

Perubahan Kualitas Hidup dan Nilai CD4+ Pasien HIV/AIDS dengan Pemberian Ramuan Jamu Immunostimulan di Sragen

Peristiwa R. W. Astana, Danang Ardiyanto, Tofan A. Mana

Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Karanganyar, Indonesia

Abstrak

Kualitas hidup merupakan salah satu penilaian tingkat keberhasilan suatu terapi. Kualitas hidup yang tinggi akan meningkatkan tingkat kesembuhan serta menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit. Studi ini dilakukan dalam rangka program Sainifikasi Jamu untuk mendapatkan informasi tentang ramuan jamu immunostimulan dalam meningkatkan kualitas hidup penderita HIV/AIDS. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni sampai Oktober tahun 2015 di Komisi Penanggulangan AIDS (KPA) Kabupaten Sragen. Ramuan jamu immunostimulan dapat diberikan sebagai terapi komplementer bersama terapi antiretroviral (ARV). Ramuan jamu yang digunakan adalah 14 gram rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), 14 gram temu mangga (*Curcuma mangga*), dan 14 gram herba meniran (*Phyllanthus niruri*) dalam bentuk rebusan dibandingkan plasebo. Penelitian ini menggunakan metode *quasi-experimental pre* dan *posttest* dengan total 60 subjek penderita HIV/AIDS di Sragen. Intervensi dilakukan selama 28 hari dengan mengamati skor *World Health Organization Quality of Life-HIV BREF* (WHOQOL-HIV BREF) dan nilai CD4+. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ramuan jamu immunostimulan menaikkan rata-rata skor WHOQOL-HIV BREF pada domain psikologi, kemandirian, dan kesehatan umum secara bermakna ($p=0,014$; $0,030$; $0,003$) dan mempertahankan nilai CD4+ subjek ramuan jamu. Ramuan jamu memberikan perubahan terhadap kualitas hidup subjek terutama pada domain psikologi, kemandirian, dan kesehatan umum serta mempertahankan nilai CD4+.

Kata kunci: CD4+, kualitas hidup, ramuan jamu

Changes in Quality of Life and CD4+ Value on HIV/AIDS Patients with Immunostimulant Jamu Formula in Sragen Regency

Abstract

Quality of life is one of parameters to assess a therapeutic goal. Higher quality of life will increase percentage of survival as well as decrease morbidity and mortality of disease. This study was a part of Sainifikasi Jamu program, and aimed to provide information about efficacy of immunostimulant herb formula in improving quality of life HIV/AIDS patients. Immunostimulant jamu formula was given as complementary therapy along with antiretroviral (ARV) therapy. The jamu formula consisted of 14g java turmeric (*Curcuma xanthorrhiza*) rhizome, 14g mango turmeric (*Curcuma mangga*) rhizome, and 14g meniran (*Phyllanthus niruri*) herbs. The jamu formula was given for 28-day intervention and compared with placebo. This research was conducted on June–October 2015 at National AIDS Commission of Sragen Regency, Central Java. This study used quasi experimental pre and posttest method, involving 60 participants whom diagnosed with HIV/AIDS in Sragen Regency. The results showed that the immunostimulant jamu formula increased the mean scores of World Health Organization Quality of Life-HIV BREF (WHOQOL-HIV BREF) in psychology, independence, and general health domain significantly ($p=0.014$; 0.030 ; 0.003) and maintained the CD4+ values. Immunostimulant jamu formula changes the quality of life of subjects especially in the domain of psychology, independence, and general health, and can maintain the CD4+ values.

Keywords: CD4+, jamu formula, quality of life

Korespondensi: dr. Peristiwa R. W. Astana, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Karanganyar, Jawa Tengah 57792, Indonesia, *email:* drwdhiastana@gmail.com

Naskah diterima: 27 Februari 2018, Diterima untuk diterbitkan: 18 Oktober 2018, Diterbitkan: 1 Desember 2018

Pendahuluan

Terdapat satu kasus *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/AIDS) baru setiap 25 menit di Indonesia. Setiap lima kasus HIV/AIDS, satu di antaranya berusia di bawah 25 tahun.¹ Kabupaten Sragen menjadi salah satu kabupaten dengan risiko tinggi penyebaran HIV/AIDS di Jawa Tengah. Jumlah orang dengan HIV/AIDS (ODHA) di Sragen mencapai 400 orang berdasarkan data tahun 2015. Penanggulangan HIV/AIDS di kabupaten Sragen yang belum sepenuhnya dijalankan secara maksimal menjadi penyebab penanganan kasus ini seperti berjalan di tempat.²

Terapi antiretroviral (ARV) merupakan satu-satunya pengobatan HIV/AIDS. Salah satu masalah dalam pemberian ARV yang menjadi perhatian adalah efek samping yang merugikan, seperti mual, anxietas, anoreksia, insomnia, serta adanya gangguan penglihatan dan pengecap. Efek samping tersebut dapat memengaruhi kualitas hidup penderita HIV/AIDS³ dan dapat berakibat pada berkurangnya kepatuhan pasien sehingga efektivitasnya menjadi belum optimal. Adanya peningkatan kualitas hidup pada ODHA juga merupakan faktor yang perlu diperhatikan. Semakin tinggi kualitas hidup ODHA, semakin tinggi pula kemampuannya dalam mengatasi penyakit tersebut.⁴ Oleh karena itu, diperlukan suatu terobosan untuk mengurangi efek samping pengobatan dan meningkatkan kualitas hidup penderita.

Jamu telah lama digunakan untuk menjaga kesehatan dan mengobati penyakit. Budaya minum jamu sangat erat dengan kebudayaan masyarakat. Hal ini diperkuat dengan hasil Risesdas tahun 2013 bahwa sebanyak 46,4% penduduk Jawa Tengah menggunakan jamu sebagai pengobatan tradisional,⁵ dan terdapat potensi untuk menjadikan jamu sebagai terapi komplementer bagi pasien HIV/AIDS.

Penurunan daya tahan tubuh penderita HIV/AIDS berakibat pada munculnya infeksi

oportunistik dan juga berbagai komplikasi. Seringkali kematian ODHA disebabkan oleh komplikasi yang dideritanya, oleh karena itu diperlukan suatu imunostimulan yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh ODHA guna mengurangi terjadinya infeksi.⁶ Peningkatan daya tahan tubuh diperlukan untuk perubahan kualitas hidup ODHA sehingga ODHA dapat menjalankan tugasnya dengan baik. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan bukti ilmiah mengenai khasiat ramuan jamu imunostimulan terhadap perubahan kualitas hidup dan nilai CD4+ dari penderita HIV/AIDS di Kabupaten Sragen.

Metode

Penelitian ini dilakukan oleh jejaring dokter Saintifikasi Jamu di Kabupaten Sragen, dan berjalan mulai Maret sampai dengan Desember 2015. Desain penelitian menggunakan *quasi experimental pre and posttest* dengan intervensi selama 28 hari. Persetujuan etik didapatkan dari Komisi Etik Badan Litbang Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dengan nomor LB.02.02/5.2/KE.418/2015.

Bahan baku yang dipakai sebagai simplisia diambil dari Magelang dan kebun Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional, (B2P2TOOT) Tawangmangu. Determinasi dan standarisasi dilakukan di laboratorium B2P2TOOT. Simplisia yang telah memenuhi standar lalu dikemas dengan dosis yang sesuai yaitu dalam satu kemasan untuk sehari. Satu kemasan ini mengandung sebanyak 14 gram rimpang temulawak, 14 gram temu mangga, dan 14 gram herba meniran, yang direbus dengan 600 ml air dan diminum 2 kali sehari. Perbandingan yang digunakan pada penelitian ini adalah plasebo berisi pati yang diminum 1 kali sehari. Setiap subjek penelitian didampingi seorang pengawas minum jamu (keluarga atau teman) yang ditunjuk oleh subjek penelitian. Pengawas minum jamu bertugas menyiapkan ramuan jamu siap minum dengan berdasarkan

penjelasan dokter peneliti.

Penelitian ini menggunakan rebusan simplisia rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), temu mangga (*Curcuma mangga*), dan herba meniran (*Phyllanthus niruri*). Kandungan meniran yang berupa alkaloid dan saponin, beraktivitas menstimulasi sel yang berfungsi sebagai pertahanan tubuh yaitu interferon dan interleukin. Adanya flavonoid dan senyawa fenol berperan dalam mengikat radikal bebas. Kerusakan sel yang cepat dipengaruhi oleh banyaknya radikal bebas yang tinggi di dalam tubuh. Aktivitas pengikatan radikal bebas oleh flavonoid dan senyawa fenol disebut dengan antioksidan.⁷ Secara umum, mekanisme zat aktif dalam tanaman obat bersifat antioksidan. Antioksidan adalah zat aktif yang memiliki potensi untuk memodulasi sistem imun dan dapat digunakan sebagai komplementer pada terapi ARV.⁸

Temulawak mengandung kurkumin dan xantorrhizol yang meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel imun melalui jalur NF- κ B. Aktivitas minyak atsiri temulawak juga dapat menstimulasi proliferasi limfosit. Ekstrak temulawak mempunyai aktivitas tinggi dalam menghambat radikal bebas yang berpengaruh dalam sistem kekebalan tubuh.^{9,10} Kurkumin memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dalam menurunkan jumlah radikal bebas di dalam tubuh. Selain mengandung kurkumin, temu mangga juga mengandung aktivitas antijamur. Temu mangga memiliki potensi terkuat di antara jenis Zingiberaceae lain. Hal ini bermanfaat bagi penderita HIV/AIDS yang mengalami infeksi jamur karena menurunnya daya tahan tubuh.^{11,12}

Subjek dalam studi ini adalah pasien HIV/AIDS yang menjalani terapi ARV, dengan kriteria inklusinya adalah terdiagnosis HIV/AIDS dengan usia 20–50 tahun; mendapat terapi ARV dengan rutin; sukarela dan setuju mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Kriteria eksklusinya adalah kondisi komorbid seperti

penyakit ginjal, hati, jantung berat, karsinoma, penyakit paru berat; faktor psikologis yang menyebabkan pasien tidak dapat mengikuti penelitian; hipersensitif terhadap jamu, diperoleh melalui anamnesis penggunaan jamu atau obat herbal sebelumnya; dan hamil.

Penilaian kualitas hidup penderita dilakukan dengan menggunakan WHOQOL-HIV BREF yang merupakan kuesioner yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO). Kuesioner ini terdiri dari 26 item pertanyaan yang dibagi ke dalam 7 (tujuh) domain, yakni: (1) fisik, (2) psikologi, (3) kemandirian, (4) hubungan sosial, (5) lingkungan, (6) spiritual, dan (7) kesehatan umum. Metode ini pernah diuji validitasnya pada pasien HIV di Taiwan. Hasil pengujian tersebut menunjukkan metode WHOQOL-HIV BREF valid dan terpercaya.¹³ Adanya peningkatan nilai kuesioner pada tiap kali pengukuran menunjukkan terdapat peningkatan pada kualitas hidup subjek uji. Penelitian kuesioner WHOQOL-HIV BREF yang diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia, membuktikan bahwa kuesioner ini sah dan handal.¹⁴

Subjek penelitian diwawancara pada hari ke-0, ke-14, dan ke-28 untuk mendapatkan nilai kuesioner. Pemeriksaan CD4+ dilakukan oleh Laboratorium Prodia Surakarta untuk melengkapi data dalam evaluasi khasiat ramuan jamu. CD4+ merupakan representasi tingkat kerentanan penderita HIV/AIDS terhadap penyakit atau infeksi. Pemeriksaan ini dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-28.

Pengujian distribusi data dilakukan dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil uji memperlihatkan data terdistribusi normal. Perbandingan karakteristik antara subjek yang mendapat ramuan jamu dengan plasebo dilakukan dengan uji *Chi-Square*, sedangkan penilaian ada atau tidaknya perubahan setiap domain antara hari ke-0 dengan hari ke-14 dan 28 dalam satu kelompok menggunakan uji T sampel berpasangan. Uji perbedaan skor domain antar kelompok pada hari pengukuran

Tabel 1 Karakteristik Subjek Kelompok Ramuan Jamu dan Plasebo

Karakteristik	Ramuan (n)	Plasebo (n)	Total (n)	Nilai p
Usia (tahun)				0,210
17–25	2	3	5	
26–35	10	14	24	
36–45	17	12	29	
46–55	1	1	2	
Jenis Kelamin				0,654
Laki-laki	8	9	17	
Perempuan	22	21	43	
Status Pernikahan				0,116
Belum menikah	2	1	3	
Menikah	14	16	30	
Tinggal bersama	0	0	0	
Cerai pisah	2	1	3	
Cerai mati	12	12	24	
Indeks Massa Tubuh				0,084
<i>Underweight</i>	2	3	5	
Normal	17	20	37	
<i>Overweight</i>	11	7	18	

yang sama menggunakan uji T independen. Perbandingan kadar CD4+ hari ke-0 dengan hari ke-28 masing-masing kelompok dilakukan menggunakan uji T sampel berpasangan.

Hasil

Berdasarkan hasil randomisasi, sebanyak 32 orang masuk dalam kelompok formula jamu, dan 31 orang dalam kelompok obat plasebo. Pada kelompok jamu, terdapat 2 orang *drop out* dari penelitian karena mengundurkan diri. Pada kelompok obat plasebo, 1 orang *drop out* karena tidak dapat dihubungi lagi. Pasien yang menyelesaikan penelitian sebanyak 60 subjek yaitu 30 subjek pada kelompok jamu dan 30 subjek pada kelompok plasebo.

Berdasarkan Tabel 1, dapat dilihat bahwa secara statistik variabel umur, jenis kelamin, pekerjaan dan indeks masa tubuh (IMT) subjek penelitian antara kelompok jamu dan plasebo memiliki nilai $p > 0,05$, sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara karakteristik subjek di antara kedua kelompok. Sebanyak 53 subjek termasuk dalam

usia kerja dan lebih dari separuh (72%) adalah perempuan.

Terdapat 7 (tujuh) domain yang diukur, yaitu domain fisik, psikologis, kemandirian, sosial, lingkungan, spiritual, hubungan sosial dan kesehatan umum. Adanya kenaikan rata-rata skor masing-masing domain menandakan adanya perbaikan dalam kualitas hidup subjek setelah perlakuan. Dari Tabel 2, dapat dilihat bahwa nilai skor rata-rata tertinggi subjek jamu dari hasil pengisian kuesioner hari ke-0 adalah 14,90 pada domain spiritual. Demikian halnya pada subjek plasebo, domain spiritual memiliki rata-rata skor tertinggi yaitu 15,60. Di lain pihak, rata-rata terendah pada subjek jamu yakni dalam domain lingkungan dengan skor 13,58 dan pada subjek plasebo juga dalam domain lingkungan dengan rata-rata 13,71.

Tabel 3 merupakan analisis perbandingan skor WHOQOL-HIV BREF antara pada saat awal intervensi (hari ke-0) dengan hari ke-14 dan 28 pada tiap-tiap kelompok. Subjek jamu mengalami peningkatan yang signifikan ($p = 0,006$) pada domain kesehatan umum di hari ke-14, sedangkan perbandingan skor hari ke-

Tabel 2 Rata-Rata Skor WHOQOL-HIV BREF Kelompok Jamu dan Plasebo

Domain	Ramuan Jamu			Plasebo		
	Hari-0	Hari-14	Hari-28	Hari-0	Hari-14	Hari-28
Fisik	14,33	14,50	14,50	15,03	15,13	15,26
Psikologi	14,40	14,50	14,50	15,49	15,14	15,20
Kemandirian	14,30	15,30	15,30	15,00	15,20	15,10
Hubungan sosial	14,56	14,76	14,76	13,86	13,56	13,73
Lingkungan	13,58	14,05	14,03	13,71	13,81	13,88
Spiritual	14,90	14,90	15,16	15,60	15,70	15,30
Kesehatan umum	3,63	3,75	3,9	3,75	3,87	3,72

28 dengan hari ke-0 memperlihatkan adanya dua domain, yaitu domain psikologi dan kesehatan umum, yang mengalami peningkatan yang signifikan ($p < 0,05$). Terdapat lima domain yang rata-rata skornya meningkat namun tidak terlihat signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Pada kelompok subjek plasebo, domain kesehatan umum mengalami perubahan yang signifikan ($p < 0,05$) pada perbandingan skor hari ke-14 dengan hari ke-0. Domain lain subjek plasebo mengalami peningkatan namun tidak terlihat signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Pada Tabel 4, dapat dilihat rata-rata skor WHOQOL-HIV BREF antara kelompok subjek jamu dibandingkan plasebo. Perbandingan ini dilakukan pada skor hari yang sama yaitu hari ke-0, 14, dan 28. Hasil perbandingan skor hari ke-0, tidak terdapat perbedaan yang

signifikan ($p > 0,05$) antara kelompok jamu dan plasebo. Hal ini menunjukkan *baseline* skor WHOQOL-HIV BREF kedua kelompok adalah sebanding. Terdapat enam domain yang mengalami peningkatan, namun apabila dibandingkan, hasilnya tidak ada perbedaan yang signifikan antarkedua kelompok subjek ($p < 0,05$). Hanya domain hubungan sosial yang mengalami perubahan yang signifikan baik pada hari ke-14 maupun hari ke-28 dengan masing-masing nilai $p = 0,019$ dan $0,029$.

Setelah diintervensi selama 28 hari, pada parameter CD4+ terdapat peningkatan pada 20 subjek ramuan jamu dan 8 subjek kelompok plasebo. Sebaliknya, terdapat beberapa subjek yang mengalami penurunan CD4+ yaitu 10 subjek pada kelompok jamu dan 8 subjek pada kelompok plasebo.

Tabel 3 Uji T Sampel Berpasangan Rata-Rata Skor WHOQOL-HIV BREF Masing-Masing Kelompok

Domain	Ramuan Jamu		Plasebo	
	Hari-0 dengan Hari-14 (Nilai p)	Hari-0 dengan Hari-28 (Nilai p)	Hari-0 dengan Hari-14 (Nilai p)	Hari-0 dengan Hari-28 (Nilai p)
Fisik	0,665	0,269	0,676	0,354
Psikologi	0,684	0,014*	0,136	0,222
Kemandirian	0,059	0,030*	0,613	0,787
Hubungan sosial	0,532	0,406	0,293	0,670
Lingkungan	0,133	0,050	0,601	0,382
Spiritual	0,998	0,438	0,769	0,349
Kesehatan umum	0,006*	0,003*	0,006*	0,536

*Signifikan bila nilai $p < 0,05$

Tabel 4 Uji T Independen Rata-Rata Skor WHOQOL-HIV BREF Antarkelompok

Domain	Hari-0 (Nilai p)	Hari-14 (Nilai p)	Hari-28 (Nilai p)
Fisik	0,210	0,225	0,441
Psikologi	0,073	0,123	0,546
Kemandirian	0,134	0,835	0,764
Hubungan sosial	0,087	0,019*	0,029*
Lingkungan	0,714	0,467	0,649
Spiritual	0,426	0,271	0,85
Kesehatan umum	0,425	0,437	0,202

*Signifikan bila nilai $p < 0,05$

Hasil uji T sampel berpasangan antara kadar CD4+ pada hari ke-0 dengan hari ke-28 diperoleh nilai $p=0,210$ (Tabel 3). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara rata-rata CD4+ hari ke-0 dan ke-28. Nilai *baseline* kedua kelompok adalah sebanding. Pada kelompok subjek jamu, tidak ada perbedaan signifikan pada nilai CD4+ setelah 28 hari perlakuan, sedangkan pada kelompok plasebo, rata-rata CD4+ setelah 28 hari mengalami penurunan dari 432,37 menjadi 388,70. Berdasarkan hasil uji T sampel berpasangan, didapatkan nilai $p=0,023$. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan kadar CD4+ tersebut signifikan secara statistik (Tabel 5).

Pembahasan

Kualitas hidup subjek ODHA merupakan pandangan setiap individu dalam menjalani kehidupan sehari-hari. Budaya masyarakat dan norma-norma lingkungan berpengaruh terhadap kekhawatiran, tujuan, dan harapan pada ODHA. Penelitian ini memperlihatkan bahwa domain kesehatan umum subjek uji kedua kelompok mulai meningkat pada hari

ke-14, sedangkan untuk domain psikologi dan kemandirian terlihat berbeda pada hari ke-28.

Aspek kesehatan umum kelompok subjek jamu maupun plasebo mengalami peningkatan yang signifikan. Kesehatan umum merupakan perspektif dari seorang yang menderita HIV/AIDS terhadap kondisi kesehatan tubuhnya sendiri. Kepatuhan pasien dalam meminum ARV dapat meningkatkan keyakinan pasien sehingga menaikkan persepsi akan kesehatan mereka.¹⁵ Pada penelitian ini, aspek kesehatan umum subjek uji kelompok jamu meningkat secara signifikan pada hari ke-14 dan ke-28, sedangkan untuk kelompok plasebo meningkat pada hari ke-14. Hal ini kemungkinan karena tingkat kepatuhan subjek minum jamu atau plasebo selama penelitian tergolong tinggi. Berdasarkan penelitian sebelumnya, aspek persepsi kesehatan umum tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap kualitas hidup seseorang.¹⁶

Domain psikologi dan spiritual memiliki pengaruh terhadap kualitas hidup walaupun tidak sekuat pengaruh domain hubungan sosial, lingkungan, kemandirian dan fisik.¹⁷ Semakin meningkat skor domain-domain di atas, dapat

Tabel 5 Perbandingan Nilai CD4+ Ramuan Jamu dan Plasebo

Pengukuran	Ramuan Jamu			Plasebo		
	Rata-rata	SD	Nilai p	Rata-rata	SD	Nilai p
Hari ke-0	273,47	197,771	-	432,37	241,098	-
Hari ke-28	282,20	198,668	0,21	388,70	224,118	0,023*

Keterangan: SD=Standar Deviasi; *Signifikan bila nilai $p < 0,05$

dikatakan ada perbaikan pada kualitas hidup subjek. Pada kelompok subjek jamu, domain psikologi dan kemandirian meningkat secara signifikan walaupun tidak ada referensi yang menyebutkan mekanismenya.

Adanya peningkatan pada skor kuesioner WHOQOL-HIV BREF, terutama pada domain hubungan sosial kelompok subjek jamu, dapat menjadi salah satu alasan pemberian jamu ini untuk ODHA. Temulawak dan temu mangga mengandung kurkumin yang secara empiris digunakan untuk meningkatkan kebugaran.¹⁸ Tingkat kebugaran yang baik akan membantu kemampuan kognitif ODHA dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Hubungan sosial seseorang akan meningkat jika pandangan saat menjalani kehidupan sehari-hari juga membaik.¹⁹

Jumlah normal CD4+ adalah 500–1000 sel/mm³ darah. Semakin tinggi CD4+, maka akan semakin tinggi juga kemampuan tubuh dalam mempertahankan diri dari komplikasi-komplikasi yang berhubungan dengan HIV/AIDS khususnya mencegah terjadinya infeksi oportunistik. Kenaikan jumlah sel CD4+ pada subjek yang memperoleh jamu dapat menjadi pertimbangan dalam pemberian jamu sebagai suatu komplementer obat HIV/AIDS. Meniran telah terbukti dapat menghambat replikasi virus HIV-1 dengan konsentrasi efektif 50% di rentang 0,9–7,6 µg/mL. Penelitian mengenai ayurveda mencatat penggunaan herba meniran sebagai antivirus.²⁰

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam pelaksanaannya. Kualitas hidup merupakan parameter yang dilihat perbedaannya dalam jangka waktu lama. Intervensi yang diberikan selama 28 hari dapat dikatakan relatif singkat untuk mengetahui perubahan kualitas hidup dari subjek penelitian. Pada penelitian ini, penderita HIV/AIDS telah mendapatkan terapi minimal sejak dua tahun sebelumnya. Hal ini mengakibatkan sebagian besar subjek telah menerima keadaan penyakitnya. Oleh karena itu, diperlukan waktu perlakuan yang lebih lama untuk menilai perubahan kualitas hidup

penderita HIV/AIDS.

Simpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ramuan jamu imunostimulan memberikan perubahan terhadap kualitas hidup terutama pada domain psikologi, kemandirian, dan kesehatan umum pada penderita HIV/AIDS di Kabupaten Sragen dan mempertahankan nilai CD4+.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada PPI Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT), dokter, apoteker, analis laboratorium, dokter saintifikasi jamu Kabupaten Sragen, Komisi Penanggulangan AIDS (KPA) Kabupaten Sragen, serta pegawai di Klinik Saintifikasi Jamu Hortus Medicus Tawangmangu.

Pendanaan

Penelitian ini dibiayai oleh DIPA Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Tawangmangu.

Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Unicef Indonesia. Respon terhadap HIV & AIDS, 2012 [diunduh 3 Januari 2017]. Tersedia dari: [http://www.unicef.org/indonesia/id/A4Unicef Indonesia](http://www.unicef.org/indonesia/id/A4Unicef%20Indonesia).
2. Komisi Penanggulangan AIDS (KPA). Buku Saku KPA. Sragen; KPA: 2015.
3. Barus T, Anwar Y, Ginting D. Evaluation of antiretroviral adverse effects and managements on HIV/AIDS patients in

- Penjaringan district primary health centre, North Jakarta, 2013–2015. *Soc Clin Pharm Indones J*. 2017;2(1):29–37.
4. Handajani YS, Djoerban Z, Irawan, H. Quality of life people living with HIV/AIDS: Outpatient in Kramat 128 Hospital Jakarta. *Acta Med Indones*. 2012;44(4): 310–6.
 5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
 6. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939): 241–8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)606 04-8.
 7. Oyewo EB, Akanji MA, Adekunle AS. Immunomodulation capabilities of aqueous leaf extract of *Phyllanthus amarus* in male Wistar Rats. *Report Opin*. 2012;4(1):22–37.
 8. Jalil N, Adam AM, Djawad K, Seweng A, Halim R, Adriani A. Comparison of total antioxidant capacity and CD4 in patient with HIV stage I and stage IV. *Nusantara Med Sci J*. 2017;1:14–21.
 9. Miksusanti. Lymphocyte proliferation by temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) essential oil 2.2. Gas chromatography mass spectrometry (GCMS): Analysis of essential oils from temulawak tuber. *Proceedings of International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology (ICCBT)*; 2012 February 26–28; Singapore. Singapore; CBEES: 2012.
 10. Dewi M, Aries M, Hardinsyah, Dwiriani CM, Januwati N. Knowledge on health benefit of curcuma and the clinical trial of its effect on humoral immune system in obese adults. *Indones J Agricultural Sci*. 2012;17(3):166–71.
 11. Shukla AC, Zosiamliana JH, Khiangte L, Singh B, Kumar A, Dikshit A. Botanical antimicrobials: An approach from traditional to modern system of drug. *Sci Technol J*. 2014;2(1);67–76.
 12. Jantan I, Harun NH, Septama AW, Murad S, Mesaik MA. Inhibition of chemiluminescence and chemotactic activity of phagocytes in vitro by the extracts of selected medicinal plants. *J Nat Med*. 2011;65(2):400–5. doi: 10.1007/s11418-010-0492-8
 13. Hsiung PC, Fang CT, Wu CH, Sheng WH, Chen SC, Wang JD, et al. 2011. Validation of the WHOQOL-HIV BREF among HIV-infected patients in Taiwan. *AIDS Care*. 2011;23(8):1035–42. doi: 10.1080/09540121.2010.543881.
 14. Nanda NM, Hamzah S, Zubairi Djoerban, Murdani A. Validity and reability test of Indonesian version World Health Organization quality of life-HIV BREF questionnaire to measure the quality of life patients with HIV/AIDS. *J Penyakit Dalam Indonesia*. 2017;4(3):112–8. doi: 10.7454/jpdi.v4i3.137
 15. Unzila SR, Nadhiroh SR, Triyono EA. Hubungan kepatuhan anti retroviral therapy (ART) satu bulan terakhir dengan kualitas hidup pasien HIV/AIDS di RSUD dr. Soetomo Surabaya. *Media Gizi Indonesia*. 2016;11(1):24–31. doi: 10.20473/mgiv11 i1.24-31
 16. Krägeloh CU, Henning MA, Billington R, Hawken SJ. The relationship between quality of life and spirituality, religiousness, and personal beliefs of medical students. *Acad Psychiatry*. 2015;39(1):85–9. doi: 10.100 7/s40596-014-0158-z
 17. Superketia IGME, Astuti IW, Lestari MPL. Hubungan antara tingkat spiritualitas dengan tingkat kualitas hidup pada pasien HIV/AIDS di Yayasan Spirit Paramacitta Denpasar. *Community Publishing Nursing (COPING)*. 2016;4(1):49–53.
 18. Elfahmi, Herman JW, Kayser O. *Jamu:*

- Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use. *J Herb Med.* 2014;4(2):51–73. doi: 10.1016/j.hermed.2014.01.002
19. Muzamil MS, Afriwardi, Martini RD. Hubungan antara tingkat aktivitas fisik dengan fungsi kognitif pada usila di Kelurahan Jati Kecamatan Padang Timur. *Andalas J Health.* 2014;3(2):202–5.
20. Wagh VD, Patil SV, Surana SJ, Wagh KV. Medicinal plants used in preparation of polyherbal ayurvedic formulation Chyawanprash. *J Med Plants Res Rev.* 2013; 7(38):2801–14. doi: 10.5897/JMPR11.1608

Acute Iron Dextran Injection Increases Liver Weight and Reduces Glycerol Kinase Expression in Liver

Ramdan Panigoro^{1,2}, Fadhal M. Ahmad³, Uni Gamayani⁴, Neni Anggraeni⁵,

Rini Widyastuti^{6,7}, Mohammad Ghozali^{1,2}, Mas Rizky A.A Syamsunarno^{1,2,7}

¹Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Study Center of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³Undergraduate Medical Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ⁴Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ⁵Medical Laboratory Technologist, Bakti Asih School of Analyst, Bandung, Indonesia, ⁶Laboratory of Animal Reproduction and Artificial Insemination, Department of Animal Production, Animal Husbandry Faculty, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ⁷Central Laboratory, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstract

Iron is essential and needed in a very small amount. When iron exceeds normal need, metabolic alteration occurs, causing hepatosteatosis. The mechanism of iron inducing hepatosteatosis remains unclear. Glycerol kinase, the enzyme responsible in triglyceride synthesis initiation, is assumed to have a role in the pathomechanism of hepatosteatosis. This study aimed to investigate the gene expression of glycerol kinase in an acute iron overload condition. This study was conducted in Animal Laboratory Faculty of Medicine and Central Laboratory Universitas Padjadjaran from May to June 2017. Three groups of mice were divided by the dose of iron dextran injection (0, 0.1, 0.3 mg/day/mice). After 19 days, mice were terminated, liver weight was measured and glycerol kinase gene expression in the liver was determined by semi-qualitative PCR. Quantification of PCR result was calculated by ImageJ software. There was a significant change in liver weight of the mice in a dose-dependent manner of iron injection. The expression of glycerol kinase tended to decrease, but statistically insignificant. Acute iron dextran injection increases liver weight and tends to reduce glycerol kinase gene expression in mice liver.

Keywords: Glycerol kinase, hepatosteatosis, iron overload

Efek Zat Besi Dosis Tinggi Akut dalam Meningkatkan Berat Organ dan Menurunkan Ekspresi Gliserol Kinase Hepar

Abstrak

Zat besi merupakan nutrisi esensial dan diperlukan dalam jumlah yang sangat kecil. Ketika kadar zat besi melebihi kadar normal dalam tubuh, terjadi perubahan metabolisme yang menyebabkan hepatosteatosis. Mekanisme zat besi dalam menyebabkan hepatosteatosis masih belum diketahui secara pasti. Gliserol kinase, enzim yang menginisiasi sintesis trigliserida, diduga berperan dalam patomekanisme hepatosteatosis. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti ekspresi gen gliserol kinase pada hepar pada kondisi tinggi zat besi akut. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran dan Laboratorium Sentral Universitas Padjadjaran dari bulan Mei sampai dengan Juni 2017. Tiga kelompok mencit dibagi berdasarkan dosis injeksi iron dextran intraperitoneal (0, 0,1, 0,3 mg/hari/ekor). Setelah 19 hari, mencit diterminasi, berat hepar ditimbang dan ekspresi gen gliserol kinase diukur dengan metode semi-kualitatif PCR. Kuantifikasi hasil PCR dilakukan dengan menggunakan aplikasi ImageJ. Terdapat peningkatan berat hepar secara signifikan yang sejalan dengan dosis injeksi zat besi. Ekspresi gen gliserol kinase cenderung menurun, meskipun secara statistik tidak signifikan. Keadaan tinggi kadar zat besi yang akut meningkatkan berat hepar dan cenderung menurunkan ekspresi gen gliserol kinase pada hepar mencit.

Kata kunci: Gliserol kinase, hepatosteatosis, zat besi berlebih

Correspondence: Mas Rizky A.A Syamsunarno, dr., M.Kes., PhD., Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Sumedang, West Java 45363, Indonesia, email: rizky@unpad.ac.id

Received: 27th June 2018, Accepted: 8th November 2018, Published: 1st December 2018

Introduction

Iron is essential to our body and needed in very small amount.¹ Iron is not excreted actively by the body, therefore it accumulated easily in the body when dysregulation or excessive intake occurred.² Normally, iron is regulated by hepcidin and stored in form of ferritin and hemosiderin in the spleen, small intestine, skeletal muscle, and mostly in liver.³

Chronic anemia experienced by thalassemia patient needs a repetitive blood transfusion to replenish red blood cells. However, this definite therapy can lead to iron overload. Another condition, such as gene mutation as seen in hemochromatosis can lead to iron overload condition.² Iron overload is defined as an excessive accumulation of iron in the body.⁴ This condition can produce severe complication such as liver damage, cardiomyopathy, and endocrine morbidities,⁵ and excessive iron inside the body will form a reactive oxygen species (ROS) and a lipid peroxidation via Fenton and Haber-Weiss reaction.⁶⁻⁸ ROS and lipid peroxidation formed were known to cause mitochondrial dysfunction.⁹ This unfavorable condition decreased the number of ATP produced by the cell.¹⁰

The liver is the primary organ for a metabolic process which also has a pivotal role as the main site of iron storage and distribution from hepatocyte to circulation, particularly when there is a metabolic need.⁶⁻⁹ Cellularly, iron overload is indicated by increased ferritin and hemosiderin level which end up with fibrosis. The adaptation of this change leads to an increase in the amount of the liver or even may cause carcinoma.^{7,6,11,12} Sengsuk et al. suggested that iron overload is related with the alteration of lipid metabolism proved by the correlation between increased ferritin level and serum triglyceride forming an intra-hepatic triglyceride called hepatosteatosis.^{8,13-15} It has been proven that chronic hepatosteatosis may mediate inflammation and fibrogenesis.¹⁶

Recent studies have been focused on revealing the mechanism of the pathogenic pathway leading to an increase of intrahepatic triglyceride. The increase of lipid dietary uptake and increase of lipolysis induce-increase of glycerol serum level which leads to an increase of triglyceride synthesis in the liver, are a well-known cause of an increase of intrahepatic triglyceride.^{17,18} Sn-glycerol-3-phosphate is one of three common pathways in triglyceride synthesis; the rests are dihydroxyacetone phosphate and monoacylglycerol pathway. Sn-glycerol-3-phosphate mainly occurs in liver, and glycerol kinase is an enzyme that catalyzes a reaction between adenosine triphosphate (ATP) and glycerol to yield sn-glycerol-3-phosphate and adenosine diphosphat (ADP).^{19,20} Other pathways are mostly occurred in adipocyte and in enterocyte.¹⁹

The purpose of this study was to investigate the expression of the glycerol kinase gene under an acute iron overload condition. We hypothesized that the expression of the glycerol kinase gene was changed in the iron overload condition and could lead to intra-hepatic triglyceride accumulation. We used DDY mice strain in our animal experimental study to create a model of iron overload patient.

Methods

Acute iron overload mice model

This research was approved by the Health Research Ethics Committee Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran (No. 43/UN6.C1.3.2/KEPK/PN/2017. Mice strain DDY aged 10 to 12 weeks old were purchased from Biofarma and housed in Animal Laboratory of Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran with a condition of 12 h/12 light and dark, adequate air circulation, food, and water supply. Mice were acclimatized in the laboratory for 7 days before the intervention.

This study was conducted as previously described.²¹ Iron solutions were made by diluting

iron dextran (Hemadex, Sanbe, Indonesia) in 200 ml of NaCl 0.9%. Mice were divided into 3 groups: control, group 1 and group 2 with dose 0, 0.1 and 0.3 mg iron dextran, respectively. A total of 200 ml saline and iron solution were injected intraperitoneally for 19 days. After 19 days of treatment, mice were sacrificed by cervical dislocation, the liver was harvested and liver weight was measured. The liver was snapped frozen in liquid nitrogen and stored in -80°C .

RNA isolation, cDNA synthesis and polymerase chain reaction (PCR)

Total RNA from liver was collected by using TRIzol (Invitrogen) according to the manufacturer standard protocol. Briefly, 50 mg of liver was homogenized with 500 μL TRIzol reagent and RNA-contained solution was collected after added 100 μL chloroform and centrifuged 13.000x rpm for 15 minutes. RNA-contained solution was further precipitated with isopropanol, washed with 70% ethanol and homogenized with RNase free water.

cDNA synthesis was performed by using ReverTra Ace[®] qPCR RT Master Mix (Toyobo), followed by semi-qualitative PCR by using rTaq DNA Polymerase (Toyobo) kit according to the manufacturer protocol.

Target gene expression level was normalized by using GAPDH mRNA levels. The PCR product was applied to gel electrophoresis and the band was quantified using ImageJ 1.51 application.²² Primer list are described as follows: Glycerol Kinase-forward: gctgtaa tccgctggctaag; Glycerol Kinase-reverse: atg g catcaaaaatctctc; GAPDH-forward: tccaccac cctgttgctgta; GAPDH-reverse: accacagtcacat ccatcac.

Statistical analysis

GraphPad Prism 7 (La Jolla, USA) was used in our statistical analysis. All results were analyzed by using D'Agustino Pearson and Kolmogorov-Smirnov for normal distribution. One-way ANOVA was chosen to evaluate the differences between groups, followed by Bonferroni Post Hoc Test. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.

Results

Increase of liver weight after iron dextran injection

Liver weights of all samples were measured. After 19 days of saline or iron dextran injection, the liver weight in control group was 1.40 ± 0.15 gram, while the liver weight in group 1

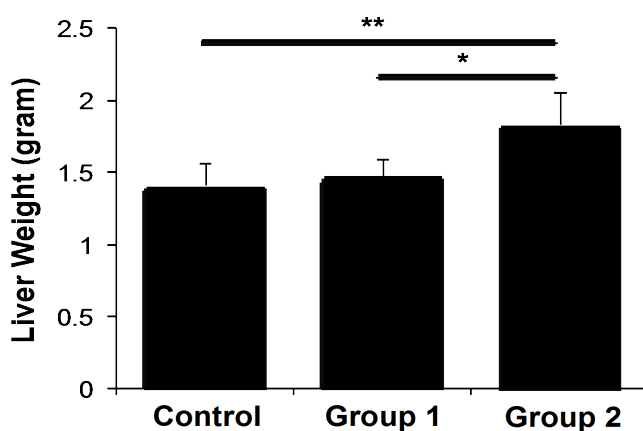


Figure 1 The Liver Weight after Saline and Iron Dextran Injection

The liver weight was highest in mice injected with 0.3 mg iron dextran (group 2). (n=6-7 mice/group; *p=0.006; **p=0.001)

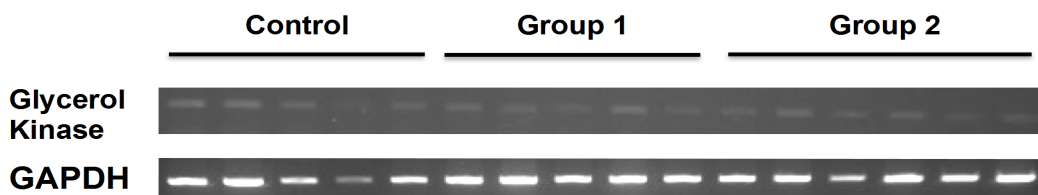


Figure 2 The Gene Expression of Glycerol Kinase and GAPDH in the Liver after Saline and Iron Dextran Injection

and 2 was 1.47 ± 0.11 gram and 1.82 ± 0.22 gram, respectively (Figure 1). Liver weight was increased proportionally allow to iron dextran dose. Statistical analysis showed that the liver weight in group 2 was increased highly significantly compared to the control group ($p=0.01$) and group 2 ($p=0.06$). There were no statistically different in liver weight control and group 1.

A tendency of glycerol kinase gene expression to decrease after iron dextran injection. The gene expression of glycerol kinase tended to decrease after iron dextran injection (Figure 2). Unfortunately, quantification of PCR band showed that there was no difference in gene expression level (control= 1.00 ± 0.42 ; group 1= 0.76 ± 0.12 ; group 2= 0.60 ± 0.28) (Figure 3).

Discussion

Hepatosteatosi pathogenesis related to iron overload experienced in major thalassemia patients prevalence remains unclear.²³ Studies have been conducted to know the mechanism of hepatosteatosi and the main etiology of the disease. There are pieces of evidence that iron overload is correlated with hepatosteatosi. Insulin resistance due to damage of pancreas and or insulin resistance in target organs has been associated with hepatosteatosi.²⁴ Insulin resistance in adipose tissue promotes lipid breakdown and releases fatty acid into the circulation, causing accumulation of fatty acid in the liver.²⁵ However, it is unknown whether there are correlations of iron deposit with *de novo* lipid synthesis in the liver.^{6,11,12}

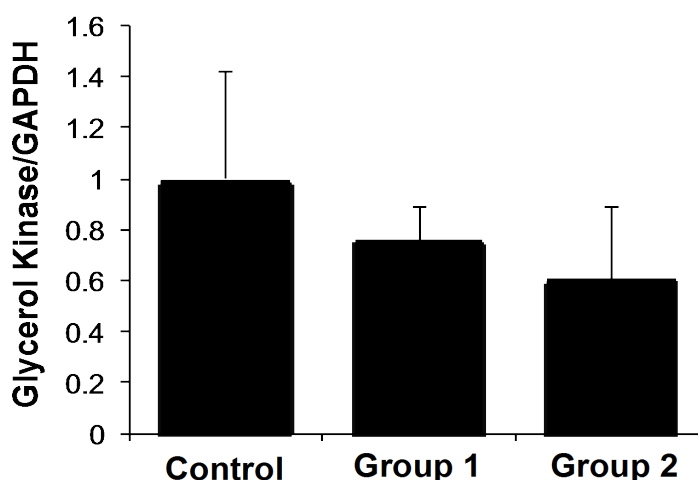


Figure 3 Glycerol Kinase Gene Expression after Quantified with ImageJ Software and Normalized with GAPDH

Glycerol kinase expression tended to decrease after iron dextran injection (n=5–6 mice/group)

In the present study, an increase of liver weight indicated there was enlargement of the liver. The hepatocyte is the main site of iron and triglyceride deposit when the amount of these become excessive.^{6,7} Liver maintains iron balance in circulation by producing the protein maintaining iron balance in systemic. Iron was stored in liver and it is mobilized into circulation to maintain the iron level in systemic. In excessive condition, iron stored within the liver on ferritin and hemosiderin form. High concentration of iron in the liver induce an increase in liver weight. Non-binding iron in the liver induce production of reactive oxygen species and lead to inflammation. This condition can induce liver enlargement due to hepatocyte swelling. However, injection of iron dextran 0.1 mg/day resulted in no increase of liver weight, suggested a certain cut off dose and or duration of iron dextran injection are necessary to increase liver weight.

The accumulation of triglyceride in the liver can increase liver weight.^{23,26} The high iron level in the human body has been showed to correlate with triglyceride accumulation in liver such as in alcoholic liver diseases or non-alcoholic fatty liver disease.²⁷ In chronic of blood transfusion as seen in thalassemia patient with prolonged blood transfusion, the serum level of ferritin is correlated with the high level of a marker of hepatic dysfunction such as alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (ASP).²⁷ Furthermore, the serum triglyceride is also increased in thalassemia patient with blood transfusion.²⁸ However, it is not clear how the mechanism of triglyceride accumulation in the liver. Our study is focused to investigate the impact of iron overload only in the early phase. Further experiments including the measurement of hepatic tissue iron level, triglyceride content, and proteins involved in fibrogenesis are necessary to confirm what might cause the increase in liver weight.

Triglyceride is synthesized in a three-way;

dihydroxyacetone phosphate, monoacylglycerol, and sn-glycerol-3 phosphate pathway. The first mostly occurs in adipose tissue, the second is in enterocyte, and the last is in the hepatocyte. Even though, all those three pathways can occur in any site.¹⁹ We presumed that there would be an increase of gene expression of glycerol kinase as the main marker in sn-3-glycerol phosphate pathway. However, our finding showed that expression of glycerol kinase tends to decrease after 19 days of iron dextran injection. From this result, it might be assumed that the triglyceride synthesis is not triggered in the early phase of an iron overload condition, particularly during excess iron condition is not using the sn-3-glycerol phosphate pathway. Other possibilities are the dosage and or duration of treatment to the mice are insufficient to cause manifestation that we expected.

Conclusion

Acute iron dextran injection increases liver weight and tends to reduce glycerol kinase expression in mice liver.

Funding

This study was funded by Academic Leadership Grant Universitas Padjadjaran 2017.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014;19(2): 164–74.
2. Kohgo Y, Ikuta AE, Ohtake ET. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. 2008;88(1):7–15. doi: 10.1

- 007/s12185-008-0120-5]
3. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R. Iron metabolism: From health to disease. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(3):210–8. doi: 10.1002/jcla.21668
 4. Meroño T, Rosso LG, Sorroche P, Boero L, Arbelbide J, Brites F. High risk of cardiovascular disease in iron overload patients. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(5):479–86. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02429.x.
 5. Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, Wood J, Coates T. Treating thalassemia major-related iron overload: The role of deferiprone. *J Blood Med.* 2012;3:119–29. doi: 10.2147/JBM.S27400
 6. Anderson ER, Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol.* 2013;3(1):315–30. doi: 10.1002/cphy.c120016.
 7. Saito H. Metabolism of iron stores. *Nagoya J Med Sci.* 2014;76(3–4):235–54.
 8. Sengsuk C, Tangvarasittichai O, Chantanaskulwong P, Pimanprom A, Wantaneeyawong S, Choowet A, et al. Association of iron overload with oxidative stress, hepatic damage and dyslipidemia in transfusion-dependent β -thalassemia/HbE patients. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):298–305. doi: 10.1007/s12291-013-0376-2
 9. Gao X, Campian JL, Qian M, Sun XF, Eaton JW. Mitochondrial DNA damage in iron overload. *J Biol Chem.* 2009;284(8):4767–75. doi: 10.1074/jbc.M806235200
 10. Plowman S, Smith DL. Energy production. *Exerc Physiol Heal Fit Perform.* 2011;18:26–54.
 11. Ahmed U, Latham PS, Oates PS. Interactions between hepatic iron and lipid metabolism with possible relevance to steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(34):4651–8. doi: 10.3748/wjg.v18.i34.4651
 12. Parisi GF, Di Dio G, Franzonello C, Gennaro A, Rotolo N, Lionetti E, et al. Liver disease in cystic fibrosis: An update. *Hepat Mon.* 2013;13(8):e11215. doi: 10.5812/hepatmon.11215]
 13. Udipi S, Ghugre P, Gokhale C. Iron, oxidative stress and health. In: *Oxidative stress—molecular mechanisms and biological effects.* InTech. 2012;73–108. doi: 10.5772/34975
 14. Gena P, Mastrodonato M, Portincasa P, Fanelli E, Mentino D, Rodríguez A, et al. Liver glycerol permeability and aquaporin-9 are dysregulated in a murine model of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2013;8(10):e78139. doi: 10.1371/journal.pone.0078139
 15. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387–95. doi: 10.1002/hep.20466
 16. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1636–42. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.014
 17. Koopman KE, Caan MWA, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: A randomized controlled trial. *Hepatology.* 2014;60(2):545–53. doi: 10.1002/hep.27149
 18. Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1664–73. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1664.
 19. Lipid Home. Traclyglycerols: Biosynthesis and metabolism [Accessed on: 23rd August 2017]. Available at: <http://www.lipidhome.co.uk/lipids/simple/tag2/index.htm>
 20. UniProt. Glycerol kinase protein [Accessed

- on: 23rd August 2017]. Available at: <http://www.uniprot.org/uniprot/P32189>
21. Sari SP, Syamsunarno MRAA, Susannah S, Atik N, Ghozali M, Safitri R, et al. The effect of excess iron on the impairment of glucose metabolism in mice. *J Biomed Clin Sci*. 2017;2(2):8–10.
 22. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis historical commentary. *Nat Methods*. 2012;9(7):671–5.
 23. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, David E, Unalp-arida A, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448–57. doi: 10.1002/hep.24038.
 24. Nelson JE, Klintworth H, Kowdley KV. Iron metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(1):8–16. doi: 10.1007/s11894-011-0234-4.
 25. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343–51. doi: 10.1172/JCI23621
 26. Syamsunarno MRAA, Iso T, Hanaoka H, Yamaguchi A, Obokata M, Koitabashi N, et al. A critical role of fatty acid binding protein 4 and 5 (FABP4/5) in the systemic response to fasting. *PLoS One*. 2013;8(11):e79386. doi: 10.1371/journal.pone.0079386.
 27. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, Devcic E, Starcevic-Cizmarevic N, Stimac D, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med Sci Monit*. 2016;22:2144–51. doi: 10.12659/MSM.896494
 28. Shams S, Ashtiani MTH, Monajemzadeh M, Koochakzadeh L, Irani H, Jafari F, et al. Evaluation of serum insulin, glucose, lipid profile, and liver function in β -thalassemia major patients and their correlation with iron overload. *Lab Med*. 2010;41(8):486–9. doi: 10.1309/LMS0EOOUZSII2BNE

Drug Use Evaluation on Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy Inpatients in One of Hospitals in Tasikmalaya

Najiah R. Nisa, Muharam Priatna, Yedy P. Sukmawan

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology,
Institute of Health Science Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Tasikmalaya, Indonesia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a degenerative disease and approximately 50% of patients with diabetes mellitus (DM) of more than 20 years' duration also have diabetic nephropathy (DN). T2DM accounts for significant morbidity and mortality, however appropriate treatment can reduce the events. The objective of the study was to evaluate of drug use in inpatient T2DM and DN. This was a cross-sectional study with concurrent data retrieval on T2DM and DN inpatients in the period of March–June 2017 in one of hospitals in Taskimalaya, Indonesia. Forty-six patients were included in the study, of which 25 patients had T2DM and 21 had DN. The result of this study showed that appropriateness of drug selection reached 100% and 85.6% in T2DM and DN inpatients, respectively. Inappropriateness of drugs selection includes selection of ketorolac, ranitidine, folic acid, amlodipine and potassium containing drugs. Doses accuracy of T2DM patients reached 100% and of DN inpatients reached 92.1%. The inaccuracy of doses was due to the lack of dose adjustment to estimated glomerulus filtration rate (eGFR) level in each patient. Drugs interaction analysis showed a potential drug interaction on DN and T2DM which divided into major (13.8%; 7.2%), moderate (64.1%; 58%) and minor (22,1%; 34.8%). Based on the result, it is found an inappropriate drug selection and an inaccuracy of dose in DN patients, and a high percentage of drugs interaction on moderate classification in both diseases. It is necessary to optimize the role of pharmacist as a part of the healthcare team in the patient's room to apply medication therapy management.

Keywords: Diabetic nephropathy, drug use evaluation, type 2 diabetes mellitus

Evaluasi Penggunaan Obat pada Pasien Rawat Inap Diabetes Melitus Tipe 2 dan Nefropati Diabetik di Salah Satu Rumah Sakit di Tasikmalaya

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit degeneratif dan sekitar 50% dari pasien yang telah menderita penyakit diabetes melitus (DM) selama lebih dari 20 tahun juga menderita penyakit nefropati diabetik (ND). Penyakit DMT2 dan nefropati diabetik mengakibatkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Akan tetapi, penatalaksanaan terapi yang tepat dapat menurunkan kejadian tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk melakukan evaluasi penggunaan obat pada pasien rawat inap dengan penyakit DMT2 dan ND. Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* dengan pengambilan data secara konkuren terhadap pasien rawat inap DMT2 dan ND pada periode Maret–Juni tahun 2017 di salah satu rumah sakit di Tasikmalaya, Indonesia. Empat puluh enam pasien diikutsertakan, dengan 25 pasien menderita penyakit DMT2 dan 21 pasien menderita ND. Dari hasil penelitian ini, diperoleh ketepatan penggunaan obat pada penderita DMT2 mencapai 100% sedangkan pada penderita ND mencapai 85,6%. Ketidaktepatan pemilihan obat meliputi pemilihan ketorolac, ranitidine, asam folat, amlodipine dan kalium klorida. Ketepatan dosis pada penderita DMT2 mencapai 100%, sedangkan pada penderita ND mencapai 92,1%. Ketidaktepatan dosis disebabkan oleh tidak adanya penyesuaian dosis dengan nilai *estimated glomerulus filtration rate* (eGFR) terhadap pasien. Selain itu, ditemukan potensi interaksi obat pada penderita ND dan DMT2 yang diklasifikasikan ke dalam kategori mayor (13,8%; 7,2%), moderat (64,1%; 58%), dan minor (22,1%; 34,8%), secara berturut-turut. Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan ketidaktepatan pemilihan obat dan ketidaktepatan dosis pada pasien ND serta tingginya persentase potensi interaksi obat, terutama kategori moderat, pada kedua penyakit. Diperlukan optimalisasi peran apoteker sebagai bagian dari tim di ruangan pasien rawat inap untuk melakukan penerapan pemantauan terapi obat.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, evaluasi penggunaan obat, nefropati diabetik

Correspondence: Yedy P. Sukmawan, M.Si., Apt., Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Institute of Health Science Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Tasikmalaya, West Java 46115, Indonesia, email: yedipur@gmail.com

Received: 19th June 2018, Accepted: 9th October 2018, Published: 1st December 2018

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a type of diabetes mellitus (DM) which reached 90% of all other types.^{1,2} Approximately 422 million adults living with diabetes and it has caused 1.5 million deaths in 2012.³ In Indonesia, 1.5% or an estimation of 3.7 million people living with diabetes.⁴ The hallmark of T2DM is insulin resistance and inadequate insulin secretion, although the role of glucagon excess cannot be underestimated.^{5,6}

Common complication in T2DM patients is diabetic nephropathy (DN), since as many as 50% of patients with DM of more than 20 years' duration having this complication.^{7,8} Multigenetic predisposition contributes to the development of DN. Hyperglycemia induces renal damage directly or through hemodynamic modifications. It induces protein kinase C activation, increases production of advanced glycosylation end products, diacylglycerol synthesis, glomerular hyperfiltration, shear stress, and microalbuminuria. These alterations contribute to an abnormal stimulation of resident renal cells that produce more TGF- β 1, causes augmented extracellular matrix protein deposition (collagen types I, IV, V, and VI, fibronectin, and laminin) at the glomerular level, thus inducing mesangial expansion and membrane thickening.⁸

Both of the diseases account for significant morbidity and mortality, however appropriate treatment can reduce this events. Therefore, a study to evaluate the drug use in T2DM and DN inpatients is needed.

Methods

This study was conducted in one of hospitals in Tasikmalaya, Indonesia, in a period of March-June 2017. This study used descriptive cross-sectional observation with concurrent data retrieval. People from entire East Priangan, West Java come to this hospital to receive

treatment for various medical conditions. Approval of the study was obtained from the National and Political Unity (Kesatuan Bangsa dan Politik, Kesbangpol) Tasikmalaya (No. 070/358/KKBP).

T2DM and DN patients with or without other comorbidities were included in the study. T2DM was defined and staged according to the guideline of the American Diabetes Association (ADA),⁹ while DN was defined and staged according to the guideline of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).¹⁰ Guidelines of ADA (2017) and KDIGO (2012) were used to determine the appropriateness of drugs selection, meanwhile Drugs.com and Drugs Interaction Checker (Drugs.com) were used to determine doses accuracy and drugs interaction. Drugs.com is an online pharmaceutical encyclopedia which provides drug information for consumers and healthcare professionals primarily in the USA. The site contains a library of reference information which includes content obtained from Cerner Multum, Micromedex from Truven Health Analytics, Wolters Kluwer Health, U.S. Food and Drug Administration (FDA), A.D.A.M., Stedmans Medical Dictionary, American Society of Health System Pharmacy, Harvard Health Publications, Mayo Clinic, North American Compendiums, and Healthday. In addition, this site is certified by the TRUSTe online privacy certification program.

Patients and quantitative characteristics data were collected from inpatients medical records, and by conducting direct interviews with patients and their observers. Qualitative data were collected from inpatient medical records and interview with their observers. Relevant data were extracted and recorded using a data collection form.

Results

Demography and quantitative analysis

Data of patients' characteristics were shown

Table 1 Patients' Characteristics

Characteristics	Diabetic Nephropathy		Type 2 Diabetes Mellitus	
	n	%	n	%
Gender				
Male	10	47.60	7	28.00
Female	11	52.40	18	72.00
Age				
0–2 years	0	0.00	0	0.00
2–10 years	0	0.00	0	0.00
11–17 years	0	0.00	0	0.00
18–40 years	1	4.80	3	12.00
41–65 years	12	57.10	12	48.00
>65 years	8	38.10	10	40.00
Length of Care				
<3 days	0	0.00	1	4.00
3–5 days	7	33.30	10	40.00
6–15 days	11	52.40	14	56.00
16–30 days	2	9.50	0	0.00
>30 days	1	4.80	0	0.00
Complications				
1 Complication	5	23.80	8	32.00
2 Complications	8	38.10	12	48.00
3 Complications	5	23.80	4	16.00
4 Complications	2	9.50	1	4.00
5 Complications	1	4.80	0	0.00
6 Complications	0	0.00	0	0.00
Insurance Status				
General	4	19.00	3	12.00
National Health Insurance (BPJS)	16	76.20	20	80.00
Jamkeskinda	1	4.80	2	8.00
Home Discharge Status				
Improved	19	90.50	23	92.00
Death	2	9.50	2	8.00
Total	21	100.00	25	100.00

in Table 1. The total of female DN and T2DM patients (52.4% and 72%, respectively) were more than that of male (47.6% and 28%, respectively), and this result was in line with Riskesdas (2013).⁴ It was also found that patients with age interval of 41–65 years old were more common to suffer from DN and T2DM (57.1% and 48%, respectively). The length of care of both DN and T2DM patients were mostly 6–15 days. However, two of DN patients received 16–30 days and one received >30 days length of care, meanwhile none of T2DM patients received more

than 15 days. Both DN and T2DM patients mostly had 2 complications (38.1% and 48%, respectively) and had BPJS/National Health Insurance (76.2% and 80%, respectively). Home discharge status of DN patients reached 90.5% of improved and 9.5% of death, while of T2DM patients reached 92% of improved and 8% of death.

The use of generic drugs in patients with DN and T2DM reached 68.7% and 65%, respectively. The most commonly used of the dosage form and administration route in DN was an injection (49.7%; 59.7%) followed by

Table 2 Quantitative Analysis of Generic-Non-generic, Dosage Form and Administration Route of Drugs

Disease	Diabetic Nephropathy		Type 2 Diabetes Mellitus	
	n	%	n	%
Generic/Non-generic Drugs				
Generic	445	68.70	470	65.00
Non-generic	203	31.30	253	35.00
Dosage Form				
Tablet	251	38.70	326	45.10
Injection	322	49.70	298	41.20
Infusion	65	10.00	74	10.20
Capsule	6	0.90	8	1.10
Suspension	1	0.20	5	0.70
Syrup	3	0.50	11	1.50
Cream	0	0.00	1	0.10
Administration Route				
Oral	261	40.30	350	48.40
Intravena	370	57.10	292	40.40
Intramuscular	17	2.60	80	11.10
Topical	0	0.00	1	0.10
Total R/	648	100.00	723	100.00

tablet/oral (38.7%; 40.3%). On the other hand, in T2DM, the most commonly used dosage form and administration route was tablet/oral (45.1%; 48.4%) followed by injection (41.2%; 51.5%) (Table 2).

Evaluation of appropriateness of drugs selection on T2DM and DN patients was done according to the guidelines of ADA and KDIGO.^{9,10} Appropriateness of drugs selection on T2DM was 100%, while appropriateness of drugs selection on DN only reached 85.6% (Table 3). Inappropriate drugs selection found in this study included ketorolac, ranitidine, folic acid, amlodipine, and potassium containing drugs.

Doses accuracy reached 100% on T2DM patients and only 92.1% on DN patients (Table 4). Inaccuracy of doses found in ranitidine, tranexamic acid, and metoclopramide.

Analysis of drugs interaction was done using drug interaction checker (drugs.com), and the result showed that drugs interaction on DN and T2DM patients mostly classified as moderate (64.1% and 58%, respectively). Result of drugs interaction analysis is shown in Table 5.

Discussion

Patients' characteristics showed the frequency of female T2DM and DN patients was higher than male. This might happen due to implication on the development of T2DM in female patients. Female tends to be more obese than male, and obesity is a major factor to the development of T2DM via impaired glucose tolerance.^{11,12}

The high percentage of T2DM was directly

Table 3 Classification of Appropriate Drugs Selection

Disease	Appropriate (%)	Inappropriate (%)	Total (%)
Diabetic Nephropathy	85.60	14.40	100.00
Type 2 Diabetes Mellitus	100.00	0.00	100.00

Table 4 Classification of Doses Accuracy

Disease	Accurate (%)	Inaccurate (%)	Total (%)
Diabetic Nephropathy	92.10	7.90	100.00
Type 2 Diabetes Mellitus	100.00	0.00	100.00

proportional to that of DN. Hyperglycemia is a major factor to the development of kidney disease via mesangial expansion and membrane thickening.⁸ In addition, age factor also contributes to the development of DN and T2DM usually over the age of 40.¹³ Another study revealed that age related impairment of beta cell pancreatic was marked by insulin resistance (increased adiposity), decreased lean muscle mass (sarcopenia), mitochondrial dysfunctions, hormonal changes, increased oxidative stress and inflammation, changes in dietary habits, reduced physical activity and impairment of insulin secretion due to the mitochondrial dysfunction; reduced GLUT2 levels; accumulation of advanced glycation end products; telomerase deficiency and reduced telomere length; reduced expression of β 2-adrenergic receptors; impaired Ca^{++} handling; reduced response to the GLP-1 stimulation; increased autophagy; reduced expression of beta-cell-specific genes and transcription factors such as PDX-1.¹⁴ Based on the result of previous studies, hyperglycemia that occurred developing into DN in 50% patients with T2DM of more than 20 years.^{7,8} An increase in the number of elderly people in the future will make the diseases happen more commonly.

DN patients are commonly having anemia as complication which related to erythropoietin deficiency,¹⁵ while in T2DM, diabetic ulcer complication found more common (12,4%)

which related to neuropathy, trauma, deformity, high plantar pressure and peripheral arterial disease.¹⁶ Diabetes mellitus exhibited more prevalence of infection caused by defects in immunity (low complement factor,⁴ decreased cytokine response) and decreased function (chemotaxis, phagocytosis, killing) of polymorphonuclear cells and monocytes/macrophages.¹⁷ However, death caused by DN is more common than T2DM, possibly due to comorbidity that is kidney impairment. Microalbuminuria and macroalbuminuria increase mortality on any cause in diabetes mellitus and patients with proteinuria have a 40 times higher relative mortality rates.^{18,19}

Length of care of both disease in the hospital will vary depend on several factors, such as institutional factors, the severity of the disease, social factors, psychological factors, adherence and nutritional status.^{20,21} Length of care was associated with high cost and burden on family of the patients.²⁰ National health insurance helps lower the cost of health burden of patients/family, and subsequently increases the patients' quality of life. The participants of national health insurance are required to pay dues every month with a different amount based on each class.²² Low economic families who cannot pay the dues are covered by Jamkeskinda, a healthcare insurance by regional government. A total of 19% DN patients and 12% T2DM patients were general patients, that is, people

Table 5 Classification of Drugs Interaction

Disease	Major		Moderate		Minor		Total (%)
	n	%	Σ	%	n	%	
Diabetic Nephropathy	20	13.80	93	64.10	32	22.10	100.00
Type 2 Diabetes Mellitus	8	7.20	65	58.00	39	34.80	100.00

who used their own money to pay their medical bills and not covered by National Health Insurance in order to avoid queuing, meet service satisfaction and be able to use patent drugs, even though it is proven that generic drugs have the same efficacy and safety as brand name products.^{23,24} Therefore, it is necessary to improve the service so that more patients willing to have national health insurance coverage.

The result of qualitative analysis showed that there was an inappropriate, inaccuracy doses and drug interaction potential. The inappropriate of drugs selection found includes ketorolac, ranitidine, folic acid, amlodipine, and potassium containing drugs. Ketorolac is one of the Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) group as an analgetic. Ketorolac is contraindicated in patients advanced renal impairment or stage 4 and higher.^{25,26} In addition, NSAIDs on T2DM and DN patients increase cardiovascular and nephrotoxicity risk,²⁶⁻²⁸ while all patients with DN have hypertension. Another study revealed that even a short treatment with NSAIDs could increase the risk for death; three-fold of myocardial infarction during an acute respiratory infection by oral and seven-fold by parenteral.^{29,30} To avoid the adverse effect of NSAIDs, tramadol, paracetamol or their combination is a potential alternative analgesic for kidney impairment.²⁶

Ranitidine is H₂ receptor antagonist for acid-related disorder. It is inappropriate since this drug is used in thrombocytopenia patients. Ranitidine is known as one of the drugs that induced or associated with thrombocytopenia through drugs promote tight binding of an antibody to a membrane glycoprotein and cause platelet destruction in patients with drug sensitivity.^{31,32} In addition, ranitidine is contraindicated for thrombocytopenia (hypersensitivity).^{33,34}

Folic acid is essential for DNA and RNA synthesis and repair. Moreover, folic acid is

also important for making red blood cell. The inappropriate of folic acid for anemia in DN patients was not commonly caused by folic acid deficiency, but iron and erythropoietin deficiency and hyperresponsiveness.³⁵ Thus, folic acid administration for DN patients may be inappropriate. Iron and/or erythropoietin may be more beneficial for DN patients.

Amlodipine belongs to calcium channel blockers (CCBs) group for hypertension treatment. However, amlodipine is considered inappropriate since KDIGO clinical guideline¹⁰ recommends angiotensin converting enzyme-inhibitor (ACE-I) or angiotensin receptor blocker (ARB) for DN patients. Moreover, CCBs effect in renal disease are not clearly defined. Renin-angiotensin axis blocking drugs are more effective than CCBs at reducing proteinuria, but the combination of CCBs and renin-angiotensin axis blocking drugs may be beneficial in improving renoprotective effects of ACE-I and ARB administered alone or combined with diuretics.³⁶ The use of potassium containing drugs is inappropriate due to electrolyte levels of potassium patients experiencing hyperkalemia that may result in sudden death from cardiac arrhythmias.³⁷

Inaccuracy of doses (overdoses) reached a total of 7.9% of DN patients, and it was found in ranitidine, tranexamic acid and metoclopramide. It is necessary to adjust the dosage on ranitidine used on eGFR <50 mL/min (oral dosage form is 150 mg, every 24 hours; 50 mg IM/IV, every 18–24 hours), tranexamic acid used on serum creatinine >5.7 mg/dL (650 mg orally, once a day) and metoclopramide eGFR <40 mL/min (initial dose is 50% of the usual recommended dose).³⁸⁻⁴⁰ Overdoses will increase an adverse effect, kidney failure progressivity, failure of medication and life threatening.

Drug interaction potential is classified by major, moderate and minor. Major interaction results in multiple effect interactions, such as hyperkalemia, seizure, hypokalemia,

hypomagnesemia, increasing the drugs concentration on blood, precipitation of ceftriaxone salt, kidney failure, inflammation, bleeding, ulceration and gastrointestinal perforation. Moderate interaction have been found in high number resulting multiple effect interaction such as hypokalemia, decrease glomerulus filtration rate, hypotension, hypovolemia, increasing drugs concentration on blood, hyperglycemia, hypoglycemia, nephrotoxicity, hypomagnesemia, angioedema, decrease tubular secretion, increase/decrease drugs concentration on blood, the decrease of bioavailability and hepatotoxicity. General management of major and moderate interaction is by avoiding combination drugs, and on minor interaction by assessing risk of alternative drugs,⁴¹ not only through a close monitoring and risk and benefit ratio consideration.

Conclusion

Based on the result of this study, there was an inappropriate drug selection in DN patients, an inaccuracy of dose in DN patients and a high percentage of drugs interaction on moderate classification on both diseases. This problems may result in inadequate outcome of therapy and can be harmful to the patients. It is necessary to optimize the role of pharmacist as a part of the healthcare team in the patients' room in medication therapy management application as a preventive way in order to increase the patients' quality of life.

Funding

The research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not for profit sectors.

Conflict of Interest

Authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Acknowledgement

Authors would like to thank the observer (physician, pharmacist, nurse) in the hospital for accomodating and encouraging the research.

References

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy-A pathophysiologic Approach*. New York: McGraw Hill; 2008.
2. American Diabetes Association. *Diabetes facts and figures*. 2007. [Accessed on: 11 July 2017]. Available at <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp>
3. World Health Organization. *Global report on diabetes*. World Health Organization; 2016.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset kesehatan dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
5. Khardori R. Type 2 diabetes mellitus. [Accessed on: 11 July 2017]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview#a3>.
6. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(37):16009–12. doi: 10.1073/pnas.1006639107.
7. Batuman V. Diabetic nephropathy. [Accessed on: 11 July 2017]. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview#a5>.
8. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:395–423. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150
9. American Diabetes Association. *Standard of medical care in diabetes*. *Diabetes Care*. 2018;41(1):S1–2.
10. *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)*. KDIGO 2012 clinical

- practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
11. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137.
 12. Rivers K, Hanna-Mahase C, Frankson M, Smith F, Peter S. Association between obesity and impaired glucose tolerance in new providence adolescents as demonstrated by the HbA1c test. *West Indian Med J.* 2013;62(8):705–10. doi: 10.7727/wimj.2013.212.
 13. Diabetes Risk Factors [Accessed on: 5 November 2017]. Available at: <https://www.diabetes.org.uk/Preventing-Type-2-diabetes/Diabetes-risk-factors/>
 14. De Tata V. Age-related impairment of pancreatic beta-cell function: Pathophysiological and cellular mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:138. doi: 10.3389/fendo.2014.00138.
 15. McGill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications.* 2006;20(4):262–72. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.08.001
 16. Aumiller WD, Dollahite HA. Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers. *J Am Acad of PAs.* 2015;28(5):28–34. doi: 10.1097/01.JAA.0000464276.44117.b1.
 17. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, Panova-Noeva M, Schulz A, Laubert-Reh D. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabet Care.* 2015;38(7):1356–64. doi: 10.2337/dc14-3008
 18. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2015;1:2. doi: 10.1186/S40842-015-0001-9.
 19. Batuman V. Diabetic nephropathy. 2017. [Accessed on: 31 July 2017]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview>
 20. Gruenberg DA, Shelton W, Rose SL, Rutter AE, Socaris S, McGee G. Factors influencing length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2006;15(5):502–9.
 21. Khosravizadeh O, Vatankhah S, Bastani P, Kalhor R, Alirezaei S, Doosty S. Factors affecting length of stay in teaching hospitals of a middle-income country. *Electron Physician.* 2016;8(10):3042–7. doi: 10.19082/3042
 22. BPJS Kesehatan. Info BPJS kesehatan. Media Internal BPJS Kesehatan. 2016; (32):1–12.
 23. U.S. Foods and Drugs Administration. Facts about generic drugs [Accessed on: 29 July 2017]. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/genericdrugs/ucm167991.htm>
 24. Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kualitas obat generik sama dengan obat bermerek. [Accessed on: 11 August 2017]. Available at: <http://binfar.kemkes.go.id/2014/05/Kualitas-Obat-Generik-Sama-Dengan-Obat-Bermerek/>
 25. Ketorolac dosage guide with precautions [Accessed on: 31 July 2017]. Available at: https://www.drugs.com/dosage/ketorolac.html#Renal_Dose_Adjustments.
 26. Davison SN. Pain, analgesics, and safety in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):350–352. doi:10.2215/CJN.00600115
 27. Pawlosky N. Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike?. *Can Pharm J (Ott).* 2013;146(2):80–3. doi: 10.1177/1715163513481569
 28. Butt S, Hall P. Diabetic nephropathy. [Accessed on: 31 July 2017]. Available at <http://www.clevelandclinicmeded.com/>

- medicalpubs/diseasemanagement/nephrology/diabetic-nephropathy/
29. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Circulation*. 2011;123(20):2226–35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671
 30. Wen YC, Hsiao FY, Chan KA, Lin ZF, Shen LJ, Fang CC. Acute respiratory infection and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on risk of acute myocardial infarction: A nationwide case-crossover study. *J Infect Dis*. 2017;215(4):503–9. doi: 10.1093/infdis/jiw603.
 31. Bangia AV, Kamath N, Mohan V. Ranitidine-induced thrombocytopenia: A rare drug reaction. *Indian J Pharmacol*. 2011; 43(1): 76–77. doi: 10.4103/0253-7613.75676
 32. Gentilini G, Curtis BR, Aster RH. An antibody from a patient with ranitidine-induced thrombocytopenia recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for drug-induced antibodies. *Blood*. 1998;92(7):2359–65.
 33. Ranitidine side effects in details. [Accessed on: 31 July 2017]. Available at: <https://www.drugs.com/sfx/ranitidine-side-effects.html>.
 34. Full prescribing information of zantac. [Accessed on: 31 July 2017]. Available at: <http://www.mims.com/indonesia/drug/info/zantac/?type=full#Contraindications>.
 35. Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1320–6. doi: 10.2337/dc080779
 36. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease. *Hypertens Res*. 2017; 40(1):21–8. doi: 10.1038/hr.2016.85
 37. Garth D. Hyperkalemia in emergency medicine, 2017 [Accessed at: 1 August 2017]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/766479-overview>
 38. Ranitidine dosage guide with precautions [Accessed on: 31 juli 2017]. Available at: https://www.drugs.com/dosage/ranitidine.html#Renal_Dose_Adjustments
 39. Tranexamic acid dosage guide with precautions [Accessed on: 31 July 2017]. Available at: https://www.drugs.com/dosage/tranexamic-acid.html#Renal_Dose_Adjustments
 40. Metoclopramide dosage guide with precautions. [Accessed on: 31 July 2017]. Available at: https://www.drugs.com/dosage/metoclopramide.html#Renal_Dose_Adjustments
 41. Drugs interaction checker [Accessed on: 31 July 2017]. Available at: <https://www.drugs.com/interactions-check.php>.

Efek Samping Obat Antituberkulosis Kategori I dan II Pasien Tuberkulosis Paru Dewasa di Rumah Sakit Hasan Sadikin

Elsa P. Pratiwi¹, Enny Rohmawaty², Iceu D. Kulsum³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia,

²Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Terapi tuberkulosis (TB) menggunakan beberapa antibiotik yang sering diberikan dalam Kombinasi Dosis Tetap (KDT) kategori I dan II berdasarkan *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS). Kombinasi berbagai jenis obat antituberkulosis (OAT) dan durasi terapi yang lama bisa menimbulkan efek samping. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran dan frekuensi efek samping OAT kategori I dan II. Penelitian *cross-sectional* ini mengambil data dari rekam medis pasien TB paru dewasa di Klinik DOTS Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia, pada periode Juli 2015–Juni 2016. Data yang diambil adalah jenis TB, jenis OAT, efek samping dan waktu kemunculan efek samping. Dari 178 pasien, 27 pasien (15,2%) mengalami efek samping. Jumlah pasien dengan OAT kategori I yang mengalami efek samping sebanyak 22 pasien, sedangkan OAT kategori II sebanyak 5 pasien. Efek samping terbanyak adalah hepatotoksisitas. Efek samping di kategori I paling banyak adalah hepatotoksisitas (52%) sedangkan di kategori II frekuensinya sama yaitu 20% yang terdiri dari hepatotoksisitas, gangguan gastrointestinal, ruam dan gatal, gangguan neurologi dan gagal ginjal. Efek samping pada kategori I banyak terjadi di bulan pertama (48%), sedangkan kategori II banyak terjadi di bulan pertama dan kedua yang masing-masing adalah 40%. Efek samping tidak berhubungan dengan usia dan jenis kelamin (nilai $p > 0,05$). Kesimpulan penelitian ini adalah kejadian efek samping OAT kategori I dan II bervariasi dan terdapat 27 pasien yang mengalami satu atau lebih efek samping dengan efek samping terbanyak adalah hepatotoksisitas.

Kata kunci: Efek samping, obat antituberkulosis, tuberkulosis paru

Adverse Reactions of Category I and II Regimens of Anti-tuberculosis Drugs among Adult Pulmonary Tuberculosis Patients in Hasan Sadikin General Hospital

Abstract

Anti-tuberculosis therapy (ATT) with multiple antibiotics, administered as category I and II regimens fixed dose combination (FDC) which based on Directly Observed Treatment Short-course (DOTS) is commonly used. Since the process of this treatment is long-term and consists of multidrug, adverse reaction may occur. The aim of this study was to find the description and frequency of adverse reactions during the therapy of category I and II regimens of ATT. This cross-sectional study used data which was taken from adult pulmonary TB medical record at DOTS clinic of Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia, in the period of July 2015–June 2016. The data consisted of type of TB, drug choice, adverse effect and the time of emergence. Among 178 patients, 27 patients (15.2%) experienced adverse effects which consisted of 22 patients in category I regimens and 5 patients in category II regimens. The majority of adverse effects is hepatotoxicity. Adverse effects occurred in category I regimens mostly was hepatotoxicity (52%) and in category II regimens were hepatotoxicity, gastrointestinal disorder, skin reactions, neurological disorder and renal failure, with each frequency was 20%. Adverse effects in category I regimens mostly occurred in first month (48%) and in category II regimens mostly occurred in first and second month, with both frequencies were 40%. Side effects were not related to age and sex (p -value > 0.05). The conclusion of this study is there were various pattern of adverse reactions of category I and II regimens of ATT. A total of 27 patients experienced one or more adverse reactions, the most frequent reaction was hepatotoxicity.

Keywords: Adverse effects, anti-tuberculosis drugs, pulmonary tuberculosis

Korespondensi: Elsa P. Pratiwi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat 45363, Indonesia, email: elsapp13@gmail.com

Naskah diterima: 12 Maret 2018, Diterima untuk diterbitkan: 3 September 2018, Diterbitkan: 1 Desember 2018

Pendahuluan

Penyakit tuberkulosis (TB) merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan dapat menyerang beberapa organ, terutama paru.¹ Laporan World Health Organization (WHO) pada tahun 2016 menyatakan bahwa pada tahun 2015 diperkirakan terdapat 10,4 juta kasus TB baru. Akumulasi kasus TB di enam negara menghasilkan 60% dari seluruh kasus TB baru di seluruh dunia. Enam negara tersebut yaitu India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan.² Pada laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tahun 2015, jumlah kasus TB tertinggi berada di Jawa Barat, Jawa Timur dan Jawa Tengah.³ Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin di Jawa Barat merupakan rumah sakit pendidikan yang menjadi rujukan pengobatan TB.

Pengendalian TB yang menjadi rekomendasi WHO adalah penerapan strategi pengobatan jangka pendek dengan pengawasan langsung atau *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS). Strategi DOTS mempunyai lima buah komponen kunci, yaitu komitmen politis dengan peningkatan dan kesinambungan pendanaan; penemuan kasus dengan melalui pemeriksaan dahak mikroskopis yang terjamin mutunya; pengobatan yang standar dengan supervisi dan dukungan bagi pasien penderita; sistem pengelolaan dan ketersediaan obat anti-tuberkulosis (OAT) yang efektif; dan sistem *monitoring*, pencatatan dan pelaporan yang mampu memberikan penilaian terhadap hasil pengobatan pasien dan kinerja program.

Terapi OAT berlangsung dalam dua tahap, yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan, dengan durasi total pada kategori I adalah enam bulan dan untuk kategori II adalah delapan bulan. OAT lini pertama terdiri dari isoniazid (H), rifampisin (R), etambutol (E), pirazinamid (Z), dan streptomisin (S). Kategori I terdiri dari dua bulan kombinasi dosis tetap (KDT)

HRZE dan empat bulan KDT HR+S yang diberikan pada pasien baru. Kategori II terdiri dari dua bulan KDT HRZE+S, satu bulan KDT HRZE, dan lima bulan HR+E yang diberikan pada pasien yang pernah diobati sebelumnya.¹

Berdasarkan kondisi pengobatan TB yang memiliki durasi pemberian obat yang lama serta jenis obat yang banyak, akan muncul risiko tinggi timbulnya efek samping atau toksisitas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui jenis dan frekuensi kejadian efek samping OAT kategori I dan II pada pasien TB paru dewasa yang menjalani terapi di Klinik DOTS RSUP Dr. Hasan Sadikin pada periode Juli 2015 sampai Juni 2016. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam proses pengobatan TB untuk mengantisipasi munculnya efek samping TB.

Metode

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April–Juni 2017 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin dengan menggunakan metode deskriptif dan pendekatan *cross-sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien TB paru dewasa. Metode pengambilan sampel adalah total sampling. Subjek penelitian ini adalah rekam medis pasien TB paru dewasa di Klinik DOTS Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin dari bulan Juli 2015 sampai Juni 2016 dengan kriteria inklusi yaitu pasien TB paru dewasa yang berusia >18 tahun dan <60 tahun dalam terapi OAT kategori I dan II. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah rekam medis yang datanya tidak lengkap, dan data pasien yang sebelum didiagnosis TB paru sudah memiliki penyakit hati kronik, gangguan pendengaran, gangguan psikiatri, gangguan neurologi dan gagal ginjal.

Hepatotoksitas di penelitian ini didefinisikan dengan kondisi meningkatnya *alanine* (ALT) atau *aspartate transaminase* (AST) sebesar tiga kali lipat dari *upper limit of normal* (ULN)

dengan disertai gejala (sakit perut, *nausea*, muntah, *unexplained fatigue*, atau *jaundice*) atau meningkat lima kali lipat dari ULN tanpa disertai gejala.⁴ Gangguan pencernaan dikonfirmasi dengan keluhan seperti *nausea*, muntah, anoreksia dan diare yang dikeluhkan oleh pasien. Ruam-ruam dan gatal pada kulit merupakan tanda dan gejala dari ruam beserta gatal pada kulit yang dikeluhkan oleh pasien.⁵ Gangguan neurologi dikarakteristikan dengan *symmetrical polyneuropathy*, gangguan pada penglihatan, *psychosis* dan *vertigo*.⁶ Gangguan ginjal kronik terjadi pada pasien-pasien yang mengalami oliguria, *urinary cast*, proteinuria, dan menurunnya *creatinine clearance*.⁵

Variabel yang diambil untuk penelitian ini adalah karakteristik pasien (jenis kelamin dan usia), status TB (jenis TB, jenis OAT), jenis efek samping serta waktu saat pertama kali efek samping tersebut muncul. Analisis data lalu dilakukan secara deskriptif dengan menghitung jumlah dan persentase serta tabulasi silang.

Pengambilan data dari rekam medis pasien dilaksanakan setelah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung No. 269/UN6.C10/PN/2017 dan izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin No. LB.02.01/X.2.2.1/8455/2017.

Hasil

Dari total 490 rekam medis pasien TB yang diperoleh, terdapat sebanyak 178 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada Tabel 1, ditunjukkan bahwa pasien yang mengonsumsi OAT kategori I dan II paling banyak berjenis kelamin laki-laki. Dua puluh tujuh pasien mengalami satu atau lebih efek samping. Efek samping OAT paling banyak terjadi pada laki-laki dan pada kelompok usia 30–39 tahun.

Data pada Tabel 2 menunjukkan distribusi kemunculan efek samping lebih banyak terjadi di OAT kategori I. Efek samping lebih banyak ditemukan pada pasien laki-laki, dan pada kelompok usia paling tua di OAT kategori I. Kejadian efek samping tidak berhubungan dengan jenis kelamin dan usia (nilai $p > 0,05$).

Berdasarkan Tabel 3, dapat dilihat bahwa lebih dari setengah pasien OAT kategori I mengalami hepatotoksisitas. Efek samping lain yang terjadi yaitu gangguan tidur dan trombositopenia. Frekuensi setiap efek samping memiliki angka yang sama pada OAT kategori II.

Tabel 4 dan 5 menunjukkan efek samping pada OAT kategori I dan II banyak terjadi di dua bulan pertama. Kejadian efek samping makin menurun seiring bertambahnya waktu pengobatan pada OAT kategori II.

Tabel 1 Karakteristik Pasien TB Paru Dewasa

Karakteristik	OAT Kategori I	OAT Kategori II	Efek Samping
	n (%)	n (%)	n (%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	77 (60,2)	33 (66,0)	15 (55,5)
Perempuan	51 (39,8)	17 (34,0)	12 (44,5)
Usia			
19–29 tahun	49 (38,3)	12 (24,0)	6 (22,2)
30–39 tahun	41 (32,0)	16 (32,0)	10 (37,0)
40–49 tahun	13 (10,2)	15 (30,0)	3 (11,1)
50–59 tahun	25 (19,5)	7 (14,0)	8 (29,7)
Total	128 (72,0)	50 (28,0)	27 (15,2)

Tabel 2 Distribusi Kemunculan Efek Samping OAT Kategori I dan II pada Pasien TB Paru Dewasa Berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin

Karakteristik	Efek Samping OAT Kategori I		Nilai P	Efek Samping OAT Kategori II		Nilai P
	Ada (n, (%))	Tidak Ada (n,(%))		Ada (n,(%))	Tidak Ada (n,(%))	
Jenis Kelamin			0,911			0,200
Laki-laki	13 (59,1)	64 (60,4)		2 (40,0)	31 (68,9)	
Perempuan	9 (40,9)	42 (39,6)		3 (60,0)	14 (31,1)	
Usia (tahun)			0,334			0,067
19–29	6 (27,3)	43 (40,6)		0	12 (26,7)	
30–39	6 (27,3)	35 (33,0)		4 (80,0)	12 (26,7)	
40–49	3 (13,6)	10 (9,4)		0	15 (33,3)	
50–59	7 (31,8)	18 (17,0)		1 (20,0)	6 (13,3)	
Total	22 (17,2)	106 (82,8)		5 (10,0)	45 (90,0)	

Pembahasan

Dari total 178 pasien yang mengonsumsi OAT kategori I dan II, 27 pasien (15,2%) di antaranya mengalami satu atau lebih efek samping. Hasil penelitian ini tidak berbeda jauh dengan hasil penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Malaysia yang menyatakan bahwa 15,8% pasien mengalami efek samping OAT.⁷ Penelitian yang dilakukan di Nepal memiliki hasil yang berbeda yaitu 54,74% mengalami efek samping. Perbedaan hasil ini bisa dikarenakan perbedaan genetik dan demografi dengan Nepal dan data efek samping di Nepal yang lebih lengkap.⁸

Distribusi kemunculan efek samping lebih banyak terjadi di OAT kategori I dibandingkan kategori II. Hal ini dapat dikarenakan jumlah

pasien yang mengonsumsi OAT kategori I jauh lebih banyak dibandingkan kategori II sehingga memengaruhi angka kejadian efek samping di masing-masing kategori.

Efek samping lebih banyak muncul pada pasien laki-laki (59,1%) di OAT kategori I, sedangkan pada OAT kategori II tidak ada perbedaan yang signifikan antara laki-laki dan perempuan. Hasil penelitian oleh Alomar menyatakan bahwa perempuan lebih banyak mengalami efek samping dibandingkan laki-laki.⁹ Perempuan, dibandingkan laki-laki, memiliki berat badan dan ukuran organ yang lebih rendah, lebih banyak lemak di tubuh, perbedaan motilitas lambung dan laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Perbedaan karakteristik ini memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat.^{9,10} Perbedaan

Tabel 3 Jenis Efek Samping yang Muncul pada OAT Kategori I dan II

Jenis Efek Samping	OAT Kategori I	OAT Kategori II
	n (%)	n (%)
Hepatotoksitas	13 (52)	1 (20)
Gangguan Pencernaan	4 (16)	1 (20)
Ruam/Gatal Kulit	5 (20)	1 (20)
Gangguan Neurologi	0	1 (20)
Gagal Ginjal Kronik	1 (4)	1 (20)
Lainnya	2 (8)	0
Total	25 (100)	5 (100)

Tabel 4 Waktu Kemunculan Efek Samping OAT Kategori I (Per Bulan)

Efek Samping	Waktu Kemunculan Efek Samping (Bulan ke-...)						Total n (%)
	1	2	3	4	5	6	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hepatotoksisitas	8 (61,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	0	0	0	13 (52,0)
Gangguan Pencernaan	1 (25,0)	0	0	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	4 (16,0)
Ruam/Gatal Kulit	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0	0	1 (20,0)	5 (20,0)
Gangguan Neurologi	0	0	0	0	0	0	0
Gagal Ginjal Kronik	0	0	0	1 (100,0)	0	0	1 (4,0)
Lainnya	1 (50,0)	0	0	0	0	1 (50,0)	2 (8,0)
Total	12 (48,0)	4 (16,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	3 (12,0)	25 (100,0)

hasil penelitian pada OAT kategori I dengan hasil penelitian Alomar dapat dikarenakan jumlah pasien laki-laki pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan perempuan.

Penelitian yang dilakukan di Iran terhadap pasien yang mengonsumsi OAT lini pertama memperoleh hasil efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan di dalam sistem hepatobilier dengan prevalensi sebesar 35,7%.¹¹ Hasil penelitian tersebut hampir sama dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa hepatotoksisitas merupakan efek samping yang paling sering terjadi pada pasien yang mengonsumsi OAT kategori I, yaitu terjadi di 13 pasien (52%).

Efek samping pada OAT kategori I lebih banyak terjadi di kelompok usia paling tua yaitu 50–59 tahun (31,8%) dan yang paling

sering muncul yaitu hepatotoksisitas. Sejumlah penelitian sebelumnya menunjukkan adanya keterkaitan antara faktor usia dan kemunculan hepatotoksisitas. Sebuah penelitian *case-control* di India menyatakan bahwa hepatotoksisitas lebih sering terjadi pada pasien yang berusia lebih tua ($p < 0,01$), dengan total 61% terjadi di rentang usia 35–65 tahun.¹²

Ramappa *et al.* dalam hasil penelitiannya menyebutkan bahwa usia tua berkaitan erat dengan penurunan aliran darah ke hati dan perubahan distribusi dan metabolisme obat, sehingga berpotensi mengurangi efektivitas proses eliminasi obat.⁴ Hal ini didukung juga oleh hasil penelitian Alomar yang menyatakan bahwa semakin meningkat/tua usia seseorang, fungsi ginjal untuk mengekskresikan obat akan semakin menurun, dan fungsi metabolisme

Tabel 5 Waktu Kemunculan Efek Samping OAT Kategori II (Per Bulan)

Efek Samping	Waktu Kemunculan Efek Samping (Bulan ke-...)								Total n (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hepatotoksisitas	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (20)
Gangguan Pencernaan	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	1 (20)
Ruam/Gatal Kulit	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	1 (20)
Gangguan Neurologi	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (20)
Gagal Ginjal Kronik	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	1 (20)
Lainnya	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2 (40)	2 (40)	0	1 (20)	0	0	0	0	5 (100)

obat di hati pun akan semakin menurun.⁹ Hasil penelitian pada OAT kategori I sesuai dengan hasil kedua penelitian tersebut, namun hasil pada OAT kategori II berbeda. Efek samping pada OAT kategori II banyak terjadi pada kelompok usia 30–39 tahun karena jumlah pasiennya paling banyak dan paling sedikit pada kelompok usia 50–59 tahun.

Penelitian ini menunjukkan pada kategori I maupun kategori II memiliki nilai $p > 0.05$ yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara efek samping OAT dengan jenis kelamin dan usia. Sementara itu, hasil penelitian pada OAT kategori I menunjukkan hampir setengah (48%) dari total efek samping terjadi di bulan pertama dan 16% terjadi di bulan kedua, dengan efek samping terbanyak yaitu hepatotoksisitas. Efek samping dari OAT kategori II banyak dialami pasien di bulan pertama (40%) dan bulan kedua (40%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian di Malaysia yang menunjukkan adanya keterkaitan antara kejadian efek samping dan kemunculan efek samping di fase intensif.⁷

Isoniazid, rifampisin dan pirazinamid adalah jenis OAT yang dapat menyebabkan hepatotoksisitas. Ketiga obat tersebut akan dilakukan metabolisme di dalam hati, sehingga proses tersebut diyakini sebagai akibat dari timbulnya hepatotoksisitas.^{4,7,12–14} Kombinasi dari ketiga obat tersebut diberikan selama fase intensif yaitu dua bulan pertama pada OAT kategori I dan tiga bulan pertama pada OAT kategori II.¹ Kombinasi tiga obat tersebut akan menyebabkan peningkatan risiko terjadinya hepatotoksisitas pada fase intensif.¹² Hasil suatu penelitian di China, 71.59% pasien TB mengalami hepatotoksisitas pada dua bulan pertama.¹⁵ Fakta-fakta tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini, yaitu hepatotoksisitas pada OAT kategori I terjadi paling banyak di bulan pertama dan kedua, sedangkan pada OAT kategori II terjadi di bulan kedua.

Jenis efek samping pada OAT kategori I lainnya selain hepatotoksisitas adalah ruam/

gatal kulit (20%), gangguan pencernaan (16%), gagal ginjal (4%), trombositopenia (4%) dan gangguan tidur (4%). Efek samping akibat OAT kategori II adalah hepatotoksisitas, gangguan pencernaan, ruam/gatal pada kulit, gangguan neurologi dan gagal ginjal yang masing-masing adalah 20%. Mayoritas efek samping yang muncul pada penelitian di Nepal berkaitan dengan sistem persyarafan pusat (61,33%), diikuti oleh sistem muskuloskeletal (53,33%), sistem pencernaan (45,33%), kulit (33,33%), sistem pernafasan (4%), sistem endokrin (4%), sistem vestibular (4%), sistem okular (2,66%) dan sistem kardiovaskular (1,33%).⁸ Penelitian yang dilakukan di salah satu Puskesmas di Cimahi menyatakan bahwa hasil efek samping yang paling banyak terjadi adalah gangguan pencernaan dan keluhan tidak nafsu makan.¹⁶ Perbedaan hasil tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan lokasi penelitian, karakteristik subjek penelitian dan proses pencatatan efek samping.

Kejadian efek samping pada penelitian ini memiliki angka yang cukup rendah, hal ini mungkin karena pasien yang mengalami efek samping memang sedikit atau tidak tercatat di rekam medis. Penggunaan data rekam medis pasien merupakan kekurangan penelitian ini, karena data efek sampingnya tidak lengkap. Kondisi pasien TB paru yang mengonsumsi OAT seharusnya selalu dipantau dan dikontrol untuk mencegah munculnya efek samping atau terjadinya efek samping yang semakin parah. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa munculnya efek samping akan memengaruhi kepatuhan pasien untuk meminum obat dan tinggi risiko untuk menghentikan konsumsi obat tersebut.¹⁷ OAT kategori I dan kategori II harus dikonsumsi sampai habis tanpa terkecuali untuk mencegah terjadinya resisten terhadap OAT.¹⁸

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu tidak dilakukannya analisis mengenai *confounding factors*, seperti adanya penyakit komorbid serta penggunaan obat lain yang bersamaan

dengan penggunaan OAT. Untuk penelitian selanjutnya, disarankan melakukan analisis lebih lanjut mengenai berbagai macam faktor yang dapat berpengaruh pada efek samping, analisis mengenai *confounding factors*, dan pengambilan data dilakukan secara prospektif agar diperoleh data yang lebih lengkap.

Simpulan

Sebanyak 27 pasien (15,2%) yang mengonsumsi OAT kategori I dan II mengalami satu atau lebih efek samping, dengan efek samping terbanyak yaitu hepatotoksitas. Efek samping pada OAT kategori I dan II banyak terjadi di fase intensif.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran yang telah menaungi penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini tidak menggunakan dana hibah atau dana bantuan dari sumber manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Katalog dalam Terbitan: Kementerian Kesehatan Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization; 2016.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2015. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
4. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: Mechanisms and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37–49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001.
5. Arbex MA, Varella MDe C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):641–56. doi: 10.1590/S1806-37132010000500017
6. Curry International Tuberculosis Center. Drug-resistant tuberculosis: A survival guide for clinicians, 2nd edition. *Curry Int Tuberc Cent Calif Dep Public Heal*. 2011;145–70.
7. Kurniawati F, Azhar S, Sulaiman S, Gillani SW. Adverse drug reactions of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic. *Int J Pharm Life Sci*. 2012;3(1):1331–8.
8. Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Mishra P, Shankar PR. A study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in directly observed treatment, short course (DOTS) therapy in Western Nepal, Pokhara. *J Pak Med Assoc*. 2008;58(10):531–6.
9. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (review article). *Saudi Pharm J*. 2014; 22(2):83–94. doi: 10.1016/j.jsps.2013.02.003
10. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*. 2007;55(2):81–95. doi: 10.1016/j.phrs.2006.11.001
11. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients.

- Tuberc Res Treat. 2014;412893:1–6. doi: 10.1155/2014/412893
12. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res.* 2010;132(7):81–6.
 13. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(2):192–202. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x
 14. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM. Hepatotoxicity of pyrazinamide: Cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1391–6. doi: 10.1164/rccm.2008.02-355OC.
 15. Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan Y, Hu D, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. *PLoS One.* 2011;6(7):1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0021836.
 16. Wiyati T, Irawati D, Budiyono I. Studi efek samping obat dan penanganannya pada pasien TB paru di Puskesmas Melong Asih, Cimahi. *JSTFI Indones J Pharm Sci Technol.* 2014;3(1):23–30.
 17. Lin J, Sklar GE, Oh VM, Sen, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269–86. doi: 10.2147/TCRM.S1458
 18. Nugrahaeni DK, Malik US. Analisis penyebab resistensi obat anti tuberkulosis. *J Kesehat Masy.* 2013;8(2):113–20.

Artikel Penelitian

Kajian Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Strok di Instalasi Rawat Inap RSUD Anutapura Palu Tahun 2017

Joni Tandi, Dian S. Waruwu, Ayu Martina

Program Studi Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu, Palu, Indonesia

Abstrak

Strok adalah gangguan serebrovaskular yang sering menyebabkan kerusakan yang luas dan jangka panjang pada kesehatan pasien. Hipertensi merupakan faktor risiko terpenting untuk strok. Pengobatan hipertensi tidak dilakukan dalam jangka pendek, oleh sebab itu, dibutuhkan perhatian khusus untuk penatalaksanaannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji jenis maupun golongan obat antihipertensi yang digunakan pada pasien strok dalam hubungannya dengan potensi terjadinya *drug related problems* (DRPs) terkait pemilihan obat dan dosis antihipertensi. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pengumpulan data secara prospektif pada periode September–Desember tahun 2017 yang didasarkan pada catatan rekam medis pasien strok di instalasi rawat inap RSUD Anutapura Palu. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian terhadap 32 pasien strok menunjukkan penggunaan jenis dan golongan antihipertensi terbanyak yaitu amlodipin yang termasuk golongan *calcium channel blocker* (CCB) sebanyak 28 pasien (56%), captopril yang termasuk golongan angiotensin *converting enzyme inhibitor* sebanyak 6 pasien (12%), candesartan yang termasuk golongan *angiotensin receptor blocker* sebanyak 5 pasien (10%), nifedipin sebanyak 3 pasien (6%) dan diltiazem sebanyak 4 pasien (8%) yang termasuk golongan CCB. Adapun DRPs yang ditemukan terkait pemilihan obat dan dosis antihipertensi pada pasien strok yaitu adanya obat antihipertensi yang tidak tepat sebanyak 6 pasien (18,75%) dan adanya dosis terlalu tinggi sebanyak 9 pasien (28,12%). Diharapkan apoteker dapat berperan dalam mengidentifikasi adanya kemungkinan DRPs penggunaan antihipertensi pada pasien strok untuk meminimalkan persentase kejadian.

Kata kunci: Antihipertensi, *drug related problems* (DRPs), hipertensi, strok

Study of Antihypertensive Use in Stroke Patients at Inpatient Installation of Anutapura General Hospital Palu in 2017

Abstract

Stroke is a cerebrovascular disorder that often causes extensive and long-term damage to the patient's health. Hypertension is the most important risk factor for stroke. Treatment of hypertension is not done in the short term, therefore special attention is needed for its management. This study aimed to examine the types and classes of antihypertensive drugs used in stroke patients in relation to the potential occurrence of drug related problems (DRPs) related to drug selection and antihypertensive doses. This research was a descriptive research with prospective data collected from September–December 2017 based on the medical record of stroke patient at inpatient installation of Anutapura General Hospital Palu. Sampling was done by purposive sampling technique which fulfilled the inclusion criteria. The results of the study of 32 stroke patients showed that the highest use of antihypertensive type and class are amlodipine as many as 28 patients (56%) with class of calcium channel blocker (CCB), captopril 6 patients (12%) with class of angiotensin-converting enzyme inhibitor, candesartan 5 patients (10%) with class of angiotensin receptor blocker, nifedipin 3 patients (6%) and diltiazem 4 patients (8%) with class of CCB. The DRPs that were found to be related to drug selection and antihypertensive doses in stroke patients were due to the presence of inappropriate antihypertensive drugs found in 6 patients (18.75%) and the number of high doses in 9 patients (28.12%). The role of pharmacists is intended for identifying the possibility of DRPs for antihypertension in stroke patients to minimize the percentage of events.

Keywords: Antihypertensive, drug related problems (DRPs), hypertension, stroke

Korespondensi: Dr. Joni Tandi, Program Studi Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu, Palu, Sulawesi Tengah 94111, Indonesia, *email:* jonitandi757@yahoo.com

Naskah diterima: 30 Mei 2018, Diterima untuk diterbitkan: 2 September 2018, Diterbitkan: 1 Desember 2018

Pendahuluan

Strok merupakan penyebab kematian umum ketiga di negara-negara industri dan menjadi beban besar dengan meningkatnya dampak klinis, ekonomi dan sosial.¹ Strok termasuk masalah yang berkembang dari perawatan kesehatan global disebabkan perkembangan demografi dengan peningkatan populasi lansia. Mortalitas strok telah menurun pada kurun waktu 20 tahun terakhir karena manajemen yang lebih baik dari faktor risiko dan indikator risiko (misalnya penyakit kardiovaskular). Namun, morbiditas strok terus meningkat akibat terjadinya peningkatan fibrilasi artial dan degenerasi neurovaskular yang terkait usia, misalnya perdarahan intrakranial angiopati serebral yang erat kaitannya dengan penyakit strok itu sendiri.¹

Strok adalah gangguan serebrovaskular yang paling umum setelah penyakit jantung, dan menewaskan sekitar 5,7 juta orang setiap tahun di seluruh dunia. Ada dua jenis utama penyakit strok, yang paling umum adalah strok iskemik yang disebabkan oleh bekuan yang menyempit atau pemblokiran pembuluh darah (dengan prevalensi sekitar 80%) diikuti oleh strok hemoragik yang disebabkan oleh perdarahan dari pembuluh darah di otak atau di ruang *subarachnoid* (sekitar 20%). Keadaan pasien yang mengalami strok dan masih bertahan hidup dapat menjadi lebih buruk akibat kecacatan berat apabila dibandingkan pasien yang meninggal akibat strok. Hanya sekitar 40% dari pasien yang mengalami strok menerima perawatan medis terbaik setelah *onset* akut di Unit Strok dan Pusat Strok Komprehensif sehingga memperoleh pemulihan penuh dan bersifat independensi. Strok seringkali mengakibatkan kerusakan yang luas dan jangka panjang pada kesehatan pasien yang dapat menyebabkan kelemahan, kelumpuhan atau gangguan fungsi kognitif termasuk demensia vaskular, sehingga dari gambaran tersebut diperkirakan sekitar 5 juta

orang di dunia cacat secara permanen akibat strok.¹

Salah satu faktor risiko tertinggi strok adalah hipertensi, lebih dari dua pertiga pasien yang menderita strok pertama mengalami peningkatan tekanan darah (>130/80 mmHg). Diperkirakan sebanyak 80% dari beban strok disebabkan oleh hipertensi dan berbagai titik akhir kardiovaskular terjadi pada kelompok sosial rendah dan menengah, serta lebih dari 50% terjadi pada pasien berusia >45 tahun.¹ Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan manfaat dari mengontrol tekanan darah pada semua kelompok umur dan seluruh derajat hipertensi. Penurunan tekanan darah berperan penting dalam upaya meminimalkan risiko strok yang terkait dengan tekanan darah <130/80 mmHg.¹

Pengobatan hipertensi membutuhkan waktu beberapa tahun, atau bahkan seumur hidup, dengan tetap mengontrol tekanan darah secara teratur. Pada sebagian kecil kasus, penderita hipertensi secara bertahap mungkin saja dapat menghentikan penggunaan obat. Namun, jika dibiarkan, hal tersebut akan menyebabkan risiko terjadinya komplikasi parah seperti serangan jantung, sehingga tekanan darah menjadi sulit dikontrol dan pada akhirnya dapat memicu penggunaan obat antihipertensi lebih banyak, serta memengaruhi terjadinya permasalahan terkait obat atau *drug related problems* (DRPs) dalam pelayanan farmasi klinik.²

Penelitian sebelumnya di Rumah Sakit X di Daerah Istimewa Yogyakarta menunjukkan bahwa kejadian DRPs pada pasien strok yang menjalani rawat inap diketahui terdapat ketidaktepatan dosis sebesar 13,2%, indikasi tanpa terapi 75,5%, obat tanpa indikasi 66% dan ketidakpatuhan tenaga profesional terhadap kesesuaian *guideline* sebesar 93,4%.³ Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum (RSU) Dr. Saiful Anwar Malang mengenai studi penggunaan *calcium channel blocker* (CCB) pada pasien strok hemoragik menunjukkan bahwa terdapat 54 sampel yang menggunakan

CCB, antara lain nikardipin 64%, nimodipin 12%, amlodipin 2%, serta diltiazem 6%.⁴ Penelitian lainnya yang menganalisis ketaatan pasien terhadap penggunaan statin dan terapi antihipertensi sebagai suatu faktor risiko stroke fatal, dengan menggunakan regresi logistik biner dan multinomial untuk menganalisis hubungan tahun ke tahun mengenai kepatuhan pasien terhadap terapi statin dan antihipertensi menunjukkan hasil bahwa individu dengan hiperkolesterolemia dan hipertensi yang gagal mengambil statin yang diresepkan dan obat antihipertensi mengalami peningkatan risiko stroke fatal secara substansial. Risikonya lebih rendah jika pasien patuh pada salah satu dari terapi ini.⁵

Berdasarkan data survei awal terhadap pasien stroke yang bersumber dari data rekam medik RSUD Anutapura Palu, total pasien stroke pada 3 tahun berturut-turut yaitu pada tahun 2015 total pasien stroke sebanyak 503 dan pasien meninggal sebanyak 50 pasien, tahun 2016 dengan total pasien stroke sebanyak 611 dan pasien meninggal sebanyak 126 pasien, dan tahun 2017 di periode Januari–Juni 2017 dengan total pasien stroke yaitu sebanyak 295 dan pasien meninggal sebanyak 71 pasien. Data tersebut menunjukkan jumlah pasien stroke meningkat tiap tahunnya dan beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan antara jenis terapi antihipertensi dan penurunan tekanan darah pada pasien stroke. Oleh karena itu, berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui gambaran dari penggunaan obat antihipertensi meliputi jenis obat dan golongan obat antihipertensi yang sering digunakan pada pasien stroke, dan untuk mengetahui adanya kejadian DRPs terkait pemilihan obat kategori penggunaan obat antihipertensi yang tidak tepat, obat antihipertensi tanpa indikasi dan pemilihan dosis kategori penggunaan obat antihipertensi dosis terlalu tinggi, dosis terlalu rendah dan frekuensi tidak cukup pada pasien stroke di

Instalasi Rawat Inap RSUD Anutapura Palu. Dari tujuan tersebut, maka hipotesis penelitian mengenai golongan obat antihipertensi yang sering digunakan pada pasien stroke di RSUD Anutapura adalah golongan diuretik, golongan *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEIs) dan golongan CCB, sedangkan hipotesis terkait kejadian DRPs yaitu adanya kejadian DRPs terkait pemilihan obat kategori penggunaan obat antihipertensi yang tidak tepat, obat antihipertensi tanpa indikasi serta pemilihan dosis kategori penggunaan obat antihipertensi dosis terlalu tinggi, dosis terlalu rendah dan frekuensi tidak cukup pada pasien stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD Anutapura Palu.

Metode

Populasi dan sampel

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien stroke yang sedang menjalani rawat inap di RSUD Anutapura Palu. Sampel adalah pasien penyakit stroke yang diberikan terapi pengobatan antihipertensi dan memenuhi kriteria inklusi selama penelitian berlangsung sesuai periode waktu yang telah ditetapkan. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi yaitu antara lain: (a) Pasien rawat inap dengan diagnosis utama penyakit stroke. (b) Pasien menjalani terapi pengobatan antihipertensi di instalasi rawat inap RSUD Anutapura Palu pada bulan September sampai Desember tahun 2017. (c) Data rekam medik pasien yang lengkap memuat rincian diagnosis penyakit, rincian keluhan tambahan, riwayat penyakit pasien, data obat yang digunakan selama perawatan maupun riwayat obat sebelum perawatan dan data pemeriksaan fisik pasien (seperti data laboratorium atau *CT Scan* serta pemeriksaan pendukung lainnya). Kriteria eksklusi antara lain: (a) Pasien stroke yang tidak bersedia untuk menjadi subjek penelitian. (b) Pasien stroke yang dirawat kurang dari 1–2 hari baik yang diizinkan pulang, pulang paksa maupun

meninggal.⁶

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan September sampai dengan Desember tahun 2017 di ruang rawat inap murai atas RSUD Anutapura Palu. Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan penelitian dari Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFA) Pelita Mas Palu dengan nomor surat 536/YPM-STIFA-PL/BAAK/IX/2017 dan persetujuan Direktur RSUD Anutapura Palu dengan nomor surat 800.2/86.XII/Diklat/RS. Penelitian dimulai dari pencatatan jumlah pasien stroke rawat inap yang mendapatkan terapi antihipertensi, pencatatan data pasien stroke diperoleh dari proses observasi di RSUD Anutapura Palu.

Prosedur penelitian

Pengambilan sampel menggunakan teknik metode *purposive sampling*. Data diambil dari bagian ruang rawat inap penyakit dalam dan bagian instalasi farmasi RSUD Anutapura Palu mengenai penggunaan obat-obat antihipertensi untuk mengetahui jenis dan golongan obat antihipertensi terkait kemungkinan kejadian DRPs. Data yang diperoleh lalu dikumpulkan dan dianalisis secara deskriptif.

Analisis data

Analisis data yang digunakan yaitu analisis deskriptif yang dilakukan pada tiap variabel untuk mengetahui adanya kejadian DRPs terkait penggunaan antihipertensi pada pasien stroke di instalasi rawat inap RSUD Anutapura Palu. Data yang dianalisis berupa: (1) Data terkait pasien berupa umur, jenis kelamin, diagnosis penyakit, penyakit penyerta dan lama perawatan yang diperoleh melalui rekam medis pasien. (2) Data mengenai penggunaan obat antihipertensi pada pasien stroke meliputi pemilihan obat dan dosis antihipertensi, untuk mengkaji adanya kemungkinan DRPs dengan cara melakukan perbandingan hasil terhadap standar acuan berdasarkan literatur *guideline*

Perdossi tahun 2011, Standar Pelayanan Minimal (SPM) RSUD Anutapura Palu, JNC 8, ISO Farmakoterapi tahun 2008, Informasi Spesialite Obat Volume 51 tahun 2017 sampai dengan 2018 dan *Medscape*.

Hasil

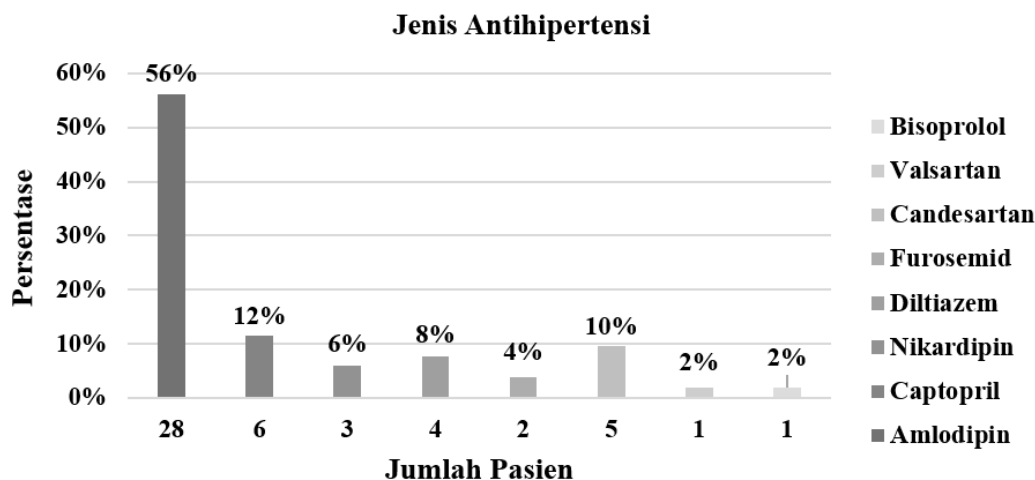
Karakteristik subjek penelitian

Berdasarkan data yang diperoleh, diketahui bahwa pasien penderita stroke yang menjalani perawatan di ruang rawat inap murai atas RSUD berdasarkan jenis kelaminnya lebih banyak terjadi pada pasien laki-laki dibandingkan perempuan; pada laki-laki sebanyak 22 pasien (68,75%) dan perempuan sebanyak 10 pasien (31,25%). Data usia pasien stroke dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu usia 36–45 tahun sebanyak 2 orang (6,25%), usia 46–55 tahun sebanyak 6 orang (18,75%), usia 55–65 tahun sebanyak 15 orang (46,88%), serta usia >65 tahun sebanyak 9 orang (28,12%). Dari data yang diperoleh, stroke lebih banyak terjadi pada pasien yang berusia 55–65 tahun.

Karakteristik klinis

Data yang didapatkan mengenai klasifikasi stroke pada pasien rawat inap adalah pasien stroke hemoragik sebanyak 6 orang (18,75%), pasien stroke iskemik yaitu sebanyak 19 orang (59,37%) dan pasien yang mengalami stroke namun tidak menyebut keduanya sebanyak 7 orang (21,88%). Jumlah penderita stroke berdasarkan riwayat penyakit hipertensi yaitu pasien dengan riwayat hipertensi sebanyak 21 orang (65,62%) dan pasien stroke tanpa riwayat penyakit hipertensi sebanyak 11 orang (34,38%).

Diperoleh hasil bahwa jenis antihipertensi yang paling banyak digunakan oleh pasien stroke di instalasi rawat inap yaitu amlodipin (28 pasien, 56%), dengan neurosanbe sebagai jenis obat pendamping terbanyak (27 pasien, 20,76%) (Gambar 1 dan 2). Jenis cairan yang paling banyak digunakan adalah ringer laktat



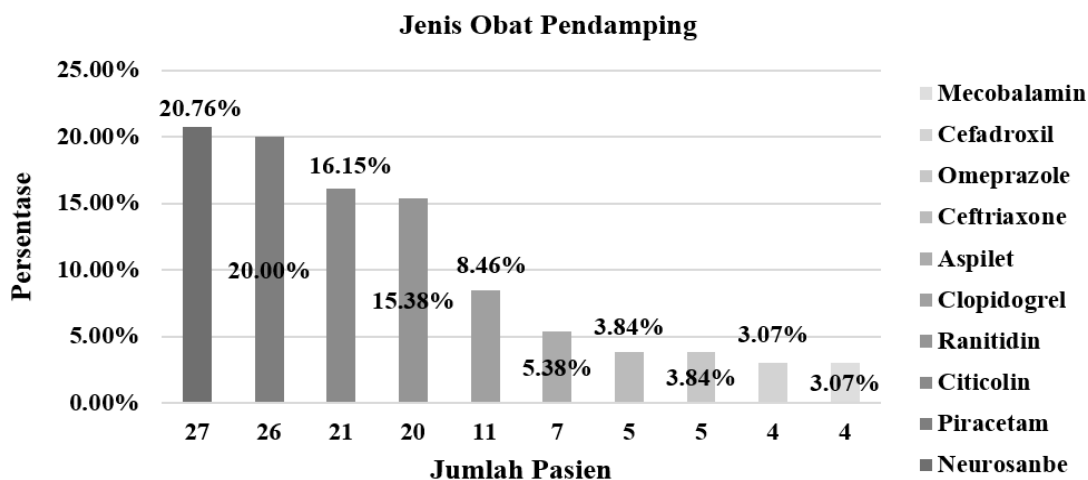
Gambar 1 Persentase Pasien Strok Berdasarkan Jenis Antihipertensi yang Digunakan pada Pasien Strok di Instalasi Rawat Inap RSUD Anutapura Palu Tahun 2017

(31 pasien, 65,96%) yang dapat dilihat pada Gambar 3. Selain itu, dari hasil penelitian ini ditemukan DRPs terkait pemilihan obat dan dosis antihipertensi, yaitu obat tidak tepat dengan persentase sebesar 18,75% dan dosis terlalu tinggi sebesar 28,12% (Gambar 4).

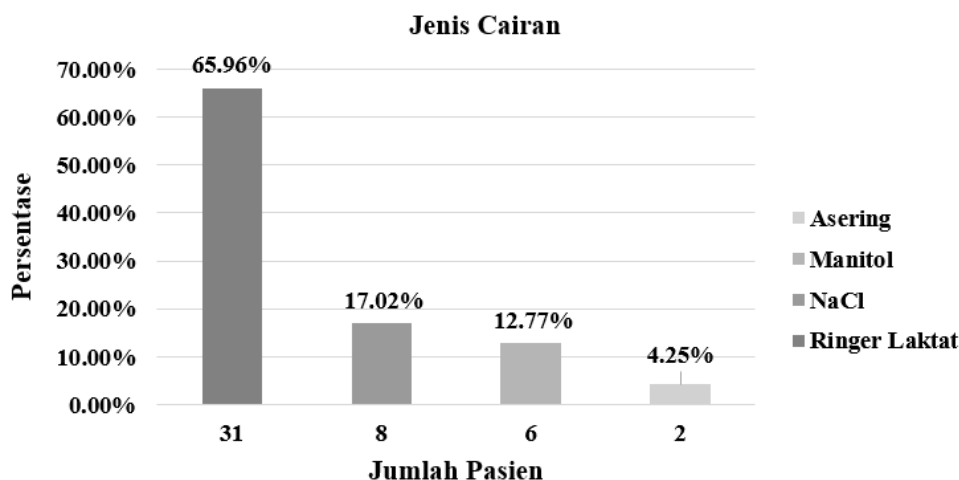
Pembahasan

Berdasarkan data yang diperoleh mengenai terapi antihipertensi yang diberikan kepada pasien strok di instalasi rawat inap ruangan murai atas RSUD Anutapura Palu, diketahui

bahwa lima jenis obat di antaranya adalah antihipertensi dengan persentase penggunaan tertinggi, antara lain amlodipin, kaptopril, kandesartan, nikardipin dan diltiazem. Tingginya persentase penggunaan amlodipin disebabkan amlodipin berguna untuk mencegah strok tipe aterotrombotik pada arteri besar di otak, hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa amlodipine dapat menurunkan kejadian strok 23% lebih besar bila dibandingkan dengan atenolol.⁷ Selanjutnya, persentase penggunaan kaptopril dipengaruhi oleh fakta bahwa kaptopril merupakan salah



Gambar 2 Persentase Pasien Strok Berdasarkan Jenis Obat Pendamping yang Digunakan pada Pasien Strok di Instalasi Rawat Inap RSUD Anutapura Palu Tahun 2017

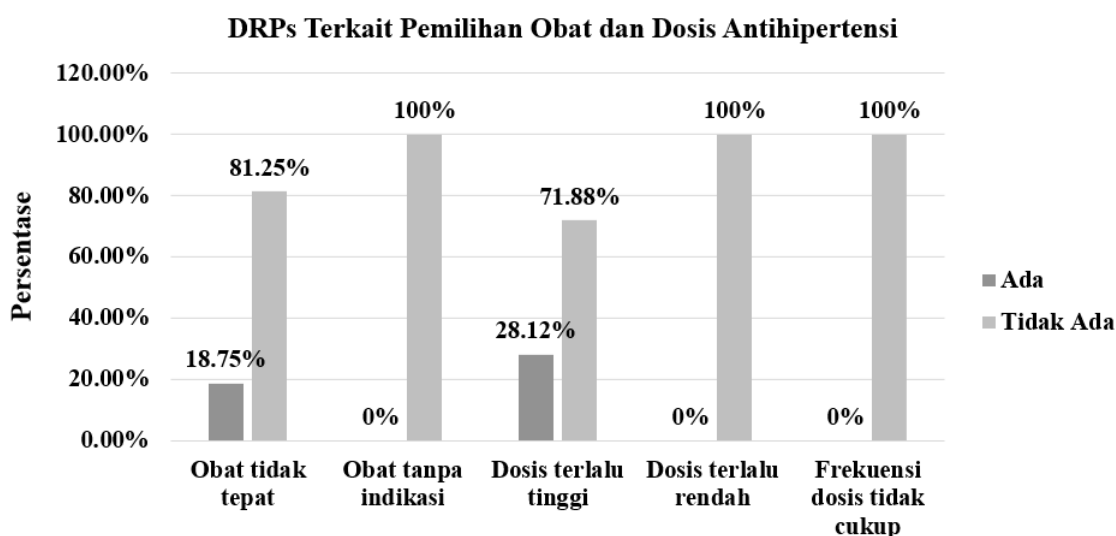


Gambar 3 Persentase Pasien Strok Berdasarkan Jenis Cairan yang Digunakan pada Pasien Strok di Instalasi Rawat Inap RSU Anutapura Palu Tahun 2017

satu jenis antihipertensi golongan ACEI yang berguna sebagai prediktor independen untuk kelangsungan hidup setelah serangan strok iskemik, atau dengan kata lain antihipertensi dalam golongan ACEI dapat digunakan untuk profilaksis strok iskemik berulang.⁸ Tingginya persentase penggunaan kandesartan dapat dipengaruhi oleh fakta bahwa kandesartan adalah penghambat reseptor angiotensin II tipe 1 (ARB) yang telah terbukti membatasi strok iskemik dan memperbaiki hasil strok. Pada penelitian sebelumnya mengenai strok,

kandesartan menginduksi efek proangiogenik yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan endotel vaskular yang berfungsi menciptakan pembuluh darah baru setelah cedera.⁹ Persentase penggunaan terapi antihipertensi diltiazem dan nikardipin lebih rendah dibandingkan lainnya karena penggunaan kedua obat ini hanya dalam keadaan darurat.

Berdasarkan data yang diperoleh mengenai sepuluh jenis obat pendamping yang paling banyak digunakan, diketahui bahwa lima jenis obat pendamping di antaranya merupakan obat



Gambar 4 Persentase Drug Related Problems (DRPs) Terkait Pemilihan Obat dan Dosis Antihipertensi pada Pasien Strok di Instalasi Rawat Inap RSU Anutapura Palu Tahun 2017

pendamping dengan persentase tertinggi yaitu neurosanbe, pirasetam, sitikolin, ranitidin dan klopidogrel. Tingginya persentase dari penggunaan obat pendamping neurosanbe pada pasien stroke dipengaruhi oleh sebab neurosanbe merupakan gabungan dari B1, B6 dan B12 yang sangat baik untuk mengatasi gangguan kesehatan saraf pada pasien stroke dan diketahui pula bahwa stroke merupakan penyebab penting masalah kognitif seperti dementia, maka penggunaan neurosanbe juga dikaitkan untuk mengatasi hal tersebut.^{10,11} Selanjutnya, persentase dari penggunaan obat pirasetam pada pasien stroke dipengaruhi oleh fakta bahwa pirasetam dapat mengatasi gangguan peredaran darah otak pascatrauma pada pasien stroke dan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pasien dengan stroke iskemik yang menggunakan piracetam menunjukkan adanya fungsi neurologi dilihat berdasarkan parameter *Glasgow Coma Scale* (GCS) yang berupa respon mata, respon verbal dan respon motorik.¹² Selanjutnya, persentase penggunaan sitikolin pada pasien stroke dipengaruhi oleh fakta bahwa sitikolin merupakan neuroprotektor yang mempunyai *evidence based* terbaik dalam peningkatan fungsi neurologi dan kognitif pasca serangan stroke, juga berdasarkan hasil dari penelitian sebelumnya yang memperoleh hasil bahwa, pada dosis 1000 mg, pasien stroke iskemik baik pada stroke berulang maupun tidak berulang memberikan nilai GCS tertinggi.¹³ Selanjutnya, persentase dari penggunaan obat ranitidin pada pasien stroke dipengaruhi oleh sebab ranitidin dapat mengatasi tukak lambung pada pasien stroke yang dapat diakibatkan stres dan berbagai faktor lainnya. Selanjutnya, persentase dari penggunaan klopidogrel pada pasien stroke dikaitkan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hasil bahwa penambahan klopidogrel ke aspirin telah terbukti mengurangi risiko stroke di antara pasien stroke dengan *atrial fibrillation* dan mereka dengan sindrom koroner akut namun

penggunaan keduanya sebagai antiplatelet ganda meningkatkan pendarahan.¹⁴ Adapun penggunaan obat pendamping ini pada pasien stroke disesuaikan kembali dengan kebutuhan dan kondisi pasien.

Berdasarkan data tentang jenis cairan yang diberikan pada pasien stroke di instalasi rawat inap ruangan murai atas RSUD Anutapura Palu, dapat diketahui bahwa penggunaan cairan dengan persentase tertinggi yaitu ringer laktat yang disebabkan ringer laktat mengandung beberapa elektrolit yang dibutuhkan pasien stroke seperti ion natrium 130 mmol/l, klorida 111 mmol/l, kalium 4,0 mmol/l, kalsium 2,7 mmol/l dan buffer 29 mmol/l, yang mirip dengan cairan plasma tubuh.¹⁵ Ringer laktat digunakan sebagai larutan rumatan untuk memelihara homeostasis elektrolit, khususnya kalium dan natrium setelah fase akut stroke. Tingginya persentase dari penggunaan cairan NaCl pada pasien stroke disebabkan beberapa obat antihipertensi yang digunakan pada pasien stroke dilarutkan di dalam cairan NaCl seperti nikardipin. Selanjutnya, persentase penggunaan manitol terhadap pasien stroke dapat dipengaruhi oleh sebab penggunaannya sebagai diuretik untuk mengurangi Tekanan Intra Kranial (TIK), massa pada otak dan Tekanan Intra Okular (TIO) yang tinggi yang dapat disebabkan oleh beberapa keadaan, seperti komplikasi akibat cedera kepala yang menyebabkan pembendungan cairan di otak. Manitol dapat menginduksi diuresis osmotik, sehingga membantu mencegah peningkatan status volume intravaskular. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, ditunjukkan bahwa manitol secara aman dan efektif dapat mempertahankan variasi volume stroke tinggi sebesar 10–20% untuk mengurangi kehilangan darah selama donor hepatektomi hidup.¹⁶ Selanjutnya, persentase penggunaan cairan asering lebih rendah dibandingkan dengan yang lainnya disebabkan asetat dalam larutan asering lebih banyak dimetabolisme dalam otot dan sebagian kecil dalam ginjal

dan jantung, dalam hal ini pada pasien stroke cenderung mengalami atrofi otot berbeda dengan laktat yang dimetabolisme di dalam hati. Selain itu, asering dapat berinteraksi dengan obat lain yang digunakan pada pasien stroke seperti aspirin pada dosis 80–100 mg digunakan sebagai antikoagulan pada pasien stroke.

Berdasarkan data mengenai ketepatan penggunaan obat antihipertensi berdasarkan ketetapan standar dan kriteria yang berkaitan dengan pemilihan jenis maupun golongan antihipertensi, diperoleh hasil penggunaan antihipertensi pada pasien stroke di instalasi rawat inap ruangan murai atas RSUD Anutapura Palu tahun 2017 yang masuk dalam kategori tepat obat sebanyak 26 pasien (81,25%) dan tidak tepat obat sebanyak 6 pasien (18,75%). Adapun ketidaktepatan pemilihan obat yang dimaksud adalah penggunaan obat amlodipin pada pasien stroke pendarahan, dalam hal ini, obat yang dianjurkan berdasarkan literatur dan standar acuan adalah nimodipin. Penggunaan amlodipin dibandingkan dengan nimodipin ini dilakukan dengan landasan menghindari efek samping seperti yang dihasilkan oleh obat antihipertensi lain, dan juga berdasarkan hasil penelitian bahwa amlodipin adalah jenis obat antihipertensi yang sering diresepkan untuk pasien stroke. Selain itu, penggunaan amlodipin ini juga dilandasi oleh fakta bahwa efek dari terapi amlodipin tidak langsung menyebabkan hipotensi pada pasien stroke yang tekanan darahnya harus diperhatikan. Obat nimodipin juga diberikan pada pasien stroke di instalasi rawat inap ruangan murai atas RSUD Anutapura Palu, namun hanya pada kondisi kritis seperti di ruang ICU, dan biasanya pada pasien stroke hemoragik yang kehilangan kesadaran. Standar acuan dari ketidaktepatan obat antihipertensi yang diberikan yaitu *Guideline* Perdossi 2011, JNC 8, ISO Farmakoterapi dan Standar Pelayanan Medis RSUD Anutapura Palu.

Data penggunaan obat antihipertensi tanpa

indikasi menunjukkan bahwa penggunaan antihipertensi pada pasien stroke memperoleh hasil yaitu 100% obat yang diberikan telah sesuai indikasi, dalam hal ini, terdapat gejala hipertensi yang memperburuk kondisi klinis pasien yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah di atas normal. Hal ini sesuai dengan literatur Informasi Spesialite Obat (ISO) Volume 51.

Berdasarkan data yang diperoleh mengenai penggunaan dosis obat antihipertensi yang terlalu tinggi yang dapat menyebabkan efek yang tidak dikehendaki, seperti toksisitas, diperoleh hasil terdapat 23 pasien (71,88%) yang menerima obat antihipertensi dengan dosis yang telah sesuai, dan terdapat 9 pasien (28,12%) yang menerima obat antihipertensi dengan dosis yang terlalu tinggi. Penggunaan dosis yang terlalu tinggi pada pasien stroke yaitu pada penggunaan amlodipin, dalam hal ini dosis awal yang dianjurkan untuk pasien lansia yaitu 1x2,5 mg, namun penggunaan dosis amlodipin yang diberikan pada pasien stroke di instalasi rawat inap murai yaitu 5–10 mg untuk pasien lansia. Penggunaan dosis ini dinilai tinggi bagi pasien lansia melalui studi literatur yang dilakukan, serta tidak adanya keterangan pada rekam medis bahwa pasien tersebut memiliki riwayat penyakit hipertensi sebelumnya. Adapun yang menjadi landasan penggunaan amlodipin dengan dosis 5–10 mg sehari di instalasi rawat inap murai ini adalah kondisi pasien dengan tekanan darah yang abnormal, yang dalam hal ini, tekanan darah pada pasien dapat meningkat kapan saja karena berbagai faktor. Standar acuan yang digunakan dalam penentuan dosis dari obat antihipertensi yaitu *Medscape* dan ISO Volume 51.

Berdasarkan data yang diperoleh mengenai penggunaan dosis obat antihipertensi yang terlalu rendah sehingga efek yang diinginkan menjadi tidak tercapai, diperoleh hasil bahwa tidak ada penggunaan obat antihipertensi pada pasien stroke dengan dosis yang terlalu

rendah (100%). Adapun standar acuan yang digunakan ialah Medscape. Lalu berdasarkan data yang diperoleh mengenai penggunaan antihipertensi dengan frekuensi dosis yang tidak cukup sehingga efek yang diinginkan tidak tercapai, dan mengacu pada Medscape dan buku ISO sebagai standar penentuan frekuensi regimen dosis, diperoleh hasil bahwa tidak ada penggunaan antihipertensi dengan frekuensi dosis yang tidak cukup (100%).

Limitasi pada penelitian ini terletak dalam proses pengambilan data pasien stroke yang disebabkan terbatasnya tempat dan waktu untuk melakukan pencatatan dan pengamatan lebih lanjut mengenai data pasien stroke yang tertera pada rekam medik pasien. Selain itu, selama proses pengambilan data, tim peneliti tidak dapat secara leluasa mencatat data pasien stroke, sedangkan penelitian yang dilakukan merupakan suatu penelitian prospektif (*follow up research*), yang dalam hal ini peneliti diharuskan untuk melakukan pengamatan terhadap data peristiwa pasien yang belum dan akan terjadi. Hal ini disebabkan sumber data yang berasal dari rekam medis pasien tersebut biasanya digunakan secara bersamaan pada saat berlangsungnya pemeriksaan pasien setiap hari. Rekomendasi penanganan yang disarankan antara lain: (1) Disediakan tempat yang memadai serta waktu yang cukup bagi para peneliti untuk melakukan observasi secara lebih lanjut mengenai data pasien stroke melalui status pasien dalam rekam medis. (2) Disediakan data pasien yang *up to date* yang ditujukan untuk tujuan khusus penelitian untuk memudahkan peneliti secara leluasa mencatat data penelitian terhadap pasien yang bersangkutan, khususnya jika penelitian yang dilakukan merupakan penelitian prospektif.

Simpulan

Jenis beserta golongan obat antihipertensi terbanyak yang diberikan pada pasien stroke di instalasi rawat inap RSUD Anutapura Palu

tahun 2017 yaitu amlodipin yang termasuk golongan *calcium channel blocker* sebanyak 28 pasien (56%), kaptopril yang termasuk ke dalam golongan *angiotensin converting enzym inhibitor* yaitu sebanyak 6 pasien (12%), kandesartan yang termasuk dalam golongan *angiotensin reseptor blocker* yaitu sebanyak 5 pasien (10%), nikardipin dan diltiazem yang termasuk golongan *calcium channel blocker* masing-masing yaitu sebanyak 3 pasien (6%) dan sebanyak 4 pasien (8%). Adapun *Drug Related Problems* (DRPs) terkait pemilihan obat antihipertensi pada pasien stroke kategori adanya obat antihipertensi yang tidak tepat yaitu sebanyak 6 pasien (18,75%), dan adanya penggunaan obat antihipertensi dengan dosis terlalu tinggi sebanyak 9 pasien (28,12%), dan antihipertensi yang tidak cukup 0%. Dari hasil tersebut, dapat dilihat bahwa kejadian DRPs terkait penggunaan antihipertensi pada pasien stroke masih dapat ditangani dengan baik, namun tetap diperlukan perhatian untuk meminimalkan angka kejadian DRPs terkait penggunaan antihipertensi selanjutnya pada pasien stroke.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Kampus Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFA) Pelita Mas Palu dan RSUD Anutapura Palu atas izin dan kesempatan yang diberikan sehingga penulis dapat melakukan penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini dilakukan tanpa didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Hennerici MG, Johannes B, Rolf K, Kristina S. Stroke. England: Oxford University Press; 2012.
2. Buckman R, Westcott P. What you really need to know about high blood pressure. New York: Lebharr-Friedman; 2000.
3. Nurhaini R, Akrom, Jatiningrum A. Drug related problems in patients with stroke: A retrospective study at hospital-X Yogyakarta. *Cerata J Pharm Sci.* 2017;8(1):1–9.
4. Nadriatul U, Hasmono D, Lilik Y. Studi penggunaan calcium channel blocker (CCB) pada pasien stroke hemorrhagic. *Pharm Media.* 2013;10(2):71–83.
5. Herttua K, Martikainen P, Batty GD, Kivimaki M. Poor adherence to statin and antihypertensive therapies as risk factors for fatal stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13): 1507–15. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.044
6. Ruterlin V, Tandil J. Pengaruh pengobatan ARV terhadap peningkatan limfosit pasien HIV-AIDS di Rumah Sakit Pemerintah Kota Palu. *Indones J Clin Pharm.* 2014;3(1):3–6. doi: 10.15416/ijc p.2014.3.1.30
7. Ravenni R, Jabre JF, Casiglia E, Mazza A. Primary stroke prevention and hypertension treatment: Which is the first-line strategy? *Neurol Int.* 2011;3(2):e12. doi: 10.4081/n i.2011.e12.
8. Hassan Y, Aziz NA, Al-Jabi SW, Looi I, Zyoud SH. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors administration prior to acute ischemic stroke onset on in-hospital mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(3): 274–81. doi: 10.1177/1074248410373751
9. Alhusban A, Kozak A, Ergul A, Fagan SC. AT1 receptor antagonism is proangiogenic in the brain: BDNF a novel mediator. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;344(2):348–59. doi: 10.1124/jpet.112.197483.
10. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors: A review. *Int J Stroke.* 2012;7(1): 61–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
11. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S, et al. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: A systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(1):205–24. doi: 10.3233/JAD-2010-090940.
12. Ismail A, Handayany GN, Mukminin ATN. Pengaruh penggunaan obat piracetam dan citicoline terhadap stroke iskemik di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar. *J Pharm Alauddin Makassar.* 2017;5(1):52–9.
13. Abdillah R, Armenia, Anggadireja K. Dampak terapi sitikolin, sosiodemografi dan komorbiditas terhadap nilai GCS pasien stroke di RSUP dr. M. Djamil Padang. *J Sains Teknol Farm.* 2017;19(1):s89–95.
14. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367(9):817–25. doi: 10.1056/NEJM oa1204133.
15. Hoorn EJ. Intravenous fluids: Balancing solutions. *J Nephrol.* 2017;30(4):485–92. doi: 10.1007/s40620-016-0363-9.
16. Seo H, Jun IG, Ha TY, Hwang S, Lee SG, Kim YK. High stroke volume variation method by mannitol administration can decrease blood loss during donor hepatectomy. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(2):e2328. doi: 10.1097/MD.0000000000002328.

Pengaruh *Patient Decision Aid* terhadap *Knowledge, Attitude, Practice*, dan Tekanan Darah Pasien Hipertensi di UPTD Puskesmas Tabanan III

Ni Made Maharianingsih¹, Abdul Rahem², Lisa Aditama³

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ²Departemen Farmasi Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ³Departemen Farmasi Komunitas-Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Prevalensi pasien hipertensi semakin meningkat dan salah satu penyebab utamanya adalah faktor perilaku. Perubahan perilaku dan *outcome* terapi hipertensi dapat dilakukan oleh apoteker melalui edukasi dengan metode *knowledge, attitude, practice* (KAP). Teori perilaku yang sesuai untuk mengukur perubahan perilaku dalam diri pasien adalah *health belief model* (HBM). Sarana edukasi yaitu *patient decision aid* (PDA) berupa *booklet* digunakan untuk mengedukasi pasien hipertensi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan KAP dan tekanan darah pasien hipertensi sebelum dan sesudah mendapatkan intervensi PDA. Metode penelitian *pre-experimental one group pretest-posttest* melibatkan 55 pasien hipertensi berusia 18–65 tahun peserta Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan yang berobat di UPTD Puskesmas Tabanan III, Bali, Indonesia, pada bulan Agustus–Oktober 2017. Setiap pasien memperoleh satu kali edukasi melalui PDA berupa *booklet* disertai komunikasi interaktif kemudian KAP diukur melalui kuesioner KAP yang tervalidasi dan diukur tekanan darah *pre-post*. Kuesioner KAP dibuat berdasarkan konstruk HBM. Diperoleh hasil yaitu perbedaan *practice* pasien hipertensi ($p < 0,05$) pada *perceived susceptibility, perceived severity, perceived barrier, cues to action*; terdapat perbedaan *attitude* dan *practice* ($p < 0,05$) pada *self-efficacy*; terdapat perbedaan KAP ($p < 0,05$) dari segi *perceived benefit* serta terdapat perbedaan tekanan darah sistolik dan diastolik pasien ($p < 0,05$). Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan *knowledge, attitude, practice* dan tekanan darah pasien hipertensi di Puskesmas *pre-post* studi.

Kata kunci: *Booklet*, HBM, hipertensi, KAP, PDA, tekanan darah

Influence of Patient Decision Aid to Knowledge, Attitude, Practice and Blood Pressure of Hypertensive Patient in a Primary Health Care Tabanan III

Abstract

The prevalence of hypertensive patients is increasing and one of the main causes is behavior factor. Appropriate method of behavioral theory for measuring behavioral changes in patients is health belief model (HBM). Patient decision aid (PDA) in a form of booklet was used to educate hypertensive patient. The aim of this research was to know the difference of knowledge, attitude, practice (KAP) and blood pressure of hypertensive patient before and after getting PDA intervention. The method used was pre-experimental one group pretest-posttest study involving 55 hypertensive patients aged 18–65 years which were participants of The Indonesian National Health Insurance in primary health care Tabanan III, Bali, Indonesia, in the period of August–October 2017. Each subject received PDA education from booklet with interactive communication, then their KAP was measured through validated KAP questionnaire as well as pre-post blood pressure. KAP questionnaire was made based on HBM's construct. There were differences in practice of hypertensive patients ($p < 0.05$) on HBM domain in perceived susceptibility, perceived severity, perceived barrier, and cues to action; there was a difference of attitude and practice ($p < 0.05$) in self-efficacy; difference of KAP ($p < 0.05$) in perceived benefit; and difference of systolic and diastolic blood pressure. It was concluded that there were differences of KAP and blood pressure of hypertensive patients in primary health care pre-post study.

Keywords: Blood pressure, booklet, HBM, hypertension, KAP, PDA

Korespondensi: Ni Made Maharianingsih, S.Farm., Apt., Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Tengah 60293, Indonesia, *email:* mort.eyes@gmail.com

Naskah diterima: 8 Januari 2018, Diterima untuk diterbitkan: 4 September 2018, Diterbitkan: 1 Desember 2018

Pendahuluan

Penyakit tidak menular (PTM) merupakan salah satu penyakit utama penyebab kematian secara global.¹ Penyebab kematian terbesar oleh PTM adalah penyakit kardiovaskular, dan secara umum tingginya angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler disebabkan oleh faktor risiko utama, yaitu hipertensi.² Faktor penyebab dari meningkatnya penyakit hipertensi di antaranya faktor perilaku, faktor sosial ekonomi, faktor usia dan jenis kelamin, serta faktor-faktor lainnya.³ Studi mengenai penurunan tekanan darah pada populasi luas dan individu baik dengan intervensi perilaku dan farmakologi menunjukkan manfaat, dalam hal ini yaitu penurunan tekanan darah sistolik 10 mmHg berhubungan dengan penurunan 22% penyakit jantung koroner, penurunan 41% kejadian stroke, dan penurunan 41–46% mortalitas kardiometabolik. Hasil penelitian lainn menyatakan bahwa penurunan tekanan darah diastolik 10 mmHg juga berhubungan dengan penurunan 37% kejadian penyakit jantung koroner dan 56% kejadian stroke.^{4,5}

Penelitian mengenai *knowledge, attitude, practice* (KAP) sering digunakan di negara-negara berkembang sebagai sebuah panduan memahami mekanisme edukasi kesehatan untuk perubahan perilaku dan *outcome* terapi pasien. Penelitian KAP dapat lebih hemat biaya dan menghemat lebih banyak sumber daya bila dibandingkan dengan metode penelitian sosial lainnya, sebab fokusnya sangat ketat dan cakupannya pun terbatas. Penelitian KAP saat ini merupakan metodologi yang banyak digunakan untuk mempelajari perilaku pasien ketika menghadapi masalah kesehatan atau penyakit.⁶ Karen *et al.* (2014) melakukan sebuah *systematic review* mengenai kerangka kerja KAP dan *outcome* terapi pada penelitian dan edukasi diabetes dengan kajian beberapa teori perilaku yang relevan dengan perubahan perilaku pasien diabetes, di antaranya *health belief model* (HBM), *theory of planned*

behavior (TPB), *social cognitive theory* (SCT), *trans-theoretical model* (TTM) dan *patient empowerment model*. Berdasarkan teori-teori tersebut, teori HBM adalah teori yang sesuai untuk mengukur perubahan perilaku pasien tidak hanya diabetes, tetapi untuk mendukung pengobatan penyakit kronis yaitu hipertensi, dengan membangun kepercayaan dalam diri pasien dan dapat dilihat perubahannya dalam waktu penelitian yang terbatas.⁶

Salah satu edukasi pada pasien adalah *patient decision aid* (PDA), yaitu suatu alat edukasi yang dirancang untuk membantu pasien dalam membuat keputusan mengenai pengobatan yang bekerjasama dengan dokter pada pengambilan keputusan. PDA dapat berupa media tulisan, video, dan *website*.⁷ Pada penelitian ini, ingin dikaji mengenai pengaruh dari PDA yang berupa media tertulis, yakni *booklet*, terhadap KAP pasien hipertensi serta tekanan darah pasien hipertensi di fasilitas kesehatan tingkat pertama yaitu Puskesmas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan KAP dari pasien hipertensi sebelum dan sesudah mendapatkan intervensi PDA, dan untuk mengetahui adanya perbedaan tekanan darah pasien hipertensi sebelum dan sesudah mendapat intervensi PDA.

Metode

Desain penelitian dan variabel penelitian Penelitian ini menggunakan rancangan *pre-experimental one group pretest-posttest study*. Variabel yang diukur yaitu KAP dan tekanan darah pasien hipertensi sebelum dan sesudah pemberian PDA yang berupa *booklet*, dan Pengambilan subjek dilakukan dengan teknik *purposive sampling*. Peneliti memaparkan tujuan penelitian dan pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian diminta untuk menandatangani *informed consent*.

Populasi dan subjek penelitian
Populasi penelitian ini yaitu pasien hipertensi

dewasa peserta BPJS Kesehatan yang berobat ke UPTD Puskesmas Tabanan III, Provinsi Bali pada bulan Agustus sampai dengan Oktober tahun 2017. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien hipertensi yang berusia 18–65 tahun peserta BPJS Kesehatan yang belum dirujuk ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut, pasien yang dapat membaca serta berbicara dalam bahasa Indonesia, pasien yang bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan gangguan panca indra, pasien hamil dan menyusui. Kriteria *dropped out* adalah pasien hipertensi yang tidak datang kembali untuk kontrol dan tidak dapat dihubungi. Penentuan besar subjek dengan menggunakan rumus slovin sangat sesuai untuk populasi yang karakteristik perilakunya belum diketahui, dengan penentuan batas toleransi kesalahan yang kecil akan diperoleh jumlah sampel yang adekuat.⁸ Berdasarkan data rata-rata pasien hipertensi yang memenuhi kriteria dalam tiga bulan terakhir, didapatkan jumlah populasi adalah sebesar 60 pasien, dan dengan tingkat kepercayaan 95%, diperoleh jumlah subjek minimal adalah 53 pasien.

Instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah PDA yang berupa *booklet*, kuesioner *knowledge*, kuesioner *attitude*, kuesioner *practice* (kuesioner KAP) dan sphygmomanometer. PDA berupa *booklet* berisi penjelasan singkat mengenai hipertensi, yaitu pengertian dan gejala dari penyakit, komplikasi, dan terapi nonfarmakologi dan farmakologi. *Booklet* PDA divalidasi isi melalui kajian dengan seorang konsultan penelitian menggunakan IPDAS *Patient Decision Aid Checklist for User*. Kuesioner *knowledge*, kuesioner *attitude*, serta kuesioner *practice* masing-masing terdiri dari 10 pernyataan mengenai penyakit dan pengobatan hipertensi dengan total yaitu 30 pernyataan (kuesioner KAP) yang harus dijawab oleh subjek penelitian. Pernyataan dalam kuesioner dibuat berdasarkan konstruk

teori HBM. Kuesioner yang dipakai telah diuji validitas dan reliabilitasnya.

Metode pengumpulan data

Pengumpulan data terdiri dari 4 tahap, yaitu tahap pertama pasien hipertensi yang datang berobat ke puskesmas dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi peneliti diminta mengisi kuesioner KAP yang telah tervalidasi untuk mengukur KAP sebelum intervensi sebagai *pretest*. Setelah itu, peneliti mencatat tekanan darah pasien telah yang diukur oleh dokter pada lembar observasi. Tahap kedua, pasien tersebut diberikan *booklet* yang disertai komunikasi interaktif oleh peneliti selama 30 sampai 45 menit. Tahap ketiga, pasien-pasien yang datang berobat kembali ke Puskesmas diminta mengisi kuesioner sebagai *posttest* dan dilakukan kembali pencatatan tekanan darah dari pasien tersebut. Pasien merupakan peserta BPJS Kesehatan yang rutin kontrol setiap bulan ke Puskesmas tempat penelitian dan pemberian obat hipertensi rutin diberikan untuk pemakaian satu bulan, sehingga retang pemberian intervensi dan *posttest* diberikan setiap kedatangan pasien yaitu kurang lebih satu bulan. Tahap keempat, dilakukan analisis statistik seluruh hasil penelitian berupa nilai kuesioner *knowledge*, kuesioner *attitude*, kuesioner *practice*, tekanan darah sistolik dan diastolik pasien pada saat sebelum dan setelah intervensi pasien.

Metode analisis data

Pada data kuisisioner yang terdistribusi normal, analisis beda menggunakan uji *paired t-test* seperti pada data *pretest* dan *posttest* kuisisioner *attitude* di domain *perceived benefits* serta data *pretest* dan *posttest* kuisisioner *practice* di domain *cues to action*.

Pada data kuisisioner yang terdistribusi tidak normal, analisis beda menggunakan uji *Wilcoxon signed ranks test*, seperti pada data *pretest* dan *posttest* kuisisioner *knowledge*, *attitude*, *practice* di domain *perceived susceptibility*,

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Pasien	Jumlah (N=55)	Persentase (%)
Usia (Tahun)		
25–34	2	3,64
35–44	8	14,54
45–54	14	25,45
55–65	31	56,36
Total	55	100,00
<i>Mean ± SD</i>		54,13 ± 9,8 tahun
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	38,18
Perempuan	34	61,82
Total	55	100,00
Tingkat Pendidikan		
SD	24	43,64
SMP	3	5,45
SMA	17	30,91
D3	2	3,64
S1	9	16,36
Total	55	100,00
Status Pekerjaan		
Tidak bekerja	7	12,73
Ibu rumah tangga	16	29,10
Pegawai swasta dan PNS	13	23,64
Wiraswasta	16	29,10
Petani/Buruh	2	3,64
Lainnya	1	1,60
Total	55	100,00
Lama Menderita Hipertensi (Tahun)		
<1	15	27,27
1–5	33	60,00
6–10	6	10,91
>10	1	1,82
Total	55	100,00
<i>Mean ± SD</i>		2,37 ± 2,86 tahun
Jumlah Obat Antihipertensi		
1	50	90,91
2	5	9,09
Total	55	100,00

perceived severity, perceived barrier, self efficacy kemudian data *pretest* dan *posttest* kuesioner *knowledge* dan *practice* di domain *perceived benefits*, serta data *pretest* dan *posttest* kuesioner *knowledge* dan *attitude* di domain *cues to action*. Data kuesioner tekanan darah sistolik dan diastolik terdistribusi tidak normal sehingga analisis beda menggunakan uji *Wilcoxon signed ranks test*.

Izin penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah memperoleh izin penelitian dari Badan Penanaman Modal dan Perizinan Provinsi Bali dengan nomor surat izin 070/03351/DPMPSTP-B/2017, dan izin penelitian dari Kepala Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Pemerintah Kabupaten Tabanan dengan nomor surat izin penelitian 071/734/BKBP/2017.

Hasil

Karakteristik subjek penelitian Pengumpulan data dilaksanakan pada bulan Agustus sampai dengan Oktober tahun 2017 di UPTD Puskesmas Tabanan III, Provinsi Bali. Penelitian ini bersifat prospektif dengan subjek penelitian berjumlah 55 pasien. Pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, status pekerjaan, lama menderita hipertensi, dan jumlah obat hipertensi (Tabel 1).

Uji validitas dan reliabilitas instrumen penelitian

Sebelum digunakan dalam penelitian, dilakukan uji validasi dan uji reliabilitas kuesioner KAP kepada 30 orang pasien hipertensi yang bukan merupakan subjek penelitian ini. Berdasarkan uji validasi, diperoleh nilai koefisien korelasi setiap pernyataan dalam kuesioner adalah >0,3 sehingga dinyatakan valid, dan berdasarkan uji reliabilitas diperoleh nilai *Cronbach Alpha* untuk tiap kuisoner >0,7 sehingga kuesioner KAP dinyatakan reliabel.¹³

Tabel 2 Hasil Nilai Statistik dan Rata-Rata *Pretest Posttest* KAP pada Tiap Domain *Health Belief Model* (HBM)

Domain <i>Health Belief Model</i> (HBM)	Variabel Tingkat Perubahan	Nilai Rata-Rata Kuesioner		<i>p-value</i> (<i>Wilcoxon Signed Ranks Test</i>)
		<i>Pretest</i> (Mean ± SD)	<i>Posttest</i> (Mean ± SD)	
<i>Perceived Susceptibility</i>	Knowledge	1,67 ± 0,47	1,65 ± 0,48	0,82
	Attitude	2,78 ± 0,74	2,96 ± 0,79	0,07
	Practice	2,91 ± 0,84	3,25 ± 0,67	0,008*
<i>Perceived Severity</i>	Knowledge	0,62 ± 0,53	0,74 ± 0,44	0,05
	Attitude	2,80 ± 0,755	2,98 ± 0,71	0,13
	Practice	3,09 ± 1,00	3,44 ± 0,81	0,01*
<i>Perceived Benefits</i>	Knowledge (<i>Wilcoxon Signed Ranks Test</i>)	3,25 ± 0,93	3,60 ± 0,68	0,003*
	Attitude (<i>Paired T-Test</i>)	14,34 ± 2,03	15,51 ± 2,18	<0,001*
	Practice (<i>Wilcoxon Signed Ranks Test</i>)	4,22 ± 1,34	5,47 ± 1,60	<0,001*
<i>Perceived Barrier</i>	Knowledge	0,24 ± 0,43	0,38 ± 0,49	0,06
	Attitude	3,25 ± 0,55	3,18 ± 0,61	0,40
	Practice	2,25 ± 1,11	3,02 ± 1,13	0,006*
<i>Cues to Action</i>	Knowledge (<i>Wilcoxon Signed Ranks Test</i>)	0,25 ± 0,44	0,31 ± 0,47	0,37
	Attitude (<i>Wilcoxon Signed Ranks Test</i>)	2,69 ± 0,63	2,85 ± 0,70	0,08
	Practice (<i>Paired T-Test</i>)	5, 25 ± 1,73	5,69 ± 1,49	0,03*
<i>Self Efficacy</i>	Knowledge	0,93 ± 0,26	0,94 ± 0,23	0,56
	Attitude	2,82 ± 0,67	3,02 ± 0,68	0,04*
	Practice	6,44 ± 1,37	6,91 ± 1,35	0,02*

Tabel 3 Hasil Nilai Statistik dan Rata-Rata Pretest Posttest KAP Keseluruhan

Variabel Tingkat Perubahan	Nilai Rata-Rata Kuesioner		p-value (Paired T-Test)
	Pretest (Mean ± SD)	Posttest (Mean ± SD)	
Knowledge	6,95 ± 1,78	7,64 ± 1,48	0,001*
Attitude	28,69 ± 3,41	30,51 ± 3,57	<0,001*
Practice	26,60 ± 4,61	30,38 ± 4,56	<0,001*

Hasil kuesioner KAP sebelum dan sesudah intervensi PDA berupa booklet

Hasil kuesioner KAP berdasarkan HBM

KAP pasien hipertensi saat sebelum (*pretest*) dan setelah (*posttest*) intervensi PDA diukur menggunakan kuesioner KAP yang dibagi menjadi 6 domain teori HBM, yaitu *perceived susceptibility*, *perceived severity*, *perceived benefits*, *perceived barrier*, *cues to action*, dan *self efficacy*. Masing-masing data *pretest* dan *posttest* pada tiap domain HBM dilakukan uji normalitas dan uji beda. Uji normalitas menggunakan uji *Kolmogrov-Smirnov*, dan analisis data untuk uji beda menggunakan uji *Wilcoxon sign rank test* atau *paired t-test* (Tabel 2).

Hasil kuesioner KAP keseluruhan

Setelah perbedaan KAP sebelum dan setelah intervensi dibagi berdasarkan komponen HBM, dilakukan analisis KAP secara keseluruhan. Hasil uji normalitas menunjukkan distribusi data normal (*p-value* >0,05), sehingga analisis menggunakan uji *paired t-test* (Tabel 3). Pada analisis hasil KAP secara keseluruhan, terdapat perbedaan KAP sebelum dan setelah intervensi (*p-value* <0,05) dan terjadi peningkatan KAP pasien setelah intervensi.

Hasil tekanan darah

Pada hasil data tekanan darah sistolik dan diastolik pasien, diperoleh *p-value* <0,05, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara tekanan darah sistolik dan diastolik pasien sebelum dan sesudah intervensi. Nilai *mean* lebih kecil setelah intervensi sehingga terjadi penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pasien setelah intervensi.

Pembahasan

Pada penelitian ini, karakteristik pasien subjek penelitian paling banyak berada pada rentang usia 55–65 tahun (56,36%) dengan jenis kelamin perempuan (61,82%). Berdasarkan data Riskesdas 2013, prevalensi hipertensi di Indonesia dengan jenis kelamin perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki.⁹ Perempuan yang berusia di atas 54 tahun akan mengalami menopause, dan pada masa ini terjadi penurunan sekresi hormon estrogen. Pada masa menopause konsentrasi hormon estrogen berkurang, sehingga efek penurunan tekanan darah berkurang, dan hal ini menjadi penyebab tekanan darah perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki pada usia yang relatif sama.⁹ Peningkatan hipertensi seiring pertambahan usia seseorang dihubungkan

Tabel 4 Hasil Nilai Statistik dan Rata-Rata Pretest Posttest Tekanan Darah

Variabel Tingkat Perubahan	Nilai Rata-Rata Tekanan Darah		p-value (Wilcoxon Signed Ranks Test)
	Pretest (Mean ± SD)	Posttest (Mean ± SD)	
Tekanan Darah Sistolik	141,73 ± 14,88	134,18 ± 12,12	<0,001*
Tekanan Darah Diastolik	88,18 ± 6,96	83,36 ± 5,78	<0,001*

dengan peningkatan sensitivitas natrium dan kekakuan pembuluh darah.¹¹

Mayoritas tingkat pendidikan dari subjek penelitian adalah SD (43,64%) dan umumnya bekerja sebagai wiraswata (29,10%). Lama menderita hipertensi mayoritas subjek adalah selama 1–5 tahun (60%) dengan jumlah obat antihipertensi yang digunakan adalah 1 jenis (90,91%). Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, prevalensi hipertensi terbesar yaitu pada subjek yang tidak bersekolah sampai dengan berpendidikan SD.⁹ Penelitian di 4 Puskesmas di Indonesia juga menunjukkan bahwa obat antihipertensi yang diberikan pada pasien hipertensi sebagian besar berjumlah 1 jenis (70,1%).¹²

Domain *perceived susceptibility* dinilai dari pernyataan yang terdapat dalam kuesioner KAP, yang menanyakan tentang *knowledge* yaitu pengetahuan pasien hipertensi mengenai tanda dan gejala dari hipertensi, kemudian *attitude* yaitu sikap pasien mengenai faktor risiko hipertensi, dan *practice* yaitu tindakan untuk melakukan *monitoring* tekanan darah. Berdasarkan hasil uji statistik, *knowledge* dan *attitude* tidak terdapat perbedaan sebelum dan setelah intervensi ($p\text{-value} > 0,05$) disebabkan sebagian besar pasien telah mengetahui tanda dan gejala dari hipertensi, serta telah khawatir terhadap faktor risiko hipertensi yang didapat dari pengalaman pribadi dan informasi dari tenaga kesehatan lain. Pada *practice*, terdapat perbedaan ($p\text{-value} < 0,05$) setelah intervensi sehingga *booklet* efektif dalam meningkatkan *perceived susceptibility* untuk melakukan tindakan *monitoring* tekanan darah. Yue *et al.* (2015) dalam hasil penelitiannya menyatakan terjadi peningkatan *perceived susceptibility* ($p=0,017$) untuk kepatuhan pengobatan pada pasien antihipertensi yang memperoleh intervensi edukasi kesehatan HBM.

Domain *perceived severity* dinilai dari pernyataan kuesioner KAP yang menanyakan tentang *knowledge* yaitu pengetahuan pasien hipertensi mengenai komplikasi penyakit,

kemudian *attitude* yaitu sikap pasien mengenai keawatiran terhadap terjadinya komplikasi, dan *practice* yaitu tindakan-tindakan yang dapat mencegah komplikasi tersebut. Berdasarkan hasil dari uji statistik, pada *knowledge* dan *attitude*, tidak terdapat perbedaan sebelum dan setelah intervensi ($p\text{-value} > 0,05$), hal ini disebabkan sebagian besar pasien telah mendapatkan informasi dan mengetahui mengenai komplikasi penyakit dari keluarga atau tenaga kesehatan lainnya. Namun, terdapat perbedaan *practice* ($p\text{-value} < 0,05$) pasien untuk mencegah kemungkinan mengalami komplikasi hipertensi setelah diberi PDA. Pasien harus menyadari bahwa hipertensi dapat menyebabkan komplikasi penyakit sehingga tidak mengabaikan tekanan darah tinggi.¹⁴

Domain *perceived benefits* dinilai dari pernyataan kuesioner KAP yang menanyakan mengenai *knowledge* yaitu pengetahuan tentang modifikasi gaya hidup untuk pasien hipertensi, obat antihipertensi, dan manfaatnya, *attitude* yaitu sikap pasien mengenai manfaat dalam melakukan modifikasi gaya hidup yang meliputi makanan dan olahraga, serta *practice* yaitu tindakan telah melakukan modifikasi gaya hidup yang baik untuk penderita hipertensi. Berdasarkan uji statistik, terdapat perbedaan *knowledge*, *attitude*, *practice* sebelum dan setelah intervensi ($p\text{-value} < 0,05$). Apabila pasien percaya bahwa tindakan tertentu akan mengurangi kerentanan terhadap masalah kesehatan atau mengurangi keseriusan penyakit, kemungkinan besar pasien akan terlibat dalam perilaku tersebut.¹⁴

Domain *perceived barrier* dinilai dari pernyataan kuesioner KAP yang menanyakan tentang *knowledge* yaitu pengetahuan mengenai efek samping obat, kemudian *attitude* yaitu keawatiran mengalami efek samping obat, dan *practice* yaitu tindakan yang dilakukan jika muncul efek samping obat. Berdasarkan hasil uji statistik, pada *knowledge* dan *attitude* tidak terdapat perbedaan antara sebelum dan setelah intervensi PDA ($p\text{-value} > 0,05$),

namun, terjadi perbedaan *practice* (p -value $<0,05$) pasien untuk menghadapi terjadinya rintangan yang mungkin ditemukan ketika menjalani pengobatan. Rintangan tersebut tidak menjadi masalah bagi pasien karena pasien merupakan peserta BPJS Kesehatan sehingga biaya pengobatannya gratis, pasien mendapat kemudahan akses dan transportasi untuk datang ke Puskesmas, serta jumlah obat antihipertensi yang digunakan oleh pasien sebagian besar berjumlah satu jenis sehingga meningkatkan perilaku pasien untuk tidak lupa minum dibandingkan mengonsumsi banyak jenis obat. Yue *et al.* (2015) menyatakan bahwa terjadi penurunan pada *perceived barriers* (p $<0,001$) secara signifikan yang berhubungan dengan peningkatan kepatuhan pengobatan antihipertensi pada pasien yang mendapat intervensi edukasi kesehatan HBM.

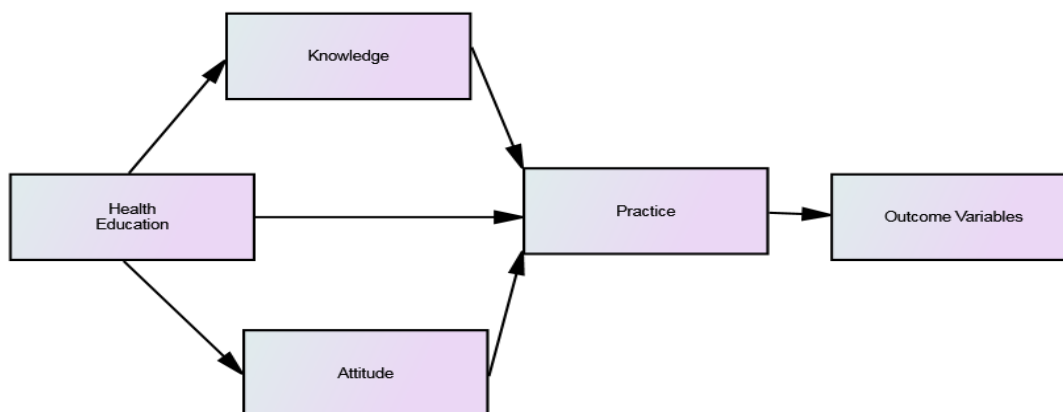
Selanjutnya, domain *cues to action* dinilai dari pernyataan kuesioner KAP yang menanyakan tentang *knowledge* yaitu pengetahuan target tekanan darah setelah pasien meminum obat, lalu *attitude* yaitu sikap pasien untuk menjaga tekanan darah sesuai dengan target, dan *practice* yaitu tindakan yang dilakukan pasien untuk mencapai target tekanan darah dan mencegah terjadi komplikasi seperti minum obat sesuai anjuran dokter dan melakukan pemeriksaan kolesterol. Berdasarkan hasil uji statistik, pada *knowledge* dan *attitude* tidak terdapat perbedaan saat sebelum dan setelah intervensi (p -value $>0,05$), akan tetapi terjadi perbedaan *practice* (p -value $<0,05$) yang disebabkan oleh kemampuan mengingat pasien terhadap nilai target tekanan darah yang kurang, namun tindakan pasien tetap rutin minum obat untuk menjaga tekanan darah normal.

Domain *self efficacy* dinilai dari pernyataan kuesioner KAP yang menanyakan tentang *knowledge* yaitu pengetahuan tentang waktu minum obat yang tepat, kemudian *attitude* yaitu sikap pasien terhadap pentingnya pengukuran tekanan darah rutin, dan *practice* berupa tindakan pasien untuk yakin dapat

patuh terhadap pengobatan. Berdasarkan uji statistik, tidak terdapat perbedaan *knowledge* dalam *self efficacy* disebabkan pengetahuan awal pasien yang telah mengetahui untuk rutin minum obat dari saran dokter periksa. Yue *et al.* (2015) menyatakan bahwa terjadi peningkatan pada *cues to action* ($p=0,034$) dan *self-efficacy* ($p=0,002$) pada kepatuhan pengobatan antihipertensi pada pasien yang mendapatkan intervensi edukasi kesehatan menggunakan HBM.

Hasil analisis KAP pada tiap domain HBM yang didapat sesuai dengan *systematic review* oleh Karen *et al.* (2014) yang menyatakan bahwa hubungan edukasi kesehatan terhadap KAP-*Outcome* adalah edukasi kesehatan dapat langsung meningkatkan pengetahuan kemudian tindakan sehingga memperbaiki *outcome* terapi dan edukasi kesehatan dapat langsung meningkatkan sikap dan kemudian tindakan sehingga dapat memperbaiki *outcome* terapi, akan tetapi edukasi kesehatan dapat langsung meningkatkan tindakan sehingga memperbaiki *outcome* terapi, seperti ilustrasi bagan pada Gambar 1.

Hasil analisis KAP secara keseluruhan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan KAP antara saat sebelum dan setelah intervensi (p -value $<0,05$) dan terjadi peningkatan KAP pada subjek penelitian setelah intervensi PDA yang berupa *booklet*. Berdasarkan teori HBM, apabila manfaat yang dirasakan lebih besar dari rintangan yang dihadapi, maka pasien akan melakukan tindakan untuk berperilaku mendukung pengobatan penyakit. Dengan demikian, *booklet* meningkatkan KAP pasien untuk mendukung pengobatan hipertensi melalui peningkatan pada *perceived benefit*. Terjadi penurunan pada target tekanan darah subjek penelitian (p -value $<0,05$) saat setelah intervensi yang merupakan *outcome* terapi yang diharapkan dari pengobatan hipertensi. Peningkatan KAP pasien hipertensi setelah intervensi menyebabkan peningkatan *outcome* terapi yaitu penurunan pada tekanan darah.¹⁵



Gambar 1 Hubungan Edukasi Kesehatan terhadap KAP-Outcome⁶

Pada penelitian prospektif dan acak yang dilakukan oleh Adepu dan Somashekar (2010) yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari edukasi oleh apoteker mengenai penyakit hipertensi, pengobatan, dan modifikasi gaya hidup pada 227 pasien hipertensi, diperoleh hasil yaitu terjadi peningkatan yang signifikan terhadap KAP dan *outcome* terapi berupa kontrol tekanan darah ($p\text{-value} < 0,05$) pasien hipertensi.¹⁶ Penelitian acak terkontrol yang dilakukan Dawesa *et al.* (2010) dengan 109 pasien hipertensi yang bertujuan mengetahui efek edukasi menggunakan *booklet* terhadap pengetahuan dan perilaku pasien hipertensi, diperoleh hasil bahwa terdapat peningkatan yang signifikan pada pengetahuan hipertensi pasien dengan nilai *mean* 15,3 (SD 2,2) pada *baseline* menjadi 16,4 (SD 2,2) selama 3 bulan ($p\text{-value} < 0,001$), dan terjadi penurunan tekanan darah sistolik (6,36 mmHg; $p\text{-value} = 0,03$) dan diastolik (3,66 mmHg; $p\text{-value} = 0,03$) pada pengamatan bulan pertama dan ketiga.¹⁷ Pada penelitian ini terdapat keterbatasan, yaitu tidak adanya kelompok kontrol tanpa intervensi sehingga tidak ada pembandingan pada pasien yang diberi PDA.

Simpulan

Terdapat perbedaan *knowledge*, *attitude*, dan *practice* pasien hipertensi setelah mendapat *patient decision aid* yang memengaruhi tekanan darah pasien.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh partisipan atas kesediaannya untuk terlibat dalam penelitian, UPTD Puskesmas Tabanan III terutama tim di ruang farmasi yang telah memberikan izin, kesempatan, sarana, dan prasarana sehingga penelitian ini dapat terlaksana, serta Fakultas Farmasi Universitas Surabaya atas dukungan sarana dan prasana pada pelaksanaan penelitian ini.

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. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med.* 2013;369:1336–43. doi: 10.1056/NEJMr1109345
2. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: Systematic review and meta-

- analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098
3. Mancia G, Robert F, Narkiewicz K, Redon J, Alberto Z, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013; 34(28):2159–219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151
 4. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res*. 2015; 116(6):925–36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
 5. Wu CY, Hu HY, Chou YJ, Huang N, Chou YC, et al. High blood pressure and all-cause and cardiovascular disease mortalities in community-dwelling older adults. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94 (47): e2160. doi: 10.1097/MD.00000000000002160.
 6. Wan TTH, Rav-Marathe K, Marathe S. A systematic review on the KAP-O framework for diabetes education and research. *KEI J*. 2016;3(9):1–21.
 7. Jones CL, Jensen JD, Scherr CL, Brown NR, Christy K, et al. The health belief model as an explanatory framework in communication research: Exploring parallel, serial, and moderated mediation. *Health Communication*. 2015;30(6):566–76. doi: 10.1080/10410236.2013.873363.
 8. Arikunto S. *Prosedur penelitian: Suatu pendekatan praktik (edisi revisi 2010)*. Jakarta: PT. Rineka Cipta; 2010.
 9. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset kesehatan dasar 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
 10. Shaw BH, Protheroe CL. Sex, drugs and blood pressure control: The impact of age and gender on sympathetic regulation of arterial pressure. *J Physiol*. 2012;590(12): 2841–3. doi: 10.1113/jphysiol.2012.229237.
 11. Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J*. 2007;83(976):109–14. doi: 10.1136/pgmj.2006.048371
 12. Nasution A, Khairunnisa, Tanjung HR. Drug therapy problems in management of hypertensive outpatients admitted to four Indonesian primary health centres. *Asian J Pharm Clin*. 2016; 9: 87–90.
 13. Siregar S. *Statistik parametrik untuk penelitian kuantitatif*. Jakarta: Bumi Aksara; 2015.
 14. Onoruoiza, SI., Abdullahi M, Babangida DU, Yusuf SK. Using health beliefs model as an intervention to non compliance with hypertension information among hypertensive patient. *IOSR J Human Soc Sci*. 2015; 20(9):11–16. doi: 10.9790/0837-20951116
 15. Srinivas PSS, Satyanarayana VV. Evaluation hypertensive patient for risk factors and co-morbidities with special reference to KAP (knowledge, attitude, dan practice of the patient). *Int J Dev Res*. 2015;5:5809–15.
 16. Adepu R, Somashekar MA. Influence of structured patient education on therapeutic outcomes in diabetes and hypertensive patients. *Asian J Pharm Clin Res*. 2010; 3 (3):174–8.
 17. Dawes MG, Kaczorowski J, Swanson G, Hickey J, Karwalajtys T. The effect of a patient education booklet and BP ‘tracker’ on knowledge about hypertension. A randomized controlled trial. *Fam Pract*. 2010;27(5):472–8. doi: 10.1093/fampra/cm048.
 18. Yue Z, Li C, Weilin Q, Bin W. Application of the health belief model to improve the understanding of antihypertensive medication adherence among Chinese patients. *Patient Educ Couns*. 2015; 98(5): 669–73. doi: 10.1016/j.pec.2015.02.007.

Potensi Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia di Salah Satu Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Jawa Barat

Dwi A. Ramdini¹, Sri A. Sumiwi², Melisa I. Barliana³, Dika P. Destiani², Ice L. Nur¹

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Antipsikotik merupakan terapi utama pada penyakit skizofrenia. Banyak di antara pasien skizofrenia menerima terapi kombinasi antipsikotik. Hal ini dapat menyebabkan kemungkinan timbulnya potensi interaksi obat. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi interaksi obat dan mengidentifikasi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap potensi interaksi obat. Studi potong lintang dan retrospektif dilakukan pada pasien skizofrenia periode tahun 2015–2016 di salah satu Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Jawa Barat. Penelitian ini dilakukan dengan mengumpulkan data rekam medik pasien pada saat pasien menjalani rawat inap. Sebanyak 92,54% pasien teridentifikasi memiliki potensi interaksi obat dengan kategori *significant* (78,24%), *serious* (9,64%) dan *minor* (12,11%). Potensi interaksi farmakodinamik (85%) lebih mendominasi dibandingkan farmakokinetik (15%). Hasil studi ini juga menyatakan sebanyak 35,16% pasien tidak patuh dalam menjalani terapi dan 67,03% memiliki komorbiditas berupa efek samping gejala ekstrapiramidal akibat antipsikotik. Analisis bivariat menunjukkan bahwa jumlah obat yang diresepkan, kepatuhan terapi dan komorbid (gejala ekstrapiramidal) berkaitan dengan potensi interaksi ($p < 0,05$). Hasil ini diperkuat oleh hasil analisis regresi logistik biner yang menunjukkan bahwa jumlah obat yang diresepkan ($OR=14,139$; (5,887–33,957); $p=0,000$) dan kepatuhan ($OR=2,424$; (1,277–4,601); $p=0,007$) berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi obat. Potensi kejadian interaksi obat pada pasien skizofrenia adalah sebesar 92,54% yang berkaitan dengan jumlah obat yang diberikan kepada pasien, dalam bentuk kombinasi terapi dan ketidakpatuhan pasien.

Kata kunci: Faktor potensi interaksi obat, interaksi obat potensial, skizofrenia

Potential Drug Interactions on Schizophrenic Patients at a Mental Hospital in West Java, Indonesia

Abstract

Antipsychotic is a primary therapy in schizophrenia. Many schizophrenic patients receive combination antipsychotic therapy which might lead to potential drug interactions. The aim of this study was to evaluate and identify factors associated with potential drug interactions. A cross-sectional and retrospective study was conducted on schizophrenic patients in the period of 2015–2016 at one of mental hospitals in the Province of West Java, Indonesia. This study used patients' medical record data when the patients were hospitalized. A total of 92,54% patients were identified as having potential drug interactions which categorized as significant (78.24%), serious (9.64%) and minor (12.11%). Potential pharmacodynamic interaction (85%) was more dominating than pharmacokinetic (15%). It was also found that 35.16% of patients had poor therapeutic adherence and 67.03% had comorbidities in the form of extrapyramidal symptoms due to antipsychotics. Bivariate analysis showed that the adherence medication, comorbid (syndrome extrapyramidal), and the number of prescribed were related to the number of potential drugs interaction (p -value <0.05). This result was strengthened by the result of logistic binary regression analysis which showed that the number of prescribed drugs ($OR=14.139$; (5.887–33.957); $p=0.000$) and therapy adherence ($OR=2.424$; (1.277–4.601); $p=0.007$) were significantly associated with potential drug interactions. The potential drug interaction in schizophrenic patient was 92.54% which related to a number of drugs taken by the patients in the form of combination therapy and patients' in adherence.

Keywords: Potential drug interaction, potential factors of drug interaction, schizophrenia

Korespondensi: Dwi A. Ramdini, M.Farm., Apt., Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* dwiuliamdini@gmail.com
Naskah diterima: 15 Juli 2018, Diterima untuk diterbitkan: 10 November 2018, Diterbitkan: 1 Desember 2018

Pendahuluan

Skizofrenia adalah gangguan jiwa kronis yang ditandai dengan adanya gejala positif dan negatif, serta gangguan afek. Antipsikotik merupakan terapi utama dalam mengatasi skizofrenia yang terdiri dari golongan generasi pertama/tipikal dan generasi kedua/atipikal.¹ Keduanya merupakan penghambat reseptor dopamin dengan karakteristik yang berbeda. Berdasarkan pedoman terapinya, penggunaan antipsikotik atipikal tunggal pada pasien skizofrenia sangat direkomendasikan karena efek sindrom ekstrapiramidal yang minimal.² Antipsikotik atipikal ini akan menghambat reseptor serotonin (5HT) dan dopamin (DA). Hal ini menyebabkan atipikal menimbulkan ekstrapiramidal lebih minimal dibandingkan dengan golongan tipikal. Strategi kombinasi antipsikotik marak digunakan, namun masih menjadi kontroversi di kalangan praktisi karena belum cukup bukti tentang efikasi dan keamanannya.⁴⁻⁶

Terapi kombinasi antipsikotik seringkali menyebabkan terjadinya suatu interaksi obat. Interaksi obat adalah sebagai perubahan suatu efek farmakologi disebabkan penggunaannya bersamaan dengan obat lainnya. Penurunan efektivitas obat, peningkatan efek obat (toksik) hingga timbulnya reaksi obat yang merugikan merupakan dampak negatif dari interaksi obat.⁷ Berdasarkan mekanismenya, interaksi obat dibagi menjadi dua macam, yaitu interaksi farmakodinamik dan interaksi farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik berkaitan dengan aksi obat pada tingkat reseptor yang dapat menyebabkan efek sinergis atau antagonis. Efek interaksi sinergis antipsikotik dapat berupa mulut kering, pandangan kabur, dan kemungkinan timbulnya delirium.⁸ Salah satu efek berbahaya (*serious*) dari interaksi obat antipsikotik adalah pemanjangan *corrected* QT (QTc) interval. Interaksi ini dapat berisiko untuk menimbulkan *torsade de pointe* (TdP) atau gangguan irama jantung yang berakibat

pada kematian mendadak akibat aritmia.^{9,10} Interaksi farmakokinetik antipsikotik pada umumnya disebabkan oleh adanya pengaruh pada metabolisme enzim sitokrom P450 (CYP450). Penggunaan quetiapin bersamaan dengan karbamazepin akan menyebabkan penurunan kadar plasma quetiapin disebabkan aktivitas isoenzim CYP3A4 yang meningkat.¹¹ Hasil studi oleh Jain *et al.* melaporkan bahwa dari sebanyak 463 interaksi obat, 15,2% di antaranya tergolong kategori *severity major/serious* dan sebagian lainnya adalah *moderate/significant*. Berdasarkan *onset* terjadinya 6% di antaranya tergolong cepat (*rapid*), dan 81% ber-*onset* lambat (*delayed*).¹²

Potensi interaksi obat umum ditemukan pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi kombinasi, yang merupakan kejadian *drug related problem* (DRPs) bagi pasien.¹³ Semakin banyak jumlah obatnya, risiko dari timbulnya potensi interaksi obat pun akan semakin meningkat pula. Kegiatan skrining dan *monitoring* potensi interaksi obat dapat mencegah terjadinya interaksi obat. Kejadian interaksi obat sangat berkaitan erat dengan risiko terjadinya peningkatan *adverse drug reaction* atau efek samping obat,¹⁴⁻¹⁶ yang dapat memengaruhi kepatuhan pasien.¹⁷⁻²⁰ Salah satu efek samping yang membuat pasien tidak patuh dalam menjalankan pengobatan skizofrenia adalah gejala ekstrapiramidal.²¹ Pasien yang tidak patuh umumnya mendapat terapi kombinasi dan terapi tambahan untuk mengatasi efek samping yang muncul, dan akibatnya, jumlah pemakaian obat pun turut meningkat. Peningkatan jumlah obat yang diresepkan pada pasien dapat meningkatkan risiko terjadinya potensi interaksi obat.²²⁻²⁴ Tujuan studi ini adalah untuk mengetahui prevalensi dari potensi interaksi obat dan mengidentifikasi faktor yang berhubungan dengan interaksi obat yang terjadi pada pasien skizofrenia di salah satu rumah sakit jiwa di provinsi Jawa Barat. Studi ini akan membantu meningkatkan kesadaran pentingnya skrining

dan *monitoring* penggunaan obat pada pasien skizofrenia.

Metode

Desain penelitian

Studi ini merupakan studi potong lintang dan retrospektif dengan menggunakan data rekam medik pasien skizofrenia rawat inap pada periode tahun 2015–2016 di salah satu Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Jawa Barat, Indonesia. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien usia ≥ 18 tahun yang didiagnosis *schizophrenia spectrum disorder* dengan terapi antipsikotik. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung dengan nomor 1127/UN6.C.10/PN/2017.

Pengumpulan data

Data yang diambil dari rekam medik pasien antara lain usia, jenis kelamin, kondisi medis, kepatuhan dan catatan pengobatan pasien. Kepatuhan dinilai dengan berdasarkan pada keterangan “putus obat”, dilihat pada rekam medik sebelum pasien dirawat inap. Evaluasi potensi interaksi obat ini dilakukan dengan menggunakan *tools drug interaction checker* yang terdapat pada www.medscape.com. Interaksi obat yang dikaji pada penelitian ini yaitu antara obat antipsikotik dengan obat antipsikotik dan dengan obat nonantipsikotik, yaitu obat antikonvulsan, antikolinergik dan antidepresan. Potensi interaksi obat dinilai berdasarkan tingkat keparahannya (*severity*), mekanisme kerja dan potensi efek interaksi yang ditimbulkan. *Tools* ini mengkategorikan interaksi ke dalam empat macam, antara lain: (1) “*contraindicated*”, yaitu kombinasi obat yang tidak pernah digunakan karena risiko tinggi interaksi berbahaya; (2) “*serious-use alternative*”, potensi interaksi bersifat serius sehingga diperlukan pemantauan teratur oleh dokter, atau alternatif pengobatan lain; (3) “*significant-monitor closely*”, kemungkinan

interaksi menimbulkan akibat yang signifikan sehingga diperlukan pemantauan; dan (4) “*minor*”, kemungkinan signifikansi interaksi kecil atau tidak signifikan.^{25,26}

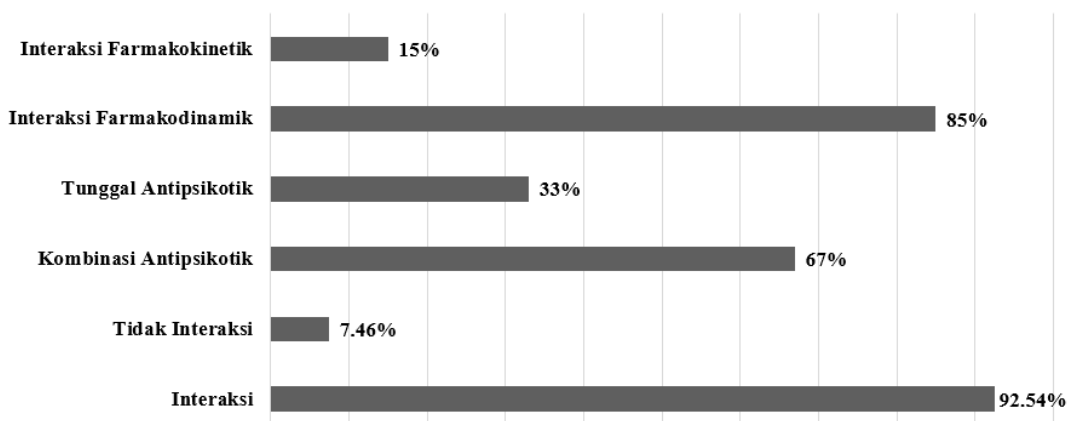
Analisis statistik

Studi ini menggunakan *software* SPSS versi ke-23. Data kontinu dihitung ke dalam *mean* \pm standar deviasi. Frekuensi dan persentase dihitung sebagai variabel kategori. Lalu, uji *Kolmogorov-Smirnov* dilakukan dengan tujuan mengevaluasi apakah variabel terdistribusi normal atau tidak. Analisis bivariat digunakan untuk analisis korelasi hubungan karakteristik demografi terhadap potensi interaksi obat dan regresi logistik biner untuk mengetahui probabilitas faktor yang dianalisis.

Hasil

Berdasarkan profil penggunaan obat pada 295 pasien skizofrenia, sebanyak 67% pasien mendapat terapi kombinasi antipsikotik dan 33% terapi tunggal antipsikotik. Berdasarkan identifikasi potensi interaksi obat yang terjadi, sebanyak 273 pasien (92,54%) memiliki potensi interaksi obat dan 22 pasien (7,64%) tidak memiliki potensi interaksi obat. Berdasarkan mekanismenya, persentase potensi interaksi obat farmakodinamik adalah sebesar 85%, sedangkan farmakokinetik 15%, dengan total keseluruhan yaitu 1379 potensi interaksi obat (Gambar 1).

Jenis antipsikotik yang paling banyak diresepkan adalah haloperidol yakni sebesar 31,96%, klorpromazin sebesar 21,50%, risperidon 21,12%, serta klorpromazin 14,95%. Hal ini menyebabkan persentase obat-obat tersebut memiliki frekuensi interaksi obat yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan antipsikotik yang lain, seperti trifluoperazin, olanzapin, quetiapin, aripirazol dan paliperidon seperti yang terlihat di Gambar 2. Potensi interaksi obat pasien skizofrenia yang telah berhasil diidentifikasi lalu dikategorikan berdasarkan



Gambar 1 Profil Penggunaan Obat Antipsikotik dan Potensi Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia

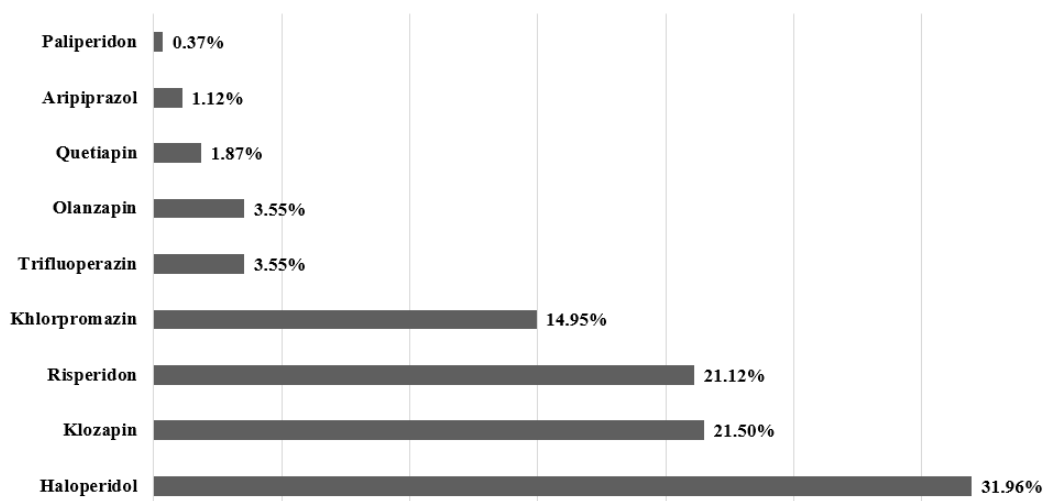
tingkat keparahannya. Presentase kategori tertinggi adalah *significant* (78,24%), *serious* (9,64) dan *minor* (12,11%) (Gambar 3).

Potensi efek interaksi obat pada Tabel 1 menunjukkan efek potensial yang mungkin terjadi pada pasien skizofrenia. Frekuensi pada masing-masing pasangan potensi interaksi menunjukkan banyaknya potensi interaksi obat yang berisiko untuk muncul pada pasien skizofrenia. Pasangan interaksi obat dengan frekuensi tertinggi adalah haloperidol dengan klorpromazin (n=187), diikuti klorpromazin dengan triheksifenidil (n=134) dan klorpromazin dengan haloperidol (n=110).

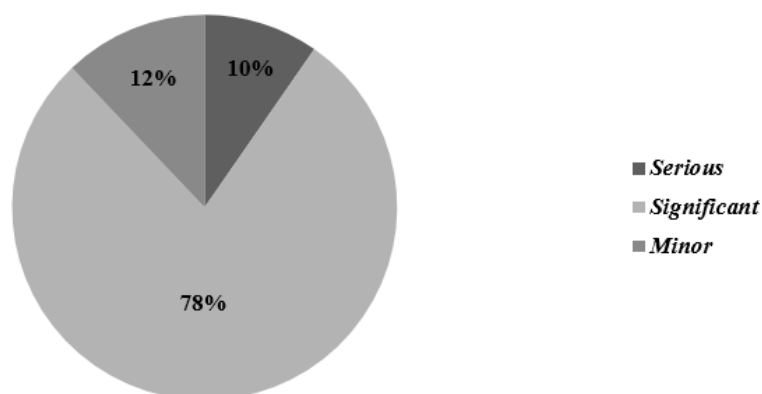
Secara keseluruhan, efek potensial akibat interaksi obat yang paling dominan adalah sinergisme farmakodinamik. Efek potensial

tersebut di antaranya gejala ekstrapiramidal dan sindroma neuroleptik maligna (SNM), pemanjangan QTc interval, dan peningkatan efek sedasi. Beberapa obat mempunyai mekanisme interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik, seperti pada haloperidol dan klorpromazin. Secara farmakodinamik, keduanya sama-sama menghambat reseptor dopaminergik sehingga menimbulkan suatu efek sinergisme farmakodinamik, sedangkan secara farmakokinetik, haloperidol berperan sebagai inhibitor enzim CYP2D6 yang dapat meningkatkan kadar klorpromazin.

Potensi interaksi obat dengan mekanisme farmakokinetik ditunjukkan pada Tabel 2. Mayoritas interaksi farmakokinetik adalah berupa pengaruh obat terhadap metabolisme



Gambar 2 Frekuensi Penggunaan Antipsikotik



Gambar 3 Kategori Potensi Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia

isoenzim sitokrom P450 (CYP450). Obat-obat seperti haloperidol, klobazam, fluoksetin sertraline dan asam valproat diketahui berperan sebagai inhibitor isoenzim CYP2D6. Obat-obat ini mampu menghambat metabolisme obat-obat lain sehingga akan berpotensi dalam meningkatkan kadar obat antipsikotik.

Kejadian interaksi obat dapat dipicu oleh beberapa faktor, di antaranya adalah jumlah dari obat yang diresepkan, kepatuhan terapi, komorbiditas, serta jenis kelamin. Analisis hubungan faktor demografi dengan potensi interaksi obat dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kepatuhan dengan jumlah dari potensi interaksi obat ($p=0,01$). Variabel komorbid berupa gejala ekstrapiramidal ($p=0,00$) dan jumlah obat yang diresepkan ($p=0,00$) juga berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi obat. Variabel lainnya, seperti usia ($p=0,77$) dan durasi penyakit ($p=0,71$) tidak berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi obat. Hasil ini diperkuat dengan hasil dari analisis regresi logistik biner yang menunjukkan bahwa, faktor jumlah obat yang diresepkan (*Odds Ratio*/OR=14,139; 95% CI=5,887–33,957; $p=0,00$) dan kepatuhan (OR=2,424; 95% CI 1,277–4,601; $p=0,007$) berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi obat, sedangkan jenis kelamin (OR=1,790; 95% CI 0,928–3,453; $p=0,082$) dan komorbid (OR=1,013; 95% CI 0,427–2,407; $p=0,976$) tidak memiliki

pengaruh yang signifikan terhadap potensi interaksi obat (Tabel 4).

Pembahasan

Hasil dari identifikasi potensi interaksi obat berdasarkan mekanismenya yang terbanyak adalah interaksi farmakodinamik (85%) dengan tingkat keparahannya termasuk ke dalam kategori *significant* (78,24%), sehingga diperlukan *monitoring* atau kajian yang lebih teliti untuk pemberian obat pada pasien di rumah sakit tersebut. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kategori interaksi paling banyak adalah *significant* atau *moderate*.²⁷ Efek potensi interaksinya antara lain gejala ekstrapiramidal, pemanjangan QTc interval dan sindrom neuroleptik malignan (SNM). SNM merupakan suatu reaksi idiosinkratik terhadap antipsikotik yang dapat mengancam jiwa dan ditandai dengan adanya demam, perubahan status mental, kekakuan otot, serta disfungsi autonom.²⁸ Haloperidol, klopazin dan klorpromazin merupakan obat antipsikotik yang mempunyai efek samping gejala ekstrapiramidal, sehingga jika obat-obat tersebut digunakan secara bersamaan akan meningkatkan risiko ekstrapiramidal.^{1,7} Gejala sindrom ekstrapiramidal antara lain distonia akut, postur abnormal dan kejang otot terutama pada wajah dan leher, akatsia, menjadi gelisah dan mondar-mandir, parkinson, tremor, kekakuan otot, dan bradikinesia.²⁹

Tabel 1 Potensi Interaksi Farmakodinamik pada Pasien Skizofrenia

Pasangan Interaksi Obat		Frekuensi	Kategori	Potensi Efek Interaksi
Klorpromazin	Haloperidol	110	<i>Serious</i> <i>Significant</i>	Pemanjangan interval QTc Meningkatkan efek antidopaminergik, gejala ekstrapiramidal dan sindrom neuroleptik maligna (SNM)
	Triheksifenidil	134	<i>Significant</i>	1. Triheksifenidil menurunkan efek klorpromazin melalui farmakodinamik antagonisme 2. Klorpromazin meningkatkan efek triheksifenidil melalui sinergisme farmakodinamik
	Risperidon	69	<i>Significant</i>	1. Pemanjangan QTc interval 2. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 3. Meningkatkan efek sedasi
	Klozapin	10	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Lorazepam Amitriptilin	3 2	<i>Significant</i> <i>Serious</i> <i>Significant</i> <i>Minor</i>	Meningkatkan efek sedasi Pemanjangan interval QTc Meningkatkan efek sedasi Efek sinergisme farmakodinamik (penambahan efek antikolinergik)
Haloperidol	Klozapin	187	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi 3. Pemanjangan interval QTc
	Triheksifenidil	108	<i>Significant</i>	Haloperidol meningkatkan efek triheksifenidil melalui sinergisme farmakodinamik
	Risperidon	40	<i>Significant</i>	1. Pemanjangan interval QTc 2. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 3. Meningkatkan efek sedasi
	Lorazepam Amitriptilin	16 1	<i>Significant</i> <i>Serious</i> <i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi Pemanjangan interval QTc Meningkatkan efek sedasi
Klozapin	Triheksifenidil	69	<i>Significant</i>	Efek sinergisme farmakodinamik (penambahan efek antikolinergik)
	Risperidon	68	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik, gejala ekstrapiramidal dan SNM. 2. Meningkatkan efek sedasi
	Olanzapin	1	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik, gejala ekstrapiramidal dan SNM. 2. Meningkatkan efek sedasi
Risperidon	Triheksifenidil	60	<i>Significant</i>	Efek sinergisme farmakodinamik (penambahan efek antikolinergik)

Tabel 1 Potensi Interaksi Farmakodinamik pada Pasien Skizofrenia (Lanjutan)

Pasangan Interaksi Obat		Frekuensi	Kategori	Potensi Efek Interaksi
Risperidon	Lorazepam	37	<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
	Amitriptilin	8	<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
	Diazepam	1	<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
	Maprotilin	2	<i>Significant</i>	1. Pemanjangan interval QTc 2. Meningkatkan efek sedasi
Quetiapin	Haloperidol	8	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Triheksifenidil	7	<i>Significant</i>	Efek sinergisme farmakodinamik (penambahan efek antikolinergik)
	Klorpromazin	3	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Trifluoperazin	2	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Klozapin	1	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Klobazam	1	<i>Significant</i>	Meningkatkan sedasi atau depresi pernapasan
	Lorazepam	1	<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
Olanzapin	Haloperidol	10	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi 3. Pemanjangan interval QTc
	Klorpromazin	8	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Risperidon	6	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Triheksifenidil	5	<i>Significant</i>	Efek sinergisme farmakodinamik (penambahan efek antikolinergik)
	Lorazepam	2	<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
	Klozapin	2	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
Paliperidon	Klorpromazin	4	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Risperidon	3	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi 3. Pemanjangan interval QTc

Tabel 1 Potensi Interaksi Farmakodinamik pada Pasien Skizofrenia (Lanjutan)

Pasangan Interaksi Obat		Frekuensi	Kategori	Potensi Efek Interaksi
Paliperidon	Olanzapin	1	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Klobazam	1	<i>Significant</i>	Meningkatkan sedasi atau depresi pernapasan
Trifluoperazin	Triheksifenidil	26	<i>Significant</i>	Triheksifenidil menurunkan efek trifluoperazin dan meningkatkan efek triheksifenisil
	Risperidon	5	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi 3. Pemanjangan interval QTc
	Klorpromazin	6	<i>Serious</i>	Pemanjangan interval QTc
		6	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
	Amitriptilin	2	<i>Serious</i>	Pemanjangan interval QTc
			<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
	Lorazepam	2	<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
	Haloperidol	2	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi 3. Pemanjangan interval QTc
Trifluoperazin	Olanzapin	2	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
Aripiprazol	Risperidon	4	<i>Significant</i>	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk gejala ekstrapiramidal dan SNM 2. Meningkatkan efek sedasi
Donepezil	Triheksifenidil	2	<i>Significant</i>	Penurunan efek triheksifenidil
Amitriptilin	Lorazepam	3	<i>Significant</i>	Meningkatkan efek sedasi
Triheksifenidil	Amitriptilin	4	<i>Significant</i>	Penambahan efek antikolinergik
	Maprotilin	1	<i>Serious</i>	1. Meningkatkan QTc interval 2. Meningkatkan kadar serotonin
			<i>Significant</i>	1. Penambahan efek antikolinergik 2. Meningkatkan efek sedasi

Pasien yang mengalami gejala ekstrapiramidal akan diberikan suatu terapi tambahan yaitu pemberian triheksifenidil untuk mengatasi gejala ekstrapiramidal akibat antipsikotik.¹

Studi oleh Elliot *et al.* menyatakan bahwa dari 65 pasien skizofrenia, 6% di antaranya

mengalami pemanjangan QTc interval,³⁰ yang merupakan suatu gangguan irama jantung terkait dengan repolarisasi dan depolarisasi jantung.³¹ Semua obat antipsikotik dapat berkontribusi pada pemanjangan repolarisasi ventrikel (pemanjangan QTc interval) ini,

Tabel 2 Potensi Interaksi Farmakokinetik pada Pasien Skizofrenia

Pasangan Interaksi Obat		Frekuensi	Kategori	Potensi Efek Interaksi
Haloperidol (<i>Inhibitor</i>)	Klorpromazin	110	<i>Minor</i>	Kadar klorpromazin akan meningkat
	Risperidon	40	<i>Minor</i>	Kadar risperidon akan meningkat
Klobazam (<i>Inhibitor</i> -kuat)	Klorpromazin	5	<i>Significant</i>	Kadar klorpromazin akan meningkat
	Risperidon	4	<i>Significant</i>	Kadar atau efek risperidon akan meningkat
Fluoksetin (<i>Inhibitor</i> -kuat)	Klorpromazin	7	<i>Serious</i>	Kadar klorpromazin akan meningkat
	Klozapin	8	<i>Significant</i>	Kadar klozapin akan meningkat
	Risperidon	4	<i>Serious</i>	Kadar risperidon akan meningkat
Sertralin (<i>Inhibitor</i> -kuat)	Risperidon	4	<i>Significant</i>	Kadar risperidon akan meningkat
	Haloperidol	4	<i>Significant</i>	Kadar haloperidol akan meningkat
	Klozapin	3	<i>Significant</i>	Kadar klozapin akan meningkat
	Trifluoperazin	1	<i>Significant</i>	Kadar trifluoperazin akan meningkat
Asam valproat	Klozapin	13	<i>Minor</i>	Kadar klozapin menurun (<i>protein binding competitive</i>)
Klorpromazin	Amitriptilin	2	<i>Minor</i>	Peningkatan kadar keduanya akibat penghambatan metabolisme

yang kemudian dapat mengakibatkan TdP. Polimorfik takikardia ventrikel atau TdP berisiko menyebabkan fibrilasi ventrikel dan kematian mendadak.^{32,33} Hasil beberapa studi melaporkan bahwa kejadian pemanjangan QTc interval pada terapi tunggal antipsikotik dan kombinasi memiliki potensi yang sama

dan risiko timbulnya QTc interval ini perlu dilakukan *monitoring*.³⁴⁻³⁶

Jumlah potensi interaksi farmakokinetik (15%) lebih sedikit jika dibandingkan dengan interaksi farmakodinamik. Potensi interaksi farmakokinetik ini banyak ditemukan pada penggunaan sertralin, klobazam fluoksetin

Tabel 3 Analisis Bivariat Faktor Demografi Pasien terhadap Potensi Interaksi Obat

Karakteristik		Frekuensi (%) (n=273)	Nilai p
Jenis kelamin	Perempuan	87 (31,87)	0,66
	Laki-laki	186 (68,13)	
Usia (tahun)	20-29	83 (30,40)	0,77
	30-39	92 (33,70)	
	40-49	61 (22,34)	
	50-59	37 (13,56)	
Kepatuhan	Ya	177 (64,80)	0,01*
	Tidak	96 (35,20)	
Komorbid	Ya	183 (67,03)	0,00*
	Tidak	90 (32,96)	
Jumlah peresepan obat	≤2	80 (29,30)	0,00*
	≥3	193 (70,70)	
Durasi penyakit (tahun)	1-10	172 (63,00)	0,71
	11-20	86 (31,50)	
	21-30	13 (4,80)	

*signifikan (p<0,05), EPS=*Effect Extrapyramidal Syndrome*

Tabel 4 Analisis Regresi Logistik Biner Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Potensi Interaksi Obat

Variabel	Potensi Interaksi Obat (n=295)		Nilai p	OR (95% CI)
	Tidak	Ya		
Jenis Kelamin	Perempuan	11	0,082	1,790 (0,928–3,453)
	Laki-laki	11		
Kepatuhan	Tidak	8	0,007*	2,424 (1,277–4,601)
	Ya	14		
Komorbid ekstrapiramidal	Tidak	19	0,976	1,013 (0,427–2,407)
	Ya	3		
Jumlah obat	≤2	13	0,000*	14,139 (5,887–33,957)
	≥3	9		

*signifikan ($p < 0,05$), OR=Odds Ratio

dan haloperidol yang diketahui berperan sebagai *inhibitor* isoenzim CYP2D6. Obat-obat ini akan menghambat isoenzim CYP2D6 yang bertanggung jawab dalam metabolisme obat antipsikotik. Dampak dari penghambatan ini adalah terjadi peningkatan kadar obat antipsikotik, sehingga berpotensi meningkatkan efek farmakologi dan efek samping obat.^{8,37} Gejala ekstrapiramidal berat banyak terjadi pada pasien yang menggunakan kombinasi dari antipsikotik dengan fluoksetin, yang disebabkan penghambatan enzim CYP2D6 oleh fluoksetin.³⁶

Hasil studi ini juga menemukan adanya potensi pada peningkatan efek antikolinergik ($n=371$). Potensi interaksi ini terdeteksi pada penggunaan dari obat triheksifenidil bersama dengan klorpromazin, haloperidol, klopazin serta risperidon. Meskipun pemberian dari triheksifenidil dimaksudkan untuk mengatasi gejala ekstrapiramidal akibat antipsikotik, namun secara farmakologi, obat ini dapat memberikan efek sinergisme. Mulut kering, pandangan kabur, dan delirium merupakan potensi efek interaksinya.⁸ Hasil sebuah studi melaporkan adanya kejadian *paralytic ileus* dengan impaksi fekal pada 6 pasien yang menggunakan kombinasi dari triheksifenidil dan klorpromazin. Mekanisme kejadian ini disebabkan oleh aksi antagonis reseptor kolinergik di saluran cerna yang berperan dalam motilitas usus.³⁸ Kombinasi obat ini

juga dapat menimbulkan berkurangnya efek klorpromazin,³⁹ akibat aktivitas antagonisme dari reseptor kolinergik dan muskarinik oleh triheksifenidil di area otak dan jaringan perifer.⁴⁰

Berdasarkan hasil dari uji analisis bivariat dan uji regresi logistik, jenis kelamin tidak berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi obat ($p=0,082$) dengan nilai OR=1,790 (95% CI 0,928–3,453). Pada penelitian ini, diketahui pasien yang tidak patuh terhadap pengobatannya yaitu sebanyak 35,16% dari total 295 pasien. Salah satu penyebabnya adalah timbulnya efek samping antipsikotik seperti gejala ekstrapiramidal, oleh karena itu diperlukan terapi tambahan untuk mengatasi efek samping tersebut.^{23,24} Analisis bivariat menunjukkan bahwa faktor kepatuhan terapi berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi ($p=0,01$), hasil ini diperkuat oleh hasil analisis regresi logistik biner ($p=0,007$) dengan nilai OR 2,424 (95% CI 1,277–4,601) yang berarti bahwa pasien tidak patuh lebih berisiko mengalami potensi interaksi 2,424 kali lebih besar dibandingkan pasien yang patuh.

Pada penelitian ini juga dianalisis pengaruh dari komorbid berupa efek samping gejala ekstrapiramidal terhadap potensi interaksi. Diperoleh bahwa 67,03% pasien mengalami komorbiditas berupa gejala ekstrapiramidal akibat dari antipsikotik kombinasi. Gejala

ekstrapiramidal ini diatasi dengan memberikan triheksifenidil. Studi terdahulu menyatakan bahwa komorbid merupakan suatu prediktor potensi interaksi obat.¹ Hasil dari analisis bivariat menyatakan bahwa faktor komorbid gejala ekstrapiramidal berhubungan secara signifikan terhadap potensi interaksi ($p=0,00$). Hasil analisis regresi logistik menunjukkan bahwa komorbid dan potensi interaksi obat tidak berhubungan secara signifikan ($p=0,976$; $OR=1,013$; $95\% CI: 0,427-2,407$), meskipun demikian, berdasarkan nilai OR , pasien dengan komorbid gejala ekstrapiramidal memiliki risiko 1,013 kali lebih tinggi untuk mengalami potensi interaksi obat.

Jumlah obat yang diresepkan berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi ($p=0,00$). Berdasarkan hasil analisis regresi logistik, jumlah obat yang diresepkan berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi obat ($p=0,00$) dengan nilai OR 14,139 ($95\% CI$ 5,887–33,957). Pasien yang menerima jumlah obat ≥ 3 memiliki risiko 14,139 kali lebih besar dalam mengalami potensi interaksi obat dibandingkan pasien yang mendapat ≤ 2 obat. Studi terdahulu melaporkan bahwa jumlah peresepan obat secara signifikan memiliki pengaruh terhadap potensi interaksi obat.⁴¹ Berdasarkan penggunaan antipsikotik, sebanyak 65,4% pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik kombinasi terdeteksi memiliki potensi interaksi dan sebanyak 27,1% adalah pasien yang mendapat antipsikotik tunggal dengan kombinasi nonantipsikotik, hal ini sejalan dengan maraknya penggunaan dari obat antipsikotik kombinasi pada pasien skizofrenia di dalam praktik klinis.^{4,42} Tidak tercapai atau kurangnya respon terapi tunggal menjadi alasan diberikannya terapi tersebut.⁶ Penggunaan terapi kombinasi harus disertai *monitoring* ketat dan pertimbangan apakah manfaatnya lebih besar dibandingkan risiko buruk yang ditimbulkan.⁴³

Potensi interaksi obat yang mengancam jiwa memang jarang terjadi dan ditemukan,

namun pengaruh respon obat dan kejadian reaksi merugikan merupakan dampak klinis yang signifikan. Pasien skizofrenia berisiko tinggi mengalami potensi interaksi obat karena durasi pengobatan yang lama serta jumlah terapi obat yang dikonsumsi. Kesadaran serta pengetahuan mengenai potensi interaksi obat harus menjadi perhatian khusus bagi dokter dan farmasis. Hal ini penting dilakukan untuk mengurangi risiko terjadinya potensi interaksi obat yang muncul. *Monitoring* terhadap potensi interaksi sangat penting dilakukan agar efek yang membahayakan tidak terjadi. Studi ini memiliki limitasi, di antaranya digunakannya teknik sampling yang sederhana sehingga membatasi ekstrapolasi hasil yang diperoleh. Peneliti menilai potensi interaksi berdasarkan pendekatan *tools drug interaction checker*, sehingga interaksi obat ini bersifat teoritis bukan faktual. Data yang digunakan adalah data sekunder rekam medik pasien dengan informasi yang cukup terbatas, oleh karena itu perlu dilakukan investigasi secara prospektif. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang potensi kejadian interaksi obat pada pasien skizofrenia, sekaligus menjadi langkah awal untuk penelitian selanjutnya.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan prevalensi potensi kejadian interaksi obat pada pasien skizofrenia sebesar 92,54% dengan mayoritas masuk ke dalam kategori interaksi *significant* (78,24%). Tingginya persentase ini disebabkan banyaknya jumlah obat yang diresepkan pada pasien skizofrenia. Penggunaan obat-obatan selain antipsikotik, antara lain antikolinergik, antikonvulsan dan antidepresan juga banyak diberikan pada pasien skizofrenia. Jumlah obat yang diresepkan dan kepatuhan terapi berhubungan signifikan dengan potensi interaksi obat. Oleh karena itu, *monitoring* respon obat pada pasien skizofrenia harus dilakukan dengan baik untuk mengurangi

interaksi obat dan risiko efek samping yang mungkin terjadi.

Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan tanpa memperoleh bantuan dana dari sumber manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Stahl SM. Essential pharmacology neuroscientific basis and practical application, 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
2. DiPiro, Joseph T. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
3. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med*. 2013;64:393–406. doi: 10.1146/annurev-med-050911-161504.
4. Lochman van Bennekom MW, Gijsman H, Zitman FG. Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorder: A critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost effectiveness. *J Psychopharmacol*. 2013;27(4):327–36. doi: 10.1177/0269881113477709.
5. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic a meta-analysis of randomized placebo controlled studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(6):419–25. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01367.x.
6. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: Benefits and risk. *CNS Drug*. 2011;25(5):383–99. doi: 10.2165/11587810-000000000-00000
7. Bleakley S. Identifying and reducing the risk of antipsychotic drug interactions. *Prog Neurol Psychiatr*. 2012;16(2):20–4. doi: 10.1002/pnp.231
8. Mora F, Molina JD, Zubillaga E, Lopez-Munoz F, Alamo C. CYP450 and its implication in the clinical use of antipsychotic drugs. *Clin Exp Pharmacol*, 2015; 5(3):1–10. doi: 10.4172/2161-1459.1000176.
9. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012;138(1):18–28. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.018.
10. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England Journal Med*. 2009;360(3):225–35. doi: 10.1056/NEJMoa0806994
11. Kopecek M, Potmesil P. How long does the pharmacokinetic interaction between carbamazepin and quetiapin last after carbamazepin withdrawal?. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017;38(7):475–8.
12. Jain T, Bhandari A, Ram V, Parakh M, Wal P, dan Nagappa NA. Drug interactions and adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients a critical element in providing safe medication use [Diunduh pada: 1 Februari 2018]. Tersedia dari: www.gjpsy.uni-goettingen.de/gjp-article-jain2.pdf
13. Granas AG, Berg C, Hjellvik V, Haukereid C, Kronstad A, Blix HS, et al. Evaluating categorisation relevance of drug related problems in medication reviews. *Pharm World Sci*. 2010;32(3):394–403. doi: 10.1007/s11096-010-9385-x.
14. Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Maholtra SD, Patel VJ. A study potential adverse drug-drug interaction among prescribed drugs in medicine outpatient department of tertiary care teaching hospital. *J Basic*

- Clin Pharm. 2014;5(2):44–8. doi: 10.4103/0976-0105.134983.
15. Buçsa C, Farcaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* 2013;24(1):27–33. doi: 10.1016/j.ejim.2012.09.011.
 16. Mirosevic SN, Macolic SV, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reaction caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: A retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011;52(5):604–14. doi: 10.3325/cmj.2011.52.604
 17. McCann TV, Boardman G, Clark E, Lu S. Risk profiles for non-adherence to antipsychotic medications. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2008;15(8):622–9. doi: 10.1111/j.1365-2850.2008.01277.x.
 18. Gibson S, Brand SL, Burt S, Boden ZVR, Benson O. Understanding treatment non-adherence in schizophrenia and bipolar disorder: A survey of that service users do and why. *BMC Psychiatry.* 2013;13:153. doi: 10.1186/1471-244X-13-153
 19. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LM, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia—A review of the past decade. *Eur Psychiatry.* 2012;27(1):9–18. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.02.005.
 20. Ethica T, Teklu A, Ali D, Solomon G, Alemayehu A. Factors associated with medication adherence among patients with schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120560. doi: 10.1371/journal.pone.0120560.
 21. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: Results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012;12(1):20. doi: 10.1186/1471-244X-12-20.
 22. Nabovati E, Vakili-Arki H, Taherzadeh Z, Hasibian MR, Abu-Hanna A, Eslami S. Drug-drug interaction in inpatient and outpatient settings in Iran: A systematic review of the literature. *Daru.* 2014;22(1):52. doi: 10.1186/2008-2231-22-52.
 23. Mateti UV, Lalwani T, Nagappa AN, Bhandary PV, Verupaksha D, Balkrishnan R. Assessment of drug-related problem in depressive patient. *Perspect Clin Res.* 2015;6(1):58–61. doi: 10.4103/2229-3485.148820
 24. Tesfaye ZT, Nedi T. Potential drug-drug interaction in inpatients treated at the internal medicine ward of Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Drug Healthc Patient Saf.* 2017;9:71–6. doi: 10.2147/DHPSS126336.
 25. Medscape. Drug interaction checker [Diakses pada: 1 Februari 2018]. Tersedia dari: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
 26. Rios-Morales O, Jasso-Gutierrez L, Reyes-Lopes A, Garduno-Espinosa, Munoz-Hernandez O. Potential drug-drug interaction and their risk factors in pediatric patient admitted to the emergency department of tertiary care hospital in Mexico. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190882. doi: 10.1371/journal.pone.0190882.
 27. Ocaña-Zurita MC, Juárez-Rojop IE, Genis A, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Lilia López-Narváez M, et al. Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2016;20(4):249–53. doi: 10.1080/13651501.2016.1213854.
 28. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: A review for neurohospitalists. *Neurohospitalist.* 2011;1(1):41–7. doi: 10.1177/1941875210386491.
 29. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second generation antipsychotics and

- extrapyramidal adverse effect. *Biomed Res Int.* 2014;2014:656370. doi: 10.1155/2014/656370
30. Elliott A, Mørk TJ, Højlund M, Christensen T, Jeppesen R, Madsen N, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. *CNS Spectr.* 2018;23(4):278–83. doi: 10.1017/S1092852917000402.
31. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interaction and QTc prolongation as a commonly assessed cardiac effect-comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:12. doi: 10.1186/s40360-016-0053-1.
32. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes [Diakses pada: 1 Februari 2018]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/>
33. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effect of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:273060. doi: 10.1155/2014/273060
34. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review. *Can J Psychiatry.* 2015;60(5):215–22. doi: 10.1177/070674371506000503
35. Correl CU, Federickson AM, Figen V, Ginn-Scott EJ, Pantaleon Moya R, Kane JM, et al. The QTc interval and its dispersion patients receiving two atypical antipsychotic. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(1):23–7. doi: 10.1007/s00406-008-0829-4.
36. De Hert M, Dockx L, Bernagie C, Peuskens B, Sweers K, Leucht S, et al. Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia: A retrospective descriptive study. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:17. doi: 10.1186/1471-230X-11-17
37. Hefner G, Unterecker S, Ben-Omar N, Wolf M, Falter T, Hiemke C, et al. Prevalence and type of potential pharmacokinetic drug-drug interaction in old aged psychiatric patients. *Contemp Behav Health Care.* 2015;1(1):3–10. doi: 10.15761/CBHC.1000103
38. Muench J, Hamer AM. Adverse effect of antipsychotic medication. *Am Fam Physician.* 2010;81(5):617–22.
39. Baxter K, Stockley IH. Stockley's drug interaction: A source book of interaction, their mechanism, clinical importance and management. London: Pharmaceutical Press; 2009.
40. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(1):37–49. doi: 10.1111/pcn.12088.
41. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, Bsharat A, Abu-Ghazaleh D, Yasin E, et al. Evaluation of potential drug-drug interaction among Palestinian hemodialysis patient. *BMC Nephrol.* 2016;17:96. doi: 10.1186/s12882-016-0317-4
42. Mojtabai R, Olfson M, Sampson NA, Jin R, Druss B, Wang PS, et al. Barriers to mental health treatment: Result from National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med.* 2011;41(8):1751–61. doi: 10.1017/S0033291710002291.
43. Längle G, Steinert T, Weiser P, Schepp W, Jaeger S, Pfiffner C, et al. Effect of polypharmacy on outcome in patient with schizophrenia in routine psychiatric treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 125(5):372–81. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01835.x.

Artikel Penelitian

Pengaruh Program Terapi Rumatan Metadon untuk Mengurangi Dampak Buruk akibat Penggunaan Narkotika

Julaeha^{1,2}, Rustamaji³, Nunung Priyatni³

¹Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta, Indonesia

²Program Doktorat, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Program Terapi Rumatan Metadon (PTRM) merupakan salah satu program pengurangan dampak buruk (*harm reduction*) akibat penggunaan narkotika. Tujuan dari PTRM adalah mengurangi perilaku berisiko akibat penggunaan narkotika secara suntik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh PTRM bagi pasien pengguna narkotika yang mengikuti PTRM. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain *cross-sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan Oktober–Desember tahun 2012 di satelit pelayanan PTRM di DIY. Subjek penelitian yang dilibatkan adalah seluruh pasien aktif PTRM hingga tahun 2012 yang telah mengikuti PTRM minimal 1 bulan. Pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah 32 pasien. Indikator pencapaian dampak PTRM dari setiap parameter dampak PTRM yang diukur berupa persentase tidak menggunakan narkoba, penurunan penggunaan narkoba, tidak menggunakan jarum suntik, tidak menggunakan jarum suntik secara bergantian, tidak terlibat dalam tindak kriminal, berkurangnya perilaku kriminal, membaiknya status pekerjaan, membaiknya kondisi tempat tinggal, mendapatkan dukungan keluarga, dan meningkatnya dukungan keluarga. Sebanyak 97% pasien tidak menggunakan jarum suntik secara bergantian dan tidak terlibat dalam tindak kriminal sejak mengikuti PTRM. PTRM memberikan pengaruh signifikan terhadap pengurangan penggunaan narkotika, perilaku berisiko, dan tindakan kriminalitas, serta meningkatkan produktivitas peserta PTRM.

Kata kunci: *Harm reduction*, metadon, narkotika, PTRM

Effect of Methadone Maintenance Treatment Program for Reducing Drug Related Harm

Abstract

Methadone Maintenance Therapy Program (MMTP) is one of harm reduction programs which aim to reduce behavior risk due to injecting narcotics. The purpose of this study was to determine the effect of MMTP on patients using narcotics who participated in MMTP. This research was a descriptive study with cross-sectional design. The study was conducted in the period of October–December 2012 on the MMTP satellite services in Yogyakarta, Indonesia. Subjects involved were all active MMTP patients until 2012 who had attended MMTP for at least 1 month. Thirty-two patients voluntarily participated in this study. Some indicators used to measure the impact of MMTP on patients, including a reduction in drug use, risk behavior, and crime, as well as better productivity, housing conditions, and family support. A total of 97% patients did not share needles and not involved in criminal activities since joined the MMTP. There was a significant positive relationship between MMTP services with the impact of MMTP on patients, such as reduction in drug use, risk behavior, and crime, along with increased productivity.

Keywords: Drug, harm reduction, MMTP, methadone

Korespondensi: Julaeha, MPH., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta 14350, Indonesia, *email:* julaihaqosim@yahoo.com

Naskah diterima: 24 Mei 2018, **Diterima untuk diterbitkan:** 11 November 2018, **Diterbitkan:** 1 Desember 2018

Pendahuluan

Jumlah pengguna narkotika suntik (penasun) mengalami peningkatan setiap tahunnya, dan penggunaan narkotika secara injeksi diikuti dengan permasalahan pada aspek sosial dan kesehatan berupa penyebaran penyakit melalui penggunaan jarum suntik secara bergantian. Permasalahan narkoba ini diperparah oleh meningkatnya penularan penyakit HIV/AIDS, hepatitis B dan C di kalangan penasun. Pada rentang tahun 2005 sampai 2006, diperkirakan kasus penyalahguna narkoba di seluruh dunia berjumlah 200 juta jiwa, dan pada rentang tahun 2006 sampai 2007 terjadi peningkatan kasus penyalahgunaan narkoba menjadi 208 juta jiwa. Berdasarkan data tersebut, perkiraan tingkat pertumbuhan kasus penyalahgunaan narkoba adalah 0,04% per tahun.¹

Di Indonesia sendiri, jumlah penyalahguna narkoba yaitu sekitar 4,5 juta orang,¹ dengan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) menempati posisi kedua tertinggi setelah DKI Jakarta. Kabupaten Sleman, Bantul, dan Kota Yogyakarta merupakan daerah rawan penyalahgunaan narkoba di provinsi DIY. Jumlah pengguna narkoba di DIY meningkat setiap tahunnya, yaitu tercatat sekitar 69.700 orang pada tahun 2011, dan pada tahun 2012 menjadi 78.064 orang. Peningkatan ini terus terjadi di tahun-tahun berikutnya, dengan total 87.432, 97.432, dan 109.675 orang pengguna narkoba pada tahun 2013, 2014 dan 2015 berturut-turut.²

Salah satu dampak buruk yang diakibatkan penggunaan narkoba adalah penularan HIV/AIDS di kalangan penasun. Menurut laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, sampai dengan Juni 2011, jumlah kumulatif kasus AIDS yang dilaporkan adalah 26.483 kasus dari 300 kabupaten di 33 provinsi yang melapor. Sebanyak 9.597 kasus AIDS dari 26.483 kasus merupakan pengguna narkotika suntik. Dari 9.597 kasus tersebut, sebanyak 8.819 kasus adalah pengguna laki-laki, 685

kasus adalah perempuan dan 93 kasus tidak tercatat datanya mengenai jenis kelaminnya. Penularan HIV/AIDS melalui penggunaan narkotika jarum suntik adalah faktor resiko tertinggi kedua setelah transmisi seksual, dan kerentanan terhadap penularan berbagai penyakit, termasuk HIV/AIDS, di kalangan pengguna narkotika suntik (penasun) lebih besar dibandingkan kelompok penyalahguna narkoba lainnya. Pengguna narkotika suntik berisiko tertular berbagai penyakit, seperti hepatitis, tuberkulosis (TB), dan HIV/AIDS melalui dua jalur yaitu; penggunaan jarum suntik bekas dan perilaku hubungan seksual berisiko.¹ Provinsi DIY termasuk dalam 10 besar provinsi dengan kasus kumulatif AIDS terbanyak sampai dengan Juni 2011. Jumlah total kasus AIDS di DIY pada tahun 2011 adalah 673 kasus, sebanyak 177 kasus adalah pengguna narkotika suntik (26,3% dari total kasus), bila dilihat dari golongan usia penasun terbanyak adalah kelompok usia 20–29 tahun yang merupakan kelompok usia mahasiswa. Hal ini sangat mengkhawatirkan mengingat Yogyakarta merupakan kota pendidikan atau barometer pendidikan di Indonesia.³ Program pengurangan dampak buruk (*harm reduction*) akibat penggunaan narkotik suntik sangatlah dibutuhkan.

Program Terapi Rumatan Metadon (PTRM), atau yang sebelumnya dikenal dengan nama Program Rumatan Metadon (PRM), adalah salah satu program pengurangan dampak buruk yang diakibatkan oleh penggunaan narkoba. Tujuan dari PTRM ini adalah pengurangan dampak buruk (*harm reduction*), peningkatan produktivitas, dan penghentian pemakaian narkoba suntik serta zat psikotropik lainnya. Selain mengurangi dampak buruk akibat penggunaan narkoba, program ini juga dapat menurunkan angka kematian akibat overdosis.⁴ Pelaksanaan PTRM dilakukan dalam jangka panjang dengan melibatkan peran dari tenaga medis dan nonmedis dalam pelaksanaannya. Pencapaian tujuan PTRM sebagai salah satu

strategi pengurangan dampak buruk dalam penanggulangan HIV/AIDS dan peningkatan produktivitas penasun, dalam hal ini unit pelayanan PTRM, perlu didesain sedemikian rupa agar mudah dijangkau oleh masyarakat luas. PTRM di DIY dimulai sejak tahun 2006 dengan RSUP Sardjito menjadi rumah sakit pengampu PTRM di DIY. Sampai dengan tahun 2012, Provinsi DIY memiliki 4 satelit pelayanan PTRM, yaitu Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Grhasia (merupakan rujukan bagi lembaga masyarakat khusus narkoba), Puskesmas Umbulharjo I (Kota Yogyakarta), Puskesmas Gedongtengen (Kota Yogyakarta), dan yang terakhir adalah Puskesmas Banguntapan II (Kabupaten Bantul). Sampai bulan Juni 2011, terdapat 28 pasien PTRM yang aktif mengikuti PTRM di satelit pelayanan PTRM di DIY.³ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dari PTRM terhadap pengurangan dampak buruk akibat penggunaan narkotika di satelit pelayanan PTRM di DIY.

Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif dengan desain *cross-sectional* dan pengambilan data secara prospektif. Variabel independen penelitian adalah pelaksanaan pelayanan PTRM yang meliputi penjelasan tentang PTRM, pelayanan metadon yakni pemberian metadon minum di tempat dan metadon bawa pulang/*take home dose*), pelayanan pemeriksaan laboratorium, pelayanan pemeriksaan terkait dengan kondisi kesehatan pasien, pelayanan konseling dan diskusi kelompok (*peer support*). Variabel dependen adalah dampak PTRM terhadap pasien PTRM yang meliputi penggunaan narkoba (*drug abuse*), perilaku yang berisiko, perilaku kriminalitas, produktivitas, kondisi tempat tinggal serta dukungan dari keluarga. Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dengan nomor KE/FK/874/EC dan Komite Etik RSJ Grhasia

dengan nomor 423/4599.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober sampai Desember 2012 di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta, Puskesmas Gedongtengen, Puskesmas Umbuharjo I dan Puskesmas Banguntapan II. Populasi yang dilibatkan adalah 32 pasien aktif PTRM dari total 39 pasien aktif. Kriteria inklusi yaitu seluruh pasien aktif PTRM sejak terdaftar sebagai pasien PTRM sampai dengan bulan November 2012, yang telah mengikuti PTRM minimal selama 1 bulan, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien PTRM yang menolak berpartisipasi dalam penelitian.

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini yaitu kuesioner yang diadopsi dari hasil penelitian berjudul *Evaluating of Methadone Maintenance Treatment Service* oleh Francis *et al.*⁵ Kuesioner ini mencakup 3 aspek yakni sosiodemografi pasien PTRM, pelaksanaan pelayanan PTRM dan manfaat/dampak yang dirasakan pasien PTRM. Penilaian untuk setiap item pertanyaan menggunakan skala *Guttman*. Hasil dari uji validitas kuesioner untuk setiap item pertanyaan dengan nilai signifikan 0,05 didapatkan nilai *r* hitung lebih besar dari *r* tabel (0,349), maka instrumen atau item-item pertanyaan berkorelasi signifikan terhadap skor total, atau dinyatakan valid.^{7,8} Selain itu, instrumen dalam penelitian ini menggunakan pedoman wawancara, dan lembar observasi dokumen. Data yang terkumpul didapatkan dari catatan medik pasien, lembar kuesioner dan observasi, serta hasil wawancara.

Analisis data dalam penelitian ini meliputi analisis deskriptif berupa data sosiodemografi pasien yang meliputi data jenis kelamin, usia, status marital, jenjang pendidikan dan domisili. Persentase pencapaian pelayanan PTRM meliputi penjelasan tentang PTRM, pelayanan metadon berupa pemberian metadon minum ditempat dan metadon bawa pulang atau *take home dose*), pelayanan pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan yang terkait dengan kondisi kesehatan pasien, pelayanan

konseling serta diskusi kelompok atau *peer support*. Perhitungan persentase pencapaian dampak dari PTRM yang dirasakan oleh pasien PTRM meliputi penggunaan narkoba (*drug abuse*), perilaku yang berisiko, perilaku kriminal, produktivitas, kondisi dari tempat tinggal serta dukungan keluarga. Uji korelasi *Pearson* dilakukan dengan tujuan menganalisis hubungan antara pelaksanaan PTRM dengan dampak PTRM yang dirasakan oleh pasien.

Hasil

Pelayanan PTRM di satelit pelayanan PTRM di Provinsi DIY

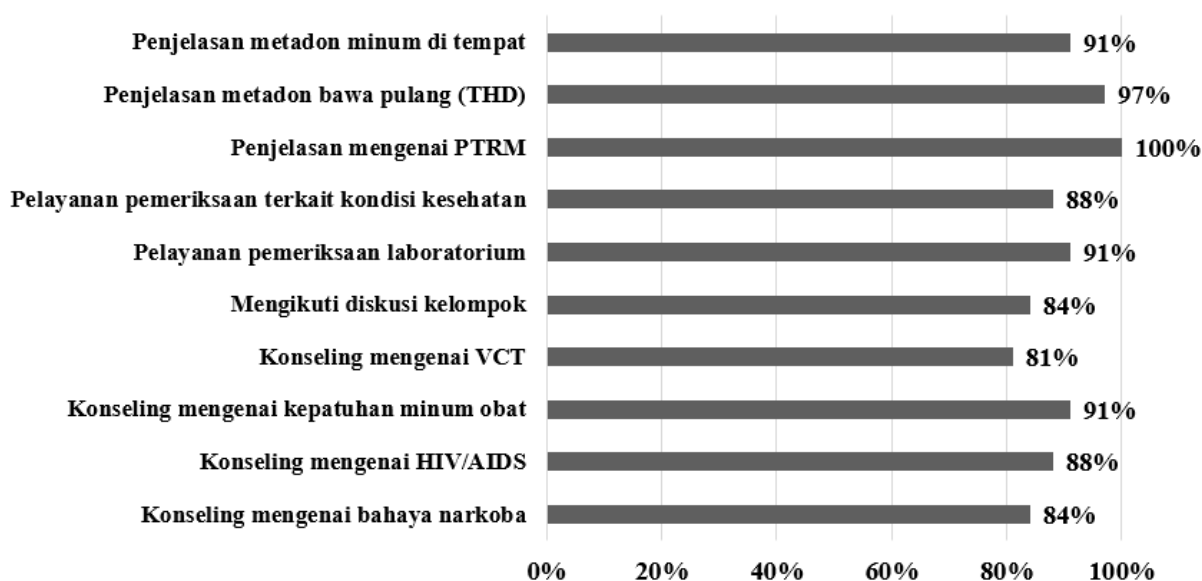
Pelayanan PTRM secara garis besar dapat dikategorikan menjadi pelayanan metadon dan nonmetadon. Pelayanan metadon meliputi pelayanan metadon minum di tempat dan pelayanan metadon bawa pulang/*take home dose* (THD). Pelayanan nonmetadon meliputi penjelasan mengenai PTRM, konseling dan diskusi kelompok, pemeriksaan laboratorium, serta pemeriksaan dokter. Pencapaian PTRM pada pelayanan metadon mengenai penjelasan metadon minum di tempat dan metadon THD mencapai 91% dan 97%, sedangkan pada pelayanan nonmetadon, penjelasan mengenai

PTRM pada pasien sebelum memutuskan untuk mengikuti PTRM yakni sebesar 100%. Pencapaian pelayanan yang terkecil adalah konseling mengenai pentingnya pemeriksaan HIV/AIDS secara sukarela/*voluntary HIV counseling testing* (VCT), dengan jumlah pencapaian 81%. Cakupan pelayanan PTRM di satelit pelayanan PTRM secara rinci dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambaran pasien PTRM di satelit pelayanan PTRM

Karakteristik pasien aktif PTRM di satelit pelayanan PTRM di Provinsi DIY meliputi jenis kelamin, usia, status marital, tingkat pendidikan, domisili, dan data pasien yang mendapat terapi antiretroviral (ARV). Secara rinci, karakteristik pasien aktif PTRM di satelit pelayanan PTRM di Provinsi DIY dapat dilihat pada Tabel 1.

Jumlah total pasien aktif PTRM sampai dengan November 2012 di satelit pelayanan PTRM di DIY berjumlah 39 pasien. Pasien aktif yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 32 pasien. Berdasarkan jenis kelamin, mayoritas pasien PTRM di keempat satelit pelayanan PTRM adalah laki-laki. Berdasarkan kelompok usia, kelompok usia



Gambar 1 Pencapaian Pelayanan PTRM di Satelit Pelayanan PTRM di Provinsi DIY

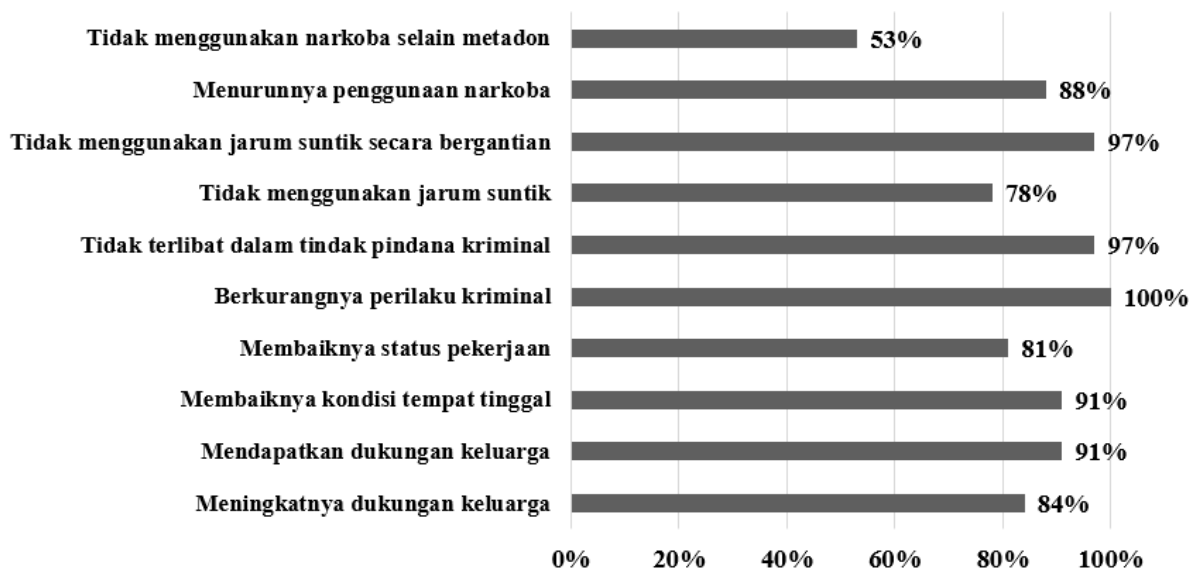
Tabel 1 Karakteristik Pasien Aktif PTRM di Satelit Pelayanan PTRM di Provinsi DIY

Karakteristik Pasien PTRM	Satelit Pelayanan PTRM di Provinsi DIY				Total
	Puskesmas Gedongtengen (n)	Puskesmas Umbulharjo I (n)	Puskesmas Banguntapan II (n)	Rumah Sakit Jiwa Grhasia (n)	
Jenis Kelamin					
Perempuan	2	1	0	1	4
Laki-laki	15	4	9	7	35
Usia					
<15	0	0	0	0	0
15–19	0	0	1	0	1
20–24	0	0	0	1	1
25–49	17	5	8	7	37
≥50	0	0	0	0	0
Status Marital					
Menikah	9	3	5	4	21
Lajang	5	2	4	2	13
Janda/duda	3	0	0	2	5
Tingkat Pendidikan					
<SD	0	0	0	0	0
SD	0	0	0	0	0
SMP	2	1	2	1	6
SMA	9	2	5	4	20
Diploma	3	0	1	1	5
S1	3	2	1	1	7
S2	0	0	0	1	1
Domisili					
Kab. Sleman	4	1	2	4	11
Kab. Bantul	0	1	4	0	5
Kota Yogyakarta	11	3	3	3	20
Luar daerah	2	0	0	1	3
Mendapatkan Terapi ARV					
	7	1	0	2	10

25–49 merupakan kelompok usia terbanyak di keempat satelit pelayanan PTRM di DIY. Berdasarkan tingkat pendidikannya, pasien PTRM aktif dengan tingkat pendidikan SMA merupakan jumlah terbanyak di Puskesmas Gedongtengen, Puskesmas Banguntapan II dan RSJ Grhasia. Selanjutnya, berdasarkan status marital, mayoritas pasien di keempat satelit pelayanan PTRM berstatus marital menikah. Berdasarkan domisili, mayoritas dari pasien PTRM berdomisili di kota Yogyakarta. Jumlah pasien PTRM yang mendapat terapi ARV berjumlah 10 pasien.

Dampak PTRM terhadap pasien PTRM Dampak PTRM terhadap pasien PTRM yang dinilai dalam penelitian ini adalah penggunaan narkoba, perilaku berisiko, perilaku kriminal, produktivitas, kondisi tempat tinggal pasien serta dukungan dari keluarga. Jumlah pasien yang merasakan secara keseluruhan dari efek positif tersebut berjumlah 97%. Secara rinci persentase pencapaian dampak positif dapat dilihat pada Gambar 2.

Jenis narkoba yang digunakan oleh pasien PTRM di antaranya heroin, benzodiazepin, THC, sabu-sabu, serta alkohol. Benzodiazepin



Gambar 2 Pencapaian Dampak PTRM terhadap Pasien PTRM

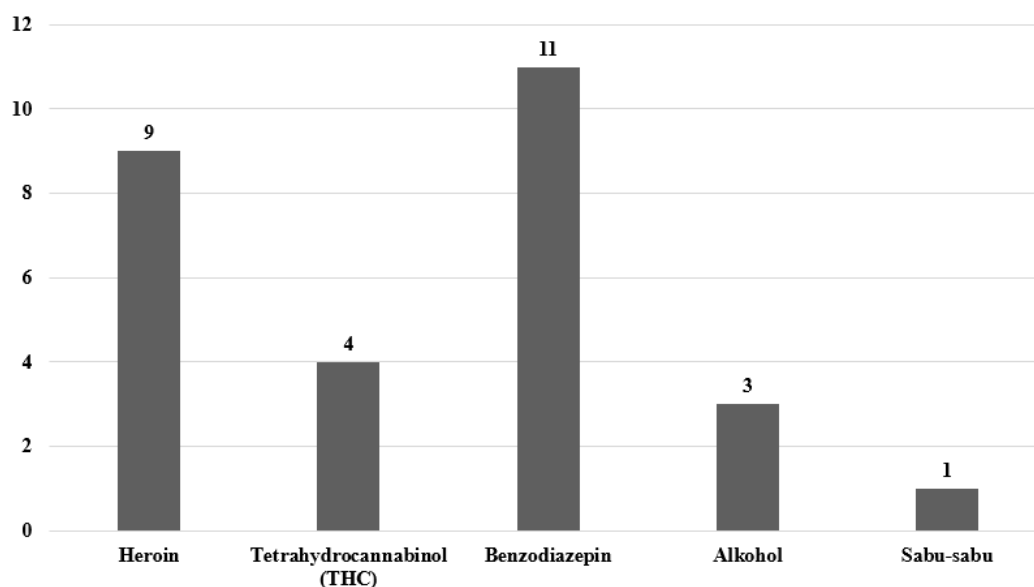
merupakan jenis narkoba yang paling banyak digunakan oleh pasien PTRM. Pasien yang menggunakan benzodiazepin berjumlah 11 orang. Rincian jumlah pasien yang masih menggunakan narkoba dapat dilihat pada Gambar 3.

Pasien yang masih menggunakan jarum suntik secara bergantian sebelumnya telah dilakukan sterilisasi jarum suntik dengan *bayclean* atau pemutih. Jarum suntik ini diperoleh dari apotek, toko obat, puskesmas,

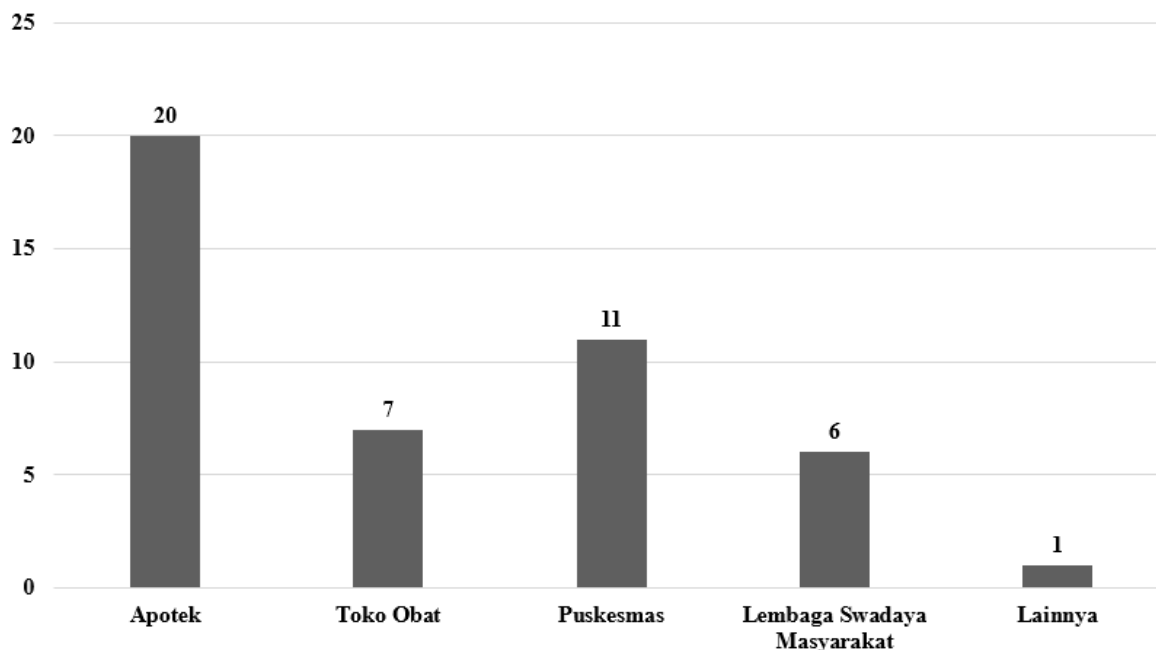
lembaga swadaya masyarakat (LSM), dan lainnya (penjual unggas dan teman sesama penasun). Secara rinci, sebaran jumlah pasien yang mengakses jarum suntik sebelum dan sesudah mengikuti PTRM dapat dilihat pada Gambar 4.

Hubungan pelayanan PTRM dengan dampak PTRM

Korelasi *Pearson* atau disebut *analisis product movement* dengan tingkat kepercayaan 95%



Gambar 3 Jenis Narkoba yang Digunakan Selain Metadon



Gambar 4 Sumber Akses Mendapatkan Jarum Suntik

digunakan untuk menganalisis hubungan antara dua variabel secara linier. Dari analisis ini, didapatkan nilai korelasi 0,588 dan nilai signifikansi 0,000 ($<0,05$). Nilai korelasi yang positif berarti semakin baik pelaksanaan PTRM maka akan meningkat dampak positif yang dirasakan oleh pasien yang mengikuti PTRM.

Pembahasan

Dari hasil penelitian, diketahui bahwa dampak PTRM yang paling banyak dirasakan oleh pasien PTRM adalah pengurangan perilaku berisiko dan tindak kriminal, membaiknya kondisi tempat tinggal, serta meningkatnya produktivitas kerja dan dukungan keluarga. Di sisi lain, dampaknya terhadap penggunaan narkoba masih belum dirasakan oleh sebagian besar pasien PTRM, karena sebanyak 47% pasien PTRM masih menggunakan narkoba selain metadon. Hal ini disebabkan kurangnya motivasi yang kuat dari pasien PTRM untuk berhenti menggunakan narkoba. Selain itu, karakter penggunaan narkoba oleh penasun di Yogyakarta bersifat *multi-drug*. Penggunaan

narkoba lebih dari satu jenis narkoba (*poly-drug*) di kalangan penasun (98%) lebih tinggi bila dibandingkan dengan pecandu bukan suntik (78%), sesuai dengan hasil wawancara dokter PTRM mengenai kendala pencapaian *abstinence* dan tingginya *drop out*.

Penggunaan narkoba memiliki persentase pencapaian dampak terkecil bila dibandingkan dengan persentase pencapaian pengurangan kriminalitas dan perilaku berisiko, serta peningkatan produktivitas penasun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Corsi *et al.* (2009) yang menyatakan penggunaan narkoba di kalangan penasun yang mengikuti terapi metadon mencapai 76,3%.⁸ Penggunaan narkoba di kalangan penasun yang menjadi pasien PTRM ini berdampak pada ketaatan dalam terapi metadon, dan juga menjadi salah satu penyebab *drop out* dari PTRM. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.* (2013) yang menunjukkan bahwa penggunaan narkoba di kalangan penasun yang mengikuti PTRM memiliki dampak pada ketaatan dalam mengikuti program dan dapat dikaitkan dengan hasil pengobatan yang buruk.⁹ Semakin lama penasun mengikuti

PTRM, maka akan semakin berkurang pula jumlah narkoba yang digunakan.^{10,11}

Jenis-jenis narkoba yang digunakan oleh pasien PTRM adalah heroin, benzodiazepin, tetrahydrocannabinol (THC), sabu-sabu, dan alkohol. Benzodiazepin (BZD) merupakan jenis narkoba yang paling banyak digunakan oleh pasien-pasien PTRM. Tingginya jumlah penggunaan benzodiazepin ini karena BZD merupakan jenis narkoba yang bisa diperoleh dengan cara yang legal, yaitu dengan resep dokter. Alasan penggunaan BZD adalah untuk mengatasi gangguan psikiatrik yang diderita pasien-pasien PTRM, misalnya susah tidur dan gelisah. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Orosa *et al.* (2010) yang menyatakan bahwa penggunaan BZD pada awal terapi metadon pada umumnya berkaitan dengan masalah kesehatan fisik serta fungsi psikososial.¹² Frekuensi penggunaan BZD berkisar antara 1–3 kali sehari 1 tablet.

Bentuk perilaku berisiko yang menjadi penilaian pada penelitian ini yaitu penggunaan jarum suntik. Persentase pasien yang sudah tidak menggunakan jarum suntik setelah mengikuti PTRM mencapai 78%. Persentase pasien yang tidak menggunakan jarum suntik secara bergantian sebanyak 97%. Pasien yang masih menggunakan jarum suntik dengan cara bergantian sebelumnya telah dilakukan sterilisasi jarum suntik dengan *bayclean* atau pemutih. Pasien PTRM mendapatkan jarum suntik dari apotek, toko obat, puskesmas, Lembaga Swadaya Masyarakat (LSM), dan lainnya (penjual unggas dan teman sesama penasun). Akses mendapatkan jarum suntik sebelum mengikuti PTRM terbanyak berasal dari apotek, sedangkan akses mendapatkan jarum suntik setelah mengikuti PTRM berasal dari puskesmas melalui program layanan alat suntik steril (LASS). Dampak pengurangan perilaku berisiko oleh PTRM memberikan hasil yang sangat baik, sehingga hal ini dapat membuktikan bahwa PTRM berperan besar di dalam pencegahan penularan HIV/AIDS

melalui penggunaan jarum suntik yang tidak steril dan penggunaan jarum untuk secara bergantian. Pengurangan perilaku berisiko dari sisi penggunaan jarum suntik tidak steril oleh peserta PTRM tidak dapat dihubungkan langsung secara linier dengan pengurangan penggunaan narkoba. Hal ini dikarenakan karakteristik dari penggunaan narkoba oleh penasun di Yogyakarta yang bersifat *multi-drug*. Penasun yang masih menggunakan narkoba memberikan hasil positif terhadap pengurangan penggunaan jarum suntik yang tidak steril.

Pasien PTRM yang merasakan perilaku kriminal berkurang setelah mengikuti PTRM berjumlah 100%. Jumlah pasien PTRM yang pernah terlibat dalam tindak kriminal sebelum mengikuti PTRM sebanyak 59%, dan setelah mengikuti PTRM hanya 1 orang (3%) pasien yang masih terlibat di dalam tindak pidana kriminal. Berkurangnya perilaku kriminal pada pasien PTRM merupakan dampak dari pengurangan penggunaan narkoba secara ilegal.

Peningkatan produktivitas yang dinilai dalam penelitian ini adalah status pekerjaan pasien PTRM. Jumlah pasien yang menganggap status pekerjaannya membaik mencapai 81%. Sebanyak 34% pasien aktif PTRM berstatus pekerja penuh waktu (*full-time*) dan 22% paruh waktu kerja, 13% berstatus pekerja musiman, 6% sebagai ibu rumah tangga, 3% bersatus mahasiswa, dan 22% berstatus pengangguran. Adanya pekerjaan bagi pecandu merupakan cara pasien untuk mendapatkan pendapatan (*income*) yang legal dan mencegah terjadinya *relaps* menggunakan narkoba kembali, hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif antara pekerjaan dengan *abstinence* dari heroin dalam jangka panjang, sehingga dapat mencegah kekambuhan pasien untuk kembali menggunakan narkoba. Peningkatan produktivitas pasien PTRM berdampak pada penurunan pendapatan yang bersifat ilegal, sehingga hal tersebut dapat mengindikasikan penurunan kriminalitas pasien PTRM. Hal ini

sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Corsi *et al.* (2009) yang menunjukkan bahwa peningkatan produktivitas dan berkurangnya *income* yang ilegal berakibat pada menurunnya tingkat kriminalitas.⁸ Pengurangan penggunaan narkoba, perilaku berisiko, perilaku kriminalitas, dan peningkatan produktivitas dapat merubah perilaku sosial menjadi lebih baik.^{8,9}

Dukungan keluarga merupakan salah satu faktor penting dalam keberlangsungan pasien dalam mengikuti PTRM. Tidak adanya atau kurangnya dukungan keluarga merupakan salah satu faktor eksternal *drop out* yang berpengaruh dalam mengikuti PTRM. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hikmayani *et al.* yang menyatakan bahwa salah satu penyebab *drop out* dari PTRM yaitu tidak adanya dukungan keluarga.¹³ Menurut Sarasvita *et al.* dan Kelly *et al.*, terdapat tiga buah faktor yang memengaruhi keikutsertaan pasien dalam PTRM. Ketiga faktor tersebut berupa faktor peserta, faktor program, dan faktor sosial. Faktor peserta berupa motivasi dalam mengikuti PTRM. Motivasi pasien dalam mengikuti PTRM dapat dikategorikan menjadi motivasi internal dan eksternal. Faktor program dapat berupa kemudahan cara dan prosedur untuk mengikuti PTRM, tingkat kepuasan terhadap PTRM, petugas PTRM, kemudahan dalam mengakses lokasi PTRM, dan sikap dari petugas PTRM. Faktor sosial dapat berbentuk dukungan keluarga, dukungan teman sebaya, dan dukungan dari lingkungan sekitar.^{14,15} Pasien yang pernah *drop out* dari PTRM akan cenderung mudah untuk kembali menggunakan putaw (*relaps*) bila dibandingkan dengan pasien yang tetap bertahan dalam mengikuti PTRM. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Coviello *et al.* bahwa pasien yang *drop out* dari PTRM akan cenderung mudah untuk *relaps*.¹⁶ Penyebab pasien *drop out* dari PTRM tidak hanya disebabkan 3 faktor tersebut, namun *housing factor* juga berpengaruh terhadap keberlangsungan pasien mengikuti PTRM.

Pasien yang mempunyai tempat tinggal tetap akan cenderung mengikuti PTRM secara berkesinambungan bila dibandingkan dengan pasien yang tidak mempunyai tempat tinggal yang tetap (*homeless*).¹⁷

Hasil analisis korelasi *Pearson* diperoleh nilai korelasi 0,588 dan nilai signifikansi 0,000 (<0,05). Hal ini menunjukkan semakin baik mutu pelayanan PTRM yang diberikan maka semakin baik pengaruh positif yang diberikan terhadap kemanfaatan PTRM.

Kelemahan dalam penelitian yaitu hasil penelitian ini tidak dapat mewakili dampak PTRM terhadap pasien PTRM di daerah lainnya, karena tidak menutup kemungkinan hasil yang diperoleh lebih baik maupun tidak lebih baik dibandingkan di tempat penelitian ini dilakukan. Selain itu, dalam penelitian ini tidak dilakukan pengamatan efek klinis dan efek samping yang terjadi akibat pemberian terapi metadon.¹⁸

Simpulan

Program Terapi Rumatan Metadon (PTRM) memberikan pengaruh terhadap pengurangan penggunaan narkotika, perilaku berisiko, dan tindakan kriminalitas, serta meningkatkan produktivitas peserta PTRM.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Arshanti, Sp.KJ. dan Sani Nurbaeti, S.Farm, Apt., yang telah memberikan evaluasi dan saran dalam penelitian ini. Terima kasih juga disampaikan kepada segenap staf Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta, Puskesmas Gedontengen, Puskesmas Umbulharjo I, dan Puskesmas Banguntapan II yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

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. BNN & Puslitkes. Studi kerugian ekonomi dan sosial akibat narkoba tahun 2008. Depok: Puslitkes UI; 2008.
2. Sudibjo P, Arovah NI, Ambardini RL, Jatmiko A, Budi AS, Nurman HM. Pemberdayaan guru UKS dalam pencegahan masalah penyalahgunaan narkoba dan HIV/AIDS. Yogyakarta: Lembaga Pengabdian Masyarakat UNY; 2010.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan situasi perkembangan HIV&AIDS di Indonesia sampai dengan Juni 2011. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
4. Tait RJ, Ngo H, Hulse G. Mortality in heroin users 3 years after naltrexone implant or methadone maintenance treatment. *J Subst Abus.* 2008;35(2):116–24. doi: 10.1016/j.jsat.2007.08.014
5. Francis P, Black S, Johnson S, Payette T. Evaluation of methadone maintenance treatment services: First voice. Dartmouth, NS: Capital Health, Addiction Prevention and Treatment Services; 2003
6. Büssing A, Girke M, Heckmann C, Schad F, Ostermann T, Kröz M. Validation of the self regulation questionnaire as a measure of health in quality of life research. *Eur J Med Res.* 2009;14(5):223–7. doi:10.1186/2047-783X-14-5-223
7. Tractenberg RE, Yumoto F, Aisen PS, Kaye JA, Mislevy RJ. Using the guttman scale to define and estimate measurement error in items over time: The case of cognitive decline and the meaning of “points lost”. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e30019. doi: 10.1371/journal.pone.0030019
8. Corsi KF, Lehman WK, Booth RE. The effect of methadone maintenance on positive outcomes for opiate injection drug users. *J Subst Abuse Treat.* 2009;37(2):120–6. doi: 10.1016/j.jsat.2008.11.004
9. Liu Y, Li L, Zhang Y, Zhang L, Shen W, Xü H. Assessment of attitudes towards methadone maintenance treatment between heroin users at a compulsory detoxification centre and methadone maintenance clinic in Ningbo, China. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2013;8:29. doi: 10.1186/1747-597X-8-29.
10. Li L, Lin C, Wan D, Zhang L, Lai W. Concurrent heroin use among methadone maintenance clients in China. *Addict Behav.* 2012;37(3):264–8. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.11.004.
11. Baumeister M, Vogel M, Dürsteler-MacFarland KM, Gerhard U, Strasser J, Walter M, et al. Association between methadone dose and concomitant cocaine use in methadone maintenance treatment: A register-based study. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2014;9:46. doi: 10.1186/1747-597X-9-46
12. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schäfer I, Reimer J. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112(3):226–33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.06.013
13. Hikmayani NH, Rahardjo SS, Doewes M. PMH22 correlates of dropout from community-based methadone maintenance treatment program in Indonesia. *Value Health.* 2012;15(4):A85. doi: 10.1016/j.jvahl.2012.03.467
14. Sarasvita R, Tonkin A, Utomo B, Ali R. Predictive factors for treatment retention

- in methadone programs in Indonesia. *J Subst Abuse Treat.* 2012;42(3):239–46. doi: 10.1016/j.jsat.2011.07.009.
15. Kelly SM, O’Grady KE, Mitchell SG, Brown BS, Schwartz RP. Predictors of methadone treatment retention from a multi-site study: A survival analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2011;117(2-3):170–5. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.008.
16. Coviello DM, Zanis DA, Wesnoski SA, Lynch KG, Drapkin M. Characteristics and 9-month outcomes of discharged methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat.* 2011;40(2):165–74. doi: 10.1016/j.jsat.2010.09.007
17. Parpouchi M, Moniruzzaman A, Rezanoff SN, Russolillo A, Somers JM. The effect of housing first on adherence to methadone maintenance treatment. *Int J Drug Policy.* 2018;56:73–80. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.03.012
18. Gutwinski S, Schoofs N, Stuke H, Riemer TG, Wiers CE, BERPohl F. Opioid tolerance in methadone maintenance treatment: Comparison of methadone and levomethadone in long-term treatment. *Harm Reduct J.* 2016;13:7. doi: 10.1186/s12954-016-0095-0.