

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Arthritis adalah suatu penyakit yang menyerang persendian dan struktur di sekitarnya. Masyarakat pada umumnya menganggap arthritis adalah penyakit sepele karena tidak menimbulkan kematian. Namun sebenarnya jika tidak segera ditangani, arthritis dapat membuat anggota tubuh berfungsi tidak normal seperti timbulnya benjolan, sendi kaku, sulit berjalan, bahkan kecacatan seumur hidup. Rasa sakit yang timbul bisa sangat mengganggu dan membatasi aktivitas sehari-hari (Nainggolan, 2009).

Menurut Arthritis Foundation 2006, jumlah penderita arthritis atau gangguan sendi kronis lain di Amerika Serikat terus meningkat. Pada tahun 1990 terdapat 38 juta penderita dari sebelumnya 35 juta pada tahun 1985. Data tahun 1998 memperlihatkan hampir 43 juta atau 1 dari 6 orang di Amerika menderita arthritis, dan pada tahun 2005 jumlah penderita arthritis sudah mencapai 66 juta atau hampir 1 dari 3 orang menderita arthritis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nainggolan, 2009 menyatakan bahwa penderita arthritis di Indonesia mencapai 32,2%, dimana sebanyak 63,1% ialah kelompok umur diatas 65 tahun. Salah satu jenis penyakit arthritis yang paling banyak dijumpai di Indonesia terutama pada golongan usia lanjut ialah osteoarthritis (OA) , yakni sebanyak 50 - 60% (Nainggolan, 2009).

OA merupakan suatu sindroma klinis perubahan metabolik, biokemis, struktur rawan sendi dan jaringan sekitarnya yang ditandai dengan menipisnya kartilago secara progresif, disertai pembentukan tulang baru pada trabekula subkondral dan terbentuknya kartilago serta tulang

baru pada tepi sendi (osteofit). Proses OA secara hepatopatologis ditandai dengan menipisnya kartilago disertai pertumbuhan dari remodelling tulang diikuti dengan artrofi dan destruksi tulang disekitarnya, akibatnya menimbulkan rasa nyeri dan stadium lanjut menimbulkan kecacatan (Konthen *et al*, 2008).

Usia merupakan prediktor yang paling kuat dari penyakit OA (Epstein *et al*, 2011). Hal ini disebabkan karena seiring dengan bertambahnya usia seluleritas kartilago berkurang sehingga didapatkan kualitas dan kuantitas kartilago menurun serta terjadi perubahan komposisi, stochiometri serta stabilitas agrecan (agrecan merupakan proteoglikan yang berikatan dengan asam hyaluronat). Pada usia lanjut, ukuran agrecan berubah, umumnya ukurannya lebih kecil, selain itu, didapatkan konsentrasi link protein (agrecan berikatan dengan glikosaminoglikan, yang terdiri dari keratan sulfat dan kondroitin sulfat) menurun sehingga sifat agregasi terhadap hyaluronat menurun. Hal ini menunjukkan bahwa daya viskoelastisitas kartilago menurun sehingga kartilago tersebut sangat berpeluang untuk rusak / hilang (Konthen *et al*, 2008).

Sebenarnya sampai saat ini terapi pada OA bersifat simptomatik, akan tetapi dengan adanya terapi OA diharapkan dapat menimbulkan efek yang cukup bermakna yaitu berkurangnya gejala nyeri dan kekakuan, mempertahankan pergerakan dan fungsi sendi dengan membatasi progresifitas penyakit serta dapat memperbaiki kualitas hidup penderita (Epstein *et al*, 2011). Terapi untuk OA ini dapat dibagi menjadi dua yakni terapi farmakologi dan non-farmakologi (NICE guidelines, 2008). Terapi non-farmakologi seperti terapi fisik yang terdiri dari program latihan (menggunakan alat bantu) untuk memperkuat otot dan mempertahankan joint, melakukan TENS (*Trancutaneus electrical Nerve simulation*) untuk

mengurangi rasa nyeri akut dan pembedahan seperti osteotomi, joint debridement, pemindahan osteofit, arthroplasty dan fusi join (NICE Guidelines, 2008).

Berdasarkan *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) Guidelines tahun 2008, untuk terapi farmakologi, analgesik non opioid (seperti, parasetamol) menjadi *first line* analgesik untuk nyeri ringan sampai sedang pada OA. Aktivitas analgesik parasetamol ini terjadi karena adanya hambatan sentral sintesis prostaglandin. Akan tetapi, mekanisme utama hambatan sintesis prostaglandin ini masih belum diketahui (O'Neil *et al*, 2012). Dosis parasetamol pada dewasa 325 mg – 650 mg setiap 4 – 6 jam atau 1-3 g empat kali sehari. Parasetamol ini tidak boleh diberikan lebih dari 4 g perhari karena dapat menimbulkan efek samping yaitu hepatotoksik (Walters, 2007). Selain parasetamol dapat juga digunakan analgesik topikal seperti Capsaicin 0,025% atau 0,075% digunakan pada daerah yang terasa nyeri tiga sampai empat kali sehari (Epstein *et al*, 2011).

Kemudian jika dengan penggunaan analgesik non opioid atau analgesik topikal tersebut tidak menimbulkan respon yang adekuat dapat digunakan oral analgesik yaitu *Non steroid Anti-inflammatory agent* (NSAIDs). NSAIDs ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase ini mempunyai dua bentuk isoform yakni COX-1 dan COX-2. COX-1 berfungsi untuk menjaga aktivitas fisiologik tubuh seperti meregenerasi prostaglandin gastroprotective untuk menunjang aliran darah *gastric* dan bikarbonat (Epstein *et al*, 2011). COX-1 ini berada secara terus menerus di mukosa *gastric*, platelet, vaskular endotel dan renal collecting tubulus. Aktivasi enzim COX-1 ini dapat menghasilkan prostaglandin dan tromboksan yang juga turut menjaga hemostasis serta aliran darah ginjal (Epstein *et al*,

2011). Sedangkan COX-2 ini muncul ketika ada rangsangan dari mediator inflamasi (Syarif *et al*, 2011). Prostaglandin yang dihasilkan oleh COX -2 berkontribusi untuk menimbulkan sensasi nyeri pada OA. Selain itu, prostaglandin ini termasuk prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) berfungsi terhadap berbagai proses fisiologik seperti menjaga homeostasis garam dan air di ginjal serta perbaikan jaringan (Savage, 2012).

Pada umumnya terapi OA dengan NSAIDs tidak bersifat monoterapi. Menurut *American Pain Society Guidelines* tahun 2002 dan *American Pain Society Treatment of Chronic Pain in OA* merekomendasikan penggunaan kombinasi NSAIDs dengan obat lain seperti analgesik opioid, glukosamin, atau hyaluronat intra artikular.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Waranugraha *et al* (2010) NSAIDs yang sering digunakan pada OA ialah Ibuprofen, Meloxicam, dan Na-diklofenak. Ibuprofen merupakan COX-nonselective inhibitor dengan potensi analgesik yang lemah sampai sedang. Dengan potensi analgesik tersebut diharapkan dengan pemberian Ibuprofen ini dapat meminimalisasi efek samping yang terjadi seperti gastropati. Dosis terapi Ibuprofen 1,2 g-3,2 g/ hari atau 300 mg empat kali sehari atau 400 mg, 600 mg, 800 mg tiga sampai empat kali sehari (Walters, 2007). Pemberian Ibuprofen dalam jangka waktu yang lama serta dosis yang berlebih dapat meningkatkan efek samping gastropati karena adanya hambatan pada enzim COX-1 dimana enzim ini dapat menghasilkan prostaglandin gastroprotektif (Syarif *et al*, 2011). Penggunaan dalam jangka waktu panjang dapat memicu terjadinya iritasi lokal lambung yang semakin lama dapat menyebabkan rusaknya mukosa lambung. Selain itu, dengan dihambatnya enzim COX-1 maka agregasi platelet akan terhambat sehingga resiko pendarahan tidak dapat dihindarkan (Waranugraha *et al*, 2010; Muchid *et al*, 2006).

Meloksikam sering digunakan pada OA karena mampu menghambat COX-2 sepuluh kali lipat daripada COX-1 dan potensi analgesiknya lebih besar daripada ibuprofen sehingga diharapkan efek samping yakni gastropati juga bisa lebih diminimalkan (Waranugraha *et al*, 2010). Dosis awal untuk OA 7,5 mg satu kali sehari dan maksimal dosis yang diberikan 15 mg satu kali sehari. Pemberian Meloksikam dengan dosis diatas 15 mg perhari misalnya 30 mg/ hari dapat meningkatkan resiko gastropati karena adanya hambatan dari enzim COX-1 (Walters, 2007).

Na-diklofenak sering digunakan pada OA karena dapat berakumulasi dengan baik pada cairan sinovial. Na- diklofenak memiliki memiliki durasi efek terapeutik di cairan sinovial lebih lama daripada waktu paruh di plasma (Waranugraha *et al*, 2010). Na-diklofenak ini lebih banyak menghambat enzim COX-2 dengan potensi analgesik yang sama dengan meloxicam (Syarif *et al*, 2011). Dosis Na-diklofenak 50 mg diberikan dua kali sehari atau 75 mg dua kali sehari (Walters, 2007). Serupa dengan meloxicam, pemberian dalam jangka waktu lama dan dosis berlebih dapat meningkatkan resiko gastropati karena adanya hambatan dari enzim COX-1 (Waranugraha *et al*, 2010).

Pada usia lanjut terjadi penurunan biosintesa prostaglandin mukosa gastrik yang selanjutnya berdampak pada penurunan dari faktor proteksi mukosal seperti mukus dan bikarbonat sehingga resiko gastropati penggunaan NSAIDs pada usia lanjut akan meningkat (Lee & Feldman, 1997). Selain itu, resiko nefropati juga meningkat pada usia lanjut karena seiring dengan bertambahnya usia ketergantungan prostaglandin ginjal dimana prostaglandin ini berfungsi untuk mempertahankan aliran ginjal akan meningkat. Dengan adanya hambatan dari enzim siklooksigenase

dengan penggunaan NSAIDs ini akan mengganggu aliran ginjal (Soeroso, 2010).

Untuk dapat mengurangi resiko gastropati dapat digunakan COX-2 selektif Inhibitor seperti Celecoxib. Di Indonesia, COX-2 selektif yang beredar ialah celecoxib, etorixocib (BPOM, 2013). Pada hambatan secara selektif COX-2 ini diharapkan efek gastropati tidak terjadi. Menurut *New Zealand Intensive Medicine Monitoring Programme* (2005), Celecoxib 200 mg dan Rofexocib 25 mg paling sering diresepkan. Namun penggunaan dengan dosis berlebihan dan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan gagal ginjal, hipertensi dan *cardiac failure* (Savage, 2012). Hal ini terjadi karena adanya hambatan dari enzim COX-2 dimana enzim ini bertanggung jawab menjaga homeostasis garam dan air di ginjal serta terdapat pada vascular endotelium. Penggunaan dosis berlebih harus dihindarkan terutama pada usia lanjut (Savage, 2012).

Selanjutnya, jika dengan pemberian oral NSAIDs/ COX-2 selektif Inhibitor belum menimbulkan respon yang adekuat, maka dapat digunakan kombinasi antara parasetamol dengan analgesik opioid seperti Tramadol, Kodein (Pergolizzi *et al*, 2012). Adapun dosis kombinasi yang digunakan Parasetamol / Tramadol (650mg / 75mg), Parasetamol / Kodein (600mg / 60mg) (Pergolizzi *et al*, 2012). Kemudian jika belum memberikan respon yang adekuat dapat diberikan injeksi intra-artikular kortikosteroid.

*Menurut Soeroso (2008), NSAIDs merupakan salah satu obat yang paling banyak diresepkan. Di Amerika Serikat hampir 111.400.000 resep NSAIDs dibuat tiap tahunnya dan sekitar 16.500 kematian yang berkaitan dengan NSAIDs terjadi pada pasien arthritis di Amerika Serikat (Waranugraha et al, 2010). Sebanyak lebih dari 50% resep NSAIDs diberikan kepada pasien dengan usia lebih dari 60 tahun*



*sehingga insidensi terjadinya efek samping dari NSAIDs cenderung meningkat (Soeroso, 2008).*

*Resiko efek samping penggunaan NSAIDs meningkat pada usia lanjut karena pada usia lanjut terjadi perubahan fisiologik, farmakokinetik dan farmakodinamik ditambah lagi dengan tingginya jumlah penggunaan obat (polifarmasi), multimorbiditas, dan penurunan progresif mekanisme counterregulatory (homeostatis) (Turnheim, 2003). Tingginya efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan NSAIDs pada OA ini disebabkan karena penggunaan NSAIDs yang kurang tepat seperti menggunakan NSAIDs dalam jangka waktu yang panjang dan dosis berlebih.*

Oleh karena itu, diperlukan adanya penelitian mengenai pola penggunaan NSAIDs sebagai terapi OA pada usia lanjut yang meliputi jenis obat, dosis, efek samping, frekuensi penggunaan, dan interaksi obat terkait dengan kemungkinan beragamnya penyakit penyerta yang diderita oleh pasien sehingga didapatkan keberhasilan terapi serta peningkatan kualitas hidup pasien.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pola penggunaan NSAIDs pada pasien geriatri dengan OA di Poli Geriatri RSUD Dr.Soetomo Surabaya?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengkaji pola penggunaan NSAID pada pasien usia lanjut dengan OA di Poli Geriatri RSUD Dr.Soetomo Surabaya.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- (1) Mengkaji jenis, dosis, dan frekuensi penggunaan NSAID pada pasien usia lanjut dengan OA di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- (2) Mengidentifikasi masalah terkait penggunaan, efek samping, interaksi obat terkait NSAID di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

### 1.4. Manfaat Penelitian

- (1) Memberi gambaran pola pemilihan dan penggunaan NSAID pada pasien geriatri dengan OA.
- (2) Sebagai bahan evaluasi dan bahan pertimbangan bagi klinisi dan farmasis dalam mencegah maupun menangani masalah terkait penggunaan NSAID sehingga dapat digunakan untuk perbaikan terapi pada pasien geriatri dengan OA.