

REPORT OF THE PLAGIARISM CHECK

THE REPORT CERTIFIES THAT THE ATTACHED WORK
***PERBANDINGAN INTERAKSI OBAT DAN PERMASALAHAN DOSIS
PADA PASIEN OSTEOARTHRITIS DI DUA RUMAH SAKIT***
WAS CHECKED WITH THE PLAGIARISM PREVENTION SERVICE PLAGRAMME.COM

AND HAS:
SIMILARITY

15%

RISK OF THE PLAGIARISM

24%

PARAPHRASE

1%

IMPROPER CITATIONS

0%

File name: FIX-02. CEK Perbandingan Interaksi Obat dan Pemrasalahan Dosis pada
Pasien Osteoarthritis di dua Rumah Sakit.docx
File checked: 2019-02-21
Report generated: 2019-02-21

PERBANDINGAN INTERAKSI OBAT DAN PERMASALAHAN DOSIS PADA PASIEN *OSTEOARTHRITIS* DI DUA RUMAH SAKIT

Riska Octaviana, Didik Setiawan, Susanti

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. Raya Dukuhwaluh, PO BOX 202, Purwokerto 53182
Email: riskaocaviana19@yahoo.com (Riska Octaviana)

ABSTRAK

Osteoarthritis lebih banyak dialami pada pasien dengan usia lanjut. Hal ini disebabkan karena pasien dengan usia lanjut dapat mengalami penyakit komplikasi sehingga memerlukan banyak obat untuk mengatasinya. Penggunaan obat yang terlalu banyak kemungkinan besar dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat dan permasalahan dosis. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan tingkat kejadian interaksi obat dan permasalahan dosis pada pengobatan *osteoarthritis* di dua rumah sakit. Jenis penelitian ini merupakan observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* dan metode pengambilan data secara retrospektif dari rekam medik pasien. Analisis data dilakukan (id.123dok.com) secara bivariat dengan *chi square test* menggunakan program SPSS. Hasil statistik *chi square test* menunjukkan bahwa kejadian interaksi obat terdapat perbedaan yang bermakna antara RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto dan RS Wijaya Kusuma ($p=0,021$), sedangkan pada permasalahan dosis tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto dan RS Wijaya Kusuma ($p=0,140$). Tingkat kejadian interaksi obat terdapat perbedaan antara di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto dan RS Wijaya Kusuma, sedangkan kejadian permasalahan dosis tidak terdapat perbedaan antara RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto dan RS Wijaya Kusuma.

Kata kunci: *osteoarthritis*, interaksi obat, dosis, dua rumah sakit.

ABSTRACT

Osteoarthritis disease is more common in geriatric patients, whom can suffer complications that require many medication to overcome. Too much medicine used is likely to lead to drug interactions and dosage problems. This research was done to study drug interaction and dosing problems of osteoarthritis patient in two hospital. The method of this research was analytic observational through cross sectional design and retrospective data finding from patient medical record. Researcher used chi square test in bivariate analysis with SPSS. Statistical results showed that the incidence of drug interactions were significantly difference between RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto and RS Wijaya Kusuma ($p=0.021$), while in dosage problems, there weren't significant differences between RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto dan RS Wijaya Kusuma ($p=0.140$). The incidence of drug interactions were significantly difference between RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto and RS Wijaya Kusuma, in contrast to the incidence of dosage problems.

Key words: *osteoarthritis, drug interaction, dosage, two hospital.*

Pendahuluan

Osteoarthritis merupakan penyakit inflamasi, dimana penyakit ini ditandai dengan hilangnya progresif dari sendi tulang rawan yang dapat menyebabkan rasa sakit dan kecacatan (Sinkov dan Cimet, 2003). Prevalensi penderita *osteoarthritis* yang dialami oleh penduduk Jepang pada tahun 2006 mencapai 202 pasien yang terdiri dari 87 (35,6%) pria dan 115 (42,4%) wanita (Horikawa dkk., 2006).

Hasil penelitian di Kanada menunjukkan bahwa 244 pasien yang didiagnosa *osteoarthritis* teridentifikasi mengalami interaksi obat sebesar 14% (Putnam dkk., 2006). Di Amerika Serikat kejadian permasalahan dosis telah dialami oleh 316 pasien yang didiagnosa *osteoarthritis*, untuk pasien yang mengalami dosis kurang sebesar 15,1% dan 4% mengalami dosis berlebih (Ernst dkk., 2003).

Permasalahan dosis berlebih dapat terjadi karena pada pasien *osteoarthritis* mengalami rasa nyeri sehingga dosis anti inflamasi yang diberikan mengambil dosis maksimum (Ernst dkk., 2003). Dari hasil penelitian di atas, dapat terjadi permasalahan terapi pada penderita *osteoarthritis* yang disebabkan oleh dosis berlebih, dosis kurang dan interaksi obat sehingga dapat menimbulkan efek samping yang tidak diharapkan dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Tingkat kejadian interaksi obat pada penyakit *osteoarthritis* dipengaruhi oleh faktor pemberian obat yang terlalu banyak dan adanya komplikasi dengan penyakit lain (Putnam dkk., 2006).

Permasalahan dalam penelitian ini adalah, (www.digilib.ui.ac.id) apakah terdapat perbedaan tingkat kejadian interaksi obat dan permasalahan dosis pada pengobatan *osteoarthritis* di dua rumah sakit. Selain itu juga apa sajakah jenis interaksi obat dan permasalahan dosis yang terjadi pada pasien *osteoarthritis* di dua rumah sakit.

Tujuan penelitian adalah untuk (www.digilib.ui.ac.id) membandingkan tingkat kejadian interaksi obat dan permasalahan dosis pada pengobatan *osteoarthritis* di dua rumah sakit. Selain itu juga menganalisis jenis interaksi obat dan permasalahan dosis yang terjadi pada pasien *osteoarthritis* di dua rumah sakit.

Metode Penelitian

Jenis penelitian adalah observasional analitik dengan rancangan analitik *cross sectional*. Jenis penelitian ini untuk mempelajari dinamika hubungan atau korelasi antara faktor-faktor risiko dengan dampak atau efek. Faktor risiko dan dampak atau (digilib.esaunggul.ac.id) efeknya diobservasi pada saat yang sama, artinya setiap subyek penelitian diobservasi hanya satu kali saja dan faktor risiko serta dampak diukur menurut keadaan atau status pada saat diobservasi (Budiharto, 2008). (repository.usd.ac.id) Rumah sakit yang digunakan untuk

penelitian yaitu RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto sebagai rumah sakit A dan RS Wijaya Kusuma sebagai rumah sakit B. **Data rekam medik** pasien *osteoarthritis* yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien pria dan wanita, pasien yang didiagnosa *osteoarthritis*, pasien *osteoarthritis* rawat jalan, dan pasien dengan informasi obat yang lengkap.

Penelitian dimulai dengan observasi ke **unit rekam medik** untuk kasus *osteoarthritis*. Pengambilan data yang dilakukan mencakup nomor kasus, **jenis kelamin, umur, jenis obat yang** diresepkan bersama regimen dosis, aturan pakai, cara pemberian, status pasien pemeriksa, dan hasil pemeriksaan dari pasien *osteoarthritis*. Selanjutnya dilakukan pengolahan data, dan data dianalisis untuk memperoleh informasi tentang rerata jenis kelamin dan usia pasien yang menderita *osteoarthritis*, menganalisis banyaknya kejadian interaksi obat dan permasalahan dosis serta membandingkan rerata kejadian interaksi obat dan permasalahan dosis di dua rumah sakit. Kemudian tahap selanjutnya membahas hasil yang diperoleh dan menarik kesimpulan.

Pada penelitian ini proses pengolahan data dilakukan dengan analisis bivariat. **Teknik statistik yang digunakan untuk menguji hipotesis komparatif** (penelitiankuantitatifptik.blogspot.com) menggunakan teknik statistik uji *chi-square* tidak berpasangan, yaitu teknik **statistik nonparametris yang digunakan untuk menguji hipotesis bila datanya** (penelitiankuantitatifptik.blogspot.com) **nominal dan ordinal** (repository.upi.edu) (data kategorik) (Sugiyono, 2005). Data penelitian yang akan dianalisis dengan bivariat antara lain usia dengan menggunakan uji *t-test*, sedangkan jenis kelamin, interaksi obat, permasalahan dosis (dosis kurang dan dosis lebih), dan pasien yang mengalami lebih dari satu kejadian interaksi obat dianalisis **dengan menggunakan uji *chi-square*.**

Hasil dan Pembahasan (download.portalgaruda.org)

Karakteristik Pasien

Gambaran karakteristik pasien yang diperoleh pada penelitian yaitu usia pasien dan jenis kelamin pasien.

Pada Tabel 1 (download.portalgaruda.org) karakteristik pasien berdasarkan usia antara lain untuk rumah sakit A diperoleh *mean*±SD sebesar 60,83±11,35, sedangkan di rumah sakit B rerata±SD diperoleh sebesar 53,66±12,86. Dari hasil uji statistika terdapat perbedaan usia yang bermakna antara rumah sakit A dan rumah sakit B dengan *p value* 0,004 (*p* < 0,05). Hasilnya sesuai **dengan penelitian yang dilakukan oleh** (www.aidsindonesia.or.id) Nevitt dkk. (2002), dimana rentang usia yang dominan menderita penyakit ini yaitu 60-69 tahun dengan persentase pasien laki-laki lebih dari 60% dan

perempuan lebih dari 70%

Tabel 1. Karakteristik pasien (www.aidsindonesia.or.id) *osteoarthritis* di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto (docplayer.info) dan RS Wijaya Kusuma

Karakteristik	Total	Rumah Sakit A	Rumah Sakit B	P value
Pesien	N = 108	N = 54	N = 54	
Usia (rerata±SD)	57,25±12,60	60,83±11,35	53,66±12,86	0,004
Jenis Kelamin (%)				
1. laki-laki	23 (21,3)	10 (18,5)	13 (24,1)	0,481
2. perempuan	85 (78,7)	44 (81,5)	41 (79,9)	

Data penelitian menunjukkan bahwa penyakit *osteoarthritis* banyak terjadi pada usia lebih dari 40 tahun, hal ini dikarenakan proses penuaan menjadi penyebab kelemahan di sekitar sendi, berkurangnya propriosepsi sendi, klasifikasi kartilago, dan berkurangnya fungsi kondrosit. Prevalensi *osteoarthritis* meningkat sesudah umur 40 tahun pada wanita dan 50 tahun pada pria. (text-id.123dok.com) *Osteoarthritis* dialami sekitar 50% orang berusia 65 tahun ke atas dan prevalensinya meningkat menjadi 85% pada kelompok usia 75 tahun ke atas (Haq dkk., 2003).

Pasien yang paling banyak (text-id.123dok.com) mengalami penyakit *osteoarthritis* di kedua rumah sakit adalah perempuan, dengan jumlah pasien di rumah sakit (docplayer.info) A sebanyak 44 (81,5%) pasien dan rumah sakit B sebanyak 41 (79,9%) pasien. Dari hasil uji statistika tidak terdapat perbedaan jenis kelamin yang bermakna antara (www.aidsindonesia.or.id) rumah sakit A dan rumah sakit B dengan p value 0,481 ($p > 0,05$).

Hasil penelitian yang diperoleh sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (www.aidsindonesia.or.id) Horikawa dkk. (2006). Dimana pada penelitiannya, untuk penyakit *osteoarthritis* juga lebih dominan pada pasien perempuan dengan jumlah pasien perempuan 115 pasien dan pria berjumlah 87 pasien dari jumlah populasi keseluruhan sebanyak 202 pasien.

Pasien *osteoarthritis* lebih beresiko pada perempuan, hal ini dikarenakan pada kartilago terdapat reseptor estrogen, dan estrogen mempengaruhi banyak penyakit inflamasi dengan merubah pergantian sel, metabolisme, dan pelepasan sitokin. Perempuan perimenopause lebih cenderung menderita arthritis inflamatorik. Jadi, hormon estrogen berperan dalam penyakit *osteoarthritis* (Morehead dan Sack, 2003).

Interaksi Obat

Pengambilan data pada (www.aidsindonesia.or.id) penelitian ini dilakukan (docplayer.info) secara retrospektif sehingga peneliti tidak bisa melihat gejala klinik yang timbul pada pasien. Jadi, peneliti hanya membahas kemungkinan interaksi obat berdasarkan literatur yang ada tanpa adanya wawancara langsung dengan pasien.

Tabel 2. Interaksi obat potensial pada pasien *osteoarthritis* di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto (docplayer.info) dan RS Wijaya Kusuma

Interaksi Obat	Total	Rumah Sakit A	Rumah Sakit B	P value
INTERAKSI OBAT (%)				0,021
1. Tidak Terjadi Interaksi	52 (48,1)	32 (59,3)	20 (37,0)	

Obat			
2. Terjadi Interaksi Obat	56 (51,9)	22 (40,7)	34 (63,0)

Berdasarkan Tabel 2 dapat diketahui bahwa pada penelitian **di rumah sakit** A dan rumah sakit B ditemukan adanya interaksi obat yang potensial. **Di rumah sakit** B kejadian interaksi obat potensial dengan prosentase lebih dari 60%, sedangkan **di rumah sakit** (docplayer.info) A kejadian interaksi obat potensial berkisar lebih dari 40%. Dari hasil uji statistika menyatakan bahwa terdapat perbedaan jumlah interaksi obat potensial yang **bermakna antara** (www.aidsindonesia.or.id) rumah sakit A dan rumah sakit B dengan p value 0,021 ($p < 0,05$). Penelitian ini sama **dengan penelitian yang dilakukan oleh** (www.aidsindonesia.or.id) Putnam dkk. (2006). Dimana pada penelitiannya juga terdapat pasien *osteoarthritis* yang berpotensi mengalami interaksi obat. Dari jumlah pasien 214, ditemukan 30 (14%) pasien mengalami kejadian interaksi obat dengan obat. **Dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan, dan berkembangnya polifarmasi maka kemungkinan terjadinya interaksi obat makin besar. Interaksi obat perlu diperhatikan karena dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan** (Quinn dan Day, 1997).

Tabel 3. Interaksi obat pada pasien *osteoarthritis* **di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto** (docplayer.info) dan RS Wijaya Kusuma

No	Interaksi Obat	Kategori Interaksi Obat	Jumlah		Total
			Rumah Sakit A	Rumah Sakit B	
			1	NSAID (Diklofenak) >< NSAID (Aspirin)	
2	Antihipertensi (Hidroklortiazid, Clonidin, Captopril, Ramipril) >< Anestesi (Diazepam)	Sedang	4	0	4
3	NSAID (Diklofenak, Meloksikam, Aspirin) >< Antihipertensi (Amlodipin, Ramipri, Captopril)	Sedang	11	2	13
4	Anestesi (Diazepam) >< Analgesik (Tramadol)	Sedang	3	0	3
5	Anestesi (Diazepam, Gabapentin) >< Anestesi (Amitriptilin)	Sedang	2	3	5

6	NSAID (Meloksikam, Piroksikam) ><				3 (eprints.undip.ac.id)
	Kortikosteroid (Metilprednisolon, Deksametason)	Sedang	1	2	
7	NSAID (Diklofenak, Asam Mefenamat)				
	>< H-2 bloker (Ranitidin)	Ringan	4	30	34
Total			27	37	64

Dosis Kurang

Dosis kurang adalah dosis obat yang terlalu rendah, dosis awal dan dosis harian yang kurang, maupun frekuensi pemberian obat yang kurang (Cipolle dkk., 1998). Pada Tabel 3 diketahui bahwa di rumah sakit A terdapat 3 (5,6%) pasien dan di rumah sakit (docplayer.info) B terdapat 8 (14,8%) pasien yang mengalami dosis kurang dari jumlah keseluruhan pasien *osteoarthritis* 108.

Dari hasil uji statistika terdapat perbedaan dosis kurang yang bermakna antara (www.aidsindonesia.or.id) rumah sakit A dan rumah sakit B dengan p value 0,140 ($p > 0,05$). Hasil penelitian yang didapat sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (www.aidsindonesia.or.id) Ernst dkk. (2003), yang mana ditemukan adanya permasalahan dosis kurang pada penyakit *osteoarthritis* dengan persentase lebih dari 15% dari jumlah populasi keseluruhan sebanyak 316 pasien.

Menurut Wulandari dkk. (2011), kejadian dosis kurang dapat menjadi masalah karena menyebabkan tidak efektifnya terapi sehingga pasien menjadi tidak sembuh, atau bahkan dapat memperburuk kondisi kesehatannya. Dosis obat (ilmufarmasetika.blogspot.com) yang diberikan tidak sesuai dengan standar karena dilihat dari keadaan pasien, pertimbangan interaksi obat di antara 2 jenis obat atau lebih, pada pasien lanjut usia dapat disebabkan karena terjadi penurunan fungsi organ seperti organ hati atau ginjal, dan adanya terapi kombinasi obat sehingga diperlukan penyesuaian dosis untuk meminimalkan efek samping obat (www.aidsindonesia.or.id) dan mencegah terakumulasinya obat di dalam tubuh.

Tabel 4. Dosis kurang pada *osteoarthritis* di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto (docplayer.info) dan RS Wijaya Kusuma

No	Nama Obat	Dosis	Aturan Pakai	Dosis Standar	Jumlah		Total
					Rumah Sakit A	Rumah Sakit B	

1	Parasetamol	300 mg	2x1/hari	325-650 mg 6x1/hari- 4x1/hari	2	1	3
2	Tramadol	100 mg 30 mg	2x1/hari 1x1/hari	50-100 mg 6x1/hari- 4x1/hari	0 1	4 1	4 2
		50 mg	2x1/hari		0	5	5 1
3	Diklofenak	25 mg	1x1/hari	50-100 mg sehari	1	0	(eprints.und ip.ac.id)
Total					4	12	16

Efek dosis kurang dari parasetamol yaitu tidak dapat mengurangi hiperalgesia dan edema inflamasi (Bianchi dan Panerai, 1996). Pada dosis kurang tramadol juga tidak dapat mengurangi hiperalgesia (Ortner dkk., 2011). Hiperalgesia adalah suatu respon yang berlebihan terhadap stimulasi yang jika dalam keadaan normal tidak begitu menyakitkan (Walton dan Torabinejad, 2008). Selain itu juga ada obat golongan NSAID yang digunakan dengan dosis kurang, namun penggunaan diklofenak baik jangka panjang maupun jangka pendek mempunyai efek samping yang beresiko pada gastrointestinal, sehingga pada penggunaan dosis rendah akan mengurangi masalah kerusakan saluran pencernaan (Perez-Gutthann dkk., 1999).

Dosis Berlebih

Dosis berlebih adalah dosis obat yang terlalu tinggi dan frekuensi pemberian obat yang tidak tepat (Cipolle dkk., 1998). Pada Tabel 5 dapat diketahui bahwa pada penelitian di rumah sakit A terdapat 3 (5,6%) pasien dan di rumah sakit B terdapat 2 (3,7%) pasien mengalami dosis berlebih. Dari hasil uji statistika tidak terdapat perbedaan dosis berlebih yang bermakna antara rumah sakit A dan rumah sakit B dengan p value 0,140 ($p > 0,05$). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ernst dkk. (2003), dimana jumlah populasi 316 pasien *osteoarthritis* terdapat 4% pasien yang mengalami dosis berlebih.

Dengan kejadian dosis berlebih, dapat menurunkan kualitas hidup pasien karena pasien akan mengalami efek samping lain yang ditimbulkan dari kejadian tersebut. Sehingga pasien akan menerima terapi obat dengan jumlah yang banyak. Selain itu terapi obat yang terlalu banyak dapat menurunkan efektifitas dari terapi utama. Jika pemberian dosis melebihi dosis standar maka dikhawatirkan dapat menyebabkan efek toksik yang berkepanjangan bahkan dapat menyebabkan kematian.

Tabel 5. Dosis berlebih pada pasien *osteoarthritis* di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto dan RS Wijaya Kusuma

No	Nama Obat	Dosis	Aturan Pakai	Dosis Standar	Jumlah		Total
					Rumah Sakit A	Rumah Sakit B	
1	Meloksikam	15 mg	2x1/hari	7,5 mg sehari - 15 mg sehari	3	2	5

Pengujian toksikologi meloksikam menunjukkan bahwa dosis berlebih tidak menyebabkan toksisitas parah pada manusia. Namun dalam jangka waktu panjang, meloksikam dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Lehmann dkk., 1996). **Bukti menunjukkan bahwa hambatan aktivitas COX-2 akan menyebabkan retensi natrium. Hal ini sudah tentu dapat meninggikan tekanan darah penderita. Lebih lanjut, kejadian edema pada penderita osteoarthritis yang mendapat sediaan AINS dengan hambatan (sarjanhafid.blogspot.com) selektif COX-2 (Whelton, 2001).**

Kesimpulan

1. Tingkat kejadian interaksi obat terdapat perbedaan di antara rumah sakit A dan rumah sakit B, sedangkan kejadian permasalahan dosis tidak terdapat perbedaan antara rumah sakit A dan rumah sakit B.
2. Jenis interaksi obat yang terjadi di rumah sakit A dan rumah sakit B yaitu diklofenak dan aspirin, antihipertensi (hidroklortiazid, clonidin, captopril, ramipril) dan diazepam, NSAID (diklofenak, meloksikam, aspirin) dan antihipertensi (amlodipin, ramipril, captopril), diazepam dan tramadol, gabapentin dan tramadol, diazepam dan amitriptilin, NSAID (meloksikam, piroksikam) dan kortikosteroid (metilprednisolon, deksametason), NSAID (diklofenak, asam mefenamat) dan ranitidin. Sedangkan jenis obat termasuk dalam permasalahan dosis (dosis kurang dan dosis lebih) yaitu parasetamol, tramadol, diklofenak dan meloksikam.

Daftar Pustaka

Bianchi, M., Panerai, A.E., 1996. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. *British Journal of Pharmacology*, 117(1):130-132.

Budiharto, 2008. *Metode penelitian kesehatan*. Jakarta: EGC.

- Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley, P.C., 1998, Pharmaceutical care, *The Mc. Graw Hills Companies* 75: 82-83.
- Ernst, M.E., Iyer, S.S., Doucette, W.R., 2003. Drug-related problems and quality of life in arthritis and low back pain sufferers. *Value In Health*, 6(1):51-58.
- Haq, I., Murphy, E., Darcre, J., 2003. Osteoarthritis. *Postgrad Med J.*, 79:377-83.
- Horikawa, K., Kasai, Y., Yamakawa, T., Sudo, A., Uchida, A., 2006. Prevalence of osteoarthritis, osteoporotic vertebral fractures, and spondylolisthesis among the elderly in a Japanese village. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 14(1):9-12.
- Lehmann, H.A., Baumeister, M., Lutzen, L., Wiegler, J., 1996. Meloxicam: a toxicology overview, *Inflammopharmacology*, 4:105-123.
- Morehead, K., Sack, K.E., 2003. What therapies for this disease of many causes? *Postgraduate Medicine*, 114:11-7.
- Nevitt, M.C., Xu, L., Zhang, Y., Lui, L.Y., Lane, N.E., Qin, M., Hochberg, M.C., Cummings, S.R., Felson, D.T., 2002. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States. *American College of Rheumatology*, 46(7):1773-1779.
- Ortner, C.M., Steiner, I., Margeta, K., Schulz, M., Gustorff, B., 2011. Dose response of tramadol and its combination with paracetamol in UVB induced hyperalgesia. *European Journal of Pain*, 16(4):562–573.
- Perez-Gutthann, S., Gracia-Rodriguez, L.A., Duque-Oliart, A., Varas-Lorenzo, C., 1999. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy*, 19(7):854-859.
- Putnam, W., Lawson, B., Frail, D., Bower, K., Archibald, G., Conter, H., MacKillop, J., 2006. Potential for drug interactions in seniors with osteoarthritis. *Canadian Family Physician*, 52:340-341.
- Quinn, D.I., Day, R.O. di dalam Speight, T.M., Holford, H.G. (eds), 1997. *Clinically important drug interactions, in avery's drug treatment*. Ed ke-4. Aucland New Zealand: Adis International Limited.
- Sinkov, V. dan Cymet, T., 2003. Osteoarthritis understanding the pathophysiology, genetics, and treatments. *Journal Of The National Medical Association*, 95:475-482.
- Sugiyono, 2005. *Statistik untuk penelitian*. Bandung: CV Alfabeta.
- Walton, R.E., Torabinejad, M., 2008. *Prinsip dan praktik ilmu endodonsi*. Edisi 3. Jakarta: EGC.
- Whelton, A., 2001. *COX-2 specific inhibitors and the kidney – effect on hypertension and edema. Cardiovascular and renal effects of COX-2 specific inhibitors: emerging*

Pathophysiologically and clinical perspectives. Italy, Satellite symposium at congress of the european society of hypertension.

Wulandari, F., Helmin, A., Deswinar, D., Raveinal., 2011. *Analisa drug related problems pada pasien dispepsia di bangsal rawat inap dan rawat jalan penyakit dalam RSUP DR. M. Djamil Padang.* Tesis, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas Padang.