

Studi Penggunaan Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit dr. H Koesnadi Bondowoso Tahun 2013

(Drug Use Study on Geriatric Osteoarthritis Outpatients in dr. H Koesnadi Hospital Bondowoso in 2013)

Ema Rachmawati, Putu Setia Pratama, Afifah Machlaurin
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jln. Kalimantan No. 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: emarachmawati@unej.ac.id

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a degenerative bone disease that begin by loss of articular cartilage (joint). The disease most commonly affects the elder or adult people. Elderly people experiencing degenerative processes in which decreasing organ function. The organ degeneration causes several diseases resulting the patients to receive multi drug for the treatment and causing polypharmacy, thus will increase the risk of drug interactions. This study was conducted to determine the treatment for osteoarthritis and drug interactions that occur in patients with osteoarthritis. The method used was total sampling using the descriptive-retrospective approach. The sample was elderly osteoarthritis patients in outpatient installation which were treated in RSD dr. H Koesnadi Bondowoso during January to December 2013. In this study we found that the main treatment for osteoarthritis was non steroidal anti inflammatory drug (NSAID) that use to relief pain. From 108 samples of elderly osteoarthritis patients, we found that 17 patients (15.74%) indicating the potential for drug interactions.

Keywords: osteoarthritis, outpatient age above 60 years, NSAID, drug interaction

Abstrak

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit tulang degeneratif yang ditandai oleh pengeroposan kartilago artikular (sendi). Penyakit ini banyak terjadi pada pasien usia lanjut atau usia dewasa. Orang usia lanjut mengalami proses degeneratif yaitu penurunan fungsi dari keseluruhan organ. Degenerasi organ tersebut menimbulkan beberapa penyakit, sehingga pasien menerima lebih dari satu macam obat yang menyebabkan polifarmasi dan terjadi interaksi obat. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi obat yang terjadi pada pasien osteoarthritis dan tata laksana pengobatan osteoarthritis. Metode penelitian yang digunakan adalah *total sampling* dan menggunakan pendekatan deskriptif retrospektif. Sampel penelitian ini adalah pasien osteoarthritis usia lanjut di instalasi rawat jalan yang mendapat pengobatan di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso selama bulan Januari sampai Desember tahun 2013. Terapi pengobatan menggunakan *non steroidal anti inflammatory drug* (NSAID) yang bertujuan untuk meredakan rasa nyeri. Dari 108 sampel pasien osteoarthritis usia lanjut ditemukan 17 pasien (15,74%) yang menunjukkan potensi interaksi obat.

Kata kunci: osteoarthritis, pasien usia di atas 60 tahun, NSAID, interaksi obat

Pendahuluan

Usia harapan hidup penduduk Indonesia mengalami peningkatan dari periode ke periode. Pada tahun 2010 mencapai 67,4 tahun, sedangkan pada tahun 2013 usia harapan hidup masyarakat Indonesia rata-rata mencapai 72 tahun [1]. Meningkatnya jumlah usia harapan hidup tentunya berdampak pada beberapa hal, salah satunya terjadinya peningkatan jumlah penduduk lanjut usia [2]. Badan kesehatan dunia WHO memperkirakan bahwa penduduk lansia di Indonesia pada tahun 2020 mendatang akan mencapai angka 11,34% atau tercatat 28,8 juta orang, hal ini menyebabkan Indonesia menjadi negara dengan jumlah penduduk lansia terbesar di dunia [3].

Osteoarthritis adalah bentuk arthritis yang paling umum, dengan jumlah pasiennya melebihi separuh jumlah pasien arthritis. Prevalensi jumlah osteoarthritis di Indonesia adalah 50-60 %, asam urat (gout) sekitar 6-7 %, dan rematoid arthritis (RA) hanya 0,1 % [4]. Gangguan ini lebih banyak pada perempuan daripada laki-laki dan terutama ditemukan pada orang-orang yang berusia lebih dari 45 tahun. Penyakit ini dianggap sebagai suatu proses penuaan normal, sebab insidensi bertambah dengan meningkatnya usia [5].

Prevalensi osteoarthritis meningkat seiring dengan peningkatan usia. Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis pada usia 45-54 tahun mencapai 46,3 % , usia 55-64 tahun mencapai 56,4 %, usia 65-74 tahun mencapai 62,9 % dan usia lebih dari 75 tahun mencapai 65,4 % [6]. Pengobatan dengan *non steroidal anti inflammatory drug* (NSAID) dan terapi bedah tulang (*joint replacement*) banyak digunakan untuk terapi pengobatan osteoarthritis sehingga pemilihan terapi ini mencapai angka yang tinggi dan biaya yang dikeluarkan juga tinggi [7].

Orang usia lanjut mengalami proses degeneratif yaitu penurunan fungsi atau perubahan struktur dari keseluruhan organ. Degenerasi organ tersebut menimbulkan beberapa penyakit, sehingga memungkinkan mereka menerima obat untuk tiap penyakit yang menyebabkan polifarmasi [8]. Pada usia lanjut banyak hal lain yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan obat, karena pasien golongan lansia mengalami perubahan fisiologik dalam sistem dan organ tubuhnya sehingga akan mempengaruhi respon tubuh terhadap obat [9].

Risiko terjadinya *drug related problems* dapat meningkat seiring dengan terjadinya perubahan fisiologis pada pasien geriatri yang akan mempengaruhi kondisi farmakokinetik dan farmakodinamik dari pasien geriatri tersebut.

Farmakokinetik terkait dengan bagaimana tubuh mengabsorpsi, mentransformasi dan meng-eksresikan obat. Farmakodinamik adalah efek obat terhadap tubuh [10].

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif yang progresif karena rawan kartilago yang melindungi ujung tulang mulai rusak, disertai perubahan reaktif pada tepi sendi dan tulang subkhondral yang menimbulkan rasa sakit dan hilangnya kemampuan gerak [11]. Faktor risiko osteoarthritis meliputi obesitas, usia, jenis kelamin, okupasi, trauma, suku bangsa, genetik, nutrisi, dan hormonal [12].

Osteoarthritis diklasifikasikan menjadi 2 yaitu berdasarkan etiologi (penyebabnya) dan berdasarkan lokasi sendi yang terkena [13]. Berdasarkan etiologi dibagi menjadi 2 yaitu osteoarthritis primer (idiopatik) dan osteoarthritis sekunder (penyebab diketahui). Berdasarkan lokasi sendi yang terkena terbagi menjadi osteoarthritis lutut, tangan dan panggul [14].

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

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat non eksperimental dengan rancangan deskriptif yang bersifat retrospektif. Populasi penelitian ini adalah pasien osteoarthritis usia di atas 60 tahun di instalasi rawat jalan yang mendapat pengobatan di rumah sakit daerah dr. H Koesnadi selama bulan Januari sampai Desember tahun 2013. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien osteoarthritis usia di atas 60 tahun di instalasi rawat jalan yang mendapat pengobatan terakhir di instalasi rawat jalan rumah sakit daerah dr. H Koesnadi Bondowoso selama bulan Januari sampai Desember tahun 2013 yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *total sampling*. Pada teknik ini, secara teoritis, semua anggota dalam populasi diambil seluruhnya karena jumlah total sampel hanya 108 rekam medik.

Pengumpulan data melalui pencatatan rekam medik di RSD dr. H Koesnadi Bondowoso selama bulan Januari – Desember 2013 meliputi identitas pasien, nama obat osteoarthritis dan non osteoarthritis yang ditulis dalam rekam medik, dosis terapi serta data klinik pasien. Data yang diambil dipindahkan ke lembar pengumpul data yang telah disiapkan.

Data yang diperoleh dibuat rekapitulasi dalam sebuah tabel yang memuat identitas pasien, diagnosis penyakit, obat yang diperoleh beserta aturan pakai dan dosis, kemudian dilakukan analisis lebih lanjut untuk mengidentifikasi terjadinya interaksi obat yang terjadi disajikan dalam bentuk tabel.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rekam medik yang ditulis oleh dokter selama jangka waktu bulan Januari sampai Desember tahun 2013, dan berdasarkan pustaka *drug interaction fact* [15], *drug interaction handbook* [16], *drug interaction checker* [17]. Level signifikansi berdasarkan [15] ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Level signifikansi berdasarkan [15]

Level signifikan	Keparahan	Dokumentasi*
1	Parah	<i>Suspected or ></i>
2	Sedang	<i>Suspected or ></i>
3	Ringan	<i>Suspected or ></i>
4	Parah/ sedang	<i>Possible</i>
5	Ringan Tidak diketahui	<i>Possible</i> <i>Unlikely</i>

*Keterangan:
Established: terbukti terjadi pada penelitian yang terkontrol.
Probable : sering terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis.
Suspected : mungkin terjadi, ada bukti tetapi butuh penelitian lebih lanjut.
Possible : jarang terjadi dan bukti terbatas
Unlikely : diagukan dan tidak ada bukti perubahan efek klinis.

Hasil Penelitian

Profil pasien

Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 108 pasien yang terdiri dari 43 pasien pria (39,81%) dan 65 pasien wanita (60,19%). Dari segi usia pada pria dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 40 pasien (37,04%), kategori lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 3 pasien (2,78%). Pada wanita dengan kategori usia lanjut (60-74 tahun) sebanyak 61 pasien (56,48%) dan kategori lansia tua (75-90 tahun) sebanyak 4 pasien (3,70%) seperti yang terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Profil pasien osteoarthritis usia lanjut

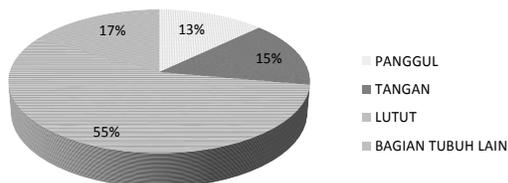
Profil pasien	Jenis kelamin	Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Jenis kelamin	Pria		43	39,81
	Wanita		65	60,19
Usia	Pria	Usia lanjut (60-74 tahun)	40	37,04
		Lansia tua (75-90 tahun)	3	2,78
	Wanita	Usia lanjut (60-74 tahun)	61	56,48
		Lansia tua (75-90 tahun)	4	3,70
Body mass index (BMI)	Pria	Kurus (< 50 kg)	2	1,85
		Normal (50-67,9 kg)	28	25,93
		Kegemukan (68-81,4 kg)	13	12,04
		Obesitas (≥ 81,5 kg)	0	0,00
	Wanita	Kurus (< 44,5 kg)	0	0,00
		Normal (44,5-59,9 kg)	30	27,78
		Kegemukan (60-71,9 kg)	35	32,41
		Obesitas (≥ 72 kg)	0	0,00
Kadar asam urat	Pria	Normal (3,4-7,0 mg/dL)	12	11,11
		Tinggi (> 7,0 mg/dL)	20	18,52
		Tidak diketahui	11	10,19
	Wanita	Normal (2,4-6,0 mg/dL)	21	19,44
		Tinggi (> 6,0 mg/dL)	25	23,15
		Tidak diketahui	19	17,59

Berdasarkan Tabel 2 juga dapat dilihat data pasien pria dengan kategori kurus 2 pasien (1,85%), kategori normal 28 pasien (25,93%), dan kategori kegemukan 13 pasien (12,04%). Data pasien wanita dengan kategori normal 30 pasien (27,78%) dan kategori kegemukan 35 pasien (32,41%). *Body mass index* (BMI) ini didapatkan dari berat badan pasien dibagi tinggi badan rata-rata orang Indonesia dikali dua. Tinggi pria rata-rata orang Indonesia 1,65 m dan wanita 1,55 m [16].

Kadar asam urat pasien osteoarthritis usia lanjut pada wanita terdapat 21 pasien dengan kadar asam urat normal dan 25 pasien dengan kadar asam urat tinggi. Pada pasien pria terdapat 12 pasien dengan kadar asam urat normal dan 20 pasien dengan kadar urat tinggi.

Profil Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut berdasarkan Lokasi Sendi yang Mengalami Nyeri

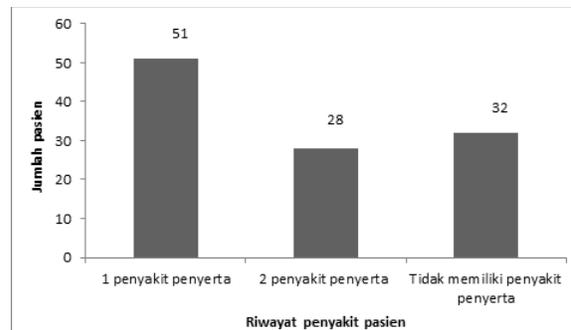
Berdasarkan Gambar 1 dapat dilihat bahwa jumlah distribusi timbulnya nyeri pada pasien osteoarthritis usia lanjut terdiri dari sendi panggul sebanyak 14 pasien (13%), sendi tangan sebanyak 16 pasien (14,8%), sendi lutut sebanyak 60 pasien (55,5%), dan sendi bagian tubuh lain sebanyak 18 pasien (16,7%).



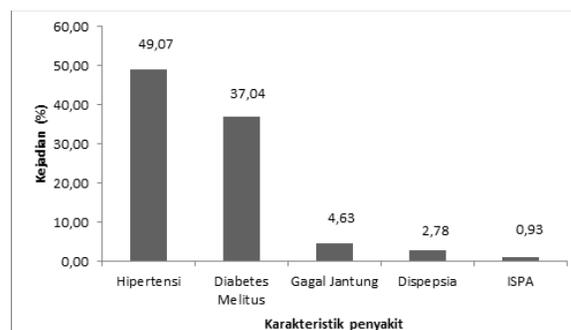
Gambar 1. Diagram distribusi timbulnya nyeri pada pasien

Profil Distribusi Penyakit Penyerta pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut

Berdasarkan Gambar 2 dan 3, pasien osteoarthritis usia lanjut memiliki riwayat penyakit penyerta, di antaranya: 1 penyakit penyerta sebanyak 51 pasien, 2 penyakit penyerta sebanyak 28 pasien dan tanpa penyakit penyerta sebanyak 32 pasien yang terbagi dalam beberapa karakteristik penyakitnya, yaitu: hipertensi sebesar 49,07%, diabetes melitus sebesar 37,04%, gagal jantung sebesar 4,63%, dispepsia sebesar 2,78% dan infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) sebesar 0,93%.



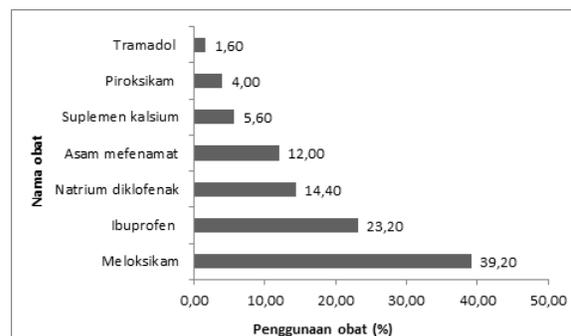
Gambar 2. Diagram distribusi riwayat penyakit pasien osteoarthritis usia lanjut



Gambar 3. Distribusi persentase pasien berdasarkan penyakit penyerta

Profil Pengobatan pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut

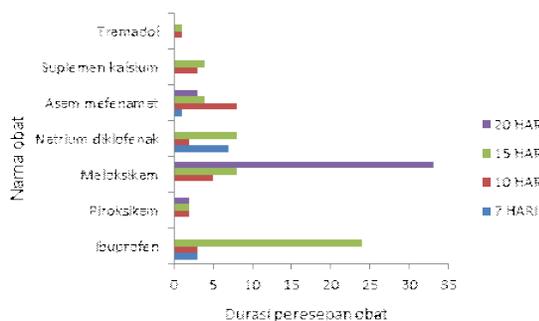
Berdasarkan Gambar 4 dapat dilihat profil pengobatan untuk terapi osteoarthritis. Obat meloksikam paling umum digunakan sebesar 39,20%, ibuprofen sebesar 23,20%, natrium diklofenak sebesar 14,40%, asam mefenamat sebesar 12,00%, suplemen kalsium sebesar 5,60%, piroksikam sebesar 4,00%, dan tramadol sebesar 1,60%.



Gambar 4. Diagram profil pengobatan pada pasien osteoarthritis usia lanjut

Profil Durasi Peresepan Obat pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut

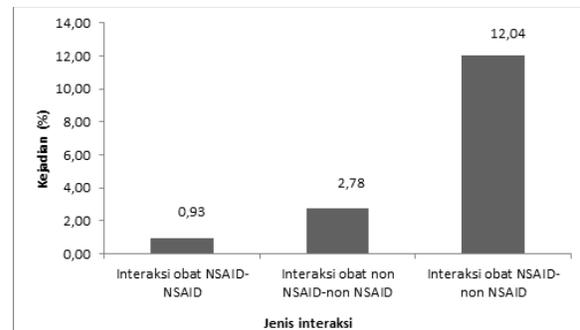
Berdasarkan Gambar 5 dapat dilihat durasi peresepan dari berbagai obat untuk terapi osteoarthritis di antaranya ibuprofen paling banyak digunakan selama 15 hari (24 resep), piroksikam digunakan selama 10, 15 dan 20 hari masing-masing sejumlah 2 resep. Meloksikam paling banyak digunakan selama 20 hari (33 resep), natrium diklofenak digunakan selama 7 hari sejumlah 7 resep dan 15 hari sejumlah 8 resep. Asam mefenamat paling banyak digunakan selama 10 hari (8 resep), suplemen kalsium sebanyak 2 resep digunakan selama 10 hari dan 3 resep selama 15 hari. Tramadol masing-masing 1 resep digunakan selama 10 dan 15 hari.



Gambar 5. Diagram durasi peresepan pasien osteoarthritis usia lanjut

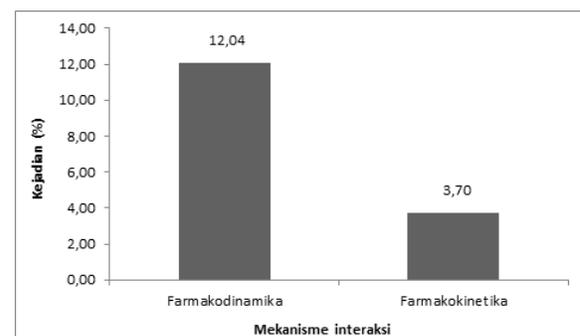
Profil Potensi Interaksi Obat

Analisis potensi interaksi antara obat NSAID-NSAID, antara obat non NSAID-non NSAID, dan antara obat NSAID-non NSAID dilakukan dengan mengacu pada referensi *drug interaction handbook* [16], *drug interaction fact* [15], *drug interactions checker* [17]. Berikut ini hasil analisis potensi interaksi obat pada pasien yang dianalisis dari 108 sampel rekam medik tahun 2013, sehingga diperoleh total potensi interaksi obat sebanyak 17 kejadian (15,74%) yang terdistribusi sebagai berikut: potensi interaksi NSAID-NSAID sebanyak 1 kejadian (0,93%), potensi interaksi non NSAID-non NSAID sebanyak 3 kejadian (2,78%), dan potensi interaksi NSAID-non NSAID sebanyak 13 kejadian (12,04%) seperti pada Gambar 6.



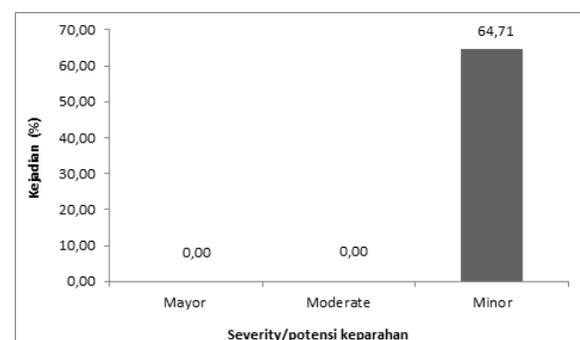
Gambar 6. Diagram distribusi potensi interaksi obat pada pasien osteoarthritis usia lanjut

Berdasarkan Gambar 7 dapat dilihat persentase distribusi mekanisme interaksi obat pasien osteoarthritis usia lanjut secara farmakodinamika sebesar 12,04% dan farmakokinetika sebesar 3,70%.



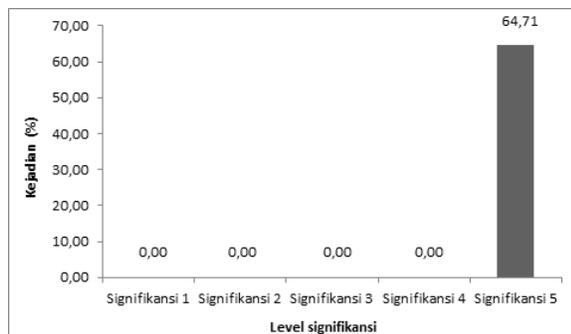
Gambar 7. Diagram mekanisme interaksi obat pasien osteoarthritis usia lanjut

Berdasarkan Gambar 8 dapat dilihat persentase distribusi *severity*/tingkat keparahan interaksi obat pasien osteoarthritis usia lanjut dengan kategori paling banyak minor sebesar 6,48%.



Gambar 8. Diagram *severity* interaksi obat pasien osteoarthritis usia lanjut

Pada Gambar 9 dapat dilihat distribusi level signifikansi interaksi obat pada pasien osteoarthritis usia lanjut paling banyak memiliki level signifikansi 5 sebesar 64,71%.



Gambar 9. Diagram signifikansi interaksi obat pasien osteoarthritis usia lanjut

Pembahasan

Jenis kelamin sampel paling banyak terjadi pada wanita. Hal ini sesuai dengan data yang ada bahwa angka kejadian osteoarthritis lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria [5]. Secara keseluruhan, di bawah usia 45 tahun frekuensi penderita osteoarthritis antara pria dan wanita relatif sama, tetapi di atas 50 tahun (setelah menopause) frekuensi osteoarthritis lebih banyak pada wanita daripada pria. Hal ini menunjukkan adanya peran hormonal pada patogenesis osteoarthritis [11]. Menurut penelitian Sumual *et al* [22] menunjukkan bahwa prevalensi penyakit osteoarthritis pada pasien yang berusia 61 tahun ke atas sebesar 65%. Dapat disimpulkan bahwa pasien lanjut usia dan lansia tua lebih rentan mengalami penyakit osteoarthritis karena lansia secara fisiologis terjadi kemunduran fungsi organ dalam tubuh dan juga hilangnya tulang rawan sendi sering ditemukan pada orang yang sudah berumur.

Berat badan yang berlebih berkaitan dengan tingginya resiko timbulnya penyakit osteoarthritis baik pada wanita maupun pria [18]. Kegemukan telah lama ditemukan sebagai faktor risiko yang terpenting dari penyebab dan progresi penyakit osteoarthritis. Kegemukan mengarah ke osteoarthritis tidak hanya karena penyebab mekanik saja tetapi juga efek metabolik [19]. Dengan meningkatnya berat tubuh, maka kartilago sendi yang sudah rusak akan semakin menanggung beban berlebih dan meningkatkan keluhan gejala klinis serta progresifitas penyakit osteoarthritis ini.

Peningkatan kadar asam urat sering dialami pada pria berusia di atas 40 tahun

karena produksi asam urat lebih tinggi terjadi pada pria (3,5-7 mg/dL) daripada wanita (2,6-6 mg/dL). Pada wanita terjadi setelah masa menopause, yaitu pada rentang usia 60-80 tahun yang mengalami penurunan hormon estrogen. Hormon esterogen berfungsi dalam membantu pengeluaran asam urat melalui urin karena kristal monosodium apabila mengendap didalam sendi sebagai akibat dari tingginya asam urat dalam darah atau hiperurisemia akan menyebabkan nyeri pada sendi sehingga mengakibatkan terjadinya osteoarthritis [20].

Timbulnya nyeri penderita osteoarthritis paling banyak pada sendi lutut, karena aktivitas fisik yang berat menyebabkan terjadinya peningkatan beban pada sendi lutut yang menyangga beban tubuh, sehingga menyebabkan terjadinya cedera sendi apabila berlangsung dalam jangka waktu yang lama [3].

Penyakit penyerta terbanyak adalah hipertensi. Hal ini berhubungan dengan karakteristik penderita osteoarthritis yang umumnya berusia tua, karena pada usia tersebut elastisitas pembuluh darah berkurang sehingga resistensi perifer total meningkat yang menyebabkan peningkatan tekanan darah [18].

Profil pengobatan pada pasien osteoarthritis usia lanjut di rumah sakit dr. H Koesnadi Bondowoso paling umum dokter meresepkan obat meloksikam dan ibuprofen. Menurut *American college of rheumatology*, pada pasien usia lanjut awalnya menggunakan pengobatan NSAID topikal, tetapi jika pengobatan topikal tidak memberikan efek klinis maka digunakan pengobatan NSAID oral sehingga memberikan efek klinis lebih cepat dalam meredakan nyeri. Hal ini menunjukkan bahwa NSAID oral merupakan obat pilihan utama untuk pengobatan osteoarthritis sesuai dengan literatur yang ada [21].

Durasi peresepan pada pasien osteoarthritis usia lanjut paling banyak menggunakan obat meloksikam paling lama 20 hari, dan ibuprofen paling lama 15 hari. Durasi peresepan diperoleh dari jumlah obat yang diresepkan oleh dokter. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Waranugraha *et al* [23] bahwa pengobatan osteoarthritis dilakukan dalam jangka waktu 15 hari sampai 120 hari karena osteoarthritis merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan serta berhubungan dengan usia dan produksi hormon.

Kejadian interaksi obat pada hasil penelitian ini dibawah angka 50% dari 108 sampel rekam medik, tetapi tetap membutuhkan

perhatian khusus dari farmasis karena pasien yang ditangani berusia lanjut (geriatri).

Jenis interaksi obat yang memiliki insidensi kejadian paling tinggi secara berurutan adalah meloksikam dengan *hydrochlortiazide*. Dari hasil penelitian yang dilakukan mekanisme interaksi obat secara farmakodinamika lebih banyak dari farmakokinetika. Interaksi farmakodinamik merupakan suatu interaksi karena efek suatu obat diubah oleh obat lain di lokasi kerjanya tanpa perubahan konsentrasi. Interaksi farmakokinetik dapat terjadi apabila obat presipitan mempengaruhi atau mengubah proses absorpsi, distribusi (ikatan protein), metabolisme dan ekskresi dari obat objek. Data signifikansi 5 paling banyak sehingga dapat dikategorikan interaksi obat yang masih diperbolehkan.

Pada tingkat kejadian potensi keparahan interaksi minor memiliki frekuensi paling banyak sehingga tambahan pengobatan tidak dibutuhkan untuk menangani efek interaksi obat. Apabila terjadi pada potensi keparahan mayor dan moderate diperlukan tambahan pengobatan.

Simpulan dan Saran

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa profil pengobatan pada pasien osteoarthritis di RSD dr H Koesnadi Bondowoso paling banyak menggunakan NSAID dengan jangka waktu selama 15-120 hari dan potensi interaksi obat yang terjadi kecil, hal ini dibuktikan dengan rendahnya interaksi obat hanya 15,74% dan memiliki level signifikansi 5 yang merupakan level terendah dalam sistem klasifikasi interaksi obat. Jadi secara keseluruhan penggunaan NSAID digunakan untuk terapi osteoarthritis pada pasien usia lanjut dan tidak menimbulkan banyak interaksi meskipun pasien memiliki penyakit penyerta lain yang mengharuskan pasien mengkonsumsi obat lain tetapi tetap perlu dilakukan monitoring obat karena pasien telah berusia lanjut.

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat melakukan observasi mengenai efek samping obat dan hasil terapi pengobatan penderita osteoarthritis usia lanjut dengan menggunakan metode selain deskriptif retrospektif.

Daftar Pustaka

- [1] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Gambaran kesehatan lanjut usia di Indonesia. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan; 2013.
- [2] Departemen Kesehatan RI. Pedoman pembinaan kesehatan usia lanjut bagi kesehatan, menteri program I dan menteri pembinaan program II. Jakarta: EGC; 2005.
- [3] Maharani EP. Faktor-faktor risiko osteoarthritis lutut (studi kasus di rumah sakit dr Kariadi Semarang). Semarang: Universitas Diponegoro; 2007.
- [4] Nainggolan O. Prevalensi dan determinan penyakit rematik di Indonesia. Majalah Kedokteran Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2009; 59 (12).
- [5] Price SA, Wilson LM. Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit edisi 6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006.
- [6] Departemen Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2007. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik; 2008.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Osteoarthritis; 2013 [21 Oktober 2014]. <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>.
- [8] Rachmawati F, I Dewa PP, Wasilah R & Syed ASS. Adverse drug reactions (ADRs) in geriatric hospitalized patients. MFI. 2008; 19 (4): 185-190.
- [9] Manjoer AM. Kapita selekta kedokteran. Jakarta: Media Aesculapius; 2004.
- [10] Tobat SR. Identifikasi PIP (potentially inappropriate prescription) dan ADR (adverse drug reaction) pada pasien geriatri di bagian/SMF rawat inap penyakit dalam. Padang: Program Studi Farmasi Program Pasca Sarjana Universitas Andalas; 2011.
- [11] Soeroso S, Isbagio H, Kalim H, Broto R, Pramudiyo R. Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi IV. Jakarta: FK-UI; 2007.
- [12] Departemen Kesehatan. Pharmaceutical care untuk pasien penyakit arthritis rematik. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik; 2006.
- [13] Hansen KE, Elliot ME. Osteoarthritis, pharmacotherapy, a pathophysiological approach. McGraw-Hill; 2005.

- [14] Sellam J, Beaumont GH, Barenbaum F. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. In EULAR Compendium in Rheumatic disease; 2009.
- [15] Tatro DS. Drug interaction fact. San Fransisco: Wolter Kluwer Health, Inc; 2009.
- [16] Stockley IH. Drug interaction 7th edition. London, UK: The Pharmaceutical Press; 2008.
- [17] Drugs Interactions Checker [internet]. New Zealand: Drugs interactions checker; 2015 [6 May 2015]. www.drugs.com/drugs-interactions.html.
- [18] Soeroso J, Isbagio H, Kalim H, Broto R & Pramudiyo R. Osteoarthritis. Dalam Sudoyo, Aru W, Setiyohadi B, Alwi IK., et al., editor. Buku Ajar: Ilmu Penyakit Dalam jilid III. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
- [19] Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. BMC Musculoskeletal Disorders. 2012; 14:123.
- [20] Setyoningsih R. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hiperurisemia pada pasien rawat jalan RSUP dr. Kariadi Semarang. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2009.
- [21] Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al., American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care & Research. 2012; 64 (4): 465-474.
- [22] Sumual AS, Danes VR, Lintong F. Pengaruh berat badan terhadap gaya gesekan dan timbulnya osteoarthritis pada orang di atas 45 tahun di RSUP Prof Dr R D Kandou Manado. Jurnal e-Biomedik (eBM). 2013; 1 (1): 140-146.
- [23] Waranugraha Y, Suryana BPP, Pratomo B. Hubungan pola penggunaan OAINS dengan gejala klinis gastropati pada pasien reumatik. JKB. 2010; 26 (2): 107-112.