

BAB V

HASIL & PEMBAHASAN

V.1 Analisis Kuantitatif

Analisis Kuantitatif dilakukan untuk mengetahui gambaran Potensi Interaksi Obat dan Kesesuaian Dosis pasien Osteoarthritis di instalasi rawat jalan RSAU.DR.M. Salamun Bandung. Data yang dianalisis secara kuantitatif meliputi distribusi penderita osteoarthritis berdasarkan Jenis Kelamin, Kategori Usia Pasien, Terapi yang digunakan, dan berdasarkan penyakit Komorbid. Populasi Pasien Osteoarthritis di Poli Saraf dan Rehab Medik pada bulan Januari – Maret 2018 yaitu sebanyak 208 pasien. Pengambilan sampel berdasarkan data rekam medik yang tersedia di rumah sakit tersebut.

V.1.1 Distribusi Pasien Osteoarthritis Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel V. 1. Jumlah Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Kriteria	Σ Pasien	%
Pria	50	24,04%
Wanita	158	75,96%
Total pasien	208	100%

Pada tabel 5.1 distribusi pasien osteoarthritis di poli Saraf dan Rehab Medik berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa

osteoarthritis lebih sering terjadi pada wanita dibanding pria dengan persentase 75,96% hal ini sesuai dengan data yang ada bahwa angka kejadian osteoarthritis lebih tinggi pada wanita dibanding pria dengan frekuensi penderita osteoarthritis pada usia diatas 50 tahun (setelah menopause) (Pratama, 2015). Hal ini menunjukkan adanya peran hormonal pada patogenesis osteoarthritis. Wanita memiliki hormon estrogen dan progesteron yang berfungsi menjaga kekenyalan otot dan ligamen. Peran hormonal pada patogenesis osteoarthritis adalah hormon estrogen yang salah satu fungsinya adalah membantu sintesa kondrosit dalam matriks tulang. Pada wanita yang sudah mengalami menopause biasanya terjadi ketidakseimbangan hormon, pengeroposan tulang dan ligamen kendur.

Wanita lebih cepat 2-3 persen mengalami pengeroposan tulang ketimbang pria kondisi inilah yang membuat tulang bekerja lebih kuat sehingga mengalami perubahan biomekanik dalam lutut. Normalnya, beban kerja diterima oleh tulang dan otot namun pada penderita osteoarthritis sebagian besar beban kerjanya diterima oleh tulang. Pasien osteoarthritis lebih beresiko pada perempuan, hal ini dikarenakan pada kartilago terdapat reseptor estrogen, dan estrogen mempengaruhi banyak penyakit inflamasi dengan merubah pergantian sel, metabolisme, dan pelepasan sitokin. Perempuan perimenopause lebih cenderung menderita arthritis inflamatorik. Jadi, hormon estrogen berperan dalam penyakit osteoarthritis (Octaviana R,2013).

V.1.2 Distribusi Pasien Osteoarthritis Berdasarkan Usia

Tabel V. 2. Jumlah Pasien Berdasarkan Usia (Riskesdas, 2018)

Kategori	Usia	Σ Pasien	%
Dewasa	25-34	3	1,44%
	35-44	9	4,33%
Lansia	45-54	33	15,87%
	55-64	67	32,21%
Manula	64-74	71	34,31%
	75+	25	12,02%
Total Pasien		208	100%

Prevalensi osteoarthritis meningkat sering bertambahnya usia. Pada tabel 5.2 kategori lansia didapatkan persentase terbanyak penderita osteoarthritis dipoli syaraf dan rehab medik yaitu 34,31%. Dengan prevalensi penyakit osteoarthritis pada pasien yang berusia lebih dari 60 tahun sebesar 49,7%. Hal ini sejalan dengan penelitian Arissa MI et al di RSU dr. Soedarso Pontianak tahun 2012 dimana proporsi kasus OA terbanyak dialami kelompok usia 55-72 tahun. Hal ini terjadi dikarenakan pada lansia secara fisiologis terjadi kemunduran fungsi organ dalam tubuh dan adanya perubahan kolagen dan penurunan sintesis proteoglikan yang menyebabkan tulang dan sendi lebih rentan terhadap tekanan dan kurang elastis sehingga rawan sendi menjadi menipis, rusak dan menimbulkan gejala osteoarthritis seperti nyeri sendi, kaku dan deformitas (Arissa MI et al, 2012).

V.1.3 Distribusi Pasien Osteoarthritis Berdasarkan Terapi Sediaan Nsaids

Tabel V. 3. Distribusi Penggunaan obat NSAIDs

Obat NSAID	Σ Pasien	%
Natrium Diclofenac	153	73,55%
IbuProfen	24	11,54%
Meloxicam	16	7,70%
Paracetamol	15	7,21%
Total Pasien	208	100%

NSAIDs merupakan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug*. Terapi farmakologi pada penderita osteoarthritis bersifat simptomatis Acetaminofen (paracetamol) merupakan obat pilihan pertama untuk tatalaksana nyeri kronik pada lansia dan untuk kasus nyeri muskuloskeletal dengan pemantauan dosis dan efek samping. Namun NSAIDs dinyatakan lebih unggul untuk mengatasi nyeri pada osteoarthritis dengan terapi jangka pendek. Dan penggunaan obat COX-2 inhibitor lebih diutamakan untuk menghindari terjadinya efek gastrointestinal pada lansia (Barus J, 2015). Pemberian NSAIDs yang tepat merupakan hal yang sangat penting mengingat begitu tingginya angka kejadian serta pentingnya penanganan secara tepat terhadap Osteoarthritis dan komplikasi yang ditimbulkannya. Maka terapi Osteoarthritis harus dilakukan secara rasional baik secara farmakologi atau non- farmakologi. Ketepatan terapi dipengaruhi oleh proses diagnosis, pemilihan terapi, pemberian terapi, serta

evaluasi terapi. Evaluasi penggunaan obat merupakan suatu proses jaminan mutu yang terstruktur dan dilakukan secara terus-menerus untuk menjamin agar obat-obat yang digunakan tepat, aman, dan efisien (Rizky Islamy, 2015).

Berdasarkan jumlah pasien yang dianalisa didapatkan presentase terbanyak penggunaan obat natrium diclofenak untuk terapi pasien osteoarthritis sebesar 73,55% dan digunakan secara tunggal. Natrium diclofenac merupakan obat dengan mekanisme kerja menghambat enzim siklooksigenase 1 dan 2 yang menghasilkan penurunan prekursor prostaglandin sehingga memiliki efek analgetik. Natrium diklofenak lebih sering digunakan karena natrium diklofenak bisa berakumulasi dengan baik pada cairan sinovial setelah pemberian oral. Menurut literatur natrium diklofenak merupakan NSAIDs yang memiliki durasi efek terapeutik dicairan sinovial lebih lama daripada waktu paruh di plasma (Katzung BG, 2004). Konsentrasi diklofenak dan metabolitnya pada cairan sinovial melebihi konsentrasi dalam plasma setelah 3-6 jam. Osteoarthritis merupakan inflamasi yang terjadi pada kartilago sendi sehingga diperlukan obat yang bisa berakumulasi dan bekerja dengan baik pada sendi. Obat golongan NSAIDs lain yang diberikan adalah meloxicam karena memiliki efek samping paling minimal terhadap saluran cerna, menurut literatur meloxicam mampu menghambat COX-2 sepuluh kali lipat daripada COX-1 pada percobaan *ex vivo* (Waranugraha dkk, 2010). Secara teoritis obat golongan NSAIDs memiliki resiko pendarahan gastrointestinal dan peptic ulcer sehingga diberikan agen

gastroprotektif yaitu PPI (Pompa Proton Inhibitor) atau obat golongan H-2 *blocker* terutama untuk pasien yang memiliki riwayat pada gastritis untuk menurunkan resiko tetapi tidak menghilangkan resiko. Resiko dapat meningkat dengan semakin lamanya durasi pengobatan. Obat lain yang juga diresepkan adalah pemberian obat kombinasi, pemilihan kombinasi dengan suplemen seperti glukosamin dan kondroitin yang secara alami ada dalam tulang rawan sendi tubuh berfungsi membantu tulang tetap sehat dan sebagai pelumas sendi karena terapi medis osteoarthritis hanya memiliki efisiensi sedang dan merupakan terapi jangka pendek untuk *pain control* diperlukan obat dengan senyawa yang memiliki efek dengan jangka panjang dan dapat mengatasi kerusakan sendi. Dari penelitian yang telah dilakukan GAIT (*The Glucosamin/Kondroitin Arthritis Intervention Trial*) tahun 2006 pada pasien osteoarthritis lutut disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara obat glukosamin yang diberikan secara monoterapi dan kombinasi dengan obat golongan NSAIDs, namun terjadi penurunan skor WOMAC sebesar 2% (Kardiman, 2013).

V.1.4 Distribusi Pasien Osteoarthritis Berdasarkan Komorbiditas

Tabel V. 4. Jumlah Pasien Berdasarkan Komorbid

Komorbid	Σ Pasien	%
Hipertensi	28	13,46%
Hiperlipid	5	2,40%
Tanpa Komorbid	175	84,14%
Total	33	100%

Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kualitas hidup adalah penyakit penyerta. Penyakit penyerta dapat berupa penyakit kronis maupun akut yang terjadi bersamaan dengan osteoarthritis. Banyaknya jumlah penyakit penyerta yang diderita dapat memiliki pengaruh yang besar terhadap nilai kualitas hidup pasien. Data tersebut menunjukkan jumlah penderita yang menderita 1 atau lebih penyakit penyerta cenderung dominan dibandingkan dengan kelompok yang lain. Penyakit penyerta yang diderita oleh penderita kebanyakan adalah penyakit – penyakit kronis, seperti Hipertensi dan Hiperlipidemia Hal ini juga dapat dipengaruhi oleh usia dan riwayat penyakit sebelumnya (asrul ismail, 2018). Kebanyakan studi mengenai komorbiditas pada OA dilakukan pada populasi seluruh OA atau pada OA lutut dan panggul. Hipertensi dan dislipidemia adalah komorbid terbanyak. Pada sebuah studi prospektif oleh Stenholm dkk mengenai determinan berkurangnya kekuatan otot, diketahui bahwa penyakit- penyakit kronik salah satunya seperti penyakit hipertensi berhubungan dengan percepatan berkurangnya kekuatan otot (Stenholm S et al, 2012).

V.2 Analisis Kualitatif

Analisis kualitatif dilakukan untuk mengetahui gambaran kejadian DRPs pada pasien lansia dengan diagnosis osteoarthritis di poli syaraf dan rehab medis RSAU dr. M. Salamun kota Bandung Jumlah pasien pada penelitian ini yaitu sebanyak 208 pasien. Kejadian DRPs

yang dianalisis meliputi adanya Potensi Interaksi Obat dan Kesesuaian Dosis pada pasien Osteoarthritis.

V.2.1 Kesesuaian Dosis (Dosis terlalu rendah / subterapeutik)

Tabel V. 5. Jumlah Pasien dengan Dosis terlalu rendah / subterapeutik

Nama Obat	Dosis Pemberian	Dosis Lazim	Σ Dosis			%		
			Rendah	Tinggi	Tepat	Rendah	Tinggi	Tepat
Na. Diclofenak	1x25 mg	2x50 mg	5	0	148	2,40%	0%	71,15%
IbuProfen	2x400 mg	2x400 mg	0	0	24	0%	0%	11,54%
Meloxicam	1x15 mg	1x15 mg	0	0	16	0%	0%	7,70%
Paracetamol	3x500 mg	3x500 mg	0	0	15	0%	0%	7,21%
Total			5	0	203	2,40%	0%	97.60%

Persentase analisis ketepatan didapatkan dari penggunaan NSAID dengan 4 jenis obat NSAID yang berbeda yang diberikan pada 208 pasien. Pada penelitian ini pemberian dosis yang diberikan sudah sesuai dengan standar yang ditetapkan. Hal ini dapat dilihat dari tabel 5.5 mengenai pemberian obat tepat dosis berdasarkan pustaka DIH (2004). Dosis obat subterapeutik atau kriteria dosis kurang dalam penelitian ini adalah pemakaian dosis dibawah nilai atau batas dosis yang lazim yang terlalu rendah, dosis awal dan dosis harian yang kurang, maupun frekuensi pemberian obat yang kurang. Kejadian dosis kurang dapat menjadi masalah karena menyebabkan tidak efektifnya terapi sehingga pasien menjadi tidak sembuh, atau

bahkan dapat memperburuk kondisi kesehatannya. Pada penelitian ini terdapat beberapa jenis obat yang diberikan .tidak sesuai standar dilihat dari keadaan pasien, pertimbangan interaksi obat diantara dua jenis obat atau lebih, pada pasien lanjut usia yang disebabkan karena terjadi penurunan fungsi organ seperti organ hati dan ginjal, dan adanya terapi kombinasi obat sehingga diperlukan penyesuaian dosis untuk meminimalkan efek samping obat dan mencegah terjadinya akumulasi obat di dalam tubuh (Oktaviana dkk,2013).

Hal ini menunjukkan bahwa banyak terjadi ketidak tepatan dalam pemberian terapi pada pasien Osteoarthritis, hal ini disebabkan karena dewasa ini untuk penggunaan Natrium Diclofenak yang telah dianjurkan bagi dokter oleh Badan POM RI akan pembatasan dosisdan kontraindikasi produk diklofenak terkait resiko kardiovaskular, dengan Lampiran surat No : SV.03.01.343.3.07.15.4239. Hal ini dikarenakan Natrium diclofenak akan menimbulkan efek sistemik pada dosis tinggi dan dalam jangka panjang. Maka dengan adanya surat edaran dari Badan POM maka penggunaan Natrium diklofenak dapat dikategorikan tidak tepat, dan pada terapi pengobatan tidak mengikuti tahapan pengobatan terapi yang telah direkomendasikan oleh Ikatan Rheumatoid Indonesia dengan tidak memberikan terlebih dahulu Acetaminophen pada awal terapi (BPOM RI).

Pada tabel V.5 dapat dilihat bahwa dosis yang diberikan pada pasien sudah tepat dosis sesuai pustaka DIH (2004). Pada penelitian ini

tidak ditemukan adanya kejadian dosis berlebih pada pasien osteoarthritis. Tepat dosis merupakan kriteria penggunaan obat yang rasional. Dosis berlebih adalah dosis obat yang terlalu tinggi dan frekuensi pemberian obat yang tidak tepat. Dengan kejadian dosis berlebih, dapat menurunkan kualitas hidup pasien karena pasien akan mengalami efek samping lain yang ditimbulkan dari kejadian tersebut. Sehingga pasien akan menerima terapi obat dengan jumlah yang banyak. Selain itu terapi obat yang terlalu banyak dapat menurunkan efektifitas dari terapi utama. Jika pemberian dosis melebihi dosis standar maka dikhawatirkan dapat menyebabkan efek toksik yang berkepanjangan bahkan dapat menyebabkan kematian.

V.2.2 Potensi Interaksi Obat

Tabel V. 6 Jumlah Pasien dengan Potensi Interaksi obat dengan pemberian kombinasi

Kategori	Tingkat Keparahan	Jenis Interaksi	Σ Pasien	%
Terdapat Interaksi :				
Na Diclofenak + Amlodipine	Moderate	Farmakokinetik	17	8,18%
Na Diclofenak + Candesartan	Moderate	Farmakokinetik	4	1,92%
Na Diclofenak + Furosemid	Moderate	Farmakokinetik	2	0,96%
Na Diclofenak +	Moderate	Farmakokinetik	1	0,48%

Captopril				
Na Diclofenak + Valsartan	Moderate	Farmakokinetik	1	0,48%
Meloxicam + Propanolol	Moderate	Farmakodinamik	1	0,48%
Meloxicam + Amlodipine	Moderate	Farmakodinamik	2	0,96%
IbuProfen + Amlodipine	Moderate	Farmakodinamik	1	0,48%
Tidak kombinasi			179	86,06%
Total			208	100%

Tabel V. 7 Jumlah Pasien dengan terapi NSAID Tunggal

Nama Obat	Σ Pasien	%
Natrium Diclofenac	128	61,55%
IbuProfen	23	11,05%
Meloxicam	13	6,25%
Paracetamol	15	7,21%
Dengan Kombinasi	29	13,94%
Total Pasien	208	100%

Pasien Osteoarthritis terutama yang berusia lanjut sering kali menerima polifarmasi untuk terapi osteoarthritis maupun penyakit

penyertanya (komorbiditas). Hal ini meningkatkan resiko interaksi antara obat Osteoarthritis dengan obat lain. Pada penelitian ini ditemukan adanya potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien osteoarthritis yaitu pada pemberian obat golongan NSAID salah satunya dengan obat-obatan antihipertensi. Obat-obatan golongan NSAID khususnya IbuProfen dapat meningkatkan tekanan darah sebesar 7,8/3,9 mmHg pada pasien hipertensi yang mendapatkan terapi Amlodipin (Stockley, 2008). Jika pasien osteoarthritis dengan memiliki penyakit penyerta dan mendapatkan obat amlodipin, sebagai terapi antihipertensi diminum dengan ibuprofen secara bersamaan maka kombinasi ini dapat menyebabkan tekanan darah meningkat (drugs.com) sama hal nya dengan kombinasi Natrium Diclofenac dengan amlodipin dan Meloxicam dengan Amlodipone. Sama hal nya dengan penggunaan IbuProfen dengan Amlodipin, penggunaan Meloxicam dengan Propanolol pun sama, Menggabungkan obat-obatan ini dapat mengurangi efek propranolol dalam menurunkan tekanan darah, terutama jika sering menggunakan meloxicam (misalnya, untuk mengobati radang sendi atau nyeri kronis). oleh sebab itu diperlukan adanya penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk menggunakan kedua obat dengan aman (Drugs.com). Menggunakan candesartan bersama dengan diklofenak dapat mengurangi efek candesartan dalam menurunkan tekanan darah. Selain itu, obat-obatan ini dapat mempengaruhi fungsi ginjal, terutama ketika mereka sering digunakan bersama atau secara kronis atau mungkin mengalami gangguan fungsi ginjal selama perawatan dengan obat-

obatan ini jika menggunakan obat-obatan diuretik ("pil air") atau jika berusia lanjut atau memiliki penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya, mungkin memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk menggunakan kedua obat dengan aman. Sama halnya dengan interaksi antara Natrium diclofenac – Furosemide, Natrium Diclofenac – Captopril, Natrium Diclofenac – Valsartan. Hal ini dapat meningkatkan efek samping atau menurunkan efektifitas akibat adanya potensi interaksi obat karena usia lansia telah mengalami perubahan dalam hal farmakokinetik dan farmakodinamik obat akibat adanya penurunan massa dan fungsi sel, jaringan serta organ dan terjadi penurunan kemampuan tubuh untuk menjaga sistem homeostatik. Proses menua dapat mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat didalam tubuh. Perubahan fisiologis yang terjadi seiring pertambahan umur mempengaruhi penanganan obat dan sensitivitasnya (Philip Wiffen, 2014).

Seperti halnya dijelaskan pada beberapa penelitian jika tidak semua golongan antihipertensi yang berinteraksi terhadap pemberian NSAIDs sehingga menimbulkan peningkatan tekanan darah dan tidak efektifnya pemberian obat antihipertensi pada pasien. Fournier *et al.* (2012) menyebutkan bahwa terdapat interaksi antara NSAIDs dengan obat antihipertensi golongan ACE-I atau ARB namun tidak pada pemberian obat antihipertensi golongan lainnya. Grossman and Messerli (2012) menyatakan bahwa NSAIDs berinteraksi dengan pemberian obat antihipertensi golongan diuretik, penghambat beta,

ACE-I, namun tidak berinteraksi pada pemberian golongan penghambat kanal kalsium (CCB). Krum *et al.* (2008) menyebutkan pemberian obat antihipertensi golongan CCB dapat mengontrol tekanan darah pasien hipertensi yang juga menggunakan terapi NSAIDs bila dibandingkan dengan penggunaan antihipertensi ACE-I dan penghambat beta, selain itu Morgan and Anderson (2003) juga menyebutkan bahwa antihipertensi golongan CCB dihidropiridin merupakan obat antihipertensi yang lebih efektif digunakan ketika pasien hipertensi juga menggunakan terapi NSAIDs. Tidak terjadinya peningkatan tekanan darah pada pemberian NSAIDs pada pasien dengan penggunaan obat antihipertensi golongan CCB didasarkan pada mekanisme kerja CCB yang tidak dipengaruhi atau berhubungan dengan kadar natrium (White W., 2009).

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai kejadian dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat. Interaksi antar obat dapat terjadi pada pemberian obat kombinasi dan menghasilkan respon farmakologi atau klinik yang berbeda dari respon farmakologi masing – masing obat tersebut apabila diberikan secara tunggal. Hasil dari interaksi antar obat dapat berefek antagonisme, sinergisme, atau idiosinkrasi. Mekanisme interaksi obat dibagi menjadi interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika (Tatro, 2006). 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.