


Studi Penggunaan Obat Pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB Periode 2019

Baiq Leny Nopitasari^{a*}

^aProgram Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

¹baiqleny.nopitasari@gmail.com*

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
<p>Diterima : 11-06-2022 Disetujui : 14-07-2022</p>	<p>Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif pada sendi yang bisa terjadi pada bagian pinggang dan lutut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pasien osteoarthritis, profil pengobatan dan untuk menyesuaikan tata laksana pengobatan apakah sudah sesuai dengan pedoman yang ada yaitu American College of Rheumatology (ACR). Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan jenis penelitian deskriptif kategorik. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif pada rekam medik pasien menggunakan lembar pengumpulan data. Hasil penelitan menunjukkan bahwa osteoarthritis lebih banyak terdapat pada wanita dengan usia lanjut pertengahan (60-74) tahun, dimana 43,83% pasien termasuk kategori obesitas. Osteoarthritis paling banyak terjadi pada ibu rumah tangga dimana osteoarthritis paling sering menyerang lutut dikarenakan beban pada lutut yang berat. Pengobatan paling banyak menggunakan NSAID oral meloxicam 49,31%. Pengobatan menggunakan meloxicam sudah sesuai dengan pedoman ACR dimana meloxicam merupakan salah satu obat pilihan utama pasien osteoarthritis dikarenakan efek samping terhadap saluran cerna paling sedikit dibandingkan dengan NSAID yang lain.</p>
<p>Kata kunci: Osteoarthritis; Studi Penggunaan Obat; American College of Rheumatology.</p>	<p>ABSTRACT</p> <p>Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease in the joints that can occur in the waist and knees. This study aims to determine the profile of osteoarthritis patients, therapeutic profiles and to regulate therapeutic management in accordance with existing guidelines, namely the American College of Rheumatology (ACR). This research uses observational method with categorical descriptive research type. Data collection was performed retrospectively on the patient's medical records using a data collection sheet. The results showed more osteoarthritis in women with elderly (60-74) years, of which 43.83% of patients were categorized as obese. Osteoarthritis is most common in housewives where osteoarthritis is most common in the knees due to heavy. The most common treatment using NSAIDs is oral meloxicam 49.31%. Treatment using meloxicam is in accordance with ACR guidelines while meloxicam is one of the main drugs for osteoarthritis due to the least side effects on the gastrointestinal tract compared with other NSAIDs.</p> <p>This is an open access article under the CC-BY-SA license.</p> 
<p>Key word: Osteoarthritis; Drug Use Studies; American College of Rheumatology.</p>	

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) merupakan kelainan kronik, progresif yang ditandai dengan hilangnya kartilago artikular, terutama pada tangan, lutut, panggul, dan tulang belakang. Osteoarthritis merupakan hasil dari peristiwa mekanis dan biologis

yang mengganggu kopling normal dari degradasi dan sintesis kartilago artikular, kondrosit, dan matriks ekstraselular, serta tulang subkondral. (CDC, 2017; Reid, 2012; Hunter, 2011).

Osteoarthritis merupakan bentuk yang paling umum dari arthritis. Gangguan ini lebih banyak pada perempuan dari pada laki-laki dan terutama

ditemukan pada orang-orang yang berusia ≥ 45 tahun. Penyakit ini dianggap sebagai suatu proses penuaan normal, sebab insidensi OA bertambah dengan bertambahnya usia (Hatefi, 2019; Wang, 2018; Ganji, 2018). OA pada usia 45-54 tahun mencapai 46,3 %, usia 55-64 tahun mencapai 56,4 %, usia 65-74 tahun mencapai 62,9% dan usia >75 tahun mencapai 65,4 % (Depkes, 2018).

Berdasarkan data World Health Organization (WHO), OA masih merupakan salah satu dari sepuluh penyakit yang paling menyebabkan disabilitas di Negara maju. WHO memperkirakan bahwa penduduk lanjut usia (lansia) di Indonesia pada tahun 2020 akan mencapai angka 11,34% atau tercatat 28,8 juta orang. Hal ini menyebabkan Indonesia menjadi negara dengan jumlah penduduk lansia terbesar di dunia (Maharani, 2007).

Nyeri adalah salah satu manifestasi dari OA yang merupakan sensasi tidak nyaman dan pengalaman emosional yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang sedang atau potensial terjadi. Nyeri OA melibatkan integrasi komponen sensorik, afektif, dan kognitif yang mengintegrasikan berbagai mekanisme seluler di tingkat sistem saraf perifer (sendi) dan sentral (spinal and supraspinal). Nyeri pada OA juga melibatkan peran berbagai mediator inflamasi, seperti Interleukin-1, tumor necrosis factor- α (TNF α), dan prostaglandin E2 (PGE2) (Epstein, 2008).

Berdasarkan guideline terapi OA dari American College Of Rheumatology (ACR), terapi OA dapat dibagi menjadi dua yakni terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi untuk mengatasi OA di antaranya penurunan berat badan, terapi fisik, olahraga, terapi manual, operasi, electrotherapy, thermotherapy, akupuntur, serta penggunaan aid and device. Terapi farmakologi lini pertama pada OA adalah analgesik non opioid yaitu NSAID (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). NSAID merupakan analgesik yang bekerja untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang, aktivitas NSAID ini bekerja pada system saraf pusat, yaitu menghambat sintesis prostaglandin dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) (Cutolo, 2015; Kolasinski, 2020).

Selain itu, terdapat sediaan analgesik topikal seperti Capsaicin. Sediaan ini dapat digunakan sendiri atau dapat dikombinasikan dengan NSAID oral. Untuk pasien yang berusia diatas 75 tahun disarankan untuk menggunakan analgesik topikal. Bila efek yang dihasilkan kurang kuat, maka digunakan oral NSAID. Parasetamol dan/atau NSAID topikal harus dipertimbangkan sebelum NSAID oral, inhibitor siklooksigenase-2 (COX-2) atau opioid (Hochberg et al, 2012).

Tingginya prevalensi osteoarthritis pada lansia dan banyaknya macam obat yang digunakan sebagai pilihan untuk terapi OA sehingga menimbulkan adanya resiko efek samping obat. Pasien OA di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB pada tahun 2018 sebanyak 133 pasien dengan usia rata-rata >50 tahun, dimana menurut WHO usia tersebut termasuk dalam kategori lansia. Obat yang diterima pasien rata-rata lebih dari tiga macam obat. Oleh karena itu, diperlukan adanya penelitian mengenai studi penggunaan obat pada pasien osteoarthritis di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB yang meliputi jenis obat, dosis, frekuensi penggunaan, rute pemberian dan lama penggunaan obat untuk mengevaluasi ketepatan terapi yang diterima oleh pasien OA.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain observasional dengan metode deskriptif kategorik. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data retrospektif untuk mendeskripsikan studi penggunaan obat pada pasien OA di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB.

Populasi dalam penelitian adalah seluruh pasien yang didiagnosis penyakit OA di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB selama periode tahun 2019. Sampel dalam penelitian ini adalah rekam medik pasien OA di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB selama periode tahun 2019 yang memenuhi kriteria inklusi.

Sampel penelitian dihitung menggunakan rumus berikut :

$$d = \frac{Z_{\alpha} \cdot Q}{d}$$

Keterangan :

Z_{α} = deviat baku alfa

Q = I - P

d = presisi

Hasil perhitungan didapatkan sebanyak 73 sampel minimal yang digunakan dalam penelitian ini. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien rawat jalan yang didiagnosis OA, usia ≥ 46 tahun, pasien OA dengan atau tanpa komplikasi, dan pasien OA yang mempunyai rekam medik lengkap dan bisa terbaca. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan non random sampling, yaitu consecutive sampling, dimana sampel yang digunakan berdasarkan pertimbangan peneliti dan berdasarkan pada ciri atau sifat populasi yang telah

diketahui sebelumnya. Data dikumpulkan dari rekam medik, dimana data yang diambil yaitu: profil pasien dan profil pengobatan pasien meliputi jenis obat, dosis, frekuensi pemberian, dan rute pemberian.

Pengolahan Data

Pengolahan data secara deskriptif dilakukan dengan cara memasukkan data yang diperoleh dari lembar pengumpulan data ke dalam tabel induk kemudian ditampilkan dalam bentuk tabel, grafik dan uraian. Data yang dihasilkan yaitu: kajian penggunaan terapi OA meliputi jenis obat, dosis, frekuensi pemberian, dan rute pemberian

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat yang merupakan upaya untuk mendeskripsikan penggunaan obat pada pasien OA. Penelitian yang dilakukan dalam kurun waktu 1 bulan yaitu pada Maret 2020 ini telah mendapatkan izin dari RSUDP NTB dengan nomor 070/240/RSUDP-NTB. Pengambilan data menggunakan lembar pengumpulan data berupa data rekam medik pasien yang menjalani rawat jalan di rumah sakit tersebut. Terdapat 73 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Semua pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dapat dilihat di tabel I.

Tabel I. Profil Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut Di Instalasi Rawat Jalan RSUDP NTB Tahun 2019

Profil Pasien	Jenis Kelamin	Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		Pria	32	43,83
		Wanita	41	56,16
		Total	73	100
Usia	Pria	Usia lanjut awal (45-59 tahun)	3	4,10
		Usia Lanjut pertengahan (60-74 tahun)	23	31,50
		Lansia Tua (75-90 tahun)	6	8,21
	Wanita	Usia lanjut awal (45-59 tahun)	2	2,73
		Usia Lanjut pertengahan (60-74 tahun)	19	26,02
		Lansia Tua (75-90 tahun)	20	27,39
	Total	73	100	
BMI	Pria	Kurus	0	0
		Normal	6	8,21
		Gemuk	17	23,28
		Obesitas	9	12,32
	Wanita	Kurus	0	0
		Normal	9	12,32
		Gemuk	18	24,65
		Obesitas	14	19,17
		Total	73	100

Hasil dari tabel I menunjukkan jenis kelamin pasien paling banyak adalah wanita, dimana jumlah wanita yang menderita OA sebanyak 41 orang (56,16%), sedangkan jumlah laki-laki yang menderita OA sebanyak 32 orang (43,83%). Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa angka

kejadian OA lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. Pada usia diatas 50 tahun (setelah menopause) frekuensi OA lebih banyak pada wanita dibandingkan pada pria. Hal ini menunjukkan adanya peran hormonal pada patogenesis OA (Soeroso et al, 2009; Fang et al, 2015; Bawa, 2016; Xue et al, 2018). Peran hormonal pada patogenesis OA adalah adanya pengaruh hormon estrogen, dimana salah satu fungsinya adalah membantu sintesa kondrosit dalam matriks tulang dan jika estrogen menurun maka sintesa kondrosit akan menurun sedangkan aktivitas lisosom meningkat, hal inilah yang menyebabkan OA banyak terjadi pada wanita (Fahad, 2009; Phinyomark, 2016; Cho, 2011).

Dari segi usia pada pria dengan kategori usia lanjut awal (45-59 tahun) sebanyak 3 pasien (4,10%), kategori usia lanjut pertengahan (60-74 tahun) sebanyak 23 pasien (31,50%) dan kategori lanjut usia tua (75-90 tahun) sebanyak 6 pasien (8,21%). Pada wanita dengan kategori usia lanjut awal (45-59 tahun) sebanyak 2 pasien (2,73%), kategori usia lanjut pertengahan (60-74 tahun) sebanyak 19 pasien (26,02%) dan kategori lanjut usia tua (75-90 tahun) sebanyak 20 pasien (27,39%). Menurut penelitian Sudo et al, 2008 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit OA pada pasien yang berusia 61 tahun keatas sebanyak 65% dari rata-rata usia penderita OA. Pasien lansia lebih rentan mengalami penyakit OA karena lansia secara fisiologis mengalami kemunduran fungsi organ dalam tubuh dan penurunan sintesis proteoglikan yang menyebabkan tulang rawan sendi lebih rentan terhadap tekanan dan kurang elastis sehingga tulang rawan sendi menjadi menipis, rusak dan menimbulkan gejala OA seperti nyeri sendi, kaku dan deformitas (Yoo, 2018; Fernandes, 2015).

Berat pada pasien wanita penderita OA terdistribusi menjadi 9 pasien dengan kategori normal, 18 pasien dengan kategori gemuk dan 14 pasien dengan kategori obesitas, sedangkan pada pria sebanyak 6 pasien dengan kategori normal, 17 pasien dengan kategori gemuk, dan 9 pasien dengan kategori obesitas. Berat badan yang berlebih menyebabkan tingginya resiko timbulnya penyakit OA baik pada wanita maupun pria (Misra et al, 2018). Obesitas dijadikan sebagai faktor resiko yang terpenting dari penyebab dan progresi penyakit OA. Obesitas mengarah ke OA tidak hanya karena penyebab mekanik saja tetapi juga efek metabolik (Yusuf, 2012). Kegemukan menjadi salah satu faktor terjadinya OA, hal ini karena berat badan yang berlebih akan menyebabkan beban-beban mekanik yang ditanggung sendi lutut meningkat, sehingga menyebabkan semakin besar kemungkinan untuk terjadinya penurunan fungsi kartilago sendi. Dengan

meningkatnya berat badan, maka kartilago sendi yang sudah rusak akan semakin menanggung beban berlebih dan meningkatkan keluhan gejala klinis serta progresifitas penyakit OA (Chu, 2018; Senol, 2019).



Gambar 1. Profil Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut Berdasarkan Pekerjaan

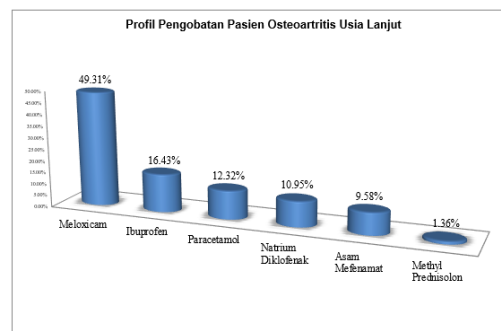
Berdasarkan gambar 1 dapat dilihat data pekerjaan pasien yaitu, IRT sebanyak 23 pasien (31,50%), PNS sebanyak 18 pasien (24,65%), Swasta sebanyak 15 pasien (20,54%) dan pensiunan sebanyak 13 pasien (17,80%). Dari data pekerjaan pasien, OA paling banyak terjadi pada Ibu Rumah Tangga (IRT) sebanyak 23 pasien (31,50%). Ibu Rumah Tangga adalah wanita yang mengatur penyelenggaraan berbagai macam pekerjaan rumah tangga. Pekerjaan sehari-hari tersebut dapat menyebabkan OA karena beban yang ditumpukan pada sendi tertentu dan terjadi terus menerus dalam jangka waktu yang lama seperti untuk berdiri, menunduk, berjalan jauh, mengangkat dan memindahkan benda-benda berat. Pekerjaan-pekerjaan tersebut dapat menyebabkan OA apabila ditambah dengan sikap badan yang salah dalam melakukan pekerjaan sehari-hari (Zhou, 2019; Herquelot, 2015).



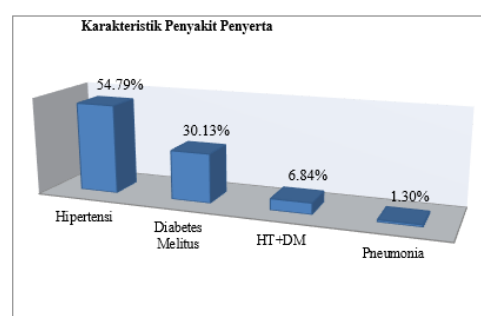
Gambar 2. Profil Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut Berdasarkan Lokasi Sendi Yang Mengalami Nyeri

Berdasarkan gambar 2 dapat dilihat bahwa distribusi timbulnya nyeri paling banyak terjadi pada sendi lutut sebanyak 32 pasien (43,83%), sendi tangan sebanyak 15 pasien (20,54%), sendi kaki sebanyak 13 pasien (17,80%) dan sendi panggul sebanyak 13 pasien (17,08%). Angka kejadian timbulnya nyeri pada penderita OA paling banyak pada sendi lutut yaitu sebanyak 75%, dimana 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 (Murphy, 2016; Allen, 2015; Smith, 2018).

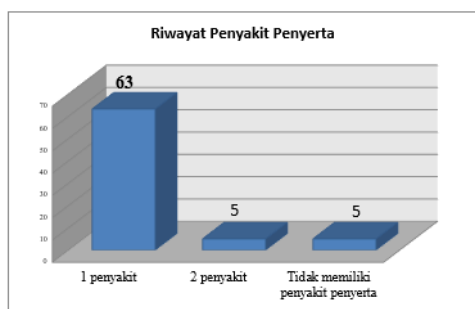


Gambar 3. Profil Distribusi Penyakit Penyerta Pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut



Gambar 4. Diagram Distribusi Persentase Berdasarkan Penyakit Penyerta

Berdasarkan gambar 3 dan 4, pasien OA lansia memiliki riwayat penyakit penyerta, diantaranya: 1 penyakit penyerta sebanyak 63 pasien, 2 penyakit penyerta sebanyak 5 pasien dan tanpa penyakit penyerta sebanyak 5 pasien yang terbagi dalam beberapa karakteristik penyakitnya, yaitu: hipertensi sebesar 54,79%, diabetes mellitus sebesar 30,13% dan pneumonia sebesar 1,3%. Penyakit penyerta terbanyak adalah hipertensi dengan presentase 54,79%. Hal ini berhubungan dengan karakteristik penderita OA yang umumnya berusia lansia, dimana pada usia tersebut elastisitas pembuluh darah berkurang sehingga resistensi perifer total meningkat yang menyebabkan peningkatan tekanan darah yang menyebabkan peningkatan tekanan darah (Zhang, 2017). Adanya penyakit hipertensi juga akan berpengaruh terhadap pengobatan OA dimana golongan obat NSAID dapat menyebabkan munculnya hipertensi/memperberat hipertensi yang sudah ada sehingga dapat berakibat pada peningkatan efek samping obat (Veronese, 2018). NSAID juga dapat menurunkan efek antihipertensi tiazid/diuretik kuat sehingga tekanan darah harus dimonitor sejak awal/selama terapi dengan NSAID (Alice, 2017).



Gambar 5. Profil Pengobatan Pada Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut

Berdasarkan gambar 5 dapat dilihat profil pengobatan untuk terapi OA. Meloxicam paling umum digunakan sebesar 49,31%, asam mefenamat sebesar 9,58%, natrium diklofenak sebesar 10,96%, paracetamol sebesar 12,32%, ibuprofen sebesar 16,43% dan methylprednisolon sebesar 1,63%.

Profil pengobatan pada pasien OA lansia di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB yang paling sering diresepkan adalah meloxicam sebanyak 49,31%. Meloxicam merupakan obat golongan NSAID yang dapat digunakan untuk pengobatan OA. Meloxicam dapat menghambat COX-2 sepuluh kali lebih baik dibandingkan dengan COX-1 sehingga efek samping terhadap saluran cerna paling sedikit dibandingkan dengan NSAID yang lain. Penggunaan obat inhibitor COX-2 lebih diutamakan untuk menghindari terjadinya efek gastrointestinal pada lansia karena pasien OA membutuhkan terapi jangka panjang sehingga dipilih meloxicam yang lebih aman dengan tujuan untuk mengurangi gangguan saluran cerna (Curtis et al, 2019; Hussain, 2018; Copper, 2019).

Meloxicam bekerja dengan menghambat enzim yang memproduksi prostaglandin yaitu senyawa yang dilepas tubuh yang menyebabkan rasa sakit dan inflamasi, dengan menghambat prostaglandin akan mengurangi rasa sakit serta inflamasi (Bekker, 2018; Roughan, 2016; Najafi, 2015). Obat lain yang diresepkan selanjutnya adalah ibuprofen sebanyak 16,43%. Ibuprofen memiliki toksisitas rendah dan jarang mengalami efek samping serta dapat membantu mencegah perburukan kerusakan tulang rawan kartilago dan sinovium pada pasien OA (Marzoli, 2019; Le, 2018; Duncan, 2015). Obat lain yang juga diresepkan adalah, paracetamol sebanyak 12,32%, natrium diklofenak sebanyak 10,95%, asam mefenamat sebanyak 9,58% dan methylprednisolon sebanyak 1,36%.

Menurut Kolasinski, 2020, pada pasien lansia awalnya menggunakan pengobatan analgesik non

opioid seperti paracetamol. Namun NSAID dinyatakan lebih unggul untuk mengatasi nyeri pada OA mulai dari nyeri ringan hingga sedang baik itu OA tangan, lutut maupun pinggul, sehingga memberikan efek klinis lebih cepat dalam meredakan nyeri. Hal ini menunjukkan bahwa NSAID oral merupakan obat pilihan utama untuk pengobatan OA sesuai dengan literatur yang ada. Keberhasilan NSAID mengatasi nyeri berkaitan dengan mekanisme kerjanya menghambat COX-2. Pengobatan OA di RSUD NTB sesuai dengan literatur dimana untuk terapi awal pada pasien usia lanjut menggunakan NSAID oral.

Dosis yang diberikan untuk masing-masing obat yaitu meloxicam 7,5 mg dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari dan 15 mg dengan frekuensi pemberian 1 kali sehari dengan dosis maksimum 15 mg per hari, ibuprofen 200 mg dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari dengan dosis maksimum 2000 mg per hari, na-diklofenak 50 mg dengan frekuensi pemberian 3 kali sehari dengan dosis maksimum 150 mg per hari, asam mefenamat 500 mg dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari dengan dosis maksimum 1000 mg per hari, paracetamol 300 mg dengan frekuensi pemberian 3 kali sehari dengan dosis maksimum 4.000 mg per hari dan methylprednisolon 16 mg dengan frekuensi pemberian 1 kali sehari dengan dosis maksimum 40 mg per hari. Hal ini sesuai dengan guideline terapi yang dijadikan sebagai acuan yaitu American College of Rheumatology, untuk pasien OA yaitu dosis yang diberikan per hari tidak melebihi dosis maksimum.

Simpulan

Profil pasien OA lansia di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB berdasarkan jenis kelamin paling banyak terjadi pada wanita dengan kategori usia paling banyak adalah usia lanjut. Profil distribusi OA paling banyak terjadi pada OA sendi lutut dan sebagian besar berat badan pasien OA menunjukkan kategori obesitas. Profil pengobatan OA di RSUD Provinsi NTB paling banyak menggunakan obat golongan NSAID yaitu meloxicam. Tata laksana pengobatan pasien osteoarthritis di RSUD Provinsi NTB sudah sesuai dengan guideline terapi *American College Of Rheumatology* (ACR) yaitu pengobatan menggunakan meloxicam merupakan salah satu pengobatan pilihan utama pasien OA.

Saran

Untuk penelitian lanjutan, sebaiknya dikembangkan dengan pendekatan prospektif sehingga dapat menganalisis lebih lanjut pengaruh

penggunaan meloxicam terutama terhadap outcome nyeri yang dirasakan oleh pasien OA.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram beserta Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat atas dukungan dan kesempatan yang diberikan sehingga penelitian dapat berlangsung dengan baik.

Daftar Pustaka

- Alice C, Jeremie S, Francis B. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017; 29 (2): 214-222. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000373>
- Allen KD, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(3): 276–283. doi: 10.1097/BOR.0000000000000161
- Bawa HS, Weick JW, Dirchl DR. Gender Disparities in Osteoarthritis-Related Health Care Utilization Before Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2016; 31(10): 2115-2118.
- Bekker A, Klopping C, Collingwood S. Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018; 34(4): 450–457. doi: 10.4103/joacp.JOACP_133_18
- Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Osteoarthritis [Serial on Line] <http://www.CDC.90V/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>. [diakses tanggal 21 September 2020]
- Cho HJ, Chang CB, Kim KW, et al. Gender and Prevalence of Knee Osteoarthritis Types in Elderly Koreans. *The Journal of Arthroplasty*. 2011; 26 (7): 994-999.
- Chu IJH, Lim AYT. Effects of meaningful weight loss beyond symptomatic relief in adults with knee osteoarthritis and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2018; 19(11): 1597-1607. <https://doi.org/10.1111/obr.12726>
- Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say?. *Drugs & Aging*. 2019; 36 (1): S15–S24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>
- Curtis E, Fuggle N, Shaw S, Spooner L, Ntani G, Parsons C, et al. Safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019; 36(1). <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00664-x>
- Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, Punzi L, Reginster JY. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015; 44(6): 611-617.
- Departemen Kesehatan R.I. 2018. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2017. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Duncan H, Nadine K, Owen OD, et al. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *PAIN*. 2015; 156 (7): 1301-1310. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000176
- Epstein, B.J. Osteoarthritis In: Dipiro, JT. Gums, GJ. Hall, Karen. Burns, Marie A. Wells, Barbara G. Schwinghamer. Tery L. Malone. Partick M. Kolesar, Jill M. Rotschafer. V. 2008. *Pharmacoterapy Pinciples and Practice*. 8th Ed. New York; The McGraw-Hill Companies Inc. 879-890
- Fahad H, Andrew T, Anita W, et al. Women have increased rates of cartilage loss and progression of cartilage defects at the knee than men: a gender study of adults without clinical knee osteoarthritis. *Menopause*. 2009; 16 (4): 666-670. doi: 10.1097/gme.0b013e318198e30e
- Fang WH, Huang GS, Chang HF, et al. Gender differences between WOMAC index scores, health-related quality of life and physical performance in an elderly Taiwanese population with knee osteoarthritis. *BMJ Open*. 2015; 5: e008542. Doi:10.1136/bmjopen-2015-008542.
- Fernandes M, Fernandes K, Marquez AS, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals. *Cytokine*. 2015; 75(2): 316-320. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.07.020>
- Ganji R, Pakniat A, Armat MR, Tabatabaeichehr M, Mortazavi H. The Effect of Self-Management Educational Program on Pain Intensity in Elderly Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical

- Trial. *Journal of Medical Sciences*. 2018 Jun 20; 6(6):1062-1066. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.225>
- Harquemet E, Bodin J, Petit A, et al. Incidence of Chronic and Other Knee Pain in Relation to Occupational Risk Factors in a Large Working Population. *Ann. Occup. Hyg.* 2015; 59(6): 797–811. doi:10.1093/annhyg/mev010
- Hatefi, M., Parvizi, R., Borji, M., Tarjoman, A. Effect of Self-Management Program on Pain and Disability Index in Elderly Men with Osteoarthritis. *Anesth Pain Med.* 2019 August; 9(4):e92672. doi: 10.5812/aapm.92672.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College Of Rheumatology Recommendation for the Use Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies In Osteoarthritis of the Hand, Hip, and knee. *Arthritis Care & Research.* 2012; 64(4): 465-474
- Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis—the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:13–22.
- Hussain SA, Marouf BH, Ali ZS, Ahmmad RS. Efficacy and safety of co-administration of resveratrol with meloxicam in patients with knee osteoarthritis: a pilot interventional study. *Clinical Interventions in Aging.* 2018; 13: 1621–1630.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research.* 2020; 72(2): 149–162. Doi 10.1002/acr.24131.
- Le TT, Kuplicki R, Yeh HW, et al. Effect of Ibuprofen on BrainAGE: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Exploratory Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging.* 2018; 3(10): 836-843. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.05.002>
- Maharani, E.P. 2007. Faktor-faktor Risiko Osteoarthritis Lutut (Study Kasus di Rumah Sakit dr Kariadi Semarang). Tesis. Magister Epidemiologi Program Pascasarjana. Universitas Diponegoro. Semarang
- Marzoli F, Marianecchi C, Rinaldi F, et al. Long-Lasting, Antinociceptive Effects of pH-Sensitive Niosomes Loaded with Ibuprofen in Acute and Chronic Models of Pain. *Pharmaceutics.* 2019; 11(2): 62. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020062>
- Misra D, Fielding RA, Felson DT, et al. Risk of Knee Osteoarthritis With Obesity, Sarcopenic Obesity, and Sarcopenia. *Arthritis and Rheumatology.* 2019; 71(2): 232-237. <https://doi.org/10.1002/art.40692>
- Murphy LB, Moss S, Do BT, et al. Annual Incidence of Knee Symptoms and Four Knee Osteoarthritis Outcomes in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care and Research.* 2016; 68(1): 55-65. <https://doi.org/10.1002/acr.22641>
- Najafi HZ, Oshagh M, Salehi P, et al. Comparison of the effects of preemptive acetaminophen, ibuprofen, and meloxicam on pain after separator placement: a randomized clinical trial. *Progress in Orthodontics.* 2015; 16:34. DOI 10.1186/s40510-015-0104-y.
- Phinyomark A, Osis ST, Hetingga BA, et al. Gender differences in gait kinematics for patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2016; 17:157. DOI 10.1186/s12891-016-1013-zReid, C., Shengelia, R., Parker, S. Pharmacologic Management of Osteoarthritis-Related Pain in Older Adults. *The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery.* 2012; 8: 159-164.
- Roughan JV, Bertrand HGMJ, Isles HM. Meloxicam prevents COX-2-mediated post-surgical inflammation but not pain following laparotomy in mice. *European Journal of Pain.* 2016; 20(2): 231-240. <https://doi.org/10.1002/ejp.712>
- Senol O, Gundogdu G, Gundogdu K, Miloglu FD. Investigation of the relationships between knee osteoarthritis and obesity via untargeted metabolomics analysis. *Clinical Rheumatology.* 2019; 38: 1351–1360.
- Smith BE, Selfe J, Thacker D, et al. Incidence and prevalence of patellofemoral pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018; 13(1): e0190892. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190892>

- Soeroso J, Isbagia H, Klaim H, et al. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Ke-6. 2014. Jakarta: Internal Publishing Ha: 3197-3209.
- Sudo A, Miyamoto N, Horikawa K, et al. Prevalence and risk factors for knee osteoarthritis in elderly Japanese men and women. *Journal of Orthopaedic Science*. 2008; 13(5): 413-418. <https://doi.org/10.1007/s00776-008-1254-2>
- Veronese N, Stubbs M, Smith TO, et al. Knee Osteoarthritis and Risk of Hypertension: A Longitudinal Cohort Study. *Rejuvenation Research*. 2018; (21)1. <https://doi.org/10.1089/rej.2017.1917>
- Wang K, Kim HA, Felson DT, Xu L, Kim DH, Nevitt MC, et al. Radiographic knee osteoarthritis and knee pain: Cross-sectional study from five different racial/ethnic populations. *Sci Rep*. 2018;8(1):1364. doi: 10.1038/s41598-018-19470-3.
- Xue XT, Zhang T, Cui SJ, et al. Sexual dimorphism of estrogen-sensitized synoviocytes contributes to gender difference in temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Disease*. 2018; 24 (8): 1503-1513. <https://doi.org/10.1111/odi.12905>.
- Yoo JJ, Kim DH, Kim HA. Risk factors for progression of radiographic knee osteoarthritis in elderly community residents in Korea. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018; 19: 80. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1999-5>
- Yusuf E. Metabolic Factors In Osteoarthritis: Obese People Do Not Walk On Their Hands. *Arthritis Research and Therapy*. 2012; 14:123.
- Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(32): e7584. doi:10.1097/MD.0000000000007584
- Zhou M, Yang S, Guo Y, et al. Shift work and the risk of knee osteoarthritis among Chinese workers: a retrospective cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 2019. online first. doi:10.5271/sjweh.3861.