



LAPORAN PENELITIAN
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 2007

**IDENTIFIKASI "DRUG RELATED PROBLEM" PADA KASUS
RHEUMATOID ARTHRITIS: Studi Di Instalasi Rawat Jalan Divisi
Rheumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

Peneliti:

Dra. Yulistiani, M.Si., Apt.
Bambang S. Zulkarnain, M.Clin.Pharm.
Dr.H.Joewono Soeroso, dr, MSc, SpPDKR.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak
Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2007
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4960/J03/PG/2007
Tanggal 4 Juni 2007
Nomor Kontrak 678/J03.2/PG/2007
Tanggal 7 Juni 2007
Nomor Urut: 36

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

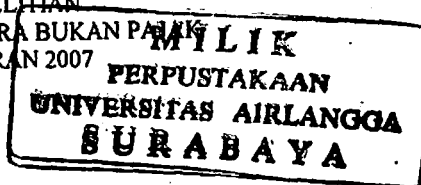
November, 2007

42/109

RHEUMATOID ARTHRITIS - EFFECT OF DRUGS ON



LAPORAN PENELITIAN
DIPA PENERIMAAN NEGARA BUKAN PAJAK
TAHUN ANGGARAN 2007



KRB.
KK
LP 12/09
Yul.
i

IDENTIFIKASI "DRUG RELATED PROBLEM"
PADA KASUS RHEUMATOID ARTHRITIS
(STUDI DI INSTALASI RAWAT JALAN DIVISI RHEUMATOLOGI
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM RSU DR. SOETOMO SURABAYA)

Oleh :

Dra. Yulistiani, M.Si., Apt.
Bambang Subakti Zulkarnain, S Si., Apt., M.Clin., Pharm.
Dr. H. Joewono Soeroso, dr., MSc., SpPD (KR)

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh Dana Penerimaan Negara Bukan Pajak Tahun 2007
Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga
Nomor 4960/J03/PG/2007
Tanggal 4 Juni 2007
Nomor Urut 36

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Juni 2008

RINGKASAN

**IDENTIFIKASI “DRUG RELATED PROBLEM” PADA KASUS
RHEUMATOID ARTHRITIS
(STUDI DI DI INSTALASI RAWAT JALAN DIVISI RHEUMATOLOGI BAGIAN ILMU
PENYAKIT DALAM RSU DR. SOETOMO SURABAYA)**

Yulistiani, Bambang Subakti Z, Joewono Soeroso

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit sendi dengan inflamasi kronik dan umumnya progresif, menyebabkan deformitas persendian dan ketidakmampuan untuk beraktivitas yang akan berdampak pada faktor personal, sosial dan ekonomi. Di Indonesia RA merupakan penyakit dengan prevalensi dan insiden nomor dua setelah osteoarthritis (OA). Progresivitas RA dapat dihambat dengan menggunakan obat dalam jangka waktu lama yang memungkinkan terjadinya problema obat /*Drug Related Problem* (DRP).

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi macam/jenis DRP yang dijumpai dalam pelayanan kefarmasian pada kasus RA, mengkaji/menganalisis munculnya DRP dikaitkan dengan data laboratorium/klinik serta respon terapi penderita, memberikan rekomendasi pada klinisi untuk membuat strategi terapi yang tepat dalam menangani kasus RA terkait dengan problema obat yang sering ditemui.

Metode yang digunakan adalah noneksperimental (observasional), dilakukan secara prospektif dengan analisa deskriptif. Penelitian dilakukan pada periode 1 Januari 2006 sampai dengan Mei 2007 di Instalasi Rawat Jalan Divisi Rheumatologi Ilmu Penyakit Dalam RSU. Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah pasien rheumatoid arthritis dengan kriteria inklusi pasien dengan diagnosa akhir rheumatoid arthritis yang memenuhi sedikitnya empat dari tujuh kriteria diagnosa rheumatoid arthritis yang ditetapkan oleh American Rheumatism Association (ARA) dengan atau tanpa penyakit penyerta dan komplikasi lain. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 35 pasien.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien merupakan wanita (80%), dengan kategori usia paling banyak adalah usia dewasa (12-≤65 tahun) sebanyak 94,3%. Jenis Problema Obat (*Drug Related Problems* (DRPs)) yang ditemukan pada pasien RA adalah efek samping obat meliputi ; gangguan saluran cerna (Na Diklofenak, meloksikam, prednison) 14 pasien (40%), anemia (MTX-Sulfasalazin) 2 pasien (6%), stomatitis (MTX) 2 pasien (6%); obat tidak efektif (DMARDs) 11 pasien (31 %); interaksi obat (DMARDs, kortikosteroid dan NSAIDs) 13 pasien (37%). Pengatasan problema obat memberikan respon yang positif (baik) pada pasien RA. Beberapa cara untuk mengatasi problema obat (efek samping, obat tidak efektif, interaksi obat) dalam kasus RA adalah penyesuaian dosis, penggantian: obat, rute, frekuensi pemakaian dan kombinasi obat.

Jenis obat yang digunakan pasien RA untuk mencegah dan mengatasi efek samping antara lain, H₂ antagonis (ranitidin), proton pump inhibitor (omeprazol), antasida dan asam folat. Dosis obat yang diberikan 90% sesuai dengan dosis yang

direkomendasikan, pada beberapa kasus (37%) masih memerlukan penyesuaian dosis terkait dengan efek samping, efektivitas dan interaksi obat yang digunakan.

Besarnya prevalensi problema obat yang terjadi pada kasus RA akibat pemakaian obat-obat analgetika/NSAIDs, kortikosteroid dan DMARDs dalam jangka waktu lama menuntut peran aktif farmasis dalam memberikan pelayanan / *pharmaceutical care*.

**IDENTIFICATION OF DRUG RELATED PROBLEMS
IN RHEUMATOID ARTHRITIS CASES
(STUDY AT OUTPATIENT CARE UNIT-DIVISION OF RHEUMATOLOGY-
INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT -DR. SOETOMO TEACHING HOSPITAL)**

Yulistiani^{*}, Bambang Subakti Zulkarnain^{*}, Joewono Soeroso^{**}

^{*}Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

^{**}Division of Rheumatology, Internal Medicine Department, Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with chronic inflammation, can cause irreversible joint deformities and functional impairment that cannot be cured and that has substantial personal, social and economic cost. The drug efficacy and potential side effects (DRPs) are important considerations in prescribing drugs for RA.

Objective: The purpose of this study was to identify drug related problems on ambulatory rheumatoid arthritis patients, to analyze DRPs occurred related to clinical and laboratory data, and to recommend strategy therapy exactly in solving DRPs.

Method: The study had been performed in ambulatory rheumatoid arthritis patients by the prospective method which was analyzed descriptively. The sample period was from January 1, 2006 until May 31, 2007 at Ambulatory Care Unit on Division of Rheumatology, Internal Medicine Department, Dr. Soetomo Teaching Hospital Surabaya.

Result and Discussion: Most of RA patients were female (80% from N=35), the patient's age distribution were adult (>12-65 years old) 94,3% and elderly (>65 years old) 5,7%. Drugs used in RA patients were opioid analgetic (tramadol), nonopioid analgetic (paracetamol), NSAIDs (the most were diclofenac Na and meloxicam; the others were etodolac and piroxicam), disease modifying antirheumatoid drugs (DMARDs) were chloroquine (37%), methotrexate (31%), sulfasalazine (11%), azathioprine (5%), and corticosteroid (prednisone 65%). Some patients received two or more DMARDs concurrently. H₂ receptor antagonist (ranitidine), proton pump inhibitor (omeprazole), antacid and folic acid has been given to prevent and to treat the adverse drug reactions. 90% patients has taken dose appropriate with the recommended dose. There were 3 types of DRPs in these cases, namely side effects, drug interactions and drug effectiveness .

Conclusion : Drug related problems (DRPs) in this study were the adverse drug reactions (side effects) included gastrointestinal toxicity 40%, anaemia 6% and stomatitis 6%; drug interactions 37% and drug was not effective 31%. DRPs could be solved by changing doses, frequency and route of administration which given positively responses according to clinical and laboratory data including Hb, leucocytes and ESR values, nausea, vomiting and gastric pain. In few cases, it was needed dosage adjustment, related to side effects, drug effectiveness and drug interactions.

Keyword : Rheumatoid arthritis (RA), Drug Related Problems(DRPs), DMARDs, NSAIDs, Corticosteroid.



UNIVERSITAS AIRLANGGA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

IDENTITAS DAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| 1. Judul Penelitian | : | Identifikasi "Drug Related Problem" Pada Kasus Rheumatoid Arthritis |
| a. Macam Penelitian | : | <input type="checkbox"/> Fundamental <input type="checkbox"/> Terapan <input type="checkbox"/> Pengembangan |
| b. Katagori Penelitian | : | <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III |
| 2. Kepala Proyek Penelitian | | |
| a. Nama lengkap dan Gelar | : | Dra. Yulistiani, M.Si., Apt. |
| b. Jenis Kelamin | : | Perempuan |
| c. Pangkat/Golongan/NIP | : | Penata Tk. I / III d / 132 011 701 |
| d. Jabatan Sekarang | : | Lektor Kepala |
| e. Fakultas/Puslit/Jurusan | : | Farmasi |
| f. Univ./Ins/Akademi | : | Universitas Airlangga |
| g. Bidang ilmu yang diteliti | : | Farmasi Klinik |
| 3. Jumlah Tim Peneliti | : | 3 (Tiga) orang |
| 4. Lokasi Penelitian | : | Fakultas Farmasi Universitas Airlangga |
| 5. Kerjasama dengan Instansi Lain | | |
| a. Nama Instansi | : | - |
| b. A l a m a t | : | - |
| 6. Jangka waktu penelitian | : | 5 (Lima) bulan |
| 7. Biaya yang diperlukan | : | Rp 7.500.000,- (Tujuh Juta Lima Ratus Ribu Rupiah) |
| 8. Seminar Hasil Penelitian | | |
| a. Dilaksanakan Tanggal | : | |
| b. Hasil Penelitian | : | () Baik Sekali (V) B a i k () S e d a n g () Kurang |

Surabaya,



Mengetahui/Mengesahkan
a.n. Rektor
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Airlangga,

Prof. Dr. H. Sarmanu, M.S.
NIP 130 701 125

KATA PENGANTAR

Kami memanjatkan puji syukur ke Hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga penelitian ini dapat berjalan dan terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ketua Lembaga Penelitian Unair yang telah memberikan dana DIP A PNPB tahun 2007.
2. Dekan Fakultas Farmasi Unair yang telah memberikan fasilitas penelitian.
3. Kepala Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya yang telah menyediakan tempat/fasilitas penelitian.
4. Ketua Departemen Farmasi Klinis yang telah memberikan fasilitas dan dukungan saran untuk perbaikan naskah penelitian.
5. Semua pihak terkait yang membantu pelaksanaan penelitian.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu Farmasi Klinis di masa mendatang.

Surabaya, 6 Juni 2008

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| ABSTRACT | i |
| RINGKASAN | ii |
| KATA PENGANTAR..... | iv |
| DAFTAR ISI | v |
| DAFTAR TABEL | vi |
| DAFTAR GAMBAR | vii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | viii |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1. Definisi Problema Obat (DRPs) | 4 |
| 2.2. Klasifikasi Problema Obat (DRPs) | 4 |
| 2.3. Tinjauan Tentang Rheumatoid Arthritis (RA) | 9 |
| 2.4. DRPs Pada Rheumatoid Arthritis..... | 10 |
| BAB III. TUJUAN DAN MANFAAT..... | 13 |
| BAB IV. METODE PENELITIAN..... | 14 |
| BAB V. HASIL PENELITIAN..... | 17 |
| BAB VI. PEMBAHASAN..... | 34 |
| BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN..... | 42 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 43 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| 2.1. Kategori Problema Obat (ASCP 2000)..... | 4 |
| 2.2. Klasifikasi Dasar Problema Obat Menurut PCNE 2006..... | 5 |
| 2.3. Klasifikasi Problema Obat (PCNE 2006)..... | 6 |
| 2.4. Klasifikasi Penyebab Problema Obat..... | 7 |
| 2.5. Klasifikasi Intervensi Setelah Terjadi Problema Obat (PCNE 2006)..... | 8 |
| 2.6. Klasifikasi <i>Outcome</i> Intervensi (PCNE 2006)..... | 8 |
| 2.7. Efek Samping Obat Analgetika-Antiinflamasi | 11 |
| 2.8. Efek Samping Pemakaian DMARDs..... | 11 |
| 2.9. Efek Samping Pemakaian TNF- α Inhibitor..... | 12 |
| 4.1. Kriteria Diagnosis Rheumatoid Arthritis Menurut ARA..... | 14 |
| 5.1. Profil Pasien RA Berdasarkan Jenis Kelamin..... | 17 |
| 5.2. Distribusi Pasien RA Berdasarkan Usia..... | 18 |
| 5.3. Profil Pasien Berdasarkan Lama Menderita RA..... | 19 |
| 5.4. Macam Penyakit Penyerta Pada Pasien Rheumatoid Arthritis..... | 20 |
| 5.5. Penggunaan Obat Pada Pasien RA Berdasarkan Indikasinya..... | 20 |
| 5.6. Jenis NSAIDs Yang Digunakan oleh Pasien RA..... | 21 |
| 5.7. Jenis DMARDs Yang Digunakan oleh Pasien RA..... | 22 |
| 5.8. Problema Obat Yang Muncul Terkait Penggunaan DMARDs | 23 |
| 5.9. Problema Obat Yang Muncul Terkait Penggunaan Analgetika Antiinflamasi Pada Pasien RA..... | 26 |
| 5.10. Problema Obat (DRP) Pada Pasien RA..... | 28 |
| 5.11. Problema Interaksi Obat Yang Terjadi Pada Pasien RA..... | 28 |
| 5.12. Klasifikasi Problema Obat (DRP) Pada Pasien RA (PCNE, 2006)..... | 29 |
| 5.13. Outcome Terapi Pada Pasien RA..... | 29 |
| 5.14. Outcome Terapi Dikaitkan Dengan Data Lab/klinik Pasien RA..... | 30 |
| 5.15. Tipe RA Berdasarkan Prognosa Penyakit..... | 33 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 5.1 Distribusi Pasien RA Menurut Jenis Kelamin..... | 18 |
| 5.2 Profil Distribusi Usia Pasien RA..... | 18 |
| 5.3 Profil Pasien Berdasarkan Lama Menderita RA..... | 19 |
| 5.4 Macam NSAIDs Yang Digunakan Pasien RA..... | 21 |
| 5.5 DMARDs Tunggal Yang Digunakan Oleh Pasien RA..... | 22 |
| 5.6 DMARDs Kombinasi Yang Digunakan oleh Pasien RA..... | 23 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------------|---|
| ACR | : American College of Rheumatology |
| AICAR | : Amino Imidazole Carboxamide Ribonucleotid |
| ANA | : Anti Nuclear Antibody |
| ARA | : American Rheumatism Association |
| Ba | : Basofil |
| BUN | : Blood Urea Nitrogen |
| CBC | : Complete Blood Count |
| CD | : Cluster of Differentiation |
| COX | : Cyclooxygenase |
| cPLA | : cytosolic phospholipase |
| CNS | : Central Nervous System |
| CRP | : C-reactive Protein |
| CSR | : Central Serous Retinopathy |
| CYP | : Cytochrom P |
| DMARDs | : Disease Modifying AntiRheumatoid Drugs |
| DMK | : Dokumen Medik Kesehatan |
| DNA | : Deoxyribonucleic acid |
| DRPs | : Drug Related Problems |
| DUS | : Drug Utilization Study |
| Ery | : Erythrosit |
| ESR | : Erythrosit Sedimentation Rate |
| GDA | : Gula Darah Acak |
| GDP | :Gula Darah Puasa |
| GD2JPP | : Gula Darah 2 Jam Post Prandial |
| GIT | : Gastrointestinal tractus |
| GM-CSF | : Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor |
| HACA | : Human Antichimeric Antibody |
| Hb | : Hemoglobin |

| | |
|----------|---|
| Hct | : Hematocrit |
| HDL | : High Density Lipoprotein |
| HLA | : Human Leukocyte Antibody |
| Hox | : Hidroperoxidase |
| IFN | : Interferon |
| IL | : Interleukin |
| K | : Kalium |
| LDL | : Low Density Lipoprotein |
| LED | : Laju Endap Darah |
| Leu | : Leukosit |
| Lym | : Lymphosit |
| MCH | : Mean Corpuscular Hemoglobin |
| MCHC | : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration |
| MCP | : Metacarpophalangeal |
| MCV | : Mean Corpuscular Volume |
| MTP | : Metatarsophalangeal |
| MHC | : Major Histocompatibility Complex |
| Mo | : Monosit |
| MTX | : Methotrexate |
| N | : Nadi |
| Na | : Natrium |
| NK cells | : Natural Killer Cells |
| NSAIDs | : Non Steroid Anti Inflammatory Drugs |
| OA | : Osteoarthritis |
| PIP | : Proxymal Interphalangeal |
| PMNs | : Polymorfonuclear Leukosit |
| PPI | : Proton Pump Inhibitor |
| RA | : Rheumatoid Arthritis |
| RBC | : Red Blood Cells |
| RDW | : Red Cells Size Distribution Width |

| | |
|---------------|---|
| RF | : Rheumatoid Factor |
| RPD | : Riwayat Penyakit Dahulu |
| Rob | : Roborantia |
| RR | : Respiration Rate |
| Seg neut | : Segmen neutrofil |
| SF | : Sulfas ferosus |
| SGOT | : Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase |
| SGPT | : Serum Glutamic Pyruvic Transaminase |
| SCr | : Serum Creatinin |
| Stab | : Stab mesofil |
| SLE | : Systemic Lupus Erythematosus |
| T | : Tensi |
| Temp | : Temperatur |
| TG | : Trigliserida |
| TNF- α | : Tumor Necrosis Factor- α |
| TNFR | : Tumor Necrosis Factor Receptor |
| Tromb | : Trombosit |
| WBC | : White Blood Cells |

BAB I

PENDAHULUAN

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah salah satu penyakit rematik pada sendi dengan inflamasi kronik yang progresif. Penyebabnya diduga akibat disregulasi sistem imun tubuh yang ditandai dengan keterlibatan persendian simetrik poliartikular, manifestasinya sistemik dengan prognosis jangka panjang buruk, karena sistem imun yang seharusnya secara normal melindungi tubuh terhadap infeksi dan berbagai penyakit, menyerang jaringan sendi dengan alasan yang tidak jelas (Schuna, 2002). Manifestasi sistemik yang timbul antara lain vaskulitis, inflamasi pada mata, disfungsi saraf, penyakit kardiopulmoner, limfadenopati dan splenomegali (Choy, 2001).

Faktor penyebab RA terutama faktor genetik dan lingkungan mengakibatkan prevalensi dan insidensi penyakit ini cenderung meningkat. Penyakit ini terjadi pada semua ras dan etnis, akan tetapi terdapat variasi prevalensi dan insidensi antara ras dan etnis satu dengan yang lainnya, hal ini disebabkan oleh perbedaan genetik nilai *Human Leucocyte Antigen* (HLA) DR4, ras dan etnis dengan HLA DR4 yang tinggi lebih beresiko menderita RA (Feldmann & Maini, 1998). Dari penelitian sebelumnya, diperkirakan sekitar 2,1 juta orang atau antara 0,5 - 1% populasi orang dewasa di Amerika terserang RA (Choy and Panayi, 2001). Prevalensi dan insiden penyakit di beberapa negara termasuk di Indonesia cukup tinggi 0,5-1% populasi pada orang dewasa. Di Indonesia (Malang) penduduk berusia di atas 40 tahun didapatkan prevalensi RA 0,5 % di daerah kotamadya, 0,6 % di daerah kabupaten (Sudoyo, 2006). Hasil survei di Divisi Rheumatologi RSUD Dr. Soetomo Rheumatoid Arthritis menempati peringkat kedua setelah osteoarthritis. Di Poliklinik Rheumatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta, pada tahun 2000 ditemukan kasus baru rheumatoid arthritis yang merupakan 4,1 % dari seluruh kasus baru (Sudoyo, 2006).

Rheumatoid arthritis terjadi pada berbagai usia. Meskipun penyakit ini dimulai pada usia pertengahan dan frekuensinya meningkat pada orang tua, anak dan remaja juga dapat terserang penyakit ini. Rheumatoid arthritis terjadi lebih sering pada wanita daripada



pada pria, dengan rasio 6 : 1 pada usia 15 – 45 tahun, di atas 60 tahun diperkirakan seimbang (Schuna, 2002).

Pasien RA 80% akan kehilangan kemampuannya setelah 20 tahun dengan tingkat harapan hidup berkurang sekitar 3-18 tahun. Hal ini mengakibatkan kerugian secara personal, sosial dan ekonomi. Secara personal, pasien mengalami depresi, kecemasan dan perasaan putus asa. Dari segi ekonomi, terapi RA menghabiskan biaya yang besar. RA dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, membatasi peluang kerja dan mengganggu kesenangan dan tanggung jawab keluarga. Maka dari itu RA dapat menyebabkan efek yang serius dalam kehidupan manusia apabila tidak ditangani secara tepat. Adanya strategi pengobatan/terapi yang tepat dapat meningkatkan kualitas hidup penderita. Tujuan dari pengobatan RA adalah mengurangi atau menghilangkan nyeri yang timbul, mengurangi inflamasi, menghambat atau menghentikan kerusakan sendi dan mencegah komplikasi sistemik sehingga kemampuan dalam beraktivitas dan bekerja penderita meningkat (Schuna, 2002).

Walaupun banyak obat efektif digunakan dalam pengobatan RA akan tetapi juga menimbulkan efek samping yang potensial dan membahayakan bagi pasien. Sebagai contoh efek samping yang timbul akibat penggunaan obat antiinflamasi non steroid (misalnya piroksikam) dapat menyebabkan gangguan saluran cerna (tukak peptik, perdarahan, nyeri, mual dan muntah). Efek lain yang tidak dihendaki dari obat ini menyebabkan kerusakan ginjal, gangguan fungsi hati, gangguan kardiovaskular dan asma. Salah satu upaya untuk mengurangi efek samping dari NSAIDs adalah dipilih golongan NSAIDs yang selektif menghambat enzim cyclooxygenase-2. Meskipun efek samping minimal, NSAID selektif cyclooxygenase-2 inhibitor masih mempunyai efek samping yang potensial terhadap kardiovaskular (Wells, 2006).

Selain NSAID pada penderita RA juga diberikan kortikosteroid, monitoring terapi pada penggunaan obat ini harus dilakukan terkait dengan efek samping : retensi natrium, *full moon face*, keropos tulang (osteoporosis), kerusakan permanen pada mata dengan menginduksi *Central serous retinopathy (CSR)*, infeksi, pada pasien yang rentan dapat timbul diabetes, hipertensi, dan penyakit jantung atheroskelorik. Kortikosteroid juga mensupresi fungsi dari kelenjar hipotalamus adrenal, sehingga penghentian terapi perlu dilakukan *tapering dose* (dosis diturunkan secara perlahan) (Wells, 2006).

Disamping kortikosteroid juga sering digunakan obat yang dapat memodifikasi penyakit (tergolong *disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs)*). DMARDs yang umumnya dipakai adalah MTX, Sulfasalazin dan klorokuin. Obat ini dapat menyebabkan efek samping antara lain anemia, perubahan mood, peningkatan resiko infeksi, gangguan saluran cerna, hipertensi, kerusakan ginjal dan liver (Wells, 2006).

Resiko efek samping yang lebih besar pada terapi RA terjadi apabila diberikan terapi kombinasi, baik kombinasi antar DMARDs maupun dengan kortikosteroid dan NSAIDs. Penggunaan NSAIDs dengan DMARDs menyebabkan resiko gangguan GIT yang lebih besar. Anemia dan leukositosis sering timbul pada kombinasi antar DMARDs. Obat-obat ini umumnya digunakan secara terus-menerus/ *life long treatment*, maka efektifitas dan efek samping dari obat ini perlu dimonitor secara berkala (Lamberts, 1997; Wells, 2006). Pemilihan dan penggunaan terapi pada rheumatoid arthritis yang tepat menentukan keberhasilan pengobatan dan menghindari resiko efek samping yang serius. Selain itu tidak tertutup kemungkinan penggunaan obat-obat lain yang dapat meningkatkan peluang terjadinya problema terkait obat (*Drug Related Problems /DRPs*). DRP yang sering ditemui dalam pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) adalah efek samping obat, efek toksik, resistensi, interaksi obat, pemilihan obat yang tidak tepat, penggunaan obat tanpa indikasi jelas, dll. Semua problema ini membutuhkan perhatian khusus dan kecermatan dalam memberikan pelayanan secara profesional kepada pasien. Oleh karena itu problema obat yang terjadi pada penderita RA perlu selalu dimonitor (Lamberts, 1997; Wells, 2006). Pemilihan dan penggunaan terapi obat pada RA yang tepat akan menentukan keberhasilan pengobatan dan menghindari resiko problema obat yang lebih serius sehingga dapat mencegah peningkatan *length of stay (LOS)*/waktu tinggal di Rumah Sakit. Identifikasi problema obat (DRP) secara dini akan memberikan manfaat yang besar pada penderita antara lain : dapat menekan biaya pengobatan, mencegah peningkatan morbiditas dan mortalitas lebih lanjut terkait obat.

RUMUSAN MASALAH

Penderita RA sering menerima terapi untuk jangka panjang dengan beberapa macam kombinasi obat (polifarmasi) yang memungkinkan terjadinya problema obat atau "drug related problem" (DRP).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Problema Obat

Problema Obat atau *Drug Related Problem* (DRP) adalah peristiwa atau kejadian yang muncul dalam terapi obat secara aktual dan potensial akan mempengaruhi *outcome* kesehatan/terapi yang diinginkan (PCNE 2006).

2.2. Klasifikasi Problema Obat

Ada beberapa klasifikasi problema obat berdasarkan pada prevalensi dan insiden yang ditemui. *American Society of Consultant Pharmacists* (ASCP) membagi problema obat dalam 8 kategori (tabel 1) sebagai berikut :

Tabel 2.1. Kategori problema Obat (ASCP 2000)*

| Kategori | Definisi |
|------------------------------------|--|
| Tidak ada terapi | Pasien mempunyai problema medik yang membutuhkan terapi obat tetapi tidak menerima obat (tidak diresepkan) untuk kondisi penyakitnya |
| Pemilihan obat tidak sesuai | Pasien mempunyai problema medik yang membutuhkan terapi obat tetapi mendapatkan obat yang salah |
| Obat terlalu sedikit | Pasien mempunyai problema medik yang diberi terapi terlalu sedikit item obat yang benar |
| Tidak menerima obat | Pasien mempunyai problema medik tetapi tidak menerima obat yang diresepkan |
| Obat terlalu banyak | Pasien mempunyai problema medik yang diberi terapi terlalu banyak item obat |
| Reaksi obat yang tidak dikehendaki | Pasien mempunyai problema medik akibat efek obat yang tidak dikehendaki |
| Interaksi obat | Pasien mempunyai problema medik akibat interaksi obat dengan obat atau obat dengan makanan atau interaksi lainnya |
| Penggunaan obat tanpa indikasi | Pasien menerima terapi obat tanpa ada alasan yang valid secara medis |

Klasifikasi lain problema obat dibuat oleh Asosiasi Farmasis di Eropa yaitu *Pharmaceutical Care Network Europe Foundation* (PCNE). Klasifikasi ini banyak digunakan dalam penelitian dan praktek asuhan kefarmasian karena lebih lengkap dan terperinci. Skema klasifikasi problema obat PCNE sebenarnya sudah dirancang sejak

Januari 1999 yang kemudian mengalami revisi beberapa kali untuk melengkapi kategorinya dan pada PCNE 2006 klasifikasi dasar tidak hanya terdiri dari identifikasi problema obat tetapi juga dilengkapi dengan sebab-sebab munculnya problema dan sejauh mana intervensi yang telah dilakukan dan bagaimana *outcome* intervensinya. Secara terperinci klasifikasi dasar problema obat menurut PCNE dibagi dalam 3 domain yaitu 6 item utama untuk problema dengan 21 kelompok subdomain, 6 item utama untuk sebab dengan 33 subdomain, 5 domain utama untuk intervensi dengan 17 subdomain dan 4 domain untuk *outcome* intervensi dengan 7 kelompok subdomain (dapat dilihat pada table 2.2-2.5).

Tabel 2.2 Klasifikasi Dasar Problema Obat Menurut PCNE 2006

| Klasifikasi | Kode | Domain utama |
|-------------|------|---|
| Problema | P1 | Reaksi obat yang tidak dikehendaki Pasien mengalami efek samping obat |
| | P2 | Problema pemilihan obat Pasien mendapatkan obat yang salah untuk kondisi/penyakitnya |
| | P3 | Problema dosis obat Pasien menerima kurang atau lebih banyak jumlah obat yang dibutuhkan |
| | P4 | Problema penggunaan obat Salah atau tidak ada obat yang diminum/diberikan |
| | P5 | Interaksi Ada manifestasi atau potensial interaksi antara obat dengan obat atau obat dengan makanan |
| | P6 | Problema lain |
| Sebab | S1 | Pemilihan obat/dosis Penyebab problema obat terkait pemilihan obat dan atau jadwal aturan pakai (dosis) |
| | S2 | Proses penggunaan obat Penyebab problema obat terkait cara pasien menggunakan obat meskipun petunjuk aturan pakai sesuai (pada etiket/label) |
| | S3 | Informasi Penyebab problema obat terkait kurangnya atau misinterpretasi informasi Pasien/Kondisi psikologis |
| | S4 | Penyebab problema obat terkait dengan kepribadian dan perilaku pasien Logistik (Farmasi) |
| | S5 | Penyebab problema obat terkait dengan pengadaan dari mekanisme peresepan atau peracikan |
| | S6 | Sebab lain |

| | | |
|--------------------|----|-------------------------------------|
| Intervensi | 10 | Tidak ada intervensi |
| | 11 | Pada tingkat penulis resep |
| | 12 | Pada tingkat pasien |
| | 13 | Pada tingkat obat |
| | 14 | Intervensi lain |
| Outcome Intervensi | O0 | Outcome intervensi tidak diketahui |
| | O1 | Problema secara total terselesaikan |
| | O2 | Problema sebagian terselesaikan |
| | O3 | Problema tidak terselesaikan |

Klasifikasi problema obat dibagi dalam 6 domain kemudian dikelompokkan lagi dalam 21 subdomain secara terperinci. Masing-masing problema diberi kode secara terpisah tetapi satu problema mungkin terdiri dari beberapa sebab atau intervensi untuk mengatasinya seperti tercantum pada tabel 2.3 sampai dengan 2.5 berikut:

Tabel 2.3. Klasifikasi Problema Obat (PCNE 2006)

| Domain utama | Kode | Problema |
|--|------|--|
| 1. Reaksi obat yang tidak dikehendaki Pasien mengalami efek samping obat | P1.1 | Efek samping non alergi |
| | P1.2 | Efek samping alergi |
| | P1.3 | Efek toksik |
| 2. Problema pemilihan obat Pasien mendapatkan obat yang salah untuk kondisi/penyakitnya | P2.1 | Obat tidak sesuai (tidak sesuai indikasi) |
| | P2.2 | Bentuk sediaan tidak sesuai (tidak sesuai indikasi) |
| | P2.3 | Duplikasi obat/kelompok obat tidak sesuai |
| | P2.4 | Kontra Indikasi obat (kehamilan, menyusui) |
| | P2.5 | Indikasi tidak jelas penggunaan obat |
| | P2.6 | Tidak ada obat yang diresepkan tetapi indikasi jelas |
| 3. Problema dosis obat Pasien menerima kurang atau lebih banyak jumlah obat yang dibutuhkan | P3.1 | Dosis obat terlalu rendah atau regimen dosis tidak cukup frekuensi |
| | P3.2 | Dosis obat terlalu tinggi atau regimen dosis terlalu frekuensi |
| | P3.3 | Durasi terapi terlalu pendek/singkat |
| | P3.4 | Durasi terapi terlalu panjang |
| 4. Problema penggunaan obat Salah atau tidak ada obat yang diminum/diberikan | P4.1 | Obat tidak diminum/diberikan semuanya |
| | P4.2 | Salah minum obat atau salah pemberian obat |
| 5. Interaksi Ada manifestasi atau potensial interaksi antara obat dengan obat atau obat-makanan | P5.1 | Potensial interaksi |
| | P5.2 | Manifestasi interaksi |

| | | |
|------------------|------|--|
| 6. Problema lain | P6.1 | Pasien tidak nyaman dengan terapi yang diberikan meskipun mendapatkan obat yang benar |
| | P6.2 | Kesadaran/perhatian terhadap kesehatan dan penyakitnya kurang (kemungkinan menimbulkan problema di masa mendatang) |
| | P6.3 | Keluhan tidak jelas. Perlu klarifikasi lebih lanjut |
| | P6.4 | Kegagalan terapi (alasan tidak diketahui) |

Tabel 2.4. Klasifikasi Penyebab Problema Obat

| Domain utama | Kode | Sebab problema |
|--|--------|--|
| 1. Pemilihan obat/dosis Penyebab problema obat terkait pemilihan obat dan atau jadwal pemberian dosis | S1.1 | Pemilihan obat tidak sesuai |
| | S1.2 | Pemilihan dosis tidak sesuai |
| | S1.3 | Banyaknya pertimbangan biaya & efektivitas terhadap obat tersedia |
| | S1.4 | Problema farmakokinetika, meliputi proses penuaan/penurunan fungsi organ dan interaksi |
| | S1.5 | Obat sinergis/preventif diperlukan dan tidak diberikan |
| | S1.6 | Gangguan/perbaikan keadaan penyakit |
| | S1.7 | Ada gejala atau indikasi baru |
| | S1.8 | Manifestasi efek samping, tidak ada sebab lain |
| 2. Proses penggunaan obat Penyebab problema obat terkait cara pasien menggunakan obat meskipun petunjuk aturan pakai sesuai (pada etiket/label) | S2.1 | Waktu pemberian dan atau interval dosis tidak sesuai |
| | S2.2 | Obat <i>underused/under-administered</i> (penggunaan kurang) |
| | S2.3 | Obat <i>overused/over-administered</i> (penggunaan berlebihan) |
| | S2.4 | Kadar obat terapeutik tidak dipantau |
| | S2.5 | Penyalahgunaan obat (penggunaan berlebihan tidak sesuai aturan) |
| | S2.6 | Pasien tidak mampu menggunakan obat/bentuk sediaan sesuai petunjuk |
| 3. Informasi Penyebab problema obat terkait kurangnya atau misinterpretasi informasi | S3.1 | Petunjuk penggunaan tidak diketahui |
| | S3.2 | Pasien tidak tahu/tidak perhatian alasan terapi obat |
| | S3.3 | Pasien kesulitan membaca/memahami "bentuk informasi pasien /leaflet" |
| | S3.4 | Pasien tidak mampu memahami bahasa lokal |
| | S3.5 | Kurangnya komunikasi diantara profesional kesehatan |
| 4. Pasien/Kondisi psikologis Penyebab problema obat terkait dengan kepribadian dan perilaku pasien | S4.1 | Pasien lupa minum obat |
| | S4.2 | Pasien khawatir dengan obat |
| | S4.3 | Pasien menduga-duga efek samping |
| | S4.4 | Pasien tidak nyaman dengan biaya obat (keuangan) |
| | S4.5 | Pasien enggan menyampaikan apa yang dirasakan kepada dokternya |
| | S4.6 | Pasien tidak nyaman dengan perubahan obat |
| | S4.7 | Pasien tidak nyaman dengan gaya hidupnya |
| | S4.8 | Beban terapi |
| | S4.9 | Terapi tidak sejalan dengan kepercayaan/keyakinan |
| | S.4.10 | Pasien mengkonsumsi makanan yang berinteraksi dengan obat |

| | | |
|--|------|---|
| 5. Logistik (Farmasi) Penyebab problema obat terkait dengan pengadaan dari mekanisme peresepan atau peracikan | S5.1 | Obat yang tertulis di resep tidak tersedia |
| | S5.2 | Kesalahan peresepan (salah tulis) |
| | S5.3 | Kesalahan peracikan (salah obat atau dosis pada saat peracikan) |
| 6. Sebab lain | S6.1 | Sebab lain, spesifik |
| | S6.2 | Tidak ada sebab yang jelas |

Tabel 2.5. Klasifikasi Intervensi Setelah Terjadi Problema Obat (PCNE 2006)

| Domain utama | Kode | Intervensi |
|--|------|--|
| Tidak ada intervensi | I0.0 | Tidak ada intervensi |
| 1. Pada tingkat penulis resep (dokter) | I1.1 | Dokter hanya memberi informasi |
| | I1.2 | Dokter meminta informasi |
| | I1.3 | Intervensi diusulkan, diizinkan oleh dokter |
| | I1.4 | Intervensi diusulkan, tidak diizinkan oleh dokter |
| | I1.5 | Intervensi diusulkan, <i>outcome</i> tidak diketahui |
| 2. Pada tingkat pasien | I2.1 | Konseling pasien (obat) |
| | I2.2 | Hanya diberikan informasi tertulis |
| | I2.3 | Pasien dirujuk ke dokter |
| | I2.4 | Berbicara dengan keluarga pasien/ <i>caregiver</i> |
| 3. Pada tingkat obat | I3.1 | Obat diubah |
| | I3.2 | Dosis diubah |
| | I3.3 | Formulasi diubah |
| | I3.4 | Petunjuk penggunaan (aturan pakai) diubah |
| | I3.5 | Obat dihentikan |
| | I3.6 | Obat baru dimulai |
| 4. Intervensi atau aktivitas lain | I4.1 | Intervensi lain (spesifik) |
| | I4.2 | Efek samping dilaporkan ke pemegang otoritas |

Tabel 2.6. Klasifikasi *outcome* intervensi (PCNE 2006)

| Domain utama | Kode | <i>Outcome</i> intervensi |
|---------------------------|------|---|
| 0. Tidak diketahui | O0.0 | <i>Outcome</i> intervensi tidak diketahui |
| 1. terselesaikan | O1.0 | Problema terselesaikan secara keseluruhan |
| 2. Sebagian terselesaikan | O2.1 | Problema terselesaikan sebagian |
| 3. Tidak terselesaikan | O3.1 | Problema tidak terselesaikan, kurangnya kerjasama dengan pasien |
| | O3.2 | Problema tidak terselesaikan, kurang kerjasama dengan dokter |
| | O3.3 | Problema tidak terselesaikan, intervensi tidak efektif |
| | O3.4 | Tidak perlu atau tidak ada kemungkinan menyelesaikan problema |

2.3. Tinjauan Tentang Rheumatoid Arthritis (RA)

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit dengan inflamasi kronik dan biasanya progresif dengan target utama sendi. Penyebab tidak diketahui yang ditandai oleh keterlibatan persendian simetrik poliartikular, manifestasi sistemik dan tidak dapat disembuhkan (Choy, 2001). Beberapa pendapat menyatakan RA diakibatkan oleh faktor eksogen antara lain genetik, hormon sex, dan faktor eksogen, yakni bahan yang dapat menginfeksi seperti virus dan bakteri yang memulai terjadinya mekanisme autoimun (Feldmann & Maini, 1998).

RA lebih sering terjadi pada wanita daripada pria, predisposisi genetik dimungkinkan sebagai salah satu faktor timbulnya RA, kembar monozigot dan orang dengan spesifik genetik HLA marker (Boyce, 2000). Dari penelitian yang dilakukan pada populasi dengan peningkatan frekuensi RA, diketahui bahwa RA diakibatkan oleh kelainan gen tunggal yang dominan, dari seluruh populasi diketahui 60-70% pasien RA merupakan HLA-DR4 positif. Pada ras yang mengalami kenaikan HLA-DR4, seperti Jepang, Asia Utara, dan amerika latin, mempunyai prevalensi RA tinggi (Feldmann & Maini, 1998).

Faktor eksogen yang kemungkinan dapat menstimulasi terjadinya RA antara lain oleh adanya infeksi virus dan bakteri. Peningkatan titer antibodi dari Epstein-Barr virus (EBV) antigen dapat menstimulasi terjadinya RA, cytomegalovirus, parvovirus dan virus rubella. Dari penelitian yang dilakukan diketahui beberapa bakteri yang menyebabkan RA antara lain *staphylococci*, *streptococci* dan *M. Arthritidis* dengan memproduksi superantigen yang mampu mengikat molekul HLA-DR4 dan menstimulasi expressi dari sel T (Feldmann, 1998; Haynes, 2001).

Gejala dari rheumatoid arthritis biasanya berkembang selama beberapa minggu sampai bulan. Gejala prodromal diantaranya lelah, lemah, demam, kehilangan mood, dan nyeri pada sendi. Kekakuan dan sakit pada otot (mialgia) kemungkinan timbul sebagai akibat dari pembengkakan sendi (sinovitis). Kekakuan biasanya terjadi pada pagi hari. Umumnya keterlibatan sendi cenderung menjadi simetris, biasanya pada awal dari penyakit terjadi keterlibatan sendi asimetris. Sekitar 20% pasien onset dari pasien berkembang menjadi demam, poliartthritis, dan gejala yang konstitusional (seperti depresi, cemas, kaku, anorexia, dan berat badan menurun) (Schuna, 2002).

2.3. DRPs pada Rheumatoid Arthritis

Pengobatan/terapi pada RA pada umumnya dalam bentuk kombinasi beberapa obat dan jarang diberikan monoterapi disebabkan oleh kompleksitas penyakit (komorbiditas) dan adanya komplikasi. Terapi/obat yang sering diberikan adalah NSAID (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*) misalnya piroksikam, diklofenak Na dll; Analgetika nonopioid dan opioid (parasetamol, tramadol, dll); DMARDs (*Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs*) misalnya metotreksat, sulfasalazin, preparat emas, hidroksiklorokuin, siklosporin, azatioprin, leflunamid, dll ; kortikosteroid (prednison, prednisolon dan metilprednisolon); dan obat baru golongan penghambat/inhibitor TNF alfa (etanercept, infliximab, adalimumab; serta inhibitor IL-1 (anakinra). Terapi tambahan biasanya dipakai sebagai analgetik ajuvan, selain itu juga diberikan antidepresan, anticemas dan sedativa (Boyce, 2002). Meskipun obat tersebut sangat efektif dalam terapi RA, ternyata dari beberapa studi di klinik juga menimbulkan problema obat/DRP yang potensial terjadi meliputi gangguan : saluran cerna, liver, ginjal, jantung dan tulang-sendi (Mc Evoy, 2002). Beberapa efek samping obat yang digunakan untuk terapi RA dapat dilihat pada tabel 2.7 sampai dengan 2.8.

Contoh efek samping yang timbul akibat penggunaan NSAID (misalnya asetosal, piroksikam, asam mefenamat, dll) dapat menyebabkan tukak peptik, perdarahan, nyeri, mual dan muntah, kerusakan ginjal, gangguan fungsi hati, gangguan kardiovaskular dan asma. Kortikosteroid untuk pengobatan RA juga perlu monitoring terkait dengan efek samping : retensi natrium, *full moon face*, keropos tulang, dll. Penggunaan DMARDs dapat menyebabkan kerapuhan tulang, perubahan mood, infeksi, gangguan saluran cerna, kerusakan ginjal dan liver. Oleh karena itu efektivitas obat-obat ini perlu dimonitor (Lamberts, 1997; Wells, 2006).

Tabel 2.7 Efek Samping Obat Analgetika-Antiinflamasi

| Nama Obat | Dosis | Efek Samping |
|---------------------------------|--|--|
| Asetaminofen dengan Kodein | 15-60 mg Kodein tiap 4 jam sesuai kebutuhan (150-600 mg Asetaminofen). | Konstipasi, Pusing, Mual, Muntah, Sedasi . |
| Morfina Sulfat | 30 mg per hari dosis tunggal, untuk memulai, dosis ditingkatkan apabila diperlukan | Konstipasi, mual |
| | 30 - 100 mg tiap 12 jam | |
| Oksikodon | 10 mg tiap 12 jam | Konstipasi, pusing, mulut kering, sakit kepala, mual, muntah, lemas, kemerahan pada kulit. |
| | 5 mg tiap 6 jam sesuai kebutuhan | |
| Oksikodon dengan asetaminofen | 5 mg oksikodon tiap 6 jam | |
| Propoksifen hidroklorida | 65 mg tiap 4 jam sesuai kebutuhan, tidak boleh lebih dari 390 mg per hari | Pusing, mual, sedasi, muntah |
| Propoksifen dengan asetaminofen | 50 - 100 mg propoksifen (325 - 650 mg asetaminofen) tiap 4 jam sesuai kebutuhan, tidak boleh lebih dari 600 mg propoxyphene per hari | |
| Tramadol | 50 -100 mg tiap 4 -6 jam | Konstipasi, pusing, diare, hilangnya mood, mual. |
| Tramadol dengan asetaminofen | 75 mg tramadol tiap 4-6 jam selama 5 hari (asetaminofen tidak boleh lebih dari 600 mg) | |

(Arthritis Foundation, 2006)

Tabel 2.8 Efek Samping Pemakaian DMARDs

| Obat | Dosis | Efek Samping |
|----------------------------------|---|---|
| Auranofin (emas oral) | 6 – 9 mg perhari dalam 1 atau 2 dosis | Diare, rasa logam pada mulut, mual, muntah, ulserasi, proteinuria, dermatitis. |
| Azatioprin | 50-150 mg sehari dalam 1 sampai 3 dosis. Lebih baik digunakan bersama makanan | Demam, gangguan hati, pusing, mual, lemah dan ielah. |
| Klorambusil | 2-8 mg sehari dalam 1-2 dosis | Rambut rontok, menstruasi tidak teratur, mual |
| Siklofosfamid | 50-150 mg sehari dalam dosis tunggal. Juga dapat diberikan secara intravena | Darah dalam urin, kulit kehitaman, rambut rontok, mual, muntah, gangguan menstruasi. |
| Siklosporin | 100-400 mg per hari dalam 2 dosis. | Sakit kepala, kenaikan tekanan darah, gangguan pada ginjal, hilangnya mood, pusing. |
| Gold sodium Thiomalate (injeksi) | 10 mg pada minggu pertama, 25 mg untuk selanjutnya, kemudian 25-50 mg setiap minggunya. | Iritasi, radang tenggorokan, rasa logam pada mulut, dermatitis, ulserasi. |
| klorokuin | 200-400 mg per hari dalam 1-2 dosis | Gangguan penglihatan, diare, sakit kepala, fotosensitifitas, hilangnya mood, mual, muntah, kemerahan pada kulit, kram abdominal, nyeri. |
| Lefunamid | 10-20 mg per hari dalam dosis tunggal | Pusing, gangguan gastrointestinal, rambut rontok, kenaikan tekanan darah, gangguan pada hati, nyeri, rasa terbakar |

| | | |
|--------------|--|--|
| | | pada dada. Rasa terbakar pada tangan dan kaki (neuropati). Sakit perut, sakit tenggorokan. |
| Metotreksat | 7,5 – 20 mg perminggu dalam dosis oral tunggal, dapat juga diberikan secara injeksi | Pusing, demam, rambut rontok, sakit kepala, fotosensitifitas, gangguan hati, batuk, mual, kemerahan pada kulit, nafas pendek, infeksi jamur. |
| Mirosiklin | 200 mg per hari dalam 2-4 dosis | Kram atau rasa terbakar pada perut, diare, pusing, gangguan pada hati, fotosensitifitas. |
| Penicillamin | 125-250 mg per hari dalam dosis tunggal sebagai awal, ditingkatkan tidak lebih dari 1500 mg per hari dalam 3 dosis | Nyeri abdominal, diare, sakit kepala fotosensitifitas, nyeri pada sendi, mual dan muntah, kemerahan pada kulit. |
| sulfasalazin | 500-3000 mg sehari dalam 2-4 dosis | Nyeri abdominal, diare, sakit kepala, fotosensitifitas, hilangnya mood, mual, muntah, kemerahan pada kulit |

(Boyce, 2000; Katzung, 2005; Olsen, 2004; Wells, 2006)

Tabel 2.9 Efek Samping Pemakaian TNF- α Inhibitor

| Obat | Nama Dagang | Rute Pemakaian | Rute Pemakaian | Waktu Paruh | Efek Samping |
|------------|-------------|---|-------------------|-------------|--|
| Adalimumab | Humira | 40 mg sekali tiap 2 minggu apabila digunakan dengan MTX. Untuk terapi tunggal tanpa MTX digunakan 40 mg sekali tiap satu minggu | Injeksi subkutan | 2 minggu | Kemerahan, nyeri, bengkak pada tempat injeksi. Infeksi saluran nafas atas. |
| Etanercept | Enbrel | Untuk pasien dewasa dengan RA dosis yang direkomendasikan adalah 50 mg per minggu. Dosis awal sebesar 25-50 mg per minggu. Diberikan selama 3 bulan | Injeksi subkutan | 4 hari | Kemerahan, nyeri, bengkak pada tempat injeksi. Infeksi saluran nafas atas. |
| Infliximab | Remicade | 3 mg/kg berat badan pada 0,2 dan 6 minggu kemudian dilanjutkan tiap 8 minggu | Injeksi intravena | 9 hari | Nyeri pada dada, perubahan tekanan darah, susah bernafas. Nyeri, kemerahan, bengkak pada tempat injeksi. Infeksi saluran nafas atas. |

(Olsen, 2004).



BAB III TUJUAN DAN MANFAAT

TUJUAN PENELITIAN

1. Mengidentifikasi macam/jenis DRP yang dijumpai dalam pelayanan kefarmasian pada kasus RA.
2. Mengkaji/menganalisis munculnya DRP dikaitkan dengan data laboratorium/ klinik serta respon terapi penderita.
3. Membuat strategi terapi yang tepat dalam menangani kasus RA terkait dengan problema obat yang sering ditemui.

MANFAAT

1. Sebagai sumber informasi problema obat yang banyak dijumpai pada kasus RA sehingga dapat memberikan pelayanan profesional kepada pasien dan diharapkan dapat meningkatkan *quality of life* penderita.
2. Dari aspek farmakoekonomi dapat dijadikan sebagai salah satu parameter yang perlu dipertimbangkan dalam penilaian biaya pengobatan.
3. Mencegah morbiditas dan mortalitas lebih lanjut terkait obat.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian yang dilaksanakan adalah penelitian observasional deskriptif dilakukan secara prospektif untuk mengetahui dan menganalisa problema obat (DRP) yang terjadi

4.2 Tempat Penelitian :

Instalasi Rawat Jalan Divisi Rheumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

4.3 Sampel Penelitian dan Jumlah Sampel

Penderita dengan diagnosa akhir Rheumatoid Arthritis yang menjalani rawat jalan di Instalasi Rawat Jalan Divisi Rheumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Mei 2007.

4.4 Kriteria Inklusi

Pasien dengan diagnosa akhir Rheumatoid Arthritis yang memenuhi sedikitnya empat dari tujuh kriteria yang ditetapkan oleh *American Rheumatism Association* (ARA) dengan atau tanpa penyakit penyerta dan komplikasi lain.

Tabel 4.1 Kriteria Diagnosis Rheumatoid Arthritis Menurut ARA

| Kriteria | Keterangan |
|--|---|
| 1. <i>Morning stiffness</i> | Durasi > 1 jam > 6 minggu |
| 2. Arthritis sedikitnya pada tiga tempat | Pembengkakan jaringan lunak atau eksudasi > 6 minggu |
| 3. Arthritis pada persendian tangan | Pada jari, sendi metacarpophalangeal atau sendi interphalangeal selama > 6 minggu |
| 4. Arthritis secara simetris | Sedikitnya pada satu area > 6 minggu |
| 5. Rheumatoid nodul | Positif, diobservasi oleh dokter |
| 6. Serum rheumatoid factor | Positif |
| 7. Perubahan radiografik | Dilihat terutama pada anteroposterior films pada jari dan tangan. |

4.5 Kriteria Eksklusi

Kriteria Eksklusi penelitian adalah pasien dengan diagnosa Arthritis yang tidak memenuhi kriteria diagnosa rheumatoid arthritis yang ditetapkan oleh ARA atau data terapi pada Dokumen Medik Kesehatan (DMK) tidak lengkap.

4.6 Definisi Operasional

Problema Obat (*Drug Related Problems/DRP*) adalah peristiwa atau kejadian yang muncul dalam terapi obat secara aktual dan potensial akan mempengaruhi *outcome* kesehatan/terapi yang diinginkan

Profil adalah suatu gambaran/pola objek yang secara kuantitatif menyatakan ciri-ciri, yang dapat berupa ringkasan atau informasi.

Pasien rheumatoid arthritis adalah semua pasien dengan diagnosa akhir rheumatoid arthritis di bagian Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai 1 Januari 2006 sampai 31 Mei 2007.

Dosis obat adalah jumlah atau takaran obat yang diberikan pada waktu, kondisi dan pasien tertentu.

Rute pemberian adalah jalur pemberian obat.

Frekuensi penggunaan obat adalah banyaknya penggunaan obat dalam sehari.

Lama penggunaan obat adalah jangka waktu penggunaan obat.

DMK adalah catatan tertulis tentang segala sesuatu dari seseorang pasien yang dirawat di rumah sakit, baik dirawat jalan maupun dirawat inap, yang meliputi nama pasien, umur, berat badan, penyakit lain, jenis obat yang diberikan, dosis, lama pemberian, rute pemberian, data klinik, data laboratorium, tanggal masuk/keluar rumah sakit, dan petugas kesehatan yang melayani.

Data klinik adalah hasil pemeriksaan pada pasien yang dapat langsung diukur serta dianalisa, sebagai contoh : suhu tubuh, tekanan darah, nadi, dll.

Data laboratorium adalah data hasil pemeriksaan laboratorium pasien rheumatoid arthritis misalnya : laju endap darah (LED), *Rheumatoid Factors* (RF), dll

4.7 Metoda Pengumpulan Data

Menentukan penderita dengan kriteria yang ingin diteliti. Memindahkan data yang diperlukan ke lembar pengumpul data yang telah disiapkan, meliputi : nomor dokumen medik kesehatan, inisial penderita, usia, jenis kelamin, riwayat penyakit dahulu (RPD), riwayat penyakit sekarang (RPS), data laboratorium/klinik, diagnosa dokter, terapi yang diberikan dan problema obat yang mungkin terjadi. Farmasis bersama dokter/klinisi yang merawat pasien secara langsung mengidentifikasi dan menetapkan apakah terjadi problema obat pada penderita.

4.8 Analisis Data

Dari lembar pengumpul data, data dipindahkan ke dalam tabel induk. Dari data di atas dilakukan analisis deskriptif yang meliputi : jenis/macam problema terkait obat, klasifikasi jenis/macam problema obat, kajian kaitan antara efek yang ditimbulkan berkaitan dengan data laboratorium/klinik dengan problema penggunaan obat dan penyelesaiannya serta *outcome* terapi penderita.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Sampel Penelitian

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan diagnosa akhir rheumatoid arthritis (RA) dengan penyakit penyerta/komplikasi sebanyak 35 pasien. Dari jumlah ini 14 pasien mengalami problema obat yang terdiri dari satu atau lebih efek samping berikut: gangguan saluran cerna, anemia, stomatitis dan obat tidak efektif. Untuk mengidentifikasi dan menetapkan jenis problema obat mutlak diperlukan kerjasama antara farmasis dan dokter/klinisi yang merawat pasien agar tidak terjadi kesalahan penentuan problema obat. Sampel penelitian adalah pasien di Instalasi Rawat Jalan Divisi Rheumatologi Ilmu Penyakit Dalam RSUD. Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Mei 2007.

5.2 Profil Pasien

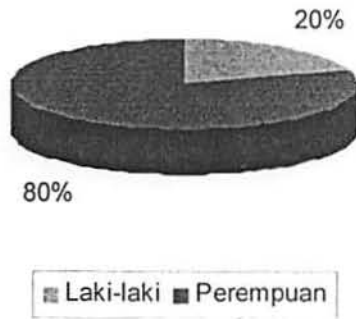
Profil pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia dan lama menderita RA, dapat dilihat pada tabel 5.1 sampai dengan 5.3, dan gambar 5.1 sampai dengan 5.3.

5.2.1 Profil Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Dari hasil penelitian didapatkan, sebanyak 7 pasien (20%) dari jumlah keseluruhan merupakan pasien laki-laki dan pasien perempuan sebanyak 28 pasien (80%).

Tabel 5.1 Profil Pasien RA Berdasarkan Jenis Kelamin

| Jenis Kelamin | Jumlah Pasien | Prosentase (%) |
|---------------|---------------|----------------|
| Perempuan | 28 | 80 |
| Laki-laki | 7 | 20 |
| Total | 35 | 100 |



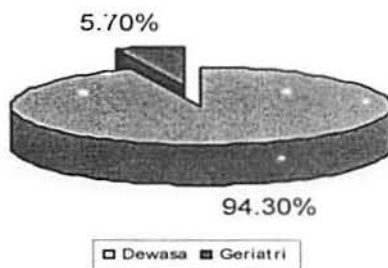
Gambar 5.1 Distribusi Pasien RA Menurut Jenis Kelamin

5.2.2 Distribusi Usia Pasien

Dari hasil penelitian, distribusi usia pasien dikelompokkan ke dalam empat kategori menurut WHO dan The British Paediatric Association, seperti tercantum pada tabel berikut:

Tabel 5.2 Distribusi Pasien RA Berdasarkan Usia

| Kategori | Tahun | Jumlah Pasien | Prosentase (%) |
|-----------|--------|---------------|----------------|
| Bayi | 0-2 | 0 | 0 |
| Anak-anak | >2-12 | 0 | 0 |
| Dewasa | >12-65 | 33 | 94,3 |
| Geriatric | >65 | 2 | 5,7 |
| Total | | 35 | 100 |



Gambar 5.2 Profil Distribusi Usia Pasien RA

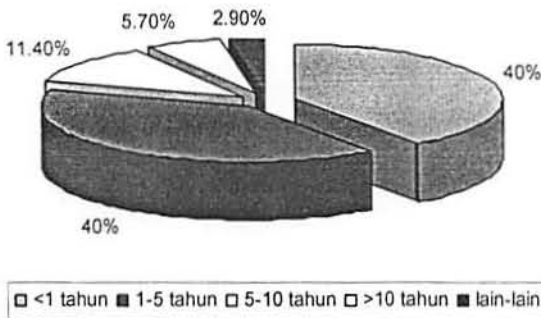
5.2.3 Profil Pasien Berdasarkan Lama Menderita RA

Distribusi pasien berdasarkan lama menderita RA dapat dilihat pada tabel 5.3

Tabel 5.3 Profil Pasien Berdasarkan Lama Menderita RA

| Lama Menderita RA (th) | Jumlah macam obat yang digunakan berkaitan dengan RA | Jumlah Pasien | Prosentase (%) |
|------------------------|--|---------------|----------------|
| < 1 | 1-4 | 14 | 40 |
| 1-5 | 2-4 | 14 | 40 |
| 5-10 | 1-4 | 4 | 11,4 |
| > 10 | 2-4 | 2 | 5,7 |
| lain-lain | 3 | 1 | 2,9 |
| Total | | 35 | 100 |

Keterangan : Lain-lain = data di DMK tidak tersedia



Gambar 5.3 Profil Pasien Berdasarkan Lama Menderita RA

5.3 Macam Penyakit Penyerta pada Pasien RA

Hasil penelitian menunjukkan penyakit penyerta yang paling banyak adalah osteoarthritis dengan jumlah pasien 9 orang, selanjutnya adalah hipertensi 6 orang dan diabetes mellitus 3 orang. Penyakit penyerta pada pasien Rheumatoid Arthritis dapat dilihat pada tabel 5.4

Tabel 5.4 Macam Penyakit Penyerta Pada Pasien Rheumatoid Arthritis

| No. | Macam penyakit penyerta | Frekuensi | Prosentasi (%) |
|-----|------------------------------------|-----------|----------------|
| 1. | Osteoarthritis | 9 | 25 |
| 2. | Hipertensi | 6 | 15,4 |
| 3. | Diabetes Mellitus | 3 | 7,7 |
| 4. | Hiperurisemia | 3 | 5,1 |
| 5. | Batu Ginjal | 2 | 5,1 |
| 6. | Hepatitis B | 2 | 5,1 |
| 7. | Rheumatic Heart Disease (RHD) | 2 | 5,1 |
| 8. | Jantung Koroner | 1 | 2,6 |
| 9. | Tumor | 1 | 2,6 |
| 10. | Low Back Pain (LBP) | 1 | 2,6 |
| 11. | Systemic Lupus Erythematosus (SLE) | 1 | 2,6 |
| 12. | Human Immunodeficiency Virus (HIV) | 1 | 2,6 |

Keterangan :

- Setiap pasien dapat mengalami lebih dari satu macam penyakit penyerta.
- Prosentase dihitung berdasarkan jumlah sampel penelitian yaitu 35 pasien.

5.4 Penggunaan Obat Pada Pasien Rheumatoid Arthritis (RA)

Macam terapi obat yang digunakan pasien rheumatoid arthritis sesuai dengan manifestasi klinik yang dialami oleh pasien. Banyaknya jenis obat yang digunakan oleh pasien rheumatoid arthritis berdasarkan indikasinya dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Penggunaan obat pada pasien RA berdasarkan indikasinya.

| Indikasi/kelas obat | Jenis | Frekuensi | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|----|
| Analgetika | Opioid (Tramadol) | 1 | |
| | Nonopioid (Parasetamol) | 3 | |
| | Steroid | Prednison | 23 |
| | | Metil Prednisolon | 2 |
| | Nonsteroid (NSAIDs) | Na diklofenak | 24 |
| | | Meloksikam | 16 |
| | | Etodolak | 2 |
| Piroksikam | | 1 | |
| DMARDs | Tunggal* | 17 | |
| | Kombinasi* | 17 | |
| Mengatasi gangguan GIT | Antagonis reseptor H2 (ranitidin) | 26 | |
| | Proton Pump Inhibitor (omeprazol) | 2 | |
| | Antasida | 2 | |
| Untuk mengatasi gangguan neurologik | Neurodex | 14 | |
| | Bioneuron | 6 | |
| Kekurangan vitamin | Roborantia | 12 | |

| | | |
|-----------------------------|------------------------------|---------|
| Obat untuk mengatasi anemia | Asam folat Sulfas Ferosus | 20 1 |
| Obat mencegah osteoporosis | Cavit D3 | 15 |

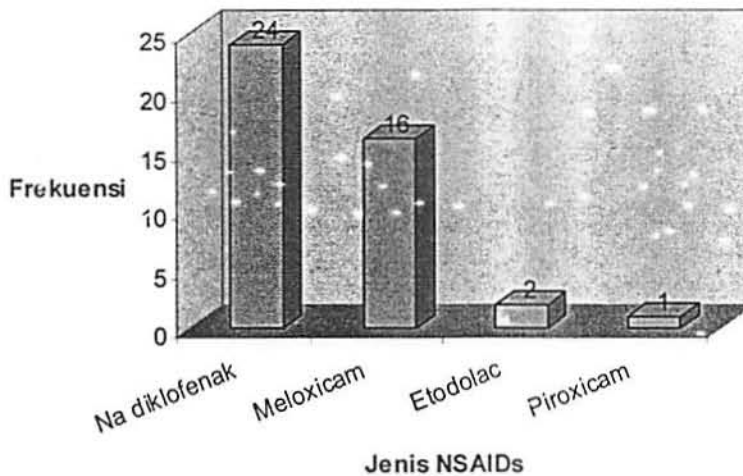
Keterangan :

- Setiap pasien dapat menerima lebih dari satu jenis obat.
- Frekuensi menunjukkan banyaknya pasien yang menggunakan obat tersebut.
- * Data yang lebih lengkap disajikan pada tabel 5.6

Tabel 5.6 Jenis NSAIDs Yang Digunakan oleh Pasien RA

| Jenis NSAIDs | Dosis (per hari) | Rute Pemakaian | Dosis Pustaka* (per hari) | Frekuensi | Prosentase (%) |
|---------------|------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------|----------------|
| Na diklofenak | 100-150mg | Per Oral | 100-200mg | 24 | 68,6 |
| Meloksikam | 7,5 – 15 mg | Per Oral, suppositoria | 7,5-15mg | 16 | 45,7 |
| Etodolak | 200 mg- 600mg | Per Oral | 200-400mg (tidak boleh > 1200mg) | 2 | 5,7 |
| Piroksikam | 20mg | Per Oral | 10-20mg/hari | 1 | 2,8 |

* Tatro, 2007

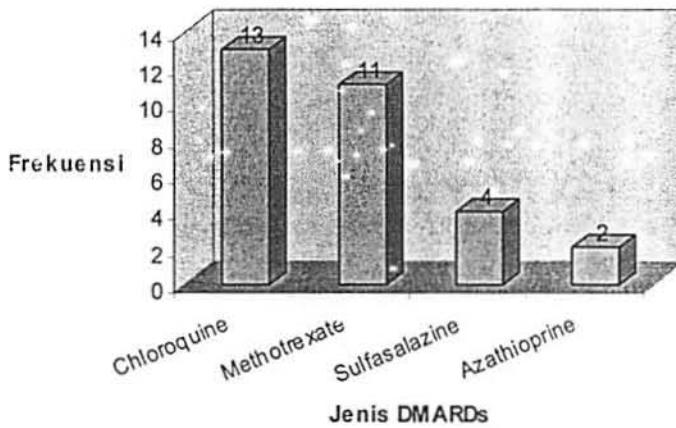


Gambar 5.4 Macam NSAIDs yang digunakan pasien RA

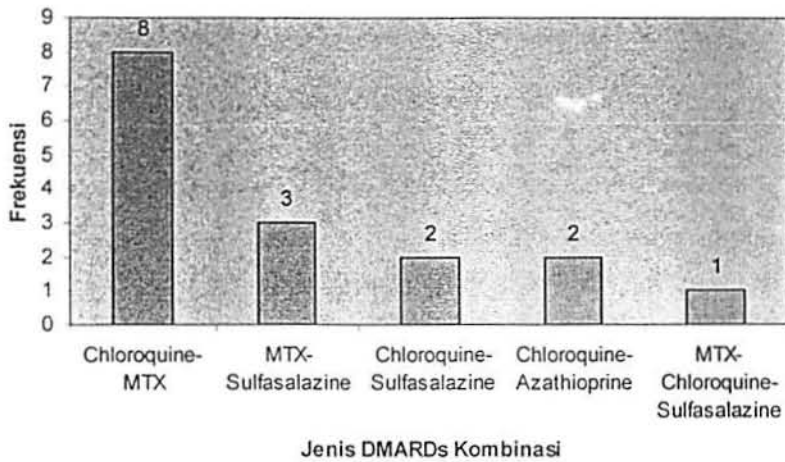
Tabel 5.7 Jenis DMARDs Yang Digunakan oleh Pasien RA

| Jenis DMARDs | Dosis | Frekuensi | Prosentase (%) |
|----------------------------|--|-----------|----------------|
| Tunggal | | | |
| Klorokuin | 200-400 mg/hari | 13 | 37,1 |
| Metotrexat (MTX) | 7,5-15 mg/minggu | 11 | 31,4 |
| Sulfasalazin | 500 – 3000mg/hari | 4 | 11,4 |
| Azatioprin | 100 mg/hari | 2 | 5,7 |
| Kombinasi | | | |
| Klorokuin-MTX | MTX (7,5-15mg/minggu) Klorokuin(200mg, 1-3x sehari) | 8 | 22,8 |
| MTX-sulfasalazin | MTX(5-15mg/minggu) Sulfasalazin (1000-3000mg/hari) | 3 | 8,6 |
| Klorokuin-Sulfasalzin | Klorokuin 200mg/hari Sulfasalazin 500mg/hari | 2 | 5,7 |
| Klorokuin-azatioprin | Klorokuin 200mg/hari Azatioprin 100mg/hari | 2 | 5,7 |
| MTX-Klorokuin-Sulfasalazin | MTX 12,5 mg/minggu Sulfasalazin 4x500mg Klorokuin 200mg/hari | 1 | 2,8 |

Catatan : Semua obat digunakan melalui rute per oral



Gambar 5.5 DMARDs Tunggal Yang Digunakan Oleh Pasien RA



Gambar 5.6 DMARDs Kombinasi Yang Digunakan oleh Pasien RA

Tabel 5.8 Problema Obat Yang Muncul Terkait Penggunaan DMARDs

| No Pasien/ inisial | Penggantian DMARDs | Lama Pemakaian | Pemakaian kortikosteroid | Data klinik/lab | | Alasan Penggantian |
|-----------------------|---|----------------|--------------------------|-----------------------|--|--------------------|
| | | | | Sebelum* | Sesudah* | |
| 1./ Ny.SPK | MTX 15mg/minggu | 31 hari | - | LED: 90 | LED: 80 (31 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 15mg/minggu + Sulfasalazin 3x50mg | 67 hari | | LED : 80 Hb: 10,4 | LED: 110 (132 hari) Hb: 4,7 (132 hari) | Anemia |
| | MTX 15mg/minggu + Klorokuin 2x200mg | 62 hari | Injeksi intraartikular | LED: 110 Hb: 4,7 | LED: 80 (62 hari) Hb: 9,7 (62 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 15 mg/minggu + Sulfasalazin 3x500mg | 46 hari | - | LED: 80 BUN: - | LED: 120 (46 hari) BUN: 13,4 (9 hari) | Stomatitis |
| | MTX 6 mg/minggu + Sulfasalazin 3x500mg | | | LED: 120 BUN: 13,4 | LED: 65 (194 hari) BUN: 15,8 (194 hari) | |
| 3/ Ny.MRN | MTX 12,5mg/minggu + Klorokuin 200mgx1 | 75 hari | P* *2x 2,5 mg | LED: 50 Hb: 11,2 | LED: 20 (75 hari) Hb: 7,4 (75 hari) | Anemia |

| No. Pasien/ Inisial | Penggantian DMARDs | Lama Pemakaian | Pemakaian Kortikosteroid | Data Klinik/Lab | | Alasan Penggantian |
|------------------------|---|----------------|--------------------------|----------------------------------|--|--------------------|
| | | | | Sebelum* | Sesudah* | |
| | Azatioprin 2x50mg + Klorokuin 1x200mg | 336 hari | P* 2x2,5 mg | LED: 120 Hb: 7,4 Leu: 2400 | LED: 13 (329 hari) Hb: 13,7 (329 hari) Leu: 7900(336 hari) | Tidak efektif |
| | Sulfasalazin + 3x500 mg | | MP*** 1x2,5 mg | LED: 70 Leu: 7900 | LED: 55 (7 hari) Leu: 14900 (7 hari) | |
| 4/Tn AG | MTX 7,5 mg/minggu | 3 hari | P** 3x2,5mg | - | LED: 55 (3 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 7,5 mg /minggu + Sulfasalazin, dosis dinaikkan bertahap per minggu 500mg sampai 2500 mg | | | LED:50 | LED: 62 (60 hari) | Tidak efektif |
| 14/ Ny.KTN | MTX 7,5 mg/minggu Klorokuin 1x 200mg | 59 hari | - | LED: 40 BUN: - | LED: - BUN: 13,5(59 hari) | Stomatitis |
| | Klorokuin 1x200mg | | - | LED: - Hb: - BUN: 13,5 | LED: 25 (339 hari) Hb: 8,2 (339 hari) BUN: 18,9 (339 hari) | |
| 15/Ny.EH | Klorokuin 1x200mg | 100 hari | P* *1x5 mg | LED: 72 | LED: 30 (32 hari) LED: 50 (62 hari) LED: 44 (100 hari) | Tidak efektif |
| | Sulfasalazin 2x500mg | | MP*** 1x4mg | LED: 44 BUN: - | LED: 70 (235 hari) BUN: 14,8 (66 hari) | |
| 27/Ny. SA | Sulfasalazin 2x500mg | 71 hari | P* *3x2,5 mg | LED: 45 | LED: 75 (71 hari) | Tidak efektif |
| | Azatioprin 2x50mg | | P** 2x2,5mg | LED: 75 | LED: 48 (168 hari) | |
| 32/ Ny. EVR | Klorokuin 1x200mg | 30 hari | - | LED: 35 | LED: - (30 hari) | Tidak efektif |

| No. Pasien/ Inisial | Penggantian DMARDs | Lama Penggantian | Penggunaan Kortikosteroid | Data Lab/klinik | | Alasan penggantian |
|------------------------|---|------------------|---------------------------|---|--|--------------------|
| | | | | Sebelum* | Sesudah* | |
| | MTX 7,5 mg/minggu | | - | LED: - | LED: 50 (76 hari) | |
| 33/ Ny.JMT | Sulfasalazin 3x500mg | 35 hari | - | - | -LED:25- 55 (35 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 7,5 mg/minggu Sulfasalazin 3x500mg | 54 hari | | LED:55 | LED: 90 (54 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 10 mg/minggu | | - | LED: 90 | LED: 30 (245 hari) | |
| 2/ Ny.SMT | MTX 10mg/minggu | 34 hari | P* *3x 2,5 mg | LED: 108 Sedimen urin:- Leu (15-20) Epitel: 3-5 Kristal ca ox + | LED: 98 (34 hari) Sedimen urin: Leu: (2-3) Epitel (0-1) Kristal ca ox - (34 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 12,5mg/minggu Sulfasalazin 1x500mg | 26 hari | P* *3x2,5 mg | LED: 98 Leu urin (2-3) Epitel (0-1) Sedimen ery:- | LED: 85 (26 hari) Leu urin : penuh (26 hari) Epitel: 3-5 (26 hari) Sedimen ery: 0-1 (26 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 12,5mg/minggu | 56 hari | P* *3x2,5 mg | LED: 85 Leu urin: penuh Epitel :3-5 | LED: 76 (56 hari) Leu uirn: (5-10) (32 hari) Epitel : (1-2) (32 hari) | Tidak efektif |
| | MTX 12,5mg/minggu Sulfasalazin 2x500mg | 166 hari | P* *2x 2,5 mg | LED: 76 Leu urin: (5-10) epitel : (1-2) kristal ca oks:- | LED: 50 (195 hari) Leu urin (40-50) (166 hari) Epitel : + (166 hari) Kristal ca oks (++) (166 hari) | |
| | MTX 12,5 mg/minggu | | P* *2x 2,5 mg | LED: 50 Leu urin: (40-50) Epitel : + Kristal ca oks:++ | LED: 69 (103 hari) Leu uirn: (15-20) (47 hari) Epitel: (4-5) (47 hari) Kristal ca oks: - (47 hari) | |
| 9/ Ny.SWH | MTX 7,5 mg/minggu Sulfasalazin 2x500mg | 204 hari | - | LED: 30 Leu:- BUN:- | LED: 85 (170 hari) Leu: 9170 (204 hari) BUN: 13,4 (204 hari) | Tidak efektif |

| No. Pasien/ Inisial | Penggantian DMARDs | Lama Penggantian | Penggunaan Kortikosteroid | Data Lab/klinik | | Alasan Penggantian |
|------------------------|---|------------------|---------------------------|-----------------------|---|--------------------|
| | | | | Sebelum* | Sesudah* | |
| | Sulfasalazin 500mg, 3x2 | 30 hari | P** 3x2,5mg | LED: 85 Leu:9170 | LED: 66 (30 hari) Leu: 10100 (30 hari) | Kurang efektif |
| | MTX 7,5 mg/minggu Sulfasalazin 2x500mg | | - | LED: 66 Leu: 10100 | - | |
| 8/ Ny.RMJ | Klorokuin 1x200mg | 57 hari | - | - | LED: 79 (57 hari) | Tidak efektif |
| | Klorokuin 1x200mg Sulfasalazin 3x500mg | 33 hari | - | LED: 79 | LED: 55 (33 hari) | |
| | Klorokuin 1x200mg | | - | LED: 55 | LED: 30 (109 hari) | |

Keterangan : * hari ke- setelah penggantian DMARDs

** Prednison

***Metil Prednisolon

Table 5.9 Problema Obat Yang Muncul Terkait Penggunaan Analgetika-Antiinflamasi Pada Pasien RA

| No Pasien /inisial /Usia | Penggantian Analgetika | Lama Pemakaian | Dosis | Frekuensi | Alasan Penggantian/ penghentian |
|--------------------------|--------------------------|----------------|-------|-----------|---------------------------------|
| 1/Ny SPK / 63 tahun | Na diklofenak | 316 hari | 50 mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | 30 hari | 15 mg | 2x2 | Gangguan GIT |
| | Tidak menggunakan NSAIDs | 30 hari | | | Gangguan GIT |
| | Na diklofenak | | 50 mg | 2x1 | |
| 2/Ny. SMT / 48 tahun | Meloksikam | 30 hari | 15mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Tidak menggunakan NSAIDs | 58 hari | - | - | Gangguan GIT |
| | Etodolak | 257 hari | 200mg | 1x1 | Gangguan GIT |
| | Na diklofenak | | 50mg | 2x1 | |
| 5/Ny TS / 46 tahun | Na diklofenak | 245 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | 123 hari | 7,5mg | 1x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 15mg | 1x1 | |
| 7/Ny.MSH / 37 tahun | Na diklofenak | 332 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 7,5mg | 2x1 | |

| No.Pasien/ inisial/ usia | Penggantian Analgetika | Lama Pemakaian | Dosis | Frekuensi | Dugaan alasan Penggantian/ penghentian |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|-------|-----------|--|
| 9/Ny.SWH / 52 tahun | Na diklofenak | 201 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | 129 hari | 15mg | 1x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 15mg | 2x1 | |
| 14/Ny.KTN / 59 tahun | Na diklofenak | 35 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 7,5mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Diganti parasetamol | 32 hari | | | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | 56 hari | 15mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Na diklofenak | | 50mg | 2x1 | |
| 15/Ny.EH / 68 tahun | Na diklofenak | 63 hari | 50mg | 3x1 | Gangguan GIT |
| | Tidak menggunakan NSAIDs | 252 hari | | | Gangguan GIT |
| | Meloksikam supp | 17 hari | 7,5mg | 1x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 15mg | 1x1 | |
| 16/Ny.SPN / 41 tahun | Na diklofenak | 98 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | 85 hari | 15mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 15mg | 1x1 | |
| 18/Ny.RMJ / 48 tahun | Na diklofenak | 240 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | 147 hari | 7,5mg | 1x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam supp | 4 hari | 7,5mg | 1x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | 94 hari | 7,5mg | 1x1 | Gangguan GIT |
| | Na diklofenak | | 50mg | 3x1 | |
| 20/Ny.NLK / 58 tahun | Na diklofenak | 79 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Na diklofenak | 125 hari | 50mg | 3x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 7,5mg | 1x1 | |
| 27/Ny SA / 37 tahun | Na diklofenak | 127 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 7,5mg | 1x1 | |
| 30/Ny LS/ 50 tahun | Meloksikam | 10 hari | 15mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Na diklofenak | | 50mg | 2x1 | |
| 32/NyEVR / 55 tahun | Na diklofenak | 32 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 15mg | 1x1 | |
| 33/Ny JMT/ - | Na diklofenak | 119 hari | 50mg | 2x1 | Gangguan GIT |
| | Meloksikam | | 7,5mg | 1x1 | |

Keterangan : skala nyeri tidak terukur secara kuantitatif, data lab/klinik yang berkaitan adalah mual, muntah, nyeri lambung

Tabel 5.10 Problema Obat (DRP) Pada Pasien RA

| Jenis DRP | Jumlah Pasien | Presentase (%) | Obat penginduksi ESO | Pengatasan ESO |
|------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------------|--|
| Gangguan GIT (saluran cerna) | 14 | 40 | Diklofenak Na, Meloksikam, Prednison | Penggantian NSAID selektif menghambat COX-2 atau parasetamol, perubahan rute dan frekuensi pemakaian, menghentikan NSAID |
| Anemia | 2 | 6 | DMARDs : MTX, Sulfasalazin. | Penurunan dosis MTX |
| Stomatitis | 2 | 6 | DMARDs : MTX | Penggantian DMARDs (MTX) |
| Interaksi Obat | 13 | 37 | DMARDs, kortikosteroid, NSAIDs | Penyesuaian dosis, menggunakan obat lain atau bersama makanan |
| Obat tidak efektif | 11 | 31 | DMARDs | Peningkatan dosis, kombinasi dengan kortikosteroid, penggantian DMARDs |

Keterangan : (*) ESO terjadi setelah berapa hari pemakaian

Tabel 5.11. Problema Interaksi Obat Yang Terjadi Pada Pasien RA

| No. | Obat-obat yang berinteraksi | Mekanisme/ efek interaksi | Rekomendasi Farmasis | Pengamatan data lab pasien |
|-----|-----------------------------|--|--|---|
| 1. | MTX+Sulfasalazin | Keduanya merupakan inhibitor asam folat → anemia ⁽¹⁾ . | Digunakan suplemen asam folat, dilakukan Monitoring <i>Complete Blood Count</i> ⁽¹⁾ . | Terdapat 3 pasien, akan tetapi yang menunjukkan anemia hanya 2 pasien |
| 2. | DMARDs + glukokortikoid | Meningkatkan efek immunosupresan → resiko infeksi meningkat, meningkatkan resiko <i>hepatic fibrosis</i> (pada MTX) ⁽³⁾ . | Penyesuaian dosis glukokortikoid ⁽³⁾ . | Terdapat 14 pasien, 8 pasien leukositnya meningkat antara 11.000-18.000, tidak teramati efek peningkatan nilai SGOT/SGPT. |
| 3. | MTX dengan NSAIDs | NSAIDs mengurangi klirens MTX, meningkatkan konsentrasi plasma MTX. Meningkatkan toksisitas MTX ⁽²⁾ . | Digunakan bersama dengan makanan, atau PPI, misoprostol. Penyesuaian dosis | Terdapat 15 pasien, 3 mengalami iritasi GIT |

Keterangan :

1 = (Paget, 2000), 2 = (Brooks., 1994), 3 = (Kirwan., 1994).

Tabel 5.12 Klasifikasi Problema Obat (DRP) Pada Pasien RA (PCNE, 2006)

| No. | Jenis DRP (Kode) | Sebab (Kode) | Intervensi (Kode) | Outcome Intervensi (Kode) | Jumlah Pasien (%) |
|-----|---|---------------------------|--|-----------------------------|-------------------|
| 1. | Pasien mengalami efek samping obat (P1) | Pemilihan obat/dosis (S1) | - Intervensi diusulkan, diizinkan oleh dokter (I1.3) - Konseling pasien (obat) I2.1 -Jenis obat, dosis dan frekuensi diubah (I3.1, I3.2, I3.4) -Obat lama dihentikan dan obat baru dimulai (I3.5, I3.6) | Problema terselesaikan (O1) | 14 (40%) |
| 2. | Interaksi Obat (P5) | Pemilihan obat/dosis (S1) | -Intervensi diusulkan, diizinkan oleh dokter (I1.3) - Konseling pasien (obat) I2.1 -Jenis obat, dosis diubah (I3.1, I3.2) -Obat lama dihentikan dan obat baru dimulai (I3.5, I3.6) | Problema terselesaikan (O1) | 13 (37%) |
| 3. | Obat tidak efektif (P6) | Pemilihan obat/dosis (S1) | -Intervensi diusulkan, diizinkan oleh dokter (I1.3) - Konseling pasien (obat) I2.1 -Jenis obat, dosis dan frekuensi diubah (I3.1, I3.2, I3.4) -Obat lama dihentikan dan obat baru dimulai (I3.5, I3.6) | Problema terselesaikan (O1) | 11 (31%) |

Tabel 5.13 Outcome Terapi Pada Pasien RA

| Data Lab | Jumlah Pasien | Prosentase (%) |
|----------------------|---------------|----------------|
| Penurunan LED | 11 | 31 |
| Peningkatan LED | 12 | 34 |
| Hemoglobin (normal) | 35 | 100 |
| Leukosit (normal) | 34 | 97 |
| Peningkatan Leukosit | 1 | 3 |
| Trombosit (normal) | 35 | 100 |
| Nodul subkutan (-) | 24 | 68 |

Tabel 5.14 Outcome Terapi Dikaitkan Dengan Data Lab/klinik Pasien RA

| Inisial Pasien | Terapi | Data Lab/klinik awal | Data Lab/klinik saat kontrol terakhir |
|----------------|---|---|--|
| Ny.SPK | MTX → MTX-Sulfasalazin → MTX-Klorokuin → MTX-Sulfasalazin (MTX dosis diturunkan) Na Diklofenak | LED : 90 Hb: 10,4 Leukosit: 4900 Tromb: 283.000 (Subkutan noduli: -) | LED: 68 Hb: 9,8 Leukosit: 8400 Tromb: 227.000 (subkutan noduli: -) |
| Ny. SMT | MTX → MTX-Sulfasalazin → MTX → MTX-Sulfasalazin → MTX Prednison Etodolak → Na diklofenak | LED: 108 Hb: 11,8 Leukosit: 5100 Tromb: 296.000 (Subkutan noduli: -) | LED: 54 Hb: 13,2 Leukosit: 5200 Tromb: 222.000 (Subkutan noduli: -) |
| Ny.MRN | MTX-Klorokuin → Azatioprin-Klorokuin → Sulfasalazin Prednison meloksikam | LED: 50 Hb: 11,2 Leukosit: 9200 Tromb: 286.000 (Subkutan noduli: -) | LED: 55 Hb: 12,2 Leukosit: 14900 Tromb: 263.000 (Subkutan noduli: -) |
| Tn.AG | MTX → Sulfasalazin Prednison Na diklofenak | LED: 110 Tromb: 321.000 (Subkutan noduli: -) | LED: 62 Hb: 14,4 Leukosit: 11,3 Tromb: 338.000 (Subkutan noduli: -) |
| Ny. TS | Klorokuin-MTX Prednison Na diklofenak → meloksikam | LED: 38 Hb: 12,7 Leukosit: 5600 Tromb: 360.000 (Subkutan noduli: +) | LED: 27 Hb: 13,6 Leukosit: 5900 Tromb: 256.000 (Subkutan noduli: +) |
| Ny. AGS | Sulfasalazin-Klorokuin (Dosis Sulfasalazin dinaikkan bertahap) Prednison Na diklofenak | LED: 100 Hb: 10,8 Leukosit: 4160 Tromb: 295.000 (Subkutan noduli: -) | LED: 100 Hb: 10,8 Tromb: 365.000 (Subkutan noduli: -) |
| Ny. MSH | MTX Prednison Na diklofenak → meloksikam | LED: 70 Hb: 10,4 Leukosit: 15.500 Tromb: 460.000 (Subkutan noduli: +) | LED: 110 Hb: 10,7 Leukosit: 22.100 Tromb: 461.000 (Subkutan noduli: +) |
| Tn.IWN | Klorokuin Na diklofenak | Hb: 13,5 Leukosit: 6500 Tromb: 247.000 | Tidak lanjut Control |

| Inisial Pasien | Terapi | Data Lab/klinik awal | Data Lab/klinik saat kontrol terakhir |
|----------------|--|--|--|
| Ny. SWH | MTX-Sulfasalazin→ Sulfasalazin(ditambah prednison, dosis Sulfasalazin dinaikkan)→MTX-Sulfasalazin Na diklofenak→meloksikam | LED: 30 Hb: 12,1 Leukosit: 3820 Tromb: 347.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 66 Hb: 11,4 Leukosit: 10.100 Tromb: 359.000 (Subkutan noduli:-) |
| Tn. MJN | Klorokuin Meloksikam | - Tromb: 218.000 (Subkutan noduli:-) | Hb: 16,4 Leukosit: 12.400 Hct: 54,8 Tromb: 222.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. I | MTX prednison Etodolak | LED: 40 Hb: 13,7 Leukosit: 8.180 Tromb: 393.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 70 Hb: 15,0 Leukosit: 6900 Tromb: 312.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. MRDN | MTX-Klorokuin-Sulfasalazin Prednison | LED: 35 Hb: 14,9 Leukosit: 12.900 Tromb: - (Subkutan noduli:-) | LED: 60 Hb: 11,5 Leukosit: 12.100 Tromb: 423.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. SR | MTX-Klorokuin Prednison Na diklofenak | LED: 56 Hb: 13,1 Leukosit: 6000 Tromb: 271.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 45 Hb: 13,7 Leukosit: 8400 Tromb: 297.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. KTN | MTX-Klorokuin →Klorokuin Prednison Na diklofenak→meloksikam | LED: 40 Hb: 12,3 Leukosit: 7400 Tromb: (Subkutan noduli:-) | LED: 25 Hb: 8,2 Leukosit: 9600 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. EH | Klorokuin→Sulfasalazin Prednison→methylprednisolon Na diklofenak→meloksikam | LED: 72 Hb: 13,1 Leukosit: 6700 Tromb: 264.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 70 Hb: 13,8 Leukosit: 7200 Tromb: 211.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. SPN | MTX-Klorokuin Prednison Na diklofenak→meloksikam | LED: 70 Hb: 13,4 Leukosit: 12.200 Tromb: 367.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 52 Hb: 13,3 Tromb: - (Subkutan noduli:-) |
| Tn. DWT | MTX-Klorokuin Prednison meloksikam | LED: 15 Tromb: 358.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 40 Hb: 16,3 Leukosit: 9800 Tromb: 308.000 (Subkutan noduli:-) |

| | | | |
|----------|---|--|--|
| Ny. RMJ | Klorokuin→Klorokuin-Sulfasalazin prednison Na diklofenak→meloksikam | LED: 23 Hb: 12,3 Leukosit: 5700 Tromb: 197.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 30 Hb: 13,1 Leukosit:7630 Tromb: 174.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. NJH | Klorokuin-MTX Na diklofenak | LED: 64 Hb: 12,6 Leukosit: 5400 Tromb: 204.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 23 Hb: 13,6 Leukosit: 6700 Tromb: 283.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. NLK | Klorokuin Prednison Na diklofenak→meloksikam | LED: 66 Hb: 12,8 Leukosit: 7000 Tromb: 314.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 72 Hb: 13,1 Leukosit: 11.100 Tromb: 224.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. SK | Meloksikam | - | (tidak kontrol lagi) |
| Ny. NL | Azatioprin-klorokuin Metilprednisolon Na diklofenak | LED: 70 Leukosit: 8700 Tromb: 343.000 | (tidak kontrol lagi) |
| Ny. SPYH | Klorokuin Prednison Na diklofenak | - | (tidak ada data lab) |
| Ny. YYK | MTX-Klorokuin Prednison | Hb: 11,5 Leukosit: 16.800 Tromb: 480.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 60 Hb: 11,6 Leukosit: 11.900 Tromb: 399.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. SRJ | Klorokuin Prednison Na diklofenak | LED: 85 Hb: 14,6 Leukosit: 15.300 Tromb: 486.000 (Subkutan noduli:-) | - (tidak kontrol lagi) |
| Tn. RJNT | Klorokuin Na diklofenak | - | - (tidak kontrol lagi) |
| Ny. SA | Sulfasalazin→Azatioprin Prednison Na diklofenak→meloksikam | LED: 45 Hb: 12,6 Leukosit: 5900 Tromb: - (Subkutan noduli:-) | LED: 48 Hb: 11,9 Leukosit: 5400 Tromb: 283.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. DMYN | MTX→Azatioprin→MTX Prednison Meloksikam | LED: 48 Hb: 11,4 Leukosit: 7500 Tromb: 247.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 75 Hb: 12,5 Leukosit:9.900 Tromb: 297.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. SSWT | Meloksikam-Na diklofenak | - | - (tidak ada data lab dan tidak kontrol lagi) |

| | | | |
|----------|--|--|--|
| Ny. LS | MTX Prednison Na diklofenak | LED: 25 | LED: 75 |
| Ny. NN | MTX Methylprednisolon Na diklofenak | LED: 75 Hb: 12 (Subkutan noduli:-) | LED: 75 Hb: 12,2 Tromb: 459.000 (Subkutan noduli:-) |
| Ny. BVR | Klorokuin→MTX Na diklofenak | LED: 35 Hb: 11,2 Leukosit: 9600 Tromb: 219.000 (Subkutan noduli:+)) | LED: 50 Hb: 14,5 Leukosit: 7200 Tromb: 216.000 (Subkutan noduli:+)) |
| Ny. JMT | Sulfasalazin→Sulfasalazin- MTX→MTX Prednison Na diklofenak→meloksikam | LED: 55 Hb: 11,7 Leukosit: 6900 Tromb: 327.000 (Subkutan noduli:-) | LED: 30 Hb: 11,1 Leukosit: 6200 Tromb: 211.000 (Subkutan noduli:-) |
| Tn. SND | Klorokuin | LED: 30 Hb: 14,2 Leukosit: 11.000 Tromb: 256.000 (Subkutan noduli:-) | - (tidak ada data lab) |
| Tn. MDZH | Klorokuin | LED: 30 Hb: 16,2 Leukosit: 11.200 Tromb: 266.000 | - (tidak lanjut kontrol) |

Nilai LED pasien didapatkan 11 pasien mengalami penurunan LED pada saat terakhir kontrol dan 12 pasien mengalami kenaikan LED pada saat terakhir kontrol sedangkan nilai Hb pada saat awal dan terakhir kontrol stabil, tidak ada kenaikan maupun penurunan yang berarti. Satu pasien mengalami kenaikan leukosit sampai 22.000 sel/mm³ sedangkan yang lain pada saat awal dan terakhir kontrol nilai leukosit berada pada rentang nilai normal.

Tabel 5.15 Tipe RA Berdasarkan Prognosa Penyakit

| Tipe RA | Jumlah Pasien | Keterangan |
|--------------------------------|---------------|--|
| Remisi/Monosiklik | 5 | Terjadi remisi dengan nilai LED ≤ 20 mm/h (laki-laki), ≤ 30 mm/h (wanita). |
| Kronik eksaserbatif/polisiklik | 20 | Nilai LED naik-turun |
| Tipe Progresif | 1 | Nilai RF +, Nilai LED tinggi, terjadi kerusakan sendi dalam waktu relatif singkat. |

Catatan : 9 pasien tidak melanjutkan kontrol atau data lab tidak ada

BAB VI

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Divisi Rheumatologi RSU. Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Mei 2007, didapatkan jumlah keseluruhan pasien RA sebanyak 46 pasien, 11 pasien dilakukan eksklusi dikarenakan ketidaklengkapan data dan masih diduga menderita RA. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan diagnosa akhir RA dengan atau tanpa penyakit penyerta/komplikasi sebanyak 35 pasien dan dari jumlah ini 14 pasien mengalami problema obat (*Drug Related Problems/DRP*) meliputi efek samping (gangguan saluran cerna, anemia, stomatitis), obat tidak efektif dan interaksi obat.

Dari profil pasien (tabel 5.1 sampai dengan tabel 5.3) diketahui prevalensi dari penyakit ini cenderung meningkat dengan jumlah pasien dengan lama menderita RA \leq 1 tahun 14 pasien (40%). Dari 35 pasien, 28 orang (80%) diantaranya adalah pasien perempuan dengan distribusi usia terbanyak pada usia dewasa ($>12-65$ tahun) 33 pasien (94,3%). Wanita mempunyai kemungkinan yang lebih besar terkena RA, hal ini diakibatkan oleh beberapa faktor antara lain, daya tahan tubuh, perbedaan genetik, kebiasaan atau aktivitas yang berbeda, perbedaan hormon, kehamilan, dll. Faktor-faktor tersebut mengakibatkan ada perbedaan respon fisiologis terhadap obat maupun toksin pada pria dan wanita sehingga terjadi perbedaan frekuensi penyakit ini pada pria dan wanita (Olsson *et al.*, 2001). Prevalensi penyakit RA berdasarkan ras tidak dapat diketahui karena sebagian besar pasien adalah suku Jawa.

Pada profil distribusi usia (tabel 5.2) dapat dilihat bahwa sebanyak 33 pasien (94,3%) berada pada rentang usia $>12-65$ tahun. Hal ini dikarenakan perkembangan penyakit pada RA sebelum menimbulkan gejala nyeri adalah sekitar 10 tahun (Krishnan *et al.*, 2003), sehingga rentang usia pasien penyakit ini sebagian besar diatas 10 tahun dan berada pada rentang usia produktif.

Dari hasil penelitian diketahui bahwa pasien dengan lama menderita RA < 1 tahun sebanyak 14 pasien (40%), 1-5 tahun sebanyak 14 pasien (40%), 5-10 tahun sebanyak 4 pasien (11,4%), >10 tahun sebanyak 1 pasien (2,9%). Jumlah obat yang digunakan pada pasien RA berdasarkan lama menderita RA bervariasi antara 1-4 jenis obat, banyaknya

penggunaan obat pada pasien RA bergantung dari kondisi individual pasien, dan progresifitas penyakit.

Hasil penelitian menunjukkan penyakit penyerta yang paling banyak adalah osteoarthritis dengan jumlah pasien 9 orang, selanjutnya adalah hipertensi sebanyak 6 orang, dan diabetes mellitus 3 orang, seperti yang dijabarkan pada tabel 5.4.

Terapi farmakologis berdasarkan indikasinya yang diberikan pada pasien RA antara lain, analgetika nonopioid, analgetika opioid, NSAIDs dan kortikosteroid untuk mengurangi nyeri dan DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) untuk mengurangi inflamasi yang terjadi dan mengambat progresifitas penyakit.

Jenis analgetika yang diberikan pada pasien antara lain analgetika opioid tramadol, analgetika nonopioid parasetamol, kortikosteroid prednison dan metilprednisolon. Jenis NSAIDs yang digunakan antara lain; Na diklofenak, meloksikam, etodolak dan piroksikam. Sebagian besar pasien menggunakan Na diklofenak (24 pasien). selanjutnya adalah meloksikam (16 pasien), etodolak (2 pasien) dan piroksikam (1 pasien).

Efek samping yang sering terjadi pada pasien yang menggunakan NSAIDs adalah gangguan pada GIT. Toksisitas pada GIT terjadi karena baik oleh kerusakan mukosa GIT maupun karena efek sistemik, yakni inhibisi dari sintesa prostaglandin oleh enzim cyclooxygenase-1. Inhibisi prostaglandin menyebabkan penurunan produksi mukus epitelial, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa, proliferasi epitelial dan pada akhirnya menyebabkan dinding mukosa mudah mengalami luka. Kerusakan mukosa GIT secara langsung disebabkan sifat keasaman NSAIDs dan NSAIDs mengurangi hidrofobisitas mukosa GIT yang menyebabkan asam lambung dan pepsin mengerosi dinding epitelial GIT (Wolfe *et al.*, 1999). Resiko terjadinya toksisitas pada GIT meningkat pada peningkatan usia (lansia), riwayat ulserasi, penggunaan kortikosteroid, peningkatan dosis NSAIDs, penggunaan NSAIDs kombinasi, penggunaan obat antikoagulan, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol (Wolfe *et al.*, 1999). Pada penelitian resiko efek samping NSAIDs pada pasien RA terkait dengan adanya riwayat ulserasi yang disebabkan oleh pemakaian NSAIDs yang terus-menerus, peningkatan usia dan juga penggunaan kortikosteroid sebagai immunosupresan (25 pasien).

Pemilihan penggunaan NSAIDs terkait dengan potensi NSAIDs dengan resiko efek samping yang mungkin terjadi. Pada umumnya pasien menggunakan Na diklofenak, Na

diklofenak merupakan derivat sederhana dari asam fenilasetat, menghambat cyclooxygenase nonselektif dan kuat, mudah diabsorpsi bioavailabilitas sistemik $\pm 70\%$, waktu paruh 1-2 jam, menumpuk pada jaringan sinovial, tidak mempengaruhi klirens renal karena metabolisme terjadi di hepar (Katzung, 2002). NSAIDs yang banyak dipakai adalah kelompok COX-1 inhibitor dengan potensi sedang (Diklofenak Na) dan COX-2 non selektif. Penggunaan NSAIDs nonselektif COX-2 ditujukan untuk mengurangi resiko efek samping pada kardiovaskular dibandingkan NSAIDs selektif COX-2 karena sebagian besar pasien berusia lanjut. COX-2 selektif dapat menurunkan sintesa prostasiklin dan meningkatkan aktivasi platelet yang dapat meningkatkan resiko trombosis dan menyebabkan gangguan kardiovaskular. Pada ginjal inhibisi dari COX-2 dapat mempengaruhi vaskularisasi renal dan menyebabkan gangguan aliran darah renal (Fitzgerald & Patrono, 2001). Penggantian NSAIDs pada studi ini terkait dengan efek samping antara lain gangguan pada saluran pencernaan. Salah satu upaya untuk mengurangi efek samping dari NSAIDs pada GIT adalah digunakan golongan NSAIDs yang selektif menghambat cyclooxygenase-2 (COX-2) seperti golongan coxib (yakni rofecoxib, valdecoxib dan celecoxib) (Crofford, 2001). Pada tahun 2005 FDA (Food and Drugs Administration) menarik rofecoxib (vioxx) dan valdecoxib (bextra) dari pasaran, dikarenakan resiko efek samping pada kardiovaskular, akan tetapi celecoxib (celebrex) masih diperbolehkan beredar dengan diberikan peringatan (FDA, 2005).

Dari hasil penelitian (tabel 5.9), pasien yang mengalami efek samping sebanyak 14 pasien. Efek samping yang timbul akibat pemakaian NSAID berupa gangguan pada saluran pencernaan, antara lain; gastritis, duodenitis ringan sampai perdarahan berat lambung dan kolon. Efek samping terjadi karena menggunakan Na diklofenak maka untuk mengatasi problema ini dilakukan penggantian NSAIDs yaitu dengan meloksikam. Meloksikam merupakan NSAIDs nonselektif COX-2, dari literatur dilaporkan bahwa meloksikam dapat menghambat COX-2 dengan efek yang minimal terhadap COX-1, sehingga dapat mengurangi efek samping pada GIT (Wolfe *et al.*, 1999).

Selain NSAIDs, obat lain yang umum digunakan pasien RA adalah DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) merupakan obat yang dapat memperlambat progresifitas penyakit pada RA dengan mekanisme mensupresi dan memodulasi sistem imun tubuh (Katzung, 2002), akan tetapi efek dari DMARDs baru bisa terlihat setelah 4-

16 minggu. Karena efek samping yang cukup tinggi, penggunaan DMARDs harus dipantau secara ketat, DMARDs harus diberikan sedini mungkin dan tetap diberikan selama fase aktif RA. Dari hasil penelitian hampir keseluruhan pasien mendapatkan DMARDs, hanya satu pasien yang tidak menggunakan DMARDs. DMARDs diberikan baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi tergantung dari kondisi pasien. DMARDs kombinasi digunakan untuk meningkatkan efektifitas, menurunkan efek samping/ toksik dan menghindari toleransi. DMARDs tunggal (tabel 5.7, gambar 5.6, 5.7) yang digunakan pada pasien RA antara lain klorokuin dengan frekuensi penggunaan 13, MTX dengan frekuensi penggunaan 11, sulfasalasin dengan frekuensi penggunaan 4 dan azatioprin dengan frekuensi penggunaan 2. DMARDs kombinasi (tabel 5.7) yang digunakan antara lain, klorokuin-MTX dengan frekuensi penggunaan 8, MTX-sulfasalasin dengan frekuensi penggunaan 3, klorokuin-azatioprin dengan frekuensi penggunaan 2, klorokuin-sulfasalasin dengan frekuensi penggunaan 2 dan MTX-klorokuin-sulfasalasin dengan frekuensi penggunaan 1.

Evidence based Medicine menunjukkan efikasi sulfasalazin, preparat emas, dan penisilamin, metotreksat, leflunomide dan klorokuin dalam mengurangi keluhan, menurunkan LED, memperlambat erosi dan memperbaiki fungsi sendi dan menghambat kecacatan. Pada kasus yang progresif dapat dilakukan kombinasi DMARD. Dari hasil penelitian menunjukkan DMARDs yang paling banyak digunakan adalah klorokuin (13 pasien), hal ini dikarenakan klorokuin tidak memerlukan pemantauan secara ketat, murah dan bisa digunakan apabila diagnosa belum pasti dengan angka remisi \pm 50%.

Dosis DMARDs (tabel 5.7) yang digunakan baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi hampir sama yakni azatioprin 100 mg/hari, sulfasalasin 500 – 3000 mg/hari. MTX dosis tunggal 7,5-15 mg/hari, dosis kombinasi 6-15 mg/hari. Klorokuin dosis tunggal 200-400mg/hari, kombinasi 200 mg/hari.

Penggantian DMARDs dilakukan untuk mengatasi efek samping yang timbul dan apabila obat yang digunakan tidak efektif. 34 pasien yang menggunakan DMARDs, 11 pasien mengalami penggantian. Alasan penggantian dikarenakan berkurangnya efektivitas atau obat yang digunakan tidak efektif, hal ini dapat diketahui berdasar nilai LED; efektivitas berkurang apabila nilai LED tidak mengalami penurunan. Penggantian DMARDs oleh karena anemia terjadi pada dua pasien seperti tertera pada tabel 5.8.

Jika RA sudah mengalami remisi, maka dosis DMARD dapat diturunkan atau dihentikan. Jika terjadi eksaserbasi maka dosis awal dapat diberikan sampai terjadi remisi kembali. Remisi dan eksaserbasi dapat terjadi berulang kali, sehingga dosis DMARD menjadi naik-turun. Pemberian DMARD yang naik-turun ini disebut sebagai *saw-tooth strategy* (Sokka and Hannonen, 1999).

Disamping DMARDs, kortikosteroid juga digunakan untuk terapi RA. Pada kasus ini umumnya kortikosteroid digunakan sebagai *bridging therapy* sebelum DMARDs menimbulkan efek, dan untuk meningkatkan efektivitas imunosupresan dari DMARDs. Hal ini dikarenakan DMARDs mempunyai *onset of action* yang lama yakni 4-16 minggu (Feldmann & Maini, 1998). Glukokortikoid mempunyai aktifitas antiinflamasi dan imunosupresan. Glukokortikoid menghambat inflamasi melalui tiga jalur utama, yakni induksi dan aktivasi dari annexin-1, induksi MAPKs phosphatase 1 dan menghambat cyclooxygenase-2. Annexin-1 merupakan protein antiinflamasi yang berinteraksi dan menghambat *cytosolic phospholipase A2 α* (cPLA2 α) yang diperlukan pada fosforilasi protein kinase, MAPKs, calcium/calmodulin-dependent kinase II. Aktivasi cPLA2 α oleh stimulasi inflamasi memulai perpindahan fosfolipase dari sitosol ke *perinuclear membrane* dimana terjadi hidrolisa fosfolipid yang mengandung asam arakhidonat. Glukokortikoid menginduksi annexin-1 yang menghambat cPLA2 α , memblok pengeluaran asam arakhidonat, prostaglandin, tromboksan, prostasiklin dan leukotrien (Rhen & Cidlowsky, 2005). Kortikosteroid yang banyak digunakan adalah prednison (23 pasien) dan 2 pasien menggunakan metilprednisolon. Sebagian besar pasien menggunakan kortikosteroid baik sebagai *bridging therapy* maupun sebagai imunosupresan, kortikosteroid digunakan secara terus-menerus selama terapi. Satu orang pasien mengalami penghentian pemakaian prednison selama satu bulan dikarenakan mengalami penurunan leukosit (2400 sel/mm^3). Efek metabolik kortikosteroid apabila digunakan terus menerus antara lain, *full moon face*, gangguan metabolisme karbohidrat menyebabkan hiperglikemi dan terkadang diabetes, hilangnya protein dari otot rangka menyebabkan penurunan berat badan dan rasa lemah, peningkatan katabolisme tulang menyebabkan osteoporosis, retensi cairan menyebabkan hipokalemi dan hipertensi, supresi adrenal dan peningkatan resiko infeksi (Neal., 2002). Penggunaan kortikosteroid pada pasien yang mengalami diabetes dan hipertensi harus diperhatikan. Pada penelitian

ini dari 6 pasien yang mempunyai riwayat hipertensi 2 diantaranya menggunakan prednison, dan pada pasien yang mempunyai riwayat diabetes mellitus (3 pasien) tidak ada yang menggunakan kortikosteroid.

Terapi tambahan biasanya digunakan untuk mencegah dan mengatasi efek samping yang timbul karena pemakaian obat, antara lain digunakan antagonis reseptor H₂ ranitidin, simetidin dengan mekanisme memblok aksi histamin di sel parietal sehingga menurunkan sekresi asam lambung; Proton Pump Inhibitor (PPI) omeprazol, lansoprazol dengan mekanisme pada suasana asam akan membentuk molekul reaktif yang akan berikatan dengan gugus sulfhidril dan pompa H⁺/K⁺ATPase, sukralfat dengan mekanisme penguat mukosa; dan antasida dengan mekanisme menetralkan pH lambung (Neal., 2002), obat-obat ini digunakan untuk mengatasi gangguan GIT yang disebabkan penggunaan NSAIDs dan DMARDs. Dari hasil penelitian (tabel 5.5), obat yang digunakan untuk mengatasi gangguan GIT pada pasien RA adalah ranitidin, omeprazol dan antasida. Frekuensi penggunaan ranitidin sebanyak 26, omeprazol 2 dan antasida 2. Suplemen asam folat digunakan untuk mencegah dan mengatasi anemia yang disebabkan oleh MTX. MTX merupakan obat antifolat dengan mekanisme menghambat pembelahan sel yaitu dengan cara menghambat pembentukan tetrahidrofolat dan mengurangi jumlah tetrahidrofolat reductase intraselular (Katzung, 2005). Hal ini mengakibatkan terjadinya defisiensi asam folat dalam tubuh. Defisiensi asam folat dapat mengakibatkan terganggunya proses eritropoiesis sehingga menyebabkan terjadinya anemia (Neal., 2002). Adanya nyeri yang kronik dan proses inflamasi yang disebabkan oleh disregulasi sistem imun tubuh dapat mengakibatkan kerusakan sel-sel saraf, untuk itu diperlukan suplemen vitamin B antara lain; neurodex, bioneuron digunakan untuk mengatasi gangguan neurologik tersebut. Efek metabolik dari penggunaan kortikosteroid secara terus-menerus adalah terjadinya peningkatan katabolisme tulang yang pada akhirnya menyebabkan osteoporosis (Neal, 2002). Pada penelitian ini digunakan suplemen kavit D3 yakni *calcium hydrogen phosphate dihydrate* dan *cholecalciferol* untuk mencegah terjadinya osteoporosis.

Efek samping lain yang terjadi pada pasien RA terkait obat yang digunakan (tabel 5.10, 5.11) antara lain: anemia sebanyak 2 pasien dengan nilai hemoglobin 4,7 dan 7,4 g/dl, stomatitis sebanyak 2 pasien. Obat yang diduga menimbulkan efek samping anemia

adalah MTX dan sulfasalasin. Efek samping stomatitis hanya dialami oleh dua pasien, efek samping ini dikarenakan penggunaan MTX. Efek samping obat hanya sedikit terjadi pada pasien rheumatoid arthritis, hal ini mungkin disebabkan obat yang digunakan mempunyai resiko efek samping yang kecil atau efek samping obat yang terjadi tidak terlihat dengan jelas dikarenakan hampir sama dengan progresifitas penyakit seperti terjadinya anemia, leukositosis dan gangguan pada ginjal yang ditandai dengan peningkatan nilai BUN dan serum kreatinin.

Interaksi obat yang potensial terjadi pada pasien RA dapat dilihat tabel 5.13, antara lain interaksi antara MTX dengan sulfasalasin. MTX merupakan inhibitor asam folat melalui mekanisme dihidrofolat reductase inhibitor sedangkan sulfasalasin secara in vitro juga mempunyai mekanisme yang sama, secara in-vivo metabolit dari sulfasalasin yakni sulfapiridin diduga mempengaruhi konsentrasi folat dengan jalan menghambat absorpsi asam folat (Haagsma et al., 1999), hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi folat dan mengakibatkan terjadinya anemia. Dari tiga pasien yang menggunakan kombinasi MTX-sulfasalasin, terdapat satu pasien yang mengalami anemia dengan nilai hemoglobin 4,7 g/dl setelah 132 hari pemakaian. Untuk mencegah anemia dapat digunakan suplemen asam folat dan dilakukan penurunan dosis apabila terjadi anemia.

Pemakaian DMARDs dan kortikosteroid secara bersamaan digunakan untuk meningkatkan efektifitas terapi, tetapi kombinasi kedua obat ini dapat meningkatkan efek immunosupresan sehingga juga dapat meningkatkan resiko infeksi. Apabila interaksi ini terjadi maka perlu penyesuaian dosis kortikosteroid dan DMARDs. Dari hasil penelitian sebanyak 14 pasien menggunakan kombinasi ini, 8 pasien diantaranya mengalami leukositosis (meningkat antara 11.000-18.000 sel/mm³). Berdasarkan pada analisa kasus dengan klinisi, efek ini sukar dibedakan dengan progresifitas penyakit (RA) sehingga tidak dimasukkan sebagai problema obat (Brooks., 1994).

Penggunaan MTX dengan NSAIDs dapat meningkatkan toksisitas di GIT, hepar dan renal. Hal ini dikarenakan NSAIDs menurunkan eliminasi renal MTX, dari 15 pasien yang mendapatkan terapi ini, 14 pasien mengalami iritasi GIT. Untuk mengatasi interaksi yang terjadi obat digunakan H₂ reseptor antagonis, proton pump inhibitor (PPI), sukralfat dan antasida atau dilakukan penyesuaian dosis.

Pada penelitian jumlah pasien pada saat terakhir kontrol yang mengalami remisi sebanyak 5 pasien dengan nilai LED ≤ 20 mm/h pada pria dan ≤ 30 mm/h pada wanita, sedangkan pasien yang eksaserbatif dengan nilai LED naik-turun sebanyak 20 pasien. Satu pasien bertipe progresif dengan nilai LED yang cenderung meningkat, seperti yang dapat dilihat pada tabel 5.15.

Outcome terapi pada pasien RA tidak tampak dengan jelas (tabel 5.13, 5.14). Nyeri yang terjadi pada pasien bersifat individual dan skala nyeri tidak terukur secara kuantitatif. Outcome terapi dapat dilihat berdasarkan nilai LED, LED merupakan Laju Endap Darah/*Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR) nilai LED merupakan indikasi terjadinya proses inflamasi, inflamasi atau proses nekrosis menyebabkan peningkatan jumlah protein plasma, RBC yang merupakan komponen protein plasma mengalami agregasi dan mengendap lebih cepat. Nilai LED biasanya digunakan sebagai indikasi proses inflamasi pada penyakit RA. Dari nilai LED pasien didapatkan dari 35 pasien, 11 pasien mengalami penurunan LED pada saat terakhir kontrol. 12 pasien mengalami kenaikan LED pada saat terakhir kontrol. Sedangkan nilai Hb pada saat awal dan terakhir kontrol stabil, tidak ada kenaikan maupun penurunan yang berarti. Satu pasien mengalami kenaikan leukosit sampai 22.000 sel/mm^3 sedangkan yang lain pada saat awal dan terakhir kontrol nilai leukosit berada pada rentang nilai normal. Nilai trombosit pasien berada pada rentang nilai yang normal. Terapi yang diterima oleh pasien RA dapat mengontrol baik terjadinya problema obat seperti anemia, stomatitis, gangguan saluran cerna. Problema "obat tidak efektif" juga dapat terselesaikan (diatasi) dengan mengubah jenis obat, dosis dan frekuensi penggunaan serta penggantian obat. Berdasarkan pada prognosa penyakit sebagian besar pasien masuk dalam tipe RA remisi (monosiklik) dan eksaserbasi kronik (polisiklik) seperti tercantum dalam tabel 5.15 yang menunjukkan bahwa progresivitas penyakit dapat dihambat dengan pemberian terapi (obat). Mengingat obat selalu dipakai jangka panjang maka farmasis harus berperan dalam mencegah terjadinya problema obat (DRP) dan memberikan solusi (pemecahannya) apabila problema obat ini sudah terjadi. Identifikasi problema obat (DRP) secara dini akan memberikan manfaat yang besar pada penderita antara lain : dapat menekan biaya pengobatan, mencegah peningkatan morbiditas dan mortalitas lebih lanjut terkait obat.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan :

1. Jenis Problema Obat (*Drug Related Problems* (DRPs)) yang ditemukan pada pasien RA adalah efek samping obat meliputi ; gangguan saluran cerna (Na Diklofenak, meloksikam, prednison) 14 pasien (40%), anemia (MTX-Sulfasalazin) 2 pasien (6%), stomatitis (MTX) 2 pasien (6%); obat tidak efektif (DMARDs) 11 pasien (31 %); interaksi obat (DMARDs, kortikosteroid dan NSAIDs) 13 pasien (37%).
2. Pengatasan problema obat memberikan respon yang positif (baik) pada pasien RA.
3. Beberapa cara untuk mengatasi problema obat (efek samping, obat tidak efektif, interaksi obat) dalam kasus RA adalah penyesuaian dosis, penggantian: obat, rute, frekuensi pemakaian dan kombinasi obat.

7.2 Saran

Besarnya prevalensi problema obat/DRPs yang terjadi pada kasus RA akibat pemakaian obat-obat analgetika-antiinflamasi/NSAIDs, DMARDs dalam jangka waktu lama menuntut peran aktif farmasis dalam pelaksanaan *pharmaceutical care*.

DAFTAR PUSTAKA

- American Society of Consultant Pharmacist. 2000. **ASCP's Prescription For Quality Care**. Alexandria: ASCP .
- Arthritis Foundation., 2006. **Arthritis Today's Drug Guide**, www.arthritis.org, diakses tanggal 27 November 2006.
- Bates, D.W, et al. 1997. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA**.
- Boyce, Eric G., 2000. **Rheumatoid Arthritis**. *In*: E.T. Herfindal, D.R. Gourley (Eds.). **Textbook of Theurapeutic Drug and Disease Management**, 7th ed, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, A Wolter Kluwer Co. pp.641-65.
- Brooks., Peter M., 1994. NSAIDs *In*: Klippel, John H., Dieppe, Paul A (Eds)., **Rheumatology**, London : Mosby.
- Choy, Ernest, 2001. Cytokin Pathway and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis, **The New England Journal of Medicine**, 344(12), pp.907-916.
- Classen, D.C, 1997. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality, **JAMA**.
- Crofford, Leslie J., 2001. Rational Use of Analgesic and Antiinflammatory Drugs. **The New England Journal of Medicine**, Vol 345, pp.1844-45.
- Ernst, F.R., Grizzle, A.J. Drug Related Morbidity and Mortality: Updating the Cost-of-Illness Model, **J.Am.Pharm.Ass.** 41 (2), 2001.
- FDA., 2005. **FDA Alert**, www.fda.gov, diakses tanggal 28 Juli 2007.
- Feldmann, Marc and Maini, Ravinder N., 1998. Rheumatoid Arthritis *In*: Maddison, Peter J., Isenberg, David A., Woo, Patricia., Glass, David N. **Oxford Textbook of Rheumatology**, 2nd ed, Vol 2, section 5-6, Oxford Medical Publication. p.983-1027.
- Fitzgerald, Garret A and Patrono, Carlo., 2001. The Coxib, Selective Inhibitor of Cyclooxygenase, **The New England Journal of Medicine.**, Vol 345 No.6, pp.433-42.
- Haagsma, J Cees., Blom, Henk J., van Riel, Piet LCM., van't Hof, Martin A., Giesendorf, Belinda AJ.,van Oppenraaij-Emmerzaal., van de putte, Levinus BA., 1999. Influence of Sulphasalazine, Methotrexate and The Combination of Both on Plasma Homocysteine Concentrations in Patient with Rheumatoid Arthritis. **Ann Rheum Dis**, Vol 58, pp. 79-84.

- Haynes, Barton F and Fauci, Anthony S., 2001. Disorders of The Immune System, Connective Tissue, and Joints *In: Braunwald, Eugene., Hauser, Stephen L., Fauci, Anthony S., Kasper, Dennis S., Longo, Dan L., Jameson, J. Larry. Harrison's, Principles of Internal Medicine., 15th ed, Vol 2, New York: McGraw Hill. p.1805-50*
- Katzung, B.G., 2005. **Basic and Clinical Pharmacology**, 9th ed, New York: McGraw Hill. pp.1322 - 60.
- Krishnan, Eswar., Sokka, Tuulikki., Hannonen, Pekka., 2003. Smoking-Gender Interaction and Risk of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Research and Therapy**, Vol 5, No. 3.
- Lamberts, et al, 1997. Corticosteroid Therapy in Severe Illness, **The New England Journal of Medicine**, 337(7), pp.1285-1292.
- McEvoy, G. K., 2002, **AHFS Drug Information**, Bethesda : American Society of Health-System Pharmacist, Inc., pp. 1954-59.
- Neal, M. J., 2002. **Medical Pharmacology at Glance**, 4th ed, New York: Blackwell Science
- Olsen, Nancy J and Stein, Michael C., 2004. New Drug for Rheumatoid Arthritis, **The New England Journal of Medicine.**, Vol.350 No. 21, pp.2167-79.
- Olsson, A Reckner., Wingren, T., Skogh, T., 2001. Comorbidity and Lifestyle, Reproductive factor, and Environmental Exposure Associated with Rheumatoid Arthritis. **Ann. Rheum. Dis.** Vol 60, pp. 934-9.
- Rhen, Turk and Cidlowky, John A., 2005. AntiInflammatory Action of Glucocorticoid, New Mechanism for Old Drugs, **The New England Journal of Medicine.**, Vol 355, pp. 1711-23.
- Schuna, Arthur,A., 2002. Rheumatoid Athritis. *In: Wells, B.G., Di Piro, J.T. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 5th Ed., New York: Mc Graw Hill, pp. 1623-1635.*
- Sokka T, Hannonen P. 1999. Utility of disease modifying antirheumatic drugs in "sawtooth" strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. **Ann. Rheum. Dis.** Vol 58, pp. 618-22.
- Sudoyo, Aru W., Setyohadi, Bambang., Alwi, Idrus., Simadibratak, Mercellus., Setiati, Siti., 2006. **Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam**, Jilid 2, Edisi IV, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.

Wells, B.G., et al. 2006. **Pharmacotherapy Handbook**, 6th Ed., New York: McGraw Hill, pp. 27, 36.

Wolfe., Michael M., Lichtenstein, David R., Singh, Gurkirpal., 1999. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. **New England Journal of Medicine**. Vol 340, pp.1888-99.