdasarkan sejarah aktivitas dan keterbatasan pasien yang disebabkan osteoarthritis, sebagaimana halnya dokumentasi penggunaan analgesik atau AINS.
- e) Kuosioner *Quality of Life* (QOL) spesifik penyakit artritis berharga untuk menilai respon klinis terhadap intervensi.
- f) Pasien sebaiknya ditanyakan apakah obat yang digunakan memiliki efek samping. Mereka juga harus dimonitor untuk setiap tanda-tanda efek yang terkait obat, seperti ruam pada kulit, sakit kepala, rasa kantuk, kenaikan berat badan, atau hipertensi akibat AINS.
- g) Pengukuran serum kreatinin, profil hematologi, dan serum transaminase dengan interval 6 hingga 12 bulan berguna dalam mengidentifikasi toksisitas spesifik terhadap ginjal, hati, saluran gastrointestinal, atau sumsum tulang (Dipiro *et al.*, 2008).



Gambar 2.1 Terapi untuk Osteoarthritis (Dipiro et al., 2008).

## 2.4 Obat-obat Osteoarthritis

### 2.4.1 Paracetamol

ACR (*American College of Rheumatology*) merekomendasikan parasetamol sebagai obat pertama dalam penatalaksanaan nyeri, karena relatif aman, efikasi, dan harga murah dibanding NSAID. Paracetamol merupakan penghilang rasa sakit yang setara dengan aspirin, naproksen, ibuprofen, dan beberapa NSAID bagi beberapa pasien dengan osteoarthritis. Walau demikian ada beberapa pasien mempunyai respons lebih baik dengan NSAID. Disini paracetamol tidak mengurangi peradangan. Keuntungan penggunaan paracetamol adalah tidak mengiritasi lambung, relatif lebih aman, harga lebih murah. Peringatan: pasien dengan penyakit hati, peminum berat alkohol, dan yang minum antikoagulan atau NSAID harus hati-hati minum parasetamol karena merupakan *drug of choice* bagi pasien dengan masalah ginjal (Depkes, 2006).

#### a. Farmakologi dan mekanisme kerja

Mekanisme kerja parasetamol yang diduga sebagai efek sentral seperti salisilat walaupun bersifat lemah parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin (yang berfungsi meningkatkan sensasi rasa nyeri) dengan menghambat pelepasan enzim siklooksigenase (COX: cyclooxygenase) yang merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Khusus parasetamol adalah penghambat COX-3 yang hanya ada di otak yaitu di hipotalamus yang rendah kadar peroksida (Ismail M, 2013).

Parasetamol oral diabsorpsi, mencapai konsentrasi puncak 1-2 jam, diaktivasi di hati dengan cara konjugasi dengan sulfat atau glukoronid, dan metabolitnya diekskresi lewat ginjal (Depkes, 2006).

#### b. Efikasi

Parasetamol, penurun rasa sakit ringan sampai sedang, 2,6-4 g/hari setara dengan aspirin 650 mg empat kali sehari, ibuprofen 1200-2400 mg/hari, naproksen 750 mg/hari, seperti halnya NSAID lain (Depkes, 2006).

c. Efek yang merugikan (*Adverse Effect*)

Parasetamol walaupun aman, tetap ada risiko, terutama bagi individu yang mempunyai risiko sakit hati atau pemakaian overdosis atau konsumsi alkohol, akan menimbulkan hepatoksisitas, kemungkinan dapat terjadi sampai fatal. Kemungkinan juga pada pemakaian jangka panjang akan mengganggu ginjal (Depkes, 2006).

d. Interaksi Obat-Obat

Paracetamol (*Acetaminophen*) dimetabolisme oleh hati. Obat yang meningkatkan aksi enzim hati akan memetabolisme paracetamol, contohnya, carbamazepine (Tegretol), isoniazid, rifampin (Rifamate, Rifadin, dan Rimactane), akan mengurangi kadar *acetaminophen* dan dapat menurunkan efektivitas *acetaminophen* tersebut. Dosis *acetaminophen* dalam jumlah lebih besar dari dosis yang direkomendasikan dapat meracuni hati dan dapat menyebabkan kerusakan hati yang parah. Potensi *acetaminophen* merusak hati meningkat ketika dikombinasikan dengan alkohol atau obat-obatan yang juga merugikan hati. *Cholestyramine* (Questran) mengurangi efek *acetaminophen* dengan mengurangi penyerapan ke dalam tubuh dari usus. Oleh karena itu, *acetaminophen* harus diberikan 3 sampai 4 jam setelah *cholestyramine* atau satu jam sebelum *cholestyramine*.

Dosis acetaminophen lebih dari 2275 mg per hari dapat meningkatkan efek pengencer darah warfarin (Coumadin) dengan mekanisme yang tidak diketahui. Oleh karena itu, penggunaan asetaminofen dalam dosis besar harus dihindari selama terapi menggunakan warfarin (Anonim, 2013).

#### 2.4.2 OAINS / NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drug)

Obat-obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan suatu grup obat yang secara kimiawi tidak sama, yang berbeda aktivitas antipiretik, analgesik, dan antiinflamasinya. Obat-obat ini terutama bekerja dengan jalan menghambat enzim siklo-oksigenase tetapi tidak enzim lipoksigenase. Aspirin adalah prototip dari grup ini yang paling umum digunakan dan merupakan obat yang dibandingkan dengan

semua obat anti-inflamasi. Namun, sekitar 15% penderita menunjukkan tidak toleran terhadap aspirin. Karena itu, OAINS lain bermanfaat bagi individu ini. Selain itu, pada penderita tertentu beberapa OAINS baru lebih superior daripada aspirin karena aktivitas anti-inflamasinya lebih besar dan/atau menyebabkan lebih sedikit iritasi lambung, atau dapat lebih mahal daripada aspirin, beberapa telah terbukti lebih toksik (Mycek *et al*, 2001).

Berbagai jenis OAINS dapat menghambat sintesis prostaglandin (PG) yang merupakan mediator inflamasi dan mengakibatkan berkurangnya tanda inflamasi. Akan tetapi, PG khususnya PGE2 sebenarnya merupakan zat yang bersifat protektor untuk mukosa saluran cerna atas. Hambatan sintesis PG akan mengurangi ketahanan mukosa, dengan efek berupa lesi akut mukosa gaster bentuk ringan sampai berat. (Gosal F *et al*, 2012).

#### a. Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja berhubungan dengan sistem biosintesis PG mulai dilaporkan pada tahun 1971 oleh Vane *dkk* yang memperlihatkan secara *in vitro* bahwa dosis rendah aspirin dan indometasin menghambat produksi enzimatis PG. Penelitian lanjutan telah membuktikan bahwa produksi PG akan meningkat bilamana sel mengalami kerusakan (Wilmana & Gan, 2007).

Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektifitas yang berbeda. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isofrom disebut COX-1 dan COX-2. Secara garis besar COX-1 esensial dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna, dan trombosit. Di mukosa lambung, aktivitas COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. Siklooksigenase-2 ini diinduksi oleh berbagai stimulus inflamator, termasuk sitokin, endotoksin, dan faktor pertumbuhan (*growth factors*). Tromboksan A<sub>2</sub>, yang disintesis trombosit oleh COX-1, menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi, dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang

disintesis oleh COX-2 di endotel makrovaskular melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek antiproliferatif (Wilmana & Gan, 2007).

b. Farmakokinetik

OAINS/NSAID memiliki banyak kesamaan dalam farmakokinetik. Yang paling penting adalah perbedaan paruh waktu dengan rentang dari 1 jam untuk tolmetin sampai 50 jam untuk piroksikam, mempengaruhi frekuensi dosis dan ketaatan terapi (Depkes, 2006).

c. Farmakodinamik

Semua obat mirip aspirin bersifat antipiretik, analgesik, dan anti-inflamasi. Ada perbedaan aktivitas di antara obat-obat tersebut, misalnya: parasetamol (asetaminofen) bersifat antipiretik dan analgesik tetapi sifat anti-inflamasi lemah sekali (Wilmana & Gan, 2007).

1) Efek analgesik

Sebagai analgesik, obat mirip-aspirin hanya efektif terhadap nyeri dengan intensitas rendah sampai sedang misalnya sakit kepala, mialgia, artralgia, dan nyeri lain yang berkaitan dengan inflamasi. Efek analgesiknya jauh lebih lama daripada efek analgesik opiat. Tetapi berbeda dengan opiat, obat mirip aspirin tidak menimbulkan ketagihan dan tidak menimbulkan efek samping yang merugikan. Obat mirip aspirin hanya mengubah persepsi modalitas sensorik nyeri, tidak mempengaruhi sensorik lain. Nyeri akibat terpotongnya saraf aferan, tidak teratasi dengan obat mirip aspirin. Sebaliknya nyeri kronis pasca bedah dapat diatasi oleh obat mirip aspirin (Wilmana & Gan, 2007).

2) Efek antipiretik

Sebagai antipiretik, obat mirip aspirin akan menurunkan suhu badan hanya pada keadaan demam. Walaupun kebanyakan obat ini memperlihatkan efek antipiretik in vitro, tidak semuanya berguna sebagai antipiretik karena bersifat toksik bila digunakan secara rutin atau terlalu lama. Fenilbutazon dan



antireumatik lainnya tidak dibenarkan digunakan sebagai antipiretik atas alasan tersebut (Wilmana & Gan, 2007).

### 3) Efek anti-inflamasi

Kebanyakan obat mirip aspirin, terutama yang baru lebih dimanfaatkan sebagai anti-inflamasi pada pengobatan kelainan muskuloskeletal, seperti artritis rheumatoid, osteoarthritis dan spondilitis ankilosa. Tetapi harus diingat bahwa obat mirip aspirin ini hanya meringankan gejala nyeri dan inflamasi yang berkaitan dengan penyakitnya secara simptomatik, tidak menghentikan, memperbaiki atau mencegah kerusakan jaringan pada kelainan musculoskeletal ini (Wilmana & Gan, 2007).

### d. Efikasi

OAINS/NSAID dipakai bila parasetamol tidak efektif, atau untuk osteoarthritis inflamatori. Semua OAINS/NSAID dan aspirin memiliki efek analgesik dan antiinflamatori yang hampir sama. Efek analgesik mulai terasa dalam waktu jam-an, sedangkan antiinflamasi terasa setelah 2-3 minggu dengan terapi yang terus menerus (Depkes, 2006).

Dari penelitian tidak ditemukan ranking efikasi. Dokter menyadari pasien akan memilih berdasarkan pengalaman pribadinya. Untuk menilai efikasi obat untuk pasien, harus dicoba selama 2-3 minggu untuk satu macam obat dengan dosis yang dibutuhkan. Bila gagal dicoba NSAID lain sampai ditemukan yang efektif. Pasien diberi informasi dan harus patuh. Mengkombinasikan 2 NSAID dalam waktu yang sama tidak ada gunanya, karena akan meningkatkan efek yang tidak diinginkan tanpa ada keuntungan. COX-2 inhibitor mempunyai efikasi sama dengan NSAID non spesifik dalam berfungsi sebagai analgesik (Depkes, 2006).

### e. Efek samping

Efek samping yang sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna. Beratnya efek samping ini berbeda-beda pada masing-masing obat. Dua mekanisme terjadinya iritasi lambung ialah: 1) iritasi yang bersifat lokal yang

menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan; dan 2) iritasi atau pendarahan lambung yang bersifat sistematis melalui hambatan biosintesis PGE<sub>2</sub> dan PGI<sub>2</sub>. Kedua PG ini banyak ditemukan di mukosa lambung dengan fungsi menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mukus usus halus yang bersifat sitoprotektif. Mekanisme kedua ini terjadi pada pemberian parenteral (Wilmana & Gan, 2007).

Efek samping lain ialah gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dengan akibat perpanjangan waktu perdarahan. Efek ini telah dimanfaatkan untuk terapi profilaksis trombo-emboli (Wilmana & Gan, 2007).

Penghambatan biosintesis PG di ginjal, terutama PGE<sub>2</sub>, berperan dalam gangguan homeostasis ginjal yang ditimbulkan oleh obat mirip-aspirin ini. Pada orang normal gangguan ini tidak banyak mempengaruhi fungsi ginjal. Tetapi pada penderita hipovolemia, sirosis hepatis yang disertai asites dan penderita gagal jantung, alir darah ginjal dan kecepatan filtrasi glomeruli akan berkurang, bahkan dapat terjadi gagal ginjal (Wilmana & Gan, 2007).

f. Toksisitas lain yang berkaitan dengan NSAID

NSAID dapat menyebabkan penyakit ginjal, termasuk insufisiensi renal akut, hiperkalemia, nekrosis papilari ginjal. Data klinis sindrom ginjal: meningkatnya serum kreatinin, BUN, hiperkalemia, meningkatnya tekanan darah, edema perifer, penambahan berat badan. COX-2 inhibitor juga berpotensi mengakibatkan toksistas ginjal. Bukti mutakhir COX-2 inhibitor juga berisiko untuk pasien kardiovaskular dan NSAID tidak dapat menyebabkan hepatitis (Depkes, 2006).

## **2.5 Usia Lanjut**

### **2.5.1 Pengertian Usia Lanjut**

Lanjut usia (lansia) merupakan proses alamiah yang pasti akan dialami oleh semua orang yang dikaruniai usia panjang. Di dalam struktur anatomis proses menjadi tua terlihat sebagai kemunduran di dalam sel. Proses ini berlangsung secara alamiah, terus-menerus dan berkesinambungan yang selanjutnya akan

menyebabkan perubahan anatomi, fisiologi dan biokimia pada jaringan tubuh dan akan mempengaruhi fungsi dan kemampuan tubuh secara keseluruhan (Depkes RI, 2003).

Seseorang dikatakan lansia jika usianya telah lebih dari 60 tahun. Lansia dimulai setelah pensiun, biasanya antara 65-75 tahun (Potter & Perry, 2005). Menurut WHO lansia dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yaitu usia pertengahan (*middle age*), usia 45-59 tahun; lansia (*elderly*), usia 60-74 tahun; lansia tua (*old*), usia 75-90 tahun dan usia sangat tua (*very old*), usia diatas 90 tahun (Fatmah, 2010). Sedangkan di Indonesia menurut Pasal 1 UU RI No. 13 Tahun 1998 tentang Kesejahteraan Lanjut Usia dikatakan bahwa usia lanjut adalah seseorang yang telah mencapai usia lebih dari 60 tahun keatas. Hasil sensus penduduk Badan Pusat Statistik (BPS) Indonesia tahun 2000 mencatat bahwa jumlah lansia yang ada di Indonesia sebesar 9.327.444 jiwa atau sekitar 4,53% dari seluruh penduduk Indonesia (Hartono, 2002).

#### 2.5.2 Proses Penuaan

Proses menua (menjadi tua) adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri atau mengganti dan mempertahankan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap infeksi dan memperbaiki kerusakan yang diderita (Fatmah, 2010).

### 2.6 *Pharmaceutical Care*

*Pharmaceutical care* atau pelayanan kefarmasian merupakan suatu praktik dimana farmasis bertanggungjawab terhadap kebutuhan obat pasien. Pelayanan kefarmasian dilakukan untuk mencapai hasil terapi yang pasti. Praktik profesi pelayanan kesehatan dibentuk untuk menemukan kebutuhan obat pasien dengan cara mengidentifikasi, menyelesaikan, dan mencegah *drug related problems* (Cipolle *et al.*, 1998).

Pelayanan farmasi rumah sakit adalah bagian yang tidak terpisahkan dari sistem pelayanan kesehatan rumah sakit yang berorientasi kepada pelayanan pasien, penyediaan obat yang bermutu termasuk pelayanan farmasi klinik. Pelayanan

kefarmasian terus berkembang tidak terbatas hanya penyiapan obat dan penyerahan obat pada pasien tapi juga memerlukan interaksi dengan pasien dan profesional kesehatan lainnya (Zahara, 2012).

Tujuan pelayanan farmasi rumah sakit adalah pelayanan farmasi yang paripurna sehingga dapat: tepat pasien, tepat dosis, tepat cara pemakaian, tepat kombinasi, tepat waktu, dan harga. Selain itu pasien diharapkan juga mendapatkan pelayanan penyuluhan yang dianggap perlu oleh farmasi sehingga pasien mendapatkan pengobatan yang efektif, efisien, aman, rasional bermutu, dan terjangkau (Zahara, 2012).

### **2.7 Drug Related Problems (DRPs)**

*Drug Related Problems (DRPs)* merupakan kejadian tidak diinginkan yang menimpa pasien ketika berhubungan dengan terapi obat. Penelitian di Inggris menunjukkan adanya 8,8% kejadian *Drug Related Problems (DRPs)* yang terjadi pada 93% pasien. Data *Minnesota Pharmaceutical Care Project* menunjukkan bahwa 17% dari masalah terapi obat yang telah diidentifikasi dan dikategorikan sebagai pasien menerima obat yang salah (Mutmainah dkk., 2008). Klasifikasi *Drug Related Problems (DRPs)* terdiri dari :

#### **2.7.1 Obat Tanpa Indikasi yang Sesuai**

Pasien menerima suatu obat untuk suatu kondisi medik yang tidak memerlukan terapi obat pada saat itu. *Drug related problems* yang berkaitan dengan obat tanpa indikasi yang sesuai adalah:

- a. Terdapat indikasi medis yang tidak tepat untuk terapi obat pada saat ini;
- b. Beberapa produk obat yang digunakan untuk satu kondisi yang hanya memerlukan obat tunggal;
- c. Kondisi medis yang sewajarnya tidak menggunakan terapi obat;
- d. Terapi obat digunakan untuk menghindari *adverse reaction* dengan pengobatan lain;
- e. Penyalahgunaan obat, penggunaan alkohol atau rokok yang menyebabkan masalah (Cipolle *et al.*, 2007).

### 2.7.2 Indikasi Butuh Obat

Kondisi medis pasien memerlukan terapi obat, tetapi tidak menerima suatu obat untuk indikasi tersebut. *Drug related problems* yang berkaitan dengan indikasi butuh obat adalah:

- a. Kondisi medis memerlukan inisiasi terapi obat;
- b. Terapi obat preventif diperlukan untuk mengurangi risiko berkembangnya kondisi yang baru pada pasien;
- c. Kondisi medis memerlukan terapi farmakoterapi tambahan untuk mencapai efek tambahan atau sinergis (Cipolle *et al.*, 2007).

### 2.7.3 Pemilihan Obat yang Tidak Tepat (Obat Salah)

Obat yang diberikan tidak efektif untuk menghasilkan respon yang diinginkan saat terapi. *Drug related problems* yang berkaitan dengan pemilihan obat yang tidak tepat (obat salah) adalah:

- a. Obat yang diberikan tidak efektif untuk indikasi yang akan diobati;
- b. Kondisi medis yang telah kebal terhadap obat;
- c. Bentuk sediaan obat yang tidak sesuai;
- d. Obat tidak efektif untuk masalah medis (Cipolle *et al.*, 2007).

### 2.7.4 Dosis Terlalu Rendah

Dosis yang diberikan terlalu rendah untuk menghasilkan respon yang diinginkan saat terapi. *Drug related problems* yang berkaitan dengan dosis terlalu rendah adalah:

- a. Dosis terlalu rendah untuk menghasilkan efek yang diinginkan;
- b. Interval dosis terlalu jarang untuk menghasilkan efek yang diinginkan;
- c. Interaksi obat yang mengurangi jumlah obat aktif;
- d. Durasi obat terlalu pendek untuk menghasilkan respon yang diinginkan (Cipolle *et al.*, 2007).

### 2.7.5 Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki

Pasien mengalami suatu masalah medis sebagai akibat dari reaksi obat yang tidak dikehendaki atau efek samping. Reaksi diharapkan atau tidak diharapkan,

seperti ruam dengan menggunakan antibiotik. *Drug related problems* yang berkaitan dengan reaksi obat yang tidak dikehendaki adalah:

- a. Obat menyebabkan reaksi yang tidak diinginkan yang tidak berhubungan dengan dosis;
- b. Keamanan obat diperlukan sehubungan dengan faktor risiko;
- c. Interaksi obat penyebab reaksi yang tidak diinginkan yang tidak berhubungan dengan dosis;
- d. Regimen dosis yang diadministrasikan atau yang berubah terlalu cepat;
- e. Produk obat menyebabkan reaksi alergi;
- f. Produk obat kontraindikasi dengan faktor risiko (Cipolle *et al.*, 2007).

#### 2.7.6 Dosis Terlalu Tinggi

Dosis terlalu tinggi untuk menghasilkan respon yang diinginkan saat terapi.

*Drug related problems* yang berkaitan dengan dosis terlalu rendah adalah:

- a. Dosis terlalu tinggi;
- b. Frekuensi dosis terlalu pendek;
- c. Durasi obat terlalu lama;
- d. Interaksi obat yang terjadi menghasilkan reaksi toksik obat;
- e. Dosis obat diadministrasikan terlalu cepat (Cipolle *et al.*, 2007).

#### 2.7.7 Interaksi Obat

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan, atau bila 2 atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih akan berubah (Fradgley, 2003).

Pada penulisan resep sering diberikan secara bersamaan sehingga memungkinkan terdapat obat yang kerjanya berlawanan. Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan menjadi 3 mekanisme, yaitu interaksi farmasetik atau inkompatibilitas, interaksi dengan mekanisme farmakokinetika dan interaksi dengan farmakodinamika.

### 2.7.7.1 Obat yang Terlibat Interaksi Obat

Interaksi obat paling tidak melibatkan 2 jenis obat (Fieldhouse, 2000):

#### a. Obat objek

Obat objek adalah obat yang aksinya atau efeknya dipengaruhi atau diubah oleh obat lain. Obat yang kemungkinan besar menjadi objek interaksi atau efeknya dipengaruhi oleh obat lain, umumnya adalah obat-obat yang memenuhi ciri-ciri sebagai berikut:

1. Obat-obat dimana perubahan sedikit saja terhadap dosis (kadar obat) sudah akan menyebabkan perubahan besar pada efek klinis yang timbul. Secara farmakologi obat-obat seperti ini sering dikatakan sebagai obat-obat dengan kurva dosis respon yang tajam. Perubahan, misalnya dalam hal ini pengurangan kadar sedikit saja sudah dapat mengurangi manfaat klinik dari obat contohnya fenobarbital.

2. Obat-obat dengan rasio terapeutik yang rendah artinya antara dosis toksik dan dosis terapeutik tersebut perbandingannya (perbedaannya) tidak besar. Kenaikan sedikit saja dosis (kadar) obat sudah menyebabkan terjadinya efek toksik.

Kedua ciri obat objek diatas, yaitu apakah obat yang manfaat kliniknya mudah dikurangi atau efek toksisnya mudah diperbesar oleh obat presipitan, akan saling berkaitan dan tidak sendiri-sendiri. Obat-obat seperti ini juga sering dikenal dengan obat-obat dengan lingkungan yang sempit.

#### b. Obat presipitan

Obat presipitan (*precipitan drug*), yakni obat yang mempengaruhi atau mengubah aksi atau efek obat lain. Untuk dapat mempengaruhi aksi/efek obat lain, maka obat presipitan umumnya adalah obat-obat dengan ciri sebagai berikut:

1) Obat-obat dengan ikatan protein yang kuat akan menggusur ikatan-ikatan obat lain yang lebih lemah. Obat-obat yang tergusur ini (*displaced*) kemudian kadar bebasnya dalam darah akan meningkat dengan segala konsekuensinya, terutama meningkatkan efek toksik. Obat-obat yang masuk disini misalnya aspirin, fenibutazon, sulfa dan lain lain.

2) Obat-obat dengan kemampuan menghambat (*inhibitor*) atau merangsang (*inducer*) enzim-enzim yang memetabolisir obat dalam hati. Obat-obat yang punya sifat sebagai perangsang enzim (*enzyme inducer*) misalnya rifampisin, karbamasepin, fenitoin fenobarbital dan lain-lain akan mempercepat eliminasi (metabolisme) obat-obat yang lain sehingga kadar dalam darah lebih cepat hilang. Sedangkan obat-obat yang dapat menghambat metabolisme (*enzyme inhibitor*) termasuk kloramfenikol, fenilbutazon, alopurinol, simetidin dan lain-lain, akan meningkatkan kadar obat obyek sehingga terjadi efek toksik.

#### 2.7.7.2 Mekanisme Interaksi Obat

##### a. Interaksi farmasetika

Inkompatibilitas merupakan reaksi obat yang terjadi diluar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibilitas). Pencampuran obat demikian dapat menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, sehingga terjadi pembentukan endapan, perubahan warna, atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (anonim, 2010).

##### b. Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi bila obat presipitan mempengaruhi atau mengubah proses absorpsi, distribusi (ikatan protein), metabolisme dan ekskresi dari obat-obat objek. Sehingga mekanisme interaksi ini dapat dibedakan sesuai dengan proses-proses biologik (kinetik) tersebut.

##### 1. Interaksi obat dalam proses absorpsi

Absorpsi obat tergantung pada formulasi farmasetik, pKa dan kelarutan obat dalam lemak, pH, flora usus dan aliran darah dalam organ pencernaan. Sebagian besar interaksi yang berkaitan dengan absorpsi, tidak bermakna secara klinis dan dapat diatur dengan memisahkan waktu pemberian obat (Fradgley, 2003). Absorpsi obat pada saluran cerna dapat dipengaruhi oleh efek perubahan pH pada saluran cerna, khelasi dan mekanisme kompleks, perubahan motilitas



gastrointestinal, induksi atau inhibisi protein pentransport obat (P-glycoprotein), malabsorpsi, disebabkan oleh obat (Stockley, 2008).

## 2. Interaksi dalam proses distribusi

Setelah mengalami absorpsi, obat dengan cepat mengalami distribusi dalam tubuh dengan adanya sirkulasi. Beberapa obat terlarut total dalam cairan plasma, akan tetapi sebagian akan didarkan dengan beberapa bagian dari keseluruhan molekul dalam larutan dan terikat pada protein plasma, seperti pada albumin (Stockley, 2008). Interaksi pendesakan obat terjadi bila dua obat berkompetisi pada tempat ikatan dengan protein plasma yang sama. Interaksi ini melibatkan obat-obat dengan ikatan protein tinggi (Fradgley, 2003).

## 3. Interaksi dalam proses metabolisme

Banyak obat dimetabolisme di hati, terutama oleh sistem enzim sitokrom P450 monooksigenase. Induksi enzim oleh suatu obat dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat lain dan mengakibatkan pengurangan efek. Induksi enzim melibatkan sintesis protein sehingga efek maksimum terjadi setelah dua atau tiga minggu. Sebaliknya, inhibisi enzim dapat mengakibatkan akumulasi dan peningkatan toksisitas obat lain. Waktu terjadinya reaksi akibat inhibisi enzim merupakan efek langsung, biasanya lebih cepat daripada induksi enzim (Fradgley, 2003).

## 4. Interaksi dalam proses ekskresi

Obat di eliminasi melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubuler aktif. Obat yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma. Hanya sejumlah kecil obat yang cukup larut dalam air yang mendasarkan ekskresinya melalui ginjal sebagai eliminasi utamanya, yaitu obat yang tanpa lebih dulu dimetabolisme di hati (Fradgley, 2003).

## c. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah suatu interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain di lokasi kerjanya. Interaksi ini dapat dibedakan

menjadi interaksi langsung (*direct interaction*) dan interaksi tidak langsung (*indirect interaction*). Pada interaksi farmakodinamik obat-obat yang bekerja pada sistem reseptor yang sama akan mengalami interaksi sehingga terjadi efek adiktif atau sinergistik atau antagonisme (Stockley, 2008).

#### 1. Interaksi langsung

Interaksi langsung terjadi apabila dua obat atau lebih bekerja pada tempat atau reseptor yang sama, atau bekerja pada tempat yang berbeda tetapi dengan hasil efek akhir yang sama atau hampir sama. Interaksi dua obat pada tempat yang sama dapat tampil sebagai antagonisme atau sinergisme. Interaksi langsung ini dapat terbagi lebih lanjut sebagai berikut:

##### a) Antagonisme pada tempat yang sama

Antagonisme adalah keadaan dimana efek dua obat pada tempat yang sama saling berlawanan atau menetralkan. Banyak contoh interaksi seperti ini, misalnya pengobatan aritmia yang disebabkan intoksikasi antidepresan trisiklik dengan obat fisotigmin, pengobatan keracunan pestisida organofosfat dengan sulfas atropine untuk menetralkan efek-efek kolinergik yang terjadi.

##### b) Sinergisme pada tempat yang sama

Sinergisme adalah interaksi dimana efek dua obat yang bekerja pada tempat yang sama saling memperkuat. Walaupun banyak contoh interaksi yang merugikan dengan mekanisme ini tetapi banyak pula interaksi yang menguntungkan secara terapeutik. Contoh interaksi ini, misalnya: efek obat pelemas otot depolarisasi (*depolarizing muscle relaxants*) akan diperkuat atau diperberat oleh antibiotika aminoglikosida, kolistin dan polimiksin karena keduanya bekerja pada tempat yang sama yakni pada motor *endplate* otot serat lintang.

##### c) Sinergisme pada tempat berbeda dari efek yang hampir sama

Obat-obat dengan efek akhir yang sama atau hampir sama, walaupun tempat kerja atau reseptornya berlainan, kalau diberikan bersamaan akan

memberikan efek yang saling memperkuat. Misalnya, alkohol dan obat-obat yang berpengaruh terhadap susunan syaraf pusat, antara berbagai obat yang punya efek yang sama terhadap susunan saraf pusat, kombinasi antibiotika, misalnya penisilin dan aminoglikosida, kombinasi beberapa obat antihipertensi.

## 2. Interaksi tidak langsung

Interaksi tidak langsung terjadi apabila obat presipitan punya efek yang berbeda dengan obat obyek. Akan tetapi, efek obat presipitan tersebut akhirnya dapat mengubah efek obat obyek. Beberapa contoh antara lain: interaksi antara obat-obat yang mengganggu agregasi trombosit (salisilat, fenilbutazon, ibuprofen, dipiridamol, asam mefenamat dan lain-lain) dengan obat-obat antikoagulan seperti warfarin sehingga kemungkinan perdarahan lebih besar oleh karena gangguan hemostasis.

Berdasarkan signifikasinya interaksi obat dapat dibagi menjadi 3, yaitu:

### 1. Berdasarkan level kejadian

Interaksi obat terdiri dari *established* (terbukti terjadi berdasarkan studi yang baik), *probable* (kemungkinan besar terjadi, belum terbukti secara klinik), *suspected* (mungkin terjadi, ada beberapa data terapi membutuhkan studi lebih lanjut), *possible* (bisa terjadi, namun data terbatas), serta *unlikely* (diragukan terjadi, tidak ada bukti data efek klinis).

### 2. Berdasarkan onset

Interaksi obat dapat dibedakan menjadi 2, yaitu interaksi dengan onset cepat atau *rapid* (efek interaksi terlihat dalam 24 jam) dan interaksi dengan onset lambat atau *delayed* (efek interaksi terlihat setelah beberapa hari sampai minggu).

### 3. Berdasarkan keparahan

Interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu mayor (dapat mengancam kesehatan), moderat (dapat memperburuk kondisi pasien), dan minor (tidak begitu masalah, dapat diatasi dengan baik) (Tatro, 2009).

Penilaian signifikansi interaksi obat diklasifikasikan menjadi 5, yaitu:

a. Level signifikan 1

Interaksi ini memiliki tingkat keparahan mayor dan terdokumentasi *suspected, probable*, atau *established*.

b. Level signifikan 2

Interaksi ini memiliki tingkat keparahan moderat dan terdokumentasi *suspected, probable*, atau *established*.

c. Level signifikan 3

Interaksi ini memiliki tingkat keparahan minor dan terdokumentasi *suspected, probable*, atau *established*.

d. Level signifikan 4

Interaksi ini memiliki tingkat keparahan mayor/moderat dan terdokumentasi *possible*.

e. Level signifikan 5

Interaksi dalam signifikansi ini dapat dibedakan menjadi 2, yaitu tingkat keparahan minor dan terdokumentasi *possible* serta keparahan mayor, moderat, minor dan terdokumentasi *unlikely* (Tatro, 2009).

Tabel 2.4 Rumus Level Signifikansi Interaksi Obat

Level Signifikansi	Severity	Dokumentasi
1	Major	Suspected or >
2	Moderate	Suspected or >
3	Minor	Suspected or >
4	Major/Moderate	Possible
5	Minor	Possible
	Any	Unlikely

Sumber: (Tatro, 2009)

### 2.7.7.3 Penatalaksanaan Interaksi Obat

Langkah pertama dalam penatalaksanaan obat adalah waspada terhadap pasien yang memperoleh obat-obatan yang mungkin dapat berinteraksi dengan obat lain. Langkah berikutnya adalah memberitahu dokter dan mendiskusikan berbagai langkah yang dapat diambil untuk meminimalkan berbagai efek samping obat yang mungkin terjadi. Strategi dalam penataan obat ini meliputi (anonim, 2010):

a. Menghindari kombinasi obat yang berinteraksi

Jika risiko interaksi obat lebih besar daripada manfaatnya, maka harus dipertimbangkan untuk memakai obat pengganti.

b. Menyesuaikan dosis

Jika hasil interaksi obat meningkatkan atau mengurangi efek obat, maka perlu dilakukan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut.

c. Memantau pasien

Jika kombinasi obat saling berinteraksi diberikan, pemantauan diperlukan.

d. Melanjutkan pengobatan seperti sebelumnya

Jika kombinasi obat tidak bermakna klinis, atau jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan maksimal, pengobatan pasien dapat diteruskan tanpa perubahan.

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian non eksperimental dengan rancangan deskriptif retrospektif dan *cross sectional* terhadap rekam medik penderita osteoarthritis usia lanjut yang menjalani perawatan di instalasi rawat jalan dr. H Koesnadi Bondowoso periode Januari 2013 sampai dengan Desember 2013.

### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada :

Tempat : Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso

Waktu : Februari-Maret 2015

### 3.3 Populasi dan Sampel

#### 3.3.1 Populasi

Populasi penelitian adalah seluruh pasien osteoarthritis usia lanjut di Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso mulai tanggal 1 Januari-31 Desember 2013.

#### 3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi di Rumah Sakit dr. Koesnadi mulai tanggal 1 Januari-31 Desember 2013.

##### a. Metode Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan *total Sampling*

##### b. Besar sampel

Menurut M. Sopiudin Dahlan (2010), besar sampel deskriptif tersebut dapat dihitung menggunakan rumus-rumus berikut:

$$n = \frac{Z \alpha^2 \cdot x P x Q}{d^2}$$

Keterangan :

$Z\alpha$  = deviat baku alfa

P = proporsi kategori variabel yang diteliti

Q = 1-P

d = presisi

Dengan jumlah prevalensi yang tidak diketahui maka dapat ditentukan jumlah sampel yang akan diteliti:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,05 \times 0,95}{0,10^2}$$

n= 96,04 dibulatkan 97

maka jumlah sampel minimal yang diteliti adalah 97 pasien.

### 3.4 Bahan Penelitian

Bahan penelitian ini adalah Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien osteoarthritis usia lanjut di Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso.

### 3.5 Kriteria Pengambilan Sampel

Bahan penelitian ini adalah Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien osteoarthritis usia lanjut yang dibagi atas kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 3.5.1 Inklusi

- a. Pasien osteoarthritis rawat jalan yang mendapat perawatan di SMF penyakit dalam mulai 1 Januari sampai 31 Desember 2013 yang berusia 60 tahun keatas.
- b. Pasien osteoarthritis dengan atau tanpa komplikasi penyakit lain.
- c. Rekam medik lengkap dan dapat terbaca.
- d. Rekam medik pasien osteoarthritis dengan pengobatan terakhir.

#### 3.5.2 Eksklusi

- a. Pasien arthritis selain osteoarthritis diantaranya *gout pirai*, *rheumatoid arthritis*, dan osteoporosis.
- b. Pasien osteoarthritis rawat inap.

### 3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional adalah penarikan batasan yang menjelaskan ciri-ciri spesifik yang lebih *substantive* dari suatu konsep penelitian.

- a. Pasien kasus osteoarthritis adalah semua pasien diagnosa osteoarthritis dengan pengobatan terakhir yang tercantum di Rekam Medik Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso.
- b. Usia lanjut adalah seseorang yang telah mencapai usia lebih dari 60 tahun (Kemenkes R.I, 2014).
- c. Kartu rekam medis adalah dokumen milik rumah sakit yang berisi tentang data-data medik dari pasien.
- d. Obesitas (kegemukan) adalah suatu bentuk akumulasi dari jumlah lemak yang abnormal/berlebihan yang dapat memberikan resiko pada kesehatan seseorang.
- e. Golongan obat adalah sekelompok obat yang diberikan berdasarkan golongan yang diterima oleh pasien dengan kasus osteoarthritis selama menjalankan pengobatan. Obat yang dianalisis merupakan obat NSAID dalam pengobatan osteoarthritis usia lanjut.
- f. Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan, atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih akan berubah. Interaksi obat ini dianalisis menggunakan literatur *Drug Interactions Handbook 2010*, *Drug Interaction Facts 2009* dan *Drug Interactions Checker*.

### 3.7 Prosedur Pengumpulan Data

Pengumpulan data penelitian mengikuti tahap-tahap sebagai berikut:

- a. Melalui sumber informasi RS dr. H Koesnadi diketahui jumlah dan nomor RMK pasien dengan diagnosa osteoarthritis, mulai tanggal 1 Januari - 31 Desember 2013. Materi yang diteliti adalah studi pengobatan pasien osteoarthritis pada usia lanjut.



b. Pencatatan data ke dalam Lempar Pengumpul Data (LPD) yang meliputi:

- (1) Tanggal masuk rumah sakit (MRS)
- (2) Identitas pasien
- (3) Terapi pengobatan
- (4) Riwayat penyakit
- (5) Dosis Terapi
- (6) Diagnosa penyakit penyerta

c. Pengolahan dan analisis data

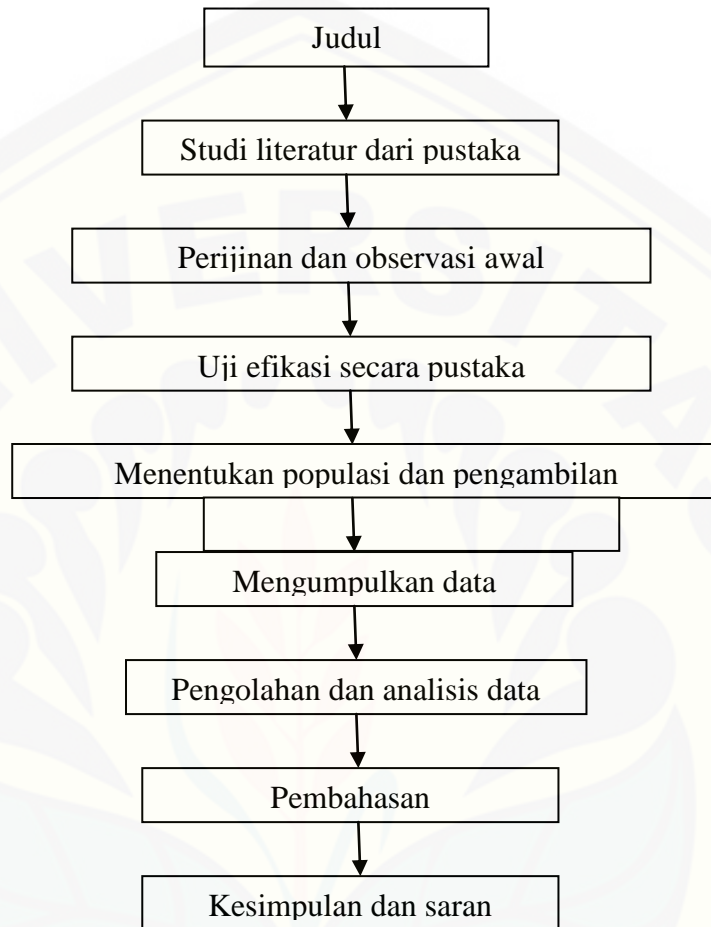
### 3.8 Lembar Pengumpul Data (LPD)

No.	Identitas Pasien (Jenis Kelamin/Usia/Pekerjaan/Berat Badan)	Terapi Pengobatan	Dosis Terapi	Durasi Peresepan	Diagnosa Penyakit Penyerta	Lokasi Nyeri/Kadar Asam Urat

### 3.9 Analisis Data

Dari Lembar Pengumpul Data (LPD) dibuat rekap dalam sebuah tabel induk, kemudian analisis secara deskriptif mengenai studi pengobatan pasien osteoarthritis pada usia lanjut di RS dr. H Koesnadi Bondowoso. Data-data kualitatif yang meliputi identitas pasien (Jenis kelamin, usia, dan berat badan), sumber nyeri, kadar asam urat, terapi pengobatan (nama obat, dosis dan pemberian obat) dan riwayat penyakit pasien yang diperoleh, disajikan dalam bentuk uraian atau narasi, sedangkan data kuantitatif akan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Data yang diperoleh kemudian akan dibandingkan dengan pustaka *American College of Rheumatology 2012*, *Drug Interactions Handbook 2010*, *Drug Interaction Facts 2009* dan *Drug Interactions Checker*.

### 3.10 Kerangka Kerja



Gambar 3.1 Skema kerja penelitian

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Penelitian

#### 4.1.1 Profil Pasien Osteoartritis Usia Lanjut

Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari 2015 yang didapat dengan melihat rekam medis pasien di instalasi rawat jalan RSD dr. H Koesnadi Bondowoso selama 1 tahun dari Januari sampai Desember 2013. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 108 pasien yang terdiri dari 43 pasien pria (39,81%) dan 65 pasien wanita (60,19%). Dari segi usia pada pria dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 40 pasien (37,04%), kategori lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 3 pasien (2,78%). Pada wanita dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 61 pasien (56,48%) dan kategori lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 4 pasien (3,70%) seperti yang terlihat pada tabel 4.1.

Berdasarkan tabel 4.1 juga dapat dilihat data pasien pria dengan kategori kurus 2 pasien (1,85%), kategori normal 28 pasien (25,93%), kategori kegemukan 13 pasien (12,04%), dan kategori obesitas tidak ada (0%). Data pasien wanita dengan kategori kurus tidak ada (0%), kategori normal 30 pasien (27,78%), kategori kegemukan 35 pasien (32,41%), dan kategori obesitas tidak ada (0%). *Body Mass Index* (BMI) ini didapatkan dari berat badan pasien dibagi tinggi badan rata-rata orang Indonesia dikali dua. Tinggi pria rata-rata orang Indonesia 1,65 m dan wanita 1,55 m (Stockley, 2010).

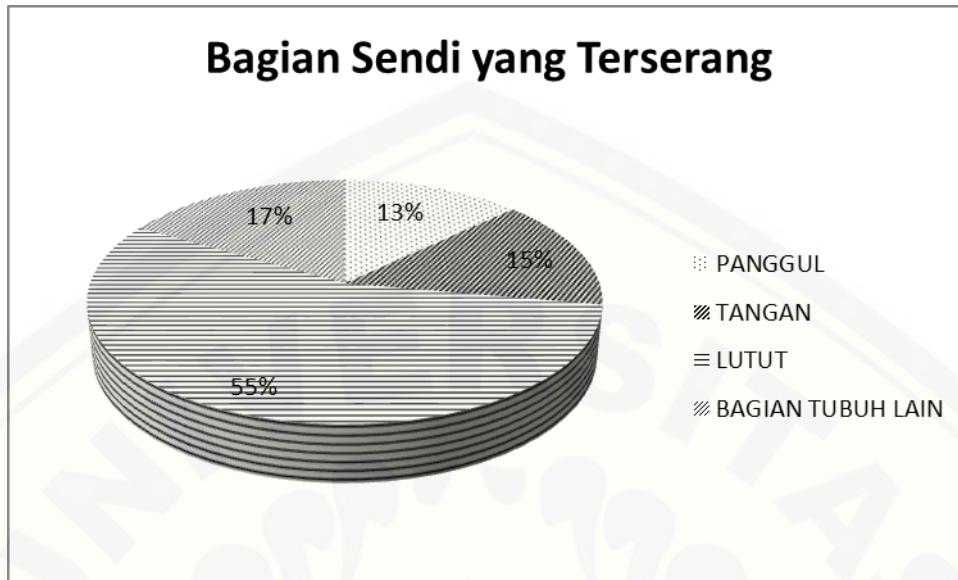
Kadar asam urat pasien osteoartritis usia lanjut pada wanita terdapat 21 pasien dengan kadar asam urat normal, 25 pasien dengan kadar asam urat tinggi, dan 19 pasien yang tidak diketahui data laboratoriumnya. Pada pasien pria terdapat 12 pasien dengan kadar asam urat normal, 20 pasien dengan kadar urat tinggi, dan 11 pasien yang tidak diketahui data laboratoriumnya.

Tabel 4.1 Profil Pasien Osteoartritis Usia Lanjut

Profil Pasien	Jenis Kelamin	Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Pria		43	39,81
	Wanita		65	60,19
Usia	Pria	Usia Lanjut (60-74 tahun)	40	37,04
		Lansia Tua (75-90 tahun)	3	2,78
	Wanita	Usia Lanjut (60-74 tahun)	61	56,48
		Lansia Tua (75-90 tahun)	4	3,70
BMI (pada lampiran 4.1)	Pria	Kurus (< 50 kg)	2	1,85
		Normal (50-67,9 kg)	28	25,93
		Kegemukan (68-81,4 kg)	13	12,04
	Wanita	Obesitas ( $\geq$ 81,5 kg)	0	0,00
		Kurus (< 44,5 kg)	0	0,00
		Normal (44,5-59,9 kg)	30	27,78
		Kegemukan (60-71,9 kg)	35	32,41
Kadar Asam Urat	Pria	Obesitas ( $\geq$ 72 kg)	0	0,00
		Normal (3,4-7,0 mg/dL)	12	11,11
		Tinggi (> 7,0 mg/dL)	20	18,52
	Wanita	Tidak diketahui	11	10,19
		Normal (2,4-6,0 mg/dL)	21	19,44
		Tinggi (> 6,0 mg/dL)	25	23,15
		Tidak diketahui	19	17,59

#### 4.1.2 Profil Pasien Osteoartritis Usia Lanjut berdasarkan Lokasi Sendi yang Mengalami Nyeri

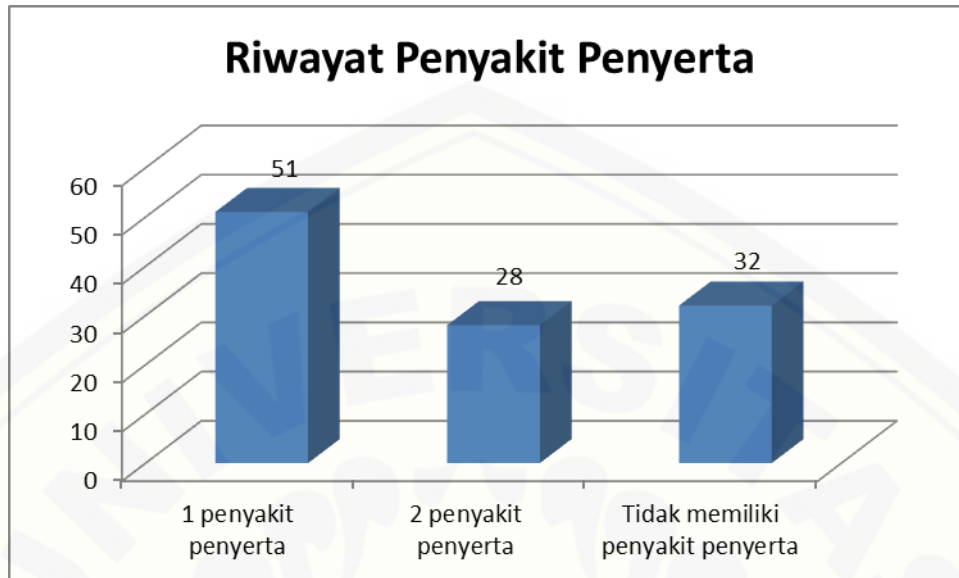
Dari gambar 4.1 dapat dilihat bahwa jumlah distribusi timbulnya nyeri pada pasien osteoartritis usia lanjut terdiri dari sendi panggul sebanyak 14 pasien (13%), sendi tangan sebanyak 16 pasien (14,8%), sendi lutut sebanyak 60 pasien (55,5%), dan sendi bagian tubuh lain sebanyak 18 pasien (16,7%).



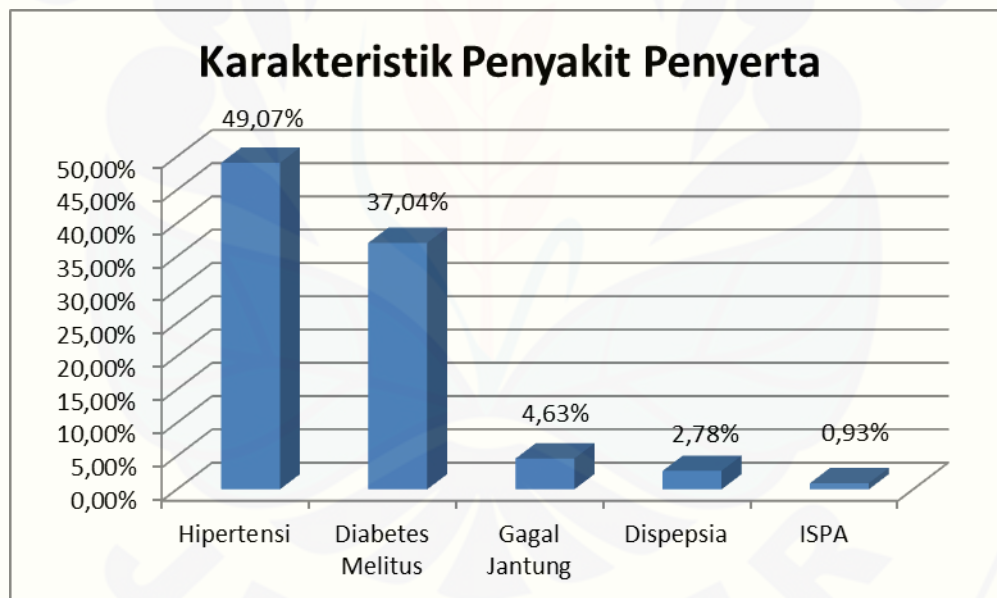
Gambar 4.1 Diagram distribusi timbulnya nyeri pada pasien

#### 4.1.3 Profil Distribusi Penyakit Penyerta pada Pasien Osteoartritis Usia Lanjut

Seperti yang diperlihatkan dalam gambar 4.2 dan 4.3, pasien osteoartritis usia lanjut memiliki riwayat penyakit penyerta, diantaranya: 1 penyakit penyerta sebanyak 51 pasien, 2 penyakit penyerta sebanyak 28 pasien dan tanpa penyakit penyerta sebanyak 32 pasien yang terbagi dalam beberapa karakteristik penyakitnya, yaitu: hipertensi sebesar 49,07%, diabetes melitus sebesar 37,04%, gagal jantung sebesar 4,63%, dispepsia sebesar 2,78% dan infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) sebesar 0,93%.



Gambar 4.2 Diagram distribusi riwayat penyakit pasien osteoarthritis usia lanjut

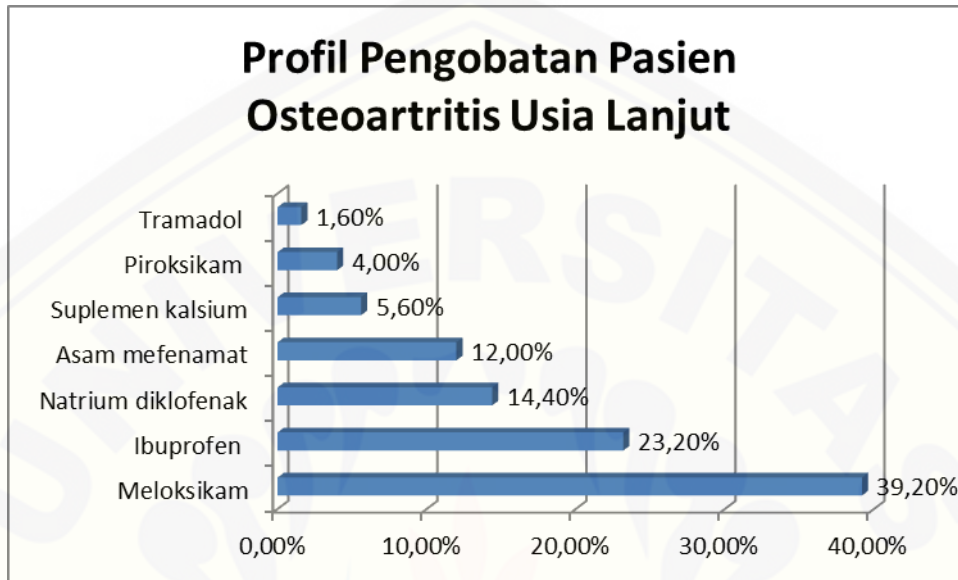


Gambar 4.3 Distribusi persentase pasien berdasarkan penyakit penyerta

#### 4.1.4 Profil Pengobatan pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut

Berdasarkan gambar 4.4 dapat dilihat profil pengobatan untuk terapi osteoarthritis. Obat meloksikam paling umum digunakan sebesar 39,20%, ibuprofen sebesar 23,20%, natrium diklofenak sebesar 14,40%, asam mefenamat sebesar

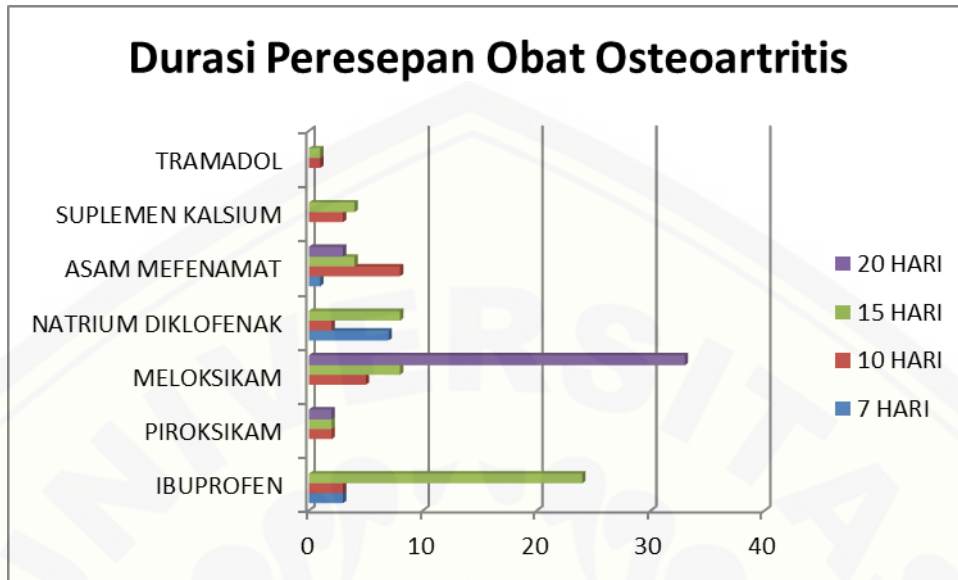
12,00%, suplemen kalsium sebesar 5,60%, piroksikam sebesar 4,00%, dan tramadol sebesar 1,60%.



Gambar 4.4 Diagram profil pengobatan pada pasien osteoartritis usia lanjut

#### 4.1.5 Profil Durasi Peresepan Obat pada Pasien Osteoartritis Usia Lanjut

Berdasarkan gambar 4.5 dapat dilihat durasi peresepan dari berbagai obat untuk terapi osteoartritis diantaranya ibuprofen paling banyak digunakan selama 15 hari (24 resep), piroksikam digunakan selama 10, 15 dan 20 hari masing-masing sejumlah 2 resep. Meloksikam paling banyak digunakan selama 20 hari (33 resep), natrium diklofenak digunakan selama 7 hari sejumlah 7 resep dan 15 hari sejumlah 8 resep. Asam mefenamat paling banyak digunakan selama 10 hari (8 resep), suplemen kalsium sebanyak 2 resep digunakan selama 10 hari dan 3 resep selama 15 hari. Tramadol masing-masing 1 resep digunakan selama 10 dan 15 hari.



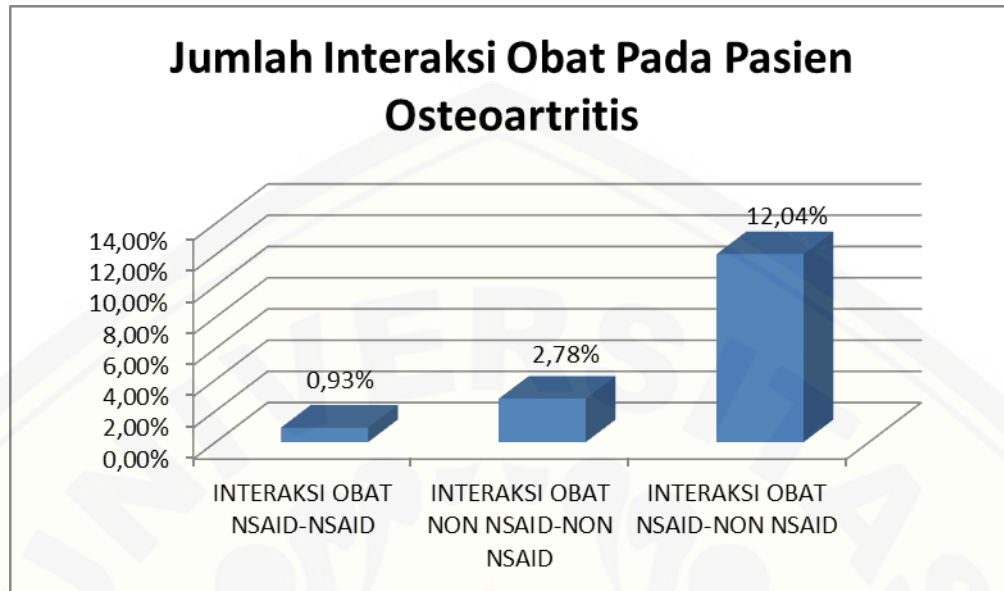
Gambar 4.5 Diagram durasi pereseapan pasien osteoartritis usia lanjut

#### 4.1.6 Profil Potensi Interaksi Obat pada Pasien Osteoartritis Usia Lanjut

Berikut adalah hasil analisis potensi interaksi obat pada pasien osteoartritis usia lanjut di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso periode tahun 2013. Analisis potensi interaksi antara obat NSAID-NSAID, antara obat non NSAID-non NSAID, dan antara obat NSAID-non NSAID dilakukan dengan mengacu pada referensi *Drug Interaction Handbook* (Stockley, 2010), *Drug Interaction Fact* (Tatro, 2009), *Drug Interactions Checker* (drugs.com). Berikut ini hasil analisis potensi interaksi obat pada pasien yang dianalisis dari 108 sampel rekam medik tahun 2013, sehingga diperoleh penyajian seperti terlihat pada tabel 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 (lampiran halaman 68-73).

Dari tabel 4.2 sampai 4.5 diperoleh total potensi interaksi obat sebanyak 17 kejadian (15,74%) yang terdistribusi sebagai berikut: potensi interaksi NSAID-NSAID sebanyak 1 kejadian (0,93%), potensi interaksi non NSAID-non NSAID sebanyak 3 kejadian (2,78%), dan potensi interaksi NSAID-non NSAID sebanyak 13 kejadian (12,04%) (lampiran halaman 68-73).





Gambar 4.6 Diagram distribusi potensi interaksi obat pada pasien osteoartritis usia lanjut

Dari tabel 4.2 sampai 4.5 juga dapat dibuat jumlah dan persentase distribusi potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme, signifikansi, onset, *severity*, dokumentasi interaksi dalam bentuk tabel (lampiran halaman 68-73). Berdasarkan *Drug Interactions Handbook* jumlah mekanisme interaksi secara farmakodinamika sebanyak 1 kejadian (0,93%) dan farmakokinetika tidak ada (0,00%). Level signifikansi ditampilkan dalam bentuk simbol, yaitu: simbol X (interaksi yang efeknya mengancam jiwa) sebanyak 1 kejadian (0,93%), simbol ! (interaksi yang dapat menyebabkan bahaya secara signifikan), simbol ? (interaksi yang masih diragukan efek sampingnya) dan simbol  $\surd$  (interaksi yang tidak signifikan secara klinis) sebanyak 0 kejadian (0,00%).

Berdasarkan *Drug Interactions Fact* jumlah mekanisme interaksi secara farmakodinamika sebanyak 3 kejadian (2,78%) dan farmakokinetika sebanyak 4 kejadian (3,70%). Level signifikansi 1-4 tidak ada (0,00%) dan level signifikansi 5 sebanyak 7 kejadian (6,48%). Onset cepat tidak ada (0,00%) dan onset lambat sebanyak 7 kejadian (6,48%). *Severity* atau potensi keparahan mayor, moderate tidak

ada (0,00%) dan minor sebanyak 7 kejadian (6,48%). Dokumentasi secara *established, probable, suspected* tidak ada kejadian (0,00%), *possible* sebanyak 4 kejadian (3,70%) dan *unlikely* sebanyak 3 kejadian (2,78%).

Berdasarkan *Drug Interactions Checker* jumlah mekanisme interaksi obat secara farmakodinamika sebanyak 9 kejadian (8,33%) dan farmakokinetika sebanyak 0 kejadian (0,00%). Level signifikansi kelas 1 (mayor) dan kelas 3 (minor) sebanyak 0 kejadian (0,00%) sedangkan kelas 2 (moderate) sebanyak 9 kejadian (8,33%).



Tabel 4.2 Distribusi potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme, signifikansi, onset, *severity*, dan dokumentasi interaksi.

Kriteria	Kategori	Jumlah Kejadian	Persentase (%)
			N= 108
Berdasarkan <i>Drug Interactions Handbook</i> (Stockley, 2010)	1. Mekanisme Interaksi:		
	Farmakodinamika	1	0,93
	Farmakokinetika	0	0,00
	2. Level Signifikansi (lampiran 4.2):		
	Simbol X	1	0,93
	Simbol !	0	0,00
	Simbol ?	0	0,00
	Simbol √	0	0,00
Berdasarkan <i>Drug Interactions Fact</i> (Tatro, 2009)	1. Mekanisme Interaksi:		
	Farmakodinamika		
	Farmakokinetika	3	2,78
	2. Level Signifikansi:	4	3,70
	Signifikansi 1		
	Signifikansi 2	0	0,00
	Signifikansi 3	0	0,00
	Signifikansi 4	0	0,00
	Signifikansi 5	0	0,00
	3. Onset:	7	6,48
	Cepat		
	Lambat	0	0,00
	4. <i>Severity</i> :	7	6,48
	Mayor		
	Moderate	0	0,00
	Minor	0	0,00
	5. Dokumentasi:	7	6,48
<i>Established</i>			
<i>Probable</i>	0	0,00	
<i>Suspected</i>	0	0,00	
<i>Possible</i>	0	0,00	
<i>Unlikely</i>	4	3,70	
	3	2,78	
Berdasarkan <i>Drug Interactions Checker</i> (drugs.com)	1. Mekanisme interaksi:		
	Farmakodinamika		
	Farmakokinetika	9	8,33
	2. Level Signifikansi (lampiran 4.5):	0	0,00
	Kelas 1 (Mayor)	0	0,00
	Kelas 2 (Moderate)	9	8,33
Kelas 3 (Minor)	0	0,00	
Total		17	15,74

## 4.2 Pembahasan

### 4.2.1 Karakteristik Responden

Jenis kelamin sampel paling banyak terjadi pada wanita, dimana jumlah wanita yang menderita osteoarthritis sebanyak 65 orang atau 60,19%, sedangkan jumlah pria yang menderita osteoarthritis sebanyak 43 orang atau 39,81%. Hal ini sesuai dengan data yang ada bahwa angka kejadian osteoarthritis lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria (Price & Wilson, 2006). Secara keseluruhan, dibawah usia 45 tahun frekuensi penderita osteoarthritis antara pria dan wanita relatif sama, tetapi diatas 50 tahun (setelah menopause) frekuensi osteoarthritis lebih banyak pada wanita daripada pria. Hal ini menunjukkan adanya peran hormonal pada patogenesis osteoarthritis (Soeroso *et al*, 2007). Peran hormonal pada patogenesis osteoarthritis adalah hormon estrogen, dimana salah satu fungsinya adalah membantu sintesa kondrosit dalam matriks tulang dan jika estrogen menurun maka sintesa kondrosit akan menurun sedangkan aktifitas lisosom meningkat, hal inilah yang menyebabkan osteoarthritis banyak terjadi pada wanita (Khairani, 2013).

Dari segi usia pada pria dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 40 pasien (37,04%), kategori lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 3 pasien (2,78%). Pada wanita dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 61 pasien (56,48%) dan kategori lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 4 pasien (3,70%). Menurut penelitian Sumual *et al.*, 2013 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit osteoarthritis pada pasien yang berusia 61 tahun keatas sebesar 65%. Dapat disimpulkan bahwa pasien lanjut usia dan lansia tua lebih rentan mengalami penyakit osteoarthritis karena lansia secara fisiologis terjadi kemunduran fungsi organ dalam tubuh dan juga hilangnya tulang rawan sendi sering ditemukan pada orang yang sudah berumur.

Berat badan pada sampel wanita penderita osteoarthritis terdistribusi 30 orang dengan kategori normal dan 35 orang dengan kategori kegemukan, sedangkan pada pria sebanyak 28 orang dengan kategori normal dan 13 orang dengan kategori kegemukan. Berat badan yang berlebih berkaitan dengan tingginya resiko timbulnya penyakit osteoarthritis baik pada wanita maupun pria (Sudoyo *et al.*, 2009).

Kegemukan telah lama ditemukan sebagai faktor resiko yang terpenting dari penyebab dan progresi penyakit osteoarthritis. Kegemukan mengarah ke osteoarthritis tidak hanya karena penyebab mekanik saja tetapi juga efek metabolik (Yusuf, 2012). Kegemukan menjadi salah satu faktor terjadinya osteoarthritis, hal ini dapat terjadi karena berat badan yang berlebih akan menyebabkan beban-beban mekanik yang ditanggung sendi lutut meningkat, sehingga menyebabkan semakin besar kemungkinan untuk terjadinya gesekan-gesekan antar kartilago sendi. Dengan meningkatnya berat tubuh, maka kartilago sendi yang sudah rusak akan semakin menanggung beban berlebih dan meningkatkan keluhan gejala klinis serta progresifitas penyakit osteoarthritis ini.

Distribusi kadar asam urat pada wanita penderita osteoarthritis sebanyak 21 orang dengan kategori normal dan 25 orang dengan kategori asam urat tinggi sedangkan pada pria sebanyak 12 orang dengan kategori normal dan 20 orang dengan kategori asam urat tinggi. Peningkatan kadar asam urat sering dialami pada pria berusia diatas 40 tahun karena produksi asam urat lebih tinggi terjadi pada pria (3,5-7 mg/dL) daripada wanita (2,6-6 mg/dL). Pada wanita terjadi setelah masa menopause, yaitu pada rentang usia 60-80 tahun yang mengalami penurunan hormon estrogen. Hormon esterogen berfungsi dalam membantu pengeluaran asam urat melalui urin dimana kristal monosodium apabila mengendap didalam sendi sebagai akibat dari tingginya asam urat dalam darah atau hiperurisemia akan menyebabkan nyeri pada sendi sehingga mengakibatkan terjadinya osteoarthritis (Setyoningsih, 2009). Hak *et al.*, 2008 dalam penelitiannya menemukan bahwa kadar asam urat serum wanita meningkat dari usia 50 sampai 59 dan seterusnya serta peningkatan tersebut diperpanjang sampai dengan kategori usia tertinggi 70 tahun, selain penurunan kadar esterogen, penurunan berbagai fungsi organ pada usia lanjut juga menyebabkan proses metabolisme asam urat mengalami gangguan. Inilah yang menyebabkan kadar asam urat meningkat seiring peningkatan usia.

Distribusi timbulnya nyeri paling banyak terjadi pada sendi lutut sebanyak 60 orang (55,5%), sendi tangan sebanyak 16 orang (14,8%), sendi panggul sebanyak 14

orang (13%) dan bagian sendi yang lain 18 orang (16,7%). Hal ini sesuai dengan data yang ada bahwa angka kejadian timbulnya nyeri penderita osteoarthritis paling banyak pada sendi lutut, dimana aktivitas fisik yang berat menyebabkan terjadinya peningkatan beban pada sendi lutut yang menyangga beban tubuh, sehingga menyebabkan terjadinya cedera sendi apabila berlangsung dalam jangka waktu yang lama (Maharani, 2007).

Penyakit penyerta terbanyak pada sampel ini adalah hipertensi dengan persentase 49,07%. Hal ini berhubungan dengan karakteristik penderita osteoarthritis yang umumnya berusia tua, dimana pada usia tersebut elastisitas pembuluh darah berkurang sehingga resistensi perifer total meningkat yang menyebabkan peningkatan tekanan darah (Sudoyo *et al.*, 2009). Adanya penyakit hipertensi juga akan berpengaruh terhadap pengobatan osteoarthritis dimana menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) golongan obat AINS dapat menyebabkan munculnya hipertensi baru/memperberat hipertensi yang sudah ada sehingga dapat berakibat pada peningkatan efek samping obat. AINS juga dapat menurunkan efek antihipertensi tiazid/diuretik kuat sehingga tekanan darah harus dimonitor sejak awal/selama terapi dengan AINS.

#### **4.2.2 Tata Laksana Pengobatan Osteoarthritis pada Pasien Usia Lanjut**

Profil pengobatan pada pasien osteoarthritis usia lanjut di rumah sakit dr. H Koesnadi Bondowoso paling umum dokter meresepkan obat meloksikam (32,24%), ibuprofen (19,08%). Menurut *Beers Criteria*, penggunaan meloksikam dan ibuprofen sebaiknya dihindari kecuali alternatif lain tidak efektif dan pasien dapat menggunakan agen gastroprotektif. Resiko dari obat ini adalah meningkatkan perdarahan *gastrointestinal* dan *peptic ulcer* pada pasien usia 75 tahun keatas atau pasien yang menggunakan kortikosteroid, antikoagulan/antiplatelet oral. Penggunaan *proton pump inhibitor/misoprostol* menurunkan resiko tetapi tidak menghilangkan. Resiko *ulcer* pada *gastrointestinal* bagian atas, perdarahan hebat dan penipisan dinding lambung yang disebabkan oleh NSAID terjadi pada pasien sekitar 1% yang menggunakan NSAID selama 3-6 bulan dan sekitar 2-4% pada pasien yang

menggunakan NSAID selama 1 tahun. Resiko ini dapat meningkat dengan semakin lamanya durasi pengobatan (Campanelli, 2012). Obat lain yang juga diresepkan adalah natrium diklofenak (11,18%), asam mefenamat (9,87%), suplemen kalsium (4,61%), dan tramadol (1,32%). Menurut *American College of Rheumatology*, pada pasien usia lanjut awalnya menggunakan pengobatan NSAID topikal, tetapi jika pengobatan topikal tidak memberikan efek klinis maka digunakan pengobatan NSAID oral sehingga memberikan efek klinis lebih cepat dalam meredakan nyeri. Hal ini menunjukkan bahwa NSAID oral merupakan obat pilihan utama untuk pengobatan osteoarthritis sesuai dengan literatur yang ada (Hochberg *et al*, 2012).

Durasi peresepan pada pasien osteoarthritis usia lanjut paling banyak menggunakan obat meloksikam paling lama 20 hari, dan ibuprofen paling lama 15 hari. Piroksikam digunakan selama 10, 15 dan 20 hari. Natrium diklofenak digunakan selama 7 dan 15 hari. Asam mefenamat paling banyak digunakan selama 10 hari. Suplemen kalsium dan tramadol masing-masing digunakan selama 10 dan 15 hari. Durasi peresepan diperoleh dari jumlah obat yang diresepkan oleh dokter. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Waranugraha *et al.*, 2010 bahwa pengobatan osteoarthritis dilakukan dalam jangka waktu 15 hari sampai 120 hari karena osteoarthritis merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan serta berhubungan dengan usia dan produksi hormon.

#### **4.2.3 Profil Potensi Interaksi Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut**

Pada pasien usia lanjut mayoritas mengalami penurunan fungsi tubuh atau perubahan struktur dari keseluruhan organ sehingga dapat mengalami kondisi dengan dua atau lebih penyakit. Adanya komplikasi penyakit ini membuat tenaga medis memberikan beberapa macam obat atau polifarmasi pada pasien usia lanjut yang nantinya dapat menimbulkan terjadinya efek samping obat dan interaksi obat.

Hasil penelitian pada pasien osteoarthritis usia lanjut menunjukkan total potensi interaksi obat sebanyak 17 kejadian atau ditemukan pada 17 pasien dari 108 sampel rekam medis dengan persentase 15,74%. Kejadian interaksi obat pada hasil penelitian

ini dibawah angka 50%, tetapi tetap membutuhkan perhatian khusus dari farmasis karena pasien yang ditangani berusia lanjut (geriatri).

Jenis interaksi obat yang memiliki insidensi kejadian paling tinggi secara berurutan adalah meloksikam dengan *hydrochlortiazide* terjadi pada 4 pasien (3,70%), omeprazole dengan *nifedipine* dan diklofenak dengan *hydrochlortiazide* masing-masing terjadi pada 3 pasien (2,78%), deksametason dengan diklofenak dan meloksikam dengan *captopril* masing-masing terjadi pada 2 pasien (1,85%), ibuprofen dengan asam mefenamat, ibuprofen dengan *probenesid*, dan *prednisone* dengan meloksikam masing-masing terjadi pada 1 pasien (0,93%). Literatur yang digunakan dalam penelitian potensi interaksi obat ini adalah Tatro (2009), Stockley (2010) dan *drug interaction checker* (<http://www.empr.com/drug-interactions-checker/>). Pada literatur Tatro dibagi tiap golongan obat yang berinteraksi. Dari tiap golongan obat tersebut akan diketahui mekanisme, signifikansi, onset, keparahan, dokumentasi, efek, dan manajemen interaksi obat.

Mekanisme interaksi obat dibagi menjadi interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika (Tatro, 2009). Dari hasil penelitian yang dilakukan mekanisme interaksi obat secara farmakodinamika lebih banyak dari farmakokinetika. Interaksi farmakodinamik merupakan suatu interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh obat lain di lokasi kerjanya tanpa perubahan konsentrasi. Interaksi farmakokinetik dapat terjadi apabila obat presipitan mempengaruhi atau mengubah proses absorpsi, distribusi (ikatan protein), metabolisme dan ekskresi dari obat objek.

Pada literatur *drug interactions fact*, signifikansi klinis terbagi atas 5 level/tingkat, yaitu tingkat 1 sampai 5. Tingkat signifikansi 1 merupakan interaksi obat yang terjadi parah/berat, efek ini didukung oleh beberapa data yang bersifat *suspected*, *established*, atau *probable*. Tingkat 5 merupakan interaksi yang terjadi menghasilkan efek yang ringan, dengan tingkat kejadian yang rendah serta belum ada data yang cukup. Signifikansi berhubungan dengan jenis dan besarnya efek yang kemudian diperlukan pemantauan pasien atau mengubah terapi untuk menghindari



konsekuensi yang merugikan (Tatro, 2009). Pada hasil penelitian diperoleh data signifikansi 5 paling banyak (64,71%). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa signifikansi 5 memiliki jumlah kejadian paling banyak yang memiliki *severity* minor dan terdokumentasi *possible* atau *unlikely* sehingga dapat dikategorikan interaksi obat yang masih aman. Pada literatur *drug interactions checker*, level signifikansi ditunjukkan oleh kelas 1 (mayor), kelas 2 (moderate) dan kelas 3 (minor). Dari hasil penelitian diperoleh data signifikansi kelas 2 (moderate) memiliki jumlah paling banyak yaitu 9 kejadian (8,33%) sehingga kombinasi pada obat ini sebaiknya dihindari karena memiliki signifikansi klinis sedang dan hanya digunakan saat kondisi dimana keuntungannya lebih besar daripada resiko yang ditimbulkan dari interaksinya. Pada *drug interactions handbook*, level signifikansi ditampilkan dalam bentuk simbol dimana pada penelitian ini diperoleh 1 data simbol X (interaksi yang efeknya mengancam jiwa) pada interaksi obat ibuprofen dengan asam mefenamat (lampiran 4.2 halaman 68). Interaksi ini efeknya dapat mengancam jiwa pasien sehingga harus dihindari karena dapat meningkatkan efek samping perdarahan pada *gastrointestinal*.

Onset merupakan seberapa cepat efek klinis suatu interaksi terjadi. Level onset yang digunakan adalah cepat dan lambat. Kecepatan efek klinis interaksi yang terjadi menentukan urgensi dengan langkah-langkah pencegahan yang dimulai menghindari efek interaksi tersebut. Onset cepat artinya terjadi tidak lebih dari 24 jam dari pemberian suatu obat yang berinteraksi. Onset lambat artinya efek tidak akan terjadi hingga obat berinteraksi diberikan selama beberapa hari atau minggu (Tatro, 2009). Hasil penelitian ini menunjukkan tingkat terjadinya onset lambat sebanyak 7 kejadian (6,48%). Kejadian interaksi pada onset lambat tidak perlu perhatian khusus karena efek interaksinya timbul dalam waktu yang cukup lama, tetapi tetap perlu diperhatikan sebab onset lambat terkadang lebih berbahaya dari onset cepat karena efek yang ditimbulkan lebih dari 24 jam sehingga penanganannya tidak segera dilakukan. Sedangkan pada onset cepat dimana efeknya langsung terlihat kurang dari 24 jam, maka langsung mendapatkan penanganan lebih lanjut sehingga diperlukan

kerja sama antara tenaga medis dengan farmasis dalam merekomendasikan manajemen interaksi obat.

*Severity*/potensi keparahan interaksi penting dalam menilai manfaat resiko dengan alternatif terapi, maka diperlukan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi jadwal pemberian sehingga efek negatif dari interaksi obat dapat dihindari. Ada 3 derajat keparahan menurut *drug interactions fact*, yaitu: mayor, moderate, dan minor. Mayor merupakan efek yang berpotensi mengancam nyawa. *Moderate*/sedang merupakan efek yang dapat menimbulkan penurunan status klinis pada pasien. Minor merupakan efek yang biasanya ringan, konsekuensinya dapat mengganggu tetapi tidak secara signifikan mempengaruhi hasil terapi (Tatro, 2009). Hasil penelitian ini tingkat kejadian potensi keparahan interaksi minor paling banyak yaitu: 7 kejadian (6,48%) sehingga tambahan pengobatan tidak dibutuhkan untuk menangani efek interaksi obat. Apabila terjadi pada potensi keparahan mayor dan moderate diperlukan tambahan pengobatan.

Dokumentasi dapat menentukan derajat kepercayaan bahwa interaksi obat dapat menyebabkan pengaruh terhadap respon klinis. Skala ini merupakan evaluasi tentang kualitas dan relevansi klinis dari literatur primer yang mendukung terjadinya interaksi. Dokumentasi tidak membahas kejadian atau frekuensi interaksi. Pada penelitian ini, diperoleh data dokumentasi *possible* memiliki tingkat insidensi tertinggi (3,70%) dimana interaksi obatnya dapat terjadi tetapi data yang dimiliki sangat terbatas walaupun perubahan interaksi farmakokinetik terjadi, perubahan kinetik yang demikian besarnya tidak mungkin untuk diprediksi jika perubahan respon akan terjadi.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa potensi interaksi di RSD dr H Koesnadi Bondowoso kecil, hal ini dibuktikan dengan rendahnya interaksi obat hanya 15,74% dan memiliki level signifikansi 5 yang merupakan level terendah dalam sistem klasifikasi interaksi obat. Jadi secara keseluruhan penggunaan NSAID digunakan untuk terapi osteoarthritis pada pasien usia lanjut dan tidak menimbulkan banyak interaksi meskipun pasien memiliki penyakit penyerta lain yang

mengharuskan pasien mengkonsumsi obat lain tetapi tetap perlu dilakukan monitoring obat karena pasien telah berusia lanjut.



## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

- 1) Profil pasien osteoarthritis usia lanjut di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso berdasarkan jenis kelamin paling banyak terjadi pada wanita sebanyak 65 orang (60,2%). Dari segi usia pasien dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 101 pasien (93,52%) dan kategori lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 7 pasien (6,48%). Profil distribusi nyeri paling banyak terjadi pada sendi lutut sebanyak 60 orang (55,5%). Profil berat badan pasien osteoarthritis menunjukkan 44,44% pasien memiliki kategori kegemukan (obesitas). Profil penyakit penyerta terbanyak pada penelitian ini adalah hipertensi dengan persentase sebesar 49,07%. Profil pengobatan paling banyak menggunakan meloksikam sebesar 39,20%.
- 2) Tata laksana pengobatan pada penelitian pasien osteoarthritis usia lanjut di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso sudah sesuai dengan literatur *American College of Rheumatology* tahun 2012 (ACR) yaitu menggunakan NSAID oral dimana merupakan obat pilihan utama dalam pengobatan osteoarthritis.
- 3) Profil potensi interaksi obat pada pasien osteoarthritis usia lanjut di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso berada dibawah angka 50%, yaitu 17 kejadian (15,74%) dengan memiliki level signifikansi 5 yang menunjukkan level terendah dalam interaksi obat.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian diatas, peneliti memberikan saran sebagai berikut:

- 1) Perlunya penelitian lebih lanjut tentang efek samping obat pada penderita osteoarthritis usia lanjut.

- 2) Perlunya penelitian lebih lanjut tentang penderita osteoarthritis usia lanjut menggunakan gambaran radiologi di rawat inap.
- 3) Perlunya penelitian lebih lanjut tentang *outcome* terapi pasien osteoarthritis usia lanjut dengan menggunakan metode selain deskriptif retrospektif.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Anonim, 2010. *Interaksi Obat dalam Klinis*. [Serial on line]. [http://www.farklin.com/images/multirow\\_3f27254ed94ab.pdf](http://www.farklin.com/images/multirow_3f27254ed94ab.pdf). [21 September 2014].
- Anonim, 2013. *Osteoarthritis*. National Centers for Health Statistics, <http://www.cdc.gov/> diakses pada 22 Januari 2015.
- Arissa, M. I. 2012. Pola Distribusi Kasus Osteoarthritis di RSUD Dokter Soedarso Pontianak Periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009. Naskah Publikasi. Pontianak: Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
- Campanelli, C. M. 2012. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *JAGS*. New York: The American Geriatrics Society.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2009. *Osteoarthritis*. [Serial on line]. <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>. [21 Oktober 2014].
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., & Morley, P. C. 1998. *Pharmaceutical Care Practice*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., & Morley, P. C. 2007. *Pharmaceutical Care Practice*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Corwin, E.J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi Edisi 3 Revisi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Creamer P., Hochberg M. 1997. *Osteoarthritis*. *Lancet*. 350 : 503 – 508.
- Dahlan, M. Sopiudin. 2010. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel Edisi 3*. Jakarta: Salemba Medika.
- Darmojo R. Boedhi, Martono H. 2009. *Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut)*. Jakarta: Balai Penerbit FK – UI.
- Departemen Kesehatan R.I. 1997. *Pedoman Pengelolaan Rekam Medis Rumah Sakit di Indonesia, Revisi I*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik.

- Departemen Kesehatan R.I. 2003. *Pedoman Tatalaksana Gizi Usia Lanjut Untuk Tenaga Kesehatan*. Jakarta: Direktorat Bina Gizi Masyarakat Ditjen Binkesmas Depkes RI.
- Departemen Kesehatan R.I. 2005. *Pedoman Pembinaan Kesehatan Usia Lanjut Bagi Kesehatan, Menteri Program I Dan Menteri Pembinaan Program II*. Jakarta: EGC.
- Departemen Kesehatan R.I. 2006. *Pharmaceutical Care Untuk Pasien Penyakit Arthritis Rematik*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Departemen Kesehatan R.I. 2008. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Dipiro, J.T, Robert L.T, Gary C.Y, Gary R.M, Barbara G.W, & Michael P. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Seventh Edition*. USA: The Mc. Graw Hill Company.
- Fatmah. 2010. *Gizi Usia Lanjut*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Fieldhouse, R. 2000. *Drug Interactions*. London: NAM Publications 16a Clapham Common Southside.
- Fradgley, S. 2003. *Interaksi Obat: dalam Farmasi Klinis [ Clinical Pharmacy ] Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien [ Aslam M, Tan CK, Prayitno A, Ed ]*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- Hak AE, Choi HK. 2008. Menopause, Postmenopausal Hormone Use and serum Uric Acid Levels in US women – The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *BioMed Central*. Volume 10: 1-7.
- Hansen K.E; Elliot M.E. 2005. *Osteoarthritis, Pharmacotherapy, A Pathophysiological Approach*, McGraw-Hill.
- Hartono, Bambang & tim penyusun: Depkes RI. 2002. *Profil Indonesia 2002*. Jakarta: Depkes RI Jakarta.
- Hochberg, M.C., Altman, R.D., April, K.T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., Towheed, T., Welch, V., Weels, G., & Tugwell, P. 2012. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for The Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies In Osteoarthritis of The Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 4, pp 465-474*.

- Ismayadi. 2004. *Asuhan Keperawatan dengan Rematik (Arthritis Reumatoid) Pada Lansia*. Skripsi. Sumatera Utara: Fakultas Kedokteran USU.
- Katzung, Bertram G. *Farmakology Dasar dan Klinik*. Alih bahasa, staf dosen farmakologi fakultas kedokteran UNSRI. Editor, H. Azwar Agoes Ed. 6. Jakarta EGC, Tahun 1997.
- Kementerian Kesehatan R.I. 2014. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khairani, Yulidar. 2013. Hubungan Umur, Jenis Kelamin, IMT, dan Aktivitas Fisik Dengan Kejadian Osteoarthritis Lutut. *Artikel Ilmiah*. Jambi: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi.
- Klippel, John H., Dieppe Paul A., & Brooks Peter. 1994. *Osteoarthritis*. In : Rheumatology. United Kingdom : Mosby – Year Book Europe Limited : 2.1 – 10.6.
- Maharani, E.P. 2007. *Faktor-Faktor Risiko Osteoarthritis Lutut (Studi Kasus di Rumah Sakit dr Kariadi Semarang)*. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Manjoer, Arif M. 2004. *Kapita Selekta Kedokteran*. Jakarta: Media Aesculapius.
- Mutmainah, N., Ernawati, S., & Sutrisna, E.M. 2008. Identifikasi *Drug Related Problems (DRPs)* Potensial Kategori Ketidaktepatan Pemilihan Obat Pada Pasien Hipertensi Dengan Diabetes Mellitus Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit X Jepara Tahun 2007. *Pharmakon, Vol. 9, No. 1 hal 14-20*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah.
- Mycek M.J., Harvey, R.A., & Champe, C.C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Penerjemah. Azwar Agoes. Edisi Kedua. Jakarta: Widya Medika. Halaman 259.
- Nainggolan, Olwin. 2009. Prevalensi dan Determinan Penyakit Rematik di Indonesia. Artikel Penelitian. *Majalah Kedokteran Indonesia, Vol: 59, No. 12*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Potter, P.A. & Perry, A.G. 2005. *Fundamental Keperawatan: Konsep, Proses, dan Praktik Edisi 4* (Yasmin Asih, Penerjemah). Jakarta: EGC.
- Price Sylvia A., Wilson Lorraine M. 1995. *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 4*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC: 1218 - 1222.



- Price, Sylvia A., Wilson Lorraine M. 2006. *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Rahmawati, F, I Dewa P.P, Wasilah R & Syed A.S.S. 2008. Adverse Drug Reactions (ADRs) In Geriatric Hospitalized Patients. *Majalah Farmasi Indonesia* Vol. 19 (4): 185-190.
- Reginster J.Y. 2002. *The Prevalence and Burden of Osteoarthritis*. Rheumatology.
- Sellam J, Beaumont GH, & Barenbaum F. 2009. *Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis*. In EULAR Compendium in Rheumatic disease.
- Setiyohadi, Bambang. 2003. *Osteoarthritis Selayang Pandang*. Jakarta: ECG Press.
- Setyoningsih, Rini. 2009. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hiperurisemia Pada Pasien Rawat Jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Artikel Penelitian*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
- Siregar, Charles.J. P. & Lia, A. 2004. *Farmasi Rumah Sakit: Teori dan Penerapan*. Cetakan Pertama. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Smeltzer, S.C. 2001. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*. Brunner & Suddart/editor, Suzanne C. Smeltzer., Brenda G. Bare: alih bahasa, Agung Waluyo....[et al.]; editor edisi Bahasa Indonesia, Monica Ester.-Ed.8-Jakarta: EGC.
- Smeltzer, SC., O'Connell, & Bare, BG. 2003. *Brunner and Suddarth's textbook of Medical Surgical Nursing (10<sup>th</sup> ed)*, Pennsylvania: Lippincott William & Wilkins Company.
- Soeroso, Joewono, Isbagio, Harry, Kalim, Handono, Broto, Rawan & Pramudiyo, Riardi. 2009. "Osteoarthritis". Dalam Sudoyo, Aru W., Setiyohadi, Bambang, Alwi, Idrus K., Marcellus Simadibrata & Setiati, Siti (Eds.). *Buku Ajar: Ilmu Penyakit Dalam jilid III*. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing.
- Sustrani, Lanny. 2004. *Asam Urat*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka.
- Stockley, I.H. 2008. *Drug Interaction 5<sup>th</sup> Edition*. London, UK: The Pharmaceutical Press.
- Tatro, D. 2009. *Drug Interaction Fact*. Missouri: Fact and Comparisons.

- Tobat, Sanubari R. 2011. *Identifikasi PIP (Potentially Inappropriate Prescription) dan ADR (Adverse Drug Reaction) Pada Pasien Geriatri di Bagian/SMF Rawat Inap Penyakit Dalam*. Tesis. Padang: Program Studi Farmasi Program Pasca Sarjana Universitas Andalas.
- U.S. Census Bureau. 2009. *Jumlah Penduduk Lansia Menurut Jenis Kelamin dan Kelompok Umur*: Internasional Data Base.
- Waranugraha, Y., Suryana, B.P.P., & Pratomo, B. 2010. Hubungan Pola Penggunaan OAINS dengan Gejala Klinis Gastropati pada Pasien Reumatik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. 26, No. 2: 107-112.
- Wijayakusuma, Hembing. 2006. *Atasi Asam Urat dan Rematik ala Hembing*. Jakarta: Puspa Swara, Anggota Ikapi
- Wilmana, P.F., & Gan, S.G. 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti- Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*. Dalam: Gan, S.G., Editor. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Gaya Baru.
- Yusuf, E. 2012. Metabolic Factors in Osteoarthritis: Obese People Do Not Walk On Their Hands. *Arthritis Research & Therapy*. 14:123.
- Zahara, F. 2012. *Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Langsa Tahun 2011*. Skripsi. Medan: Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara

**LAMPIRAN 4.1 Perhitungan *Body Mass Index* (BMI)**

Tinggi rata-rata orang Indonesia :

Pria : 1,65 m

Wanita : 1,55 m

<b>Kategori</b>	<b>BMI (<math>\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}</math>)</b>
Kurus	<18,5
Normal	18,5-24,9
Gemuk	25,0-29,9
Obesitas	>30,0

Rumus :

$$BMI = \frac{BB \text{ (Berat Badan)}}{Tinggi \text{ Badan}^2}$$

**LAMPIRAN 4.2 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-NSAID**

Tabel 4.2 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-NSAID dengan standar buku *Drug Interactions Handbook* (Stockley, 2010)

Obat Prescipitan	Obat Objek	Simbol Signifikansi	Mekanisme Interaksi	Manajemen Interaksi	Frekuensi Kejadian
Ibuprofen	Asam Mefenamat	* X	Farmakodinamika. Kombinasi dua NSAID/lebih meningkatkan resiko GI (meningkatkan efek samping)	Tidak ada rasio klinis untuk penggunaan kombinasi NSAID yang berbeda sehingga lebih baik dihindari	1

\*Keterangan :

Simbol X : Interaksi yang efeknya mengancam jiwa/penggunaan secara bersamaan merupakan kontra indikasi dari produsen obatnya.

Simbol ! : Interaksi yang dapat menyebabkan bahaya secara signifikan pada pasien sehingga perlu penyesuaian dosis dan monitoring.

Simbol ? : Interaksi yang masih diragukan dan pasien harus diberitahu tentang efek samping yang mungkin ditimbulkan dan dapat dilakukan monitoring.

Simbol √ : Interaksi yang tidak signifikan secara klinis/tidak ada interaksi yang terjadi.

**LAMPIRAN 4.3 Analisis Potensi Interaksi Obat pada non NSAID-non NSAID**

Tabel 4.3 Analisis Potensi Interaksi Obat pada non NSAID-non NSAID dengan standar buku *Drug Interaction Fact* (Tatro, 2009)

Obat Prescipitan	Obat Objek	Mekanisme Interaksi	Signifikasi, Onset, Severity, Dokumentasi, Efek Interaksi Obat	Manajemen Interaksi	Frekuensi Kejadian
Omeprazole	Nifedipine	Farmakokinetika (distribusi). Penggunaan omeprazole jangka pendek dapat meningkatkan AUC nifedipin secara signifikan.	Signifikasi: 5 Onset: lambat Severity: <i>minor</i> Dokumentasi: <i>unlikely</i> Efek: meningkatkan konsentrasi serum nifedipin. Kenaikan relatif kecil tidak mungkin untuk menghasilkan interaksi klinis yang penting	Berdasarkan data yang tersedia saat ini, tidak diperlukan tindakan pencegahan khusus	3

**LAMPIRAN 4.4 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-non NSAID 1**

Tabel 4.4 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-non NSAID dengan standar buku *Drug Interaction Fact* (Tatro, 2009)

Obat Prescipitan	Obat Objek	Mekanisme Interaksi	Signifikasi, Onset, <i>Severity</i> , Dokumentasi, Efek Interaksi Obat	Manajemen Interaksi	Frekuensi Kejadian
Diklofenak	Hydrochlortiazide	Farmakodinamika. Penghambatan sintesis prostaglandin dalam ginjal dan induksi penyimpanan natrium/air merupakan tindakan antagonis diuretik tipe thiazide.	Signifikasi: 5 Onset: lambat <i>Severity: minor</i> Dokumentasi: <i>possible</i> Efek: penurunan antihipertensi dan, mungkin terjadi pada tipe thiazide.	Pertimbangan pemantauan tekanan darah secara teratur. Penyesuaian dosis diuretik	3
Ibuprofen	Probenesid	Farmakokinetik (ekskresi). Klirens ginjal dan empedu berkurang	Signifikasi: 5 Onset: lambat <i>Severity: minor</i> Dokumentasi: <i>possible</i> Efek : peningkatan toksisitas NSAID	Tidak ada tindakan segera yang dibutuhkan tetapi butuh penyesuaian dosis probenesid jika terjadi toksisitas	1

**LAMPIRAN 4.5 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-non NSAID 2**

Tabel 4.5 Analisis Potensi Interaksi Obat pada NSAID-non NSAID dengan standar *Drug Interactions Checker (drugs.com)*.

Obat Prescิปitan	Obat Objek	Kelas	Efek Interaksi Obat	Manajemen Interaksi	Frekuensi Kejadian
Prednisone	Meloksikam	2 (mode rate)*	Farmakokinetik (distribusi). Pemberian kortikosteroid sistemik merupakan faktor risiko terjadinya perdarahan GI dengan NSAID. Faktor risiko lain termasuk usia > 60 tahun, riwayat perdarahan GI, dosis NSAID tinggi, dan penggunaan bersama warfarin.	Jika memungkinkan hindari penggunaan kortikosteroid sistemik dan NSAID bersama-sama. Pertimbangkan acetaminophen dan analgesik lainnya sebagai alternatif NSAID. Jika pemberian keduanya tidak dapat dihindari, pertimbangkan apakah pasien harus menerima proton pump inhibitor atau misoprostol untuk mencegah terjadinya perdarahan GI.	1
Deksametas on	Diklofenak	2 (mode rate)*	Farmakokinetik (distribusi). Pemberian kortikosteroid sistemik merupakan faktor risiko terjadinya perdarahan GI dengan NSAID.	Jika memungkinkan hindari penggunaan kortikosteroid sistemik dan NSAID bersama-sama. Pertimbangkan acetaminophen dan analgesik lainnya sebagai	2

			Faktor risiko lain termasuk usia > 60 tahun, riwayat perdarahan GI, dosis NSAID tinggi, dan penggunaan bersama warfarin.	alternatif NSAID. Jika pemberian keduanya tidak dapat dihindari, pertimbangkan apakah pasien harus menerima proton pump inhibitor atau misoprostol untuk mencegah terjadinya perdarahan GI.	
Meloksikam	Captopril	2 (mode rate)*	Farmakokinetik (absorpsi dan eliminasi). NSAID dapat mengganggu efektivitas antihipertensi ACE inhibitor. Mereka juga dapat merusak fungsi ginjal dan meningkatkan risiko hiperkalemia dengan inhibitor ACE. Pemberian NSAID dan ACE inhibitor beresiko disfungsi ginjal, hal ini meningkat pada pasien usia lanjut dan pasien	Monitor serum kalium dan tekanan darah jika NSAID digunakan setiap hari pada pasien yang diobati dengan inhibitor ACE untuk hipertensi. Alternatif lain menggunakan non-NSAID untuk nyeri, menggunakan sulindac (mungkin kurang berpengaruh pada BP), atau beralih ke antihipertensi yang tidak terpengaruh oleh NSAID (calcium channel blocker).	2



			dengan insufisiensi ginjal awal.		
Meloksikam	Hydrochlortiazide	2 (mode rate)*	Farmakodina mika. Penghambatan sintesis prostaglandin dalam ginjal dan induksi penyimpanan natrium/air merupakan tindakan antagonis diuretik tipe thiazide.	Pertimbangkan pemantauan tekanan darah secara teratur. Penyesuaian dosis diuretik	4

\* Keterangan :

Kelas 1: Major = Signifikansi klinis tinggi. Hindari penggunaan bersama. Resiko interaksi lebih besar daripada keuntungan.

Kelas 2: Moderate = Signifikansi klinis sedang. Biasanya kombinasi dihindari. Hanya digunakan saat kondisi tertentu.

Kelas 3: Minor = Signifikansi klinis minimal. Resiko minimal. Penilaian resiko dan pertimbangkan obat alternatif.

**LAMPIRAN 4.6 Lembar Pengumpul Data ( LPD)**

Tabel 4.6 Lembar Pengumpulan Data Rekam Medik Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut

No.	Identitas Pasien(Jenis Kelamin/Usia/Berat Badan)	Terapi Pengobatan	Dosis Terapi	Durasi Peresepan Obat Osteoarthritis	Diagnosa Penyakit Penyerta	Sumber Nyeri/Kadar Asam Urat(mg/dL)
1.	Tn B.S 63 tahun BB= 59 kg	Ciprofloxacin 40 Ibuprofen 400	2x1 2x1	30	HT	Panggul AU= 7,1
2.	Ny G 64 tahun BB= 70 kg	Glibenklamid Metformin Neurodex Simvastatin Piroxicam	1-0-0 3x1 1x1 0-0-1 1x1	15	DM	Lutut AU= 4,89
3.	Ny S.S 64 tahun BB= 55 kg	Adalat 50 Tanapros 10 Osteocal Meloxicam	0-0-1 1-0-0 1x1 1x1 pc	30 20	HT	Lutut AU= 4,06
4.	Ny R 63 tahun BB= 64 kg	Glucodex Alopurinol Diclofenak Valsartan	1-1-0 0-0-1 2x1 1x1	30	HT	Pinggul AU= 4,9
5.	Ny S 63 tahun BB= 70 kg	Ibuprofen Omeprazole Allopurinol	2x1 1x1 0-0-1	30 15	HT+DM	Lutut AU= 8,3
6.	Tn Y 64 tahun BB= 64 kg	Glucodex Acrios Allopurinol Simvastatin Na Diclofenak	1-1-0 3x1 0-0-1 0-0-1 2x1	15 30	HT+DM	Lutut AU= 7,1

7.	Ny M 65 tahun BB= 62 kg	Glucodex Meloksikam	1-0-0 1x1	20	-	Tangan AU= 4,6
8.	Tn S.A 65 tahun BB= 61 kg	Coditam Asam Mefenamat Omeprazole Adalat	2x1 1-0-0 1x1 1x1	20	HT	Pinggul AU= 6,4
9.	Ny R 69 tahun BB= 65 kg	Omeprazole Coditam Adalat Meloksikam	1x1 3x1 1x1 1x1	30	HT	Lutut Data Lab= -
10.	Ny I 60 tahun BB= 59 kg	Meloksikam Captopril ISDN Lanzoprazole Ascardia	1x1 3x25 mg 3x1 1x1 1x1	20	HT	Kaki Data Lab= -
11.	Ny R.C 63 tahun BB= 46 kg	Glidiab Metformin Simvastatin Neurodex Meloksikam	1-1-0 3x1 0-0-1 1x1 1x1	20	DM	Tangan dan telapak kaki AU= 5,3
12.	Ny S 70 tahun BB= 46 kg	Omeprazole Adalat Meloksikam Osteocal	1x1 0-0-1 1x1 1x1	20	HT	Kaki sebelah kiri AU= 2,34
13.	Ny K 65 tahun BB= 55 kg	ISDN Lanzoprazole Captopril Meloksikam Osteocal	3x1 1x1 3x25 mg 2x1 1x1	20 15	HT	Kaki kiri AU= 6,2
14.	Tn A 62 tahun	Adalat 80 mg Valsartan 80 mg	1x1 1x1		HT+DM	Tangan AU= 6,1

	BB= 59 tahun	Tenapril 5 mg Glidiab Ibuprofen	1x1 1x1 1x1	30		
15.	Tn M.Q 63 tahun BB= 73 kg	Noperten Asam Mefenamat Neurodex	1-0-0 3x1 2x1	25	-	Lutut AU= 4,2
16.	Ny M 60 tahun BB= 55 kg	Neurodex Ibuprofen	1x1 2x1	30	-	Lutut Data Lab= -
17.	Ny B 60 tahun BB= 65 kg	Glidiab Metformin Glucodex Meloksikam 15 mg	2x1 2x1 1-0-0 1x1	20	DM (insulin)	Kaki AU= 2,5
18.	Ny P 75 tahun BB= 58 kg	Allopurinol Meloksikam Sohobion	2x1 2x1 1x1	30 30	-	Lutut AU= 7,5
19.	Tn M 68 tahun BB= 48 kg	Meloksikam Coditam Adalat Allopurinol	1x1 3x1 1x1 0-0-1	20 15	HT	Panggul AU= 7,9
20.	Ny S 60 tahun BB= 59 kg	Allopurinol Meloksikam Prednisone	0-0-1 2x1 3x1	10 30	-	Lutut AU= 4,3
21.	Ny S 67 tahun BB= 60 kg	Sohobion Meloksikam	1x1 2x1	30	-	Lutut AU= 5,4
22.	Tn N 63 tahun BB= 80 kg	Glucodex Acrios Amlodipine Meloksikam Neurodex Ranitidine	1-0-0 3x1 1-0-0 1x1 1x1 2x1	20	DM + HT	Lutut AU= 5,4

23.	Tn V 61 tahun BB= 61 kg	Glidiab Metformin Sohobion Allopurinol	1-0-0 1-1-0 1x1 2x1	15	DM + HT	Kaki AU= 11,5
24.	Tn S 62 tahun BB= 63 tahun	Asam Mefenamat Mertigo	3x1 3x1	25	-	Lutut kanan AU= 6,2
25.	Ny S 61 tahun BB= 64 kg	Ulcid Novax Osteocal	3x1 2x1 1x1	15	-	Lutut AU= 6,9
26.	Ny D 67 tahun BB= 60 kg	Asam Mefenamat Sohobion Allupurinol	1-0-0 1x1 2x1	10 15	-	Lutut AU= 7,1
27.	Tn B 64 tahun BB= 76 kg	Allupurinol Piroksikam	1x1 1x1	10 10	-	Lutut AU= 5,2
28.	Tn M 60 tahun BB= 66 kg	Tn M 60 tahun BB= 66 kg	3x1 1x1 2x1	30	HT	Bahu dan Kaki AU= 7,5
29.	Ny A 66 tahun BB= 55 kg	Glidiab Metformin Sohobion Meloksikam	1x1 3x1 1x1 2x1	30	DM + HT	Panggul AU= 6,17
30.	Ny A 63 tahun BB= 78 kg	Coditam Meloksikam Alprazolam	2x1 1x1 0-0-1	15	DM	Tangan AU= 6,3
31.	Ny Y.A 60 tahun BB= 58 kg	Adalat HCT Diclofenak	1X1 1X1 2X1	15	HT	Lutut AU= 4,9
32.	Tn M 76 tahun BB= 65 tahun	Adalat HCT Diclofenak	1x1 1x1 2x1	15	HT	Lutut AU= 6,5

33.	Ny S.U 60 tahun BB= 65 kg	Blopress Glikuidon Piroksikam Neurodex Allopurinol Primperan	1-0-0 1-1-0 1x1 1x1 1x1 1x1	10	HT + DM	Lutut AU= 6,5
34.	Ny A 65 tahun BB= 63 kg	Diclofenak Pirimidine Ranitidin	2x1 3x1 3x1	15	-	Jari-jari tangan dan persendian lutut AU= 4,2
35.	Ny T 63 tahun BB= 60 kg	Osteocal Neurodex	1-0-0 1x1	10	-	Pinggang dan Kaki AU= 3,3
36.	Tn R 64 tahun BB= 70 kg	Glucodex Gludepatic Noperten Alprazolame Asam Mefenamat	1-1-0 3x1 1-0-0 1-0-0 1-0-0	10	DM + HT	Kaki AU= 5,8
37.	Tn S 75 tahun BB= 65 kg	Probenezid Allopurinol Ciprofloksasin Meloksikam	2x1 1x1 2x1 1x1	10 10	HT	Lutut AU= 6,78
38.	Ny S.H 63 tahun BB= 60 kg	Metformin Lanzoprazole Neurodex Meloksikam	3x1 1-0-0 1x1 1x1	10	DM + HT	Lutut AU= 6,4
39.	Tn K.H 65 tahun BB= 64 kg	Probenesid Allopurinol Ciprofloksasin Meloksikam	2x1 1x1 2x1 1x1	10 10	HT	Jari-jari tangan AU= 5,54
40.	Tn S 63 tahun	Osteocal Neurodex	1x1 1x1	10	-	Lutut AU= 6,4

	BB= 66 kg					
41.	Ny I 68 tahun BB= 56 kg	Glucodex Metformin Noperten Asam Mefenammat Sohobion	1-0-0 3x1 1-0-0 1x1 1x1	10	DM + HT	Jari-jari tangan AU= 3,26
42.	Tn I 72 tahun BB= 70 kg	Glidiab Metformin Ibuprofen Sohobion	1-0-0 3x1 2x1 1x1	30	DM	Kaki AU= 7,96
43.	Tn A 71 tahun BB= 55 kg	Glidiab Allopurinol Omeprazole Ibuprofen	1-0-0 2x1 1x1 2x1	30 30	DM + HT	Lutut dan jari jari tangan AU= 8,1
44.	Ny M 60 tahun BB= 51 kg	Glidiab Metformin Sohobion Meloksikam	1-0-0 3x1 1x1 2x1	30	DM	Lutut Data lab:-
45.	Ny R 61 tahun BB= 65 tahun	Glidiab Metformin Sohobion Meloksikam	1-0-0 3x1 1x1 2x1	30	DM	Lutut Data lab: -
46.	Ny M 67 tahun BB= 59 kg	Adalat Lansoprazole Neurodex Allopurinol Diclofenak	0-0-1 1x1 1x1 2x1 2x1	30 30	HT + dyspepsia	Lutut AU= 7,1
47.	Tn S 63 tahun BB= 60 kg	Glibenklamid Metformin Noperten Neurodex Diclofenak	1-1-0 3x500 mg 1-0-0 1x1 2x1	15	DM + HT	Kaki dan pinggang AU= 5,8

48.	Tn M 67 tahun BB= 60 kg	Allopurinol Diclofenak Neurodex	2x1 2x1 1x1	30 30	-	Lutut AU= 7,5
49.	Ny M 66 tahun BB= 63 kg	Valsartan Digoxin Furosemide Ranitidine Sohobion Asam Mefenamat	1x1 1x1 1x1 2x1 1x1 2x1	15	Gagal jantung	Kaki dan pinggang AU= 5,4
50.	Ny M.H 63 tahun BB= 47 kg	Allopurinol Glucodex HCT Sohobion Meloksikam	0-0-1 1-1-0 1-0-0 1x1 1x1	10 10	DM	Tangan dan kaki AU= 7,6
51.	Ny H 65 tahun BB= 57 kg	Noperten Meloksikam Osteocal	1-0-0 1x1 1x1	15 15	HT	Lutut AU= 4,3
52.	Ny T 66 tahun BB= 63 kg	Allopurinol Glibenklamid Codein Asam Mefenamat	0-1-1 1-1-0 3x1 1-0-0	15 15	DM	Kaki AU= 7,2
53.	Tn P 63 tahun BB= 74 kg	Ibuprofen Ciprofloxacin Omeprazole B komplek	2x1 2x1 1x1 1x1	30	-	Panggul AU= 6,0
54.	Ny S.A 66 tahun BB= 60 kg	Coditam Glibenklamid Lanzoprazole Diklofenak	3x1 1-1-0 1x1 2x1	30	DM + HT	Lutut Data Lab: -
55.	Ny G 61 tahun BB= 55 kg	Allopurinol Probenid Ibuprofen	0-0-1 2x1 2x1	15 30	-	Panggul dan kaki AU= 6,5



56.	Ny R 65 tahun BB= 60 kg	Allopurinol Glibenklamid Meloksikam	0-0-1 1-1-0 1x1	15 20	DM + HT	Lutut AU= 6,5
57.	Ny J 72 tahun BB= 50 kg	Allopurinol Neurodex Ibuprofen	0-0-1 1x1 2x1	15 30		Kaki AU= 6,1
58.	Tn K 60 tahun BB= 69 kg	Allopurinol Glibenklamid Codein Meloksikam	0-0-1 1-1-0 3x1 1x1	15 20	DM	Lutut AU= 6,8
59.	Tn L 63 tahun BB= 55 kg	Losartan Adalat Sohobion Meloksikam	0-0-1 0-0-1 1x1 1x1	20	-	Panggul AU= 5,2
60.	Tn B 62 tahun BB= 54 kg	Glucodex Nofena Sohobion	1-0-0 2x1 1x1	30	DM + HT	Tangan dan Telapak Kaki AU= 4,2
61.	Ny Y 63 tahun BB= 58 kg	Allopurinol Glibenklamid Codein Ibuprofen	0-0-1 1-1-0 3x1 2x1	30	DM	Lutut Data Lab: -
62.	Ny D 79 tahun BB= 48 kg	Glibenklamid Ibuprofen	1-1-0 2x1	30	DM	Panggul AU= 4,6
63.	Ny Y 64 tahun BB= 50 kg	Glibenklamid Ciprofloxacin Meloksikam	1-1-0 2x1 1x1	15	DM	Tangan AU= 3,8
64.	Tn H 74 tahun BB= 65 kg	Ibuprofen Mefinal B complex	2x1 1x1 1x1	30 15	-	Lutut Data Lab: -
65.	Tn S 69 tahun	Glimepiride Spirolaktan	1x1 1x1		DM + HT	Lutut AU= 5,6

	BB= 69 kg	Codein Meloksikam	3x1 1x1	20		
66.	Ny R 62 tahun BB= 48 kg	Allopurinol HCT Asam Mefenamat Sohobion	0-0-1 1x1 1-0-0 1x1	15 15	HT	Tangan AU= 6,4
67.	Tn N 64 tahun BB= 67 kg	Levofloxacin Codein Salbutamol Ibuprofen	1-0-0 3x1 3x1 2x1	30	-	Lutut AU= 6,2
68.	Tn Z 71 tahun BB= 69 kg	Noperten Valsartan Lasoprazol Neurodex Ibuprofen Glimepiride	1-0-0 1x1 1x1 2x1 2x1 1x1	30	DM + HT	Panggul AU= 6,2
69.	Ny D 61 tahun BB= 50 kg	Glucodex Adalat Sohobion Interhistin Piroksikam	1-1-0 0-0-1 1x1 3x1 1x1	15	-	Kaki Data Lab: -
70.	Ny M 62 tahun BB= 52 kg	Digoksin Furosemide Allopurinol Sohobion Na Diklofenak Dexametason	3x1 1x1 0-0-1 1x1 2x1 1x1	15 30	HT + Gagal Jantung	Lutut AU= 7,8
71.	Tn M.A 65 tahun BB= 60 kg	Ibuprofen Sohobion	2x1 1x1	30	-	Tangan AU= 6,7
72.	Ny E 63 tahun	Meloksikam Lansoprazol	1x1 1x1	20	Dyspepsia	Lutut AU= 5,3

	BB= 54 kg	Sohobion	1x1			
73.	Ny V 64 tahun BB= 51 kg	Meloksikam Lansoprazol Sohobion	1x1 1x1 1x1	20	Dyspepsia	Panggul Data Lab: -
74.	Ny D 62 tahun BB= 55 kg	Valsartan Digoxin Furosemide Sohobion Na Diklofenak Dexamethasone	1x1 3x1 1x1 1x1 2x1 1x1	30	HT + Gagal Jantung	Lutut AU= 4,5
75.	Ny S 61 tahun BB= 60 kg	Glucodex Adalat Sohobion Inerhistin Allopurinol Glibenklamid	1x1 0-0-1 1x1 3x1 0-0-1 1-1-0	15	DM	Lutut AU= 5,6
76.	Tn H 71 tahun BB= 68 kg	Ibuprofen Ciprofloxacin Omeprazole B-complex	2x1 2x1 1x1 1x1	15	-	Tangan AU= 6,5
77.	Tn K 61 tahun BB= 65 kg	Valsartan Digoxin Furosemide Sohobion Na Diklofenak Ranitidin	1x1 3x1 1x1 1x1 2x1 1x1	30	HT + Gagal Jantung	Lutut AU= 6,2
78.	Ny B 62 tahun BB= 50 kg	Allopurinol B- complex Meloksikam	0-0-1 1x1 1x1	30 20	-	Jari-jari tangan dan kaki AU= 6,5
79.	Ny H 69 tahun BB= 53 kg	Glimepiride Spirolaktan Codein	1x1 1x1 3x1		DM	Lutut dan panggul AU= 3,4

		Lansoprazole Ibuprofen	1x1 2x1	15		
80.	Tn A 61 tahun BB= 65 kg	Na Diklofenak Cefixim Klindamicin	2x1 2x1 4x1	15	-	Lutut AU= 4,2
81.	Ny N.P 65 tahun BB= 54 kg	Glibenklamid Meloksikam B-complex Klindamicin	1-0-0 1-1-0 1x1 4x1	15	DM	Kaki AU= 3,0
82.	Ny B 68 tahun BB= 52 kg	Meloksikam Codein Interhistin	1x1 3x1 3x1	20	-	Lutut AU= 5,3
83.	Ny W 64 tahun BB= 52 kg	Glimepiride Interhistin Codein Nifedipin Ibuprofen	1x1 3x1 3x1 0-0-1 2x1	15	DM	Panggul AU= 2,8
84.	Ny L 60 tahun BB= 49 kg	Allopurinol Neurodex Meloksikam	3x1 3x1 1x1	30 30	-	Tangan AU= 7,5
85.	Ny M 66 tahun BB= 51 kg	Glibenklamid Sohobion Meloksikam Codein	1-0-0 1x1 1x1 3x1	20	DM	Panggul AU= 2,7
86.	Ny A 66 tahun BB= 53 kg	Coditam Glibenklamid Lasoprazol Diklofenak	3x1 1-0-0 1x1 2x1	15	DM + HT	Lutut AU= 5,5
87.	Tn F 70 tahun BB= 60 kg	Tramadol Glibenklamid Neurodex Simvastatin	2x1 1-0-0 1x1 1x1	30	DM	Lutut AU= 5,5

		Inerson	3x1			
88.	Ny K 64 tahun BB= 52 kg	Simvastatin Glibenklamid Meloksikam Acetosal Glidiab	1x1 1-0-0 1x1 2x1 2x1	20	DM + HT	Kaki AU= 2,8
89.	Ny C 74 tahun BB= 46 kg	Valsartan Adalat Sohobion Ibuprofen	1x1 0-0-1 1x1 2x1	30	DM + HT	Tangan AU= 4,0
90.	Ny J 79 tahun BB= 45 kg	Simvastatin Glibenklamid Meloksikam Acetosal Glidiab	1x1 1-0-0 1x1 2x1 2x1	20	DM + HT	Lutut AU= 3,5
91.	Ny G 65 tahun BB= 51 kg	Asam Mefenamat Interhistin	1-0-0 3x1	20	ISPA	Lutut dan kaki AU= 3,5
92.	Tn Z 65 tahun BB= 60 kg	Omeprazole Meloksikam HCT Bisoprolol	1x1 1x1 1x1 1x1	20	HT	Panggul AU= 5,2
93.	Tn X 63 tahun BB= 61 kg	Omeprazole Meloksikam HCT Bisoprolol Sohobion	1x1 1x1 1x1 1x1 1x1	20	HT	Lutut AU= 4,3
94.	Ny H 65 tahun BB= 50 kg	Meloksikam Neurodex	1x1 1x1	20	-	Lutut AU= 5,5
95.	Ny S.A 85 tahun	Valsartan Adalat	1x1 0-0-1		HT	Panggul AU= 3,4

	BB= 45 kg	Codein Ibuprofen Sohobion	3x1 2x1 1x1	30		
96.	Tn B.S 63 tahun BB= 67 kg	Ciprofloxacin Omeprazole Ibuprofen	2x1 1x1 2x1	30	HT	Lutut AU= 4,8
97.	Tn B 63 tahun BB= 67 kg	Ranitidine Ibuprofen Allopurinol	2x1 2x1 0-0-1	30 15	-	Lutut AU= 7,2
98.	Tn S.W 65 tahun BB= 65 kg	Codein Meloksikam	3x1 1x1	20	-	Panggul dan tangan AU= 5,1
99.	Tn N 66 tahun BB= 62 kg	Valsartan Sohobion Furosemide Ibuprofen	1x1 1x1 1x1 2x1	30	HT	Lutut AU= 3,5
100.	Tn S.T 67 tahun BB= 55 kg	Asam Mefenamat Sohobion Neurodex	1-0-0 1x1 1x1	20	-	Pinggul AU= 4,7
101.	Tn M 65 tahun BB= 69 kg	Meloksikam Dexametason Metampiron Lanzoprazol	1x1 1x1 1x1 1x1	20	Gagal Jantung	Lutut AU= 6,1
102.	Ny S.M 64 tahun BB= 54 kg	Glucodex Neurodex Alpain	1x1 1x1 2x1	20	HT + DM	Lutut AU= 3,1
103.	Tn M.S 61 tahun BB= 70 kg	Asam Mefenamat Neurodex	3x1 2x1	30	-	Panggul AU= 5,6
104.	Ny R 60 tahun BB= 55 kg	Asam Mefenamat Coditam	2x1 3x1	20	HT	Lutut AU= 3,0

105.	Ny S 66 tahun BB= 56 kg	Adalat Sohobion Codein Ibuprofen	0-0-1 1x1 3x1 2x1	20	HT	Lutu dan kaki AU= 4,2
106.	Ny S 64 tahun BB= 52 kg	Ranitidine Ibuprofen Amlodipine	2x1 2x1 1x1	20	HT	Kaki dan tangan AU= 3,5
107.	Ny P 65 tahun BB= 58 kg	Lansoprazol Simvastatin Ibuprofen	1x1 1x1 2x1	30	HT	Lutut AU= 4,0
108.	Tn S 70 tahun BB= 59 kg	Omeprazole Meloksikam HCT Bisoprolol	1x1 1x1 1x1 1x1	20	HT	Lutut AU= 5,8