

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Tinjauan Pustaka**

##### **II.1.1 Permasalahan Terkait Obat (PTO)**

###### **II.1.1.1 Pengertian**

Masalah terkait obat dapat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas kualitas hidup pasien serta berdampak juga terhadap ekonomi dan sosial pasien. *Pharmaceutical Care Network Europe* mendefinisikan Permasalahan Terkait Obat (PTO) adalah kejadian suatu kondisi terkait dengan terapi obat yang secara nyata atau potensial mengganggu hasil klinis kesehatan yang diinginkan<sup>(6)</sup> atau setiap kejadian yang tidak diinginkan, dialami oleh seorang pasien yang melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat sehingga dapat mengganggu tercapainya tujuan terapi yang diinginkan.<sup>(7)</sup> Dalam ranah farmasi klinik-komunitas, apoteker pada hakikatnya memiliki tugas primer yaitu mengidentifikasi dan menangani PTO agar tercapai pengobatan yang rasional dan optimal.

###### **II.1.1.2 Langkah Mengidentifikasi PTO**

Secara ringkas, langkah-langkah untuk mengidentifikasi dan menangani PTO adalah sebagai berikut<sup>(6)</sup>:

1. Menentukan klasifikasi permasalahan terapi obat yang terjadi
2. Menentukan penyebab terjadinya PTO
3. Menentukan tindakan intervensi yang paling tepat terhadap PTO

4. Melakukan asesmen (penilaian) terhadap intervensi yang telah dilakukan untuk evaluasi.

### II.1.1.3 Klasifikasi PTO Berdasarkan PCNE

Untuk menyelidiki dan mengklasifikasikan DRPs atau PTO digunakan Sistem Klasifikasi PCNE terbaru yaitu PCNE Versi 6.02. Dengan sistem klasifikasi PCNE terbaru, yaitu ditambahkannya kategori PTO yang dapat memudahkan pemahaman dan dapat mengklasifikasikan kategori PTO secara menyeluruh. <sup>(8)</sup> *Pharmaceutical Care Network Europe* mengelompokkan masalah terkait obat sebagai berikut<sup>(6)</sup>:

a. Efektivitas terapi (*Treatment effectiveness*)

Terdapat (potensi) masalah karena efek farmakoterapi yang buruk.

Permasalahan yang timbul antara lain:

- 1) Tidak ada efek terapi obat atau kegagalan terapi
- 2) Efek pengobatan tidak optimal
- 3) Efek yang tidak diinginkan dari terapi
- 4) Indikasi tidak tertangani

b. Reaksi obat yang tidak dikehendaki/ROTD (*Adverse Drug Reaction/ADR*)

Pasien menderita kesakitan atau kemungkinan menderita kesakitan akibat suatu efek yang tidak diinginkan dari obat. Permasalahan yang timbul antara lain:

- 1) Kejadian yang tidak diinginkan (nonalergi)
- 2) Kejadian yang tidak diinginkan (alergi)
- 3) Reaksi toksisitas

c. Biaya terapi (*Treatment costs*)

Terapi obat lebih mahal dari yang dibutuhkan. Permasalahan yang timbul antara lain:

- 1) Biaya terapi obat lebih tinggi dari yang sebenarnya dibutuhkan
- 2) Terapi obat yang tidak perlu

d. Masalah lainnya (*Others*)

Masalah lainnya misalnya: pasien tidak puas dengan terapi akibat hasil terapi dan biaya pengobatan, keluhan yang tidak jelas (memerlukan klarifikasi lebih lanjut).

Permasalahan diatas dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Menurut PCNE, penyebab tersebut antara lain:

a. Pemilihan obat (*Drug selection*)

Penyebab DRPs terkait pemilihan obat yaitu:

- 1) Obat yang tidak tepat (termasuk kontraindikasi)
- 2) Penggunaan obat tanpa indikasi
- 3) Kombinasi obat dengan obat atau obat dengan makanan yang tidak tepat
- 4) Duplikasi yang tidak tepat
- 5) Ada indikasi tetapi obat tidak diresepkan
- 6) Terlalu banyak obat yang diresepkan untuk indikasi yang sama
- 7) Terdapat obat lain yang lebih *cost effective*
- 8) Dibutuhkan obat yang sinergis atau obat yang bekerja mencegah kelanjutan penyakit namun tidak diberikan
- 9) Indikasi baru bagi terapi obat muncul

b. Bentuk sediaan obat (*Drug form*)

Pemilihan bentuk sediaan yang tidak sesuai dengan kondisi pasien.

c. Pemilihan dosis (*Dose selection*)

Penyebab DRPs berkaitan dengan dosis dan jadwal penggunaan obat yaitu:

- 1) Dosis terlalu rendah
- 2) Dosis terlalu tinggi
- 3) Frekuensi regimen dosis berkurang
- 4) Frekuensi regimen dosis berlebih
- 5) Tidak ada monitoring terapi obat
- 6) Masalah farmakokinetik yang membutuhkan penyesuaian dosis
- 7) Memburuk atau membaiknya penyakit yang membutuhkan penyesuaian dosis

d. Durasi terapi (*Treatment duration*)

Penyebab DRPs berkaitan dengan durasi terapi antara lain:

- 1) Durasi terapi terlalu singkat
- 2) Durasi terapi terlalu lama

e. Proses penggunaan obat (*Drug use process*)

Penyebab DRPs berkaitan dengan cara pasien menggunakan obat, diluar instruksi penggunaan pada etiket antara lain:

- 1) Waktu penggunaan dan atau interval dosis yang tidak tepat
- 2) Obat yang dikonsumsi kurang
- 3) Obat yang dikonsumsi berlebihan
- 4) Obat sama sekali tidak dikonsumsi

- 5) Obat yang digunakan salah
- 6) Penyalahgunaan obat
- 7) Pasien tidak mampu menggunakan obat sesuai instruksi

f. Persediaan (*Logistics*)

Penyebab DRPs berkaitan dengan ketersediaan obat dispensing, yaitu:

- 1) Obat yang diminta tidak tersedia
- 2) Kesalahan peresepan (hilangnya informasi penting)
- 3) Kesalahan dispensing (salah obat atau salah dosis)

g. Pasien (*Patient*)

Penyebab DRPs berkaitan dengan kepribadian atau perilaku pasien, yaitu:

- 1) Pasien lupa minum obat
- 2) Pasien menggunakan obat yang tidak diperlukan
- 3) Pasien mengonsumsi makanan yang berinteraksi dengan obat
- 4) Pasien tidak benar menyimpan obat

h. Lainnya (*Other*)

- 1) Penyebab lain yang tidak disebutkan dalam isian PCNE
- 2) Tidak ada penyebab yang jelas

### II.1.2 Geriatri

Penuaan adalah konsekuensi yang tidak dapat dihindarkan. Menua (menjadi tua) adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan-lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki dan mempertahankan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap infeksi dan memperbaiki kerusakan yang diderita. <sup>(9)</sup>

Seiring dengan proses menua tersebut, tubuh akan mengalami berbagai masalah

kesehatan yang biasa disebut sebagai penyakit degeneratif. Penuaan adalah suatu proses alami yang tidak dapat dihindari dan proses ini akan terus berjalan berkesinambungan. Hal yang timbul selanjutnya akan menyebabkan perubahan anatomis, fisiologis dan biokimia pada tubuh sehingga mempengaruhi fungsi dan kemampuan tubuh secara keseluruhan. <sup>(10)</sup> Batasan umur lansia menurut WHO (*World Health Organization*) meliputi usia pertengahan (*middle age*) antara 45 sampai 59 tahun, lanjut usia (*elderly*) antara 60 sampai 74 tahun, lanjut usia tua (*old*) antara 75 sampai 90 tahun dan usia sangat tua (*very old*) yakni diatas 90 tahun. <sup>(11)</sup>

### **II.1.3 Osteoarthritis (OA)**

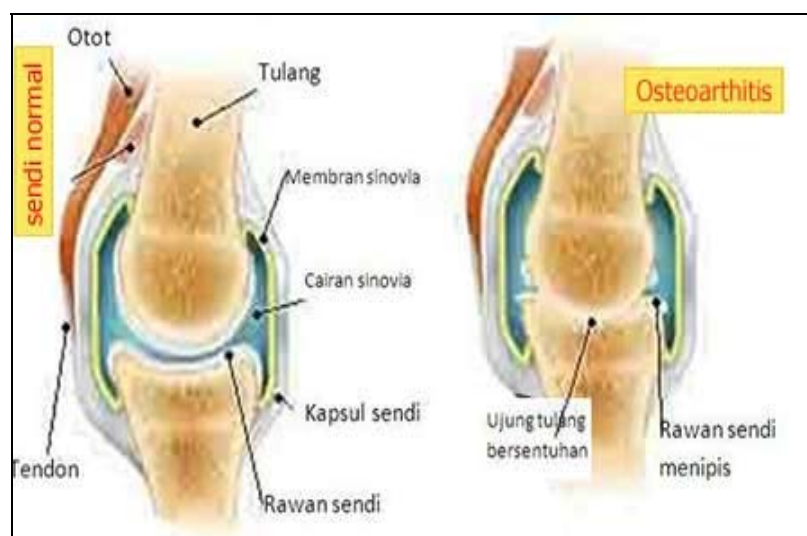
#### **II.1.3.1 Epidemiologi**

Insidensi dan prevalensi osteoarthritis bervariasi pada masing-masing negara, tetapi data pada berbagai negara menunjukkan, bahwa artritis jenis ini adalah yang paling banyak ditemui, terutama pada kelompok usia dewasa dan lanjut usia. Prevalensinya meningkat sesuai pertambahan usia. <sup>(12)</sup> Prevalensi meningkat dengan meningkatnya usia dan pada data radiografi menunjukkan bahwa osteoarthritis terjadi pada sebagian besar usia lebih dari 65 tahun, dan pada hampir setiap orang pada usia 75 tahun. <sup>(3)</sup> Osteoarthritis ditandai dengan terjadinya nyeri pada sendi, utamanya pada saat bergerak. <sup>(13)</sup>

#### **II.1.3.2 Patofisiologi**

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. Pada penderita OA yang terjadi ialah sobek dan ausnya lapisan permukaan kartilago. Akibatnya tulang–tulng saling bergesekan, menyebabkan rasa sakit, bengkak, dan sendi dapat kehilangan kemampuan bergerak. Lama-kelamaan sendi akan kehilangan bentuk normalnya, dan osteofit dapat tumbuh di ujung persendian. <sup>(12)</sup>



**Gambar 1.** Sendi Penderita Osteoarthritis<sup>(14)</sup>

Sedikit dari tulang atau kartilago dapat pecah dan mengapung di dalam ruang persendian. Akibatnya rasa sakit bertambah, bahkan dapat memperburuk keadaan. Manifestasi klinik yang timbul adalah penderita Osteoarthritis akan merasakan sakit di persendian dan memiliki keterbatasan gerak. Tidak seperti artritis yang lain, OA hanya mempengaruhi persendian dan tidak mempengaruhi organ lain. <sup>(14)</sup>

### II.1.3.3 Klasifikasi OA

**Tabel 1.** Klasifikasi OA <sup>(14)</sup>:

| <b>Primer (idiopatik) OA</b> (Tipe paling umum, tanpa penyebab yang jelas)                           | <b>Sekunder OA</b> (Penyebab diketahui)  |
|--|--|
| Lokalisasi OA  | Trauma (akut/kronis)   |
| Mempengaruhi satu atau dua sendi   | Gangguan sendi yang mendasari  |
| General OA   | Lokal (Fraktur/Infeksi)  |
| Mempengaruhi tiga atau lebih sendi   | Difusi (Rheumatoid Arthritis)  |
| Erosif OA  | Gangguan metabolik sistemik atau gangguan endokrin dan beberapa gangguan lain: |
| Menggambarkan adanya erosi dan tanda proliferasi di proksimal dan distal sendi interfarangeal tangan | Penyakit hati Wilson   |
|  | Akromegali   |
|  | Hiperparatiroidisme  |
|  | Hemokromatosis   |
|  | Penyakit paget   |
|  | Diabetes mellitus  |
|  | Obesitas   |
|  | Gangguan neuropatik  |
|  | Penggunaan intra-artikular kortikosteroid yang berlebihan                      |
|  | Nekrosis avascular   |
|  | Dysplasia tulang   |

### II.1.3.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinik yang timbul adalah penderita Osteoarthritis akan merasakan sakit di persendian dan memiliki keterbatasan gerak. Tidak seperti arthritis yang lain, OA hanya mempengaruhi persendian dan tidak mempengaruhi organ lain. <sup>(12)</sup>

Adapun manifestasi klinis OA pada Tabel 2 di bawah ini <sup>(3,12)</sup>:

**Tabel 2.** Manifestasi Klinis OA <sup>(3,12)</sup>

| <b>Umur</b>     | <b>Gender</b>                   | <b>Simtom</b>  |
|-----------------|---------------------------------|--|
| Biasanya manula | Umur <45 lebih banyak lelaki    | Rasa nyeri<br>- Dalam, ngilu<br>- Sakit jika digerakkan  |
|                 | Umur >45 lebih banyak perempuan | Kaku pada sendi yang terkena<br>- Sembuh bila digerakkan, kambuh dengan di istirahatkan (fenomena gelling)<br>- biasanya < 30 menit lamanya<br>- Sering dipengaruhi oleh cuaca<br>- Gerakan sendi yang terbatas<br>- Dapat mengakibatkan keterbatasan aktivitas sehari-hari<br>Ketidak stabilan pada sendi penyangga beban |



### II.1.3.5 Tanda dan Gejala Klinis

Umumnya pasien OA mengatakan bahwa keluhan-keluhan yang dirasakannya telah berlangsung lama, tetapi berkembang secara perlahan. Berikut adalah keluhan yang dapat dijumpai pada pasien OA<sup>(15)</sup>:

a) Nyeri sendi

Keluhan ini merupakan keluhan utama pasien. Nyeri biasanya bertambah dengan gerakan dan sedikit berkurang dengan istirahat. Pada penelitian dengan menggunakan MRI, didapat bahwa sumber dari nyeri yang timbul diduga berasal dari peradangan sendi (sinovitis), efusi sendi dan edema sumsum tulang. Osteofit merupakan salah satu penyebab timbulnya nyeri. Ketika osteofit tumbuh, inervasi neurovaskular menembusi bagian dasar tulang hingga ke kartilago dan menuju ke osteofit yang sedang berkembang Hal ini menimbulkan nyeri. Nyeri dapat timbul dari bagian di luar sendi, termasuk *bursae* di dekat sendi.

b) Hambatan gerakan sendi

c) Gangguan ini biasanya semakin bertambah berat secara perlahan sejalan dengan penambahan rasa nyeri.

d) Kaku pagi

Rasa kaku pada sendi dapat timbul setelah pasien berdiam diri atau tidak melakukan banyak gerakan, seperti duduk di kursi atau mobil dalam waktu yang cukup lama, bahkan setelah bangun tidur di pagi hari.

e) Krepitasi

Krepitasi atau rasa gemeratak yang timbul pada sendi yang sakit. Gejala ini umum dijumpai pada pasien OA lutut. Pada awalnya hanya berupa perasaan akan

adanya sesuatu yang patah atau remuk oleh pasien atau dokter yang memeriksa. Seiring dengan perkembangan penyakit, krepitasi dapat terdengar hingga jarak tertentu.

f) Pembesaran sendi (deformitas)

Sendi yang terkena secara perlahan dapat membesar.

g) Pembengkakan sendi yang asimetris

Pembengkakan sendi dapat timbul dikarenakan terjadi efusi pada sendi yang biasanya tidak banyak (< 100 cc) atau karena adanya osteofit, sehingga bentuk permukaan sendi berubah.

h) Tanda – tanda peradangan

Tanda – tanda adanya peradangan pada sendi (nyeri tekan, gangguan gerak, rasa hangat yang merata, dan warna kemerahan) dapat dijumpai pada OA karena adanya synovitis. Biasanya tanda – tanda ini tidak menonjol dan timbul pada perkembangan penyakit yang lebih jauh. Gejala ini sering dijumpai pada OA lutut.

i) Perubahan gaya berjalan

Gejala ini merupakan gejala yang menyusahkan pasien dan merupakan ancaman yang besar untuk kemandirian pasien OA, terlebih pada pasien lanjut usia. Keadaan ini selalu berhubungan dengan nyeri karena menjadi tumpuan berat badan terutama pada OA lutut.

#### **II.1.4 Penatalaksanaan Osteoarthritis**

Penatalaksanaan pasien OA dimulai dengan dasar diagnosis dari anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisik, temuan radiografi, penilaian sendi yang terkena. Pengobatan harus direncanakan sesuai kebutuhan individual. Tujuan terapi adalah

menghilangkan rasa nyeri dan kekakuan, menjaga atau meningkatkan mobilitas sendi, membatasi kerusakan fungsi dan mengurangi faktor penyebab. Sasaran penatalaksanaan adalah mempertahankan dan meningkatkan kualitas hidup<sup>(3,16)</sup>.

Terapi farmakologis untuk penatalaksanaan rasa nyeri paling efektif bila dikombinasikan dengan strategi terapi non farmakologis<sup>(15)</sup>. Terapi non farmakologis adalah dasar dari rencana asuhan kefarmasian untuk OA, 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, hasil terapi terbaik dapat dicapai dengan aliansi pihak-pihak ini. Terapi untuk setiap pasien OA tergantung dari distribusi dan keparahan sendi yang terlibat, penyakit lain yang menyertai, obat-obatan lain yang dipakai, dan alergi. Penatalaksanaan setiap individu dengan OA dimulai dengan edukasi pasien, terapi fisik, pengurangan berat badan atau pemakaian alat bantu<sup>(16)</sup>.

#### **II.1.4.1 Terapi Non-farmakologis**

Terapi non farmakologis dapat berupa; (1) Edukasi pasien, (2) Terapi fisik, okupasional, aplikasi dingin/panas, (3) Latihan fisik, (4) Istirahat dan merawat persendian, (5) Penurunan berat badan, (6) Bedah (pilihan terakhir), (7) Akupunktur, (8) *Biofeedback*, (9) *Cognitive Behavioural Therapy*, (10) Hipnosis dan (11) Teknik relaksasi (yoga dan meditasi) dan lain-lain<sup>(16)</sup>.

#### **II.1.4.2 Terapi Farmakologis**

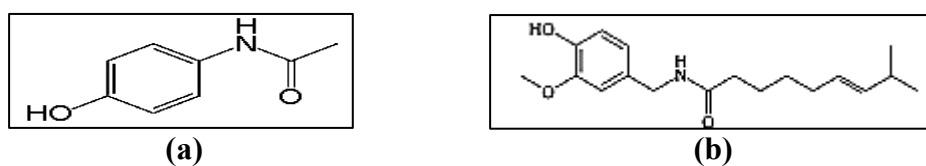
Terapi obat pada osteoarthritis ditargetkan pada penghilangan rasa sakit. Karena osteoarthritis sering terjadi pada individu lanjut usia yang memiliki kondisi

medis lainnya, diperlukan suatu pendekatan konservatif terhadap pengobatan obat, antaranya <sup>(17)</sup>:

## 1. Golongan Analgesik

### a. Golongan Analgesik Non-narkotik

Golongan analgesik non narkotik terdiri atas Asetaminofen (Analgesik oral) dan Kapsaisin (Analgesik topikal).



**Gambar 2.** Struktur Kimia Asetaminofen (a), Struktur Kimia Kapsaisin (b)<sup>(17)</sup>

Asetaminofen menghambat sintesis prostaglandin pada sistem saraf pusat (SSP). Asetaminofen diindikasikan pada pasien yang mengalami nyeri ringan hingga sedang juga digunakan pada pasien demam. Obat yang sering digunakan sebagai lini pertama adalah parasetamol.

Kapsaisin merupakan suatu ekstrak dari lada merah yang menyebabkan pelepasan dan pengosongan substansi P (neurotransmitter/neuromodulator) dari serabut saraf. Obat ini juga bermanfaat dalam menghilangkan rasa sakit pada osteoarthritis jika digunakan secara topikal pada sendi yang sakit. Kapsaisin dapat digunakan dengan dosis tunggal serta dosis kombinasi dengan analgesik oral atau AINS. Kapsaisin ini diberikan dalam bentuk topikal, yaitu dioleskan pada bagian nyeri sendi.

### b. Analgesik Narkotika

Analgesik narkotika dapat mengatasi rasa nyeri sedang sampai berat. Penggunaan dosis obat analgesik narkotika dapat digunakan untuk pasien yang

tidak toleransi terhadap pengobatan asetaminofen, AINS, injeksi intra-artikular atau terapi secara topikal. Pemberian narkotika analgesik merupakan intervensi awal dan sering diberikan secara kombinasi bersama asetaminofen. Pemberian narkotika ini harus diawasi karena dapat menyebabkan ketergantungan.

## **2. Golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid)**

Obat-obat antiradang, analgesik dan antipiretik merupakan suatu kelompok senyawa heterogen yang sering tidak berkaitan secara kimiawi (walaupun kebanyakan diantaranya merupakan asam organik), namun mempunyai kerja terapeutik dan efek samping tertentu yang sama. Prototipenya adalah Aspirin; oleh karena itu, senyawa-senyawa ini sering disebut obat mirip-Aspirin; dan juga sering disebut obat antiradang nonsteroid, atau NSAID (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs*).

### **A. Mekanisme Kerja Obat AINS**

#### **1. Peradangan**

Prostaglandin dilepaskan pada semua sel yang rusak, prostaglandin muncul dalam eksudat radang dan AINS menghambat biosintesis prostaglandin. <sup>(18)</sup> Enzim pertama pada jalur sintetik prostaglandin adalah Prostaglandin endoperoksida sintase, atau asam lemak *Siklooksigenase*. Enzim ini mengubah asam arakidonat menjadi senyawa antara yang tidak stabil, yaitu PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub>. Sekarang ini, diketahui bahwa dua bentuk *Siklooksigenase*, yaitu *Siklooksigenasi 1* (COX-1) dan *Siklooksigenase 2* (COX-2). COX-1 merupakan suatu isoform konstitutif yang terdapat dalam kebanyakan sel dan jaringan normal, sedangkan COX-2 terinduksi saat berkembang peradangan

oleh sitokin dan mediator radang. <sup>(19)</sup> Namun COX-2 juga diekspresikan secara konstitutif di daerah tertentu di ginjal dan otak. <sup>(20)</sup> COX-1 diekspresikan secara konstitutif di dalam lambung tetapi COX-2 tidak. Hal ini secara nyata mengurangi terjadinya toksisitas lambung dengan penggunaan inhibitor selektif COX-2. <sup>(21)</sup>

**Tabel 3.** Penggolongan Kimia Analgesik Antipiretik dan AINS (Obat Anti-inflamasi Nonsteroid) <sup>(22)</sup>

| <b>Inhibitor COX Nonselektif</b>   |
|--|
| Turunan Asam Salisilat:<br>Aspirin, Natrium Salisilat, Kolin Magnesium Trisalisilat, Salsalat, Diflunisal, Sulfasalazin, Olsalazin |
| Turunan Para-aminoferol<br>Asetaminofen  |
| Asam Asetat Indol dan Inden<br>Indometasin, Sulindak   |
| Asam Asetat Heteroaril<br>Tolmetin, Diklofenak, Ketorolak  |
| Asam Arilpropionat<br>Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Fenoprofen, Oksaprozin                                       |
| Asam Antranilat (Fenamat)<br>Asam Mefenamat, Asam Meklofenamat   |
| Asam Enolat<br>Oksikam (Piroksikam, Meloksikam)  |
| Alkanon<br>Nabumeton   |
| <b>Inhibitor COX-2 Selektif</b>  |
| Furanon tersubstitusi diaril<br>Refekoksib   |
| Pirazol tersubstitusi diaril<br>Selekoksib   |
| Asam Asetat Indol<br>Etodolak  |
| Sulfonanilid<br>Nimesulid  |

Nasib produk siklooksigenase, yaitu PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>, berbeda dari jaringan ke jaringan bergantung pada aktivitas enzimatik metabolisme PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> yang ada. Asam arakidonat dapat juga diubah, melalui jalur 5-lipoksigenase, menjadi berbagai leukotriene. Aspirin dan AINS menghambat pembentukan enzim Siklooksigenase dan Prostaglandin; obat tersebut tidak menghambat

jalur lipoksigenase dan dengan demikian tidak menekan pembentukan leukotriene. <sup>(21)</sup> Semua AINS, termasuk inhibitor COX-2 selektif merupakan antipiretik, analgesik dan antiradang. Satu pengecualian adalah asetaminofen, yang merupakan antipiretik dan analgesik tetapi tidak mempunyai aktivitas antiradang. <sup>(23, 24)</sup>

Penggunaan klinis utama AINS adalah sebagai antiradang dalam penanganan gangguan otot rangka, seperti Artiritis Reumatoid, Osteoarthritis dan Spondilitis Ankilosa. Penanganan kronis pasien dengan Rofekoksib dan Selekoksisib terbukti efektif dalam menekan radang tanpa toksisitas lambung akibat penanganan dengan AINS nonselektif. <sup>(25-32)</sup> Pada umumnya, AINS hanya memberikan peredaan simptomatik pada nyeri dan peradangan yang menyertai penyakit dan tidak menghentikan berlangsungnya cedera patologis pada jaringan.

## **2. Nyeri**

AINS biasanya digolongkan sebagai analgesik ringan, tetapi penggolongan ini tidak seluruhnya benar. Pertimbangan jenis dan juga intensitas nyeri penting dalam penilaian efikasi analgesik ada beberapa bentuk nyeri pascaoperasi, misalnya AINS dapat mengungguli analgesik opioid. Lebih lagi, obat ini sangat efektif pada keadaan radang yang menyebabkan sensitasi reseptor nyeri terhadap rangsang mekanik atau kimiawi yang normalnya tidak menyebabkan nyeri. Nyeri yang menyertai radang dan cedera jaringan mungkin disebabkan oleh stimulasi setempat serabut nyeri dan peningkatan kepekaan terhadap nyeri (hiperalgesia), yang sebagian akibat

meningkatnya eksitabilitas neuron pusat di spinalis kordata. <sup>(33)</sup>

Bradikinin yang dilepaskan dari kininogen plasma dan sitokin, seperti TNF $\alpha$ , IL-1 dan IL-8, tampak sangat penting dalam menimbulkan nyeri radang. Zat ini melepaskan prostaglandin dan mungkin mediator lain yang meningkatkan hiperalgesia. Neuropeptida, seperti zat P dan peptide yang terkait gen kalsitonin, juga mungkin terlibat dalam menimbulkan rasa nyeri.

PGE<sub>2</sub> atau PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  dosis besar, dahulu diberikan kepada wanita melalui injeksi intramuskular atau subkutan untuk menginduksi aborsi, menimbulkan rasanyeri setempat yang intens. Prostaglandin juga dapat menimbulkan sakit kepala dan nyeri vaskular jika diberikan secara infus intravena. Kemampuan prostaglandin untuk mensensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanis atau kimiawi tampak diakibatkan oleh penurunan nilai ambang nosiseptor serabut C. Pada umumnya AINS tidak mempengaruhi hiperalgesia atau nyeri yang disebabkan oleh kerja langsung prostaglandin, sesuai dengan konsep bahwa efek analgesik obat ini disebabkan oleh penghambatan sintesis prostaglandin. Namun, beberapa data menunjukkan bahwa peredaan nyeri oleh senyawa ini dapat terjadi melalui mekanisme lain selain penghambatan sintesis prostaglandin, termasuk efek antinosiseptif pada neuron perifer atau pusat. <sup>(34)</sup>

## **B. Efek Samping Terapi Obat AINS**

Selain mempunyai banyak aktivitas terapeutik yang sama, AINS mempunyai beberapa efek samping yang tidak diinginkan yang sama yang ditunjukkan pada Tabel 4<sup>(35)</sup>, yang paling umum adalah kecenderungan



menginduksi ulser lambung atau usus yang kadang-kadang mungkin disertai dengan anemia akibat kehilangan darah. Kekecualian yang sangat terlihat dalam hal ini adalah bahwa inhibitor COX-2 yang sangat selektif tidak mempunyai kecenderungan menyebabkan ulser lambung. Pasien yang menggunakan AINS nonselektif dalam jangka lama mempunyai risiko relatif tiga kali lebih besar mengalami gangguan saluran cerna yang parah dibandingkan dengan yang tidak menggunakannya.<sup>(36)</sup>

Kerusakan lambung oleh obat ini dapat terjadi paling tidak melalui dua mekanisme yang berbeda. Meskipun iritasi lokal yang disebabkan oleh obat yang diberikan secara oral memungkinkan difusi balik asam ke dalam mukosa lambung dan menginduksi kerusakan jaringan, pemberian parenteral juga dapat menyebabkan kerusakan dan perdarahan, yang berkaitan dengan penghambatan biosintesis prostaglandin lambung terutama PGI<sub>2</sub> dan PGE<sub>2</sub>, yang berfungsi sebagai zat sitoprotektif di mukosa lambung.

Semua AINS, kecuali turunan p-aminofenol dan inhibitor selektif COX-2, mempunyai kecenderungan kuat menyebabkan efek samping pada saluran cerna mulai dari dyspepsia ringan dan nyeri ulu hati sampai ulser lambung atau duodenum, kadang-kadang menimbulkan keadaan yang fatal. Pemberian analog PGE<sub>1</sub> yaitu misoprostol, bersama dengan AINS dapat bermanfaat dalam mencegah ulser duodenum dan lambung akibat obat-obat AINS.<sup>(37)</sup> Efek samping lain obat-obat ini yang merupakan akibat blokade sintesis prostaglandin dan tromboksan A<sub>2</sub> endogen mencakup gangguan fungsi platelet, perpanjangan masa hamil atau persalinan spontan, penutupan dini saluran yang terbuka dan tidak tersumbat serta

perubahan fungsi ginjal. Meskipun nefropati tidak lazim disebabkan oleh penggunaan AINS tunggal dalam waktu lama, penyalahgunaan campuran analgesik dihubungkan dengan berkembangnya cedera ginjal termasuk nekrosis papilla dan nefritis interstisial kronis. <sup>(38)</sup> Cedera tersebut sering bertahap kemunculannya namun berbahaya, pada awalnya muncul berupa penurunan fungsi tubulus dan kemampuan untuk memekatkan dan dapat berkembang menjadi insufisiensi ginjal yang irreversible jika kesalahan penggunaan analgesik berlanjut. Oleh karena itu, kemungkinan penyalahgunaan kronis berbagai AINS atau campuran analgesik dapat menyebabkan cedera ginjal pada individu yang rentan. <sup>(39)</sup>

Selain itu, AINS meningkatkan retensi garam dan air dengan menurunkan penghambatan reabsorpsi klorida dan kerja hormon antidiuretik yang diinduksi prostaglandin. Hal ini dapat menyebabkan edema pada beberapa pasien yang ditangani dengan AINS; hal ini juga dapat menurunkan keefektifan regimen antihipertensi. <sup>(40)</sup>

Individu tertentu menunjukkan intoleransi terhadap aspirin dan kebanyakan AINS; intoleransi muncul berupa gejala mulai dari rhinitis vasomotor dengan sekresi berair yang banyak, edema angioneurotik, urtikaria menyeluruh dan asma bronkus sampai edema laring dan bronkokonstriksi, kemerahan, hipotensi dan syok. Mekanisme yang mendasari reaksi hipersensitivitas terhadap AINS ini tidak diketahui, tetapi faktor umum tampaknya berupa kemampuan obat menghambat aktivitas siklooksigenase. <sup>(41)</sup>

**Tabel 4.** Efek Samping Obat Umum Inhibitor COX Nonselektif dan Inhibitor COX-2 Selektif<sup>(22)</sup>

| Efek Samping                    | Umum Terjadi Dengan Inhibitor COX Nonselektif | Umum Terjadi Dengan Inhibitor COX-2 Selektif |
|---------------------------------|---|--|
| Ulser lambung dan Intoleransi   | Ya  | Tidak  |
| Penghambatan fungsi platelet    | Ya  | Tidak  |
| Penghambatan induksi persalinan | Ya  | Ya   |
| Perubahan fungsi ginjal         | Ya  | Ya   |
| Reaksi hipersitivitas           | Ya  | Tidak diketahui                              |

### 1.4.2.3 Kortikosteroid

Korteks adrenal mensintesis dua golongan steroid: kortikosteroid (glukokortikoid dan mineralokortikoid). Kerja kortikosteroid secara historis digambarkan sebagai glukokortikoid (mengatur metabolisme karbohidrat) dan mineral kortikoid (mengatur keseimbangan elektrolit), yang mencerminkan kecenderungan aktivitasnya. Pada manusia, hidrokortison (Kortisol) adalah glukokortikoid utama dan aldosterone adalah mineral kortikoid utama.<sup>(42)</sup> Glukokortikoid menekan ekspresi COX-2 dan dengan demikian menekan pembentukan prostaglandin yang diperantarai oleh COX-2.<sup>(21)</sup> Efek ini mungkin ikut berperan dalam kerja antiradang berbagai glukokortikoid.

Kortikosteroid berfungsi sebagai anti inflamasi dan digunakan dalam dosis yang beragam untuk berbagai penyakit dan beragam individu, agar dapat dijamin rasio manfaat dan risiko setinggi-tingginya. Kortikosteroid sering diberikan dalam bentuk injeksi intra-artikular dibandingkan dengan penggunaan oral. Pada penyakit persendian degeneratif noninflamasi (misalnya Osteoartritis), glukokortikoid dapat diberikan melalui injeksi lokal untuk pengobatan serangan mendadak penyakit yang berkala. Hal yang penting adalah untuk meminimalkan frekuensi pemberian steroid lokal. Jika infeksi steroid intraartikular dilakukan

berulang-ulang, seringkali terjadi insiden destruksi sendi tanpa disertai nyeri. Injeksi intraartikular dianjurkan untuk dilakukan dengan interval paling sedikit tiga bulan untuk meminimalkan komplikasi. <sup>(22)</sup>

#### **1.4.2.4 Suplemen makanan**

Pemberian suplemen makanan yang mengandung glukosamin, kondroitin yang berdasarkan uji klinik dapat mengurangi gangguan sendi atau mengurangi simptom Osteoarthritis. <sup>(13)</sup> Suplemen makanan ini dapat digunakan sebagai obat tambahan pada penderita osteoarthritis terutamanya diberikan pada pasien lanjut usia. Suplemen dapat mengandung khondrotin, glukosan, metil sulfonit, B1, B6, B12 dan Mg. Misalnya F. Bone<sup>®</sup> tablet effervescent dan Bonvit<sup>®</sup> Kaplet.

#### **1.4.2.5 Obat Osteoarthritis Lain**

Satu diantara obat Osteoarthritis yang lain adalah Injeksi Hialuronat. Asam hialuronat membantu dalam rekonstitusi cairan sinovial, meningkatkan elastisitas, viskositas dan meningkatkan fungsi sendi. Obat ini diberikan dalam bentuk garamnya (sodium hialuronat) melalui injeksi intra-artikular pada sendi lutut jika osteoarthritis tidak responsif dengan terapi yang lain. <sup>(13)</sup> Dua agen intra-artikular yang mengandung asam hialuronat tersedia untuk mengobati rasa sakit yang berkaitan dengan osteoarthritis lutut. Injeksi asam hialuronat diberikan pada pasien yang tidak lagi toleransi terhadap pemberian obat anti nyeri dan anti inflamasi yang lainnya. <sup>(3)</sup> Injeksi asam hialuronat diberikan oleh tenaga medis yang mempunyai keahlian karena kesalahan dalam memberikan injeksi ini akan memperparah kondisi lutut pasien.

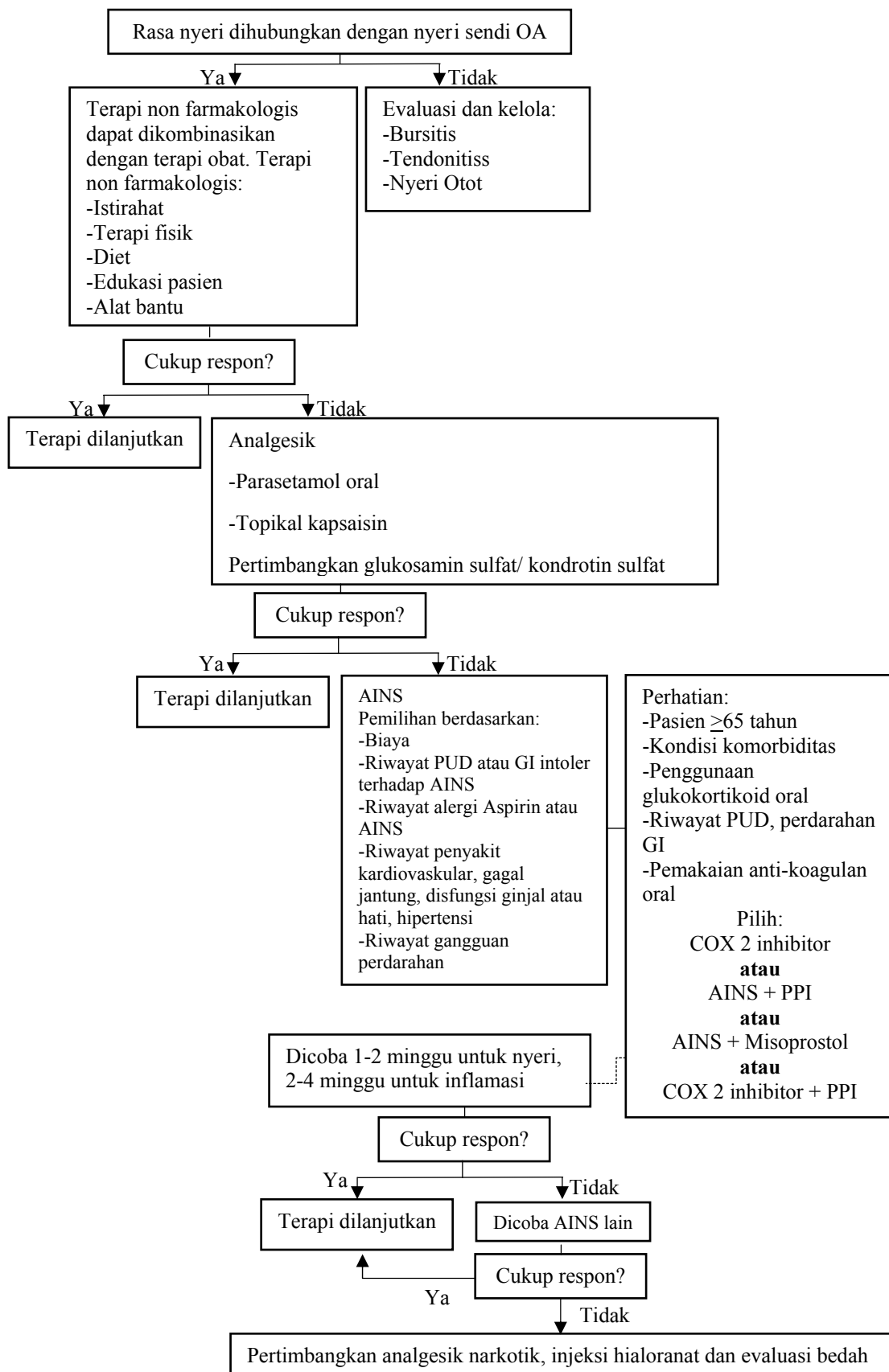
### II.1.4.3 Pembedahan

Terapi pembedahan dapat dilakukan pada pasien dengan rasa sakit parah yang tidak memberikan respon terhadap terapi konservatif atau rasa sakit yang menyebabkan ketidakmampuan fungsional substansial dan mempengaruhi gaya hidup. <sup>(17)</sup> Beberapa sendi, terutama sendi pinggul dan lutut, dapat diganti dengan sendi buatan. Biasanya, dengan pembedahan dapat memperbaiki fungsi dan pergerakan sendi serta mengurangi nyeri. Terdapat beberapa jenis pembedahan yang dapat dilakukan. Antara pembedahan yang dapat dilakukan jika terapi pengobatan tidak dapat berespon dengan baik atau tidak efektif pada pasien adalah *Arthroscopy*, *Osteotomy*, *Arthroplasty* dan *Fusion*. <sup>(43)</sup>

Terapi osteoarthritis umumnya bersifat simptomatik. Terapi yang dapat dilakukan pada pasien yang didiagnosis osteoarthritis adalah dengan pengendalian faktor-faktor risiko, latihan intervensi fisioterapi (terapi non farmakologi) dan dengan obat konvensional (terapi farmakologi). Pada fase lanjut sering diperlukan pembedahan. Pembedahan dapat dilakukan jika terapi farmakologi sudah tidak efektif untuk mengurangi rasa sakit pada sendi. <sup>(3)</sup> Obat-obatan yang digunakan pada terapi Osteoarthritis dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5.** Obat-obat yang Umum Digunakan Pada Pengobatan Osteoarthritis <sup>(3)</sup>

| Pengobatan                                 | Dosis dan frekuensi   | Dosis maksimum (mg/hari) |
|--|---|--------------------------|
| <b>Analgesik oral</b>                      |   |                          |
| Asetaminofen                               | 325-650 mg setiap 4-6 jam atau 1 g  | 4000                     |
| Tramadol                                   | 3-4 kali/hari<br>50-100 mg setiap 4-6 jam   | 400                      |
| <b>Anti-inflamasi non steroid (AINS)</b>   |   |                          |
| Asam karboksilat                           |   |                          |
| Asam asetilasi                             |   |                          |
| Aspirin, biasa, buffer, atau salut enterik | 325-650 mg setiap 4-6 jam untuk nyeri ;<br>Dosis anti-inflamasi dimulai pada 3600 mg/hari dalam dosis terbagi | 3600                     |
| Non asetil salisilat                       |   |                          |
| Salsalat                                   | 500-1000 mg 2-3 kali perhari  | 3000                     |
| Difunisal                                  | 500-1000 mg 2 kali perhari  | 1500                     |
| Kolin salisilat                            | 500-1000 mg 2-3 kali perhari  | 3000                     |
| Kolin magnesium salisilat                  | 500-1000 mg 2-3 kali perhari  | 3000                     |
| Asam asetat                                |   |                          |
| Etodolak                                   | 800-1200 mg/hari dalam dosis terbagi<br>100-150 mg/hari dalam dosis terbagi                                   | 1200                     |
| Diklofenak                                 | 25 mg 2-3 kali/hari ; 75 mg SR<br>sekali sehari   | 200                      |
| Indometasin                                | 10 mg setiap 4-6 jam<br>500-1000 mg 1-2 kali/hari   | 200; 150                 |
| Ketorolak                                  |   | 40                       |
| Nabumeton                                  |   | 2000                     |
| Asam propionate                            |   |                          |
| Fenoprofen                                 | 300-600 mg 3-4 kali/hari  | 3200                     |
| Flubiprofen                                | 200-300 mg/hari dalam 2-4 dosis terbagi   | 300                      |
| Ibuprofen                                  | 1200-3200 mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi   | 3200                     |
| Ketoprofen                                 | 150-300 mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi   | 300                      |
| Naproxen                                   | 250-500 mg 2 kali sehari  | 1500                     |
| Sodium Naproxen                            | 275-550 mg 2 kali sehari  | 1375                     |
| Oxaprozin                                  | 600-1200 mg perhari   | 1800                     |
| Fenamat                                    |   |                          |
| Meklofenamat                               | 200-400 mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi   | 400                      |
| Asam mefenamat                             | 250 mg setiap 6 jam   | 1000                     |
| Oksikam                                    |   |                          |
| Piroksikam                                 | 10-20 mg perhari  | 20                       |
| Meloksikam                                 | 7.5 mg perhari  | 15                       |
| Coxibs                                     | 100 mg 2 kali perhari atau 200 mg perhari   | 200 (400 untuk RA)       |
| Celecoxib                                  |   |                          |



Gambar 3. Algoritma Osteoarthritis <sup>(16)</sup>

## II.2 Landasan teori

Permasalahan Terkait Obat (PTO) atau *Drug Related Problems* merupakan kejadian tidak diinginkan yang dialami pasien yang berhubungan dengan terapi obat dan permasalahan ini sering terjadi pada pasien usia lanjut.<sup>(44)</sup> Identifikasi PTO dapat dilakukan dengan menggunakan sistem PCNE V.6.02. Berdasarkan PCNE, PTO diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, antara lain: 1) Efektivitas terapi, 2) ROTD, 3) Biaya pengobatan, dan 4) Masalah lainnya. Disisi lain, PCNE juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi penyebab permasalahan. Penyebab permasalahan yang diketahui adalah pemilihan obat, bentuk sediaan obat, pemilihan dosis, durasi terapi, proses penggunaan obat, persediaan logistik, pasien, dan penyebab lainnya.

DRPs terjadi sebanyak 3.2 setiap pasiennya.<sup>(45)</sup> Di Inggris sebesar 8,8% DRPs terjadi pada 93% pasien dan sebesar 17% dari pasien tersebut dikategorikan sebagai pasien menerima obat yang salah yang berkaitan dengan efektivitas terapi.<sup>(46)</sup> Penelitian oleh Binu *et al*<sup>(47)</sup> di India menyimpulkan bahwa kejadian tertinggi komponen DRPs yaitu adanya interaksi obat sebesar 76,84% dan kesalahan dalam pengaturan frekuensi dosis sebesar 12,63%. Studi Junior *et al*<sup>(48)</sup> di Eropa bahwa pada populasi usia lanjut rata-rata memakai 7 macam obat setiap orangnya dan sebanyak 46% memiliki satu kombinasi yang menyebabkan interaksi antar-obat. Potensi interaksi obat sering terjadi pada usia lanjut yang menggunakan banyak obat dan beberapa diantaranya memiliki efek merugikan.

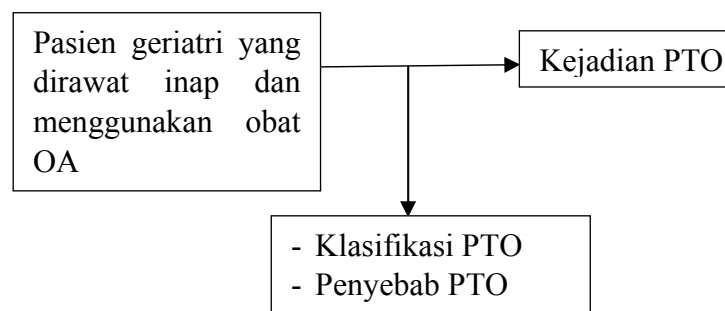
Semakin banyak jumlah obat yang digunakan maka semakin besar kejadian PTO pada pasien. Politerapi dapat menyebabkan efek negatif dari suatu terapi



yang disebabkan adanya DRPs misalnya efek samping obat dan berkurangnya kepatuhan pasien dalam menggunakan obat. <sup>(49)</sup> Penggunaan obat dalam jumlah banyak juga dapat menyebabkan meningkatnya risiko pengobatan tidak tepat (interaksi obat dan duplikasi terapi), ketidakpatuhan dan efek samping obat. <sup>(50)</sup>

### II.3 Kerangka Konsep

Berdasarkan landasan teori di atas, maka kerangka konsep penelitian sebagai berikut.



**Gambar 4.** Kerangka Konsep Penelitian

### II.4 Hipotesis

Adapun hipotesis penelitian ini adalah:

1. Terdapat kejadian permasalahan terkait obat pada pasien geriatri penderita Osteoarthritis RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak.
2. Permasalahan yang berkaitan dengan efektivitas terapi menjadi masalah yang paling umum terjadi pada pasien geriatri penderita Osteoarthritis RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak.
3. Hal yang mengakibatkan terjadinya permasalahan terkait obat diantaranya adalah adanya faktor komorbiditi yang mengakibatkan pasien geriatri penderita Osteoarthritis mengonsumsi lebih dari satu jenis obat sehingga terjadi kejadian interaksi obat.