

Hubungan Pemilihan Obat dan Keberhasilan Terapi Pasien *Rheumatoid Arthritis*

Shifa A. Savitri¹, Pudjiastuti Kartidjo¹, Andri R. Rahmadi², Suci N. Vikasari¹

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia, ²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Bagian Reumatologi RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang ditandai inflamasi kronik sistemik dan menyerang berbagai jaringan terutama sendi. Pertimbangan utama dalam pemilihan jenis obat RA adalah keberhasilan terapi dan efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan pemilihan jenis obat dan keberhasilan terapi RA pada pasien rawat jalan di salah satu rumah sakit di Bandung. Penelitian ini bersifat analitik *cross-sectional*, dimulai dengan mengumpulkan data secara retrospektif pada 30 pasien usia produktif yang melakukan terapi RA selama tiga bulan menggunakan metilprednisolon, metotreksat, kombinasi keduanya, atau dengan obat lain. Evaluasi keberhasilan terapi dilakukan dengan membandingkan keberhasilan perbaikan nilai *Disease Activity Score* 28 (DAS28) sebelum dan setelah terapi, dan *monitoring* efek samping dilihat dari kadar hemoglobin, laju endap darah, jumlah trombosit, dan leukosit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 90% pasien yang berobat memperoleh terapi metilprednisolon tunggal dan/atau kombinasi dengan metotreksat atau *Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) lain. Pasien yang menerima metilprednisolon tunggal dan metotreksat tunggal mengalami penurunan nilai DAS28 sebanyak 26,8% dan 15,4% jika dibandingkan dengan kondisi awal (sebelum terapi). Pasien yang menggunakan kombinasi metotreksat, metilprednisolon, dan DMARDs lain mengalami peningkatan kadar hemoglobin tertinggi sebesar 3,51% dan penggunaan metotreksat tunggal dapat meningkatkan kadar hemoglobin sebesar 2,42%. Pasien yang menerima metotreksat tunggal mengalami penurunan nilai laju endap darah tertinggi sebesar 38,46%, penurunan trombosit tertinggi sebesar 27,16%, serta penurunan leukosit tertinggi sebesar 48,80%. Dapat disimpulkan bahwa meskipun sebagian besar pasien menerima terapi metilprednisolon tunggal dan/atau kombinasi dengan obat DMARDs lain, terapi menggunakan metotreksat tunggal masih merupakan pilihan utama untuk mencegah terjadinya remisi dan menurunkan risiko efek samping.

Kata kunci: DAS28, metilprednisolon, metotreksat, *rheumatoid arthritis*

Correlation between Drug Selection and Therapeutic Goals of *Rheumatoid Arthritis* Patients

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic systemic inflammation and attacks various tissues, especially the joints. The main consideration in choosing the type of RA drug is the success of therapy and side effects. This study aimed to evaluate the relationship between drug selection and the success of RA therapy in outpatients in a hospital in Bandung. The study was a cross-sectional analytic study, starting with collecting data retrospectively on thirty productive age patients who had three-month RA therapy using methylprednisolone, methotrexate, a combination of both or with other drugs. Evaluation of the success of therapy was done by comparing the success of the improvement of *Disease Activity Score* 28 (DAS28) values before and after therapy, and monitoring of side effects was seen from hemoglobin levels, blood sludge rate, platelet counts, and leukocytes. The results showed that 90% of patients seeking treatment received single and/or combination methylprednisolone therapy with methotrexate or other *Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs). Patients who received a single methylprednisolone and a single methotrexate experienced a decrease in DAS28 values of 26.8% and 15.4% compared to the beginning (before therapy). Patients who used a combination of methotrexate, methylprednisolone, and other DMARDs experienced the highest increase in hemoglobin level of 3.51% and the use of a single methotrexate could increase hemoglobin levels by 2.42%. Patients who received a single methotrexate experienced a decrease in the value of the highest blood sludge rate of 38.46%, the highest decrease in platelets of 27.16%, and the highest decrease in leukocytes of 48.80%. It can be concluded that although most patients received methylprednisolone therapy alone and/or in combination with other DMARDs, therapy using single methotrexate was still the main choice to prevent remission and reduce the risk of side effects.

Keywords: DAS28, methylprednisolone, methotrexate, *rheumatoid arthritis*

Korespondensi: Suci N. Vikasari, M.Si., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat 40285, Indonesia, *email:* suci.vikasari@lecture.unjani.ac.id

Naskah diterima: 16 Agustus 2018, Diterima untuk diterbitkan: 3 Oktober 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Rheumatoid arthritis (RA) adalah inflamasi kronik sistemik penyakit autoimun yang menyerang berbagai jaringan terutama sendi. Hal ini disebabkan oleh proliferasi sinovitis nonsuppuratif yang berkembang dan dapat menghancurkan tulang rawan artikular beserta tulang lain yang mendasari sehingga mengakibatkan radang pada sendi.¹ Selain menyebabkan radang pada sendi, RA juga bisa menyerang organ tubuh lainnya, seperti pembuluh darah, kulit, mata, serta paru-paru. Pasien yang menderita RA pada sendi, terutama kaki dan tangan, akan mengalami keterbatasan aktivitas sehari-hari, misalnya kesulitan berjalan dan menggunakan tangan.¹

RA adalah salah satu penyakit autoimun kronis yang mendominasi wanita dibanding pria.¹ Berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, prevalensi penyakit RA meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan lebih banyak menyerang wanita, terutama usia di atas 40 tahun. Penderita RA wanita (24,7%) lebih banyak dibandingkan laki-laki (11,9%).³ Hampir 75% penderita RA merupakan wanita berusia 40–60 tahun, hal ini karena prevalensi RA berhubungan dengan penurunan jumlah estrogen, terutama setelah *menopause*.² RA berkaitan dengan jumlah estrogen sebab selain bekerja sebagai hormon, estrogen juga memiliki sifat imunomodulator dengan memengaruhi interleukin-17 dari sel Th dan proses sialilasi antibodi G (IgG).^{2,4} Estrogen dapat meningkatkan sel Th17 di nodus limpa dan menurunkan kadar sel Th17 di sendi. IL-7 yang berada di sendi. Lokalisasi sel Th17 di sendi pada saat awal inflamasi terjadi karena IL-7 menstimulasi sinovial fibroblast untuk menghasilkan IL-8 sehingga menyebabkan neutrofil ke sendi.⁴

Penilaian aktivitas penyakit RA dilakukan berdasarkan nilai *Disease Activity Score 28* (DAS28) dengan menghitung sendi nyeri, sendi bengkak, laju endap darah (LED), dan

skor *global health* yang diukur pada *visual analog scale* (VAS) 100 mm.⁵ Pengobatan penyakit RA pada umumnya ditujukan untuk mengendalikan gejala dan aktivitas penyakit. Pengendalian terhadap gejala-gejala penyakit RA dilakukan menggunakan kortikosteroid, antiinflamasi nonsteroid, serta *Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) seperti metotreksat dan beberapa agen biologis (DMARDs *biologic*) seperti rituximab dan tocilizumab.⁶ Pemberian jenis obat terapi RA dapat dilakukan dengan pemberian obat tunggal atau kombinasi dari dua hingga tiga obat. Lee dkk. (2014) melaporkan bahwa penggunaan kombinasi metotreksat dan hidrosiklorokuin mempunyai efektivitas yang setara dengan leflunomid dalam hal mengurangi aktivitas penyakit pada saat terapi pengobatan awal RA yang parah.⁷ Pemilihan jenis obat RA memerlukan berbagai pertimbangan, baik dari segi kualitas, keterjangkauan harga, efek samping, serta keberhasilan terapinya. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan pemilihan jenis obat dan keberhasilan terapi RA pada pasien rawat jalan di bagian Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Metode

Penelitian ini bersifat analitik *cross-sectional*, dimulai dengan mengumpulkan data secara retrospektif dari rekam medik pada 30 pasien rawat jalan bagian Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. Hasan Sadikin periode tahun 2016–2017. Penelitian ini telah disetujui pelaksanaannya oleh Komite Etik Penelitian RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung melalui persetujuan etik no. LB.04.01/A05/EC/018/I/2018.

Pada penelitian ini, pemilihan pasien dilakukan menggunakan metode *nonrandom (purposive) sampling*. Penentuan jumlah pasien yaitu sebanyak 30 orang dilakukan berdasar

atas penelitian Kwak dan Kim (2017) yang menyatakan bahwa jika ukuran sampel adalah 30, maka *studentized sampling distribution* mendekati distribusi standar normal dan asumsi mengenai distribusi populasi tidak ada artinya sebab distribusi sampel dianggap normal berdasarkan teorema batas pusat (*central limit theorem*).⁸ Pemilihan pasien dilakukan berdasarkan kriteria inklusi usia produktif, waktu pengobatan, dan obat yang digunakan. Pasien yang dipilih merupakan pasien usia produktif (20–65 tahun). Kriteria inklusi lainnya adalah pasien melakukan pengobatan minimal tiga bulan, nilai DAS28 awal terapi >2,6, dalam rekam medik tercatat jumlah kunjungan pasien sebanyak tiga kali, dan pasien mendapatkan jenis obat yang sama pada saat kunjungan kedua dan ketiga (metilprednisolon, metotreksat, kombinasi keduanya atau dengan obat lain). Pasien yang dipilih adalah yang melakukan pengobatan minimal tiga bulan karena *monitoring* rutin laboratorium pasien RA yang menerima DMARDs *biologic* dan *nonbiologic* umumnya dilakukan setiap tiga bulan dan jika perlu dapat dilakukan perubahan regimen terapi.^{9,10}

DAS28 adalah indeks aktivitas penyakit RA yang tervalidasi, dengan nilai DAS28 dihitung mempertimbangkan sendi yang nyeri (TJC28), sendi bengkak (SJC28), laju endap darah (LED), skor *global health* (GH), dan nilai nyeri (VAS) dengan rumus:^{5,12}

$$\text{DAS28} = 0,52 \times \sqrt{(28\text{TJC})} + 0,28 \times \sqrt{(28\text{SJC})} + 0,70 \times \ln(\text{LED}) + 0,014 \times \text{VAS}$$

Keterangan:

TJC=Jumlah sendi yang nyeri;

SJC=Jumlah sendi yang bengkak;

LED=Laju endap darah; dan

VAS=*Visual Analogue Scale*.

Nilai DAS28 yang didapatkan pada penelitian merupakan nilai yang tertera pada data rekam medik yang sudah disetujui oleh

dokter penanggung jawab. Pemilihan nilai DAS28 >2,6 berdasarkan pada klasifikasi: pasien dengan nilai DAS28 2,6–3,2 adalah pasien RA dengan aktivitas penyakit rendah; pasien dengan nilai DAS28 3,2–5,1 adalah pasien RA dengan aktivitas penyakit sedang; dan pasien dengan nilai DAS28 >5,1 adalah pasien RA dengan aktivitas penyakit parah.¹¹ Salah satu kriteria inklusi adalah kunjungan pasien maksimal hanya 3 kali dan pemilihan data dilakukan pada pasien yang mendapatkan jenis obat yang sama pada kunjungan kedua dan ketiga.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu rekam medik pasien rawat jalan bukan penderita RA, pasien tidak mendapatkan terapi metilprednisolon dan/atau metotreksat, dan rekam medik di luar periode tahun 2016–2017. Kriteria evaluasi keberhasilan terapi dilakukan dengan cara membandingkan jenis obat yang digunakan dengan keberhasilan perbaikan nilai DAS28, kadar hemoglobin, laju endap darah, dan jumlah trombosit dan leukosit. Analisis statistik data dilakukan dengan IBM SPSS 23 menggunakan *paired t-test* untuk melihat keberhasilan terapi dengan membandingkan data laboratorium saat sebelum dan setelah pemberian obat.

Hasil

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa penderita RA pada pasien wanita sembilan kali lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki. Berdasarkan usianya, pasien didominasi oleh kelompok usia 41–50 dan 51–60 tahun (masing-masing 30%), dan jumlah terendah yakni kelompok usia 61–65 tahun (3%). Data populasi pasien RA dapat dilihat pada Tabel 1.

Evaluasi penggunaan obat pada pasien secara kualitatif dilakukan untuk mengetahui ketepatan pemilihan obat, ketepatan dosis, adanya duplikasi, dan interaksi obat. Hasil penelitian menunjukkan obat yang digunakan merupakan obat golongan kortikosteroid dan

Tabel 1 Populasi Pasien *Rheumatoid Arthritis* di Rawat Inap Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin 2016–2017

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	3	10
Perempuan	27	90
Usia (tahun)		
20–30	5	17
31–40	6	20
41–50	9	30
51–60	9	30
61–65	1	3

DMARDs, sehingga dapat dinyatakan bahwa pemilihan obat sudah dilakukan dengan tepat. Obat yang sering digunakan pada terapi RA yaitu metilprednisolon dan metotreksat tunggal atau kombinasi dengan obat-obat DMARDs lainnya (klorokuin/sulfasalazin/siklosporin/azatriopin/leflunomid). Sebanyak 3% pasien RA menggunakan metotreksat tunggal, 7% metilprednisolon tunggal, 23% kombinasi dari metilprednisolon dan metotreksat, dan 66% kombinasi dari metilprednisolon dan/atau metotreksat dengan obat DMARDs lain. Data obat yang digunakan pada terapi RA dapat dilihat pada Tabel 2.

Evaluasi dosis obat dilakukan berdasarkan buku *Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI)*, Pusat Informasi Obat Nasional Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia.¹² Dari hasil penelitian, dosis yang digunakan sudah tepat, kecuali pasien yang menggunakan obat metotreksat, klorokuin dan metilprednisolon. Pada penelitian ini, penggunaan metotreksat dinyatakan tidak tepat disebabkan dosis yang

digunakan <7,5 mg yaitu 2 tablet per minggu atau yang setara dengan 5 mg. Penggunaan klorokuin dinyatakan tidak tepat karena dosis yang digunakan <250 mg yaitu dosis 200 mg, dan penggunaan metilprednisolon dinyatakan tidak tepat disebabkan dosis penggunaannya >7,5 mg yaitu dosis 8 mg. Apabila dosis yang diberikan kurang atau lebih dari yang seharusnya, maka terapi tidak akan tercapai. Data penggunaan dosis obat pada pasien RA dapat dilihat pada Tabel 3.

Evaluasi keberhasilan terapi RA dilakukan dengan cara membandingkan perbaikan nilai DAS28, kadar hemoglobin, laju endap darah, jumlah trombosit dan leukosit pada awal dan akhir terapi selama 3 bulan. Berdasarkan hasil evaluasi data nilai DAS28 yang ditunjukkan dalam Tabel 4, dapat diketahui bahwa pasien yang mendapatkan metilprednisolon tunggal mengalami penurunan nilai DAS28 tertinggi sebesar 26,8%, pasien yang mendapatkan metotreksat tunggal mengalami penurunan nilai DAS28 sebesar 15,4%, sedangkan pasien

Tabel 2 Obat yang Digunakan pada Terapi *Rheumatoid Arthritis*

Obat	Jumlah	Persentase (%)
Metotreksat	1	3
Metilprednisolon	2	7
Metotreksat + Metilprednisolon	7	23
Metotreksat + DMARDs lain	2	7
Metilprednisolon + DMARDs lain	12	39
Metotreksat + Metilprednisolon + DMARDs lain	6	20

Keterangan: DMARDs= *Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs lain=klorokuin/sulfasalazin/siklosporin/azatriopin/leflunomid) lain=klorokuin/sulfasalazin/siklosporin/azatriopin/leflunomid

Tabel 3 Evaluasi Penggunaan dosis Obat pada Pasien RA

Obat	Dosis ¹²	Jumlah pasien	
		Tepat	Tidak Tepat
Metotreksat	7,5–20 mg/minggu	13	1
Metilprednisolon	<7,5 mg	26	1
Klorokuin	250 mg	7	1
Sulfasalazin	500–1000 mg	9	0
Siklosporin	2,5 mg/kg BB/hari	2	0
Azatriopin	3 mg/kg BB/hari	1	0
Leflunomid	10–20 mg	1	0

yang mendapat terapi kombinasi metotreksat dan metilprednisolon mengalami penurunan nilai DAS28 terendah sebesar 2,9% jika dibandingkan kondisi awal sebelum terapi. Berdasarkan nilai DAS28 pada saat awal terapi yang hampir sama pada semua pasien ($p > 0,05$), tidak ada kriteria batas minimum nilai DAS28 untuk penentuan jenis obat yang digunakan pada terapi RA.

Berdasarkan data hemoglobin sebelum dan setelah terapi (Tabel 4), diketahui pasien yang menggunakan kombinasi metotreksat, metilprednisolon, serta DMARDs lainnya mengalami peningkatan kadar hemoglobin tertinggi yakni sebesar 3,51%, pasien yang menggunakan metotreksat tunggal mengalami peningkatan sebesar 2,42%, sedangkan pasien yang mendapatkan kombinasi metotreksat dan DMARDs lain mengalami penurunan kadar hemoglobin sebesar 4,93% ($p < 0,05$ jika dibandingkan penggunaan metotreksat tunggal). Berdasarkan data nilai laju endap darah sebelum dan setelah terapi (Tabel 4), diketahui bahwa pasien yang mendapatkan metotreksat tunggal mengalami penurunan nilai laju endap darah tertinggi yakni sebesar 38,46%, sedangkan pasien yang mendapatkan terapi kombinasi dari metilprednisolon dan DMARDs lain mengalami peningkatan laju endap darah sebesar 22,34%.

Berdasarkan hasil nilai trombosit sebelum dan setelah terapi (Tabel 4), diketahui pasien yang menggunakan metotreksat tunggal

mengalami penurunan trombosit tertinggi sebesar 27,16%. Hal ini berbanding terbalik dengan pasien yang menggunakan kombinasi metilprednisolon dan DMARDs lain yang mengalami kenaikan jumlah trombosit yaitu sebesar 0,82%. Berdasarkan nilai leukosit pada awal dan akhir terapi (Tabel 4), diketahui bahwa pasien yang menggunakan metotreksat tunggal mengalami penurunan nilai leukosit tertinggi sebesar 48,80%, hal ini berbanding terbalik dengan pasien yang menggunakan kombinasi metotreksat, metilprednisolon dan DMARDs lainnya yang mengalami kenaikan nilai leukosit tertinggi yaitu sebesar 19,71%.

Berdasarkan adanya peningkatan kadar hemoglobin dan penurunan laju endap darah, penggunaan metotreksat tunggal memberikan efek terbaik pada terapi penderita RA. Selain itu, penggunaan metotreksat tunggal pada terapi RA juga dapat menurunkan jumlah trombosit dan leukosit tertinggi dibandingkan metilprednisolon atau pada saat metotreksat dikombinasikan dengan DMARDs lain.

Pembahasan

Pada penelitian ini, pemilihan dan penggunaan obat DMARDs telah tepat indikasi. Hal ini ditunjukkan dengan kesesuaian pemilihan dengan diagnosis dan data laboratorium saat sebelum terapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metilprednisolon dan/atau metotreksat tunggal atau kombinasi dengan sulfasalazin

Tabel 4 Hasil Data Klinis Pasien Sebelum dan Setelah Terapi

Parameter	Metotretksat	Metilprednisolon	Metotretksat + Metilprednisolon	Metotretksat + DMARDs lain	Metilprednisolon + DMARDs lain	Metotretksat + Metilprednisolon + DMARDs lain
DAS28						
Awal terapi	3,9±0	4,1±1,4	3,5±0,9	4,4±1,9	3,9±1,0	3,5±1,4
Akhir terapi	3,3±0	3,0±0,6	3,4±0,9	3,5±0,3	3,7±1,1	2,8±0,4
% penurunan	15,4	26,8	2,9	20,5	5,1	20,0
Hemoglobin (g/dL)						
Awal terapi	12,4±0	13,4±0,3	12,9±1,2	14,3±1,1	12,8±2,1	11,4±2,1
Akhir terapi	12,7±0	13,2±0,4	13,1±1,4	13,6±1,1	13,0±2,4	13,8±2,2
% penurunan	2,42	-1,82	1,50	-4,93	1,58	3,51
LED (mm/jam)						
Awal terapi	52,0±0	44,0±4,2	54,1±24,1	38,0±25,5	41,5±26,1	32,3±18,8
Akhir terapi	32,0±0	32,0±9,9	54,4±26,9	39,5±26,2	43,0±23,1	21,0±4,5
% penurunan	38,46	28,02	1,07	-4,29	-22,34	12,02
Trombosit (x 10³/mm³)						
Awal terapi	335,0±0	345,5±6,4	395,3±78,3	364,0±62,2	362,5±77,4	348,8±59,1
Akhir terapi	244,0±0*	334,0±82,0	338,0±43,6	305,5±9,2	361,4±102,2	336,5±92,1*
% penurunan	27,16	3,53	12,83	15,05	-0,82	3,56
Leukosit (x 10³/mm³)						
Awal terapi	12,5±0	10,0±6,5	11,1±2,1	9,7±1,5	9,7±3,1	8,5±2,8
Akhir terapi	6,4±0	8,1±1,5	9,7±4,4	8,5±2,3	10,4±6,4	10,6±3,4
% penurunan	48,80	2,86	10,76	12,94	-10,84	-19,71

Keterangan: DAS28=Disease Activity Score-28; LED=Laju endap darah; DMARDs=Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs lain=klorokuin/sulfasalazin/siklosporin/azatriopin/leflunomid); *p<0,05, menggunakan *paired t-test*

atau klorokuin merupakan obat yang sering digunakan pada terapi RA. Pada penelitian ini, pemberian metilprednisolon tunggal dapat menurunkan nilai DAS28 paling baik dibandingkan obat yang lainnya. Faktor yang diperhitungkan pada penilaian DAS28 adalah jumlah sendi yang nyeri, jumlah sendi yang bengkak dan derajat nilai nyeri yang dirasakan pasien.^{5,11} Oleh karena itu, metilprednisolon akan memengaruhi penurunan nilai DAS28 dibandingkan obat lain disebabkan perannya sebagai antiinflamasi dan antinyeri, serta menjadi pertimbangan saat terjadi kondisi kekambuhan RA terjadi (*flare*).¹³ Seperti yang telah disebutkan, efek dari kortikosteroid pada terapi RA adalah sebagai antiinflamasi, selain itu kortikosteroid juga dapat berperan

sebagai immunosupresan. Efek antiinflamasi dihasilkan dari berbagai aktivitas biologis, antara lain kemampuan untuk menghambat respon antigenik dari makrofag dan leukosit; penghambatan permeabilitas pembuluh darah dengan menghambat pelepasan histamin dan aksi kinin; penurunan kadar prostaglandin, leukotrien, dan faktor pengaktivasi platelet akibat aktivasi fosfolipase A2; penurunan ekspresi siklooksigenase dan pembentukan nitrit oksida; serta penghambatan produksi dan pelepasan kemokin dan sitokin termasuk interleukin (IL) 1/IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , dan faktor stimulasi koloni granulosit makrofag (GM-CSF).¹⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jenis obat yang paling banyak digunakan pada terapi RA pasien

rawat jalan adalah metilprednisolon, hal ini sesuai dengan laporan Garner dkk. (2014) yang menyatakan bahwa glukokortikoid dapat digunakan pada fase awal terapi penyakit RA dengan tujuan untuk mencegah aktivitas penyakit. Penggunaan glukokortikoid dalam jangka panjang memerlukan *monitoring* efek samping osteoporosis dan risiko infeksi.¹⁵ Meskipun penggunaan prednisolon sebagai *bridging therapy* dengan penurunan dosis tidak direkomendasikan, namun berdasarkan bukti medis, dosis rendah prednisolon 7,5 mg setiap hari dapat ditambahkan pada terapi DMARDs (metotreksat) pada pasien RA awal.¹⁴

Selain metotreksat, pada hasil penelitian ini, beberapa jenis DMARDs lain digunakan pada terapi RA yaitu sulfasalazine, klorokuin dan leflunomide. Sulfasalazin merupakan senyawa hasil kombinasi antiinflamasi, asam salisiat, serta antibakteri sulfapiridin yang digabungkan dengan ikatan azo. Oleh karena itu, sulfasalazin dapat digunakan pada RA aktif dan akan menurunkan inflamasi.¹⁶ Klorokuin digunakan sebagai terapi tambahan pada penderita RA dalam penelitian ini. Klorokuin dapat bekerja dalam suasana asam, seperti lisosom, yang memberikan pengaruh terhadap fungsi reseptor, produksi autoantibodi dan sel NK, penghambatan proses intraselular dan sekresi protein, penurunan proliferasi limfosit, dan produksi sitokin.^{17,18}

Hasil yang diperoleh dalam penelitian menunjukkan bahwa pemilihan jenis obat tidak memiliki hubungan dengan nilai DAS28 awal, laju endap darah, hemoglobin, trombosit, dan leukosit. Berdasarkan rekomendasi dari *American College of Rheumatology* (2015), penggunaan monoterapi DMARDs lebih diutamakan dibanding kombinasi, meskipun nilai aktivitas penyakit (DAS28) termasuk kategori remisi sedang dan tinggi.⁹ Shinde dkk. (2014) menyebutkan bahwa metotreksat merupakan pilihan utama terapi RA ditinjau dari efektivitas, profil keamanan dan biaya.¹⁹

Penggunaan kombinasi DMARDs dilakukan terutama pada kasus-kasus yang tidak respon dengan metotreksat tunggal, dan penggunaan awal glukokortikoid dalam dosis tinggi tidak memberikan keuntungan terhadap pasien RA dengan prognosis buruk.²⁰

Salah satu manifestasi klinik RA adalah anemia yang ditandai adanya peningkatan laju endap darah dan penurunan hemoglobin, serta trombositosis dan eosinofilia.²¹ Hasil yang diperoleh pada penelitian menunjukkan bahwa metotreksat (yang dikombinasikan dengan asam folat) dapat meningkatkan kadar hemoglobin, menurunkan laju endap darah, serta menurunkan jumlah trombosit dan leukosit. Metotreksat bekerja dengan cara menghambat enzim pada jalur asam folat dengan menghambat biosintesis purin dan pirimidin sehingga terjadi gangguan replikasi DNA dan proliferasi sel.²² Metotreksat dapat menyebabkan gangguan hematologi antara lain mielosupresi dan pansitopenia (trombositopenia, anemia megaloblastik dan leukopenia).²² Efek samping dari metotreksat (anemia) yang dapat diprediksi menyebabkan penggunaan metotreksat selalu disertai asam folat.¹⁹

Berdasarkan data yang diperoleh dalam penelitian ini, terlihat bahwa metotreksat merupakan jenis obat yang utama pada terapi pasien RA. Penelitian ini memperkuat bukti pemilihan metotreksat sebagai terapi utama sesuai dan masih relevan dengan pedoman penatalaksanaan RA yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia.

RA merupakan penyakit kronis dan salah satu faktor yang menunjang keberhasilan terapi adalah kepatuhan pasien dalam minum obat. Untuk studi selanjutnya, peneliti disarankan untuk menganalisis kepatuhan penggunaan obat DMARDs selama terapi. Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan secara retrospektif dari rekam medik, dan hal ini merupakan salah satu keterbatasan penelitian ini. Untuk penelitian lebih lanjut, disarankan

agar pengambilan data dapat dilakukan secara konkuren. Salah satu keterbatasan lain pada penelitian ini adalah keterbatasan data rekam medik mengenai durasi dalam penggunaan obat sehingga pasien yang baru menggunakan obat (*new user*) tidak dapat dibedakan dengan pasien yang menggunakan obat dalam jangka waktu lama (*prevalent user*). Meskipun lama penggunaan obat dapat memengaruhi risiko resistensi, terutama pada transporter ABC, perlu pengamatan yang lebih dalam mengenai manifestasi klinik dan pengujian aktivitas transporter ABC pada sel yang relevan dengan penyakit RA.²³

Simpulan

Meskipun pada hasil penelitian ini obat yang sering digunakan dalam terapi RA adalah metilprednisolon tunggal atau kombinasi, namun ditinjau dari adanya penurunan nilai DAS28, laju endap darah, jumlah trombosit dan leukosit, serta adanya peningkatan kadar hemoglobin, metotreksat masih merupakan pilihan utama untuk mencegah terjadi remisi dan menurunkan risiko efek samping. Monitor fungsi organ pada penggunaan metotreksat dan metilprednisolon jangka panjang perlu dilakukan.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
2. Engdahl C, Bondt A, Harre U, Raufer J, Pfeifle R, Camponeschi A, et al. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: A potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):84. doi: 10.1186/s13075-018-1586-z.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
4. Andersson A, Stubelius A, Karlsson MN, Engdahl C, Erlandsson M, Grahne L, et al. Estrogen regulates T helper 17 phenotype and localization in experimental autoimmune arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:32. doi: 10.1186/s13075-0150548-y.
5. Santosa D, Hidayat R, Prasetyo M, Nugroho P. Diagnostic values of DAS28 and DAS28-squeeze in evaluating rheumatoid arthritis disease. *Ind J Rheumatol*. 2016;8(2):10–4.
6. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245–52.
7. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476
8. Kwak SG dan Kim JH. Central limit theorem: The cornerstone of modern statistics. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(2):144–56. doi: 10.4097/kjae.2017.70.2.144
9. Singh JA, Saag KG, Bridges L, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology

- Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1): 1–26. doi: 10.1002/art.39480
10. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol.* 2017;2017: 9614241. doi: 10.1155/2017/9614241.
 11. Salaffi F, Ciapetti A. Clinical disease activity assessments in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2013;8(3):347–60. doi: 10.2217/IJR.13.24
 12. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) Pelayanan Informasi Obat (PIO) Nasional [diunduh 26 Mei 2018]. Tersedia dari: <http://pionas.pom.go.id/ioni>
 13. Wilsdon TD. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Aust Prescr.* 2017; 40(2):51–8. doi: 10.18773/austprescr.2017.012
 14. Iyalomhe GBS, Iyalomhe SI. Current use of corticosteroids in rheumatology. *Int Res J Pharm Pharmacol.* 2013;3(6):85–90.
 15. Garner R, Ding T, Deighton C. Management of rheumatoid arthritis. *Med.* 2014;42(5):237–42. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.02.004
 16. Aggarwal D, Abraham S. Rheumatoid arthritis treatments: A historical perspective. *JSM Arthritis.* 2016;1(2):1011.
 17. An J, Minie M, Sasaki T, Woodward JJ, Elkon KB. Antimalarial drugs as immune modulators: New mechanisms for old drugs. *Annu Rev Med.* 2017;68(30):1–14. doi: 10.1146/annurev-med-043015-123453.
 18. Katz SJ, Russell AS. Antimalarials for the treatment of rheumatic disease: Recent advances and future use. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(3):239–41. doi: 10.2217/ijr.12.9
 19. Shinde CG, Venkatesh MP, Kumar TMP, Shivakumar HG. Methotrexate: A gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014;28(4):351–8. doi: 10.3109/15360288.2014.959238.
 20. Onuora S. Rheumatoid arthritis: Methotrexate and bridging glucocorticoids in early RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10(12):698. doi: 10.1038/nrrheum.2014.197
 21. Arul R, Kumar PP. Study of hematological profile in rheumatoid arthritis patients. *IOSR J Dent Med Sci.* 2016;15(9):96–100. doi: 10.9790/0853-15090496100
 22. Rajnics P, Kellner VS, Kellner A, Karadi E, Kollar B, Egyed M. The hematologic toxicity of methotrexate in patients with autoimmune disorders. *J Neoplasm.* 2017; 2(1):1–6. doi: 10.217672576-3903.100010
 23. Márki-Zay J, Jakab KT, Szerémy P, Krajcsi P. MDR-ABC transporters: Biomarkers in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):779–87.

Evaluasi Kualitas Hidup Pasien Parkinson Berdasarkan Terapi Berbasis Levodopa

Yasinda Oktariza^{1,2}, Lia Amalia¹, Sobaryati³, Media Y. Kurniawati⁴

¹Kelompok Keahlian Farmakologi-Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia, ²Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau, Pekanbaru, Indonesia ³Departemen Neurologi, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia, ⁴Departemen Neurologi, Rumah Sakit Umum Daerah Cibabat, Cimahi, Indonesia

Abstrak

Levodopa telah menjadi pilihan utama dalam pengobatan penyakit Parkinson selama lebih dari 40 tahun. Pemberian levodopa sering dikombinasi dengan obat lain untuk meningkatkan bioavailabilitas maupun efektivitasnya. Namun, di sisi lain, penggunaan levodopa dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek samping berupa komplikasi motorik yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan penggunaan terapi levodopa dan kombinasi terhadap kualitas hidup serta mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup. Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang. Subjek penelitian adalah pasien Parkinson rawat jalan di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, RSUD Cibabat Cimahi, dan RSAU Dr. Salamun Bandung pada periode Juli–Desember 2018. Pengukuran kualitas hidup dilakukan terhadap 33 subjek penelitian yang menerima terapi kombinasi dengan levodopa menggunakan kuesioner *The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)* versi bahasa Indonesia. Analisis dilakukan dengan membandingkan rata-rata skor total PDQ-39 antarkelompok pada masing-masing variabel. Perbandingan nilai skor total PDQ-39 dianalisis dengan uji T tidak berpasangan dan uji *one way ANOVA* untuk melihat adanya perbedaan skor PDQ-39 antarkelompok variabel. Hasil analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat perbedaan rata-rata skor total PDQ-39 antarkelompok terapi kombinasi dengan levodopa ($p=0,262$). Hasil analisis multivariat menunjukkan variabel yang secara independen berkorelasi dengan kualitas hidup adalah aktivitas olahraga ($r=0,233$), tingkat keparahan penyakit ($r=0,464$), dan komplikasi motorik ($r=0,329$). Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa kualitas hidup pasien Parkinson tidak dipengaruhi oleh jenis pengobatan, namun dipengaruhi secara independen oleh aktivitas olahraga, tingkat keparahan penyakit, dan komplikasi motorik.

Kata kunci: Komplikasi motorik, kualitas hidup, levodopa, Parkinson

Evaluation of Health-related Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease: A Levodopa-based Therapy Approach

Abstract

Levodopa has been the golden choice in the treatment of Parkinson's disease (PD) for more than 40 years. The administration of levodopa is often combined with other drugs to increase its bioavailability and effectiveness. However, long-term use of levodopa has been proven to cause side effects of motor complications that may reduce health-related quality of life (HRQoL). The purpose of this study was to determine the effect of levodopa with combination therapy on HRQoL and identify factors related to quality of life. This study was conducted by a cross-sectional design. The research subjects were out-patients with PD in Arifin Achmad Pekanbaru Hospital, Dr. Hasan Sadikin Bandung Hospital, Cibabat Cimahi Hospital, and Dr. Salamun Bandung Hospital during the period of July to December 2018. Thirty-three subjects with minimum one year of treatment containing levodopa were assessed using an Indonesian-translated version of *The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)*. Mean score of PDQ-39 between treatments were calculated and the subgroup analyses (by baseline characteristics and occurrence of adverse events) were conducted using the same approach. The comparison of mean score of PDQ-39 were analysed statistically using independent T-test and one way ANOVA. Bivariate analysis revealed there was no significant changes in mean score of PDQ-39 between treatment with levodopa combination ($p=0.262$). Based on the result of multivariate analysis, variables that independently correlated to patient's quality of life were exercise ($r=0.233$), severity ($r=0.464$), and motor complications ($r=0.329$). Results suggest that total HRQoL in patients with PD was not significantly affected by variation of treatment but independently correlated to exercise, disease severity, and motor complications.

Keywords: Levodopa, motor complications, Parkinson's disease, quality of life

Korespondensi: Yasinda Oktariza, M.S.Farm., Apt., Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Jawa Barat 40132, Indonesia, *email:* yasindaoktariza@gmail.com

Naskah diterima: 10 Mei 2019, Diterima untuk diterbitkan: 5 Desember 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Penyakit Parkinson merupakan penyakit degenerasi fungsi otak dan peringkat kedua yang paling banyak diderita setelah penyakit Alzheimer.¹ Penyakit Parkinson disebabkan oleh adanya penurunan jumlah dopamin di otak yang berperan dalam mengendalikan gerakan akibat kerusakan sel saraf di *substansia nigra pars compacta* (SNc) di batang otak¹ serta adanya agregasi protein abnormal berupa *Lewy bodies*, yang mengandung α -synuclein.² Penyakit Parkinson terjadi pada 1% populasi berusia di atas 60 tahun dengan prevalensi yang meningkat seiring meningkatnya usia.^{3,4} Morbiditas penyakit Parkinson terjadi pada 1–2 per 1000 orang populasi dan sebagian besar pada laki-laki dan kelompok usia lanjut.⁴ Di Indonesia, belum terdapat data resmi yang memublikasikan jumlah pasien Parkinson secara keseluruhan, namun demikian, penyakit Parkinson diperkirakan menyerang 1 per 272 orang populasi di Indonesia.⁵

Progresivitas penyakit Parkinson dapat bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya.¹ Karakteristik penyakit Parkinson ditandai oleh adanya gejala motorik dominan berupa tremor pada saat istirahat, rigiditas, bradikinesia, dan hilangnya refleks postural tubuh. Penyakit Parkinson juga berhubungan dengan gejala nonmotorik antara lain depresi, rasa cemas, halusinasi, psikosis, delusi, dan gangguan tidur yang diikuti dengan gejala motorik *onset* lambat seperti ketidakstabilan postural, kekakuan dalam gaya berjalan, serta kesulitan berbicara dan menelan.⁶ Hal ini menyebabkan pasien Parkinson sangat rentan mengalami penurunan kualitas hidup terkait kesehatan akibat gangguan motorik yang signifikan dan beban gejala nonmotorik yang menyertainya.⁷

Pengobatan penyakit Parkinson bertujuan untuk meningkatkan level dopamin di otak dalam rangka memperbaiki gejala motorik dan memperlambat progresivitas penyakitnya.

Beberapa golongan obat utama yang banyak digunakan di dalam pengobatan simptomatik penyakit Parkinson antara lain berasal dari golongan prekursor dopamin (levodopa), agonis dopamin (bromokriptin, pramipeksol), inhibitor MAO-B (selegilin, rasagilin), inhibitor COMT (entakapon, tolkapon), serta golongan antikolinergik (benzatropin, triheksifenidil).⁸ Namun, pada kenyataannya obat-obat yang digunakan tersebut belum dapat menjadi solusi pengobatan untuk jangka panjang disebabkan terjadi penurunan efikasi seiring perkembangan neurodegenerasi saraf dopaminergik.⁸

Levodopa telah menjadi pilihan utama dalam pengobatan penyakit Parkinson selama lebih dari 40 tahun.⁹ Levodopa merupakan golongan prekursor dopamin yang dapat menembus sawar darah otak dan kemudian dikonversi menjadi dopamin di perifer oleh enzim *aromatic L-amino acid decarboxylase* (AADC).⁸ Banyak studi telah membuktikan efek dari levodopa dalam menurunkan gejala tremor, bradikinesia, dan rigiditas.⁹ Penggunaan levodopa sering dikombinasikan dengan obat lain agar dapat meningkatkan bioavailabilitas maupun efektivitasnya. Namun, efek samping pengobatan levodopa dalam jangka panjang dapat menimbulkan komplikasi motorik berupa fluktuasi motorik dan diskinesia yang dialami kebanyakan pasien.^{10,11} Pada pasien dengan terapi levodopa, 25–30% pasien akan mengalami komplikasi motorik (fluktuasi motorik dan diskinesia) maupun nonmotorik (sensorik, otonomik, dan psikiatrik), 50% akan timbul setelah 5 tahun, dan 80% akan timbul setelah 10 tahun.¹² Efek samping yang terjadi akibat penggunaan dan kombinasi levodopa dengan obat lain tersebut tentu akan memengaruhi kualitas hidup pasien nantinya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan pemilihan terapi kombinasi levodopa dengan kualitas hidup serta faktor-faktor lain yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien Parkinson. Penelitian ini diharapkan dapat

menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya serta dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam menentukan strategi penanganan pasien Parkinson di rumah sakit untuk meningkatkan kualitas hidup.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan rancangan potong lintang yang dilakukan secara konkuren pada pasien Parkinson rawat jalan. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Saraf RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, Poliklinik Saraf RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Poliklinik Saraf RSUD Cibabat Cimahi dan Poliklinik Saraf RSAU Dr. Salamun Bandung pada periode Juli–Desember 2018. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung nomor LB.04.01/A05/EC/294/X/2018 (amandemen dari *ethical approval* nomor LB.04.01.A05/EC/163/V/2018).

Subjek penelitian diambil dengan metode *consecutive sampling* yaitu pengambilan seluruh pasien Parkinson rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi dan bebas dari kriteria eksklusi dalam periode waktu tertentu. Kriteria inklusi meliputi pasien rawat jalan yang terdiagnosis penyakit Parkinson, laki-laki maupun perempuan, telah menerima terapi kombinasi levodopa yang sama minimal selama 1 tahun terakhir, dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang sedang menerima terapi yang dapat mengakibatkan induksi Parkinson sekunder secara bermakna, yakni seperti antipsikotik, antidepresan, antiepileptik, serta antiemetik, pasien yang mengalami gangguan komunikasi (tidak dapat mengikuti perintah), gangguan anggota gerak, Hoehn dan Yahr (HY) derajat 5, komplikasi stroke berat, demensia, serta tidak rutin kontrol atau data pasien tidak

lengkap.

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah kuesioner PDQ-39, skala Hoehn dan Yahr (HY), serta *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part IV–Motor complications* (MDS-UPDRS Bagian IV). Kualitas hidup diperoleh dengan metode wawancara menggunakan kuesioner *The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39). PDQ-39 dapat menjadi instrumen HRQoL yang tepat disebabkan skala kuesioner telah diuji dan memiliki karakteristik klinis yang memenuhi syarat serta telah digunakan dalam penelitian di berbagai negara dengan jumlah pasien yang besar.¹³ Tingkat keparahan pada penyakit pasien ditentukan dengan penilaian terhadap skala HY. MDS-UPDRS Bagian IV digunakan untuk mengevaluasi kejadian komplikasi motorik yang dapat muncul akibat pengobatan.

Penelitian ini diawali dengan uji validitas dan reliabilitas kuesioner PDQ-39. Kuesioner PDQ-39 yang telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia diujikan terhadap 31 pasien Parkinson rawat jalan yang berbeda dengan subjek yang akan diteliti. Hasil uji validitas kuesioner menunjukkan koefisien korelasi dapat diterima ($r=0,470-0,892$) dengan nilai reliabilitas yang tinggi ($\alpha=0,924$).

Penelitian dilanjutkan dengan pengumpulan data yang diperlukan. Pengukuran kualitas hidup pasien Parkinson yang menjadi variabel tergantung dengan kuesioner PDQ-39 dinilai dengan rentang skor total yaitu 0–100 yang menyatakan bahwa semakin rendah skor total maka kualitas hidup pasien semakin baik.¹⁴ Tingkat keparahan pasien dikelompokkan ke dalam 5 derajat keparahan menggunakan skala HY. Evaluasi terkait adanya komplikasi motorik akibat pengobatan menggunakan MDS-UPDRS Bagian IV dilakukan dengan pengelompokan: tidak ada, ringan, sedang, dan berat.¹⁵ Pengumpulan data karakteristik lainnya dilakukan dengan pengambilan data

melalui catatan rekam medis atau wawancara langsung terhadap pasien atau keluarga pasien.

Analisis data dilakukan menggunakan analisis bivariat dan multivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan metode komparatif untuk menentukan hubungan antara variabel tergantung dan variabel bebas dua kelompok menggunakan uji T tidak berpasangan serta lebih dari dua kelompok dengan uji *one way* ANOVA. Variabel tergantung berupa skor total PDQ-39, sedangkan variabel bebas terdiri dari kombinasi terapi levodopa, komplikasi motorik, aktivitas sosial, aktivitas olahraga, durasi penyakit, serta tingkat keparahan penyakit. Hipotesis nol diterima apabila nilai signifikansi $p > 0,05$ dan interval kepercayaan IK95% yang mencakup angka 0 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antarkelompok pada masing-masing variabel bebas terhadap skor PDQ-39 atau kualitas hidup. Analisis multivariat dilakukan dengan regresi linear untuk menganalisis adanya pengaruh secara simultan dari variabel bebas terhadap variabel tergantung. Analisis multivariat dilakukan untuk variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$.

Hasil

Pada penelitian ini, diperoleh 33 pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan karakteristik pasien, terdapat 48,48% laki-laki, dengan rata-rata usia yaitu $61,030 \pm 9,122$ tahun, dan 66,67% pasien yang tidak memiliki riwayat pekerjaan. Diketahui bahwa 23 pasien (69,70%) memiliki penyakit Parkinson dengan skala HY 3 dan 10 pasien (30,30%) dengan skala HY 4. Distribusi pasien berdasarkan kelompok karakteristik dapat dilihat pada Tabel 1 dan 3.

Pada penelitian ini, seluruh pasien menerima terapi levodopa dan kombinasi dengan obat lain. Terdapat empat macam kombinasi seperti yang tercantum pada Tabel 2. Jenis obat yang diberikan pada semua pasien adalah karbidopa/benserazid dan triheksifenidil (THF).

Berdasarkan uji beda kualitas hidup pada tiap kelompok yang ditunjukkan dalam Tabel 3, tidak ditemukan perbedaan kualitas hidup antarkelompok pada variabel kelompok terapi dan aktivitas sosial ($p > 0,05$). Perbedaan dalam kualitas hidup yang signifikan ditemukan pada variabel komplikasi motorik ($p < 0,001$),

Tabel 1 Karakteristik Umum Pasien

Variabel	Jumlah (n=33)	Persentase (%)
Usia		
<60 tahun	16	48,48
≥ 60 tahun	17	51,52
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	48,48
Perempuan	17	51,52
Asuransi		
Ya (BPJS)	32	96,67
Tidak (Umum)	1	3,03
Riwayat Pekerjaan		
Bekerja	22	66,67
Tidak bekerja	11	33,33
Riwayat Pendidikan		
Sekolah Dasar	7	21,21
Sekolah Menengah Pertama	7	21,21
Sekolah Menengah Atas/Sekolah Menengah Kejuruan	8	24,24
Perguruan Tinggi	11	33,33

Tabel 2 Karakteristik Kombinasi Terapi

Kelompok Terapi	Kombinasi Terapi	Rata-Rata Dosis Levodopa (mg/hari±SD)	Jumlah (n=33)	Persentase (%)
T1	Levodopa, benserazid, THF	200±100	3	9,10
T2	Levodopa, benserazid, pramipeksol, THF	187,50±85,39	4	12,12
T3	Levodopa, karbidopa, entakapon, THF	254,17±49,81	12	36,36
T4	Levodopa, karbidopa, entakapon, pramipexol, THF	275±58,01	14	42,42

Keterangan: THF=trihexsifenidil; SD=Standar Deviasi; Kekuatan sediaan=levodopa 100 mg, benserazid 25 mg/karbidopa 25 mg, entakapon 200 mg, pramipeksol 0,375 mg

aktivitas olahraga ($p=0,022$), durasi penyakit ($p=0,001$), dan tingkat keparahan penyakit ($p<0,001$).

Berdasarkan data seperti yang tercantum pada Tabel 4, dapat dilihat bahwa variabel yang secara independen berkorelasi dengan

Tabel 3 Hubungan Variabel-Variabel Terhadap Kualitas Hidup Pasien Parkinson

Variabel	Jumlah (n=33)	Skor Total PDQ-39 (SD)	Nilai p	Perbedaan Rata-Rata (IK95%)
Kelompok Kombinasi Terapi^b				
T1	3	26,39 (9,77)	0,262	-
T2	4	33,76 (11,84)		
T3	12	28,09 (15,04)		
T4	14	39,49 (17,16)		
Komplikasi Motorik^{b,d}				
Tidak ada	14	24,22 (11,88)	<0,001*	-
Ringan	3	26,48 (8,46)		
Sedang	8	34,46 (10,77)		
Berat	8	51,25 (13,43)		
Diskinesia^a				
Ada	12	43,11 (16,36)	0,006*	15,17 (4,76-25,59)
Tidak ada	21	27,94 (12,72)		
Fluktuasi Motorik^a				
Ada	17	41,31 (15,50)	0,002*	16,20 (6,59-25,89)
Tidak ada	16	25,11 (11,33)		
Aktivitas Sosial^a				
Ada	11	31,49 (16,68)	0,620	-2,95 (-14,95-9,05)
Tidak ada	22	34,44 (15,57)		
Aktivitas Olahraga^{b,c}				
Dulu	13	30,60 (13,62)	0,022*	-
Sekarang	12	27,98 (12,87)		
Tidak pernah	8	46,31 (17,31)		
Durasi Penyakit^a				
<5 tahun	15	24,28 (13,31)	0,001*	-16,83 (-26,43-(-7,23))
≥5 tahun	18	41,11 (13,59)		
Tingkat Keparahannya (Skala HY)^a				
1	0	-	-	-
2	0	-	-	-
3	23	26,28 (10,49)	<0,001*	-23,70 (-32,50-(-14,90))
4	10	49,98 (13,34)		

Keterangan: a=Uji t tidak berpasangan; b=Uji one way ANOVA; c=Analisis post hoc Bonferroni untuk skor total "Sekarang" vs "Tidak Pernah" $p=0,026$; d=Analisis post hoc Bonferroni untuk skor total "Tidak Ada" vs "Berat" $p<0,001$, "Ringan" vs "Berat" $p=0,026$, "Sedang" vs "Berat" $p=0,049$; *=Berbeda bermakna secara statistik ($p<0,05$)

Tabel 4 Analisis Multivariat Regresi Linear

Parameter	Hasil	Keterangan
Model	Didapatkan model yang terdiri dari olahraga, severitas, dan komplikasi motorik	Model ini diperoleh setelah variabel durasi penyakit dikeluarkan dari model secara bertahap dengan metode <i>backward</i>
<i>Adjusted R2</i>	58,7%	Kemampuan olahraga, severitas, dan komplikasi motorik untuk menjelaskan skor PDQ-39 sebesar 58,7%
Koefisien korelasi	Olahraga=0,233 Severitas=0,464 Komplikasi motorik=0,329	Kekuatan korelasi positif rendah/lemah Kekuatan korelasi positif sedang/cukup Kekuatan korelasi positif rendah/lemah

kualitas hidup pasien yaitu aktivitas olahraga dengan koefisien korelasi positif lemah ($r=0,233$), severitas atau tingkat keparahan penyakit dengan koefisien korelasi positif sedang ($r=0,464$), dan komplikasi motorik dengan koefisien korelasi positif lemah ($r=0,329$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi terapi dengan levodopa tidak memiliki korelasi secara independen terhadap kualitas hidup dari pasien Parkinson, namun memiliki korelasi secara independen terhadap aktivitas olahraga, tingkat keparahan penyakit, dan komplikasi motorik.

Pembahasan

Pemilihan terapi pada penyakit Parkinson dilakukan dengan berdasarkan beberapa faktor, seperti usia pasien, tingkat keparahan penyakit, tingkat disabilitas fungsional, status kognitif, serta efek samping yang berkaitan dengan obat.⁹ Seiring dengan perkembangan penyakit Parkinson, pengobatan harus disesuaikan untuk dapat memberikan efek pengendalian gejala yang optimal. Modifikasi pada regimen terapi diperlukan untuk mengatasi komplikasi motorik yang muncul selama pengobatan. Beberapa hal yang dapat dilakukan adalah meningkatkan atau menyesuaikan dosis agen dopaminergik sesuai dengan respon maupun toleransi dari pasien terhadap pengobatan, penambahan pengobatan dopaminergik lainnya, membagi dosis levodopa menjadi dosis yang lebih kecil dengan meningkatkan frekuensi

pemberian (fraksinasi dosis levodopa), atau menambahkan inhibitor COMT (*catechol-O-methyltransferase*), seperti entakapon atau tolkapon, untuk memperpanjang efek dari levodopa.¹⁶ Pengobatan penyakit Parkinson diharapkan dapat memperbaiki gejala-gejala simtomatik serta dapat memperbaiki kualitas hidup, dari perspektif pasien.

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata skor total PDQ-39 yang bermakna antarkelompok kombinasi terapi ($p=0,262$). Diketahui bahwa seluruh subjek yang terlibat penelitian ini menerima levodopa dalam regimen terapinya. Adanya kombinasi obat lain dengan levodopa tidak memberikan perbedaan terhadap kualitas hidup pasien secara keseluruhan disebabkan pemilihan regimen terapi disesuaikan dengan progresivitas penyakit agar dapat memberikan kontrol gejala yang baik. Akan tetapi, secara keseluruhan terdapat peningkatan skor total PDQ-39 seiring dengan bertambahnya jumlah kombinasi obat yang diberikan. Hal ini dapat disebabkan kombinasi obat yang lebih banyak diberikan kepada pasien dengan komplikasi penyakit yang lebih berat.¹⁷ Beberapa studi serupa menunjukkan hasil yang sama bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat atau jenis pengobatan dengan skor total PDQ-39.¹⁸⁻²⁰

Aktivitas sosial dalam penelitian ini meliputi kegiatan yang melibatkan interaksi pasien dengan orang lain di lingkungannya contohnya adalah arisan, pengajian, gotong

royong, ataupun yang lainnya. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata skor PDQ-39 antara pasien yang melakukan aktivitas sosial dan pasien yang tidak melakukan aktivitas sosial. Pengaruh aktivitas sosial tergantung pada karakter dan respon dari masing-masing orang yang terlibat dalam aktivitas sosial tersebut dan bagaimana pasien dapat berinteraksi dengan baik dalam lingkungan sosialnya. Hal ini menyebabkan aktivitas sosial tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada perbaikan kualitas hidup pasien.

Levodopa merupakan terapi standar yang telah lama digunakan sebagai pengobatan untuk penyakit Parkinson. Efek samping dopaminergik jangka pendek jarang terjadi dan biasanya akan hilang dengan sendirinya. Tetapi, terapi jangka panjang levodopa dapat menyebabkan komplikasi motorik pada sebagian besar pasien.^{10,11,21} Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa komplikasi motorik baik yang berupa diskinesia maupun fluktuasi motorik berhubungan terhadap kualitas hidup. Analisis bivariat terhadap variabel komplikasi motorik menunjukkan paling tidak terdapat dua kelompok dengan rata-rata skor total PDQ-39 yang berbeda bermakna ($p < 0,001$).

Analisis lebih lanjut terhadap variabel komplikasi motorik menggunakan *post hoc* Bonferroni menunjukkan terdapat perbedaan kualitas hidup antara kelompok “tidak ada vs berat”, “ringan vs berat”, dan “sedang vs berat”. Namun, tidak terdapat pengaruh antara kelompok “tidak ada”, “ringan”, ataupun “sedang”. Hal ini dapat disebabkan pasien yang menderita komplikasi berat cenderung tidak mampu untuk melakukan sebagian besar kegiatan sehingga berpengaruh secara signifikan terhadap kualitas hidup.

Terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko komplikasi motorik, seperti pasien dengan usia yang lebih muda, dosis levodopa yang lebih tinggi, serta pasien berjenis kelamin perempuan.²² Selain itu,

pemberian kombinasi levodopa/karbidopa/entakapon memiliki faktor risiko lebih tinggi terhadap kejadian diskinesia dibandingkan dengan kombinasi levodopa/karbidopa.²² Maka terhadap penelitian ini, kelompok Terapi 3 (T3) dan Terapi 4 (T4) pada Tabel 2 memiliki risiko munculnya komplikasi motorik yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya.

Faktor lain yang menjadi parameter dalam penelitian ini adalah aktivitas olahraga. Aktivitas olahraga meliputi semua aktivitas fisik terencana yang bertujuan menyehatkan tubuh seperti senam ringan, jalan-jalan santai, maupun cabang olahraga berat lain yang pernah dilakukan oleh pasien di masa lampau maupun saat ini. Analisis menggunakan *post hoc* Bonferroni menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kualitas hidup antara kelompok pasien yang melakukan aktivitas olahraga pada saat ini dengan pasien yang tidak pernah melakukan aktivitas olahraga ($p = 0,026$).

Aktivitas olahraga rutin dan terencana dapat menghasilkan perbaikan motorik dan fungsi kognitif terhadap pasien Parkinson dengan tingkat keparahan minimum hingga sedang.^{23,24} Sebuah penelitian eksperimental menunjukkan bahwa terdapat peningkatan keseimbangan pada pasien Parkinson setelah diberikan intervensi berupa senam Parkinson selama 2 minggu.²⁵ Tai Chi merupakan salah satu aktivitas fisik yang aman dan efektif untuk pasien Parkinson dan telah terbukti dapat mengurangi gangguan keseimbangan dan risiko jatuh pada pasien.²⁶ Tarian modern juga menunjukkan pengaruh positif terhadap kualitas hidup pasien Parkinson.²⁷

Terdapat perbedaan rata-rata total skor PDQ-39 yang bermakna antara pasien yang menderita penyakit Parkinson selama kurang dari 5 tahun dan lebih dari 5 tahun ($p = 0,001$) dalam hasil penelitian ini. Seperti yang telah diketahui, penyakit Parkinson merupakan penyakit kronik neurodegeneratif dengan progresivitas yang meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Semakin lama

pasien menderita penyakit Parkinson, risiko peningkatan gejala pun semakin meningkat, baik gejala motorik maupun nonmotorik. Penggunaan obat jangka panjang juga dapat meningkatkan risiko efek samping yang tidak diinginkan yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien. Selain itu, pasien yang menderita penyakit Parkinson lebih lama cenderung lebih berisiko mengalami komplikasi motorik, hilangnya efek levodopa atau efek samping levodopa²⁸ yang dapat berpengaruh terhadap kualitas hidupnya.

Hasil analisis bivariat variabel tingkat keparahan penyakit (skala HY) terhadap kualitas hidup pasien menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata total skor PDQ-39 yang bermakna antara kelompok pasien dengan skala HY 3 dan skala HY 4 ($p < 0,00$). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Amelia dkk. (2014) bahwa PDQ-39 memiliki korelasi yang signifikan dengan skala HY ($r = 0,74$; $p < 0,01$).²⁹ Hal serupa juga dilaporkan oleh Lukas (2015) bahwa terdapat korelasi positif antara tingkat keparahan penyakit dengan skor total PDQ-39.¹⁹ Hal ini dapat terjadi karena disabilitas yang berat akan membatasi mobilitas pasien yang pada akhirnya menyebabkan penurunan kualitas hidup.³⁰

Hasil analisis multivariat menunjukkan variabel yang secara independen berkorelasi dengan kualitas hidup pasien antara lain aktivitas olahraga dengan koefisien korelasi positif lemah ($r = 0,233$), severitas dengan koefisien korelasi positif sedang ($r = 0,464$), dan komplikasi motorik dengan koefisien korelasi positif lemah ($r = 0,329$). Kombinasi terapi dengan levodopa tidak berkorelasi secara independen terhadap kualitas hidup. Berdasarkan hasil tersebut, kombinasi terapi dengan levodopa dapat berhubungan dengan kualitas hidup pasien penyakit Parkinson bila dikaitkan dengan adanya komplikasi motorik akibat penggunaan terapi jangka panjang.

Untuk meningkatkan kualitas hidup pasien

Parkinson, diperlukan modifikasi regimen terapi yang bertujuan mengatasi komplikasi motorik yang muncul selama pengobatan yang cenderung akan lebih sulit untuk disembuhkan dibandingkan dengan gejala Parkinson itu sendiri. Modifikasi dapat dilakukan dengan cara meningkatkan atau menyesuaikan dosis levodopa maupun agen dopaminergik lain sesuai dengan respon maupun toleransi dari pasien terhadap pengobatan atau membagi dosis levodopa menjadi dosis yang lebih kecil dengan meningkatkan frekuensi pemberian (fraksinasi dosis levodopa).¹⁶ Selain itu, adanya aktivitas fisik berupa olahraga ringan atau fisioterapi rutin²⁵ di masa awal perkembangan penyakit dapat menjadi komplemen terapi dengan levodopa sehingga kualitas hidup pasien dapat menjadi lebih baik.

Penelitian ini hanya menunjukkan ada atau tidaknya hubungan secara komparatif, namun tidak dapat menjelaskan hubungan sebab akibat. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan desain kohort prospektif untuk meneliti hubungan sebab-akibat dari variabel aktivitas olahraga, tingkat keparahan penyakit, dan komplikasi motorik terhadap kualitas hidup pasien Parkinson. Selain itu, terdapat variabel lain yang tidak diikutsertakan yang memiliki kemungkinan untuk memengaruhi hasil penelitian, seperti pengaruh faktor gejala nonmotorik (ansietas dan depresi), kepatuhan pasien, dan sosioekonomi. Penelitian lanjutan seperti evaluasi pengaruh edukasi terhadap kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat dapat dilakukan guna mengetahui pengaruhnya terhadap kualitas hidup pasien Parkinson.

Simpulan

Pemilihan terapi kombinasi levodopa tidak berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien Parkinson. Kualitas hidup pasien Parkinson dapat dipengaruhi oleh adanya komplikasi motorik akibat penggunaan levodopa jangka panjang selama pengobatan. Kualitas hidup

juga tidak dipengaruhi oleh aktivitas sosial. Kualitas hidup pasien Parkinson dipengaruhi secara independen oleh aktivitas olahraga, tingkat keparahan penyakit, dan komplikasi motorik. Pemberian terapi Parkinson dengan levodopa sebaiknya diikuti dengan aktivitas fisik terencana untuk memperbaiki kondisi klinis pasien sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada seluruh staf, perawat, dan dokter di rumah sakit yang telah membantu dalam pengumpulan data yang diperlukan untuk penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini sepenuhnya didanai oleh Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) Kementerian Keuangan Republik Indonesia.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Dokter Indonesia. Panduan praktik klinis neurologi. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2016.
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
3. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90. doi: 10.1002/mds.25945.
4. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124(8):901–5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y
5. Setyono J, Noviani E, Gunarto U. Hubungan antara merokok dengan penyakit Parkinson di RSUD Prof. DR. Margono Soekarjo Purwokerto. *Mandala Health*. 2010;4(2):81–6.
6. World Health Organization. Neurological disorders: Public health challenges. Switzerland: WHO Press; 2006.
7. Kadastik-Eerme L, Rosenthal M, Paju T, Muldmaa M, Taba P. Health-related quality of life in Parkinson's disease: A cross-sectional study focusing on non-motor symptoms. *Health Qual Life Out*. 2015;13(1):83. doi: 10.1186/s12955-015-0281-x
8. Ellis JM, Fell MJ. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(18):4247–55. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.07.075
9. Hauser RA. Levodopa: Past, present, and future. *Eur Neurol*. 2009;62(1):1–8. doi: 10.1159/000215875
10. López IC, Ruiz PJ, del Pozo SV, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Mov Disord*. 2010;25(16):2735–9. doi: 10.1002/mds.23219
11. Manson A, Stirpe P, Schrag A. Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life. *J Parkinsons Dis*. 2012;2(3):189–98. doi: 10.3233/JPD-2012-120103
12. Kelompok Studi *Movement Disorder* PERDOSSI. Buku panduan tatalaksana penyakit Parkinson dan gangguan gerak lainnya. Jakarta: PERDOSSI; 2015.
13. Soh SE, McGinley J, Morris ME. Measuring quality of life in Parkinson's disease: Selection of-an-appropriate health-related quality of life instrument. *Physiotherapy*. 2011;97(1):83–9. doi: 10.

- 1016/j.physio.2010.05.006.
14. Zhang JL, Chan P. Reliability and validity of PDQ-39: A quality-of-life measure for patients with PD in China. *Qual Life Res.* 2012;21(7):1217–21. doi: 10.1007/s11136-011-0026-1.
 15. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Alvarez M, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(1):50–4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.026.
 16. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *J Am Med Assoc.* 2014;311(16):1670–83. doi: 10.1001/jama.2014.3654.
 17. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline: Parkinson's disease in adults. United Kingdom; 2017.
 18. Hendrik LN. Depresi berkorelasi dengan rendahnya kualitas hidup pasien Parkinson (tesis). Bali: Universitas Udayana; 2013.
 19. Lukas A. Korelasi antara ansietas, depresi, dan gangguan kognitif terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson (tesis). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2015.
 20. Anindyta MA. Perbandingan kualitas hidup pasien Parkinson subtype tremor dominant dan postural instability gait disorder (tesis). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2017.
 21. Ikawati Z. Farmakoterapi penyakit sistem syaraf pusat. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2014.
 22. Warren OC, Kiebertz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(8):1064–71. doi: 10.1002/mds.25364.
 23. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):183–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.646.
 24. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(7):716–26. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70123-6
 25. Muawanah S. Pengaruh metode senam Parkinson untuk meningkatkan keseimbangan pada pasien Parkinson's disease. *J Ilmiah Fisioterapi.* 2018;1(1):38–43.
 26. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012;366(6):511–9. doi: 10.1056/NEJMoa1107911
 27. Westheimer O. Why dance for Parkinson's disease. *Top Geriatr Rehabil.* 2008;24(2):127–40. doi: 10.1097/01.TGR.0000318900.95313.af
 28. Okun MS. Management of Parkinson disease in 2017: Personalized approaches for patient-specific needs. *J Am Med Assoc.* 2017;318(9):791–2. doi: 10.1001/jama.2017.7914.
 29. Amelia D, Syamsudin T, Ganiem AR. Penilaian kualitas hidup pasien Parkinson menggunakan PDQ-39 dan korelasinya dengan tingkat keparahan penyakit. *Neurona.* 2014;31(3).
 30. Post B, Muslimovic D, van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ, et al. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):449–56. doi: 10.1002/mds.23467.

Analisis Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap Bedah dengan Menggunakan *Defined Daily Dose* dan *Drug Utilization 90%* di Rumah Sakit Universitas Airlangga

Novan Y. I. Pratama¹, Budi Suprapti^{1,2}, Azril O. Ardiansyah³, Dewi W. Shinta^{1,2}

¹Departemen Farmasi Klinis Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia,

²Instalasi Farmasi Rumah Sakit Pendidikan Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia,

³Staf Medis Fungsional Bedah Rumah Sakit Pendidikan Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Tingkat kematian akibat resistensi terhitung cukup tinggi dan hal ini disebabkan tingginya angka ketidaktepatan dalam terapi antibiotik. Penelitian *Antimicrobial Resistance in Indonesia* (AMRIN) menunjukkan 42% penggunaan antibiotik terindikasi tidak tepat pada pasien bedah. Penggunaan antibiotik secara bijak merupakan solusi atas masalah resistensi antibiotik. *World Health Organization* (WHO) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia merekomendasikan penggunaan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) untuk menilai kuantitas penggunaan antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai DDD dan *Drug Utilization* (DU) 90% dari antibiotik. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif yang dilakukan pada November 2016–April 2017 di Rumah Sakit Universitas Airlangga dan data dianalisis menggunakan metode DDD dan DU 90%. Sampel diambil dengan cara *total sampling*. Sebanyak 463 pasien menjadi sampel pada penelitian ini, dengan 381 pasien mendapatkan antibiotik profilaksis dan 82 pasien mendapatkan antibiotik terapi. Sefazolin merupakan antibiotik profilaksis yang memiliki DDD tertinggi yaitu 69,08/100 operasi dengan lama pemberian sebagian besar dihentikan dalam waktu kurang dari 24 jam *post-operasi* (82,41%). Antibiotik profilaksis yang masuk segmen DU 90% adalah sefazolin dan seftriakson. Antibiotik terapi yang memiliki DDD tertinggi adalah seftriakson dengan 52,62/100 *patient-days* dan antibiotik yang masuk segmen DU 90% adalah seftriakson, metronidazol, sefazolin dan meropenem.

Kata kunci: Antibiotik, *defined daily dose*, DU 90%, pasien bedah

Analysis of Antibiotic Use in Surgical Inpatients Using Defined Daily Dose and Drug Utilization 90% at Universitas Airlangga Hospital

Abstract

Antibiotic resistance is causing high mortality rates throughout the world and resulted from inappropriate use of antibiotics therapy. Antimicrobial Resistance in Indonesia (AMRIN) study showed that there were 42% of inappropriate antibiotic use in surgical patients. Prudent antibiotics use is one of the solution to resolve this problem. Ministry of Health of Indonesia and World Health Organization (WHO) recommend *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) as quantitative evaluation of antibiotics to evaluate the appropriateness of antibiotics use. This study aimed to determine the value of DDD and *Drug Utilization* (DU) 90% of antibiotics used in surgical patients. This research was conducted using cross-sectional design with retrospective data collection during November 2016–April 2017 at Universitas Airlangga Hospital, and data were analyzed using the DDD method and DU 90%. Sample were collected using total sampling method. A total of 463 patients included as samples in this study, of which 381 patients received prophylactic antibiotic and 82 patients received therapeutic antibiotics. Cefazolin was prophylactic antibiotic with highest DDD of 69.08/100 operations and duration of administration was mostly stopped in less than 24 hours post-operatively (82.41%). Prophylactic antibiotics included in DU 90% segment were cefazoline and ceftriaxone. Therapeutic antibiotic with highest DDD was ceftriaxone with 52.62/100 patient-days. Therapeutic antibiotics included in DU 90% segment were ceftriaxone, metronidazole, cefazolin and meropenem.

Keywords: Antibiotic, defined daily dose, DU90%, surgical inpatients

Korespondensi: Novan Y. I. Pratama, S.Farm., Apt., Departemen Farmasi Klinis Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur 60286, Indonesia, *email:* novanyusufindra@gmail.com

Naskah diterima: 25 Juni 2019, Diterima untuk diterbitkan: 5 Desember 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Saat ini, resistensi antibiotik adalah masalah terbesar dalam terapi infeksi. Mikroorganisme sebagian besar telah dapat beradaptasi dengan pemberian antibiotik sehingga antibiotik tidak lagi dapat membunuh bakteri tersebut. Pada negara-negara maju, tingkat kematian akibat resistensi terhitung cukup tinggi, contohnya tercatat 23.000 kematian per tahun di Amerika Serikat disebabkan oleh resistensi antibiotik, sedangkan di Eropa telah mencapai 25.000 kematian per tahun.¹ Menurut data resistensi, sebanyak 70% bakteri telah resisten terhadap antibiotik yang sering digunakan di rumah sakit.²

Studi *Antimicrobial Resistance in Indonesia* (AMRIN) yang dilakukan di Rumah Sakit dr. Kariadi dan RSUD dr. Soetomo menunjukkan bahwa sebesar 42% penggunaan antibiotik di rumah sakit terindikasi kurang tepat pada pasien bedah.³ Penelitian di beberapa negara menunjukkan ketidaktepatan penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien bedah linear dengan peningkatan angka resistensi, lama rawat inap pasien, dan biaya perawatan.³⁻⁵

Beragam upaya telah dilakukan *World Health Organization* (WHO) untuk mengendalikan resistensi secara global. WHO telah membuat perencanaan aksi global untuk memerangi resistensi antibiotik dengan meningkatkan penggunaan antibiotik secara bijak dan dengan melakukan evaluasi penggunaan antibiotik.⁶ Evaluasi antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif dengan menggunakan *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) dan secara kualitatif dengan metode *Gyssens*.⁷ Sistem ATC/DDD dapat digunakan untuk mengukur intensitas obat yang dikonsumsi secara luas di masyarakat sehingga penggunaan obat di suatu negara atau wilayah dapat dimonitor dengan baik. Data tersebut berguna untuk mengetahui perubahan penggunaan obat dari waktu ke waktu. Selain itu, data tersebut dapat pula digunakan untuk

mengidentifikasi penggunaan obat yang salah (*misuse*), kurang (*underuse*), dan berlebihan (*overuse*), dan untuk melakukan perbandingan penggunaan obat.

Evaluasi kuantitatif dengan menggunakan metode DDD merupakan sebuah upaya untuk meningkatkan penggunaan antibiotik secara bijak.⁶ Selain itu, metode ATC/DDD dapat dikombinasikan dengan *Drug Utilization* (DU) 90% dalam rangka menentukan kelompok obat dengan pemakaian yang tinggi di rumah sakit. Nilai DU 90% menjadi acuan data untuk melihat kualitas peresepan dan kepatuhan terhadap pedoman dan formularium. Dengan mengetahui nilai DU 90%, dapat dilakukan evaluasi obat, pengendalian penggunaan obat, serta intervensi yang tepat apabila ditemukan ketidaksesuaian dengan formularium. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai DDD dan DU 90% dari antibiotik di Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik dan Hukum Rumah Sakit Universitas Airlangga dengan nomor: 080/KEH/2017. Sampel penelitian ini adalah rekam medik pasien bedah di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Universitas Airlangga pada bulan November 2016–April 2017.

Kriteria inklusi meliputi pasien rawat inap bedah yang menggunakan antibiotik dan berusia di atas 18 tahun, sedangkan kriteria eksklusi meliputi data pasien dari Kelompok Staf Medik (KSM) Ilmu Penyakit Dalam atau *Intensive Care Unit* (ICU) yang melakukan prosedur *wound care/debridement* karena komplikasi penyakit, pasien bedah rujukan dari rumah sakit lain, serta pasien dengan data penggunaan antibiotik yang tidak lengkap. Data yang diperoleh kemudian dilakukan perhitungan menggunakan satuan DDD/100

operasi untuk antibiotik profilaksis dan DDD/100 *patient-days* untuk antibiotik terapi. Segmen penggunaan antibiotik terbanyak ditetapkan menggunakan metode DU 90% dengan mengurutkan penggunaan antibiotik dari presentase terbesar, lalu diambil segmen 90%. Rumus perhitungan DDD/100 *patient days* adalah sebagai berikut:⁷

$$\text{DDD } 100 / \text{patient-days} = \frac{\text{AB (gram)} \times 100}{\text{DDD WHO (gram)} \times \text{LoS}}$$

dengan:

AB=Antibiotik yang digunakan pasien;

DDD WHO = Standar *defined daily dose WHO*;

LoS=*Length of stay*.

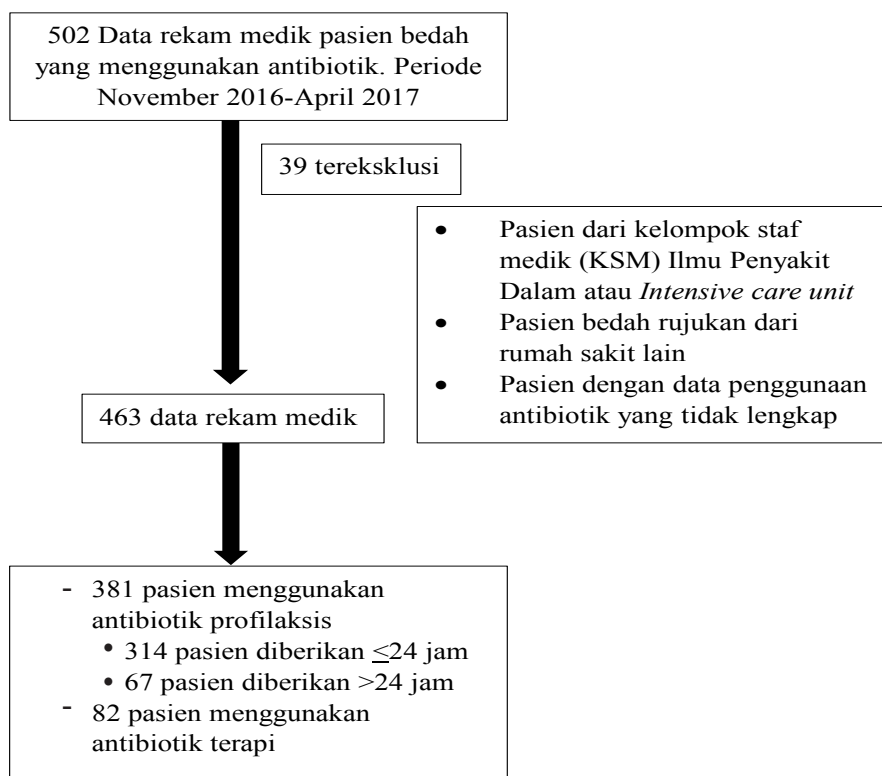
Hasil

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 502 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, sebanyak 39 pasien masuk kriteria eksklusi atau sebesar 7,7% dari keseluruhan data yang diambil sehingga tidak akan memengaruhi

integritas data. Jumlah sampel yang diperoleh adalah 463 pasien (Gambar 1); jumlah pasien yang mendapatkan antibiotik profilaksis yaitu 381 pasien (82,29%), sedangkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotik terapi yaitu 82 pasien (17,71%). Data demografi dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini, didapatkan nilai DDD serta DU 90% antibiotik profilaksis maupun terapi. Jumlah pasien yang mendapat antibiotik profilaksis sebanyak 381 pasien, dengan total LoS pasien 1385 hari. Antibiotik profilaksis yang digunakan adalah sefazolin, seftriakson, sefuroksim, dan sefotaksim. Nilai DDD dan DU 90% dari masing-masing antibiotik dapat dilihat pada Tabel 2.

Rincian nilai DDD antibiotik profilaksis dapat dilihat pada masing-masing jenis bedah. Sefazolin merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan pada bedah umum, ortopedi, gigi mulut, dan obgyn, sedangkan seftriakson terbanyak digunakan pada bedah



Gambar 1 *Flowchart* Pengambilan Data Penelitian

Tabel 1 Data Demografi Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	147	31,75
Perempuan	316	68,25
Usia		
19–29 tahun	135	29,16
30–39 tahun	133	28,72
40–49 tahun	86	18,57
50–59 tahun	56	12,09
>60 tahun	53	11,46
Lama Rawat Inap		
1 hari	13	3,00
2 hari	29	6,00
3 hari	176	38,00
4 hari	155	34,00
5 hari	50	11,00
6 hari	20	4,00
≥7 hari	20	4,00
Indikasi Antibiotik		
Antibiotik profilaksis	381	82,29
Antibiotik terapi	82	17,71
Lama Pemberian Profilaksis*		
<24 jam	314	82,41
>24 jam	67	17,59

plastik, syaraf, urologi, thoraks kardiovaskular, serta telinga hidung dan tenggorokan (THT). Rincian nilai DDD pada setiap jenis bedah dapat dilihat pada Tabel 3.

Jumlah pasien yang mendapat antibiotik terapi yaitu 82 pasien dengan total LoS pasien 366 hari. Antibiotik terapi yang digunakan antara lain sefazolin, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, levofloksasin, metronidazol, gentamisin, dan meropenem. Nilai DDD dan DU 90% dari masing-masing antibiotik dapat dilihat pada Tabel 4.

Pembahasan

Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik dilakukan dengan menghitung DDD yang telah direkomendasikan oleh WHO. Penilaian dilakukan terhadap 463 rekam medik pasien bedah di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Universitas Airlangga pada November 2016–April 2017. Nilai DDD akan linear dengan tingginya penggunaan antibiotik: semakin kecil nilai DDD, artinya dokter lebih selektif dan mendekati prinsip penggunaan antibiotik

Tabel 2 Nilai DDD dan % DU Antibiotik Profilaksis

Jenis Antibiotik	Kode ATC	DDD Standar WHO (gram)	DDD Total	DDD/100 Operasi	% DU
Sefazolin	J01DB04	3	263,19	69,08	74,54*
Seftriakson	J01DD04	2	80,38	21,10	22,77*
Sefuroksim	J01DC02	3	7,75	2,03	2,19
Sefotaksim	J01DD01	4	1,75	0,46	0,50
		Total	353,07	92,67	

Keterangan: *masuk dalam segmen DU90%

Tabel 3 Nilai DDD dan % DU Antibiotik Profilaksis

Jenis Antibiotik	Kode ATC	Bedah Umum	Ortopedi	THT	Bedah Plastik	Bedah Syaraf	Urologi	Obgyn	Gigi Mulut	Bedah TKV + Jantung
Sefazolin	J01DB04	62,18	128,43	22,33	25,13	67	-	65,6	85,55	-
Seftriakson	J01DD04	37,79	18,18	83,33	106,3	300	125	1,37	-	104,5
Sefuroksim	J01DC02	5,80	-	-	6,25	-	-	-	-	-
Sefotaksim	J01DD01	-	-	-	-	-	-	0,93	-	-
Total		105,77	146,61	105,66	137,68	367	125	67,9	85,5	104,5
Jumlah Pasien		112	44	6	8	1	2	188	9	11

yang rasional.

Antibiotik profilaksis digunakan pada prosedur kategori bedah bersih yang memiliki risiko tinggi infeksi, bersih terkontaminasi, serta kontaminasi, sedangkan antibiotik terapi diindikasikan untuk kategori bedah kotor.⁸ Antibiotik profilaksis yang digunakan pada penelitian ini seluruhnya merupakan golongan sefalosporin. Sefazolin merupakan antibiotik profilaksis dengan nilai DDD terbesar yaitu DDD 69,08/100 operasi yang artinya pada setiap tindakan terdapat penggunaan rata-rata sefazolin 0,69 kali dari dosis DDD standar WHO yaitu 3 gram. Pada hasil penelitian ini, DU 90% menunjukkan hanya sefazolin dan seftriakson yang masuk dalam DU 90%.

Terdapat penelitian serupa yang membahas tentang penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien bedah. Penelitian yang dilakukan oleh tim AMRIN pada tahun 2008 menunjukkan

bahwa golongan sefalosporin merupakan antibiotik yang banyak diresepkan di bangsal bedah dengan DDD sebesar 16,4 DDD/100 hari rawat.³ Hal serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan di dua rumah sakit di Indonesia pada tahun 2016.⁹ Hal tersebut berbeda dengan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini bahwa sefazolin lebih banyak diresepkan dibandingkan seftriakson. Menurut pedoman penggunaan antibiotik, golongan sefalosporin generasi pertama yaitu sefazolin telah direkomendasikan sebagai lini pertama sebagai antibiotik profilaksis sebab sefazolin memiliki spektrum yang baik untuk bakteri gram positif.^{7,8} Penelitian yang dilakukan di Iran, India dan Amerika melaporkan bahwa sefazolin digunakan sebagai pilihan utama untuk antibiotik profilaksis.¹⁰⁻¹² Namun, pada penelitian ini dapat diketahui bahwa masih terdapat penggunaan antibiotik lain sebagai

Tabel 4 Nilai DDD dan % DU Antibiotik Terapi

Jenis Antibiotik	Rute Pemberian	Kode ATC	DDD Standar WHO (gram)	DDD Total	DDD/100 Patient-days	% DU
Seftriakson	IV	J01DD04	2,00	197,33	53,92	52,38*
Metronidazol	IV	J01XD01	1,50	100,00	27,32	26,54*
Sefazolin	IV	J01DB04	3,00	41,38	11,31	10,98*
Meropenem	IV	J01DH02	2,00	12,00	3,28	3,19*
Sefotaksim	IV	J01DD01	3,00	8,50	2,32	2,26
Gentamisin	IV	J01GB03	0,24	7,00	1,91	1,86
Seftazidim	IV	J01DD02	4,00	6,50	1,78	1,73
Levofloksasin	IV	J01MA12	0,50	4,00	1,09	1,06
Total				376,71	102,93	

Keterangan: *masuk dalam segmen DU90%

profilaksis yaitu seftriakson, sefuroksim, dan sefotaksim. Total DDD pada penelitian ini tercatat lebih rendah dibandingkan penelitian di Turki yaitu 92,67/100 operasi dibandingkan 305,7 DDD/100 operasi, yang menunjukkan bahwa total penggunaan antibiotik yang lebih rendah.¹³

Nilai DDD yang tinggi tercatat pada beberapa prosedur bedah, di antaranya bedah syaraf dengan total DDD 367/100 operasi, bedah ortopedi 146/100 operasi serta urologi 125/100 operasi. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat penggunaan antibiotik profilaksis yang diperpanjang (>24 jam) atau dengan dosis yang tinggi untuk satu kali prosedur pembedahan. Jumlah antibiotik profilaksis yang diberikan lebih dari 24 jam tercatat sebanyak 17,59%. Hal tersebut kemungkinan diakibatkan terdapat beberapa operasi dengan durasi yang panjang yang kemudian melebihi waktu paruh dari antibiotik atau disebabkan pendarahan pasien sebanyak lebih dari 1500 cc.¹⁴ Pada sebuah hasil survei yang dilakukan di China mengenai penggunaan antibiotik yang diperpanjang pada kasus bedah syaraf, telah dilaporkan bahwa sebanyak 71% dokter menyetujui bahwa antibiotik profilaksis yang diperpanjang perlu diberikan kepada pasien menggunakan *drain*, yaitu sebuah perangkat (biasanya berupa tabung) yang digunakan untuk mengambil cairan dari rongga tubuh bagian dalam.¹⁵ WHO menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada angka kejadian *Surgical Site Infection* (SSI) antara penggunaan antibiotik profilaksis tunggal dengan yang diperpanjang pada pasien dengan menggunakan *drain*. Pemberian antibiotik profilaksis yang diperpanjang harus menjadi perhatian karena dapat berpotensi *overuse* dan dapat menjadi penyebab berkembangnya resistensi antibiotik, oleh sebab itu, pemberian harus dihentikan maksimal 24 jam setelah bedah (48 jam untuk bedah jantung) karena pemberian lebih dari 24 jam tidak memberikan peningkatan dalam *outcome* klinis pasien.¹⁶

Seftriakson merupakan antibiotik terapi dengan nilai DDD terbesar yaitu 53,64/100 *patient-days*, yang diikuti oleh metronidazol dengan nilai DDD 26,59/100 *patient-days*. Antibiotik terapi terbanyak ketiga adalah sefazolin dengan nilai DDD sebesar 10,94/100 *patient-days*. Antibiotik lain yang digunakan adalah meropenem, sefotaksim, gentamisin, seftazidim, dan levofloksasin yang memiliki nilai DDD kurang dari 5/100 *patient-days*. Sementara itu, hasil DU 90% menunjukkan bahwa seftriakson, metronidazole, sefazolin dan meropenem masuk dalam segmen DU 90%. Banyaknya variasi antibiotik menjadi penyebab insiden resistensi antibiotik dan hal ini dapat meningkatkan potensi munculnya resistensi pada antibiotik yang digunakan.¹⁷ Penelitian atau jurnal sebagai pembanding masih belum ditemukan sehingga tidak dapat dilakukan perbandingan kuantitas penggunaan antibiotik terapi.

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat penggunaan obat antibiotik profilaksis yang diperpanjang atau cenderung banyak diresepkan dokter pada bedah syaraf dan ortopedi jika dilihat dari nilai DDD antibiotik. Hal ini harus menjadi perhatian sebab menjadi salah satu indikasi ketidaktepatan penggunaan antibiotik. Data perhitungan DDD ini diharapkan dapat menurunkan penggunaan antibiotik yang tidak tepat serta menjadi data awal untuk melakukan penelitian lanjutan tentang evaluasi kualitas penggunaan antibiotik menggunakan metode *Gyssens*, sehingga dapat segera dilakukan intervensi untuk meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik dan untuk menekan angka resistensi.

Keterbatasan penelitian ini salah satunya terdapat pada penggunaan metode retrospektif yang memiliki kelemahan pada penulisan rekam medik yang tidak lengkap. Selain itu, minimnya literatur mengenai penelitian yang sama juga menjadi keterbatasan penelitian ini sehingga perbandingan nilai DDD tidak dapat dilakukan.

Simpulan

Antibiotik profilaksis dengan nilai DDD terbesar adalah sefazolin dengan 69,08/100 operasi dan antibiotik profilaksis yang masuk dalam segmen DU 90% adalah sefazolin dan seftriakson, sedangkan antibiotik terapi dengan nilai DDD terbesar adalah seftriakson dengan 53,64/100 *patient-days* dan antibiotik terapi yang masuk dalam segmen DU 90% adalah seftriakson, metronidazol, sefazolin dan meropenem.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *J Am Med Assoc.* 2016;316 (11): 1193–204. doi: 10.1001/jama.2016.11764
2. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
3. Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Keuter M, In't Veld DH, et al. Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(7):698–707. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02014.x
4. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1288–301. doi: 10.1017/ice.2016.174
5. İnan A, Dağlı Ö, Akçay SŞ, Engin DÖ, Karagül E, Özyürek SÇ. Antibiotic use and cost in a teaching hospital in İstanbul. *J Microbiol Infect Dis.* 2011;1(3):128–33. doi: 10.5799/ahinjs.02.2011.03.0029
6. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pelayanan kefarmasian untuk terapi antibiotik Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
8. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 7th edition. New York: Mc Graw Hill Medical; 2016.
9. Herawati F, Yulia R, Hak E, Hartono AH, Michiels T, Woerdenbag HJ, et al. A retrospective surveillance of the antibiotics prophylactic use of surgical procedures in private hospitals in Indonesia. *Hosp Pharm.* 2019;54(5):323–9. doi: 10.1177/0018578718792804
10. Foroutan B, Foroutan R. Perioperative antibiotic prophylaxis in elective surgeries in Iran. *Med J Islam Repub Iran.* 2014;28: 66.
11. Dhammi IK, Ul Haq R, Kumar S. Prophylactic antibiotics in orthopedic surgery. *Indian J Orthop.* 2015;(4):373–6. doi: 10.4103/0019-5413.159556
12. Ho VP, Nicolau DP, Dakin GF, Pomp A, Rich BS, Towe CW, Barie PS. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect.* 2012;13(1):33–7. doi: 10.1089/sur.2010.097.

13. Bozkurt F, Kaya S, Gulsun S, Tekin R, Deveci Ö, Dayan S, Hoşoglu S. Assessment of perioperative antimicrobial prophylaxis using ATC/DDD methodology. *Int J Infect Dis.* 2013;17(12):e1212–7. doi: 10.1016/j.ijid.2013.08.003.
14. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect.* 2013;14(1):73–156. doi: 10.1089/sur.2013.9999
15. Lewis A, Czeisler BM, Lord AS. Prolonged prophylactic antibiotics with neurosurgical drains and devices: Are we using them? Do we need them?. *Am J Infect Control.* 2016;44(12):1757–8. doi: 10.1016/j.ajic.2016.06.039
16. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Geneva: World Health Organization; 2016.
17. Mahmudah F, Sumiwi SA, Hartini S. Studi penggunaan antibiotik berdasarkan ATC/DDD dan DU 90% di bagian bedah digestif di salah satu rumah sakit di Bandung. *Indones J Clin Pharm.* 2016;5(4):293–8. doi: 10.15416/ijcp.2016.5.4.293

Efektivitas Penerapan *Automated Dose Dispensing* di Bangsal Rawat Inap Rumah Sakit Umum Kabupaten Tangerang

Abiyoga Pradata¹, Retnosari Andrajati², Mahdi Jufri³, Ayup Milladi⁴

¹Program Studi Magister Farmasi, Peminatan Farmasi Klinik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia, ²Departemen Farmasi Klinik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia, ³Departemen Teknologi Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia, ⁴Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Kabupaten Tangerang, Tangerang, Indonesia

Abstrak

Penerapan dan penelitian terkait efektivitas *automated dose dispensing* (ADD) di Indonesia masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas ADD di salah satu rumah sakit di Indonesia yang telah menerapkannya, yaitu Rumah Sakit Umum Kabupaten Tangerang. Metode penelitian yang digunakan adalah *cross-sectional study* dengan membandingkan jumlah *dispensing error* dan *dispensing time* dari populasi resep yang menggunakan ADD dan *manual dispensing* (MD). Sampel didapat dari resep *unit dose dispensing* (UDD) bangsal rawat inap RSU Kabupaten Tangerang periode Mei–Juli 2019. Hasil penelitian dari 1086 resep untuk masing-masing populasi menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata geometrik *dispensing time* yang signifikan ($p < 0,001$) antara ADD yaitu 53,70 (52,48–54,95) detik dengan MD yaitu 144,54 (141,25–147,91) detik. Hasil penelitian ini juga memaparkan terdapat perbedaan jumlah resep dengan *dispensing error* yang signifikan ($p < 0,002$) antara ADD yaitu 44 errors dan MD yaitu 77 errors dengan nilai *odds ratio* sebesar 1,83. Hal ini menunjukkan bahwa di RSU Kabupaten Tangerang, ADD lebih efektif dibandingkan dengan MD dilihat dari rata-rata geometrik *dispensing time* dan jumlah resep dengan *dispensing error*. Meskipun ADD dapat mempercepat *dispensing time* dan menurunkan jumlah *dispensing error*, penting dilakukan telaah sebelum menerapkan mesin ini dengan mempertimbangkan faktor biaya, sistem informasi rumah sakit, resep elektronik, dan keterampilan sumber daya manusia.

Kata kunci: *Automated dose dispensing, dispensing time, dispensing error, dose dispensing*

Effectiveness of Automated Dose Dispensing Implementation in Inpatient Ward of Tangerang District General Hospital

Abstract

The application and research related to the effectiveness of automated dose dispensing (ADD) in Indonesia is still very limited. Therefore, this study aimed to investigate the effectiveness of ADD in a hospital in Indonesia that have implemented this method, that is Tangerang District General Hospital. This research was cross sectional study by comparing the number of recipes with dispensing error and dispensing time of the recipe population using ADD and manual dispensing (MD). Samples were obtained from the prescription unit dose dispensing (UDD) inpatient ward of Tangerang District Hospital in the period of May–July 2019. The result of 1086 prescriptions for each population showed a significant difference ($p < 0.001$) in the geometric mean of dispensing time between ADD 53.70 (52.48–54.95) seconds and MD 144.54 (141.25–147.91) seconds. There were differences in the number of recipes with a significant dispensing error ($p < 0.002$) between ADD 44 errors and MD 77 errors with an odds ratio of 1.83. This shows that in Tangerang District General Hospital, ADD was more effective compared to MD in terms of the geometric mean of dispensing time and the number of prescriptions with dispensing error. Although ADD can speed up dispensing time and reduce the number of dispensing errors, it is important to conduct a study before implementing this machine by considering cost factors, hospital information systems, electronic prescriptions, and human resource skills.

Keywords: Automated dose dispensing, dispensing time, dispensing error, unit dose dispensing

Korespondensi: Abiyoga Pradata, S.Farm., Apt., Program Studi Magister Farmasi, Peminatan Farmasi Klinik, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, *email:* abiyoga.pradata@gmail.com

Naskah diterima: 14 Agustus 2019, Diterima untuk diterbitkan: 21 November 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Medication errors masih menjadi salah satu masalah utama dalam pelayanan kesehatan di berbagai negara. *Medication errors* sendiri merupakan kejadian yang dapat mengarah pada penggunaan obat yang tidak sesuai yang seharusnya dapat dicegah.¹ Hasil penelitian di Inggris menyatakan bahwa terdapat 237 juta kasus *medication errors* yang berkontribusi pada 1.708 kematian, peningkatan lama rawat inap, dan menghabiskan biaya sebesar 98,5 juta euro setiap tahunnya.² Besaran jumlah tersebut diperkirakan serupa dengan negara lain yang memiliki mutu pelayanan kesehatan yang setara, contohnya Amerika Serikat dan negara-negara Eropa.² Di Indonesia sendiri, ditemukan sebanyak 1.563 *medication errors* dari 7.762 dosis obat yang dikaji di salah satu rumah sakit di Bali.³

Salah satu jenis *medication errors* yang sering terjadi adalah *dispensing errors*.^{4,5} Presentasi kejadian *dispensing error* di setiap negara bervariasi, yaitu antara 0,015% sampai 33,5%.⁶ Sebuah penelitian melaporkan adanya kejadian *dispensing error* sebanyak 4,58 per 1000 *item* obat terdispensi.⁷ Pencatatan dan investigasi kejadian *dispensing error* sangat penting dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berpengaruh dan sebagai upaya mengembangkan strategi pencegahan.⁶

Berdasarkan Permenkes No. 72 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, salah satu cara untuk dapat menurunkan *medication error* hingga di bawah 5% adalah dengan metode distribusi *unit dose dispensing* (UDD), namun metode ini sulit diterapkan karena meningkatkan beban kerja pegawai dan membutuhkan waktu pengerjaan yang lebih lama. Salah satu solusi untuk mengatasinya adalah dengan menggunakan mesin *automated dose dispensing* (ADD) yang dapat membantu proses *dispensing* obat secara otomatis.⁸ Penggunaan ADD diketahui dapat menurunkan angka *dispensing error*

hingga 35%, yaitu dari $50,33 \pm 34,77$ menjadi $15,67 \pm 6,282$.⁹ Pada penelitian lain bahkan disebutkan bahwa *dispensing* dengan metode ADD dilakukan hampir tanpa kesalahan dan dapat menurunkan waktu *dispensing* hingga 50%.^{10,11}

ADD masih tergolong baru di Indonesia. Penelitiannya juga masih sangat terbatas dan kurang konklusif, sehingga efektivitas mesin ADD di Indonesia masih dipertanyakan.⁹ Salah satu rumah sakit di Indonesia yang telah menerapkan ADD adalah Rumah Sakit Umum (RSU) Kabupaten Tangerang. Meskipun telah berjalan sejak tahun 2017, penelitian terkait ADD di rumah sakit ini masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memberikan gambaran efektivitas penerapan ADD di salah satu rumah sakit di Indonesia dengan cara membandingkan *dispensing error* dan *dispensing time* antara pengerjaan resep rawat inap secara ADD dan secara *manual dispensing* (MD).

Metode

Desain penelitian dan persetujuan etik
Desain penelitian ini adalah kuantitatif dengan menggunakan pendekatan *cross-sectional study* dari dua populasi, yaitu populasi resep UDD yang dikerjakan menggunakan ADD dan MD di bangsal rawat inap RSU Kabupaten Tangerang. ADD yang digunakan adalah tipe *automatic tablet dispensing & packaging system machine* (ATDPS) seri 400SL ACRS2 yang di produksi oleh JVM, Korea Selatan. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan laik etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor KET-999/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019.

Objek penelitian

Objek penelitian ini adalah seluruh resep UDD di bangsal rawat inap RSU Kabupaten Tangerang, Banten pada Mei 2019 hingga Juli

2019. UDD pada rumah sakit ini diterapkan di bangsal perawatan bedah, infeksius paru, syaraf, kulit, jantung dan penyakit dalam. Kriteria inklusi adalah resep oral UDD yang dikerjakan menggunakan ADD atau dengan MD. Kriteria eksklusi adalah resep racikan, resep tanpa obat oral serta resep dengan jumlah obat lebih dari sembilan. Variabel bebas pada penelitian ini adalah ADD dengan variabel terikat yaitu *dispensing error* dan *dispensing time*, sedangkan variabel perancunya antara lain jumlah *item* obat yang tertera pada resep, lama pengalaman apoteker dan tenaga teknis kefarmasian (TTK). Luaran pada penelitian ini adalah efektivitas penerapan ADD dilihat dari *dispensing time* dan kejadian *dispensing error* di Instalasi Farmasi Rawat Inap RSUD Kabupaten Tangerang.

Prosedur pengambilan data

Pengambilan data dilakukan oleh dua orang yang berkompentensi sebagai apoteker dengan cara mencatat *dispensing time* menggunakan *stopwatch* dan mencatat setiap resep dengan kejadian *dispensing errors*. Pencatatan pada MD dimulai dari penyiapan kemasan UDD hingga pengambilan obat selesai, sedangkan

pada ADD dimulai dari pengolahan data resep dalam aplikasi ADD (*OnCube*) hingga obat keluar dari mesin.

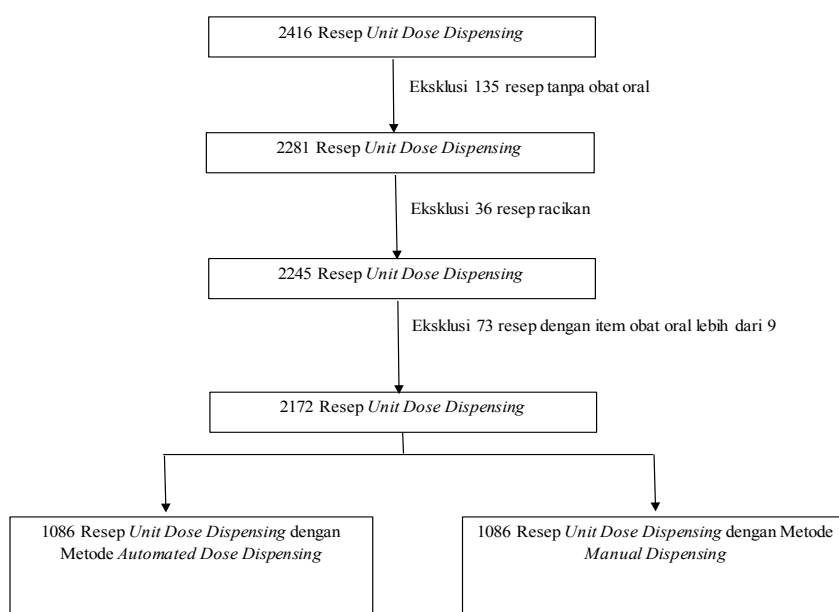
Analisis statistik

Analisis pada *dispensing time* dilakukan dengan menggunakan analisis bivariat uji t tidak berpasangan dan analisis multivariat uji *Ancova*, sedangkan analisis pada *dispensing error* dilakukan dengan analisis bivariat uji *Chi-Square* dan analisis multivariat uji regresi logistik. Analisis multivariat bertujuan untuk melihat hubungan murni antara variabel bebas dan variabel terikat setelah mengontrol variabel perancu berupa jumlah *item* obat dan pengalaman apoteker dan TTK. Analisis statistik dilakukan menggunakan IBM SPSS *Statistics Base* Versi 22.

Hasil

Hasil pengumpulan data

Dari total 2416 resep UDD, diperoleh 2172 sampel resep yang memenuhi kriteria inklusi, dengan 1086 sampel untuk populasi resep menggunakan ADD dan 1086 sampel untuk resep menggunakan MD (Gambar 1).



Gambar 1 Alur Perolehan Data Resep di Bangsal Rawat Inap RSUD Kabupaten Tangerang

Tabel 1 Hasil Analisis Bivariat dan Multivariat antara Automated Dose Dispensing dan Manual Dispensing Terhadap Dispensing Time

Model	n	Rata-rata Geometrik Dispensing Time (IK95%)	Perbandingan Rata-rata (IK95%)	Nilai p
Unadjusted ^a	ADD	1086	53,70 (51,28–56,23)	0,37 (0,35–0,38)
	MD	1086	144,54 (141,25–151,35)	
Adjusted ^b	ADD	1086	53,70 (52,48–54,95)	0,37 (0,36–0,38)
	MD	1086	144,54 (141,25–147,91)	

Keterangan= ^aUji t tidak berpasangan; ^bUji regresi linear, dengan variabel perancu yang dikontrol adalah jumlah *item* obat, pengalaman apoteker, dan pengalaman tenaga teknis kefarmasian (TTK); ADD=Automated dose dispensing; MD=Manual dispensing

Hasil analisis dispensing time

Hasil dari analisis bivariat dan multivariat *dispensing time* tidak jauh berbeda, seperti yang dapat dilihat pada Tabel 1. Analisis multivariat sebagai analisis akhir, bertujuan untuk melihat hubungan murni antara variabel bebas dan variabel terikat setelah mengontrol variabel perancu. Hasil analisis multivariat menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata geometrik *dispensing time* yang signifikan ($p < 0,001$) antara pengerjaan resep secara ADD yaitu 53,70 (52,48–54,95) detik dengan pengerjaan resep secara MD yaitu 144,54 (141,25–147,91) detik. Rata-rata yang digunakan adalah rata-rata geometrik, karena sebaran data *dispensing time* yang tidak normal menyebabkan perlu dilakukan transformasi menggunakan log. Data pada Tabel 1 adalah hasil transformasi balik dari log *dispensing time*.

Hasil analisis dispensing error

Hasil dari analisis bivariat dan multivariat *dispensing error* dapat dilihat pada Tabel 2.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah resep dengan *dispensing error* yang signifikan ($p < 0,002$) antara ADD yaitu 44 *errors* dan MD yaitu 77 *errors* dengan nilai *odds ratio* sebesar 1,83.

Pembahasan

Metode distribusi UDD dengan menggunakan ADD di RSUD Kabupaten Tangerang telah diterapkan sejak 2017 pada beberapa bangsal rawat inap, namun belum terintegrasi dengan resep elektronik. Tipe ADD di rumah sakit ini adalah ATDPS, yang hanya dapat melakukan *dispensing* pada obat dalam bentuk sediaan tablet, kaplet, dan kapsul. ATDPS dengan seri 400SL ACRS2 yang digunakan di rumah sakit ini terdiri dari 400 *cannister*, dengan kecepatan *dispensing* hingga 60 kemasan UDD per menit. *Cannister* sebagai tempat menyimpan obat pada ADD rata-rata dapat menampung 50 hingga 200 tablet/kapsul tergantung ukurannya. Sebelum obat dapat dimasukkan ke dalam *cannister*, obat harus

Tabel 2 Hasil Analisis Bivariat dan Multivariat antara Automated Dose Dispensing dan Manual Dispensing Terhadap Resep dengan Dispensing Error

	Dispensing Error		Nilai p	Unadjusted ^a		Adjusted ^b	
	Tidak Ada (n=2051)	Ada (n=121)		OR (IK95%)	Nilai p	OR (IK95%)	
ADD	1042 (95,90%)	44 (4,10%)	0,003	1,80 (1,23–2,64)	0,002	1,83 (1,25–2,69)	
MD	1009 (92,90%)	77 (7,10%)					

Keterangan: ADD=Automated dose dispensing; MD=Manual dispensing; ^aUji Chi-Square; ^bUji regresi logistik, dengan variabel perancu yang dikontrol adalah jumlah *item* obat, pengalaman apoteker, dan pengalaman tenaga teknis kefarmasian (TTK)

melewati proses *deblistering*, yaitu proses pemisahan obat dengan kemasan primernya seperti *aluminium foil* atau *blister*. ADD juga memiliki *special tablet system* (STS) yang memungkinkan *dispensing* obat-obat khusus seperti setengah tablet, obat yang tidak ada pada *cannister*, dan sebagainya.

Berdasarkan hasil penelitian, *dispensing time* resep UDD yang menggunakan ADD lebih cepat secara signifikan ($p < 0,001$) jika dibandingkan dengan MD. Resep dengan ADD, setelah mengontrol variabel perancu, memiliki rata-rata geometrik 53,70 (52,48–54,95) detik, sedangkan MD 144,54 (141,25–147,91) detik. Hal ini dapat disebabkan proses etiket dan pengambilan obat dengan ADD dikerjakan oleh mesin secara otomatis dalam waktu hampir bersamaan sehingga mempersingkat pengerjaan resep, sedangkan pada MD pengerjaan etiket dilakukan dengan cara ditulis manual. Proses pengambilan obat secara manual oleh TTK juga lebih lama dibandingkan ADD karena pencarian obat yang dibutuhkan dilakukan secara satu per satu. Hasil ini sesuai dengan penelitian lain yang menyatakan ADD dapat meningkatkan kecepatan pelayanan dan mengurangi waktu kerja pegawai hingga 2 jam.^{12–13}

Berdasarkan hasil pengamatan, meskipun ADD dapat mengurangi waktu kerja pegawai, ADD justru meningkatkan tanggung jawab bagi apoteker. Hal ini dapat disebabkan penggunaan dan pemeliharaan mesin ADD lebih banyak dilakukan oleh apoteker. Suatu penelitian memaparkan bahwa penggunaan ADD menurunkan beban kerja TTK namun meningkatkan beban kerja apoteker.¹⁴ Meski demikian, peningkatan beban kerja apoteker ini memiliki hubungan pula dengan adanya peningkatan pelayanan kepada pasien yang lebih komprehensif oleh apoteker.¹⁴

Salah satu faktor yang dapat memperlambat kinerja ADD di rumah sakit tempat penelitian adalah belum diterapkannya resep elektronik, sehingga diperlukan pengolahan data resep

yang lebih lama sebelum dilakukan *dispensing* oleh mesin. Faktor lainnya adalah penggunaan STS pada ADD. Semakin sering penggunaan STS, akan semakin lama *dispensing time* oleh ADD karena TTK harus mencari obat secara manual sebelum dimasukkan ke dalam STS satu per satu. Proses *deblistering* juga menjadi salah satu faktor yang memperlambat ADD. Di Indonesia, umumnya obat memiliki kemasan primer berupa *strip aluminium foil* atau *blister* yang memakan waktu dalam proses *deblistering*. Permasalahan ini sebenarnya dapat diselesaikan apabila industri farmasi Indonesia menyediakan kemasan *loose pack* seperti di negara lain.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa resep menggunakan ADD memiliki jumlah resep dengan *dispensing error* yang lebih sedikit yaitu 44 *errors*, berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan menggunakan MD yaitu 77 *errors*. Hasil ini sesuai dengan hasil dari beberapa penelitian yang menyatakan terdapat penurunan *dispensing error* setelah penerapan mesin *dispensing* otomatis.^{9–11} Hal ini dapat disebabkan ADD mengurangi proses pengerjaan yang dilakukan manusia. Semakin banyak keterlibatan manusia, potensi kesalahan akan semakin besar.¹¹

Dispensing error yang dicatat pada penelitian ini antara lain kesalahan petunjuk label, bentuk sediaan, kekuatan obat, jenis obat, jumlah obat, nama pasien, dan obat yang rusak. Berdasarkan hasil pengamatan, *dispensing error* yang paling sering terjadi pada proses ADD adalah kesalahan jumlah obat yang terdispensi. Hal ini disebabkan bentuk dan ukuran obat yang berubah dari perusahaan farmasi dan tidak sesuai dengan ukuran *cannister* obat tersebut. Setiap *cannister* dibuat khusus untuk satu ukuran obat saja, sehingga ketika ukuran obat tersebut berbeda maka obat tidak dapat keluar dari *cannister* secara sempurna, contohnya tablet *captopril* atau *ramipril* yang terdispensi ganda karena perubahan ukuran tablet dari industri farmasi.

Berbeda dengan ADD, *dispensing error* yang sering terjadi pada MD adalah kesalahan penulisan petunjuk etiket, baik berupa tanggal maupun aturan pakai. Hal ini umumnya dapat terjadi ketika resep yang dikerjakan berjumlah banyak sehingga terjadi peningkatan beban kerja pegawai farmasi yang berujung pada peningkatan potensi kesalahan.¹¹

Kelebihan lain yang dimiliki ADD adalah informasi etiket yang tidak dimiliki MD, antara lain nama obat lengkap, jumlah tablet/kapsul, nama dokter penanggung jawab, jam minum obat secara spesifik, dan nomor rekam medik pasien. Kelengkapan informasi pada etiket berpengaruh pada kemungkinan terjadi *medication error*.³ Kelemahan ADD yang lain antara lain diperlukan kestabilan bentuk obat dalam *cannister*, *deblistering* obat yang memakan waktu, diperlukan pegawai yang terlatih, serta biaya tinggi di awal pembelian.⁸ Sistem resep elektronik, sistem informasi rumah sakit yang terintegrasi dengan ADD, dan komitmen pimpinan sejak perencanaan, persiapan, hingga implementasinya sangat mendukung luaran dari penerapan ADD.^{8,15}

Keterbatasan pada penelitian ini adalah waktu *deblistering* tidak dimasukkan ke dalam waktu *dispensing time* karena hanya dilakukan satu hingga dua kali dalam seminggu. Selain itu, penelitian ini juga tidak meneliti efektivitas ADD yang optimalnya terintegrasi dengan resep elektronik.

Simpulan

Resep UDD yang menggunakan ADD lebih efektif dibandingkan MD dilihat dari rata-rata geometrik *dispensing time* dan jumlah resep dengan *dispensing error* di bangsal rawat inap RSUD Kabupaten Tangerang. Meskipun ADD dapat mempercepat pelayanan resep dan menurunkan jumlah *dispensing error*, penting dilakukan telaah sebelum menerapkan mesin ini dengan mempertimbangkan faktor biaya, sistem informasi rumah sakit, resep

elektronik, dan keterampilan sumber daya manusia.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care*. 2010;22(6):507–18. doi: 10.1093/intqhc/mzq059.
2. Elliott RA, Camacho E, Campbell F, Jankovic D, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, et al. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England: Rapid evidence synthesis and economic analysis of the prevalence and burden of medication error in the UK. York, England: Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions (EEPRU); 2018.
3. Ernawati DK, Lee YP, Hughes JD. Nature and frequency of medication errors in a geriatric ward: An Indonesian experience. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:413–21. doi: 10.2147/TCRM.S61687.
4. Chen Y, Wu X, Huang Z, Lin W, Li Y, Yang J, et al. Evaluation of a medication error monitoring system to reduce the incidence of medication errors in a clinical setting. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(7):883–8. doi: 10.1016/j.saphar

- m.2019.02.006.
5. Kenawy AS, Kett V. The impact of electronic prescription on reducing medication errors in an Egyptian outpatient clinic. *Int J Med Inform.* 2019;127:80–7. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.04.005
 6. Aldhwaihi K, Schifano F, Pezzolesi C, Umaru N. A systematic review of the nature of dispensing errors in hospital pharmacies. *Integr Pharm Res Pract.* 2016;5:1–10. doi: 10.2147/IPRP.S95733
 7. Sanchez AMM. Incidence, type and causes of dispensing errors: A study from the community pharmacy. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2013;7(13):715–20. doi: 10.5897/AJPP2013.2991
 8. Karundeng DJ, Permanasari VY. Automated dispensing machine sebagai salah satu upaya menurunkan medication errors di farmasi rumah sakit. *Cermin Dunia Kedokt.* 2018;45(10):741–6.
 9. Sujatno P, Pinzon RT, Meliala A. Evaluasi dampak penerapan automated dispensing machine terhadap dispensing error di farmasi rawat jalan instalasi farmasi rumah sakit bethesda Yogyakarta. *J Pharm Sci Comnty.* 2016;13(1):7–14. doi: 10.24071/jpsc.131124
 10. Beard RJ, Smith P. Integrated electronic prescribing and robotic dispensing: A case study. *Springerplus.* 2013;2:295. doi: 10.1186/2193-1801-2-295
 11. Ong YSP, Chen LL, Wong JA, Gunawan Y, Goh WJ, Tan MC, et al. Evaluating the impact of drug dispensing systems on the safety and efficacy in a singapore outpatient pharmacy. *Value Health.* 2014; 17(7):A791–2. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.440.
 12. Suryadinata HU. The benefits of automated dispensing machine for hospital pharmacy in Indonesia: Situation, implementation, and feasibility. *Glob Health Manag J.* 2017;1(1):15–22.
 13. Tsao NW, Lo C, Babich M, Shah K, Bansback NJ. Decentralized automated dispensing devices: Systematic review of clinical and economic impacts in hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(2):138–48. doi: 10.4212/cjhp.v67i2.1343
 14. Noparatayaporn P, Sakulbumrungsil R, Thaweethamcharoen T, Sangseenil W. Comparison on human resource requirement between manual and automated dispensing systems. *Value Health Reg Issues.* 2017; 12:107–11. doi: 10.1016/j.vhri.2017.03.007.
 15. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Automated dose dispensing (ADD) guidelines on best practice for the ADD process, and care and safety of patients. Strasbourg, France: Council of Europe EDQM; 2018.

Pelayanan Farmasi Klinis Meningkatkan Kontrol Gula Darah Pasien Diabetes Melitus

Rano K. Sinuraya^{1,2}, Amalia Oktrina¹, Nurul K. Handayani¹,
Dika P. Destiani^{1,2}, Irma M. Puspitasari^{1,2}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Pusat Unggulan Iptek (PUI) Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Tingginya prevalensi diabetes melitus (DM) di Indonesia menjadi perhatian khusus oleh pemerintah karena selain pengobatannya seumur hidup, tingkat kepatuhan pasien cenderung rendah sehingga kadar gula darah pasien sering tidak terkontrol. Apoteker memiliki peranan yang sangat penting dalam mengontrol *outcome* klinis ini. Peranan apoteker dimulai dari skrining resep, *compounding*, *dispensing*, pelayanan informasi obat, konseling hingga *monitoring* terapi dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan *outcome* klinis antara pasien DM yang menerima pelayanan farmasi klinis dari apoteker dan yang tidak menerima pelayanan farmasi klinis dari apoteker. Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *case control* yang dilakukan di delapan fasilitas kesehatan tingkat pertama di Kota Bandung pada bulan Desember 2017–Maret 2018. Pengambilan sampel dilakukan dengan *purposive sampling*, sebanyak 262 data diperoleh dari rekam medis pasien berupa demografi dan kadar glukosa darah puasa selama tiga bulan berturut-turut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kontrol glukosa darah puasa memiliki hubungan yang signifikan terhadap jenis kelamin (p 0,019), lama menderita DM (p 0,018), dan riwayat keluarga (p 0,047). Pasien yang memperoleh pelayanan farmasi klinis dari apoteker memiliki kontrol glukosa darah yang baik dengan rata-rata nilai glukosa darah puasa per bulan berada di bawah 126 mg/dL (p 0,000); OR 11,6 (CI 95% 6,282–21,420). Pelayanan farmasi klinis yang dilakukan oleh apoteker meningkatkan kontrol glukosa darah puasa pasien DM sebanyak 11 kali dibandingkan dengan pasien yang tidak memperoleh pelayanan farmasi klinik dari apoteker.

Kata kunci: Diabetes melitus, farmasi klinik, fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP), gula darah puasa

Clinical Pharmacy Services Improve Blood Sugar Control of Diabetes Mellitus Patients

Abstract

High prevalence of diabetes mellitus (DM) in Indonesia is a government particular concern because it will be a lifetime treatment then, the level of patients' compliance tends to be low and causes patients' blood sugar levels often uncontrolled. Pharmacists have a very important role in controlling this clinical outcome. The role of pharmacists such as prescription screening, compounding, dispensing, drug information, counseling and monitoring therapy can improve patients' quality of life. This study aimed to investigate the differences in clinical outcomes between DM patients who received clinical pharmacy services from pharmacists and who did not receive clinical pharmacy services from pharmacists. This research was an observational study with case control design which conducted at eight Primary Healthcare Centers (PHCs) in Bandung City during December 2017–March 2018. Sampling was conducted using purposive sampling, as many as 262 data obtained from patient medical records such as demographics and fasting blood glucose levels for 3 consecutive months. The results showed that fasting blood glucose control had a significant relationship with gender (p 0.019), duration of DM (p 0.018), and family history (p 0.047). Patients who received clinical pharmacy services from pharmacists had good blood glucose control with an average monthly fasting blood glucose value below 126 mg /dL (p 0,000); OR 11.6 (95% CI 6,282-21,420). Clinical pharmacy services provided by pharmacists can improve patients' fasting blood glucose control up to 11 times compared with who do not receive clinical pharmacy services.

Keywords: Clinical pharmacy, diabetes mellitus, fasting blood glucose, primary healthcare center (PHC)

Korespondensi: Rano K. Sinuraya, MKM., Apt., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* r.k.sinuraya@unpad.ac.id

Naskah diterima: 15 Agustus 2019, Diterima untuk diterbitkan: 4 Desember 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu sindrom metabolik yang memiliki karakter hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya. Terdapat 329 juta orang di dunia menderita DM tipe 2 dengan jumlah kematian sebanyak 4,6 juta orang. Pada tahun 2010, jumlah penderita DM di Indonesia mencapai 21,3 juta penderita dan diperkirakan meningkat 2,5 lipat di tahun 2030.¹⁻³

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, penduduk Indonesia dengan usia 15 tahun ke atas berjumlah 176 juta jiwa dengan prevalensi DM sebesar 6,9% atau sama dengan 12 juta jiwa,⁴ sedangkan menurut profil kesehatan Provinsi Jawa Barat tahun 2012, terdapat 5.178 kasus baru (2,73%) pasien DM dengan golongan usia 45–75 tahun. Di Kota Bandung khususnya, terdapat 367 kasus baru (3,86%) pasien DM berusia lebih dari 65 tahun.^{2,5}

Program Pelayanan Penyakit Kronis (Prolanis) merupakan suatu bentuk pelayanan kesehatan yang terintegrasi melibatkan peserta, fasilitas kesehatan dan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan. Upaya ini dilakukan untuk memelihara kesehatan pasien yang memiliki penyakit kronis, sehingga diharapkan kualitas hidup peserta meningkat dengan biaya pelayanan kesehatan yang *cost-effective*. Aktivitas dari kegiatan Prolanis ini meliputi konsultasi medis, pemberian edukasi dan *reminder, home visit*, aktivitas klub, serta pemantauan status kesehatan.⁶

Dalam pengelolaan penyakit DM, Prolanis diharapkan dapat mengontrol kadar glukosa darah pasien. Apoteker sebagai *medication experts* memiliki peran yang sangat penting dalam keberhasilan penatalaksanaan terapi DM. Sesuai standar pelayanan kefarmasian di fasilitas kesehatan, peran seorang apoteker sangat vital dalam membantu mencegah dan mengendalikan komplikasi yang mungkin timbul.⁷ Oleh karena itu, apabila pelayanan

kefarmasian terutama yang berbasis farmasi klinis dijalankan dengan baik, maka tidak hanya *outcome* klinis pasien, tetapi juga efektivitas dan efisiensi biaya dapat tercapai optimal.⁸ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pelayanan farmasi klinis memberikan dampak positif yang cukup signifikan dalam tatalaksana pengobatan penyakit kronis dan degeneratif seperti meminimalkan *adverse drug reaction* (ADR), meningkatkan kepatuhan, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.^{9,10} Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara pelayanan farmasi klinis yang dilakukan oleh apoteker pada pasien Prolanis DM terhadap *outcome* klinis berupa kontrol gula darah puasa pasien.

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pengambilan data secara prospektif. Penelitian ini dilakukan pada 8 (delapan) Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) di Kota Bandung pada bulan Desember 2017–Maret 2018. Penelitian ini merupakan studi komparatif dengan pendekatan *case-control*. Delapan FKTP tersebut terdiri atas 5 FKTP yang menjalankan pelayanan farmasi klinis oleh apoteker (kelompok *case*) dan 3 FKTP yang tidak menjalankan pelayanan farmasi klinis oleh apoteker (kelompok *control*). Peneliti tidak melakukan intervensi apapun, dan pengamatan dilakukan setiap bulan saat kegiatan pemeriksaan rutin pada masing-masing FKTP. Data diperoleh dari rekam medis peserta Prolanis DM yang meliputi data karakteristik dan *outcome* klinis pasien berupa kadar glukosa darah puasa selama tiga bulan berturut-turut. Data rekam medis dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapat pelayanan farmasi klinis oleh apoteker dan yang tidak mendapat pelayanan farmasi klinis dari apoteker. Total rekam medis yang diperoleh sebanyak 262 rekam medis. Pengambilan sampel dilakukan

dengan metode *purposive sampling* dengan perbandingan antara *case* dan *control* adalah 1:1. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien berusia ≥ 18 tahun, menderita DM, dan peserta aktif kegiatan Prolanis di masing-masing fasilitas kesehatan primer. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini antara lain pasien yang tidak mengikuti kegiatan Prolanis secara rutin setiap bulan, pasien yang sedang menjalani hemodialisis, pasien hamil, dan pasien menyusui.

Definisi pelayanan farmasi klinis dalam penelitian ini sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 76 Tahun 2016 mengenai Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Adapun pelayanan farmasi klinis berdasarkan peraturan tersebut meliputi pengkajian dan pelayanan resep, pelayanan informasi obat (PIO), pemberian konseling, *visite* pasien (khusus Puskesmas rawat inap), *monitoring* efek samping obat (MESO), pemantauan terapi obat (PTO), dan evaluasi penggunaan obat. Tidak dilakukan *visite* pada penelitian ini, sebab seluruh tempat penelitian merupakan fasilitas kesehatan primer tanpa fasilitas rawat inap.

Data hasil penelitian diolah menggunakan *software* SPSS 24. Uji *Chi-Square* digunakan untuk menganalisis faktor yang berhubungan signifikan dengan kontrol gula darah puasa responden, sedangkan *General Linear Model* (GLM) digunakan untuk dapat menganalisis perbedaan glukosa darah puasa antara kedua kelompok responden selama 3 bulan terturut dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan laik etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran (No. 653/UN6.C.10/PN/2017).

Hasil

Sebanyak 262 data rekam medis diperoleh, yaitu 131 data merupakan data responden yang menerima pelayanan farmasi klinis dari

apoteker dan 131 data responden yang tidak menerima pelayanan farmasi klinis oleh apoteker. Responden ini merupakan peserta Prolanis DM di fasilitas kesehatan primer yang dikategorikan ke dalam 2 kelompok yaitu responden yang menerima pelayanan farmasi klinis dari apoteker dan yang tidak menerima pelayanan farmasi klinis dari apoteker. Pada kelompok *case* dan *control*, jumlah responden terbanyak merupakan perempuan dengan presentase 82,4% dan 71,8% dan umumnya responden sudah berada pada usia di atas 60 tahun. Lebih dari 60% dari responden tidak bekerja, hal ini disebabkan sebagian besar responden merupakan ibu rumah tangga dan tidak dalam usia produktif lagi. Berdasarkan hasil pengukuran rata-rata glukosa puasa selama 3 bulan, lebih dari 50% responden pada kelompok *case* memiliki glukosa darah puasa terkontrol dari seluruh total responden (Tabel 1). Berdasarkan data pada Tabel 1, dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada jenis kelamin, pekerjaan, lama menderita DM, dan rata-rata glukosa darah puasa antara kelompok *case* dan *control*.

Berdasarkan hasil analisis, diketahui faktor yang memengaruhi kadar glukosa darah puasa responden ($p < 0,05$) antara lain jenis kelamin, durasi penyakit DM, riwayat penyakit DM di keluarga, dan pelayanan farmasi klinis oleh apoteker. Diperoleh nilai bahwa responden yang menerima pelayanan farmasi klinis dari apoteker berpotensi untuk memiliki kadar glukosa darah puasa terkontrol 11 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok yang tidak memperoleh pelayanan farmasi klinis dari apoteker (Tabel 2).

Perbedaan kadar glukosa darah puasa responden selama 3 bulan berturut-turut menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$). Data menunjukkan bahwa responden yang mendapatkan pelayanan farmasi klinis dari apoteker memiliki rata-rata kadar glukosa darah puasa sesuai rekomendasi Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni),¹ yaitu

Tabel 1 Karakteristik Pasien Prolanis Diabetes Melitus (n=262 Orang)

Karakteristik	Case (%) (n=131)	Control (%) (n=131)	Nilai-p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	23 (17,6)	37 (28,2)	0,028*
Perempuan	108 (82,4)	94 (71,8)	
Usia			
≤60 tahun	25 (19,1)	29 (22,1)	0,324
>60 tahun	106 (80,9)	102 (77,9)	
Pendidikan Terakhir			
Pendidikan Dasar-Menengah	95 (72,5)	91 (69,5)	0,324
Pendidikan Tinggi	36 (27,5)	40 (30,5)	
Pekerjaan			
Bekerja	16 (12,2)	34 (26,0)	0,004*
Tidak bekerja	115 (87,8)	97 (74,0)	
Penghasilan¹⁾			
≤Rp2.843.000,-	98 (74,8)	95 (72,5)	0,390
>Rp2.843.000,-	33 (25,2)	36 (27,5)	
Lama Menderita Diabetes Melitus			
≤5 tahun	72 (55,0)	89 (67,9)	0,021*
>5 tahun	59 (45,0)	42 (32,1)	
Keluarga Memiliki Riwayat Diabetes Melitus			
Ya	53 (40,5)	56 (42,7)	0,401
Tidak	78 (59,5)	75 (57,3)	
Rata-Rata Glukosa Darah Puasa			
Terkontrol	113 (86,3)	46 (35,1)	0,000*
Tidak terkontrol	18 (13,7)	85 (64,9)	

Keterangan: ¹⁾Berdasarkan Upah Minimum Kota (UMK) di Kota Bandung tahun 2017; *Signifikan (p<0,05)

(<126 mg/dL) dibandingkan kelompok yang tidak mendapatkan pelayanan farmasi klinis dari apoteker (Tabel 3).

Pembahasan

Pelayanan farmasi klinis merupakan suatu pelayanan kefarmasian bertanggungjawab langsung kepada pasien dalam hal penggunaan obat dan bahan medis habis pakai sebagai upaya untuk mengoptimalkan pengobatan dan meningkatkan kualitas hidup pasien.⁷ Peran pelayanan farmasi klinis terhadap pengelolaan penyakit DM sangat penting. Melalui pelayanan farmasi klinis, penderita DM diberikan pemahaman tentang penyakit mereka dan diajak untuk berperan aktif dalam mengelola penyakitnya sehingga terapi dapat berjalan dengan optimal dan *cost-effective*.¹¹

Sebanyak 86,3% kelompok *case* memiliki kadar glukosa terkontrol dalam 3 bulan berturut-turut dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya 35,1% (p 0,000). Lebih dari 50% responden pada kedua kelompok merupakan pasien berusia di atas 60 tahun dan merupakan peserta aktif Prolanis DM di masing-masing FKTP. Penelitian yang dilakukan oleh Chentli *et al.*¹² dan Corriere *et al.*¹³ menyatakan bahwa pasien yang berusia di atas 50 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami penyakit DM dan intoleransi glukosa. Hal ini disebabkan oleh gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa persentasi tertinggi adalah pasien perempuan (>70%) baik pada kelompok *case* maupun *control* (p 0,028). Pada umumnya, perempuan

Tabel 2 Faktor yang Memengaruhi Gula Darah Puasa Pasien Prolanis Diabetes Melitus

Karakteristik	GDP Terkontrol (%)	Nilai-p	Odds Ratio
Jenis Kelamin			
Laki-laki	33 (55)	0,019*	0,737 (0,412–1,320)
Perempuan	126 (62,4)		
Usia			
≤60 tahun	30 (55,6)	0,238	0,766 (0,418–1,402)
>60 tahun	129 (62)		
Pendidikan Terakhir			
Pendidikan Dasar-Menengah	113 (60,8)	0,540	1,010 (0,585–1,743)
Pendidikan Tinggi	46 (60,5)		
Pekerjaan			
Bekerja	28 (56)	0,275	0,787 (0,422–1,468)
Tidak bekerja	131 (61,8)		
Penghasilan¹⁾			
≤Rp2.843.000,-	115 (59,6)	0,322	0,838 (0,474–1,480)
>Rp2.843.000,-	44 (63,8)		
Lama Menderita Diabetes Melitus			
≤5 tahun	92 (57,1)	0,018*	0,677 (0,403–1,135)
>5 tahun	67 (66,3)		
Keluarga Memiliki Riwayat Diabetes Melitus			
Ya	60 (55)	0,047*	0,668 (0,404–1,104)
Tidak	99 (64,7)		
Memperoleh Pelayanan Farmasi Klinis			
Ya	113 (86,3)	0,000*	11,6 (6,282–21,420)
Tidak	46 (35,1)		

Keterangan: GDP=Gula Darah Puasa; ¹⁾Berdasarkan Upah Minimum Kota (UMK) di Kota Bandung tahun 2017; *Signifikan (p<0,05)

berpotensi lebih besar dalam peningkatan indeks massa tubuh dibandingkan laki-laki. Keadaan menstruasi ataupun *premenstrual syndrome* dan *postmenopouse* mengakibatkan lemak lebih mudah terakumulasi di dalam tubuh. Sebuah survei nasional di Kenya dan Korea Selatan juga menunjukkan bahwa lebih dari 50% responden yang memiliki penyakit DM adalah perempuan.^{14, 15}

Lebih dari 50% dari seluruh responden dalam kedua kelompok pada penelitian ini

memiliki pendidikan terakhir pada tingkat dasar hingga menengah. Penelitian yang dilakukan Ayyagari *et al.*¹⁶ pada tahun 2011 menunjukkan bahwa perilaku dan sikap yang kurang peduli terhadap pola hidup sehat dan pentingnya aktivitas fisik disebabkan oleh tingkat pendidikan yang rendah. Semakin rendah tingkat pendidikan seseorang, semakin rendah pula kesadaran dalam kesehatan dan status kesehatan. Pasien DM yang memiliki tingkat pendidikan rendah cenderung tidak

Tabel 3 Perbedaan Gula Darah Puasa Pasien Prolanis Diabetes Melitus

Gula Darah Puasa (mg/dL)	Memperoleh Pelayanan Farmasi Klinis (n=131) Mean (SD)	Tidak Memperoleh Pelayanan Farmasi Klinis (n=131) Mean (SD)	Nilai-p
Bulan ke-1	121,43 (34,56)	147,82 (54,96)	0,005*
Bulan ke-2	117,31 (27,24)	155,86 (58,83)	
Bulan ke-3	112,71 (33,74)	148,08 (49,07)	

Keterangan: *Signifikan (p<0,05)

mengetahui gejala-gejala penyakit DM.¹⁷

Pada penelitian ini, kelompok responden yang tidak bekerja memiliki persentase yang cukup tinggi, yaitu 87,8% pada kelompok *case* dan 74,0% pada kelompok *kontrol* dengan nilai p 0,004. Kelompok pasien yang tidak bekerja merupakan ibu rumah tangga dan pensiunan. Pasien pada kelompok ini umumnya tidak melakukan aktivitas secara teratur. Pasien yang tidak bekerja cenderung tidak melakukan aktivitas fisik sehingga tidak terjadi pergerakan anggota tubuh, akibatnya glukosa yang diubah menjadi glikogen dalam otot tidak terbentuk. Penelitian oleh Kirkman *et al.*¹⁸ pada tahun 2015 menyatakan bahwa kurangnya aktivitas fisik menjadi penyebab terjadi resistensi insulin pada DM tipe 2. Selain itu, status ekonomi erat kaitannya dengan gaya hidup. Pada penelitian ini, hanya 26,3% responden yang mempunyai penghasilan di atas upah minimum kota (UMK).

Pada kelompok *case*, sebanyak 59% responden penderita DM lebih dari 5 tahun dengan persentase keluarga yang memiliki riwayat DM hanya sekitar 40,5%. Nilai yang hampir sama juga ditemukan pada kelompok *kontrol*, yaitu sebanyak 32,1% responden dengan riwayat penyakit DM kurang dari 5 tahun dan hanya 42% dari total responden kelompok *kontrol* yang memiliki riwayat keluarga dengan DM. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Scott *et al.*¹⁹ bahwa pasien DM dengan tanpa riwayat keluarga yang menderita DM cukup sering ditemukan. Hal ini disebabkan telah terjadi perubahan pola hidup dalam hal pemilihan dan perilaku konsumsi makanan yang tidak diimbangi oleh pengetahuan akan gizi, yang kemudian menyebabkan kebiasaan untuk mengonsumsi makanan yang tinggi lemak jenuh dan gula, serta rendah serat sehingga memicu terjadi penyakit DM.

Hasil analisis menunjukkan bahwa jenis kelamin, durasi menderita DM, riwayat keluarga yang menderita DM, dan pelayanan

farmasi klinis dari apoteker berkorelasi ($p < 0,05$) dengan kontrol gula darah puasa responden. Pada variabel jenis kelamin, diperoleh *odds ratio* (OR) sebesar 0,737 (p 0,019). Hal ini menunjukkan bahwa pasien berjenis kelamin laki-laki memiliki kemungkinan 0,737 kali untuk memiliki gula darah puasa terkontrol dibandingkan pasien perempuan. Hal ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yue *et al.*²⁰ yang menyatakan bahwa perempuan umumnya lebih patuh dalam menjalani pengobatan dan lebih *aware* dengan kesehatannya sehingga kadar glukosa ataupun tekanan darah lebih terkontrol.

Lama menderita penyakit DM memiliki korelasi signifikan dengan kontrol glukosa darah puasa pasien peserta aktif Prolanis (p 0,018). Hanya sebanyak 57,1% pasien yang memiliki penyakit DM kurang dari 5 tahun, namun berdasarkan hasil analisis, pasien kelompok ini kemungkinan memiliki gula darah puasa terkontrol 0,677 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang menderita DM lebih dari 5 tahun. Hal ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa umumnya pasien yang menderita penyakit kronis kurang dari 5 tahun lebih termotivasi dan aktif dalam mencari informasi, mengikuti pengobatan, dan menjaga pola hidup. Pasien yang telah menderita penyakit kronis di atas 5 tahun umumnya cenderung lebih pasif karena jenuh dalam menjalani pengobatan.²¹

Riwayat keluarga berasosiasi dengan kontrol gula darah puasa pasien (p 0,047). Pasien yang memiliki keluarga dengan riwayat DM memiliki *odds* 0,668 kali dalam memiliki gula darah puasa terkontrol jika dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan DM. Hal yang serupa juga dikemukakan dalam hasil penelitian Sakurai *et al.*²² pada tahun 2013, yaitu riwayat keluarga mendorong seseorang untuk menjaga pola hidup dan patuh dalam pengobatan. Pasien di dalam penelitian tersebut cenderung telah melihat bagaimana kondisi keluarganya yang

menderita penyakit tersebut dan komplikasi yang dialami sehingga menjadi lebih *aware* dan berusaha untuk tidak mengalami hal yang sama. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al.*²³ menyatakan bahwa tidak hanya riwayat keluarga yang memiliki korelasi dengan kejadian DM, tetapi juga pola hidup seseorang. Pola hidup dan makan yang tidak sehat justru menjadi pemicu utama menderita DM walaupun tidak terdapat keluarga yang menderita DM.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang sangat signifikan ($p < 0,000$) antara pelayanan farmasi klinis dari apoteker dengan kontrol glukosa darah pasien. Pasien yang mendapatkan pelayanan farmasi klinis dari apoteker memiliki kemungkinan 11,6 kali memiliki glukosa darah puasa yang terkontrol dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan pelayanan farmasi klinis dari apoteker. Bentuk pelayanan farmasi klinis dari apoteker yang diterima pasien meliputi pengkajian dan pelayanan resep, pelayanan informasi obat (PIO), konseling, *monitoring* efek samping obat (MESO), pemantauan terapi obat (PTO), dan evaluasi penggunaan obat.⁷ Pada praktiknya, pasien dapat menanyakan langsung kepada apoteker mengenai kondisi pengobatan dan memperoleh konseling obat dan terapi nonfarmakologi dari apoteker. Selain itu, apabila terdapat interaksi obat di dalam resep yang diterima pasien, apoteker dapat langsung mengambil tindakan agar pengobatan dapat berjalan dengan optimal.

Penelitian yang dilakukan van Eikenhorst *et al.*²⁴, menyatakan bahwa intervensi yang diberikan oleh apoteker kepada pasien dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan kualitas hidup pasien. Berbagai masalah dalam terapi, seperti terjadinya efek samping obat dan reaksi obat yang tidak diinginkan, dapat langsung dilakukan *monitoring* oleh apoteker sehingga pengobatan dapat berjalan dengan baik. Penelitian yang dilakukan oleh Jeong *et al.*²⁵ dan Hughes *et al.*¹¹ menyatakan bahwa

pemberian informasi obat dan konseling oleh apoteker dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, kepatuhan pasien, serta kualitas hidup pasien terutama pasien yang menderita penyakit kronis dengan komplikasi dan/atau penyakit penyerta. Selain itu, konseling oleh apoteker dapat memotivasi pasien untuk tetap menjalani pengobatan dengan baik.

Pada penelitian ini, diperoleh hasil bahwa kategori usia, pendidikan terakhir, pekerjaan, dan penghasilan per bulan tidak menunjukkan korelasi yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap kontrol gula darah pasien. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian oleh Whitaker *et al.*²⁶ yang menyatakan pendidikan berpengaruh terhadap kontrol parameter klinis seseorang. Orang dengan pendidikan tinggi cenderung memperhatikan kesehatan dan menjaga pola hidup, selain itu literasi terhadap kesehatan yang lebih baik cenderung membuat orang dengan pendidikan tinggi untuk menjaga kesehatannya. Berdasarkan hasil penelitian Nyberg *et al.*,²⁷ orang yang berkerja di dalam ruangan cenderung mengalami peningkatan berat badan yang memicu peningkatan kadar glukosa darah akibat kurangnya pergerakan dalam kesehariannya.

Berdasarkan hasil *General Linear Model* (GLM), diperoleh bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar glukosa darah puasa pasien yang mendapatkan pelayanan farmasi klinis dari apoteker dengan yang sama sekali tidak mendapatkan pelayanan farmasi klinis ($p < 0,005$). Rata-rata glukosa darah puasa pasien yang tidak menerima pelayanan farmasi klinis dari apoteker berada di atas batas minimum yang direkomendasikan oleh Perkeni, yaitu sebesar 126 mg/dL. Hasil ini menunjukkan bahwa pelayanan farmasi klinis dari apoteker dapat mengoptimalkan pengobatan pasien. Hal yang sama ditunjukkan pula dalam *pilot study* yang dilakukan oleh Kandasamy *et al.*²⁸ bahwa peran apoteker memberikan pengaruh signifikan dan korelasi positif dengan *outcome* klinis pasien.

Keterbatasan dalam penelitian ini antara lain tidak menyertakan data komplikasi, pola hidup (merokok dan konsumsi alkohol), dan *comorbid* karena data tersebut tidak tersedia pada data rekam medis pasien. Namun, untuk meminimalkan bias yang mungkin terjadi, variabel durasi menderita DM dan riwayat keluarga diikutsertakan dalam analisis.

Simpulan

Pelayanan farmasi klinis yang dilakukan oleh apoteker berhubungan signifikan ($p < 0,000$) dengan kontrol glukosa darah puasa pasien diabetes melitus. Pasien yang mendapatkan pelayanan farmasi klinis oleh apoteker memiliki kemungkinan (*odds*) 11,6 kali untuk memiliki gula darah puasa terkontrol dibandingkan pasien yang tidak menerima pelayanan farmasi klinis dari apoteker.

Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan dana Hibah Internal Universitas Padjadjaran Tahun 2017.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Referensi

1. Rudijanto A, Yuwono A, Shahab A, Manaf A, Pramono B, Lindarto D, et al. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2015.
2. Dinas Kesehatan Kota Bandung. Profil kesehatan Kota Bandung. Bandung: Dinas Kesehatan Kota Bandung; 2012.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2012.
6. Badan Penyelenggara Jaminan Sosial. Program pengelolaan penyakit kronis (PROLANIS) 2014 [diunduh 12 Agustus 2019]. Tersedia dari: bpjs-kesehatan.go.id/bpjs/dmdocuments/06-PROLANIS.pdf.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
8. Sriram S, Chack LE, Ramasamy R, Ghasemi A, Ravi TK, Sabzghabae AM. Impact of pharmaceutical care on quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci.* 2011;16(1):S412–8.
9. Kjeldsen LJ, Olesen C, Hansen MK, Nielsen TRH. Clinical outcomes used in clinical pharmacy intervention studies in secondary care. *Pharmacy (Basel).* 2017;5(2):28. doi: 10.3390/pharmacy5020028.
10. Omboni S, Caserini M. Effectiveness of pharmacist's intervention in the management of cardiovascular diseases. *Open Heart.* 2018;5(1):e000687. doi: 10.1136/openhrt-2017-000687
11. Hughes JD, Wibowo Y, Sunderland B, Hoti K. The role of the pharmacist in the management of type 2 diabetes: Current insights and future directions. *Integr*

- Pharm Res Pract. 2017;6:15–27. doi: 10.2147/IPRP.S103783.
12. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(6):744–52. doi: 10.4103/2230-8210.167553
 13. Corriere M, Rooparinesingh N, Kalyani RR. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: An emerging public health burden. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):805–13. doi: 10.1007/s11892-013-0425-5.
 14. Mohamed SF, Mwangi M, Mutua MK, Kibachio J, Hussein A, Ndegwa Z, et al. Prevalence and factors associated with pre-diabetes and diabetes mellitus in Kenya: Results from a national survey. *BMC Public Health.* 2018;18(3):1215. doi: 10.1186/s12889-018-6053-x.
 15. Kwon SK. Women are diagnosed with type 2 diabetes at higher body mass indices and older ages than men: Korea national health and nutrition examination survey 2007-2010. *Diabetes Metab J.* 2014;38(1):74–80. doi: 10.4093/dmj.2014.38.1.74.
 16. Ayyagari P, Grossman D, Sloan F. Education and health: Evidence on adults with diabetes. *Int J Health Care Finance Econ.* 2011;11(1):35–54. doi: 10.1007/s10754-010-9087-x
 17. Tao X, Li J, Zhu X, Zhao B, Sun J, Ji L, et al. Association between socioeconomic status and metabolic control and diabetes complications: A cross-sectional nationwide study in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:61. doi: 10.1186/s12933-016-0376-7.
 18. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittiel JA, Herman WH, et al. Determinants of adherence to diabetes medications: Findings from a large pharmacy claims database. *Diabetes Care.* 2015;38(4):604–9. doi: 10.2337/dc14-2098
 19. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: The EPIC-InterAct study. *Diabetologia.* 2013;56(1):60–9. doi: 10.1007/s00125-012-2715-x.
 20. Yue J, Mao X, Xu K, Lü L, Liu S, Chen F, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus in a chinese population. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153791. doi: 10.1371/journal.pone.0153791
 21. Elsous A, Radwan M, Al-Sharif H, Abu Mustafa A. Medications adherence and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus in the Gaza strip, Palestine. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:100. doi: 10.3389/fendo.2017.00100.
 22. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Sasaki S, et al. Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):261–8. doi: 10.1111/jdi.12033
 23. Zhao Y, Song C, Ma X, Ma X, Wang Q, Ji H, et al. Synergistic effect of family history of diabetes and dietary habits on the risk of type 2 diabetes in Central China. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:9707284. doi: 10.1155/2017/9707284
 24. van Eikenhorst L, Taxis K, van Dijk L, de Gier H. Pharmacist-led self-management interventions to improve diabetes outcomes. A systematic literature review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:891. doi: 10.3389/fphar.2017.00891.
 25. Jeong S, Lee M, Ji E. Effect of pharmaceutical care interventions on glycemic control in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis.

-
- Ther Clin Risk Manag. 2018;14:1813–29. doi: 10.2147/TCRM.S169748.
26. Whitaker SM, Bowie JV, McCleary R, Gaskin DJ, LaVeist TA, Thorpe RJ, Jr. The association between educational attainment and diabetes among men in the United States. *Am J Mens Health*. 2014;8(4):349–56. doi: 10.1177/1557988313520034.
27. Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, Ahola K, Alfredsson L, Bjorner JB, et al. Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: A pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2268–75. doi: 10.2337/dc13-2936.
28. Kandasamy K, Konakalla M, Sam R, Sebastian J, Natarajan A, Rajagopal S, et al. A pilot study on the impact of pharmacist intervention in type-2 diabetes mellitus counselling program in a rural community. *Indian J Pharm Sci*. 2017;79(5):701–6. doi: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000282

Pola Penanda Glikemik dan Inflamasi dalam Perkembangan Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pria Obesitas Sentral

Miftakh N. Rahman^{1,2}, Indriyanti R. Sukmawati², Irma M. Puspitasari^{1,3}

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ²PT. Prodia Widyahusada Tbk., Jakarta Pusat, Indonesia,

³Pusat Unggulan Iptek Perguruan Tinggi Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Obesitas sentral merupakan masalah kesehatan yang prevalensinya terus bertambah. Obesitas sentral telah diketahui menjadi faktor risiko yang berasosiasi kuat dengan diabetes melitus (DM). Obesitas sentral memicu inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan peningkatan fungsi sel beta pankreas sebagai kompensasi hingga akhirnya mengalami kerusakan. Oleh karena itu, perlu diketahui pola penanda glikemik dan inflamasi dalam perkembangan penyakit DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penanda glikemik dan inflamasi dalam perkembangan penyakit DM pada pria dengan obesitas sentral. Penelitian dilakukan dengan pendekatan potong lintang terhadap 70 orang pria berusia 30–50 tahun di Jakarta, Bandung, Semarang, dan Bogor dengan lingkar perut lebih dari 90 cm yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan diperiksa HbA1c, insulin puasa, glukosa puasa, serta hsCRP. HOMA-IR dan HOMA-B diperoleh dari permodelan matematika untuk insulin puasa dan glukosa puasa. Rekrutmen dilakukan pada bulan November–Desember 2017. Diperoleh hasil bahwa terdapat korelasi positif antara lingkar perut dengan HbA1c ($r=0,484$; $p<0,05$), insulin puasa ($r=0,629$; $p<0,05$), HOMA-IR ($r=0,602$; $p<0,05$), HOMA-B ($r=0,540$; $p<0,05$), dan hsCRP ($r=0,522$; $p<0,05$), juga terdapat pola peningkatan HbA1c, glukosa puasa, insulin puasa, dan HOMA-IR pada setiap tahap perkembangan DM. HOMA-B meningkat hingga pre-DM kemudian turun pada DM. Insulin puasa, HOMA-IR, HOMA-B, dan hsCRP lebih tinggi pada obesitas sentral non-DM dibandingkan kontrol. Terdapat korelasi positif antara hsCRP dengan HbA1c ($r=0,484$; $p<0,05$), insulin puasa ($r=0,629$; $p<0,05$), HOMA-IR ($r=0,602$; $p<0,05$), dan HOMA-B ($r=0,540$; $p<0,05$). Terdapat peningkatan insulin puasa dan HOMA-IR pada obesitas sentral dengan pre-DM dibandingkan dengan obesitas sentral non-DM. Penelitian ini memberikan informasi pola penanda glikemik dan inflamasi pria dengan obesitas sentral pada perkembangan penyakit DM. Pengetahuan mengenai pola perkembangan DM dapat memberikan informasi bahwa DM pada obesitas sentral dapat dicegah sedini mungkin sehingga prevalensinya dapat dikendalikan.

Kata kunci: Diabetes melitus, inflamasi, obesitas sentral, resistensi insulin

Glycemic and Inflammation Markers Pattern of Type 2 Diabetes Mellitus Disease Progression in Centrally Obese Men

Abstract

Central obesity is a health problem whose prevalence continues to increase. Central obesity has been known to be a risk factor that is strongly associated with diabetes mellitus (DM). Central obesity triggers inflammation which causes insulin resistance and increases the function of pancreatic beta cells as compensatory mechanism before its exhausted. Therefore, we need to know the pattern of glycemic and inflammatory markers in the disease development of DM. This study aimed to determine the pattern of glycemic and inflammatory markers in the development of DM in men with central obesity. This study was conducted with a cross-sectional approach to 70 men aged 30–50 years in Jakarta, Bandung, Semarang, and Bogor with waist circumference of more than 90 cm who met the inclusion and exclusion criteria and examined HbA1c, fasting insulin, fasting glucose, and hsCRP. HOMA-IR and HOMA-B were obtained from mathematical modeling for fasting insulin and fasting glucose. Recruitment is carried out in November–December 2017. The result shows that there was significantly positive correlation between waist circumference with HbA1c ($r=0.484$; $p<0.05$), fasting insulin ($r=0.629$; $p<0.05$), HOMA-IR ($r=0.602$; $p<0.05$), HOMA-B ($r=0.540$; $p<0.05$), and hsCRP ($r=0.522$; $p<0.05$). There was an increasing pattern of HbA1c, fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, and hsCRP, in every step of DM progression. Meanwhile, HOMA-B increased until central obesity with pre DM condition and decreased in central obesity with DM condition. There was an increase of fasting insulin, HOMA-IR, HOMA-B, and hsCRP in central obese without DM-men compared to control. There was a positive correlation between hsCRP and HbA1c ($r=0.484$; $p<0.05$), fasting insulin ($r=0.629$; $p<0.05$), HOMA-IR ($r=0.602$; $p<0.05$), and HOMA-B ($r=0.540$; $p<0.05$). There was an increase of fasting insulin and HOMA-IR in central obese without DM-men compared to central obese with pre DM-men. This study provides information on patterns of glycemic and inflammatory markers of men with central obesity in the disease development of DM. Knowledge about the pattern of DM development can provide information that DM in central obesity can be prevented as early as possible so that its prevalence can be controlled.

Keywords: Central obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation

Korespondensi: Miftakh N. Rahman, M.Farm., PT. Prodia Widyahusada Tbk., Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10430, Indonesia, *email:* miftakh.nur@prodia.co.id

Naskah diterima: 8 Februari 2018, Diterima untuk diterbitkan: 13 November 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Peningkatan massa tubuh merupakan sebuah permasalahan kesehatan yang terus meningkat berjalan seiring dengan gaya hidup sedenter, kebiasaan yang buruk dalam pola makan, pengaruh sosio-ekonomi masyarakat, serta dalam beberapa kasus disebabkan peran gen.¹ Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan massa tubuh total akibat kelebihan lemak.² Patogenesis obesitas diawali dengan kondisi nutrisi yang berlebih sehingga terjadi kelainan dalam metabolisme energi dan penumpukan lemak visceral di daerah perut. Obesitas dengan tanda tersebut dinamakan sebagai obesitas sentral yang dinilai memiliki asosiasi yang lebih kuat dengan diabetes melitus (DM).³ Obesitas sentral memicu terjadinya inflamasi derajat rendah yang dapat berlangsung dalam jangka waktu yang lama. Inflamasi tersebut dipicu secara metabolik yang dikenal sebagai *metaflammation*.⁴ Berdasarkan *International Obesity Task Force* (IOTF), kriteria obesitas sentral untuk asia pasifik dinyatakan dengan lingkaran perut sebesar ≥ 90 cm untuk pria dan ≥ 80 cm untuk wanita.⁵ Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2013 menyatakan bahwa prevalensi obesitas sentral mencapai 26,6%,⁶ dan data tersebut menunjukkan peningkatan karena prevalensi obesitas sentral pada hasil studi sebelumnya di tahun 2007 adalah 18,8%.⁷ Peningkatan prevalensi obesitas sentral ini sejalan dengan peningkatan prevalensi penyandang DM.^{6,7}

Penyakit DM memiliki prevalensi yang terus meningkat. Prevalensi DM di dunia adalah 4,7% pada tahun 1980 dan meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2014.⁸ Hal yang sama juga terjadi di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2007, prevalensi DM yang terdiagnosis adalah 1,1% dan pada tahun 2013 meningkat menjadi 2,1%.^{6,7} Patogenesis DM didahului oleh kondisi resistensi insulin yang berimplikasi pada peningkatan fungsi

sel beta pankreas sebagai kompensasi. Resistensi insulin dapat dikuantifikasi dengan melalui permodelan matematika yang dikenal dengan *Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) sedangkan fungsi sel beta pankreas dapat dikuantifikasi dengan permodelan matematika yang dikenal dengan *Homeostasis Model Assesment for Beta Cell* (HOMA-B).^{9,10} Kedua permodelan matematika tersebut diperoleh dari glukosa puasa dan insulin puasa.

Peningkatan prevalensi obesitas sentral yang sejalan dengan peningkatan prevalensi DM akan menunjukkan pola pada obesitas sentral dalam perkembangannya menjadi DM. Studi ini menggabungkan penanda glikemik dan inflamasi secara simultan sehingga dapat memberi informasi lengkap serta diharapkan juga dapat menunjukkan pola pada penyakit DM. Jika pola perkembangan penyakit DM dapat diketahui pada obesitas sentral bahkan sebelum terjadinya DM, maka kejadian DM dapat dicegah sedini mungkin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penanda glikemik dan inflamasi yang terlibat dalam perkembangan penyakit DM dan korelasinya dengan obesitas sentral.

Metode

Penelitian dilakukan pada bulan November–Desember tahun 2017 di Jakarta, Bandung, Semarang, dan Bogor. Sebelum penelitian ini dimulai, dilakukan pengajuan izin etik kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Penelitian ini dilakukan secara observasional dengan pendekatan potong-lintang terhadap pria berusia 30–50 tahun dengan lingkaran perut ≥ 90 cm. Subjek pria dipilih dengan alasan untuk mengurangi bias hormonal. Setiap subjek yang telah mendapatkan penjelasan dan telah setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian kemudian mengisi kuisioner dan dilakukan pengambilan darah vena sebanyak

9 mL (6 mL tabung tanpa antikoagulan dan 3 mL tabung dengan antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan HbA1c) oleh petugas terlatih. Sebanyak 6 mL darah yang diambil dengan tabung antikoagulan kemudian disentrifugasi sehingga diperoleh serum untuk pemeriksaan laboratorium skrining dan penanda glikemik serta inflamasi. Adapun pemeriksaan skrining meliputi hsCRP, SGOT, SGPT, kreatinin, dan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tidak mengalami inflamasi akut yang ditandai dengan hsCRP >10 mg/dL, tidak mengalami gangguan fungsi hati yang ditandai dengan nilai SGOT >66 U/L dan SGPT >100 U/L, serta tidak mengalami kerusakan ginjal yang ditandai dengan eLFG <60 mL/menit/1,73 m². Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi lalu menjalani pemeriksaan HbA1c, glukosa puasa, insulin puasa, HOMA-IR, dan HOMA-B. Penentuan status non-DM, pre-DM dan DM dinyatakan dengan berdasar pada konsentrasi HbA1c menurut kriteria *American Diabetes Association (ADA)*.¹¹ Pria berusia 30–50 tahun yang memiliki lingkar perut <90 cm dan tidak menyandang DM serta memenuhi kriteria eksklusi menjadi pembanding untuk meyakinkan bahwa terjadi perubahan penanda glikemik dan inflamasi pada obesitas sentral. Seluruh pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia. Metode pemeriksaan untuk hsCRP adalah imunoturbidimetri, sedangkan metode pemeriksaan glukosa puasa, SGOT, SGPT, dan kreatinin adalah enzimatis kolorimetri. Pemeriksaan insulin dilakukan menggunakan metode *Chemiluminescent Immunoassay (CLIA)*, sedangkan pemeriksaan HbA1c menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography-Ion Exchange (HPLC-IE)* yang telah tersertifikasi *National Glycohemoglobine Standardization Program (NGSP)*. Data diolah secara deskriptif, uji korelasi menggunakan uji *Spearman*, uji beda bivariat menggunakan uji *Mann-Whitney-U*

sedangkan uji beda multivariat menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dengan tingkat kepercayaan 95%. Analisis data menggunakan perangkat lunak SPSS 24.

Hasil

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dengan nomor 1039/UN6.C.10/PN/2017. Diperoleh sebanyak 90 orang pria yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan komposisi 70 orang yang dinyatakan sebagai obesitas sentral dan 20 orang sebagai non-obesitas sentral. Dari total 70 orang subjek obesitas sentral, sebanyak 37 orang (52,8%) di antaranya tidak memiliki DM, 22 orang (31,4%) sudah berkembang menjadi pre-DM, dan 11 orang (15,7%) telah menyandang DM. Karakteristik subjek pada penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 1.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara lingkar perut dengan HbA1c, insulin puasa, HOMA-IR, dan HOMA-B, namun tidak terdapat korelasi dengan glukosa puasa. Selain itu, ditemukan adanya korelasi antara lingkar perut dengan konsentrasi hsCRP. Data ditunjukkan pada Tabel 2.

Penentuan status DM dilakukan berdasar pada konsentrasi HbA1c menurut ADA¹¹ yang menyatakan bahwa konsentrasi HbA1c non-DM adalah <5,7%, pre-DM adalah 5,7–6,4%, dan DM adalah >6,5%. Pada penelitian ini, pola konsentrasi HbA1c, glukosa puasa, insulin puasa, HOMA-IR, dan HOMA-B serta hsCRP pada perjalanan penyakit DM ditunjukkan pada Tabel 3.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa insulin puasa, HOMA-IR, HOMA-B, dan hsCRP pada subjek obesitas sentral tanpa DM lebih tinggi dibandingkan dengan subjek non-obesitas sentral, namun belum terlihat adanya peningkatan glukosa puasa. Data ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok Subjek		Nilai-p
	Non-obesitas Sentral	Obesitas Sentral	
	(n=20)	(n=70)	
Usia (tahun)	39±6	40±6	0,448
Lingkar Perut (cm)	81±7	104±9	<0,001*
IMT (kg/m ²)	23±3	31±4	<0,001*
SGOT (U/L)	20±5	26±8	0,005*
SGPT (U/L)	20±10	37±18	<0,001*
eLFG (mL/menit/1,73 m ²)	98±11	103±13	0,103
hsCRP (mg/L)	0,8±0,6	3,5±2,4	<0,001*
Non-DM	20	37 (52,8%)	
Pre-DM	-	22 (31,4%)	
DM	-	11 (15,7%)	

*Signifikan pada tingkat kepercayaan 95% menggunakan uji *Mann-Whitney-U*

Terdapat korelasi antara hsCRP dengan HbA1c, insulin puasa, HOMA-IR, serta HOMA-B seperti yang terlihat pada Tabel 5. Peningkatan yang signifikan ditemukan pada insulin puasa dan HOMA-IR pada obesitas sentral dengan pre-DM dibandingkan dengan obesitas sentral non-DM. Akan tetapi, pada glukosa puasa, HOMA-B, dan hsCRP, tidak terdapat peningkatan yang signifikan pada obesitas sentral dengan pre-DM dibandingkan obesitas sentral non-DM. Data ditunjukkan pada Tabel 6.

Pembahasan

Obesitas sentral telah diketahui berasosiasi kuat dengan DM. Akumulasi lemak di perut mengakibatkan kerusakan jaringan lemak itu

sendiri melalui proses inflamasi. Inflamasi yang terjadi akan menyebar ke jaringan lain secara sistemik ataupun portal termasuk ke hati, jaringan otot, dan pankreas. Dengan demikian, lingkar perut yang semakin besar akan meningkatkan risiko terjadinya DM.^{2,3} Pada hasil penelitian ini, ditemukan adanya korelasi positif yang signifikan antara lingkar perut dengan HbA1c, insulin puasa, HOMA-IR, HOMA-B, dan hsCRP. Apabila ditinjau dari mekanismenya, akumulasi lemak di perut akan mengakibatkan inflamasi yang kemudian dapat berkembang menjadi resistensi insulin.¹² Resistensi insulin akan merangsang sel beta pankreas untuk meningkatkan aktivitasnya sehingga konsentrasi insulin pun meningkat.¹³ Jika berlangsung dalam waktu yang lama, resistensi insulin akan semakin berat dan sel

Tabel 2 Korelasi Penanda Glikemik dan Inflamasi dengan Lingkar Perut

Variabel	Lingkar Perut (n=90)	
	Koefisien Korelasi	Nilai-p
HbA1c (n=90)	0,484	<0,05*
Glukosa Puasa (n=90)	0,118	0,270
Insulin Puasa (n=90)	0,629	<0,05*
HOMA-IR (n=90)	0,602	<0,05*
HOMA-B (n=90)	0,540	<0,05*
hsCRP (n=90)	0,522	<0,05*

*Signifikan pada tingkat kepercayaan 95% menggunakan uji korelasi *Spearman*

Tabel 3 Profil Penanda Glikemik dan Inflamasi Perkembangan Penyakit Diabetes Melitus pada Obesitas Sentral

Variabel	Perkembangan Penyakit DM pada Obesitas Sentral				Nilai-p
	Non-obesitas Sentral	Obesitas Sentral Non-DM	Obesitas Sentral Pre-DM	Obesitas Sentral DM	
	(n=20)	(n=37)	(n=22)	(n=11)	
HbA1c (%)	5,2± 0,2	5,3±0,3	5,9±0,2	9,1±2,3	<0,05*
Glukosa Puasa (mg/dL)	88±8	86±7	90±10	165±65	<0,05*
Insulin Puasa (uIU/mL)	4±3	10±6	14±8	22±13	<0,05*
HOMA-IR	0,8 (0,5–2,4)	1,7 (1,2–4,6)	2,9 (2,1–7,0)	7,1 (3,4–22,6)	<0,05*
HOMA-B	73 (31–123)	145 (96–368)	185 (141–366)	65 (31–253)	<0,05*
hsCRP (mg/L)	0,8	3,1	3,6	5,0	<0,05*

Keterangan: DM=Diabetes melitus; *Signifikan pada tingkat kepercayaan 95% dengan uji *Kruskal-Wallis*

beta akan kehilangan fungsinya, sehingga terjadilah peningkatan HbA1c dan glukosa puasa sebagai penanda untuk penegakkan diagnosis DM. Pada hasil penelitian ini, tidak ditemukan adanya korelasi antara lingkaran perut dengan glukosa puasa yang disebabkan oleh mekanisme kompensasi pankreas untuk menormalisasi konsentrasi glukosa darah.¹⁴

Terdapat pola peningkatan HbA1c, insulin puasa, HOMA-IR, HOMA-B, serta hsCRP pada setiap tahapan terjadinya penyakit DM. Pada perkembangan DM, kondisi kritis yang menjadi perhatian adalah kondisi pre-DM. Kondisi tersebut umumnya tidak disadari, dan apabila dibiarkan akan terus berkembang menjadi DM dengan risiko sebesar 6 kali lebih tinggi.¹¹ Apabila gangguan metabolisme glukosa telah diketahui sejak kondisi pre-DM,

maka perkembangan DM dapat dicegah. Hal ini karena DM masih bersifat reversibel yang berarti dapat kembali normal jika pola hidup dan asupan nutrisi diperbaiki.¹⁵ Berdasarkan data hasil, resistensi insulin yang ditunjukkan dengan HOMA-IR terus meningkat seiring dengan perjalanan DM dan diikuti dengan peningkatan HOMA-B yang berarti telah terjadi kompensasi dari sel beta pankreas. Namun, pada saat sel beta sudah tidak dapat mengompensasi, kondisi DM akan semakin buruk karena insulin tidak dapat dihasilkan.¹⁶ Resistensi insulin dianggap telah terjadi jika nilai HOMA-IR ≥ 2 .¹⁰ Resistensi insulin telah terjadi pada kondisi obesitas sentral dengan pre-DM (HOMA-IR=2,9 (2,1–7,0)) yang disertai peningkatan aktivitas sel beta (HOMA-B=185 (141–366)). Aktivitas normal

Tabel 4 Profil Glukosa Puasa, Insulin Puasa, HOMA-IR, HOMA-B, dan hsCRP pada Obesitas Sentral Tanpa Diabetes Melitus Dibandingkan Kontrol

Variabel	Kasus		Nilai-p
	Non-obesitas Sentral	Obesitas Sentral Non-DM	
	(n=20)	(n=37)	
Glukosa Puasa (mg/dL)	88±8	86±7	0,288
Insulin Puasa (uIU/mL)	4±3	10±4	<0,05*
HOMA-IR	0,8 (0,5–2,4)	1,7 (1,2–4,6)	<0,05*
HOMA-B	73 (31–123)	145 (96–368)	<0,05*
hsCRP (mg/L)	0,8	3,1	<0,05*

Keterangan: DM=Diabetes melitus; *Signifikan pada tingkat kepercayaan 95% dengan uji *Mann-Whitney-U*

Tabel 5 Korelasi antara hsCRP dengan HbA1c, Insulin Puasa, HOMA-IR, dan HOMA-B

Variabel	hsCRP (n=90)	
	Koefisien Korelasi	Nilai-p
HbA1c (n=90)	0,484	<0,05*
Insulin Puasa (n=90)	0,629	<0,05*
HOMA-IR (n=90)	0,602	<0,05*
HOMA-B (n=90)	0,540	<0,05*

*Signifikan pada tingkat kepercayaan 95% menggunakan uji korelasi *Spearman*

sel beta adalah 70–150%.¹⁰ Jika HOMA-B telah melebihi 150%, maka terjadi aktivitas berlebih dari sel beta yang berujung pada hilangnya fungsi sel beta. Kerusakan sel beta juga dapat lebih cepat terjadi jika inflamasi meningkat.^{17,18} Kondisi inflamasi meningkat seiring dengan perkembangan penyakit DM yang terlihat dari peningkatan hsCRP.

Perubahan penanda glikemik dan inflamasi telah terjadi pada kondisi obesitas sentral walaupun belum berkembang menjadi pre-DM maupun DM. Data hasil menunjukkan bahwa terdapat peningkatan insulin puasa, HOMA-IR, HOMA-B, serta hsCRP walaupun belum terlihat adanya peningkatan glukosa puasa. Glukosa puasa meningkat saat telah terjadi kondisi DM dengan konsentrasi 165±65 mg/dL. Nilai tersebut sesuai dengan kriteria diagnosis DM jika diperoleh glukosa puasa ≥126 mg/dL. Peningkatan HOMA-IR pada kondisi obesitas adalah efek dari peningkatan inflamasi yang dapat dilihat dari peningkatan korelasi antara hsCRP dengan HOMA-IR. Peningkatan HOMA-IR pada obesitas sentral

non-DM menunjukkan adanya potensi resistensi insulin yang masih dapat dikompensasi oleh sel beta pankreas dengan cara meningkatkan aktivitasnya.¹⁹ Hal tersebut terlihat pula dari peningkatan HOMA-B yang signifikan pada obesitas sentral non-DM dibandingkan dengan kontrol. Namun demikian, kerusakan sel beta juga dapat menjadi lebih cepat akibat inflamasi yang terlihat dari korelasi antara HOMA-B dengan hsCRP.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan insulin puasa dan HOMA-IR yang signifikan pada subjek obesitas sentral non-DM yang berkembang menjadi pre-DM tanpa diikuti oleh peningkatan glukosa puasa, HOMA-B, dan hsCRP. Berdasarkan hasil tersebut, perkembangan pre-DM dapat dipantau melalui proses resistensi insulin yang disertai dengan peningkatan konsentrasi insulin untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah. Hal tersebut terlihat dari konsentrasi glukosa puasa yang berada pada nilai normal (90±10 mg/dL). Pada kondisi pre-DM terlihat bahwa tubuh masih mampu

Tabel 6 Profil Glukosa Puasa, Insulin Puasa, HOMA-IR, HOMA-B, dan hsCRP pada Obesitas Sentral Tanpa Diabetes Melitus Dibandingkan Obesitas Sentral dengan Pre-Diabetes Melitus

Variabel	Kasus		Nilai-p
	Obesitas Sentral Non-DM (n=37)	Obesitas Sentral Pre-DM (n=22)	
Glukosa Puasa (mg/dL)	86±7	90±10	0,13
Insulin Puasa (uIU/mL)	10±6	14±8	<0,05*
HOMA-IR	1,7 (1,2–4,6)	2,9 (2,1–7,0)	<0,05*
HOMA-B	145 (96–368)	185 (141–366)	0,19
hsCRP (mg/L)	3,1	3,6	0,59

Keterangan: DM=Diabetes Melitus; *Signifikan pada tingkat kepercayaan 95% dengan uji *Mann-Whitney-U*

untuk mengompensasi kelainan metabolik.

Data penelitian diperoleh sebatas rancangan potong lintang yang hanya menunjukkan pola perkembangan DM pada setiap tahapan berdasarkan konsentrasi HbA1c. Diperlukan penelitian dengan rancangan kohort untuk mengikuti perjalanan DM supaya diperoleh pola yang lebih detail dan dapat membangun kombinasi *marker* untuk deteksi dini DM dan komplikasinya serta menilai intervensi yang dapat diberikan untuk manajemen obesitas agar tidak berkembang menjadi DM.^{20,21}

Simpulan

Penelitian ini memberikan informasi pola penanda glikemik dan inflamasi pria dengan obesitas sentral pada perkembangan penyakit DM. Resistensi insulin meningkat seiring dengan kondisi inflamasi dan diikuti oleh peningkatan aktivitas sel beta agar konsentrasi glukosa darah tetap normal. Resistensi insulin dan fungsi sel beta pankreas yang berlebihan terjadi pada kondisi obesitas sentral dengan pre-DM yang kemudian berkembang lebih lanjut menjadi DM.

Pendanaan

Penelitian ini mendapatkan bantuan dana dari PT. Prodia Widyahusada, Tbk. dalam rangka beasiswa Pendidikan Magister di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Bapak Andi Wijaya yang telah memberikan beasiswa untuk pendidikan Magister di bidang Farmasi.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian,

kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: Insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol.* 2013;44:52. doi: 10.3389/fendo.2013.00052
2. Castro AVB, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities—Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(6):600–9. doi: 10.1590/0004-2730000003223
3. Rachmi CN, Li M, Alison Baur L. Overweight and obesity in Indonesia: Prevalence and risk factors—a literature review. *Public Health.* 2017;147:20–9. doi: 10.1016/j.puhe.2017.02.002.
4. Meiliana A, Wijaya A. Metaflammation, NLRP3 inflammasome obesity and metabolic disease. *Indones Biomed J.* 2011;3(3):168–84. doi: 10.18585/inabj.v3i3.148
5. World Health Organization. The Asia Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia. 2000.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2007. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
8. World Health Organization. Global report on diabetes. World Health Organization;

- 2016.
9. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007; 30(7):1747–52.
 10. Tjokroprawiro A. Formula klinik praktis bidang diabetologi-endokrinologi-metabolisme. Edisi ke-5. Surabaya: Pusat Diabetes dan Nutrisi Surabaya-Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2017.
 11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diab Care*. 2009;32:(1):S13–61. doi: 10.2337/d c09-S013
 12. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14–24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6.
 13. Mayans L. Metabolic syndrome: Insulin resistance and prediabetes. *FP Essent*. 2015;435:11–6.
 14. Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*. 2015;42:19–41. doi: 10.1016/j.mam.2014.12.002.
 15. Soewondo P, Pramono LA. Prevalence, characteristics, and predictors of prediabetes in Indonesia. *Med J Indones*. 2011;20(4):283–94. doi: 10.13181/mji.v20 i4.465
 16. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: The last ten years. *Cell*. 2012;148(6):1160–71. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.010.
 17. Butler AE, Dhawan S. β -Cell identity in type 2 diabetes: Lost or found? *Diabetes*. 2015;64(8):2698–700. doi: 10.2337/db15 -0550
 18. Russo GT, Giorda CB, Cercone S, Nicolucci A, Cucinotta D, BetaDecline Study Group. Factors associated with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: the BETADECLINE study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109702. doi: 10.1371/journal.pone.0109702
 19. Baranyi A, Amouzadeh-Ghadikolai O, von Lewinski D, Rothenhäusler H-B, Theokas S, Robier C, et al. Branched-chain amino acids as new biomarkers of major depression—A novel neurobiology of mood disorder. *PLoS One*. 2016;11(8): e0160542. doi: 10.1371/journal.pone.016 0542.
 20. Stokes A, Collins JM, Grant BF, Scamuffa RF, Hsiao C-W, Johnston SS, et al. Obesity progression between young adulthood and midlife and incident diabetes: A retrospective cohort study of u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1025–31. doi: 10.2337/dc17-2336.
 21. Kim ES, Jeong JS, Han K, Kim MK, Lee SH, Park YM, et al. Impact of weight changes on the incidence of diabetes mellitus: A Korean nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):3735. doi: 10.1 038/s41598-018-21550-3

Efikasi Afatinib dan Gefitinib pada Pasien *Non-small Cell Lung Cancer* EGFR Mutasi Positif: Tinjauan Sistematis

Seftika Sari^{1,2}, Tri M. Andayani³, Dwi Endarti⁴, Kartika Widayati⁵

¹Program Doktorat, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, ²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Indonesia, ³Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, ⁴Bagian Farmasetik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, ⁵Bagian Kedokteran Internal, Subbagian Hematologi dan Onkologi Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada-Rumah Sakit Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) telah direkomendasikan oleh *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sebagai terapi lini pertama pada pasien *non-small cell lung cancer* (NSCLC) dengan mutasi EGFR, yaitu gefitinib (generasi pertama) dan afatinib (generasi kedua). Beberapa penelitian telah dilakukan terkait efikasi golongan TKIs ini, namun masih sedikit yang melakukan tinjauan sistematis (*systematic review*) secara khusus pada afatinib dan gefitinib. *Systematic review* ini bertujuan untuk memberikan gambaran secara komprehensif terkait efikasi afatinib dan gefitinib sebagai terapi lini pertama. *Database* yang digunakan untuk mengidentifikasi studi yang relevan yaitu *Science Direct*, *PubMed* dan *Google Scholar*. Penelitian ini terbatas pada penelitian *randomized control trial*, penggunaan afatinib dan gefitinib sebagai terapi lini pertama, penggunaan afatinib dan gefitinib secara monoterapi serta artikel yang menggunakan bahasa Inggris. Penelusuran berbasis data elektronik menghasilkan 2089 artikel; 48 artikel yang sudah sesuai dengan judul dan abstrak, namun hanya 8 artikel yang sesuai dengan inklusi yang ingin ditinjau. Secara umum efikasi afatinib dan gefitinib lebih unggul dibandingkan kemoterapi berbasis platinum, dapat dilihat dari *progression free survival* dari kedua obat ini yang lebih lama dibandingkan kemoterapi berbasis platinum. Walaupun nilai *overall survival*-nya tidak begitu lebih baik, afatinib dapat memperlambat perkembangan tumor lebih baik dibandingkan gefitinib. Efek samping yang sering terjadi pada afatinib dan gefitinib yaitu ruam dan diare, sedangkan neutropenia, mual, anemia sering terjadi pada penggunaan kemoterapi berbasis platinum. Afatinib dan gefitinib memberikan efikasi yang lebih baik dibandingkan kemoterapi berbasis platinum, namun afatinib memiliki efikasi yang lebih unggul dibandingkan gefitinib dalam pengobatan lini pertama pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR.

Kata kunci: Afatinib, efikasi, gefitinib, *non-small cell lung cancer*

Afatinib and Gefitinib Efficacy on Non-small Cell Lung Cancer EGFR Mutation Patients: A Systematic Review

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been recommended by the *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) as first-line therapy in *non-small cell lung cancer* (NSCLC) with EGFR mutation, namely gefitinib (first generation) and afatinib (second generation). Several studies have been conducted related to the efficacy of these TKIs, but few have conducted systematic reviews specifically afatinib and gefitinib. This systematic review aimed to provide a comprehensive overview of the efficacy of gefitinib and afatinib as first-line therapy. To identify the relevant studies, it used several databases such as *Science Direct*, *PubMed*, and *Google Scholar*. The review was limited to the randomized control trial study, the use of afatinib and gefitinib as first-line therapy, the use of afatinib and gefitinib as monotherapy, and articles written in the English language. An electronic data-based search identified 2089 articles; 48 articles matched the title and abstract, yet only 8 articles met the inclusion to be reviewed. In general, the efficacy of afatinib and gefitinib is more effective than platinum-based chemotherapy as showed that the progression-free survival of these medications is longer than platinum-based chemotherapy. Although the overall survival value is not better than platinum-based chemotherapy, afatinib inhibits the tumor growth better compared to gefitinib. Common side-effects in afatinib and gefitinib include rashes and diarrhea, while neutropenia, nausea, and anemia commonly occur in platinum-based chemotherapy. Afatinib and gefitinib offer better efficacy compared to platinum-based chemotherapy. Specifically, the afatinib has greater efficacy compared to gefitinib in first-line therapy for patient with NSCLC EGFR mutation.

Keyword: Afatinib, efficacy, gefitinib, *non-small cell lung cancer*

Korespondensi: Seftika Sari, MPH., Apt., Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Riau 28289, Indonesia, email: seftika1987.ap@gmail.com

Naskah diterima: 9 Februari 2019, Diterima untuk diterbitkan: 15 Juli 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Kanker paru merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan di dunia sebab menjadi salah satu penyebab kematian dari kejadian kanker di seluruh dunia.¹ Jenis kanker paru yang sering terjadi adalah *non small cell lung cancer* (NSCLC) yakni sekitar 85% dari keseluruhan kanker paru, dan 80% dari kasus NSCLC merupakan pasien dengan stadium lanjut (*stage* IIIB/IV).² Pada pasien NSCLC dengan stadium lanjut, kejadian mutasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) sering ditemukan. Terdapat 10% hingga 15% kasus pada pasien di negara barat dan sampai 50% pada pasien di negara Asia.³ *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) merekomendasikan EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) sebagai lini pertama, seperti gefitinib, erlotinib (generasi pertama), serta afatinib (generasi kedua).⁴

TKIs generasi pertama (gefitinib dan erlotinib) secara *reversible* mengikat dan menghambat sinyal EGFR sedangkan TKIs generasi kedua (afatinib) dapat menghambat keluarga *erythroblastosis oncogene B* (ErbB) yang secara *irreversible* menghambat sinyal dari semua homodimer dan heterodimer dari reseptor famili ErbB (EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, ErbB3 dan ErbB4).^{5,6} TKIs telah banyak digunakan sebagai pengobatan pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR dan lebih disukai jika dibandingkan kemoterapi lainnya. Hal ini kemungkinan disebabkan TKIs menunjukkan respon yang lebih tinggi, *progression free survival* (PFS) yang lebih lama, serta adanya peningkatan kualitas hidup, terutama pada gefitinib (generasi pertama) dan afatinib (generasi kedua).⁷

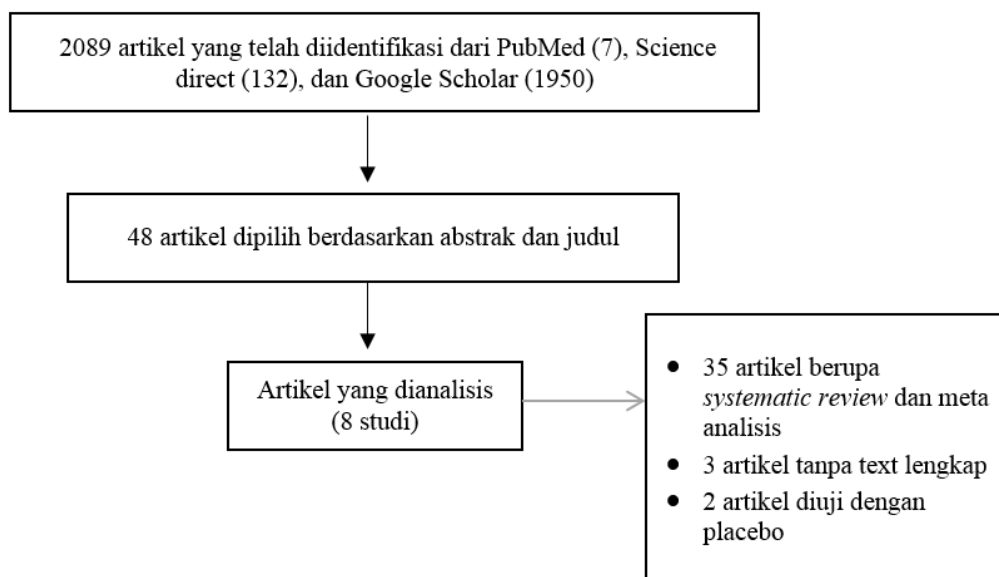
Beberapa penelitian fase III *randomized control trial* (RCT) terkait efikasi gefitinib dan afatinib telah banyak dilakukan, baik mengenai perbandingan efikasi gefitinib dan afatinib dengan agen kemoterapi berbasis platinum, maupun perbandingan efikasi antara

sesama agen TKIs sebagai terapi lini pertama pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR. Penelitian sebelumnya, baik RCT maupun *systematic review*, lebih banyak memberikan gambaran mengenai efikasi semua golongan TKIs dan masih sedikit yang menggambarkan secara khusus mengenai efikasi dari kedua obat ini (afatinib dan gefitinib).^{7,8} Penelitian ini bertujuan untuk memberi gambaran yang lebih komprehensif terkait efikasi afatinib dan gefitinib sebagai terapi lini pertama.

Metode

Pencarian literatur dilakukan di *PubMed*, *Science Direct* dan database *Google Scholar* untuk mengidentifikasi semua artikel yang berkaitan dengan efikasi dari gefitinib dan afatinib sebagai terapi lini pertama yang digunakan pasien NSCLC dengan mutasi EGFR. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan istilah/kata kunci dan strategi sebagai berikut: “*efficacy*” AND “*safety*” AND “*gefitinib*” AND “*non-small cell lung cancer*” AND “*EGFR mutation positive*”. Pemilihan jangka waktu tahun terbit artikel dibatasi dari tahun 2008 sampai 2018.

Kriteria inklusi pada *review* ini yaitu: (1) Penelitian *randomized control trial* (RCT); (2) Penelitian yang menjelaskan tentang gefitinib dan afatinib sebagai terapi lini pertama; (3) Penelitian mengenai penggunaan gefitinib dan afatinib secara monoterapi; serta (4) Artikel yang menggunakan bahasa Inggris, sedangkan kriteria eksklusi pada *review* ini yaitu: (1) Penelitian berjenis tinjauan sistematis dan meta-analisis; (2) Penelitian yang tidak tersedia teks lengkapnya (baik dalam bentuk abstrak atau prosiding); dan (3) Penelitian yang diuji dengan plasebo. Kualitas penelitian dinilai menggunakan skala Jadad yang terdiri dari skala lima poin. Skor 1 atau 2 poin dianggap kualitas rendah dan skor 3–5 poin dianggap berkualitas tinggi. Penilaian dilakukan terkait apakah penelitian menggunakan percobaan



Gambar 1 Diagram PRISMA

acak, apakah peneliti memberikan gambaran pada metode pengacakan, apakah percobaan adalah *double blind*, apakah metode *blinding* digambarkan secara cukup rinci, dan apakah penarikan dilaporkan.⁹

Data lalu diekstraksi secara independen dengan menggunakan formulir yang standar untuk menggabungkan data-data beberapa penelitian yang sudah diseleksi. Data yang diekstraksi meliputi: penulis pertama, tahun publikasi, jumlah pasien, pengobatan, metode, tipe mutasi EGFR, median PFS, median *overall survival* (OS), dan efek samping.

Hasil

Hasil pencarian artikel

Langkah-langkah pencarian artikel untuk *review* ini disajikan dalam diagram PRISMA pada Gambar 1. Jumlah keseluruhan artikel yang telah teridentifikasi dari *database* yang digunakan yakni sebanyak 2089 artikel yang diperoleh dari *Pubmed* (7 artikel), *Science Direct* (132 artikel), dan *Google Scholar* (1950 artikel). Judul dan abstrak dari 2089 telah diidentifikasi secara independen dinilai oleh empat penulis, terdapat 48 artikel yang sesuai berdasarkan judul dan abstrak (40 artikel

dikeluarkan dari pencarian disebabkan tidak sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi). Sebanyak 8 artikel diperoleh untuk dilakukan *review*, dan semua artikel memiliki skor 3–5 poin (kualitas tinggi).

Karakteristik penelitian

Artikel yang dilakukan analisis dalam *review* ini adalah penelitian yang telah dilakukan di beberapa negara, antara lain Korea Selatan, Singapura, Australia, Cina, Hongkong, Kanada, Taiwan, Perancis, Swedia, Inggris, Jerman, Spanyol, Thailand, India, Jepang, Republik Korea, Tokyo dan Indonesia, dan seluruhnya merupakan penelitian RCT.

Gefitinib dibandingkan dengan kemoterapi berbasis platinum

Terdapat 5 penelitian terkait efikasi gefitinib sebagai terapi lini pertama yang dibandingkan dengan kemoterapi berbasis platinum seperti dapat dilihat pada Tabel 1. Pada penelitian *IRESSA Pan-Asia Study* (IPASS), gefitinib dan kombinasi karboplatin dengan paklitaksel mempunyai PFS 24,9% (gefitinib) dan 6,7% (karboplatin dan paklitaksel), serta OS 18,8 bulan (gefitinib) dan 17,4 bulan (karboplatin dan paklitaksel).¹⁰ Penelitian WJTOG3405

juga menunjukkan PFS gefitinib (9,2 bulan) lebih lama dibandingkan kombinasi sisplatin dan docetaksel (6,3 bulan), akan tetapi OS gefitinib tidak lebih baik jika dibandingkan dengan kemoterapi berbasis platinum, yaitu 36 bulan (gefitinib) dan 39 bulan (sisplatin dan docetaksel).¹¹ Pada hasil penelitian *First-SIGNAL*, nilai OS dari gefitinib tidak lebih unggul jika dibandingkan gemcitabin dengan sisplatin pada pasien yang tidak pernah merokok yaitu 22,3 bulan (gefitinib) dan 22,9 bulan (gemcitabin dan sisplatin).¹² Penelitian NEJ002 menunjukkan PFS dan OS gefitinib lebih baik dibandingkan karboplatin dengan paklitaksel, yaitu 10,8 bulan (gefitinib) dan 5,4 bulan (karboplatin dan paklitaksel) untuk PFS dan 27,7 bulan (gefitinib) dan 26,6 bulan (karboplatin dan paklitaksel) untuk OS.¹³ Pada hasil studi fase III RCT yang meneliti tentang perbandingan antara gefitinib dengan pemetreksed dan karboplatin, PFS gefitinib lebih baik dibandingkan kemoterapi berbasis platinum (8,4 bulan dibandingkan 5,6 bulan), namun tidak begitu baik pada OS (18 bulan dibandingkan 22,6 bulan).¹⁴

Afatinib dibandingkan dengan kemoterapi berbasis platinum

Perbandingan antara efikasi afatinib dengan kemoterapi berbasis platinum sebagai terapi lini pertama tertera pada Tabel 1. Penelitian Lux-Lung 6 menunjukkan bahwa afatinib lebih unggul jika dibandingkan kemoterapi berbasis platinum. PFS afatinib lebih unggul dibandingkan gemcitabin dengan sisplatin (11 bulan dibandingkan 5,6 bulan), namun OS afatinib (22,1 bulan) tidak lebih unggul dibandingkan kombinasi gemcitabin dengan sisplatin (22,2 bulan).¹⁵

Gefitinib dibandingkan dengan afatinib

Penelitian Lux-Lung 7 memberikan gambaran tentang efikasi afatinib dibandingkan dengan gefitinib. Penelitian ini menunjukkan bahwa PFS afatinib (11 bulan) lebih baik dibanding

gefitinib (10,9 bulan).¹⁶ OS afatinib (27,9 bulan) juga lebih baik dibandingkan gefitinib (24,5 bulan), meskipun perbedaannya tidak signifikan ($p=0,2580$).¹⁷

Profil keamanan dan efek samping

Profil efek samping pada gefitinib secara umum tertera pada Tabel 1. Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan gefitinib umumnya ruam kulit (85,06%), diare (54%), peningkatan aminotransferase hati (70,1%), dan efek samping yang sering menyebabkan kematian yaitu penyakit paru interstitial (1,3%).¹⁰⁻¹² Efek samping yang paling sering terjadi pada kemoterapi berbasis platinum adalah mual (95,4%), neutropenia (92,04%), anemia (90,08%), dan neurotoksik (69,9%),^{10,11} sedangkan efek samping penggunaan afatinib yang sering terjadi adalah diare 13%, ruam atau jerawat (9%).¹⁶

Pembahasan

Afatinib dan gefitinib merupakan EGFR-TKIs yang telah direkomendasikan NCCN sebagai terapi lini pertama untuk pengobatan NSCLC dengan mutasi EGFR.⁴ Hal ini dapat dilihat dari hasil perbandingan efikasi afatinib dan gefitinib dengan kemoterapi berbasis platinum. Penilaian efikasi pada penelitian dilakukan dengan melihat PFS (waktu pada kondisi awal terdiagnosisnya penyakit sampai terjadinya perkembangan atau keparahan pada penyakit) dan OS (waktu pada kondisi awal terdiagnosisnya penyakit sampai terjadi kematian). Dari 8 penelitian yang dilakukan *review*, secara umum diketahui bahwa afatinib dan gefitinib memiliki PFS yang lebih lama dibandingkan kemoterapi berbasis platinum, meskipun nilai OS-nya tidak lebih unggul dibandingkan kemoterapi berbasis platinum.

Gefitinib memiliki PFS yang lebih baik dari kemoterapi pada penelitian WJTOG3405 di Jepang, hal ini disebabkan PFS dapat dipengaruhi oleh jadwal kunjungan klinik dan

Tabel 1 Ringkasan Hasil Penelitian (Data Ekstraksi)

No.	Penulis dan Tahun	Negara	Pasien (n)	Pengobatan	Metode	Mutasi EGFR	Median PFS	Median OS	Efek Samping	Skor Jadad
1	Wu <i>et al.</i> , 2014	Jepang	242	Afatinib (40 mg/hari)	<i>Randomized control trial</i> (Lux-Lung 6)	Exon 19 deletions, Leu858Arg dan mutasi lainnya	11 bulan	22,1 bulan	Ruam atau jerawat (14,6% dari 239 pasien), diare (5,4%) dan stomatitis atau mucositis (5,4%)	4
			122	Gemcitabine (1000 mg/m ²) dan cisplatin (75 mg/m ²)			5,6 bulan	22,2 bulan	Neutropenia (26,5% dari 113 pasien), muntah (19,5%), dan leukopenia (15,0%)	
2	Park <i>et al.</i> , 2016	Korea Selatan, Singapura, Australia, China, Hongkong, Canada, Taiwan, Perancis, Sweden, Inggris, Jerman, Spanyol	160	Afatinib (40 mg/hari)	<i>Randomized control trial</i> (Lux-Lung 7)	Exon 19 deletions, Leu858Arg dan mutasi lainnya	11 bulan		Diare (13% dari 160 pasien), ruam atau jerawat (9%).	5
			159	Gefitinib (250 mg/hari)			10,9 bulan		Diare (1% dari 159 pasien), ruam atau jerawat (3%), dan peningkatan enzim hati (9%)	
3	Arez <i>et al.</i> , 2017	Korea Selatan, Singapura, Australia, China, Hongkong, Canada, Taiwan, Perancis, Sweden, Inggris, Jerman, Spanyol	146	Afatinib (40 mg/hari)	<i>Randomized control trial</i> (Lux-Lung 7)	Exon 19 deletions, Leu858Arg dan mutasi lainnya		27,9 bulan	Diare (13,1%), ruam atau jerawat (9,4%), kelelahan (5,6%)	3
			151	Gefitinib (250 mg/hari)				24,5 bulan	Diare (1,3%), ruam atau jerawat (3,1%), peningkatan aspartate aminotransferase (2,5%), penyakit paru interstitial (1,9%)	

Tabel 1 Ringkasan Hasil Penelitian (Data Ekstraksi) (Tabel Lanjutan)

No.	Penulis dan Tahun	Negara	Pasien (n)	Pengobatan	Metode	Mutasi EGFR	Median PFS	Median OS	Efek Samping	Skor Jadad
4	Mok <i>et al.</i> , 2009	China, Hongkong, Thailand, Taiwan, Tokyo, Indonesia, Inggris	607	Gefitinib (250 mg/hari)	<i>Randomized control trial</i> (IPASS)	Exon 19 <i>deletions</i> , exon 21 (L858R), exon 20 (T790M) dan mutasi lainnya	5,7 bulan atau 24,9% (12 bulan)	18,8 bulan	Ruam atau jerawat (66,2%), diare (46,6%)	5
			589	Karboplatin (5 atau 6 mg/mL per menit (AUC 5 atau 6)) dan paklitaksel (200 mg/m ²)			5,8 bulan atau 6,7% (12 bulan)	17,4 bulan	Neurotoksik (69,9%), neutropenia (67,1%), alopecia (58,4%)	
5	Mitsudomi <i>et al.</i> , 2010	Jepang	87	Gefitinib (250 mg/hari)	<i>Randomized control trial</i> (WJTOG3405)	Exon 19 <i>deletions</i> , exon 21 (L858R)	9,2 bulan	36 bulan	Ruam kulit (85,06%), AST (70,1%), ALT (70,1%), kulit kering (54%), diare (54%), kelelahan (39,1%), <i>paronychia</i> (32,2%), stomatitis/sariawan (21,8%), mual (17,24%), konstipasi (16,09%), alopecia (9,2%), gangguan sensorik (8,04%), leukositopenia (14,94%), trombositopenia (8,04%), neutropenia (8,04%), anemia (37,9%)	4

Tabel 1 Ringkasan Hasil Penelitian (Data Ekstraksi) (Tabel Lanjutan)

No.	Penulis dan Tahun	Negara	Pasien (n)	Pengobatan	Metode	Mutasi EGFR	Median PFS	Median OS	Efek Samping	Skor Jadad
			88	Cisplatin (80 mg/m ²) dan docetaxsel (60 mg/m ²)			6,3 bulan	39 bulan	Ruam kulit (7,95%), AST (19,5%), ALT (40,2%), kulit kering (3,44%), diare (40,23%), kelelahan (83,9%), <i>paronychia</i> (1,15%), stomatitis/sariawan (14,94%), mual (95,4%), konstipasi (44,83%), alopecia (77,01%), gangguan sensorik (26,43%), leukositopenia (94,25%), trombositopenia (32,95%), neutropenia (92,04%), anemia (90,8%)	
6	Han <i>et al.</i> , 2013	Republik Korea	159	Gefitinib (250 mg/hari)	<i>Randomized control trial</i> (First-SIGNAL)	Exon 19 <i>deletions</i> , exon 21 (L858R)	5,8 bulan	22,3 bulan	Ruam kulit dan peningkatan enzim hati, dan penyakit paru interstitial (1,3%).	4
			150	Gemcitabine (1,250 mg/m ²) dan cisplatin 80 mg/m ²			6,4 bulan	22,9 bulan	Toksikitas hematologi, kelelahan, mual atau muntah, dan alopecia	
7	Inoue <i>et al.</i> , 2013	Jepang	228 (total pasien)	Gefitinib (250 mg/hari)	<i>Randomized control trial</i> (NEJ002)		10,8 bulan	27,7 bulan	Ruam kulit, diare dan penyakit interstitial paru	5
				Karboplatin (AUC 6) dan paclitaxsel (200 mg/m ²)			5,4 bulan	26,6 bulan	Hilang nafsu makan, neuropati sensorik, dan myelotoksitas	

Tabel 1 Ringkasan Hasil Penelitian (Data Ekstraksi) (Tabel Lanjutan)

No.	Penulis dan Tahun	Negara	Pasien (n)	Pengobatan	Metode	Mutasi EGFR	Median PFS	Median OS	Efek Samping	Skor Jadad
8	Patil <i>et al.</i> , 2017	India	145	Gefitinib (250 mg/hari)	<i>A phase III randomized controlled trial</i>	Exon 18 (G719C point mutation), exon 19 deletions, exon 21 (L858R)	8,4 bulan	18 bulan	Anemia (53,1%), neutropenia (2,8%), trombositopenia (6,9%), peningkatan SGOT (53,1%), peningkatan SGPT (54,5%), ruam kulit (69,7%), muntah (13,1%), <i>loose motions</i> (46,2%), <i>febrile neutropenia</i> (0,7%)	3
			141	Pemetreksed (500 mg/m ²) dan carboplatin (AUC 5)			5,6 bulan	22,6 bulan	Anemia (78,7%), neutropenia (37,6%), trombositopenia (40,4%), peningkatan SGOT (40,4%), peningkatan SGPT (51,1%), ruam kulit (28,4%), muntah (24,1%), <i>loose motions</i> (27,7%), <i>febrile neutropenia</i> (8.5%)	

Keterangan: PFS=*Progression free survival*; OS=*Overall survival*; EGFR=*Epidermal Growth Factor Receptor*

interpretasi bukti perkembangan penyakit.¹¹ Akan tetapi, pada penelitian First-SIGNAL diketahui bahwa PFS gefitinib tidak lebih baik dibandingkan kombinasi gemitabin dengan sisplatin pada pasien yang tidak pernah merokok, walaupun pada penelitian IPASS gefitinib memiliki PFS yang lebih lama pada pasien yang tidak merokok dibandingkan dengan kemoterapi. Hal ini disebabkan pada penelitian First-SIGNAL, siklus pemberian kemoterapi berbasis platinum cukup banyak yaitu 9 siklus, sedangkan uji klinis yang telah banyak dilakukan sebelumnya biasanya hanya mengizinkan 4–6 siklus kemoterapi berbasis platinum.¹² Pada uji fase acak III sebelumnya juga ditunjukkan bahwa durasi pengobatan yang lebih lama menunjukkan pengobatan yang lebih efektif, sehingga kemungkinan hal tersebut berkontribusi dalam perpanjangan PFS pada kemoterapi berbasis platinum.^{18,19}

Efikasi gefitinib juga tidak lebih baik dari afatinib pada percobaan *head to head* Lux-Lung 7. Mekanisme kerja afatinib yang dapat memblokir ErbB secara *irreversible* lebih efektif dibanding penghambatan EGFR secara *reversible* pada gefitinib dalam pengobatan NSCLC dengan mutasi EGFR. Mekanisme aksi afatinib yang lebih luas dan *irreversible* dapat mengakibatkan kontrol tumor yang lebih baik sehingga dapat memperlama PFS maupun OS pasien NSCLC dengan mutasi EGFR.¹⁶

Pada hasil uji coba *open-label* fase acak 3 (Lux-Lung 6), afatinib secara signifikan ($p < 0,0001$) mampu menunda perkembangan NSCLC mutasi EGFR pada pasien Asia, hal ini dilihat dari PFS afatinib yang lebih lama dibandingkan kemoterapi. Penundaan pada perkembangan penyakit ini dibuktikan dengan adanya perbaikan untuk titik akhir (*secondary endpoint*) seperti respon objektif, pengendalian penyakit, dan dari hasil laporan pasien bahwa afatinib memiliki kemampuan dalam mengatasi gejala yang berhubungan dengan kanker paru yang lebih baik apabila

dibandingkan kemoterapi berbasis platinum.¹⁵ Kepatuhan dalam pengobatan yang besar juga dapat menekan perkembangan penyakit dan dapat meningkatkan kualitas hidup dan kelangsungan hidup.²⁰ Kelangsungan hidup secara keseluruhan pada afatinib tidak lebih unggul dibandingkan kemoterapi berbasis platinum, hal ini disebabkan pada Lux-Lung 6, data kelangsungan hidup secara keseluruhan belum matang pada saat dilakukan analisis.¹⁵ Dari hasil yang diperoleh pada penelitian sebelumnya, baik afatinib maupun gefitinib menunjukkan perbedaan kelangsungan hidup secara keseluruhan yang tidak begitu lebih baik jika dibandingkan kemoterapi berbasis platinum.^{10,12,13}

Golongan TKIs secara umum memiliki toksisitas yang dapat ditoleransi. Kejadian toksisitas pada suatu obat dapat memengaruhi pemulihan pasien serta berdampak terhadap besar pembiayaan pada pengobatan pasien.²¹ Pada percobaan NEJ002, gefitinib memiliki perbaikan gejala yang cepat dan toksistas yang rendah. Efek samping yang paling umum dilaporkan yaitu ruam dan diare.^{10,13} Gefitinib dapat meningkatkan perkembangan penyakit interstitial paru sehingga dapat menyebabkan kematian, namun dengan tingkat kejadian yang rendah. Selain itu, gefitinib juga dapat menyebabkan infeksi paru yang merupakan salah satu bentuk reaksi obat yang tidak dikehendaki.^{12,22} Afatinib mempunyai efek samping yang sama dengan gefitinib, namun afatinib mempunyai efek samping diare dan ruam yang lebih tinggi dibanding gefitinib.¹⁶ Pengurangan dosis dan adanya pengelolaan efek samping dapat mengurangi kejadian efek samping. Selain itu, peran dari tenaga medis (baik dokter maupun apoteker) dalam melakukan *monitoring* respon terapi juga dibutuhkan dalam mengatasi efek samping yang timbul.^{16,23} Pada percobaan Lux-Lung 6, pengelolaan efek samping yang dibuat secara sistematis bermanfaat dalam pengobatan dan memaksimalkan efikasi pada afatinib.¹⁵

Keterbatasan dalam *review* ini adalah *review* ini hanya memberi informasi efikasi afatinib maupun gefitinib berdasarkan titik akhir ko-primer (*endpoint coprimary*) yaitu PFS dan OS pasien serta profil keamanan pasien NSCLC dengan mutasi EGFR, tetapi tidak terdapat informasi efikasi berdasarkan titik akhir sekunder (*endpoint secondary*) lain seperti tingkat respon objektif, proporsi pasien yang mencapai pengendalian penyakit, pengurangan gejala, serta kualitas hidup. Hal ini karena tidak semua penelitian yang telah ditinjau menyajikan data tersebut dan pengukuran kualitas hidup pada pasien juga menggunakan instrumen yang berbeda-beda. Pemeriksaan status mutasi pasien juga tidak dijelaskan karena pemeriksaan status mutasi tidak sepenuhnya dilakukan oleh studi aslinya dan pemeriksaannya menggunakan instrumen yang berbeda-beda, sehingga informasi terkait pemeriksaan mutasi EGFR menjadi terbatas. Selain itu, penelitian ini hanya menggunakan studi yang tersedia teks lengkapnya sehingga mempersempit cakupan jumlah artikel yang relevan untuk ditinjau. Akan tetapi, sejauh pengetahuan kami, pembahasan terkait efikasi afatinib dan gefitinib secara komprehensif belum ditemukan sehingga hal ini menjadi kekuatan pada artikel ini. Beberapa *review* yang sebelumnya telah dilakukan terbatas pada efikasi golongan TKIs secara keseluruhan, oleh karena itu, *review* ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan menjadi salah satu referensi bagi tenaga medis atau pemangku kebijakan dalam pemilihan terapi pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR.

Simpulan

Afatinib dan gefitinib memberikan efikasi yang lebih baik dibandingkan kemoterapi. Akan tetapi, afatinib memiliki efikasi yang lebih unggul dibandingkan gefitinib dalam pengobatan lini pertama pada pasien *non-small cell lung cancer* dengan mutasi EGFR.

Pendanaan

Penelitian ini dilakukan tanpa bantuan atau hibah dari manapun

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86(2):170–3. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.016.
3. Shi Y, Li J, Zhang S, Wang M, Yang S, Li N, et al. Molecular epidemiology of egfr mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology—mainland China subset analysis of the pioneer study. Chai KX, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(11): e0143515. doi: 10.1371/journal.pone.0143515.
4. Ettinger DS, Govindan R, Martins R. *NCCN Guidelines*. 2017.
5. Chi A, Remick S, Tse W. EGFR inhibition in non-small cell lung cancer: current evidence and future directions. *Biomark Res*, 2013 [diunduh 30 April 2019]. Tersedia dari: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-777>

- 1-1-2
6. Solca F, Dahl G, Zoephel A, Bader G, Sanderson M, Klein C, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(2):342–50. doi: 10.1124/jpet.112.197756.
 7. Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Curr Oncol*. 2015; 22(3):e183–215. doi: 10.3747/co.22.2566.
 8. Zhang WQ, Li T, Li H. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with/without EGFR-mutation: Evidence based on recent phase III randomized trials. *Med Sci Monit*. 2014;20:2666–76. doi: 10.12659/MSM.892476
 9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1–12. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
 10. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361(10):947–57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
 11. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121–8. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
 12. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: First-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. 2012;30(10):1122–8. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456.
 13. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013;24(1):54–9. doi: 10.1093/annonc/mds214
 14. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Choughule AB, Bhattacharjee A, Kumar R, et al. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2017;2(1):000168. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000168
 15. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213–22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
 16. Park K, Tan E-H, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577–89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
 17. Paz-Ares L, Tan E-H, O’Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: Overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*.

- 2017;28(2):270–7. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
18. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5233–9. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8134
 19. Lima JP da SN, Santos LV dos, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(4):601–7. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.006.
 20. Silva DI, Ceccato M das GB, Silveira MR, Miranda SS, Maria Gomes R, Haddad JPA, et al. Predictors of mortality among individuals with tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection at a reference center in southeastern Brazil: A retrospective cohort study. *J Young Pharm.* 2018;10(4):476–80. doi: 10.5530/jyp.2018.10.103
 21. Singh H, Paramjeet Singh R, Singh B, Kaur Tiwana K. Exploring troublesome symptom and problems experienced by cancer patients undergoing chemotherapy. *J Young Pharm.* 2016;8(3):220–4. doi: 10.5530/jyp.2016.3.9
 22. Sunil Bellare P, Ashwin K, Prakash PU S, Vinaykumar S, Kb R. A retrospective evaluation of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care hospital in south India. *J Young Pharm.* 2016;8(3):251–4. doi: 10.5530/jyp.2016.3.14
 23. Noviyani R, Suwiyoga K, Puspa I, Budiana N, Tunas K. Evaluasi nilai antigen squamous cell carcinoma pasien kanker serviks sel skuamosa stadium II B–III b yang menerima kemoterapi bleomisin, oncovin®, mitomisin, dan cisplatin. *Indones J Clin Pharm.* 2015;4(2):106–12. doi: 10.15416/ijcp.2015.4.2.106

Selenium sebagai Suplemen Terapi Kanker: Sebuah *Review*

Eli Mirdayani, Irma M. Puspitasari, Rizky Abdulah, Anas Subarnas

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Selenium merupakan unsur mikronutrien yang penting bagi kesehatan manusia. Di dalam tubuh, selenium tersebar di semua organ dalam bentuk senyawa terkonjugasi protein (selenoprotein). Senyawa selenoprotein setidaknya mengandung selenosistein yang terdiri dari asam amino sistein. Senyawa selenoprotein pada umumnya bersifat antioksidan. Selenium dihubungkan dengan pengaruhnya terhadap kesehatan manusia termasuk beberapa jenis penyakit kanker. Studi penggunaan suplementasi selenium pada terapi kanker dengan radiasi dan kemoterapi menunjukkan peningkatan kadar selenium pada plasma, meningkatkan efektivitas terapi, menurunkan efek samping dari terapi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker. Artikel *review* ini bertujuan untuk menggali dan mengevaluasi pemanfaatan selenium sebagai suplemen terapi pada pasien kanker yang menjalani radioterapi dan kemoterapi. Penelusuran referensi dilakukan melalui *database PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci “*Selenium*”, “*Selenoprotein*”, “*Selenium and cancer therapy*”, “*Selenium and Chemotherapy*” dan “*Selenium and Radiotherapy*”. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa selenium merupakan unsur mikronutrien yang dapat dikembangkan sebagai komponen suplemen dalam pencegahan penyakit kanker dengan dosis umum 100–400 mikrogram per hari.

Kata kunci: Selenium, selenoprotein, terapi kanker

Selenium As a Cancer Therapy Supplement: A Review

Abstract

Selenium is an essential element of micronutrients for human health. In the body, selenium is spread in all organs in the form of a conjugated protein compound (selenoprotein). The compound contains at least a selenocysteine consisting of cysteine. Selenoprotein compounds are generally antioxidants. Selenium is linked to its effects on human health including some types of cancer. Studies on the use of selenium supplementation in cancer therapy with radiation and chemotherapy showed elevated plasma selenium levels, increased therapeutic efficacy, reduced side effects, and improved quality of life for cancer patients. This review aimed to investigate and evaluate the utilization of selenium as a supplement in cancer treatment for patients who undergoing radiotherapy and chemotherapy. Database searching was performed through *PubMed*, *Science Direct* and *Google Scholar* using the keywords “*Selenium*”, “*Selenoprotein*”, “*Selenium and cancer therapy*”, “*Selenium and Chemotherapy*” and “*Selenium and Radiotherapy*”. The results showed that selenium is a micronutrient that can be developed as a supplement component in the prevention of cancer with a therapeutic dose of 100–400 micrograms per day.

Keywords: Cancer therapy, selenium, selenoprotein

Korespondensi: Eli Mirdayani, M.Farm., Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* elimirdayani10@gmail.com

Naskah diterima: 11 Juli 2018, Diterima untuk diterbitkan: 8 Juni 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Selenium (Se), unsur kimia golongan VI A pada Tabel Periodik, pertama kali ditemukan pada tahun 1817 oleh Jons Jacob Berzelliuss sebagai unsur hasil samping proses produksi asam sulfat. Pada awalnya, selenium diketahui bersifat racun yang berbahaya bagi manusia.¹ Penelitian oleh Schwarz dkk. pada tahun 1957 menjadi titik awal dikenalnya selenium sebagai komponen mikronutrien esensial.² Selenium memiliki fungsi penting untuk kesehatan dan patofisiologis manusia. Efek biologis selenium di dalam tubuh dimediasi oleh protein yang mengandung selenium, atau disebut dengan selenoprotein.³ Kandungan selenium diperoleh dari sayuran, biji-bijian dan sereal. Kadar selenium pada tumbuhan tergantung pada konsentrasi selenium di dalam tanah.⁴ Meskipun kebutuhan selenium dalam tubuh manusia relatif rendah, namun selenium berperan penting dalam protein manusia yang dapat dikodekan secara genetik.

Selenoprotein telah diketahui memiliki efek antioksidan yang dihubungkan dengan berbagai jenis penyakit.⁵ Selain antioksidan, selenium juga memiliki efek pleiotropik lain seperti antiinflamasi dan produksi hormon tiroid. Status selenium yang rendah di dalam tubuh dikaitkan dengan risiko kematian dan penurunan sistem kekebalan tubuh, sedangkan kadar selenium yang tinggi dikaitkan dengan manfaatnya sebagai antivirus dan lebih jauh hubungannya dengan penyakit kanker, seperti kanker prostat, kanker paru-paru, kanker kolon, dan kanker kandung kemih.⁶ Namun demikian, suplementasi selenium tetap harus dilakukan pemantauan, dengan cara hanya diberikan saat kekurangan nutrisi selenium. Kadar selenium yang berlebih menimbulkan risiko penyakit lain seperti diabetes tipe 2.⁶

Selenite (SeL) atau *selenomethionine* (SeM) merupakan jenis senyawa selenoprotein yang paling umum dikonsumsi oleh masyarakat sebagai antioksidan dalam mengurangi stres

oksidatif, oleh karena itu, besar kemungkinan masyarakat mengonsumsi selenium dalam dosis tinggi yang justru mengakibatkan efek sebaliknya, yakni prooksidan yang memicu sitotoksik dan apoptosis pada sel keratin normal.⁷ Batas rentang antara toksisitas dan manfaat dari selenium untuk kesehatan yang relatif sempit mengakibatkan pemanfaatan selenium sebagai suplemen kesehatan menjadi tidak mudah.⁸ Pada artikel ini, dibahas jenis selenoprotein, distribusi dan manfaatnya pada tubuh manusia, serta hubungannya dengan terapi untuk pasien penyakit kanker.

Metode

Metode yang digunakan pada *review* ini yaitu studi literatur. Pencarian data ilmiah dilakukan secara daring pada artikel-artikel *open access*. Pencarian dilakukan pada database *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* dengan kata kunci yakni “*Selenium*”, “*Selenoprotein*” “*Selenium and cancer therapy*”, “*Selenium and Chemotherapy*” dan “*Selenium and Radiotherapy*”. Artikel yang disitasi adalah artikel yang ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris yang diterbitkan mulai tahun 2000.

Hasil

Selenoprotein

Selenoprotein adalah protein yang mengandung selenium. Protein ini setidaknya mengandung satu selenosistein yaitu selenium yang terdiri dari asam amino. Fungsi selenosistein beragam tergantung pada sintesis dan sumber selenium di dalam makanan. Kekurangan dan mutasi pada selenoprotein berkaitan dengan berbagai penyakit; menurunnya kekebalan tubuh; adanya gangguan otot, kardiovaskular, dan neurologis; disfungsi hormon endokrin; serta penyakit kanker.⁹ *Keshan-disease*, penyakit kardiomiopati yang terjadi pada penduduk provinsi Keshan di China, dipercaya terjadi

akibat adanya defisiensi selenium. Penyakit *kashin-beck* dan penyakit kretinisme endemis *Myxedematous* diyakini berhubungan erat dengan kekurangan kadar selenium dalam tubuh, karena penyakit-penyakit ini hanya terjadi pada daerah yang memiliki kandungan selenium tanah yang sangat rendah.¹⁰

Hingga saat ini, terdapat 25 jenis selenium

yang terkonjugasi pada protein manusia, dan 24 jenis yang telah teridentifikasi pada protein hewan pengerat. Distribusi selenium menyebar di semua organ tubuh dan memiliki peran penting dalam proses fisiologis.^{6,11-13}

Tabel 1 meringkas jenis-jenis selenoprotein, distribusi dan fungsinya pada tubuh manusia.⁵

Semua senyawa selenoprotein memiliki

Tabel 1 Selenium Terkonjugasi pada Protein Manusia^{5,8}

Protein	Distribusi pada Organ	Lokasi Subseluler	Bobot Molekul (Da)	Fungsi
Kelompok Glutathion Peroksidase (GPx)				
GPx 1 (cGPx)	Tersebar di semua organ, terkonsentrasi tinggi pada eritrosit, liver, ginjal dan paru-paru	Sitoplasma	87000 (tetramer)	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
GPx2 (GPx-GI)	Liver, epitel, saluran pencernaan	Sitoplasma	93000 (tetramer)	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
GPx3 (pGPx)	Plasma	Sekresi	93000 (tetramer)	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
GPx4 (PHGPx)	Testis	Sitoplasma, mitokondria, nukleus	22000	Menghambat peroksidasi lipid
GPx6	Epitel olfaktori, embrio	Sekresi	23000	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
Kelompok Tioredoksin Reduktase (TrxR)				
TrxR1 (TrxnRd1)	Tersebar di semua organ	Sitoplasma, nukleus	60000–108000 (dimer, 4 isoform)	Mereduksi tioredoksin sitosol yang teroksidasi
TrxR2 (Trxnd2)	Tersebar di semua organ, terkonsentrasi tinggi pada prostat, ovari, liver, testis, uterus, usus besar dan usus kecil	Mitokondria	60000–106000 (dimer, 4 isoform)	Pembentukan/ isomerisasi ikatan disulfide selama proses pematangan sperma
TrxR3 (TxnRd2, TGR)	Testis	Sitoplasma, nukleus, RE, mikrosom	75000	Mereduksi tioredoksin mitokondria dan glutaredoksin 2
Kelompok Iodothyronine Deiodinase (DIOs)				
DIO 1	Hati, ginjal, kelenjar pituitari, tiroid, ovarium	RE dan plasma, membran	4000–29000 (9 isoform)	Pengaturan aktivitas hormon tiroid melalui mekanisme deiodinase reduktif
DIO2	Tiroid, hati, otak, syaraf tulang belakang, otot rangka, plasenta, ginjal, pankreas	Membran RE	30000, 34000 (2 isoform)	Pengaturan aktivitas hormon tiroid melalui mekanisme deiodinase reduktif
DIO3	Plasenta, jaringan janin, kulit	Sel dan membran endosom	31000	Pengaturan aktivitas hormon tiroid melalui mekanisme deiodinase reduktif

Keterangan: RE= retikulum endoplasma

Tabel 1 Selenium Terkonjugasi pada Protein Manusia^{5,8} (Tabel Lanjutan)

Protein	Distribusi pada Organ	Lokasi Subseluler	Bobot Molekul (Da)	Fungsi
Kelompok Se-protein 15 dan M				
SeIM	Terutama otak, ginjal, paru-paru, dan jaringan lain	Daerah perinuklear, lumen RE, golgi	14000	Kontrol kualitas pada proses pelipatan protein
Sep15 (15 kDa Se protein)	Level tinggi pada prostat dan kelenjar tiroid, paru, otak, ginjal, sel T H9	Lumen RE	15000,13000 (2 isoform)	Kontrol kualitas pada proses pelipatan protein
Kelompok Se-protein S dan K				
SeIS (VIMP)	Plasma, berbagai jaringan	Membran RE	21000	Berhubungan dengan kesalahan pelipatan protein pada RE
SeIk	Berbagai jaringan; berlimpah di hati	Membran RE	10000	Berhubungan dengan kesalahan pelipatan protein pada RE
Kelompok Protein Rdx				
SeIW (SEPW1)	Berbagai jaringan; berlimpah di otot	Sitoplasma	9000	Regulasi redoks pada protein 14-3-3
SeIH	Berbagai jaringan, terutama di ekspresikan pada embrio dan sel tumor	Nukleus	13000	Pengaturan sintesis GSH dan detoksifikasi enzim fase II
SeIT	Ada dimana-mana	RE, golgi	20000	Pengaturan fungsi sel β pankreas dan homeostatik glukosa
SeIV	Testis	Tidak diketahui	17000	Tidak diketahui
Se-protein Lainnya				
SeIP (SEPP1)	Diekspresikan di liver, hati dan otak, disekresikan pada plasma, juga ditemukan pada ginjal	Disekresikan	45000–57000 (3 isoform, glikosilasi)	Transport Se ke organ perifer dan fungsi antioksidan
SPS2	Liver	Sitoplasma	47000	Sintesis selenofosfat
SeIR (MrsB1, SeIX)	Jantung, liver, otot, ginjal	Sitoplasma, nukleus	5000–14000 (2 isoform)	Memperbaiki metionin yang teroksidasi pada protein
SeIN	Ada dimana-mana; terutama di otot rangka, otak, paru, plasenta	Membran RE	61000–62000 (2 isoform glikolisilasi)	Pengaturan mobilisasi kalsium intraseluler
SeII (hEPTI)	Berbagai jaringan; terutama di otak	Membran RE	45000	Tidak diketahui
SeIO	Berbagai jaringan	Tidak diketahui	73000	Tidak diketahui

Keterangan: RE=retikulum endoplasma

residu asam amino sistein yang berikatan dengan selenium, oleh karena itu senyawa selenoprotein juga seringkali disebut senyawa selenosistein. Sebagian besar selenoprotein memiliki aktivitas antioksidan, namun, secara spesifik selenoprotein diketahui mempunyai hubungan dengan proses regulasi apoptosis, imunomodulasi dan regulasi hormon tiroid.⁵ Glutation peroksidase merupakan kelompok enzim yang berfungsi sebagai antioksidan.

Terdapat delapan bentuk isoform dalam kelompok enzim ini, akan tetapi, hanya lima kelompok yang memiliki residu selenosistein dan mampu mengkatalisis reaksi reduksi hidrogen peroksida dan lipid hiperperoksida.¹⁴ Tioredoksin reduktase (TrxRs) merupakan kelompok enzim homodimer yang termasuk dalam kelompok flavoprotein dari golongan nukleotida piridin oksidoreduktase disulfida. Terdapat tiga isoform yang teridentifikasi pada manusia, yaitu TrxR1, TrxR2, dan TrxR3.¹⁵ Iodotironin deiodinase (DIOs), merupakan tiga kelompok senyawa protein integral yang mempunyai kemiripan struktur. DIO1 dan DIO3 merupakan protein membran plasma, sedangkan DIO2 hanya terdapat pada retikulum endoplasma.¹⁶ Selenoprotein 15 (Sep15) dan Selenoprotein M (SeIM) merupakan golongan oksidoreduktase yang memiliki kemiripan distribusi pada organ, dengan konsentrasi tertinggi dari Se15 terdapat pada prostat, sedangkan konsentrasi tertinggi SeIM pada otak. Selenoprotein S (SeIS) dan K (SeIK), merupakan protein transmembran pada retikulum endoplasma yang memiliki kemiripan struktur, ikatan protein dan proses reaksi pada retikulum endoplasma. Selenoprotein W (SeIW) adalah protein berbobot molekul kecil dengan residu selenosistein Cys-X-X-SeCys, terdistribusi menyebar di semua organ. Selenoprotein H adalah protein nukleolar yang menyerupai tioredoksin.¹⁷ Selenoprotein T (SeIT) termasuk dalam kelompok protein serupa dengan tioredoksin yang diperkirakan berupa

protein transmembran terglykosilasi, tersebar di semua organ dan konsentrasi tertinggi terdapat pada testis.¹⁸ Selenoprotein termasuk dalam kelompok protein serupa tioredoksin yang hanya ditemukan pada spermatosit. Selenoprotein P (SeIP) adalah satu-satunya selenoprotein yang memiliki sepuluh residu sistein, diproduksi di liver dan disekresi ke dalam plasma.¹⁹

Selenoprotein R (SeIR) termasuk dalam kelompok methionine-sulfoksida reduktase yang bertanggung jawab terhadap rekonversi residu metionin dari bentuk teroksidasinya.³ Selenoprotein N (SeIN) adalah glikoprotein yang tersebar di semua organ, terkonsentrasi pada jaringan janin, otot, otak dan paru-paru.¹⁷ Selenoprotein I (SeII) merupakan protein yang berhubungan dengan biosintesis fosfatidiletanolamin.²⁰ Selenoprotein O (SeIO) adalah selenoprotein dengan bobot molekul tertinggi, tetapi belum diketahui fungsinya.¹

Selenium sebagai suplemen antikanker
Peran selenium dalam penyakit kanker telah banyak dibahas dalam berbagai penelitian-penelitian terdahulu. Senyawa selenium dengan redoks aktif diketahui mempunyai potensi sitotoksik dalam menghambat pertumbuhan sel kanker ganas. Akan tetapi, setiap senyawa selenium memiliki pola farmakodinamik dan farmakokinetik yang berbeda sehingga jalur apoptosis untuk setiap senyawa selenium pun berbeda.²¹

Studi epidemiologi menunjukkan terdapat korelasi negatif antara kandungan selenium dalam tanah dengan tingkat kematian suatu populasi akibat kanker. Daerah-daerah yang memiliki kandungan selenium pada tanah yang tinggi menunjukkan tingkat kematian akibat kanker yang rendah. Hubungan yang sama terjadi pada tingkat kadar selenium plasma pada suatu populasi yang berkaitan erat dengan tingkat kejadian untuk beberapa jenis kanker.^{6,22-24} Sebagian besar penelitian tentang penggunaan selenium sebagai suplemen

dalam terapi kanker menunjukkan efek positif terhadap kondisi dan kualitas hidup pasien. Di sisi lain, penggunaan suplemen selenium diketahui tidak mengurangi efektivitas dari radioterapi.²⁵ Tabel 2 menunjukkan hasil dari beberapa studi suplementasi selenium pada pasien yang menjalani radioterapi dan kemoterapi.

Parameter-parameter yang digunakan untuk mengevaluasi efektivitas penggunaan suplemen Se pada pasien radioterapi, antara lain: kadar selenium dalam serum, plasma atau darah total; kandungan mineral darah dan parameter darah lainnya (*aspartate amino transferase* (AST), *alanine amino transferase* (ALT), *gamma glutamyl transpeptidase* (*gamma*-GTP) dan *erythrocyte sedimentation rate* (ERT)); fungsi imun; kualitas hidup; antioksidan enzimatis dan nonenzimatis; dan efek samping untuk radioterapi.²⁶

Pembahasan

Penyertaan suplemen selenium pada pasien yang menjalani radioterapi menunjukkan efek yang positif dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima perlakuan suplementasi selenium. Penelitian penggunaan selenium pada beberapa jenis kanker padat dengan obat kemoterapi cisplatin menunjukkan selenium dapat mengurangi efek samping penggunaan cisplatin yaitu kerusakan ginjal dan supresi sumsum tulang; selenium mungkin dapat menghasilkan indeks terapeutik yang lebih tinggi pada cisplatin dalam kemoterapi kanker klinis.³⁵ Sementara itu, dalam penggunaan selenium pada kanker serviks dengan regimen kemoterapi cisplatin, *cyclophosphamide* dapat menghasilkan peningkatan kadar selenium dalam serum yang signifikan; peningkatan dari aktivitas glutathion peroksidase dalam

Tabel 2 Studi Penggunaan Suplemen Selenium pada Pasien yang Menjalani Radioterapi dan Kemoterapi²

Tipe Kanker	Jenis Sel sebagai Suplemen	Dosis (µg)	Rute Pemberian	Komponen yang Diukur	Hasil
Tumor otak	<i>Natrium Selenite</i>	1000/hari (4–8 minggu)	Infus (selama radioterapi)	Kandungan mineral, Se dan parameter darah yang lain (AST, ALT, <i>gamma</i> -GTP, ESR)	Terjadi penurunan tekanan <i>intracranial</i> secara signifikan pada 76% pasien ²⁷
Kanker kepala dan leher	<i>Natrium Selenite</i>	200/hari (8 minggu)	Oral (selama radioterapi)	Kadar Se Plasma, CTL, MLR, PHA	Peningkatan <i>cell-mediated immune responsiveness</i> secara signifikan ²⁸
Limfedema sekunder	<i>Natrium Selenite</i>	500/hari (4–6 minggu)	Oral (selama radioterapi)	<i>Foldi and Miller Scoring</i> dan kualitas hidup	<i>Foldi and Miller Score</i> : lebih dari 78% menunjukkan peningkatan satu stadium atau lebih ²⁹
Kanker mulut	<i>Natrium Selenite</i>	400/hari (6 bulan)	Oral (selama radioterapi) ³⁰	Kadar Se plasma, enzimatis (GPx dan lain-lain) dan anti oksidan nonenzimatis	Suplementasi meningkatkan system pertahanan enzimatis dan nonenzimatis ³¹
Kanker serviks (n=11); kanker uterin (n=70)	<i>Natrium Selenite</i>	500/hari (300 hari)	Oral (selama radioterapi)	Kadar Se darah total	Signifikan secara statistik dalam menurunkan jumlah episode dan keparahan RT-induced diarrhea ²⁵
Kanker kepala dan leher (n=39)	<i>Natrium Selenite</i>	500/hari (300 hari)	Oral (selama radioterapi)	Evaluasi efek samping	Mengurangi perkembangan <i>dysphagia</i> selama radioterapi ³²

Tabel 2 Studi Penggunaan Suplemen Selenium pada Pasien yang Menjalani Radioterapi dan Kemoterapi² (Tabel Lanjutan)

Tipe Kanker	Jenis Sel sebagai Suplemen	Dosis (μg)	Rute Pemberian	Komponen yang Diukur	Hasil
Kanker serviks (n=31)	Selenium	200/3 bulan	Siklus pertama regimen kemoterapi (cisplatin, <i>cyclophosphamide</i>)	Kadar Se dalam serum dan rambut, aktivitas GSH-Px, kadar <i>melandialdehyde</i> (MDA) dalam serum	Peningkatan kadar selenium serum yang signifikan, dan aktivitas glutathion peroksidase ³³
<i>Non-Hodgkin's lymphoma</i> (n=50)	<i>Sodium Selenite</i>	200/5 hari	Oral/3–7 hari kemoterapi dengan <i>cyclophosphamide</i> , <i>doxorubicin</i> , <i>oncovine</i> , dan <i>prednisone</i> (CHOP)	Skrining klinik, darah rutin, serum, hati, cairan otak, sumsum tulang, <i>immunophenotyping</i> , histopatologi, ECG radiologi, dan <i>echocardiography</i>	Penurunan <i>hematotoxicity</i> yang signifikan, peningkatan yang signifikan dalam tingkat remisi, dan pada keseluruhan kelangsungan hidup rata-rata ³⁴
Tumor padat: Kanker paru, karsinoma epidermoid, adenokarsinoma, kanker lambung, kanker esofagus, kanker kolon (n=41)	<i>Seleno-kappa karagenan</i>	4000	4 hari sebelum dan 4 hari sesudah kemoterapi cisplatin	Kadar selenium dalam serum, fungsi ginjal, fungsi hati, hematologi rutin, hubungan selenium dengan toksisitas cisplatin: toksisitas ginjal dan hati, supresi sumsum tulang	Penggunaan bersama selenium dan cisplatin mengurangi efek samping kerusakan ginjal dan supresi sumsum tulang akibat kemoterapi ³⁵

sel darah merah setelah dua dan tiga bulan dan jumlah leukosit setelah tiga bulan; pengurangan alopesia yang signifikan; rasa sakit; sakit perut; rasa lemah; dan hilangnya nafsu makan.³³ Selenium dengan kemoterapi CHOP pada *non-Hodgkin's lymphoma* dapat mengurangi hematoksisitas dan meningkatkan kelangsungan hidup penderita.³⁶

Dosis pemberian suplemen selenium untuk terapi kanker juga harus diperhatikan. Pemberian dosis konsumsi selenium per hari dan waktu pemberian untuk terapi pada jenis penyakit kanker bervariasi. Kelebihan kadar selenium dalam serum dilaporkan juga dapat berefek menimbulkan penyakit lain seperti diabetes tipe 2.⁶ Berdasarkan hasil studi yang dilakukan pada masyarakat Polandia, kadar selenium normal dalam serum darah manusia adalah $63,5 \pm 18,1 \mu\text{g Se/L}$.³⁷ Konsentrasi selenium dalam serum yang melebihi $132,5$

$\mu\text{g/L}$ diketahui positif dapat meningkatkan prevalensi dari penyakit diabetes tipe 2.³⁸ Sementara itu, pemberian suplemen selenium pada terapi kanker dengan dosis 200–400 $\mu\text{g/hari}$ selama waktu 6 bulan pada partisipan berjenis kelamin laki laki yang memiliki risiko tinggi kanker prostat menunjukkan tidak terdapat pengaruh terhadap peningkatan kadar glukosa pada serum sehingga tidak menunjukkan efek diabetogenik.³⁹ Hal ini sejalan dengan studi *Prevention of Cancer by Intervention with Selenium* (PRECISE) pada partisipan 60–74 tahun yang juga diberikan suplemen selenium dengan dosis 100, 200, 300 $\mu\text{g/hari}$, diperoleh bahwa kadar selenium dalam serum rata-rata adalah $92 \mu\text{g/L}$ dan tidak berefek pada kadar adiponektin plasma yang merupakan prediktor diabetes tipe 2.⁴⁰ *Recommended Dietary Allowance* (RDA) secara umum merekomendasikan asupan

selenium untuk pria dan wanita adalah 55 µg per hari dengan batas *Upper Intake Level* (UL) bagi dewasa yakni 400 µg (5,1 µmol)/hari, hal ini didasarkan pada selenosis yang merupakan efek samping dari kelebihan selenium.⁴¹

Simpulan

Selenium merupakan mikronutrien penting bagi tubuh manusia. Distribusi selenium yang tersebar pada semua organ tubuh berakibat pada fungsi dan efeknya menjadi kompleks. Namun, di samping kompleksitas selenium, karakteristik tersebut menjadikan selenium sebagai unsur mikronutrien yang menarik untuk dimanfaatkan dan dikembangkan lebih luas, baik sebagai agen terapi maupun sebagai komponen suplemen dalam pencegahan penyakit, termasuk berbagai jenis penyakit kanker. Dosis dan lama pemberian selenium sebagai terapi kanker berbeda pada jenis kanker, dosis yang umum digunakan dalam penelitian sebagai terapi kanker yaitu sebesar 100–400 µg per hari; dosis ini diketahui tidak menimbulkan risiko diabetogenik dan selenosis.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Weekley CM, Harris HH. Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease. *Chem Soc Rev.* 2013; 42(23):8870. doi: 10.1039/C3CS60272A
2. Schwarz K, Stesney JA, Foltz CM. Relation between selenium traces in L-cystine and protection against dietary liver necrosis. *Metabolism.* 1959;8:88–90.
3. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* 2014; 94(3):739–77. doi: 10.1152/physrev.00039.2013
4. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57(3):134–44.
5. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics.* 2014;6(1):25–54. doi: 10.1039/C3MT00185G
6. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379(9822):1256–68. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
7. Shen CL, Song W, Pence BC. Interactions of selenium compounds with other antioxidants in DNA damage and apoptosis in human normal keratinocytes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(4): 385–90.
8. Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB Life.* 2016;68(2):97–105. doi: 10.1002/iub.1466.
9. Bellingier FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J.* 2009;422(1):11–22. doi: 10.1042/BJ20090219
10. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(7):1337–83. doi: 10.1089/ars.2010.3275
11. Labunskyy VM, Lee BC, Handy DE, Loscalzo J, Hatfield DL, Gladyshev VN. Both maximal expression of selenoproteins

- and selenoprotein deficiency can promote development of type 2 diabetes-like phenotype in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(12):2327–36. doi: 10.1089/ars.2010.3526
12. Shanu A, Groebler L, Kim HB, Wood S, Weekley CM, Aitken JB, et al. Selenium inhibits renal oxidation and inflammation but not acute kidney injury in an animal model of rhabdomyolysis. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(7):756–69. doi: 10.1089/ars.2012.4591
 13. Seale LA, Gilman CL, Hashimoto AC, Ogawa-Wong AN, Berry MJ. Diet-induced obesity in the selenocysteine lyase knockout mouse. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(10):761–74. doi: 10.1089/ars.2015.6277
 14. Gromer S, Eubel JK, Lee BL, Jacob J. Human selenoproteins at a glance. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(21):2414–37. doi: 10.1007/s00018-005-5143-y
 15. Arnér ESJ. Focus on mammalian thioredoxin reductases-Important selenoproteins with versatile functions. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(6):495–526. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.01.014
 16. Baqui M, Botero D, Gereben B, Curcio C, Harney JW, Salvatore D, et al. Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J Biol Chem*. 2003;278(2):1206–11. doi: 10.1074/jbc.M210266200
 17. Shchedrina VA, Kabil H, Vorbruggen G, Lee BC, Turanov ATA, Hirosawa-Takamori M, et al. Analyses of fruit flies that do not express selenoproteins or express the mouse selenoprotein, methionine sulfoxide reductase B1, reveal a role of selenoproteins in stress resistance. *J Biol Chem*. 2011;286(34):29449–61. doi: 10.1074/jbc.M111.257600.
 18. Grumolato L, Ghzili H, Montero-Hadjadje M, Gasman S, Lesage J, Tanguy Y, et al. Selenoprotein T is a PACAP-regulated gene involved in intracellular Ca²⁺ mobilization and neuroendocrine secretion. *FASEB J*. 2008;22(6):1756–68. doi: 10.1096/fj.06-075820
 19. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 2007;9(7):775–806. doi: 10.1089/ars.2007.15.28
 20. Horibata Y, Hirabayashi Y. Identification and characterization of human ethanolamine phosphotransferase 1. *J Lipid Res*. 2007;48(3):503–8. doi: 10.1194/jlr.C600019JLR200
 21. Wallenberg M, Misra S, Björnstedt M. Selenium cytotoxicity in cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(5):377–86. doi: 10.1111/bcpt.12207
 22. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, Sokoll LJ, Landis P, Nelson WG, et al. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol*. 2001;166(6):2034–8. doi: 10.1016/S0022-5347(05)65500-0
 23. Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Meplan C, Freisling H, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1149–61. doi: 10.1002/ijc.29071
 24. Jung HJ, Seo YR. Current issues of selenium in cancer chemoprevention. *Biofactors*. 2010;36(2):153–8. doi: 10.1002/biof.81.
 25. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorca R, Baaske D, Reichl B, et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):828–35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.013.
 26. Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C, Kameo S, Nakano T, Koyama H, et al. Updates on clinical studies of selenium

- supplementation in radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):125. doi: 10.1186/1748-717X-9-125
27. Pakdaman A. Symptomatic treatment of brain tumor patients with sodium selenite, oxygen, and other supportive measures. *Biol Trace Elem Res*. 1998;62(1–2):1–6. doi: 10.1007/BF02820015
28. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Glickman R, Schneider K, Rothstein S, Cooper J, et al. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2000;73(2):97–111. doi: 10.1385/BTER:73:2:97
29. Micke O, Bruns F, Mücke R, Schäfer U, Glatzel M, DeVries AF, et al. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(1):40–9. doi: 10.1016/S0360-3016(02)04390-0
30. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehrab O, Guigó R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003;300(5624):1439–43. doi: 10.1126/science.1083516
31. Elango N, Samuel S, Chinnakkannu P. Enzymatic and non-enzymatic antioxidant status in stage (III) human oral squamous cell carcinoma and treated with radical radio therapy: Influence of selenium supplementation. *Clin Chim Acta*. 2006; 373(1–2):92–8. doi: 10.1016/j.cca.2006.05.021
32. Büntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Riedel T. C-Selenium in head and neck cancer dysphagia. 2010;1832:1829–32.
33. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2004;93(2):320–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.013
34. Asfour IA, Fayek M, Raouf S, Soliman M, Hegab HM, El-Desoky H, et al. The impact of high-dose sodium selenite therapy on Bcl-2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: Correlation with response and survival. *Biol Trace Elem Res*. 2007;120(1–3):1–10. doi: 10.1007/s12011-007-0029-5
35. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, Zhou MZ, Song XM, Zhang BZ, et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elem Res*. 1997;56(3):331–41. doi: 10.1007/BF02785304
36. Tinggi U. Selenium: Its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med*. 2008;13(2):102–8. doi: 10.1007/s12199-007-0019-4
37. Kłapcińska N, Poprzęcki S, Danch A. Blood selenium concentration of residents of Upper Silesia: Relation to age and gender. *Polish J Environ Stud*. 2006;15(5):753–8.
38. Wang XL, Yang TB, Wei J, Lei GH, Zeng C. Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: A non-linear dose–response meta-analysis of observational studies. 2016;15(1):15-48.
39. Algotar AM1, Hsu CH, Singh P, Stratton SP. Selenium supplementation has no effect on serum glucose levels in men at high risk of prostate cancer. *J Diabetes*. 2013;5(4):465–70. doi: 10.1111/1753-0407.12041
40. Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S. A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One*. 2012;7(9):e45269. doi: 10.1371/journal.pone.0045269
41. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compound. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington (DC); National Academies Press (US): 2000.