

Evaluasi Penggunaan Obat Celecoxib pada Pasien Nyeri Punggung Bawah di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

Abstrak

Nyeri punggung bawah merupakan keluhan rasa nyeri, ketegangan otot, atau kekakuan yang menyebabkan penurunan produktivitas kerja. Celecoxib termasuk golongan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) yang selektif menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) digunakan untuk mengurangi intensitas nyeri. Penatalaksanaan terapi nyeri perlu mempertimbangkan kondisi risiko gastrointestinal dan kardiovaskuler untuk mencegah keterulangan riwayat penyakit faktor risiko. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi penggunaan obat celecoxib meliputi aspek indikasi, informasi dosis, efek samping obat, dan interaksi obat. Jenis penelitian ini adalah observasional deskriptif dengan rancangan penelitian *case series* yang menggunakan data retrospektif dengan data rekam medik elektronik melalui komputer pada pasien nyeri punggung bawah di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta periode Juli 2015 - Juni 2016. Evaluasi penggunaan obat celecoxib dianalisis dengan metode SOAP (*subjective, objective, assessment, plan*). Data 130 pasien nyeri punggung bawah terdiri dari 46 laki-laki (35,4%) dan 84 perempuan (64,6%). Aspek kesesuaian indikasi berdasarkan kondisi risiko gastrointestinal (GI) dan risiko kardiovaskuler (CV) sebesar 73,1%; aspek kesesuaian regimen dosis celecoxib berdasarkan kesesuaian kondisi risiko GI dan CV sebesar 56,9%; aspek efek samping pengobatan yang muncul sebesar 6,9% diantaranya hipertensi (6,1%) dan dispepsia (0,8%); dan aspek interaksi obat diantaranya hanya bersifat signifikan (39,2%) dan minor (33,8%).

Kata kunci: Celecoxib, nyeri punggung bawah, evaluasi penggunaan obat

Abstract

Low back pain is a complaint of pain, muscle tension, or stiffness leading to decreased work productivity. Celecoxib is Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) that selectively inhibits the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2) which can reduce the intensity of pain. Management of pain therapy should consider the gastrointestinal risk and cardiovascular risk conditions to prevent repeatability history of disease risk factors. Aim of this study is to evaluate the use of celecoxib medications, include aspects of indication, dosage information, drug side effects, and drug interactions. The study was observational descriptive case series study design using retrospective data with electronic medical records through a computer in patients with low back pain at Bethesda Hospital in Yogyakarta period 2015/2016. Drug use evaluation of celecoxib was analyzed by SOAP (*subjective, objective, assessment, plan*). Data from 130 patients with low back pain consisted of 46 males (35.4%) and 84 women (64.6%). Aspects of suitability indication based on the gastrointestinal risk (GI) and cardiovascular risk (CV) conditions is 73.1%; suitability aspects celecoxib dose regimen based on the suitability of GI risk and CV risk conditions 56.9%; aspects of drug side effects is 6.9% including hypertension (6.1%) and dyspepsia (0.8%); and aspects of drug interactions are significant (39.2%) and minor (33.8%).

Keywords: Celecoxib, low back pain, drug use evaluation

IMMANUEL CAHYO
HARI MULIA^{1*},
RIZALDY TASLIM
PINZON²

¹Fakultas Farmasi,
Universitas Sanata
Dharma, Yogyakarta,
Indonesia

²Fakultas Kedokteran,
Universitas Kristen Duta
Wacana, Yogyakarta,
Indonesia

Pendahuluan

Nyeri Punggung Bawah (NPB) adalah salah satu keluhan karena kehilangan fungsi tubuh pada tulang belakang bagian bawah yang menyebabkan penurunan produktivitas kerja. Nyeri punggung bawah dialami oleh 70% orang di negara-negara maju.¹ Nyeri punggung bawah termasuk dalam sepuluh penyakit berbeban tinggi di dunia. *Global Burden of Disease Study* (GBD) 2010 menyatakan bahwa prevalensi nyeri punggung bawah di dunia 9,17% dengan jumlah populasi 632.045 jiwa. Berdasar jenis kelamin, prevalensi pada laki-laki lebih tinggi sebesar 9,64% daripada perempuan sebesar 8,70%.² Di Indonesia tidak terdapat data yang menunjukkan prevalensi nyeri punggung bawah secara jelas, tetapi prevalensi penyakit sendi di Indonesia berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 24,7%. Prevalensi pada perempuan lebih tinggi (27,5%) dari laki-laki (21,8%).³

Sebanyak 88,3% pasien diberikan pengobatan nyeri punggung bawah menggunakan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) sebagai terapi lini kedua setelah paracetamol sebagai lini pertama karena OAINS memiliki potensi mengurangi nyeri yang lebih signifikan daripada paracetamol. Terapi farmakologi lainnya yang diresepkan sebanyak 10,4% paracetamol dengan kombinasi dengan kodein, 9% muscle relaxants, 6,3% paracetamol, 5,2% steroids, dan 2,9% tramadol.⁴

Efek obat celecoxib (200 mg dua kali sehari) lebih tinggi dalam mengatasi nyeri dibandingkan dengan acetaminophen (500 mg dua kali sehari) pada pasien nyeri punggung bawah non-spesifik.⁵ Selain itu, efek samping minimal ditunjukkan bahwa celecoxib lebih efektif digunakan karena kejadian ulkus saluran cerna bagian atas (perdarahan, perforasi, atau kerusakan lambung) lebih rendah dibandingkan dengan OAINS non-spesifik seperti naproxen, diklofenak, dan ibuprofen sehingga penggunaannya lebih aman digunakan.⁶

Kejadian kardiovaskuler bahwa celecoxib (200 mg dan 400 mg yang diberikan dua kali sehari) dalam pencegahan adenoma kolorektal mengakibatkan kematian karena kejadian kardiovaskuler, infark miokard, stroke, atau gagal jantung sebesar 1% pada placebo, dibandingkan dengan celecoxib 200 mg dua kali sehari sebesar 2,3%, dan celecoxib 400 mg dua kali sehari sebesar 3,4%.⁷ Selain kejadian tersebut, hipertensi juga merupakan salah satu komorbiditas nyeri akibat penggunaan obat

antinyeri khususnya OAINS.⁸

Laporan berdasarkan data Badan POM RI tahun 2014 menunjukkan penggunaan OAINS masuk dalam profil 10 besar golongan obat yang diduga menimbulkan efek samping obat. Golongan OAINS menempati urutan ke-3 sebesar 16%.⁹ Penatalaksanaan nyeri perlu memperhatikan fungsi metabolisme yang menurun, penyakit penyerta yang dialami, dan konsumsi obat lainnya.

Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi penggunaan obat celecoxib meliputi aspek indikasi, informasi dosis, efek samping pengobatan, dan interaksi obat pada pasien nyeri punggung bawah. Penelitian ini diharapkan memberikan gambaran mengenai evaluasi penggunaan OAINS khususnya celecoxib dengan menyesuaikan kondisi pasien dengan risiko gastrointestinal dan risiko kardiovaskuler dan meminimalkan efek samping obat.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan sifat pengambilan data secara retrospektif yang berasal dari rekam medik pasien. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *case series*. Instrumen penelitian ini adalah rekam medik elektronik melalui komputer. Penelitian ini dilaksanakan di poliklinik saraf Rumah Sakit Bethesda pada periode Juli 2015 - Juni 2016. Subyek penelitian ini adalah rekam medik pasien sebanyak 130 kasus.

Desain sampel yang digunakan adalah *non-random sampling* dengan jenis *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien rawat jalan, pasien terdiagnosa nyeri punggung bawah dengan peresepan celecoxib pertama kali pada periode Juli 2015 - Juni 2016, dan usia ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap.

Permohonan izin berupa *ethical clearance* yang diajukan kepada Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta. Surat izin penelitian dikeluarkan oleh Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Pengambilan data dilakukan dengan menelusuri rekam medik elektronik melalui komputer yang berupa kasus nyeri punggung bawah. Berdasarkan data yang diperoleh dicatat nomor registrasi rekam medik, usia, jenis kelamin, anamnesis,

diagnosis, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, obat-obatan yang digunakan bersama obat celecoxib, kesesuaian indikasi, regimen dosis celecoxib, dan efek samping pengobatan. Data rekam medik pasien yang telah diperoleh secara lengkap ditabulasi dengan *microsoft excel* sehingga dapat disajikan dalam bentuk tabel.

Evaluasi penggunaan obat celecoxib dianalisis dengan menggunakan metode SOAP, yaitu: *subjective* (S), berisi data yang diambil dari rekam medik meliputi usia, jenis kelamin, anamnesis, diagnosa, riwayat penyakit, dan riwayat pengobatan; *objective* (O), berisi data yang diambil dari rekam medik meliputi hasil pemeriksaan radiologi, tekanan darah, dan penatalaksanaan obat yang diterima pasien; *assessment* (A) merupakan penilaian terkait penggunaan obat celecoxib pada pasien nyeri punggung bawah yang dilakukan oleh peneliti meliputi indikasi terhadap kesesuaian terapi celecoxib diberikan kepada pasien yang memiliki faktor risiko GI dan faktor risiko CV berdasarkan acuan *Malaysian Low Back Pain Guideline*, Lanas, dan Scarpignato;^{10,11,12} informasi dosis berupa regimen pengobatan berdasarkan acuan Lanas dan Scarpignato;^{11,12} efek samping obat berdasarkan acuan Perhimpunan Reumatologi Indonesia;¹³ dan interaksi obat berdasarkan acuan *Medscape Drug Interaction Checker* dengan membagi tiga kategori sifat interaksi obat,¹⁴ yaitu kategori minor, signifikan, dan serius; dan *plan* (P) atau rekomendasi merupakan saran yang diberikan dalam penggunaan obat celecoxib pada pasien nyeri punggung bawah berdasarkan literatur yang mendukung jika ditemukan ketidaksesuaian terapi.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dimulai dengan penelusuran data pasien nyeri punggung bawah rawat jalan di poliklinik saraf Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada periode Juli 2015 - Juni 2016. Data diambil melalui rekam medik elektronik melalui komputer. Data yang dapat tercatat sebanyak 130 kasus dengan kriteria pasien rawat jalan, pasien terdiagnosa nyeri punggung bawah dengan persediaan celecoxib pertama kali pada periode Juli 2015 - Juni 2016, dan usia ≥ 18 tahun.

Karakteristik usia dan jenis kelamin

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya nyeri punggung bawah salah satunya adalah fak-

tor individu. Faktor individu dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin. Nyeri punggung bawah dapat dialami di segala usia. Sejalan dengan meningkatnya usia akan terjadi degenerasi pada tulang, kerusakan jaringan, dan pengurangan cairan. Distribusi karakteristik usia dan jenis kelamin penelitian ini dapat dilihat pada tabel I.

Kejadian tertinggi nyeri punggung bawah pada penelitian ada pada usia 55 tahun sebesar 17,7% dan terendah dimulai dari usia 25 tahun sebesar 0,8% (Tabel I). Hal ini menunjukkan kejadian nyeri punggung bawah meningkat seiring bertambahnya umur. Hal ini serupa dengan prevalensi menurut WHO yang meningkat pada umur 35 sampai 55 tahun.¹⁵

Tabel I. Persentase karakteristik berdasarkan usia dan jenis kelamin

Karakteristik Pasien	JenisKelamin				Total	
	Laki-laki		Perempuan		n = 130	% = 100
	n = 46	% = 35,4	n = 84	% = 64,6		
Usia (tahun)						
18-24	1	0,8	2	1,5	3	2,3
25-29	-	-1	0,8	1	0,8	
30-34	3	2,3	1	0,8	4	3,1
35-39	3	2,3	5	3,8	8	6,2
40-44	6	4,6	12	9,2	18	13,8
45-49	7	5,9	15	11,5	22	16,9
50-54	7	5,9	16	12,3	23	17,7
55-59	7	5,9	7	5,4	14	10,8
60-64	3	2,3	10	7,7	13	10,0
65-69	6	4,6	9	6,9	15	11,5
70-74	2	1,5	5	3,8	7	5,4
75-79	1	0,8	1	0,8	2	1,5

Kejadian terjadinya NPB pada penelitian lebih banyak terjadi pada perempuan sebesar 64,4% dibandingkan laki-laki sebesar 35,4% (Tabel I). Hal ini serupa menurut bahwa prevalensi penyakit sendi di Indonesia, termasuk nyeri punggung bawah berdasarkan jenis kelamin, perempuan kejadiannya lebih besar dibandingkan laki-laki.³ Penyebab nyeri punggung bawah pada setiap individu dapat berbeda-beda karena aktivitas fisik, durasi aktivitas, faktor penuaan, kekuatan otot, atau mobilitas tulang belakang yang kurang memadai.

Tabel II. Persentase kesesuaian indikasi berdasarkan algoritma¹²

Kesesuaian indikasi	Regimen dosis	Kondisi risiko pasien	n	%
Sesuai (n = 95; 73,1%)	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI tinggi + risiko CV tinggi	31	23,9
	+ PPI	Risiko GI tinggi + risiko CV rendah	41	31,5
	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI rendah + risiko CV tinggi	23	17,7
	+ PPI	Risiko GI rendah + risiko CV rendah	17	13,1
Tidak sesuai (n = 35; 26,9%)	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI rendah + risiko CV rendah	17	13,1
	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI rendah + risiko CV rendah	17	13,1
	Celecoxib 100 mg	Risiko GI rendah + risiko CV rendah	1	0,8

* PPI (Proton Pump Inhibitor); GI (gastrointestinal); CV (kardiovaskuler)

Kondisi nyeri punggung bawah

Pada 130 kasus nyeri punggung bawah pada penelitian ini, kondisi keluhan pasien yang paling sering umum dialami adalah nyeri pada pinggang, nyeri pada punggung atau nyeri boyok, kesemutan, kram, dan nyeri yang terasa hingga bagian bahu, leher, paha, kaki, atau tungkai. Hasil diagnosa NPB diketahui melalui rekam medik elektronik komputer berdasarkan kode ICD 10 (*International Classification of Disease* revisi 10) yaitu M 54.5.9. Hasil diagnosa dapat menentukan kondisi-kondisi penyebab NPB dengan hasil radiologi melalui MRI (*Magnetic Resonance Imaging*).

Kondisi nyeri punggung bawah terbesar berdasarkan diagnosa pada penelitian adalah nyeri punggung bawah non-spesifik adalah yang terbesar yaitu 49,2%. Nyeri punggung bawah non-spesifik adalah istilah yang digunakan untuk nyeri punggung yang tidak dapat dikenali patologi dan gejalanya seperti infeksi, tumor, osteoporosis, rematoid arthritis, fraktur, atau inflamasi.¹

Herniated disk dialami sebesar 46,2% merupakan kondisi tidak normal yang terdapat pada

diskus intervertebralis disebabkan karena tonjolan *nucleus pulposus* pada celah *annulus fibrosus* sehingga tidak cukup menahan tekanan tulang belakang.¹⁶ *Spinal stenosis* dialami sebesar 34,6% merupakan kondisi tidak normal yang disebabkan oleh perubahan degeneratif hipertrofi facet dan penebalan *ligamentum flavum* yang menyebabkan penyempitan kanal pada celah foraminal di *central* maupun *lateral* yang mendesak struktur radikuler atau persarafan.¹⁶

Spondylolisthesis dialami sebesar 5,4% merupakan kondisi yang terjadi karena pergeseran pada bagian L5 tulang belakang bagian bawah. Apabila menderita *spondylolisthesis* memungkinkan dapat menyebabkan *spondylolysis* atau kerusakan fraktur yang biasanya terjadi pada orang tua karena penyakit degeneratif.¹⁶ Kondisi lain pada nyeri punggung bawah seperti *scoliosis* lumbalis dialami sebesar 3,9%.

Faktor risiko gastrointestinal

Risiko gastrointestinal (GI) tinggi apabila pasien memiliki riwayat perdarahan ulkus atau menggu-

Tabel III. Persentase kesesuaian regimen dosis celecoxib terhadap algoritma¹²

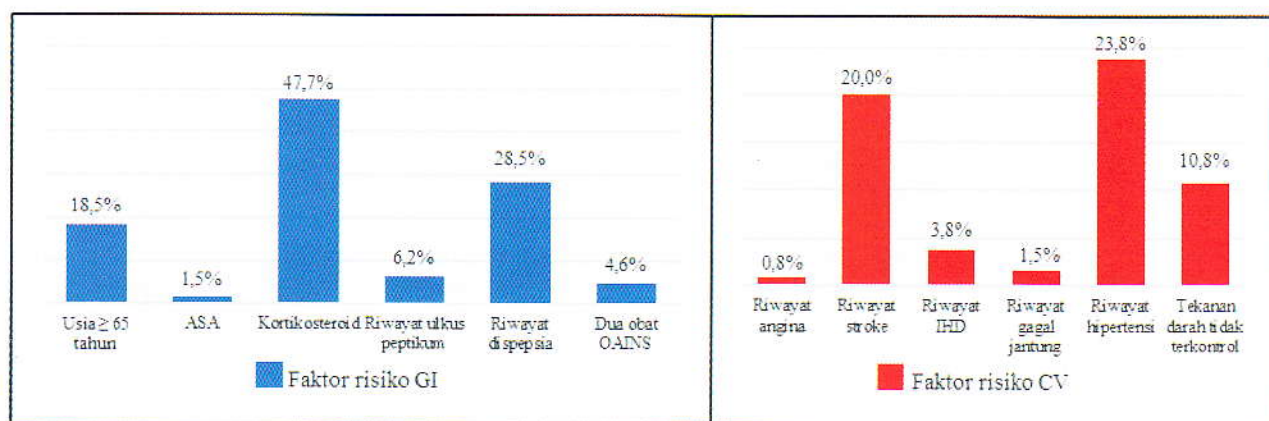
Kesesuaian regimen	Regimen dosis	Kondisirisiko pasien	n	%	Rekomendasi
Sesuai (n = 74; 56,9%)	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI tinggi + risiko CV tinggi	27	20,8	Sudahtepat
		Risiko GI tinggi + risiko CV rendah	38	29,2	Sudahtepat
	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI rendah + risiko CV tinggi	9	6,9	Sudahtepat
Tidaksesuai (n = 56; 43,1%)	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI rendah + risiko CV tinggi	14	10,8	Tidakmemerlukan PPI
		Risiko GI rendah + risiko CV rendah	17	13,1	OAINS non- selektif
	Celecoxib 200 mg/hari	Risiko GI tinggi + risiko CV tinggi	4	3,1	Memerlukan PPI
		Risiko GI tinggi + risiko CV rendah	3	2,3	Memerlukan PPI
	Celecoxib 100 mg	Risiko GI rendah + risiko CV rendah	17	13,1	OAINS non- selektif
		Risiko GI rendah + risiko CV rendah	1	0,8	OAINS non- selektif

* PPI (*Proton Pump Inhibitor*); OAINS (*Obat Anti Inflamasi Non Steroid*); GI (*gastrointestinal*); CV (*kardiovaskuler*)

nakan OAINS bersamaan dengan kortikosteroid, antikoagulan, atau OAINS lainnya atau terdapat lebih dari dua faktor risiko.¹⁷ Faktor risiko GI, yaitu pasien berusia 65 atau lebih; menggunakan obat seiringan obat *acetyl salicylic acid* (ASA), kortikosteroid, antikoagulan; memiliki riwayat perdarahan pada saluran gastrointestinal, ulkus peptikum, dispepsia; menggunakan satu obat OAINS dengan dosis maksimal atau menggunakan dua obat kombinasi OAINS. Risiko GI rendah adalah kondisi klinis pasien yang tidak tercantum pada kriteria sebelumnya.¹¹

Faktor risiko GI tinggi tertinggi (Gambar 1) dialami pasien yang menggunakan kortikosteroid sebesar 47,7%. Penggunaan kortikosteroid yang diresepkan antara lain methylprednisolone dan triamcinolone. Penggunaan kortikosteroid memiliki hubungan meningkatkan risiko gastrointestinal terhadap efek samping, meliputi ulkus peptikum dan perdarahan terhadap plasebo.¹⁸

Riwayat dispepsia terjadi sebanyak 28,5% diantaranya termasuk riwayat *epigastric pain*, GERD (*Gastro-esophageal Reflux Disease*), dan nyeri

Gambar 1. Profil faktor risiko GI dan faktor risiko CV^{11,18}

abdominal. Riwayat ulkus peptikum termasuk faktor risiko gastrointestinal yang terjadi sebanyak 6,2% diantaranya termasuk riwayat gastritis.

Pasien yang berusia ≥ 65 tahun terdapat sebesar 18,5%. Hal tersebut dipertimbangkan sebagai faktor risiko gastrointestinal karena seiring terjadinya penuaan maka risiko efek samping, risiko kardiovaskuler akan meningkat, dan fungsi renal akan menurun.

Penggunaan bersamaan OAINS sebesar 4,6% diantaranya menggunakan asam mefenamat, metamizole, etodolac, metamizole, dan metampiron. Penggunaan *acetyl salicylic acid* atau aspirin dengan dosis rendah sebesar 1,5%. Penggunaan antikoagulan, aspirin dosis rendah, dan OAINS memiliki hubungan signifikan menyebabkan risiko perdarahan gastrointestinal.¹⁹

Faktor risiko kardiovaskuler

Risiko kardiovaskuler (CV) tinggi apabila pasien dengan satu atau lebih faktor risiko, yaitu pasien yang memiliki riwayat infark miokard, angina, stroke, IHD (*Ischemic Heart Disease*), gagal jantung; riwayat hipertensi; tidak terkontrolnya tekanan darah sistolik lebih dari 140 mm Hg atau tekanan darah diastolik lebih dari 90 mm Hg saat kunjungan pengobatan. Risiko CV rendah adalah kondisi klinis pasien yang tidak tercantum pada kriteria sebelumnya.¹¹

Kejadian risiko kardiovaskuler tertinggi (Gambar 1) terjadi pada pasien dengan riwayat hipertensi sebesar 23,8%, disusul oleh riwayat stroke 20,0%. Penatalaksanaan pengobatan nyeri perlu mempertimbangkan risiko kardiovaskuler untuk mencegah terjadinya keterulangan atau

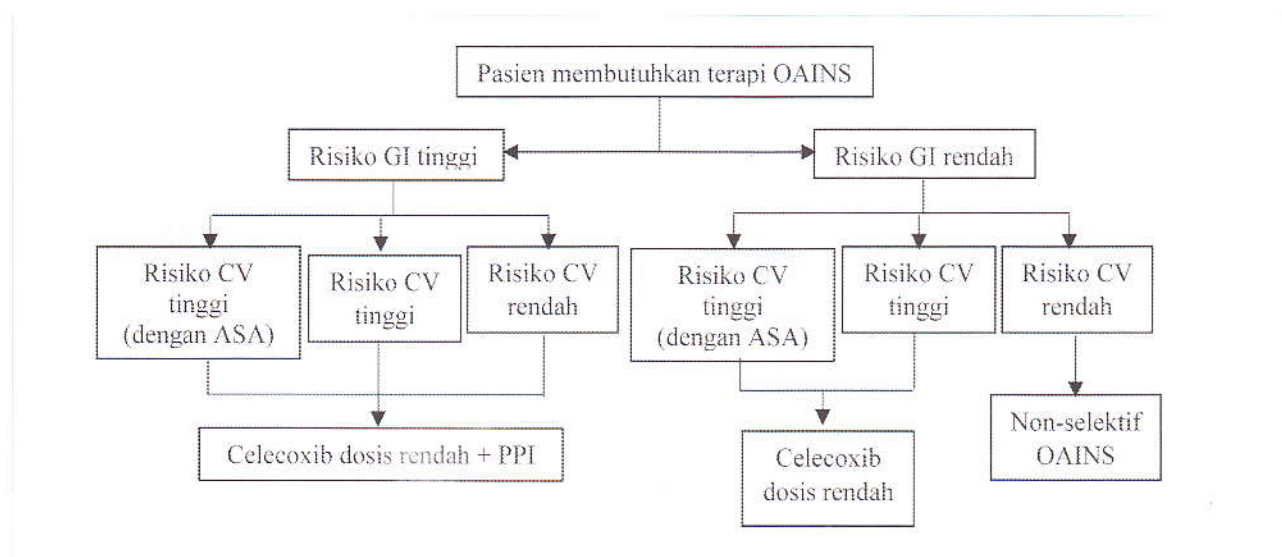
peningkatan kejadian kardiovaskuler sehingga penggunaan OAINS selektif maupun nonselektif harus sangat dibatasi.

Algoritma kebutuhan terapi celecoxib

Celecoxib merupakan obat yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik yang selektif menghambat isoenzim COX-2 sehingga menghambat sintesis prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Isoenzim COX-2 adalah enzim yang bertanggung jawab dalam respon inflamasi.¹³ Penggunaan obat celecoxib perlu menyesuaikan kondisi pasien dalam pemilihan terapi celecoxib sehingga perlu penyesuaian algoritma kebutuhan terapi celecoxib menurut Scarpignato pada gambar 2.¹²

Aspek indikasi terhadap kesesuaian terapi celecoxib

Terapi farmakologi celecoxib untuk menangani nyeri telah sesuai indikasi 100% berdasarkan acuan *Malaysian Low Back Pain Management Guideline*,¹⁰ tetapi dari kesesuaian indikasi tersebut perlu memperhatikan faktor risiko GI dan CV setiap individu. Kesesuaian indikasi tersebut ditelaah melalui algoritma penggunaan obat celecoxib pada gambar 2. Hasil menunjukkan kesesuaian indikasi berdasarkan algoritma (Tabel II) terhadap risiko GI dan CV sebesar 73,1%. Ketidakesesuaian indikasi berdasarkan algoritma terjadi sebesar 26,9% disebabkan karena pasien memiliki risiko GI rendah dan risiko CV rendah. Pasien dengan kondisi risiko GI rendah dan CV rendah direkomendasikan menggunakan OAINS non-selektif seperti etodolac, diclofenac, ketorolac, ibuprofen, piroxicam, atau meloxicam.¹³

Gambar 2. Algoritma penggunaan obat celecoxib¹²

Pada kondisi risiko GI dan CV rendah sebaiknya tidak menggunakan celecoxib terlebih dahulu karena masih terdapat OAINS non-selektif dalam menangani nyeri. Urutan langkah pengobatan nyeri yang direkomendasi AHA (*The American Heart Association*) adalah acetaminophen, OAINS non-selektif, OAINS non-selektif tetapi aktivitas lebih pada COX-2 inhibitor, OAINS selektif COX-2 inhibitor. Celecoxib termasuk obat selektif menghambat COX-2 menjadi pilihan terakhir pengobatan nyeri. Hal tersebut disarankan untuk memperhatikan keuntungan dan keamanan dari bahaya risiko kardiovaskuler.²⁰

Aspek informasi dosis berupa kesesuaian regimen dosis celecoxib

Kesesuaian indikasi diatas (Tabel II) dengan salah satu risiko belum dapat dipastikan bahwa regimen pengobatan tersebut telah sesuai. Pada tabel III menunjukkan bahwa terdapat 56,9% yang memiliki kesesuaian regimen dosis celecoxib dengan atau tanpa PPI (*Proton Pump Inhibitor*). Terdapat 43,1% ketidaksesuaian penggunaan celecoxib terhadap kondisi risiko pasien. Rekomendasi untuk menangani ketidaksesuaian dapat dilihat pada tabel III.

Dosis celecoxib yang direkomendasikan adalah 200 mg/hari. Celecoxib 100 mg yang digunakan dua kali sehari dan celecoxib 200 mg yang digunakan sehari sekali memiliki efektifitas yang sama.

Risiko kardiovaskuler meningkat dari RR 1.26 (95% CI 1,09-1,47) pada celecoxib \leq 200 mg hingga RR 1.69 (95% CI 1,11-2,57) pada celecoxib $>$ 200 mg/hari. Dosis celecoxib \leq 200 mg lebih meminimalkan risiko kejadian kardiovaskuler.²¹

Pasien dengan risiko GI tinggi memerlukan penambahan obat golongan PPI karena penggunaan COX-2 inhibitor dikombinasikan dengan PPI berhubungan dengan pengurangan risiko GI lebih besar dibandingkan OAINS non-selektif + PPI atau COX-2 inhibitor sendiri.²² Pasien dengan risiko GI rendah dan CV tinggi direkomendasikan hanya menggunakan celecoxib 200 mg/hari tanpa PPI, tetapi kondisi ini tidak selalu mutlak karena adanya kondisi penggunaan OAINS dalam jangka panjang sehingga membutuhkan obat golongan PPI untuk mencegah keterulangan riwayat risiko gastrointestinal.

Pasien yang memiliki risiko GI dan CV rendah direkomendasikan menggunakan OAINS non-selektif terlebih dahulu sesuai rekomendasi AHA untuk meminimalkan kejadian kardiovaskuler dan masih dapat memilih lini terapi lain yang disesuaikan dengan kondisi pasien. Dalam hal ini meloxicam direkomendasikan sebagai OAINS non-selektif yang memiliki aktivitas selektifitas COX-2 lebih unggul dibandingkan diclofenac sebagai OAINS non-selektif menunjukkan bahwa tolerabilitas meloxicam lebih baik daripada diclofenac dalam tolerabilitas gastrointestinal.²³

Penggunaan obat-obatan lain bersamaan dengan celecoxib

Penggabungan 2 obat atau lebih obat yang memiliki mekanisme kerja berbeda dan memiliki efek sinergistik adalah diperbolehkan. Konsep ini disebut sebagai analgesia multi modal.²⁴ Anti-konvulsan digunakan sebesar 56,9% (golongan gabapentin). Gabapentin biasanya digunakan dalam penanganan nyeri karena mekanismenya memiliki afinitas kuat terhadap kanal kalsium yang memodulasi pelepasan eksitasi neurotransmitter yang mempengaruhi sel saraf.²⁵ Kortikosteroid juga digunakan sebagai antiinflamasi untuk mengatasi nyeri digunakan sebesar 49,2% diantaranya terdapat methylprednisolone dan triamcinolone. Analgesik digunakan sebesar 33,8% diantaranya berisi paracetamol, OAINS non-selektif, dan tramadol untuk mengatasi nyeri.

Kelompok obat neurotropik sebesar 11,5% dengan terapi methylcobalamin. Methylcobalamin merupakan analog vitamin B12 yang berperan dalam mengatasi nyeri dengan meningkatkan konduksi saraf, memperbaiki fungsi neuromuskular, dan mengatasi nyeri neuropati.²⁶

Relaksan otot digunakan sebesar 10,8% dengan terapi eperisone HCl. Mekanismenya sebagai anti-spasmodik yang merelaksasi otot skeletal dan otot polos vaskular.²⁷ Analgetika adjuvan selain anti-konvulsan dan relaksan otot yang umum dipakai adalah antidepresan (amitriptyline) yang digunakan sebesar 8,5%. Biasanya penggunaan tersebut adalah pasien yang memiliki nyeri kronis.²⁵

Aspek efek samping pengobatan

Efek samping obat merupakan efek yang tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi. Kejadian hipertensi ditelaah pada pasien yang tidak memiliki riwayat hipertensi dan menunjukkan peningkatan tekanan darah pada kunjungan selanjutnya. Kejadian hipertensi berdasarkan JNC VIII terjadi sebesar 6,1% dengan jumlah 8 pasien.²⁸ Kejadian dispepsia didapatkan 0,8% dengan jumlah 1 pasien.

Terjadinya hipertensi disebabkan karena pengaruh prostaglandin yang dihambat oleh mekanisme kerja celecoxib dengan menghambat COX-2 sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Prostaglandin PGI₂ memiliki efek vasodilator, namun pemberian OAINS menghambat produksi PGI₂ yang menyebabkan tekanan darah meningkat.²⁹

Terjadinya dispepsia diduga karena interaksi obat antara celecoxib-triamcinolone. Mekanisme celecoxib menghambat prostaglandin yang bertanggung jawab pada sintesis dan sekresi mukus menyebabkan integritas mukosa berkurang dalam perlindungan mukosa.³⁰

Aspek interaksi obat

Aspek interaksi obat dianalisis berdasarkan acuan *Medscape Drug Interaction Checker*.¹⁴ Kategori interaksi yang ditemukan pada penelitian adalah kategori signifikan (39,2%) dan minor (33,8%). Kategori signifikan merupakan kombinasi obat yang harus dilakukan pemantauan karena dapat memperburuk keadaan pasien sehingga memerlukan perubahan terapi. Kategori minor merupakan interaksi obat yang tidak memerlukan perubahan terapi, tetapi tetap dilakukan pemantauan pada pasien.

Interaksi obat yang bersifat signifikan sebesar 39,2% pasien. Interaksi obat antara celecoxib dan triamcinolone keduanya dapat meningkatkan risiko ulkus GI sehingga perlu dipantau apabila terdapat keluhan yang mengganggu saluran cerna. Tujuan tatalaksana nyeri adalah mengendalikan rasa nyeri, menjaga fungsi, meminimalkan efek samping pengobatan nyeri punggung bawah, dan mencegah keadaan yang lebih buruk.¹

Penelitian ini memberikan perhatian lebih pada kondisi pasien terhadap risiko gastrointestinal dan kardiovaskuler yang berpengaruh terhadap regimen pengobatan nyeri dan dapat memberikan langkah pemilihan obat nyeri yang tepat sesuai kondisi pasien. Pemilihan pengobatan yang tepat maka biaya terhadap pengobatan dapat diminimalkan sesuai kebutuhan pasien. Kelemahan penelitian ini tidak ada penggolongan risiko yang bersifat moderat karena hanya menilai penggunaan celecoxib sebagai alternatif pengobatan nyeri yang biasanya digunakan untuk risiko GI atau CV tinggi. Data bersifat retrospektif sehingga tidak dapat mengikuti perkembangan kondisi pasien. Data diambil menurut kriteria peneliti dan dievaluasi peneliti sehingga cenderung subyektif.

Kesimpulan

Kesesuaian indikasi berdasarkan kondisi risiko GI dan CV sebesar 73,1%. Kesesuaian regimen dosis celecoxib berdasarkan kesesuaian kondisi risiko GI dan CV sebesar 56,9%.

Daftar Pustaka

1. McIntosh G, Hall H. Low Back Pain (Acute). *BMJ Clin Evid.* 2011;5(1):1102.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years Lived with Disability (YLDs) for 1160 Sequelae of 289 Diseases and Injuries 1990-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2010;380(1):2163-96.
3. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013. 129,131 p.
4. Piccoliori G, Engl A, Gatterer D, Sessa E, Schmitt J, Abholz HH. Management of Low Back Pain in General Practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Fam Pract.* 2013 Oct 4;14(1):148.
5. Bedaiwi MK, Sari I, Wallis D, O'shea FD, Salonen D, Haroon N, et al. Clinical Efficacy of Celecoxib Compared to Acetaminophen in Chronic Nonspecific Low Back Pain: Results of a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res.* 2016 Jun;68(6):845-52.
5. Goldstein JL, Silverstein F, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced Risk of Upper Gastrointestinal Ulcer Complications with Celecoxib, a Novel COX-2 Inhibitor. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jul;95(1):1681-90.
7. Solomon SD, McMurray JVV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *N Engl J Med.* 2005 Mar 27;352(1):1071-80.
8. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 2005 Mar 14;165(1):490-6.
9. Badan POM RI. Bulletin Berita MESO. Drug for Patient Safety. 2015 Jun;33(1):1-12.
10. Hussein AMM, Singh D, Mansor PM, Kamil OIM, Choy, CY, Cardoso MS, et al. Malaysian Low Back Pain Management Guideline. First edition. Malaysia: Malaysian Association for the Study of Pain and Spine Society; 2009. 24 p.
11. Lanas A, Tell GG, Armada B, Alvaro O. Prescription Patterns and Appropriateness of NSAID Therapy According to Gastrointestinal Risk and Cardiovascular History in Patients with Diagnoses of Osteoarthritis. *BMC Med.* 2011 Apr 14;9(1):38.
12. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. Guideline Safe Prescribing of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Osteoarthritis – an Expert Consensus Addressing Benefits as Well as Gastrointestinal and Cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015;13(55):1-22.
13. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2014. 3-6,8 p.
14. Medscape. Medscape Drug Interaction Checker. 2017 [cited 2017 Jan 7]. Available from: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
15. WHO. Priority Diseases and Reason for Inclusion Chapter 6.24 Low Back Pain. 2017 [cited 2017 Jan 6]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/C_h6_24LBP.pdf
16. Deyo RA, Weinstein JN. Low Back Pain. *N Engl J Med.* 2001 Feb 1;344(5):363-70.
17. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complication. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb 24;104(1):728-38.
18. Narum S, Westergen T, Klemp M. Corticosteroid and Risk of Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ Open.* 2014 Apr;4(1):1-9.
19. Lanas A, Carrera P, Arguades Y, Garcia S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;13(5):906-91.
20. Fitzgerald GA. COX-2 in play at the AHA and the FDA. *Trends Pharmacol Sci.* 2007 Jul;28(7):303-7.
21. McCormack PL. Celecoxib: A Review of its Use for Symptomatic Relief in the Treatment of Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Drugs.* 2011;71(18): 2457-89.
22. Scheiman JM, Hindley E. Strategies to Optimize Treatment With NSAIDs in Patients at Risk for Gastrointestinal and Cardiovascular Adverse Events. *Clin Ther.* 2010 Apr;32(4):667-77.
23. Hendera, Suryana BPP, Yulistiani. Gastrointestinal Tolerability of Diclofenac Sodium and Meloxicam in Osteoarthritis Patient. *Folia Medica Indonesiana.* 2015 Jan;51(1):35-9.
24. Pinzon RT, Karunawan NH. Nyeri Punggung Bawah. Yogyakarta: Betha Grafika; 2016. 24 p.
25. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, Celecoxib, and their Combination for Treatment of Chronic Low Back Pain. *J Orthopaed Traumatol.* 2009 Aug 27;10(1):185-91.
26. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer. *Neural Plast.* 2013 Dec 26;1(1):1-6.
27. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, McLachan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxant for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2016 Jun 22;1(1):1-10.
28. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Himmerfarb CD, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2013 Dec 18;311(5):507-20.
29. Khachadorian ZD, Hay IM, Leeuw R. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antihypertensives: How Do They Related?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Jun;117(6):697-703.
30. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs, Aspirin and Coxibs) on Upper Gastrointestinal Tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Apr;24(2):121-32.